



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COMISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN HEMATOLOGIA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS

**DETECCION PRECOZ DE HIPERTENSIÓN PULMONAR MEDIANTE
ECOCARDIOGRAFIA DOPPLER EN NIÑOS CON ENFERMEDAD DE
CELULAS FALCIFORMES**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en
Hematología

Yehey Calderón Reinoso

María Ángela Panozo de los Ríos

Tutor:

Salazar, Mauricio

Caracas, 18 de Junio 2014

CERTIFICACION DEL TUTOR
PARA LA ENTREGA DEL TRABAJO ACADEMICO
EN FORMATO IMPRESO Y DIGITAL

Yo, Mauricio Salazar portador de la cedula de identidad No 4010469, tutor del trabajo: **DETECCION PRECOZ DE HIPERTENSIÓN PULMONAR MEDIANTE ECOCARDIOGRAFIA DOPPLER EN NIÑOS CON ENFERMEDAD DE CELULAS FALCIFORMES**, realizado por las estudiantes Calderón Reinoso Yehey y Panozo de los Ríos María Ángela, certifico que este trabajo es la versión definitiva.

Se incluyeron las observaciones y modificaciones indicadas por el jurado evaluador. La versión digital coincide exactamente con la impresa.

Mauricio Salazar/ C.I. 4010469

Caracas, a los 18 días del mes de Junio del 2014

**UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
VICERRECTORADO ACADÉMICO
SISTEMA DE INFORMACIÓN CIENTÍFICA, HUMANÍSTICA Y TECNOLÓGICA (SICHT)**

FECHA: 18/06/2014

**AUTORIZACIÓN PARA LA DIFUSIÓN ELECTRONICA DE LOS TRABAJOS DE
LICENCIATURA, TRABAJO ESPECIAL DE GRADO, TRABAJO DE GRADO Y TESIS
DOCTORAL DE LA
UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.**

Yo, (Nosotros) Yehey Calderón Reinoso y María Ángela Panozo de los Rios, autor(es) del trabajo o tesis **DETECCION PRECOZ DE HIPERTENSIÓN PULMONAR MEDIANTE ECOCARDIOGRAFIA DOPPLER EN NIÑOS CON ENFERMEDAD DE CELULAS FALCIFORMES**. Presentado para optar: al título de Especialista en Hematología. Autorizo a la Universidad Central de Venezuela, a difundir la versión electrónica de este trabajo, a través de los servicios de información que ofrece la Institución, sólo con fines de académicos y de investigación, de acuerdo a lo previsto en la Ley sobre Derecho de Autor, Artículo 18, 23 y 42 (Gaceta Oficial N° 4.638 Extraordinaria, 01-10-1993).

	Si autorizo
	Autorizo después de 1 año
	No autorizo
	Autorizo difundir sólo algunas partes del trabajo
Indique:	

Firma(s) autor (es)

Yehey Calderón Reinoso
C.I. N° 13.685393
e-mail: drabeyota@gmail.com.

María Ángela Panozo de los Rios
C.I N° C.I. 84.474.131.
e-mail: deangie20@hotmail.com.

En Caracas, a los 18 días del mes de Junio de 2014

Nota: En caso de no autorizarse la Escuela o Comisión de Estudios de Postgrado, publicará: la referencia bibliográfica, tabla de contenido (índice) y un resumen descriptivo, palabras clave y se indicará que el autor decidió no autorizar el acceso al documento a texto completo. La cesión de derechos de difusión electrónica, no es cesión de los derechos de autor, porque este es intransferible.

DEDICATORIA

A Dios Padre todo poderoso por mostrarme el camino correcto, por ser fuente de mi inspiración y mi conocimiento y por poner siempre en mi camino a las personas correctas.

A mis padres: Fermín Calderón y Teresa Reinoso que con sus consejos y cuidados han logrado hacer de mí una persona con valores, perseverancia y espíritu de lucha, y por sobre todo me han enseñado que mañana siempre será mejor que ayer.

A mi hermana María teresa Calderón, por apoyarme y por creer en mí siempre, pensando que soy la Mejor Medico.

A mi gran amiga Mayderling Flores, por escucharme, apoyarme y creer en mí siempre, por enseñarme que debo luchar por mis sueños hasta el final por muy grandes que estos parezcan, y por estar ahí cuando más lo necesito.

A mi Jesús mi escucha fiel, y mi hijo precioso que es y será una gran inspiración para seguir luchando día tras día.

A María Gabriela Marcano, aunque ya no estás físicamente conmigo me ayudaste día tras día; gracias por creer en mí en todo momento, donde este mil gracias.

A todos mis pacientes y a cada uno de los miembros del Servicio de Hematología por ser siempre tan atentos conmigo y darme su apoyo, haciéndome sentir como en casa.

Yehey Calderón,

DEDICATORIA

Esta tesis se la dedico a Dios darme el don de la perseverancia y paciencia para alcanzar esta meta

A mi familia quienes por ellos soy lo que soy,

Para mis padres por su apoyo, amor y comprensión en los momentos difíciles, por inculcar valores, principios, carácter y coraje para conseguir mis objetivos.

A mis hermanos por estar siempre presentes, en especial a mi hermana por su comprensión, preferiste sacrificar tu tiempo para que yo pudiera cumplir con el mío por tu bondad y paciencia, gracias por estar siempre a mi lado acompañándome para poderme realizar.

Y todas aquellas personas que contribuyeron para lograr este objetivo.

“La dicha de la vida consiste en tener siempre algo que hacer, alguien a quien amar y alguna cosa que esperar” Thomas Chalmers

María Ángela Panzo

INDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	6
INTRODUCCION	7
METODOS	28
RESULTADOS	32
DISCUSION	34
AGRADECIMIENTOS	39
REFERENCIAS	40
ANEXOS	44

DETECCION PRECOZ DE HIPERTENSIÓN PULMONAR MEDIANTE ECOCARDIOGRAFIA DOPPLER EN NIÑOS CON ENFERMEDAD DE CELULAS FALCIFORMES

Yehey Calderón Reinoso C.I. 13.685.393. Sexo: Femenino, E-mail: drabeyota@gmail.com. Telf.: 04241589009-04265572634/0212-334928. Dirección: Hospital Universitario de Caracas.

Especialización en Hematología;

María Ángela Panozo de los Ríos, C.I. 84.474.131. Sexo: Femenino, E-mail: deangie20@hotmail.com. Telf.: 04169263084. Dirección: Hospital

Universitario de Caracas. Curso de Especialización en Hematología:

Tutor: **Mauricio Salazar**, C.I. 4010469. Sexo: Masculino, E-mail:

mauriciosalazar2008@gmail.com. Telf: 04166316605/02122394270. Dirección: Hospital Universitario de Caracas. Especialista en Hematología

RESUMEN

Objetivo: Determinar mediante ecocardiografía Doppler la presencia de hipertensión pulmonar en niños con enfermedad de células falciformes que asistieron a la consulta de Hematología del Hospital universitario de Caracas en el periodo comprendido entre mayo a julio de 2012. Se estudiaron 22 niños. **Método:** se determinó la presión sistólica de la arteria pulmonar y de la cual se deriva el cálculo de la medición de la velocidad de regurgitación tricúspidea y tiempo de aceleración de la arteria pulmonar mediante ecocardiografía doppler, un método diagnóstico no invasivo y de bajo costo mediante el uso de un ecocardiógrafo General Eléctric VIVID 2 (General Electric, Milwaukee, WI, EE.UU.) **Resultados:** 7 pacientes de 22 presentaron un grado variable de hipertensión pulmonar dado por el incremento de la velocidad de regurgitación tricúspidea y del tiempo de aceleración de la arteria pulmonar. **Análisis Estadístico.** Se calculó el promedio y la desviación estándar de las variables continuas usando la prueba paramétrica U de Mann-Whitney, las variables nominales, cuando la tabla era 2 X 2, se aplicó la prueba exacta de Fisher de contingencias de 2 columnas y más de dos filas se aplicó la prueba de chi-cuadrado de Pearson. **Conclusiones:** El incremento de la velocidad de regurgitación tricúspidea y del tiempo de aceleración de la arteria pulmonar medidos mediante ecocardiografía doppler son un buen marcador de tamizaje, de bajo costo y no invasivo para determinar hipertensión pulmonar en niños con enfermedad de células falciformes.

