

Afectación renal en la enfermedad falciforme

K. López Revuelta¹, M.P. Ricard Andrés²

¹ Unidad de Nefrología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid

² Unidad de Hematología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid

Nefrologia 2011;31(5):591-601

doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Feb.10737

RESUMEN

La enfermedad falciforme (EF) es la hemoglobinopatía estructural más frecuente en el mundo. Su afectación renal clínicamente significativa ocurre más frecuentemente en los individuos homocigotos que en los heterocigotos o con hemoglobinopatías mixtas, con la excepción del carcinoma medular renal, que es más frecuente en los portadores del rasgo falciforme. Como en otras manifestaciones de la EF, los fenómenos vasoocclusivos son el principal mecanismo etiopatogénico. Sus manifestaciones más frecuentes son la hematuria macroscópica asintomática, las alteraciones funcionales tubulares y la necrosis papilar. Menos frecuentes, pero de peor pronóstico, son la glomerulopatía que conduce a enfermedad renal crónica y el carcinoma medular renal. Debido a la alta tasa de inmigración en España y a una mayor supervivencia de estos pacientes se espera una prevalencia creciente en nuestro país. En 2009, la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia elaboró las Guías de manejo de la enfermedad falciforme. Este artículo reproduce el capítulo sobre afectación renal actualizado para su difusión en NEFROLOGÍA.

Palabras clave: Enfermedad falciforme. Afectación renal.

INTRODUCCIÓN

La hemoglobina S (HbS) es la hemoglobinopatía estructural más frecuente y más conocida en el mundo. Es la causante de la enfermedad falciforme (EF), grupo de trastornos que incluyen el estado homocigoto y más grave HbSS y las dobles heterocigocías HbSC y HbS β talasemia (β^0 o β^+). Cursa con anemia hemolítica crónica y amplia variedad de eventos vasoocclusivos y sus consecuencias, vasculopatía proliferativa, así como predisposición a infecciones con importante morbilidad y mortalidad temprana, representa una enfermedad cró-

Kidney abnormalities in sickle cell disease

ABSTRACT

Patients with sickle cell disease exhibits numerous kidney structural and functional abnormalities, changes that are seen along the entire length of the nephron. Changes are most marked in patients with homozygous sickle cell anemia, but are also seen in those with compound heterozygous states and the sickle cell trait. The renal features of sickle cell disease include some of the most common reasons for referral to nephrologists, such as hematuria, proteinuria, tubular disturbances and chronic kidney disease. Therapy of these conditions requires specialized knowledge of their distinct pathogenic mechanisms. Spanish Haemathology and Hemotherapy Association has recently published their Clinical Practice Guidelines of SCD management. Renal chapter is reproduced in this article for NEFROLOGÍA diffusion.

Keywords: *Sickle cell disease. Renal features.*

nica con una importante carga económica y psicosocial. El diagnóstico precoz de la EF permite adoptar medidas preventivas necesarias (profilaxis antibiótica y vacunación) que reducen su morbilidad y mortalidad. La afectación renal en la EF comienza en la infancia, siendo su manifestación más común la hematuria (la primera causa en afroamericanos), la necrosis papilar renal y los defectos de la función tubular, todos ellos desencadenados por fenómenos vasoocclusivos. La consecuencia crónica son las glomerulopatías falciformes (albuminuria hasta en un 68% de los adultos con EF) con evolución a insuficiencia renal crónica hasta en un 20% de los pacientes homocigotos¹. Ya que la esperanza de vida de los pacientes con EF se ha incrementado en la última década, la prevalencia de ERC secundaria a EF ha aumentado de forma significativa y constituye un factor independiente de mortalidad para

Correspondencia: Katia López Revuelta

Unidad de Nefrología.

Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid.

klopez@fhacorcon.es

estos pacientes²⁻⁴. El carcinoma medular renal está asociado al rasgo falciforme (HbAS) y con menor frecuencia a la EF.

Se estima una prevalencia global del gen S en el mundo en 30 millones de personas; afecta especialmente a individuos del África tropical y subtropical, Península Arábiga, India, América Central y EE.UU. Las estimaciones epidemiológicas mundiales cifran en unos 300.000-400.000 los nacimientos anuales afectados de enfermedades hereditarias de la hemoglobina (83% EF, 17% síndromes talasémicos)⁵⁻⁷. En EE.UU. existe una prevalencia de portadores heterocigotos del gen HbS del 8% de la población afroamericana y nacen anualmente 1.500 niños homocigotos. La prevalencia de portadores del gen HbS en la población subsahariana se sitúa entre el 15 y el 30%, con EF en el 2-3% de dicha población, calculándose en torno a 180.000 nacidos anualmente afectados de EF en el África subsahariana⁶. Las hemoglobinopatías en América son el resultado de migraciones y mestizaje con otros pueblos. El mercado de esclavos africanos tuvo un impacto decisivo en la presencia de hemoglobinas anormales en el Caribe y América tropical, de forma que en Latinoamérica la prevalencia al nacimiento de anemia falciforme es de 0,16‰, y de 6,1-18% la frecuencia de portadores del gen HbS en población de origen africano de países del Caribe.

Desde el año 2000, España ha presentado una de las mayores tasas de inmigración del mundo. Según datos de diciembre de 2010⁸, el 12,2% de los residentes en España son extranjeros, el 44,22% latinoamericanos y el 39% africanos. De ahí el aumento

progresivo de la incidencia de hemoglobinopatías en España, junto a la creciente natalidad del colectivo inmigrante, que ya en 2005 superaba el 15% en las Comunidades Autónomas del nordeste, centro y este de la península. Según datos del Programa de Prevención de Minusvalías en Recién Nacidos de la Comunidad de Madrid (CAM), que incluye el cribado universal de hemoglobinopatías desde mayo de 2003, se ha observado un aumento progresivo en la prevalencia las mismas, desde un 5,13% en 2004 a un 6,17 en 2005, con una prevalencia global de 5,57% para la serie 2003-2005 (comunicación personal). Sin duda, esto se debe al aumento de inmigración desde países de riesgo recibida en los últimos años y su natalidad en nuestro país (el 74,21% del total de extranjeros nacidos en España son de origen africano, especialmente marroquíes, con el 59,13% de nacidos en España)⁸.

Ante la escasa experiencia clínica en nuestro país y los recientes avances en el tratamiento de la enfermedad (tratamiento con hidroxiurea [HU], tratamiento de complicaciones de riesgo vital como accidentes cerebrovasculares y síndrome torácico agudo, trasplante de progenitores hemopoyéticos, programas transfusionales y de tratamiento quelante) que mejoran la calidad de vida y prolongan la supervivencia media de los pacientes, el Grupo de Eritropatología de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia ha tenido la iniciativa de elaborar una guía de tratamiento de la EF que ha sido recientemente publicada⁹. En este artículo reproducimos el capítulo sobre afectación renal para su difusión en NEFROLOGÍA. En la tabla 1 se resumen las distintas manifestaciones de la EF a nivel renal.