Palabras claves: hipertensión pulmonar, ecocardiografía, enfermedad de células falciformes, velocidad de regurgitación tricúspidea, tiempo de aceleración de la arteria pulmonar.

ABSTRACT

EARLY DETECTION BY DOPPLER ECHOCARDIOGRAPHY PULMONARY HYPERTENSION IN CHILDREN WITH SICKLE CELL DISEASE

Objective: To determine Doppler echocardiography the presence of pulmonary hypertension in children with sickle cell disease who attended the consultation of Hematology University Hospital of Caracas in the period May to July 2012, 22 children were studied. **Method:** systolic pulmonary artery pressure was determined and which the calculation of the measurement of tricuspid regurgitation velocity and acceleration time of the pulmonary artery is derived by Doppler echocardiography, a noninvasive and inexpensive diagnostic method using a General Electric VIVID 2 echocardiograph (General Electric, Milwaukee, WI, USA) **Results:** 7 patients of 22 showed a variable degree of pulmonary hypertension caused by the increase of tricuspid regurgitation velocity and acceleration pulmonary artery. **Statistical Analysis.** The mean and standard deviation of the continuous variables using the parametric test Mann-Whitney, nominal variables were calculated, when the table was 2 X 2, the Fisher exact test contingency 2 columns over two was applied and ranks test Pearson chi-square was applied. **Conclusions:** The increase in tricuspid regurgitation velocity and acceleration time of the pulmonary artery measured by Doppler echocardiography is a good marker for screening, inexpensive and non-invasive to determine pulmonary hypertension in children with sickle cell disease.

Keywords: pulmonary hypertension, echocardiography, sickle cell disease, tricuspid regurgitation velocity, acceleration time of the pulmonary artery.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de células falciformes (ECF), denominada también enfermedad drepanocítica (ED) es un trastorno genético, crónico y debilitante, que afecta principalmente a personas de ascendencia africana y con una elevada prevalencia mundial, que resulta en una variedad de complicaciones y una expectativa promedio de vida significativamente disminuida en la mayoría de los pacientes. Genéticamente está caracterizada por la herencia de dos genes mutados de la cadena β de la hemoglobina, uno de cada progenitor. ^(1,2)

La ECF incluye homocigotos para la Hb S y otros genotipos como Hb SC y Hb S β /talasemia. En los Estados Unidos, 1 de cada 500 afroamericanos y 1 de cada 1.000 - 1.400 hispanos nacen con ECF lo que da una estimación de alrededor de 72.000 personas afectadas por la enfermedad ⁽¹⁾. En nuestro país, en el estudio publicado por Arends y et al ⁽³⁾ en el año 2007, con una muestra de 80.400 individuos, se encontró que el 12,4% era homocigotos para la Hb S; 3,4% para la Hb SC y 2,1% para la Hb S β talasemia

Las complicaciones pulmonares, tanto agudas como crónicas, una importante causa de morbilidad y mortalidad en la ECF e incluyen el síndrome torácico agudo (STA), el asma, la enfermedad pulmonar restrictiva (EPR), el tromboembolismo pulmonar (TEP) y la enfermedad pulmonar crónica (EPC), que en su forma más severa en última instancia conduce a la hipertensión pulmonar (HP). Aunque poco reconocida en el pasado, la HP se ha convertido en una complicación importante y un factor de riesgo de muerte en la ECF. La ecocardiografía doppler se recomienda para la detección de HP, usando la velocidad de regurgitación tricúspidea (TRV) para estimar la presión sistólica de la arteria pulmonar. Como HP se define la TRV igual o mayor a 2.5 m/s o una presión sistólica pico de 35 o 36 mm Hg asumiendo una presión arterial diastólica (PAD) de 3 a 5 mm Hg. El tiempo de aceleración de la arteria pulmonar (TAP) también se utiliza para estimar HP. ^(4,5)

Planteamiento y delimitación del problema

A la consulta de hemoglobinopatías del Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Caracas (HUC), asisten 35 niños con diagnóstico de ECF en edades comprendidas entre los 2 y los 18 años que debido a esta enfermedad pueden presentar diferentes complicaciones, siendo una de ellas la HP. En un estudio multicéntrico de Ahmed et al ⁽⁶⁾ se encontró que la prevalencia de HP mediante ecocardiografía es alta (30-56%); observándose una mayor frecuencia de severidad, con una clasificación de moderada a grave hasta de un 35-40%, lo cual pudiese tener posteriores repercusiones hemodinámicas como el fallo ventricular.

La HP es una complicación común en los pacientes con ECF y se está convirtiendo en un factor de riesgo independiente de muerte y su etiología es probablemente multifactorial ⁽⁷⁾. La ecocardiografía doppler (ED) es un método no invasivo, rápido, de bajo costo y accesible que a través de la utilización de variables como; el cálculo del TAP y la TRV, las cuales al asociarse nos permiten realizar el diagnóstico de HP; por consiguiente nos surgen las siguientes preguntas:

1. ¿Cuáles son los valores del TAP y la TRV en los niños con ECF que acuden al Servicio de Hematología del HUC?
2. ¿Cómo se relacionan estos valores con las variables clínicas: edad, sexo, niveles de hemoglobina, valores de hemoglobina fetal, bilirrubina total, LDH y cada una de las hemoglobinopatías (HbSS, Hb SC y Hb S β tal)?
3. ¿Cómo se relacionan estos valores con las manifestaciones clínicas: STA, ECV, crisis dolorosas y hemolíticas?

El diagnóstico de HP en pacientes con ECF suele ser difícil. La disnea al esfuerzo, el síntoma más típicamente asociado con la HP moderada a severa, también, es muy común en pacientes anémicos moderados a severos, así como otros trastornos con sintomatología similar, como la insuficiencia cardíaca izquierda o la

fibrosis pulmonar, ocurren con frecuencia en los pacientes con ECF ^(4,5,6), no obstante el Servicio de Hematología del HUC, centro de referencia hospitalaria en Venezuela, no se han realizado estudios relacionados con la detección de HP mediante el uso del ecocardiografía Doppler en niños con ECF, razón por la cual decidimos realizar el estudio y para ello se tomó a todos los niños que acudieron a la consulta entre los meses de mayo a julio de 2012; no podían participar en este estudio todos aquellos que hayan ameritado hospitalización debido a crisis dolorosas o procesos infecciosos por lo menos 3 meses antes de la realización del estudio.

Importancia y justificación del estudio

Una de las complicaciones que ha adquirido mayor relevancia en los últimos años ha sido la HP al realizar este trabajo se intentó identificar las alteraciones ecocardiográficas sugestivas de HP en edades tempranas, el sexo y cuál era la hemoglobinopatía más afectada, su correlación con otras variables clínicas como: niveles de hemoglobina, valor de hemoglobina fetal, conteo de leucocitos, valor de bilirrubina, LDH en el periodo entre mayo a julio de 2012.