Tabla 1. Manifestaciones renales de la enfermedad falciforme

Tipo de manifestación renal	Comentarios
Alteraciones funcionales de la nefrona distal: - Hipostenuria - Acidosis tubular renal distal	No debida a anemia
Función tubular proximal supranormal: - Reabsorción aumentada de sodio - Reabsorción aumentada de fosfatos - Secreción aumentada de uratos - Reabsorción aumentada de β2-microglobulina	Sin significación patológica No requiere tratamiento adicional Precaución con el uso de retenedores de potasio, AINE
Hematuria	La manifestación más frecuente 80% procede de riñón izquierdo
Necrosis papilar renal	Aparece en un 30-40% de los homocigotos Coexiste frecuentemente con infección urinaria
Glomerulopatía falciforme: Albuminuria-proteinuria-insuficiencia renal	Su prevalencia aumenta con la edad La estimación de FG mediante fórmulas para cribado de ERC en la EF no es recomendable hasta que FG <35-40 ml/min/1,73 m ² Útiles los inhibidores del SRAA
Fracaso renal agudo	Plurietiológico
Hipertensión arterial	Prevalencia menor que en la población general Tratar en rango de prehipertensión
Carcinoma medular renal	Detección obligada en hematuria macroscópica

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ERC: enfermedad renal crónica; EF: enfermedad falciforme; FG: filtrado glomerular.

HEMATURIA Y NECROSIS PAPILAR RENAL

Hematuria asintomática

Es la manifestación más frecuente en la EF. Puede ser microscópica o más a menudo macroscópica y autolimitada. Frecuentemente es unilateral, procedente del riñón izquierdo por la mayor longitud de la vena renal izquierda y su localización anatómica que por compresión entre la aorta y la arteria mesentérica superior estaría sometida a una mayor presión venosa con hipoxia relativa en la médula renal que favorece la falciformación. Puede producirse a cualquier edad y se ha descrito sobre todo en el rasgo falciforme (HbAS, mucho más frecuente que la forma homocigota HbSS).

Necrosis papilar renal e infartos renales

Son también una complicación común de la EF, con una prevalencia estimada entre un 30-40% de los pacientes HbSS homocigotos¹⁰. Su presentación clínica varía desde hematuria macroscópica asintomática (no siempre presente) hasta un cuadro agudo acompañado de dolor, fiebre e incluso fracaso renal agudo (FRA) obstructivo. Sin embargo, se ha reportado una frecuencia similar de necrosis papilar renal (NPR) en individuos sintomáticos y asintomáticos (65 y 62%, respectivamente)¹¹. A menudo coexiste con infección del tracto urinario (61,5%), por lo que se considera un factor favorecedor o modificador de riesgo.

Anatomía patológica

Los cambios histológicos que suelen estar presentes en la hematuria aislada son relativamente menores y primariamente se produce una congestión medular. Los *vasa recta*, tras la fase inicial de dilatación y congestión, quedan destruidos dentro de áreas de fibrosis. Las papilas son dependientes de los *vasa recta*, de forma que tras la destrucción de éstos se producen pequeños infartos focales repetidos de las papilas. La NPR subsiguiente es un proceso focal, y algunos túbulos colectores sobreviven dentro de un área difusa de fibrosis. Los cambios más importantes en la médula renal afectan a la médula interna y a las papilas, cambios todos ellos que resultan en disfunción predominante de los túbulos colectores de las nefronas yuxtamedulares.

Etiopatogenia

La hematuria es probablemente consecuencia de la falciformación en la médula renal combinada con obstrucción vascular y extravasación de hematíes. El ambiente medular es proclive por naturaleza a la falciformación por su presión parcial de O₂ de 35-40 mmHg, por debajo del umbral de falciformación (45 mmHg), además de su elevada osmolaridad

que deshidrata los hematíes concentrando la HbS y de su pH ácido que aumenta la probabilidad de falciformación.

Diagnóstico

La hematuria macroscópica continuada o persistente en un paciente con EF o con rasgo falciforme (HbAS) suele representar una crisis falciforme renal. Sin embargo, deben excluirse otras causas de hematuria tratables más graves, como el carcinoma medular renal. Si existe dolor intenso el diagnóstico diferencial es más amplio, especialmente con crisis renoureteral (por litiasis o papila renal) o infarto renal. La hematuria puede ser asintomática o aparecer dolor lumbar moderado que si es unilateral suele indicar la localización del sangrado.

Para el diagnóstico de NPR es muy importante la sospecha clínica. La ecografía renal es la técnica de elección para su detección y diagnóstico diferencial con la litiasis o el carcinoma medular renal. El hallazgo más precoz de la NPR es una ecogenicidad aumentada de las pirámides medulares (la zona más interna medular), lo que en ausencia de hipercalcemia en un paciente con EF y hematuria sugiere NPR. Posteriormente puede aparecer la calcificación de las pirámides medulares con un patrón típico de sombra «en guinalda» que rodea la pelvis renal o defecto de ecogenicidad en alguna pirámide por desprendimiento de la papila. La urografía intravenosa que debe evitarse en estos pacientes por el riesgo elevado de nefrotoxicidad por contrastes yodados, demostraba en las series originales de EF un 39% de deformidad calicial del tipo *clubbing* o abombamiento, no acompañado de cicatrización cortical como la observada en la pielonefritis crónica. En casos dudosos puede recurrirse a la TC helicoidal, que es más sensible que la ecografía para detectar precozmente NPR, así como carcinoma medular renal, siempre utilizando medidas profilácticas para la nefrotoxicidad por contrastes yodados, fundamentalmente expansión de volumen.

Tratamiento

En cuanto a las medidas terapéuticas que deben tomarse, dada la patología generalmente benigna y autolimitada de la hematuria falciforme, es apropiado su tratamiento conservador con reposo en cama para evitar el desprendimiento de los microtrombos.

Es aconsejable mantener una diuresis forzada (objetivo 4 l/1,73 m² diarios) mediante hidratación, preferiblemente con sueros hipotónicos y el uso de diuréticos tiazídicos o del asa. Esta medida disminuiría la osmolaridad medular y podría disminuir la falciformación en los *vasa recta*. Además, ayuda a eliminar los coágulos de la vía urinaria. Se debe evitar la expansión de volumen con suero fisiológico, ya que sería inefectiva para disminuir la osmolaridad plasmática y con las transfusiones puede aumentar el riesgo de insuficiencia cardíaca.

La administración combinada con vasopresina es defendida por algunos autores, ya que induciría la hidratación de los hemáties disminuyendo la concentración de HbSS y, por tanto, la falciformación¹².

También se recomienda la alcalinización, potencialmente útil para aumentar la afinidad de la Hb por el O₂ y reducir la falciformación, además de disminuir la toxicidad tubular de la hemoglobinuria, aunque no ha demostrado su eficacia como medida terapéutica.

El uso de ácido ε-aminocaproico quedaría reservado para aquellos casos en los que las medidas anteriores hubieran fallado y requiere mucha precaución por el riesgo de trombosis.

En casos aislados de hematuria severa, refractaria a las medidas anteriores, podría requerirse la localización arteriográfica y embolización selectiva del segmento renal afectado que obviaría la nefrectomía.