Permitirá en un futuro registrar la ecocardiografía doppler como una estrategia de tamizaje rutinario en niños con ECF.

Antecedentes

Hay datos limitados sobre el número exacto de personas que son homocigotos para la ECF en todo el mundo. Sobre esta base la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó un mapa de prevalencia mundial en el cual se estima que unos 20 - 25 millones de personas en todo el mundo son homocigotos para la ECF; de las cuales 12 a 15 millones de personas se encuentran en el África subsahariana, 5 a 10 millones de personas en India y alrededor de 3 millones de personas se encuentran distribuidos en diferentes partes del mundo, en comparación, con unos 70.000 pacientes que viven en los Estados Unidos. La esperanza de vida de los pacientes mejora en países como Estados Unidos y los de la Europa Occidental. ⁽¹⁾En nuestro país, en el estudio publicado por Arends y

et al⁽³⁾ en el año 2007, con una muestra de 80.400 individuos, encontró una mayor prevalencia de variantes de hemoglobina S en los estados Bolívar, Guárico, Cojedes y Aragua, Los estados con las menores frecuencias de hemoglobina S son Táchira, Mérida y Nueva Esparta. En el resto de los estados la frecuencia de variante hemoglobínica S oscila entre 1,5-3,5%.

De hecho Naciones Unidas reconoce que se trata de un problema de salud pública Además la OMS reconoce la prevalencia de la ECF y señala, que la falta de datos epidemiológicos pertinentes es un obstáculo para la realización de medidas preventivas que sean efectivas para esta población sobre todo en países en vías de desarrollo^(1,2).

Antes del siglo XXI, la mayoría de las personas con ECF morían antes de llegar a la edad reproductiva. Desde finales de 1970, la esperanza de vida ha mejorado y ahora las personas con ECF viven hasta la edad adulta. Con el inicio de la evaluación del recién nacido y los avances en el tratamiento médico, aproximadamente el 90% de los pacientes pueden vivir hasta los 21 años de edad y muchos viven entre los 40 y 50 años de edad. Estos pacientes requieren un cuidado coordinado de especialistas además del hematólogo, como cardiólogos, oftalmólogos, terapeutas del dolor, neumólogos y otros.⁽⁶⁾

El incremento de la expectativa de vida debido los cambios en los cuidados de salud, ha permitido observar nuevas complicaciones, siendo una de ellas la HP, que se ha convertido en una importante causa de morbilidad y mortalidad en pacientes adultos con ECF. En las fases iniciales, los pacientes pueden no presentar ninguna sintomatología y posteriormente, con HP moderada o grave, pueden empezar a tener dolor torácico, disnea e hipoxemia. Se han asociado episodios de muerte súbita, sobre todo en pacientes jóvenes y en relación con el ejercicio o por tromboembolismo, arritmias e hipotensión sistémica secundaria a HP asociada o no a fallo cardíaco^(6,8)

La HP es una enfermedad caracterizada por un aumento de la presión arterial pulmonar y la resistencia vascular pulmonar; ha sido reconocida cada vez más en pacientes con ECF y puede llegar a afectar hasta a un tercio de esta población. La prevalencia de HP diagnosticada por ecocardiografía Doppler transtorácico es de 20 a 30% y el diagnóstico definitivo de HP se realiza mediante la medición de la presión de la arteria pulmonar y la resistencia vascular por medio de cateterismo cardíaco derecho (CCD) ^(9,10). En un estudio de Vij et al ⁽¹⁰⁾ publicado en el año 2010, según datos epidemiológicos existen entre 3 y 9 millones de pacientes con ECF que pueden tener HP.

Los pacientes con ECF y HP tienen una tasa de mortalidad diez veces más alta que los pacientes con ECF sin HP ⁽¹²⁾. En los estudios de autopsia, aproximadamente el 75% de los pacientes presentan evidencia histológica de HP. Además, varios estudios retrospectivos han demostrado que los pacientes con HP asociada, tienen un peor pronóstico y una mayor mortalidad. Diferentes autores describen una supervivencia media de 2 años y medio desde el diagnóstico de la HP o una mortalidad hasta de 40 a 50% a los 2 años. En una revisión de Gladwin et al, describieron que un importante factor de riesgo para HP es la severidad o gravedad de la anemia hemolítica, la cual puede ser determinada a través del nivel de hemoglobina, los niveles séricos de lactato deshidrogenasa, la bilirrubina indirecta y los reticulocitos. ^(6, 8,9,10).

La HP se está convirtiendo en una de las principales causas de muerte en los adultos jóvenes con ECF y la frecuencia entre los adultos es similar tanto en países desarrollados, como en los países en desarrollo. Además, la alteración de las cavidades del corazón derecho e izquierdo se han puesto de manifiesto por ecocardiografía estándar y por la onda de pulso Doppler tisular (TDI), así como la disfunción diastólica ventricular izquierda la cual está presente en aproximadamente el 18% de los pacientes adultos, siendo un predictor independiente de muerte, mientras que la hipertrofia del ventrículo derecho (HVD) se ve en 25% de la población pediátrica con ECF. ⁽¹³⁾

En un estudio prospectivo multicéntrico, llevado a cabo como parte del Estudio del Grupo Cooperativo de Enfermedad de Células Falciformes y con la participación de 3.764 pacientes, se evidenció que más del 20% de los adultos con ECF sufren de HP. En el Estudio Multicéntrico de Hidroxiurea en la anemia de células falciformes en 1996 donde se estudió la utilidad clínica de este agente como mielosupresor en 299 pacientes que fueron controlados se evidenció que las enfermedades pulmonares son la principal causa de muerte en adultos con ECF (14).

En un estudio prospectivo realizado por Machado et al⁽¹⁵⁾, se evaluaron mediante ecocardiografía doppler a 195 adultos con ECF, midiendo TRV utilizando la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) y se encontró que 32% de los pacientes adultos asintomáticos 3 meses previos al estudio, presentaron elevación de la PSAP en forma leve, el 23% de los pacientes tenían elevación de la TRV $\geq 2,5-2,9$ m / s, que corresponde a un PSAP 30-39 mm de Hg para una HP en forma moderada y finalmente un 9% con TRV $\geq 3,0$ m / s, que corresponde a un PSAP de 40-45 mm Hg para una HP severa.

En otro estudio publicado por Ataga et al⁽¹⁵⁾ en el 2006, realizado en 93 pacientes con ECF observaron que 9 de ellos tenía HP. De Castro et al⁽¹⁶⁾, en 2008 con 77 pacientes adultos con ECF encontró que el 14% de estos pacientes presentaban HP por ecocardiografía doppler. La HP se diagnostica más frecuentemente en adultos; pero en estudios de detección con ecocardiografía Doppler transtorácico se ha demostrado que los niños tienen una prevalencia similar a la observada en los adultos, que es de aproximadamente el 26-46%⁽¹⁷⁾.

En los niños, la prevalencia de HP, varía desde un 16% hasta un 30% en series retrospectivas. La media de edad de los niños en todas estas series es mayor de 10 años y una gran proporción de ellos ya estaban recibiendo tratamiento debido a otras complicaciones relacionadas con la ECF. Por lo tanto, a pesar de la creciente evidencia de que la HP también afecta a los niños con ECF, no está muy

clara la edad de aparición. Todos los estudios pediátricos reportados se llevaron a cabo en los Estados Unidos, donde los afroamericanos constituyen la mayoría de los pacientes con ECF. Se sabe que la ECF muestra extrema variabilidad fenotípica entre individuos y entre poblaciones y que estos factores ambientales y genéticos pueden contribuir a los diferentes patrones de manifestaciones clínicas de la ECF en los diversos grupos étnicos^(18,19).