En cualquier caso, el tratamiento de la hematuria debe realizarse como parte del tratamiento general de la EF, principalmente con hidroxiurea (HU), que ha demostrado su eficacia tanto en el niño como en el adulto en la reducción de la incidencia de las crisis con un perfil de seguridad aceptable¹³. El uso de antioxidantes como el ácido ascórbico podría proteger frente al daño oxidativo de la HU y aumentar su seguridad.

DEFECTOS TUBULARES FUNCIONALES

Alteraciones funcionales de la nefrona distal

1. *Hipostenuria*. El defecto en la concentración urinaria o hipostenuria es la anomalía tubular más precoz en la EF, así como la más frecuente. La concentración de orina máxima que pueden alcanzar estos pacientes es de 400-450 mOsm/kg. Esta alteración generalmente no tiene repercusión clínica. En los individuos homocigotos puede aparecer en edad muy temprana y se manifiesta como enuresis y un mayor riesgo de deshidratación que puede sobrevenir en el caso de que coexistan pérdidas extrarrenales o aporte insuficiente si no es posible la ingesta. Puede ser reversible en menores de 10 años de edad con transfusión sanguínea.

En edad más avanzada, generalmente a partir de los 15 años, los fenómenos de microtrombosis de los *vasa recta* condicionan una pérdida progresiva de los mismos, con obliteración y tortuosidad de los restantes, apreciable por técnicas angiográficas y fibrosis de la médula renal. En este caso estaríamos ante una diabetes insípida nefrogénica irreversible cuyas manifestaciones clínicas habituales son nicturia, poliuria y polidipsia.

2. *Acidosis tubular distal*. La anomalía más incipiente es una acidosis tubular distal incompleta que acompaña a la hipostenuria. La aparición de hiperpotasemia es rara a no ser que concurren circunstancias que afecten a los meca-

nismos compensatorios renales como la administración concomitante de antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, β-bloqueantes o insuficiencia renal.

Función tubular proximal supranormal

La función del túbulo proximal en la EF está alterada de manera que existe una reabsorción aumentada de sodio y una disminución de su excreción urinaria por lo que la respuesta a los diuréticos del asa está disminuida o abolida. Estas alteraciones podrían ser adaptativas para compensar la incapacidad medular para reabsorber agua y sodio. La reabsorción proximal de fosfato que generalmente acompaña a la reabsorción de sodio está también aumentada, por lo que puede existir hiperfosfatemia, sobre todo en presencia de una sobrecarga de fosfato como en la hemólisis. Ya que la secreción tubular de creatinina (cr) está preservada, la determinación de cr sérica y el aclaramiento de cr (Ccr) sobrestiman el filtrado glomerular (FG). Se han observado diferencias de hasta un 30% en la estimación de FG mediante aclaramiento de inulina y Ccr en estos casos.

La secreción de ácido úrico está aumentada posiblemente como mecanismo adaptativo a un aumento en su generación condicionado por la hemólisis, por lo que suele coexistir con niveles séricos elevados y riesgo de gota úrica. También está descrito un incremento en la reabsorción de β2-microglobulina con el consiguiente aumento en sus niveles séricos.

Etiopatogenia

Para concentrar la orina es necesario un tubo colector intacto en proximidad estrecha con los *vasa recta* medulares. Las nefronas yuxtamedulares son las más implicadas en los mecanismos de concentración urinaria, ya que sus túbulos colectores llegan a las zonas más profundas de la médula renal. Si el sodio reabsorbido no puede ser lavado por la circulación de los *vasa recta* esta reabsorción se ve afectada. Ya que la falciformación, como hemos explicado anteriormente, se produce inicialmente en los *vasa recta* donde el medio es altamente hipertónico, ácido y con hipoxia relativa, la obliteración de éstos altera los mecanismos de contracorriente medulares impidiendo la reabsorción de agua libre y conduce a la congestión medular.

Sin embargo, la capacidad de dilución urinaria se mantiene intacta, así como la secreción de ADH por la preservación de la porción superficial de las asas de Henle de las nefronas corticales, irrigadas por los capilares peritubulares.

La excreción de ácido requiere un gradiente de protones desde el ápex celular tubular a la luz y se lleva a cabo en el tubo colector. Aunque se desconoce el mecanismo etiopatogénico exacto de la acidosis tubular renal distal que puede verse en

los pacientes con EF, se cree que el daño de la vascularización medular renal y la hipoxia secundaria puede afectar al aporte energético suficiente para mantener el gradiente electroquímico y de hidrogeniones en los túbulos colectores. Ya que el daño protagonista en la EF ocurre en el segmento más profundo del asa de Henle es muy raro que exista un defecto severo de la acidificación urinaria en la EF y por eso la acidosis es incompleta. Sin embargo, pueden verse trastornos en la acidificación y excreción de potasio tras la administración de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), betabloqueantes o diuréticos ahorradores de potasio, o bien cuando existe insuficiencia renal.

En cuanto a la función tubular proximal supranormal, el mecanismo etiopatogénico apuntado por algunos autores¹⁴ sería la liberación de prostaglandinas estimulada por la isquemia en la médula renal. Se ha observado un efecto inhibitorio en la reabsorción proximal de sodio por la indometacina mayor en pacientes con EF que en pacientes sin EF¹⁵. La inhibición de prostaglandinas reestablece a la normalidad la reabsorción proximal de sodio incrementada en la EF que es responsable de la disminución en la respuesta natriurética a los diuréticos del asa observada en estos pacientes. Por otra parte, los niveles aumentados de prostaciclina y prostaglandina E₂ encontrados en pacientes con EF¹³ podrían mediar, al menos en parte, la secreción de renina plasmática y de síntesis de aldosterona (se han encontrado niveles de renina plasmática elevados en pacientes con EF)¹⁶, aunque la tendencia a hiperpotasemia es fundamentalmente independiente de aldosterona.

Diagnóstico

Los pacientes con EF e hipostenuria alcanzan una osmolaridad máxima urinaria 400-450 mOsm/kg tras 8-10 h de sed en comparación con 900-1.200 mOsm/kg en sujetos normales. Además, no responde a vasopresina.

La acidosis tubular renal distal incompleta se pondría de manifiesto tras sobrecarga con cloruro amónico que conseguiría una acidificación urinaria disminuida (pH 5,8 frente a 5,1) en sujetos normales a pesar de una excreción de amonio normal. La acidez titulable por tanto está reducida en estos sujetos.

La afectación y desestructuración de los *vasa recta* tanto en el rasgo falciforme como más severo en la EF puede evidenciarse mediante técnicas angiográficas (figura 1).

Tratamiento

La mayoría de los defectos tubulares en los pacientes con EF no requieren medidas terapéuticas adicionales al tratamiento sintomático en circunstancias patológicas precipitadoras bien de deshidratación o por el contrario de sobrecarga de volumen según la alteración funcional predominante.

Es aconsejable por tanto establecer medidas preventivas en estos casos así como tener precaución con el uso de fármacos favorecedores de hiperpotasemia como los betabloqueantes, inhibidores de la ciclooxigenasa 2, o inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y evitar nefrotóxicos especialmente en aquellos pacientes con hipostenuria.

GLOMERULOPATÍA FALCIFORME

Los pacientes con EF pueden desarrollar proteinuria e insuficiencia renal que progresa a enfermedad renal crónica (ERC) terminal. La afectación renal responsable es una glomerulopatía cuyo marcador inicial es la albuminuria. Su prevalencia aumenta con la edad, de forma que entre los 3 y 20 años se ha descrito albuminuria en un 21,3%¹⁷ a un 28%¹⁸ de los casos, de los cuales un 10,5% progresan a proteinuria en un tiempo de seguimiento de 20 meses que en la mayoría de los casos (72%) conduce con el paso de los años a insuficiencia renal, aunque estas series son retrospectivas. Según un estudio transversal realizado a 90 niños, la prehipertensión e hipertensión, así como el grado de anemia, se asocian de forma independiente con la presencia de albuminuria¹⁹. Se necesitan estudios prospectivos que determinen la relación causal de estos hallazgos, así como el beneficio potencial de su tratamiento sobre el desarrollo de albuminuria.

En un estudio prospectivo reciente en 300 adultos entre 20 y 70 años de edad¹ se ha encontrado una prevalencia de albuminuria de un 68% (26% proteinuria) en individuos homocigotos frente a un 32% (10% proteinuria) en heterocigotos. En esta misma serie, un 21% de los pacientes presentaban insuficiencia renal mediante estimación por fórmula de Cockcroft-Gault. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en este tipo de afectación glomerular la cr sérica e incluso la estimación de FG partiendo de su valor, parámetro para estadiar la ERC según la clasificación vigente²⁰, no serían útiles en la EF hasta fases avanzadas de enfermedad (FG <30-40 ml/min/1,73 m²)²¹, ya que la secreción tubular de cr se mantiene intacta con FG afectado, como hemos explicado anteriormente. Cuando aparece la albuminuria en los pacientes con EF existe una disminución significativa del coeficiente de ultrafiltración glomerular comparado con pacientes con EF sin albuminuria, incluso en aquellos con FG preservado, indicando que la albuminuria es un marcador muy sensible de daño glomerular establecido en la EF y no como ocurre en otras nefropatías como por ejemplo en la diabetes tipo 2. Por esta razón algunos autores¹⁵ han recomendado la determinación plasmática de cistatina C como mejor aproximación al FG que las derivadas de la cr sérica, aunque se necesitan estudios más amplios que lo confirmen.

Aunque la proteinuria puede alcanzar rango nefrótico su incremento es gradual con la edad y por tanto su curso clínico es diferente a la instauración brusca de síndrome nefrótico de la glomerulosclerosis segmentaria y focal (GESF) idiopática o la glomerulonefritis de cambios mínimos.

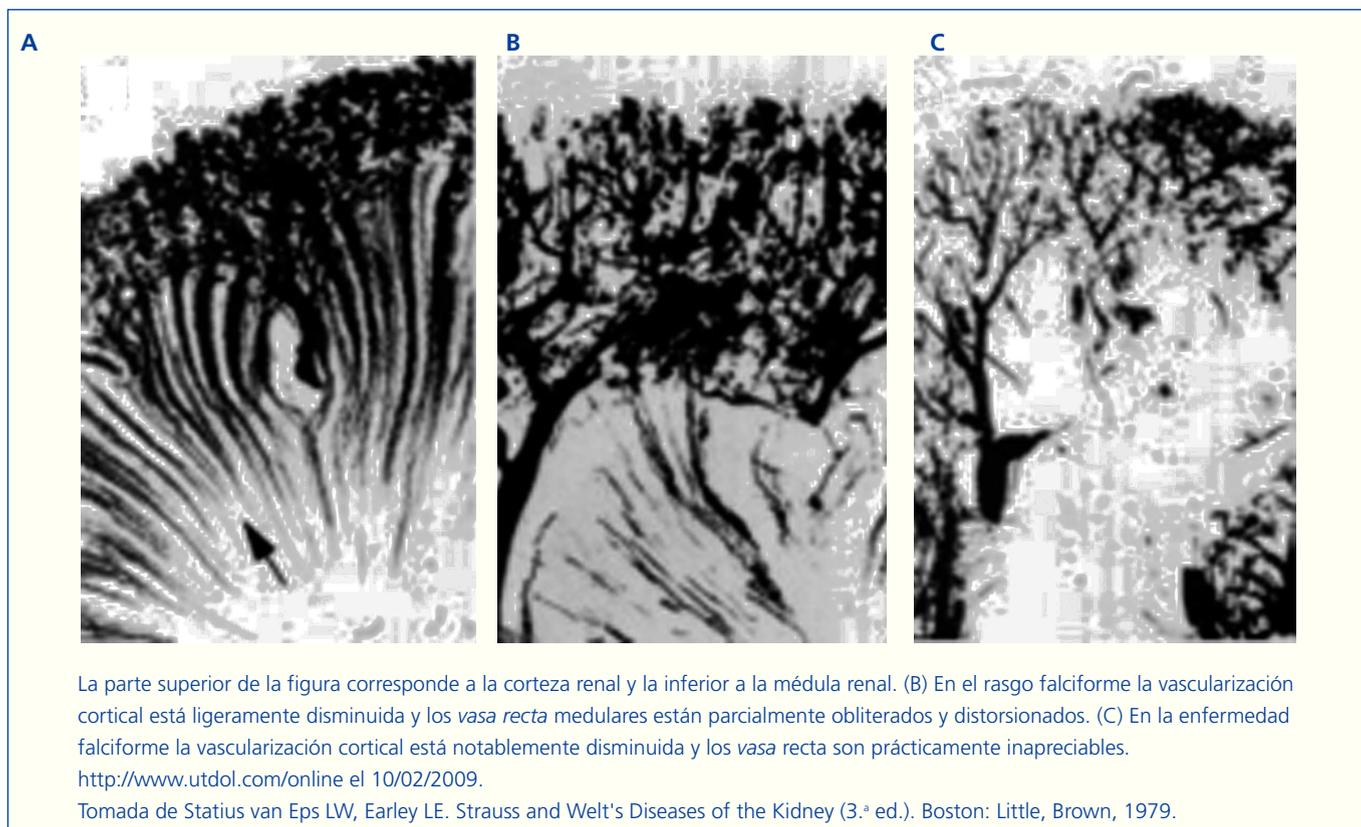


Figura 1. Arteriografía de un sujeto normal (A), con rasgo falciforme (B) y con enfermedad falciforme (C).

La proteinuria se asocia a mayor anemia, hemólisis y reticulocitosis²² y también se ha relacionado con la incidencia de crisis dolorosas, colelitiasis, síndrome torácico agudo y accidente vascular cerebral (ACVA). Es más prevalente con cuatro genes α -globina intactos, y menos entre los α -talasémicos, con prevalencias del 40% en adultos HbSS sin α -talasemia y de sólo el 13% en los adultos HbSS con α -talasemia. Además, la tensión arterial (TA) media es superior con cuatro genes α -globina intactos que en los α -talasémicos²³.

La prevalencia de hipertensión arterial (HTA) en la ERC de la EF es notablemente menor que en otras causas de ERC¹⁷, lo que se comenta posteriormente.