En contraste con los adultos una historia de STA o crisis vaso-oclusivas (VOC) parece estar asociada con el desarrollo de HP en niños. Un estudio multicéntrico prospectivo reciente, sobre la incidencia de HP en niños y adolescentes mediante ecocardiografía doppler reportó una incidencia de hasta 11%. Los efectos de la HP, es decir, la capacidad funcional y la mortalidad asociada en estos pacientes más jóvenes no han sido determinadas. Sin embargo, el seguimiento de 18 niños y adolescentes diagnosticados con HP mediante ecocardiografía Doppler encontró que todos estaban vivos después de un seguimiento de 10 meses. Es probable que la HP en niños con ECF sea un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones en la edad adulta^(10,18).

Se ha logrado identificar una importante asociación entre bacteriemia o sepsis y la HP en niños con ECF en comparación con los pacientes adultos; debido a que la sepsis induce a una deficiencia aguda de arginina y esto puede empeorar la disfunción endotelial por un efecto adverso de la biodisponibilidad del óxido nítrico, creando así un camino potencial hacia el desarrollo de la HP. Los niños también son más propensos a tener asma o enfermedad pulmonar obstructiva y una historia de STA como su único factor de riesgo para la HP, sin embargo, parecen tener menos complicaciones a nivel renal y hepático.⁽²²⁾ También es posible que la transfusión crónica en la infancia proteja contra el desarrollo de la HP. Un menor número de niños con HP tienen necesidad de transfusión crónica, mientras que lo contrario es cierto para los adultos.⁽²²⁾

En casos de HP leve se recomienda iniciar tratamiento con hidroxiurea. En casos de HP moderada a grave en los cuales la supervivencia es escasa, se deben intentar diferentes modalidades terapéuticas como anticoagulantes, oxigenoterapia, óxido nítrico y otros vasodilatadores pulmonares, como bosentan, prostaciclina, L- arginina o sildenafil, así como transfusiones crónicas e hidroxiurea. Para el seguimiento de este grupo de pacientes existen estudios funcionales como la prueba de la marcha durante 6 minutos que se correlaciona bien con la presión arterial pulmonar media (PAP media) y con la gravedad del cuadro ⁽²²⁾. En Venezuela, al momento de la realización de estudio no se encontraron trabajos realizados sobre HP en personas con ECF ni adultos ni en niños.

Marco Teórico

Las hemoglobinopatías son defectos estructurales se transmiten con la herencia y obedecen a una alteración en la secuencia de los aminoácidos de una de las cadenas de las globinas cuya consecuencia es la alteración de las propiedades moleculares. La Hb S es la hemoglobina anormal de mayor frecuencia clínica.

La ECF fue identificada desde 1942 como la primera enfermedad de tipo molecular y fue reconocida durante siglos en algunas partes de África, pero se informó por primera vez en la literatura médica en 1910, cuando el Dr. James Herrick, reportó acerca de "glóbulos rojos en forma de hoz en el frotis de sangre periférica de un estudiante de las Indias Occidentales", este era Walter Clement Noel, un estudiante de estomatología, granadino de 20 años, que se presentó con dolor recurrente y anemia. En el año 1948, utilizando la nueva técnica de electroforesis de proteínas, Linus Pauling e Itano Harvey informaron que la hemoglobina de pacientes con ECF era diferente de la hemoglobina de los individuos normales.⁽²³⁾

Es una enfermedad hereditaria con un patrón de herencia autosómica recesivo que se debe a un cambio en el codón guanina (G), adenina(A) y guanina(G) GAG normal, que pasa a guanina (G), timina (T) y guanina (G) GTG, que da como resultado la sustitución del aminoácido con carga negativa (ác. glutámico), situado en la sexta posición de la cadena β , por otro aminoácido apolar (valina). Esta modificación de la carga superficial de la hemoglobina disminuye la solubilidad de la Hb, en su estado desoxigenado y facilita la formación de agregados fibrilares o polímeros de molécula de Hb que alteran profundamente la morfología eritrocitaria y aumentan su rigidez⁽¹²⁾.

La Hb S (sickle hemoglobin) llamada así por la forma de hoz que adquieren los glóbulos rojos(GR) en su forma desoxigenada, es responsable de un amplio espectro de trastornos que varían en cuanto al grado de anemia, severidad de la clínica y el grado de lesión de órganos. El término ECF engloba a la anemia

falciforme (Hb SS) y a los síndromes falciformes por herencia de un gen S en heterocigosis compuesta con otros genes β mutados (Hb SC, HbS- β talasemia u otros). Su forma clínica más grave la constituye la AD.⁽³⁾

Los GR deformados reciben el nombre de drepanocitos y debido a su elevada rigidez, no pueden atravesar normalmente la microcirculación de los tejidos, siendo hemolizados y eliminados de la misma por los macrófagos del sistema mononuclear fagocítico. Igualmente, la escasa deformabilidad de los drepanocitos produce aumento de la viscosidad sanguínea, facilita la formación de microtrombos y oclusión de los pequeños vasos (isquemia y microinfartos).^(5,8)

En la fisiopatología de los ECF dos hechos son importantes: uno es la anemia hemolítica crónica y otro la oclusión vascular. La anemia hemolítica se debe a profundas alteraciones de la membrana que llevan a la destrucción acelerada del GR y en la oclusión vascular intervienen fundamentalmente la polimerización de la Hb S, la deshidratación del GR que aumenta la concentración de Hb S y por lo tanto su polimerización y el aumento de la adhesión de los GR, leucocitos y plaquetas al endotelio de los vasos.^(13, 14,15)

La oclusión vascular es el resultado de una interacción dinámica entre los GR y el endotelio vascular, dando lugar a la oclusión microvascular episódica y a isquemia, seguido por la restauración del flujo sanguíneo, lo que promueve la lesión tisular mediada por reperfusión. Estos ciclos de isquemia y reperfusión oxidativa generan un estrés oxidativo que se expresa con el aumento de células endoteliales, moléculas de adhesión celular, y aumento de las células inflamatorias, citoquinas y aumento de leucocitos⁽²³⁾.

Las complicaciones de la ECF son múltiples, unas de carácter agudo y de tipo VOC como el síndrome mano-pie, crisis dolorosas, ictus cerebrovasculares, el secuestro esplénico, STA y el priapismo y las de tipo hemolítico y de carácter agudo como la crisis aplásica, y megaloblásticas, pero las dos más comunes

corresponden a las VOC, causadas por el incremento de las propiedades adhesivas de los GR falciformes en la microcirculación y el STA junto con la lesión pulmonar de tipo agudo, los adultos afectados corren el riesgo de padecer una vasculopatía progresiva, caracterizada por hipertensión arterial sistémica y pulmonar con cambios en la función endotelial y la proliferación de la musculatura lisa de los vasos sanguíneos. Con la edad, las complicaciones pulmonares, a saber, el STA que ocurre en el 15 a 43% de los enfermos con ECF, alcanza el 80%, si ha existido un episodio previo. Es la causa más frecuente de muerte en la etapa adulta y la segunda causa de hospitalización tras las VOC; la HP también representa una causa común de muerte en los pacientes adultos con ECF ⁽²⁴⁾.