Anatomía patológica

Existen cuatro tipos de glomerulopatía descritos en la EF, la GESF, la glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP), la glomerulopatía específica de la EF (GEF) y la microangiopatía trombótica (MAT)²⁴. Independientemente de la lesión glomerular encontrada, en todas las biopsias renales de pacientes con EF los glomerulos se encuentran hipertrofiados, con capilares distendidos por los eritrocitos falciformes, lo que se describe como GEF, también encontrada en sujetos con EF sin evidencia clínica de ERC. Un hallazgo casi universal son los depósitos de hemosiderina en las células

tubulares. La glomerulopatía más frecuente es la GESF^{24,25}, que se ha referido en un 39 % de las biopsias renales realizadas a 18 pacientes con EF y proteinuria y/o insuficiencia renal, hasta ahora la serie más amplia recientemente publicada²⁴. De acuerdo con la clasificación de Columbia pueden verse la formas NOS, tip, perihiliar o colapsante, así como formas mixtas²⁴. Frecuentemente existe fibrosis intersticial con atrofia tubular adyacente a los glomerulos esclerosados. Ya que afecta preferentemente a los glomerulos yuxtamedulares que están vascularizados por los *vasa recta*, suele acompañarse de fibrosis medular prominente. Tanto la inmunofluorescencia como la microscopia electrónica evidencian la ausencia de depósitos inmunes. En una menor proporción de casos se encuentra esclerosis glomerular global²⁶. También se han descrito infartos corticales focales.

El segundo tipo en frecuencia es la GNMP, que fue la primera afectación glomerular reportada originalmente en la EF. Aunque se ha asociado a nefropatía por VHC y VIH, ninguno de los cinco casos descritos en la serie de Maigne, et al.²⁴ puede ser atribuible a esta asociación. La inmunofluorescencia indirecta puede demostrar depósitos inmunes predominantes en la pared capilar de IgG, IgM, IgA, C3 y C1q. En la mayoría de los casos existe fibrosis intersticial.

Lesiones características de MAT son evidentes en un 17% de los casos acompañados de algún grado de fibrosis intersticial.²⁴

Etiopatogenia

Se cree que el mecanismo inicial para el desarrollo de glomerulopatía sería la hiperfiltración o aumento de FG, común en los pacientes con EF, especialmente en niños¹⁴. Además, el flujo plasmático renal está aumentado incluso más que el FG, por lo que la fracción de filtración está disminuida en el paciente con EF en comparación con sujetos normales¹⁵. Una explicación para este hallazgo sería que el aumento del flujo plasmático cortical causado por el efecto vasodilatador de las prostaglandinas podría disminuir la eficacia de la difusión por la velocidad del flujo aumentada (la inhibición de las prostaglandinas restablece a la normalidad el flujo plasmático renal y la fracción de filtración). Sin embargo, la hiperfiltración en la EF no sólo se asocia con cambios hemodinámicos sino que la permeabilidad glomerular y el coeficiente de filtración glomerular (Kf) también están aumentados²⁷. Se especula que el incremento en el tráfico transglomerular de macromoléculas asociado con los defectos en la barrera podocitaria condicionados por la hipertrofia glomerular podrían desempeñar un papel en la etiopatogenia de la glomeruloesclerosis asociada a la EF²⁷, de forma similar a lo que ocurre en la diabetes mellitus no insulino dependiente²⁸.

La hipertrofia glomerular que es un hallazgo constante en la EF, al menos en parte podría ser secundaria a la anemia crónica (concordante con una menor prevalencia de daño renal en pacientes con otros tipos de EF menos anémicos como HbSC). Sin embargo, la proteinuria no es universal en la EF ni se relaciona con el número ni severidad de las crisis, por lo que otros factores deben estar implicados.

La hiperfiltración, la hipertrofia glomerular y la GESF no son necesariamente secuenciales ni causales. Algún mecanismo común podría actuar en las tres condiciones como factores de crecimiento y citocinas inflamatorias. La GESF podría ser la causa y no consecuencia de la fibrosis intersticial que podría obstruir las arteriolas eferentes incrementando la presión intraglomerular, resultando en esclerosis glomerular.

Ya hemos comentado el papel protector de la α -talasemia frente al desarrollo de glomerulopatía falciforme, más prevalente con cuatro genes α -globina intactos, no relacionado con el grado de anemia. Se apunta la mejor reología y disminución de la adhesividad eritrocitaria asociada que supondrían menor efecto lesivo sobre el endotelio y, por ende, menor daño orgánico²¹.

Otros genes podrían estar implicados en el desarrollo de ERC en la EF. Recientemente se ha demostrado que el haplotipo del gen MYH9 se asocia a ERC por estar involucrado en la disfunción podocitaria debido a defectos en la estructura de la miosina IIA²⁹. Este gen se da con frecuencias muy elevadas ($\geq 60\%$) en afroamericanos y subsaharianos, poblaciones en las que además es particularmente frecuente la EF. A día de hoy, en la bibliografía científica no existe evidencia de que se haya investigado el papel que desempeñan las mutaciones del gen MYH9 como moduladoras de la expresión fenotípica

de la EF. En un estudio recientemente publicado sobre moduladores genéticos de la severidad de la EF realizado a 1.265 pacientes del Cooperative Study of Sickle Cell Disease no se menciona el gen MYH9³⁰.

Diagnóstico

Los pacientes con EF deben ser considerados como pacientes de riesgo de ERC y en ellos determinar periódicamente (mínimo una vez al año) la ratio albúmina/cr en orina (RACu) para su detección en la edad infantil, por ejemplo a partir de los 7 años, particularmente en los pacientes con EF más grave.

Es recomendable determinar preferiblemente en primera orina de la mañana. En los casos en los que el RACu es positivo confirmar con una segunda determinación. Los criterios de positividad para albuminuria (RACu ≥ 30 mg/g) y proteinuria (RACu ≥ 300 mg/g) son los vigentes para ERC¹⁸.

En los casos de albuminuria positiva recomendamos determinación de cistatina C plasmática o la medición de FG mediante estudios isotópicos (⁹⁹Tm-DTPA, ¹²⁵I-iotalamato) para valorar el FG. La estimación de éste mediante fórmulas recomendada por guías internacionales para cribado de ERC no es recomendable en la EF hasta que existe una afectación importante del FG $< 35-40$ ml/min/1,73 m².

Debe testarse la seropositividad para virus de la hepatitis y VIH por la elevada prevalencia en pacientes con EF y su asociación con glomerulopatías.

Debe plantearse biopsia renal en casos de síndrome nefrótico de rápida instauración o enfermedad renal rápidamente progresiva.

Tratamiento

Se recomienda seguir la evolución de los pacientes con albuminuria y tratar al menos a los enfermos con proteinuria, por su mayor probabilidad de deterioro de la función renal. La nefropatía falciforme, al igual que otras glomerulopatías proteinúricas, probablemente es modificable con medidas que frenan su progresión, esto es, bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Existe más evidencia con los IECA, que han demostrado reducir la proteinuria en adultos y en niños con EF^{16,26}. El uso de estos fármacos conlleva más riesgo de hipotensión en los pacientes con EF debido a la hemólisis, por lo que estarían especialmente recomendadas las medidas preventivas y la monitorización de los niveles de potasio e incluso la suspensión del tratamiento en las crisis hemolíticas²⁶.