El papel de la hemólisis como mecanismo fisiopatológico en los pacientes con ECF es polémico y es el foco de muchas investigaciones. Un mecanismo importante en la enfermedad implica la liberación de hemoglobina en la circulación durante la hemólisis intravascular. La hemoglobina libre en el plasma genera especies reactivas de oxígeno, tales como el hidroxilo y superóxido radical, que es un potente inhibidor de la síntesis del óxido nítrico (ON). El ON es producido normalmente por el endotelio y regula el tono vasodilatador basal, e inhibe la activación transcripcional y expresión del factor nuclear hemostático de plaquetas (NFκB), dependientes de las moléculas de adhesión, tales como la molécula intercelular de adhesión celular-1, (ICAM-1), molécula vascular de adhesión celular-1 (VCAM-1), y las selectinas. La liberación de hemoglobina en el plasma durante la hemólisis inhibe de forma potente la señalización del ON endotelial, lo que conlleva a la disfunción de las células endoteliales y la resistencia al mismo; la hemólisis también libera arginasa-1 al plasma. La arginasa metaboliza a la arginina en ornitina, reduciendo el sustrato requerido para la síntesis de ON. Estas anomalías se asociaron con HP grave y un mayor riesgo de muerte. El agotamiento crónico de ON y arginina podría también contribuir al estado hipercoagulable en las enfermedades hemolíticas ^(4,25).

Los estudios han demostrado una alta correlación entre la tasa de hemólisis y los niveles de activación de las plaquetas y factores procoagulantes en la hemólisis; también se ha asociado con la formación de microvesículas eritrocitarias que contienen fosfatidilserina, que es un activador del factor tisular; las microvesículas se incrementan aún más por la asplenia funcional presente en pacientes con ECF.

Aunque los estudios de las anomalías de la coagulación no son concluyentes, es muy posible que, sobre todo durante las VOC, los factores procoagulantes, anticoagulantes y las plaquetas desempeñen un papel en la oclusión vascular. Esto es particularmente importante en las interacciones que tienen lugar en la superficie del endotelio, donde el factor von Willebrand, las plaquetas y la trombospondina aumentan la adhesividad. Hay evidencias de que el factor activador de las plaquetas aumenta la adherencia de los GR al endotelio y que esta actividad puede ser bloqueada selectivamente por un anticuerpo anti-integrina $\alpha_v \beta_3$ lo que convertiría a este anticuerpo en un probable recurso terapéutico ^(25,26).

Los drepanocitos son rígidos y densos por lo que a menudo pueden obstruir la microvasculatura lo que acelera su propensión a adherirse al endotelio vascular resultando en un proceso de isquemia, reperfusión, inflamación y estrés oxidativo. Todos estos eventos son responsables de las manifestaciones típicas de la enfermedad como son las crisis dolorosas y el STA. Es importante destacar que la membrana del GR falciforme está expuesta a los daños mecánicos que se traducen en la ruptura de la misma y en un estado de hemólisis intravascular de forma crónica. Este proceso hemolítico va a producir como resultado la liberación de hemoglobina libre y de la enzima arginasa en el plasma, produciendo un estado de disfunción endotelial y de proliferación vascular, así como un estado estrés oxidativo e inflamatorio. Estos mecanismos resultan en una vasculopatía proliferativa que puede afectar a las circulaciones cerebral, renal y pulmonar, y cuya principal manifestación es el desarrollo de HP en la edad adulta. ^(29,30)

Otros factores asociados con la hemólisis que pueden contribuir a la patogénesis de la HP son el aumento en la expresión celular de la endotelina, un potente vasoconstrictor y estimulante del crecimiento del músculo liso, sintetizado por el endotelio vascular en respuesta a una serie de factores dentro de los que encontramos la angiotensina II, la insulina y las elevaciones severas de la presión arterial pulmonar. Es un importante factor en la regulación del tono vascular y participa en la producción de fibroblastos, modula la síntesis de la matriz extracelular, causa hipertrofia de las células de músculo liso vascular, afecta la permeabilidad vascular, interviene en la inflamación, la producción de radicales libres, la activación de plaquetas y el aumento de la expresión de moléculas de adhesión endoteliales.⁽²⁸⁾

Los estudios sugieren que la esplenectomía (quirúrgica o funcional) es un factor de riesgo para el desarrollo de HP, especialmente en pacientes con anemias hemolíticas. Se ha especulado que la ausencia del bazo aumenta la circulación de los mediadores de plaquetas y los eritrocitos senescentes que dan lugar a la activación de plaquetas con la consecuente promoción de adhesión endotelial y trombosis en el lecho vascular pulmonar) y, posiblemente estimula el aumento de la tasa de hemólisis intravascular.^(28,29)

El nuevo paradigma asociado a la ECF implica la relación entre la arginina y el ON. El proceso de la hemólisis se inicia cuando hay ruptura de la arginina y ON⁽¹⁷⁾. En pacientes con ECF la mayor cantidad de hemólisis se produce en el sistema retículo endotelial y una pequeña porcentaje es intravascular donde reacciona rápidamente con el ON dando como resultado un alto consumo del mismo con formación de especies reactivas de oxígeno y vasodilatación.

También se ha implicado en la HP la proliferación de musculo liso y la fibrosis como factores en la remodelación de las vías aéreas. Los adultos con ECF son deficientes de arginina en su estado basal mientras que los niños tienen niveles en plasma que son similares a los controles normales. Se dice que la deficiencia se

desarrolla con la edad y está influenciada por eventos agudos. La concentración plasmática de arginina disminuye significativamente tanto en adultos y niños durante las crisis VOC y el STA y se asocia con niveles bajos de ON ^(29,30). La afección crónica del pulmón, debido a repetidos episodios de STA puede conducir a fibrosis pulmonar y a hipoxemia crónica, lo que eventualmente puede conducir al desarrollo de la HP. ^(29, 30).

Los recientes estudios experimentales de HP han demostrado 3 factores importantes en la HP en pacientes con ECF como son estado de stress oxidativo, la hipoxia crónica, y la liberación de citoquinas que pueden dar lugar a la remodelación vascular pulmonar. Estos factores, en forma individual o en conjunto, pueden efectuar un cambio en el fenotipo del endotelio pulmonar y de las células musculares lisas vasculares. ⁽²⁸⁾

La caracterización de haplotipos ha permitido aclarar mosaicos culturales y étnicos de ciertas poblaciones y dilucidar por lo menos parcialmente, la razón de la heterogeneidad clínica de la ECF, debido a que dependiendo del haplotipo se pueden presentar cuadros clínicos de ECF, más benignos o severos ^(28,29).

Las secuencias polimórficas de ADN (haplotipos) y su determinación puede ser útil para la detección de una determinada mutación, cuando esta se encuentra asociada a un haplotipo particular. En el caso del gen de la hemoglobina beta, estos son segmentos polimórficos a nivel del brazo largo del cromosoma 11 que se encuentran flanqueando al gen a manera de segmentos heterogéneos de ADN. Hasta el momento se han encontrado 6 haplotipos principales y varios menores, todos ellos coheredados con la mutación beta S, como alelos sencillos demostrándose que se correlacionaban con áreas específicas de Africa y Asia, denominándose como haplotipos Benin (Ben), haplotipo Republica Centro Africana (CAR) o Bantú, haplotipo Senegal (Sen), haplotipo Camerún (Cam), haplotipo árabe Saudí (Arabe) haplotipo Asiático (Indio o Hindú) y haplotipos menores. La repercusión clínica de estos haplotipos se puede resumir de la siguiente manera:

la herencia de un cromosoma CAR, como mínimo, está ligada a cuadros falciformes más graves que los relacionados con la presencia del haplotipo Ben, y éste a su vez se asocia con un trastorno más grave que los haplotipos Sen o árabe saudí. Un paciente con ECF que hereda un cromosoma CAR presentará algún tipo de daño permanente en por lo menos uno de sus órganos vitales durante los primeros cuatro decenios de la vida. El haplotipo Sen, por su parte, se vincula con un menor número de STA, de infarto esplénico y óseo. También se asocia con un menor riesgo de priapismo, necrosis papilar renal, enfermedad pulmonar crónica, glomerulonecrosis, ulceraciones, crisis de secuestro esplénico, infarto óseo y dactilitis. Este curso clínico más inocuo también es característico de pacientes que heredan los haplotipos árabe-saudí o asiático. Por otra parte, el haplotipo Ben se relaciona con un cuadro clínico de gravedad intermedia. Las principales complicaciones halladas en adultos e individuos jóvenes con este marcador son la uremia y la insuficiencia o disfunción de órganos importantes, tales como cerebro, riñón e hígado. De estos pacientes, 90% presentan crisis de osteonecrosis importantes después de los 20 o 25 años de edad. Finalmente, en el caso del haplotipo CAM, que es el menos común en África y, por ende, en las Américas, la repercusión sistémica en pacientes con drepanocitosis no está bien definida.^(20,26,27)

Otro factor que influye en la tasa de morbilidad por ECF es la relación entre el rasgo de α -talasemia (α -tal) y las diferentes clases de haplotipos β^S . En general se ha demostrado que la presencia simultánea de α -tal atenúa la enfermedad por Hb SS. Los pacientes con ECF que coheredan α -tal muestran una supervivencia aumentada de células sin Hb F debido a una disminución de la concentración de Hemoglobina Corpuscular Media (CHCM) y a un menor grado de hemólisis, con el consiguiente incremento de las concentraciones de hemoglobina, del hematócrito y con reticulosis más leves. No obstante y a pesar del efecto beneficioso sobre la anemia, la repercusión sobre otras manifestaciones clínicas de la ECF no es tan clara^(28, 20,30).

Los datos obtenidos hasta el presente parecen indicar que los genes α -tal-2 ejercen un efecto protector contra daño tisular irreversible, mecanismo que está presente cuando se hereda simultáneamente un cromosoma Sen o Ben, en tanto que la expresión de un cromosoma CAR parece incrementar el riesgo de este trastorno. En cambio, al heredarse simultáneamente α -tal-2 y cualquiera de los polimorfismos β^S se aumenta de forma significativa el riesgo de osteonecrosis, principalmente si el individuo con Hb SS presenta la combinación Sen/Ben. Este riesgo disminuye ligeramente si los haplotipos asociados son CAR/Ben o Ben/Ben. Se puede afirmar que pese al efecto deletéreo asociado con la osteonecrosis, se observa una morbilidad más grave en pacientes con ECF con haplotipos CAR o Ben y genoma α al compararlos con pacientes que coheredan el tipo α -tal-2 ^(29, 30,31).

En poblaciones con ECF provenientes del África subsahariana; así como en adolescentes Jamaíquinos no se han reportado pacientes con HP esto probablemente se explique por los altos niveles de hemoglobina fetal (Hb F) o por el tratamiento con hidroxiurea (HU) que eleva los niveles de a Hb F, que pueden proteger a los pacientes con ECF del desarrollo de HP. Parece importante examinar la frecuencia de HP en las poblaciones con ECF de origen árabe o indio caracterizadas por tener un alto nivel Hb F (aproximadamente el 20%), incluso sin tratamiento. En un estudio en el Medio Oriente, realizado a 36 niños con ECF ninguno presentó evidencia de HP. También se podría esperar que si la Hb F puede tener un efecto protector, debe haber una frecuencia más baja de HP en pacientes africanos que son homocigotos para el haplotipo Senegal (asociada con mayores niveles de Hb F) y mayor frecuencia de HP en aquellos que son homocigotos para el haplotipo CAR (con los niveles más bajos de Hb F). Los niveles de Hb F es 5% a 10% pero puede ser superior (en ocasiones hasta el 40% de la Hb total). Es mayor en la infancia y tiende a ser más alta en mujeres que en varones. El porcentaje de Hb F tiene significado pronóstico, y aumenta de 2-16 veces en el tratamiento con HU. Los estudios de supervivencia de GR muestran una vida media de 7-14 días, que puede ser menor si existe esplenomegalia y

mayor en caso de α -talasemia coexistente. En caso de ferropenia asociada se produce considerable mejoría de la vida media de los GR, con disminución de bilirrubina y LDH. La terapia con HU también mejora la supervivencia media del GR y reduce los signos bioquímicos de hemólisis ^(18, 19, 8,31).

Clásicamente la HP es definida como una presión media de la arteria pulmonar (PMAP) > 25 mmHg (o > 30 mmHg durante el ejercicio), determinado por cateterismo cardíaco derecho (CCD), caracterizada por un aumento progresivo en la resistencia vascular pulmonar (RVP) que conduce a la insuficiencia ventricular derecha y a la muerte. Los síntomas de la HP moderada a severa e irreversible, pueden incluir fatiga, mareos, disnea de esfuerzo, dolor torácico y síncope relacionado con el aumento de la RVP y una caída en el volumen sistólico del ventrículo derecho o el corpulmonar. El sistema de clasificación clínica revisado para la HP en el 3º Congreso Mundial HP- Venecia 2003, incluye cinco grandes categorías: hipertensión arterial pulmonar primaria (HAP) relacionada con enfermedad del corazón lado izquierdo; HAP relacionada con la enfermedad pulmonar hipóxica; HAP relacionada con enfermedad tromboembólica, e HAP causada por otros trastornos que pueden afectar directamente a la vasculatura pulmonar^(13,14,15).

La HP asociada a ECF fue clasificada en Venecia en el grupo 1 o asociada a anemia hemolítica crónica; debido a que se produce una vasculopatía como proceso primario en las arterias pulmonares, cerebrales y coronarias de los pacientes con ECF. Tiene una prevalencia que no está claramente establecida. ^(12,19)

La etiología de la HP en los pacientes con ECF es multifactorial y probablemente involucra muchos procesos diferentes: estos incluyen anemia crónica, lesión vascular, y sobrecarga de hierro. Así mismo la menor producción de ON ^(13,14,15).

Los pacientes con ECF a menudo no son suficientemente sintomáticos, ni con signos físicos específicos de HP. Aun cuando ciertos signos en la radiografía de tórax (como aumento de la vasculatura pulmonar y del ventrículo derecho) y el electrocardiograma (patrón de crecimiento de cavidades derechas o hipertrofia ventricular) pueden indicar la presencia de HP, estas pruebas son relativamente poco sensibles e inespecíficas.