Es posible que la HU o el tratamiento transfusional tengan cierto papel protector, especialmente por la importancia de la anemia y la hemólisis como factores de riesgo de enfermedad renal. Se ha señalado que el tratamiento con HU en

niños previene el desarrollo de proteinuria e incluso disminuye la tasa de albuminuria¹⁶. El fármaco mejora la anemia y la reología eritrocitaria, disminuye la leucocitosis y modula la expresión de moléculas de adhesión. El uso combinado de IECA y HU puede prevenir la progresión de la microalbuminuria a proteinuria franca³¹, si bien su efecto sobre la prevención de insuficiencia renal no ha sido evaluado.

Steinberg, et al.³² han publicado recientemente los resultados sobre el seguimiento a largo plazo de 299 pacientes incluidos en el Multicenter Study of Hidroxyurea in sickle cell Anemia seguidos durante 17,5 años. Estos autores encuentran una prevalencia global de ERC del 17,4%, desde un 19% en los pacientes que recibieron HU durante un período acumulado inferior a cinco años a un 5% en los tratados con HU 15 años o más. Dada la seguridad y disminución de la mortalidad observada en los grupos de tratamiento prolongado con HU señalan que la ERC podría constituir uno de los criterios expandidos para la indicación de tratamiento con HU en pacientes con EF sin eventos vasooclusivos frecuentes³².

FRACASO RENAL AGUDO

El fracaso renal agudo (FRA) no es raro en la EF, se ha estimado que un 10% de los pacientes que requieren ingreso hospitalario duplican al menos la cifra de *cr* sérica y puede deberse a distintas etiologías que a menudo coexisten. El factor precipitante más frecuente es la depleción de volumen. El uso de AINE probablemente es responsable al menos en parte de muchos episodios de fracaso renal agudo por inhibir los mecanismos compensadores renales mediados por prostaglandinas ya comentados. Suele asociarse con infecciones, rabiomíolisis y anemización (promedio de Hb 6,4 g/d frente a Hb 8,7 g/dl de los enfermos sin elevación aguda de la cifra de *cr*). La mayoría de los pacientes sobreviven y recuperan la función renal³³.

La incidencia de FRA durante las crisis agudas vasooclusivas es baja (4,3%) y parece relacionarse con la severidad de las mismas, un 13,6% en el síndrome torácico agudo severo. Parece estar limitado a pacientes con hipertensión pulmonar (HTP) por lo que se sugiere que la congestión venosa podría estar implicada como fenómeno patogénico³⁴. En el caso de que exista fallo agudo de al menos dos sistemas mayores (riñón, corazón, pulmón, etc.) durante una crisis aguda vasooclusiva dolorosa se trataría de un fracaso multiorgánico. En estos casos puede estar indicado el intercambio de hemafés de forma individualizada según se establece en las guías americanas sobre aféresis terapéutica³⁵.

Puede producirse un FRA obstructivo por necrosis papilar o hematuria macroscópica.

En sujetos con rasgo falciforme (HbAS) se ha descrito FRA asociado a rabiomíolisis y coagulación intravascular diseminada tras un entrenamiento militar riguroso.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Los pacientes con enfermedad falciforme tienen niveles de tensión arterial (TA) menor que controles afroamericanos sanos ajustando por edad, no así los sujetos con rasgo falciforme que presentan cifras de TA similares¹⁷. Se ha estimado una prevalencia de HTA menor que en la población general (2-6% frente al 28%, respectivamente).

Los mecanismos etiopatogénicos potenciales son la obstrucción de los *vasa recta* y la isquemia reiterada en la médula renal, implicados en la hipostenuria, así como el menor índice de masa corporal y la menor rigidez arterial descritos en estos pacientes. Existen estudios recientes que sugieren disfunción endotelial y vasculopatía sistémica asociada con reducción de la biodisponibilidad del óxido nítrico en los pacientes con EF. Incluso dentro del rango de TA normal la aparición de ACVA³⁶ se ha asociado con cifras de TA sistólica de 120-139 mmHg o diastólica de 70-89 mmHg, lo que definiría la categoría de HTA sistémica relativa en pacientes con EF, asociada también con mayor riesgo de HTP y disfunción renal³⁷.

La asociación entre HTP y cifras más elevadas de TA en los adultos con EF apoya la posibilidad de un mecanismo fisiopatológico común a ambos problemas. Además, la HTA contribuye a la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, que ha demostrado ser un factor predictivo independiente de muerte en los pacientes con EF. Incluso aumentos leves de presión arterial pulmonar son mal tolerados por el paciente con enfermedad falciforme, lo que podría extrapolarse a la HTA.

Por todas estas evidencias, se postula la posible indicación de instaurar tratamiento antihipertensivo en la categoría de prehipertensión³⁶ (TA sistólica 130-139 mmHg o diastólica 80-89 mmHg) o incluso antes en los pacientes con EF debido al riesgo de daño en órganos diana (corazón, pulmón, riñón). Sería una condición a añadir a las seis situaciones que recoge el séptimo informe del la Joint National Committee³⁸ con indicación de tratamiento antihipertensivo en fase de prehipertensión: insuficiencia cardíaca, postinfarto de miocardio, riesgo elevado de enfermedad coronaria, diabetes mellitus, ERC y prevención de la recurrencia de ACVA, aunque se necesitan ensayos clínicos para establecer las guías de tratamiento y objetivos de TA en los pacientes con EF.

Debido a los mecanismos etiopatogénicos apuntados en la ERC de la EF y a extrapolación de otras glomerulopatías, los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona serían de elección en el tratamiento de la pre-HTA en la EF con albuminuria o HTP. En el caso de HTA se mantendría esta recomendación con las medidas para evitar la hiperpotasemia, en especial las referidas a la asociación de varios fármacos retenedores de potasio, ya comentadas anteriormente.

Recomendamos especial precaución en el uso de diuréticos porque la deshidratación puede precipitar las crisis vasooclusivas y debemos recordar, además, la predisposición a ésta por la hipostenuria casi universal en los pacientes con EF.

CARCINOMA MEDULAR RENAL

El carcinoma medular renal es raro, de muy mal pronóstico y descrito casi exclusivamente en la población negra con rasgo falciforme y menos frecuente en la EF. Aparece en la mayoría de los casos antes de los 20 años de edad, con una mayor incidencia en el sexo masculino. Se sugiere una predisposición genética y se distingue del carcinoma de tubo colector por determinados marcadores, incluyendo un factor inducible por hipoxia. La hipoxia medular en la EF puede promover su desarrollo.

Su presentación clínica habitual es hematuria macroscópica, dolor lumbar y masa abdominal y/o síndrome constitucional. Es frecuente la existencia de metástasis en el momento del diagnóstico, por lo que la extirpación del tumor no es curativa. La supervivencia tras el diagnóstico no supera los 6-12 meses.

La aparición de hematuria macroscópica debe alertar su posibilidad diagnóstica en el niño con rasgo falciforme o EF, por lo que debe descartarse mediante tomografía computarizada (TC) en estas situaciones.

INFECCIONES URINARIAS

Los pacientes con EF pueden tener afectada la inmunidad humoral debido a los infartos esplénicos, lo que les predispone a infecciones por bacterias encapsuladas, entre ellas las infecciones urinarias (ITU). Debe prestarse especial atención a su aparición en la gestación y ya se ha mencionado que pueden contribuir a la NPR.

Al igual que otras infecciones, las ITU pueden precipitar una crisis falciforme, lo que debe alertar en el niño por la mayor frecuencia de ITU asintomáticas.

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADA

La EF constituye menos del 1% de los pacientes que inician TRS en EE.UU.³⁹.

En este trabajo se han revisado las distintas manifestaciones renales de la EF, sus mecanismos fisiopatológicos, factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento. Ya se ha comentado la frecuencia de ERC en los pacientes con EF adultos y niños, casi siempre secundaria a glomerulopatía falciforme. En principio, cualquier avance en el tratamiento de la EF que limite la frecuencia y gravedad de la falciformación afectaría beneficiosamente las consecuencias renales de la EF. En este apar-

tado comentaremos las particularidades del tratamiento de la ERC estadios 3b-5 en la EF.

La anemia en la EF con ERC suele ser multifactorial, por disminución de la eritropoyesis y hemólisis, pero también es muy frecuente un componente ferropénico por pérdidas gastrointestinales. Por lo tanto, su tratamiento debe contemplar estos aspectos para instaurar el adecuado.

El tratamiento se basaría en el uso de transfusiones y/o agentes estimuladores de la eritropoyesis solos o en combinación con HU⁴⁰, aunque la utilidad del tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis no está establecida. Tampoco lo está el nivel objetivo de hemoglobina, aunque en general se recomienda no corregir por encima de valores de hemoglobina de 10 g/dl y en la fase de corrección evitar incrementos de hematocrito superiores a un 1-2% semanal, pues niveles superiores de hemoglobina o una corrección más rápida pueden precipitar crisis vasooclusivas.

La HU es de eliminación renal, por lo que debe ajustarse su dosis en insuficiencia renal.

Diálisis

En un estudio usando datos del registro americano USRDS sobre 397 pacientes incidentes en diálisis con EF⁴¹, la mortalidad global a los dos años era similar a la de los pacientes ERC terminal (ERCT) sin EF (33 y 37%, respectivamente). Sin embargo, los pacientes con EF tenían una edad mucho menor al inicio del tratamiento renal sustitutivo (edad media 40 frente a 60 años). Ajustando por edad, los pacientes con EF demostraban una supervivencia menor que los pacientes sin EF, de forma que para una edad media de 35 años la supervivencia en los pacientes ERCT con EF era del 60% a los tres años y del 40% a los 5 años respecto a un 80 y 70% en la población ERCT sin EF, respectivamente.

Trasplante

En un estudio reciente⁴² se refiere una supervivencia ajustada por edad en trasplante renal al cabo de un año similar de los pacientes e injertos en la EF a la de los pacientes sin EF. Sin embargo, la pérdida de injerto aumenta de forma significativa con el tiempo de seguimiento en los trasplantados con EF respecto a los pacientes sin EF. Scheinman, et al.⁴³ analizaron los datos del USRDS hasta el año 2000. En total 237 pacientes con EF trasplantados con una supervivencia global del 56% respecto a una supervivencia del 14% en 1.419 pacientes con EF en diálisis. Además de los trasplantados, sólo 53 correspondían al período de la era de los anticalcineurínicos, esto es, a partir de 1991 frente a 957 pacientes ERCT con EF en el mismo período. Por ello, pensamos que la mejor opción de tratamiento renal sustitutivo para los pacientes con

ERCT es el trasplante renal, aunque se ha descrito una mayor frecuencia de crisis postrasplante en relación con la corrección de la anemia y existe recurrencia de nefropatía falciforme en el injerto incluso a los 3,5 años, aunque la pérdida del mismo por esta causa es rara. Se baraja que la HU podría prevenir la recurrencia.

Debido a la alta tasa de hiperinmunizados en los pacientes con EF los nuevos tratamientos de inmunosupresión podrían ofrecer ventajas en el pronóstico del trasplante renal en la EF.

Los pacientes deben ser informados sobre los potenciales beneficios y complicaciones antes de ser incluidos en lista de trasplante.

RASGO FALCIFORME

La prevalencia de rasgo falciforme (HbAS) es de aproximadamente un 8-10% en la población afroamericana, y hasta de un 25-30% en ciertas áreas de África occidental. Existen aproximadamente 30 millones de personas en el mundo (2,5 millones en EE.UU.), heterocigotas para el gen HbS. El rasgo falciforme es un estado de portador benigno sin manifestaciones hematológicas, con parámetros eritroides (morfología, índices corpusculares, reticulocitos) normales. Son individuos sin anemia, sin necesidad de tratamiento o restricciones ocupacionales.

Siendo asintomático en la inmensa mayoría de personas afectadas, son posibles algunas complicaciones clínicas por vasooclusión en caso de fiebre muy alta y/o en condiciones de hipoxia significativa (como en el montañismo a alturas elevadas), ejercicio vigoroso y complicaciones anestésicas. Existe un bajo riesgo de muerte súbita asociada al ejercicio vigoroso, particularmente en altitudes elevadas y complicado con deshidratación y acidosis, circunstancias que pueden desembocar en rabdomiólisis, coagulación intravascular diseminada y fracaso renal.

Puede producirse falciformación espontánea en la papila renal (normalmente con tensión de oxígeno baja) con NPR, de forma que el 5% de los afectados de rasgo falciforme (HbAS) pueden sufrir episodios de hematuria en algún momento de la vida (causa común de hematuria en afroamericanos). La mayoría presentan un deterioro de la capacidad de concentración de la orina, directamente relacionada con el porcentaje de HbS intraeritrocitario. La hipostenuria progresa con los años, y es reversible hasta cierta edad con transfusiones. Pueden aumentar las infecciones urinarias y existe asociación con el carcinoma medular renal.