El método recomendado para la estimación de la presión sistólica de la arteria pulmonar en una variedad de enfermedades cardíacas es la ecocardiografía Doppler transtorácica, que proporciona una estimación fiable no invasiva de la presión sistólica de la arteria pulmonar, que se correlaciona con la medición invasiva de la arteria pulmonar por CCD. Se deriva del cálculo de la medición de la velocidad de regurgitación tricúspidea (TRV)⁽²⁷⁾. El uso de este método ha permitido estimar que entre el 20-30% de los 50.000 - 75.000 pacientes que sufren de ECF en los EE.UU. tienen HP. Sin embargo, esta incidencia no se ha confirmado con cateterismo cardíaco derecho (CCD), el método más válido confiable o sensible para el diagnóstico de HP. El CCD es un procedimiento invasivo que no es adecuado para la detección de rutina, y los estudios han demostrado que la ecocardiografía tiene una sensibilidad de 79-100% y una especificidad del 60-98% para el diagnóstico de HP cuando se compara con el CCD. ^(31, 21,22)

El eco-Doppler transtorácico, es un método no invasivo que proporciona información sobre la morfología y función del ventrículo derecho y permite determinar con precisión la presión arterial pulmonar sistólica a partir de la medición de la velocidad de regurgitación tricúspidea (TRV). Es un método simple, de fácil obtención y con muy buena correlación con los resultados del cateterismo cardíaco. ^(3,4) Para el mismo se utiliza la visión de cuatro cámaras durante la sístole y se mide la velocidad máxima del flujo de regurgitación tricúspidea (TRV) utilizando la ecuación de Bernoulli modificada: [presión sistólica de la arteria pulmonar = $(4 \times TRV^2)$ + estimación de la presión auricular derecha]. La presión

de la aurícula derecha es un valor normalizado (5-15 mm Hg) o un valor estimado a partir de las características de la yugular. Al resultado se suma la presión estimada de la aurícula derecha (AD) o se multiplica por 1,23 para la equivalencia con el resultado del cateterismo cardíaco. (4, 31,32).

Se considera que hay HP leve cuando la medición de la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) es mayor o igual a 25 mm Hg o a un pico de velocidad de regurgitación tricúspidea (TRV) mayor o igual 2,5 m/s, (2,5-2,7 m/s); HP moderada que corresponde a una TRV entre 2.7-2.9 m/s, para una PSAP aproximadamente entre 30-39.mmHg y HP severa con una TRV \geq 3,0 m/s, que corresponde a una PSAP de aproximadamente 40-45 mm Hg. También se puede utilizar para diagnosticar HP el tiempo de aceleración de la arteria pulmonar (TAP). El TAP es el tiempo que lleva el flujo a través de la válvula pulmonar en alcanzar la máxima velocidad a través de la medición de flujo en la arteria pulmonar por la fórmula $XRR = 0.45 - 79$, dando un promedio sistólico del ventrículo derecho y se dice que hay HP cuando es ≥ 25 mm Hg. Un TAP > 100 m/s se asocia a una presión normal y un TAP < 80 m/s a HP severa, Valores de TAP < 93 m/s se encuentra como predictor de HP 67,4 % El TAP es inversamente proporcional a la PSAP (4, 15, 16, 17,18).

Debido a la alta prevalencia y aumento de la mortalidad de la HP en los pacientes con ECF, la mayoría de los estudios apoyan el uso de la ecocardiografía Doppler transtorácica como el método universal, no invasivo para el tamizaje o cribado de la HP tanto en adultos como en niños. No hay consenso en cuanto a la frecuencia de la evaluación y grupo de edad al cual se debe realizar la ecocardiografía Doppler transtorácica. Recomendaciones para el tamizaje o cribado periódico en adultos varían de cada 2 años a 5 años. Los datos de la población pediátrica son demasiado limitados para hacer cualquier recomendación. Las guías de práctica en pediatría han sugerido la realización de la ecocardiografía como parte de la evaluación basal en pacientes de 2 años o más, sobre todo en aquellos con STA. El tamizaje o cribado de la HP debe ser parte de la evaluación ecocardiográfica de

rutina. Cualquier paciente de cualquier edad con síntomas sugestivos de HP, como disnea de esfuerzo, síncope, angina de pecho, debe realizarse una evaluación para la detección de HP. Además, los pacientes con evidencia de alta tasa hemolítica (bajos niveles de hemoglobina, valores elevados de reticulocitos, de bilirrubina indirecta, de aspartato aminotransferasas AST y/o LDH), hipertensión sistémica, insuficiencia renal, priapismo, o úlceras en las piernas también se deben seleccionar para el tamizaje de HP, dada la fuerte asociación de estos marcadores con el diagnóstico de HP ⁽¹⁰⁾. Las presiones pulmonares se ha observado que aumentan significativamente durante los STA, las VOC, así como durante el ejercicio. Por lo tanto, la detección debe realizarse en reposo durante el estado basal de la enfermedad, al menos 2 semanas después de una crisis dolorosa aguda y 4 semanas después de un STA o una transfusión de sangre. Asimismo se debe estar en reposo por lo menos 20 minutos antes de realizar mediciones de la TRV. ^(31, 22, 23,25)

El tratamiento de la HP en los pacientes con ECF requiere un enfoque multidisciplinario que incluye la optimización de la terapia dirigida a la ECF, el tratamiento de la hipoxemia crónica y de la enfermedad tromboembólica, así como la identificación y tratamiento de comorbilidades cardiopulmonares asociadas. No existen datos disponibles para apoyar las recomendaciones específicas para el tratamiento de la HP en pacientes con ECF ⁽²⁶⁾.

OBJETIVOS

GENERAL

Determinar mediante ecocardiografía Doppler la presencia de hipertensión pulmonar en niños con enfermedad de células falciformes, que asistieron a la consulta de hemoglobinopatías del Hospital Universitario de Caracas en el periodo comprendido entre mayo a julio de 2012.

Objetivos Específicos:

1. Medir mediante ecocardiografía Doppler el tiempo de aceleración de la arteria pulmonar y la velocidad de regurgitación tricúspidea
2. Establecer la correlación entre los valores de presión pulmonar por tiempo de aceleración de la arteria pulmonar y la velocidad de regurgitación tricúspidea con las variables clínicas: edad, sexo, STA, ECV, crisis dolorosas y hemolíticas.
3. Establecer la correlación entre los valores de presión pulmonar por tiempo de aceleración de la arteria pulmonar y la velocidad de regurgitación tricúspidea con los parámetros biométricos: niveles de hemoglobina, valores de hemoglobina fetal, bilirrubina total, LDH y con los diferentes fenotipos de ECF.
4. Caracterizar el tiempo de aceleración de la arteria pulmonar y la velocidad de regurgitación tricúspidea como un indicador para la detección precoz de hipertensión pulmonar.

Aspectos éticos.

Se realizó evaluación clínica y ecocardiográfica de los niños con ECF con edades entre 2 y 18 años de edad, de la consulta de hemoglobinopatías del Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Caracas, todos sus representantes firmaron un consentimiento informado. Los asentamientos fueron firmados por los pacientes mayores de 10 años con capacidad de firmar garantizándose el respeto a los cuatro principios bioéticos fundamentales: autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia. Ambos (consentimiento y asentamiento) fueron aprobados por el comité de Bioética del Hospital Universitario de Caracas

MÉTODOS

Tipo de estudio

Este estudio correspondió a una investigación descriptiva, transversal y de tipo prospectivo. Se evaluaron a todos los pacientes con ECF en edades comprendidas entre los 2 y los 18 años atendidos en el Servicio de Hematología del HUC en el período de mayo a julio del 2012.

Población y muestra

La población estuvo conformada por 60 pacientes en edades comprendidas entre 2 y 18 años de edad con ECF que acudieron a la consulta de hemoglobinopatías del HUC durante el período establecido; obteniéndose una muestra de 22 pacientes.