Las gestantes con rasgo falciforme tienen una mayor incidencia de bacteriuria y pielonefritis, así como de hipertensión asociada al embarazo.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Grupo de Eritropatología de la Asociación española de Hematología y Hemoterapia (AEHH) el permiso para la publicación de este artículo que forma parte de la Guía de Manejo de la Enfermedad Falciforme del Grupo, para su difusión en NEFROLOGIA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guasch A, Navarrete J, Nass K, et al. Glomerular involvement in adults with sickle cell hemoglobinopathies: Prevalence and clinical correlations of progressive renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2228-35.
2. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, Klug PP. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994;330:1639-44.
3. Powars DR, Chan LS, Hiti A, Ramicone E, Johnson C. Outcome of sickle cell anemia: a decade observational study of 1056 patients. *Medicine* 2005;84:363-76.
4. Powars DR, Elliot-Mills DD, Chan L, Niland J, Hiti AL, Opas LM, et al. Chronical renal failure in sickle cell disease: risk factors, clinical course and mortality. *Ann Intern Med* 1991;115:614-20.
5. Weatherall DJ. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bulletin of the World Health Organization* 2001;79:704-12.
6. Weatherall DJ. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. *Blood* 2010;115:4331-6.
7. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bulletin of the World Health Organization* 2008;86:480-7.
8. Observatorio Permanente de la Inmigración. Secretaría de Estado de Inmigración y Emigración. Informe Trimestral de 30 de diciembre de 2010.
9. Guía de manejo de las enfermedades falciformes. Grupo de Eritropatología. Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. Madrid: Ed. Grupo de Acción Médica, S.A., 2009.
10. Odita JC, Ugboadaga CI, Okafor LA, Ojogwu LI, Ogisi OA. Urographic changes in homozygous sickle cell disease. *Diagn Imaging* 1983;52:259-63.
11. Pandya KK, Koshy M, Brown N, Presman D. Renal papillary necrosis in sickle cell hemoglobinopathies. *J Urol* 1976;115:497-501.
12. Van Eps S, De Jong PE. Sickle cell disease. In Schrier RW, Gottschalk CW (eds.). Boston: Little, Brown and Company, 1988;2561-81.
13. Brawley OW, Cornelius LJ, Edwards LR, Gamble VN, Green BL, Inturrisi C, et al. National Institutes of Health consensus development conference statement: hydroxyurea treatment for sickle cell disease. *Ann Intern Med* 2008;148:932-8.
14. De Jong PE, Stadius van Eps LW. Sickle cell nephropathy: new insights into its pathophysiology. *Kidney Int* 1985;27:711-7.
15. Allon M, Lawson L, Eckman JR, Delaney V, Bourke E. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on renal function in sickle cell anemia. *Kidney Int* 1988;34:500-6.
16. Hatch FE, Crowe LR, Miles DE, Young JP, Portner ME. Altered vascular reactivity in sickle hemoglobinopathy. A possible protective factor for hypertension. *Am J Hypertens* 2005;23:2041-7.

17. Álvarez O, López-Mitnik G, Zilleruelo G. Short-Term Follow-Up of Patients With Sickle Cell Disease and Albuminuria. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:1236-9.
18. McKie KT, Hanevold CD, Hernandez C, Waller JL, Ortiz L, McKie KM. Prevalence, Prevention, and Treatment of Microalbuminuria and Proteinuria in Children With Sickle Cell Disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29:140-4.
19. Becton LJ, Kalpathi RV, Rackoff E, Disco D, Orak JK, Jackson SM, et al. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in children with sickle cell disease. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1505-11.
20. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
21. Guasch A, Cua M, Mitch WE. Extent and the course of glomerular injury in patients with sickle cell anemia. *Kidney Int* 1996;49:786-91.
22. Zayas CF, Platt J, Eckman JR, Elsas L, Clark WS, Mitch WE, et al. Prevalence and predictors of glomerular involvement in sickle cell anemia [abstract]. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:1401.
23. Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Deconstructing sickle cell disease: Reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Rev* 2007;21:37-47.
24. Maigne G, Ferlicot S, Galacteros F, Belenfant X, Ulinski T, Niaudet P, et al. Glomerular lesions in patients with sickle cell disease. *Medicine* 2010;89:18-27.
25. Bhatena DB, Sondheimer JH. The glomerulopathy of homozygous sickle haemoglobin (SS) disease: morphology and pathogenesis. *J Am Soc Nephrol* 1991;1:1241-52.
26. Falk RJ, Scheinman J, Phillips G, Orringer E, Johnson A, Jennette JC. Prevalence and pathologic features of sickle cell nephropathy and response to inhibition of angiotensin-converting enzyme. *N Engl J Med* 1992;326:910-5.
27. Schmitt F, Martinez F, Brillet G, Giatras L, Choukroun G, Girot R, et al. Early glomerular dysfunction in patients with sickle cell anemia. *Am J Kidney Dis* 1998;32:208-14.
28. Scandling JD, Myers BD. Glomerular size-selectivity and microalbuminuria in early diabetic glomerular disease. *Kidney Int* 1992;41:840-6.
29. Oleksyk TK, Nelson GW, An P, Kopp JB, Winkler CA. Worldwide distribution of the MYH9 kidney disease susceptibility alleles and haplotypes: evidence of historical selection in Africa. *PloS ONE* 2010;5:e11474.
30. Sebastiani P, Solovieff N, Hartley SW, Milton JN, Riva A, Dworkis DA, et al. Genetic modifiers of the severity of sickle cell anemia identified through a genome-wide association study. *Am J Hematol* 2010;85:29-35.
31. Fitzhugh CD, Wigfall DR, Ware RE. Enalapril and hidroxyurea therapy for children with sickle nephropathy. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:982-5.
32. Steinberg MH, McCarthy WF, Castro O, Ballas SK, Armstrong FD, Smith W, et al, and investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in SickleCell Anemia and MSH Patients Follow up. *Am J Hematol* 2010;85:403-8.
33. Sklar AH, Perez JC, Harp RJ, Caruana RJ. Acute renal failure in sickle cell anemia. *Int J Artif Organs* 1990;13(6):347-51.
34. Audard V, Homs S, Habibi A, Galacteros F, Bartolucci P, Godeau B, et al. Acute Kidney injury in sickle patients with painful crisis or acute chest syndrome and its relation to pulmonary hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2524-9.
35. Szczepiorkowksi ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, et al. Guidelines on the use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society of Apheresis. *J Clin Apheresis* 2010;25:83-177.
36. Pegelou CH, Colangelo L, Steinberg M. Natural history of blood pressure in sickle cell disease: Risks of stroke and death associated with relative hypertension in sickle cell anemia. *Am J Med* 1997;102:171-7.
37. Gordeuk VR, Sachdev V, Taylor JG, Gladwin MT, Kato G, Castro OL. Relative systemic Hypertension in patients with sickle cell disease is associated with risk of pulmonary hypertension and renal insufficiency. *Am J Hematol* 2008;83:15-8.
37. Gordeuk VR, Sachdev V, Taylor JG, Gladwin MT, Kato G, Castro OL. Relative systemic Hypertension in patients with sickle cell disease is associated with risk of pulmonary hypertension and renal insufficiency. *Am J Hematol* 2008;83:15-8.
38. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al., National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289(19):2560-72.
39. http://www.usrds.org/2010/pdf/v2_02.pdf (consultado 12/12/2010)
40. Little JA, McGowan VR, Kato GL, Partovi KS, Feld JJ, Maric I, et al. Combination erythropoietin-hydroxyurea therapy in sickle cell disease: experience from the National Institutes of Health and a literature review. *Haematologica* 2006;91:1076-83.
41. Abbott KC, Hypolite IO, Agodoa LY. Sickle cell nephropathy at end-stage renal disease in the United States: Patient characteristics and survival. *Clin Nephrol* 2002;58:9.
42. Ojo AO, Govaerts TC, Schmouder RL, et al. Renal transplantation in end-stage sickle cell nephropathy. *Transplantation* 1999;67:291.
43. Scheinman JI. Sickle cell nephropathy. In Avner ED (ed.). *Pediatric Nephrology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004;917-30.