Criterios de inclusión

- Pacientes con edades entre 2 a 18 años, que asisten a la consulta de hemoglobinopatías.
- Diagnóstico de ECF que incluye homocigotos para la HbSS y otros genotipos como Hb SC y Hb S/ β -talasemia.
- Todos los pacientes deberán encontrarse en estado basal (ausencia de manifestaciones clínicas en los últimos 3 meses previos al estudio).
- Sin contraindicación para el uso de sedantes tipo hidrato de cloral.

Criterio de Exclusión

- Todos aquellos que no cumplan con los criterios de inclusión.

Procedimientos

Se les realizó historia clínica por parte del Servicio de Hematología donde se incluyó los siguientes datos:

1. Edad, sexo, tipo de hemoglobinopatía y principales morbilidades.

2. Exámenes de laboratorio que incluyeron las siguientes variables hematológicas y bioquímicas: valor de hemoglobina (Hb), conteo de leucocitos, LDH sérica y valor de hemoglobina fetal (Hb F) (Anexo 1).
3. Se realizó evaluación cardíaca completa en el Servicio de Cardiología del Hospital JM de los Ríos que incluyó la realización del eco-Doppler transtorácico previo consentimiento y asentimiento del paciente de acuerdo a la edad: consentimiento para los menores de 8 años y consentimiento y asentimiento para los mayores de 8 años. (Anexo 2 y 3).
4. El tiempo de aceleración de la arteria pulmonar se midió de la siguiente manera: a través de la medición del flujo en la arteria pulmonar por la fórmula $XRR 0.45 - 79$, dando un promedio sistólico del ventrículo derecho y considerando la presencia de HP cuando es ≥ 25 mm Hg.
5. La insuficiencia tricuspídea se midió utilizando la ecuación de Bernoulli modificada: [presión sistólica de la arteria pulmonar = $(4 \times TRV^2) +$ estimación de la presión auricular derecha]. Presión de la aurícula derecha es un valor normalizado (5-15 mm Hg) o un valor estimado a partir de las características de la yugular. Al resultado se le suma la presión estimada de la aurícula derecha (AD) o se multiplica por 1,23 para la equivalencia con el resultado del cateterismo cardíaco.

Se planificaron 3 citas para la evaluación del paciente:

1. Primera cita: se realizó la historia clínica de hematología, se entregó el consentimiento y asentimiento a los padres y se les explicó de qué se trata el estudio y se le solicitó los paraclínicos mencionados.
2. Segunda cita: el paciente y los padres acudieron con el consentimiento y el asentimiento informado leído y listo para firmar y los paraclínicos solicitados.
3. Tercera cita: se realizó una evaluación completa que incluyó la realización de un Ecocardiograma en el Servicio de Cardiología del Hospital JM de los Ríos.

El ecocardiograma Doppler transtorácico se realizó en todos los pacientes mediante el uso de un ecocardiógrafo General Eléctric VIVID 2 (General Electric, Milwaukee, WI, EE.UU.). Todas las imágenes fueron grabadas digitalmente y posteriormente revisadas y los estudios se interpretaron de acuerdo con las directrices de la Sociedad Americana de Ecocardiografía. El ecocardiograma tiene alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de HP en pacientes con HP moderada a severa.

Todos los pacientes se encontraban en estado basal (ausencia de manifestaciones clínicas en los últimos 3 meses previos al estudio).

Tratamiento estadístico adecuado

Se trató de un estudio descriptivo, transversal y prospectivo. Se calculó el promedio y la desviación estándar de las variables continuas las cuales fueron edad y sexo, datos de laboratorios que incluían: conteo de leucocitos, nivel de Hb, nivel de Hb Fetal, bilirrubina total y LDH, tipo de hemoglobinopatía; en el caso de las variables nominales como STA, ACV, crisis dolorosas y crisis hemolíticas, se calculó sus frecuencias y porcentajes. Los contrastes de las variables continuas respecto a la presencia o no de insuficiencia tricuspídea se analizaron usando la prueba paramétrica U de Mann-Whitney; en el caso de las variables nominales, cuando la tabla era 2 X 2, se aplicó la prueba exacta de Fisher de contingencias de 2 columnas y más de dos filas se aplicó la prueba de chi-cuadrado de Pearson. Se consideró un valor estadísticamente significativo si $p < 0,05$.

Aspectos administrativos

Recursos humanos y materiales:

- Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Caracas
- Servicio de Cardiología del Hospital JM de los Ríos.
- Computador portátil e impresora de las autoras de la tesis.

- Equipo de Ecocardiografía del Servicio de Cardiología del Hospital JM de los Ríos
- Revisión de artículos y páginas especializadas relacionadas con el tema a tratar a través de Internet.

RESULTADOS

La muestra estuvo conformada por 22 pacientes, con edad promedio de 9 ± 5 años. La mayoría de los pacientes fueron del sexo masculino 12 (54,5%) y 10 del sexo femenino (45,5%). El mayor porcentaje de hemoglobinopatía correspondió al tipo SS la cual representa el 77,3% de los pacientes, la tipo SC el 13,6% y la Hb S β talasemia el 9,1%. Todos estos parámetros se resumen en la Tabla 1.

Al relacionar las variables: edad ($p = 0,552$), sexo ($p = 1,000$) y tipo de hemoglobinopatía ($p = 0,597$) con el aumento de la velocidad de regurgitación tricúspidea (TRV) como parámetro para la sospecha de hipertensión pulmonar (HP), no hubo diferencias estadísticamente significativas. Tabla 2.

La medición de la velocidad de regurgitación tricúspidea (TRV) se realizó en el 100% de los pacientes mediante ecocardiografía doppler. De los 22 pacientes con TRV medible 7 tenían un pico de TRV sugestivo de HP. Por lo tanto, 31.8% de pacientes presentaron HP frente a un 68.2% sin HP. Las distribuciones de los valores TRV en los pacientes con y sin HP se ilustran en la Figura 5.1 y 5.2. 15 Pacientes fueron clasificados como sin HP con una TRV menor a 2,5m/s, la mayoría de los pacientes con HP tuvieron elevaciones moderadas con una TRV entre 2,6 a 2,8m/s lo que representa el 57,1% (4 pacientes), un 28,5% (2 pacientes) con HP leve con TRV mayor o igual 2,5m/s y un 1 solo paciente tenía TRV mayor a 2,9m/s para un 14,2%.

La Tabla 3 muestra la relación entre los parámetros de laboratorio y el aumento de la TRV en pacientes con HP; mostrando niveles de hemoglobina bajos ($p = 0,680$), con conteo de leucocitos bajos ($p = 0,185$), con niveles de la bilirrubina total bajos ($p = 0,680$) y finalmente niveles de hemoglobina fetal bajos ($p = 0,298$); todos estos parámetros sin diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, se evidenció que marcadores de hemolisis como la lactato deshidrogenasa (LDH) ($p = 0,837$) aumentados se relacionaron con el aumento de la TRV sin diferencias estadísticamente significativas.

Los pacientes con hemoglobina fetal elevada no presentaron HP pero no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas.

De los 7 pacientes con HP, 6 pacientes presentaron antecedentes de STA y crisis dolorosas lo que representa un 85,7% en comparación con los que no la tenían, 3 pacientes con HP presentaron ECV para un 42,9%, y 2 crisis hemolíticas lo que representa 13,3%; todos estos parámetros sin diferencias estadísticamente significativas. Tabla 4.

En la tabla 5, se expresa la relación HP y TAP resultando esta última un buen parámetro para medir HP; siendo estadísticamente significativo ($p = 0,039$).

DISCUSIÓN

La HP es frecuente en adultos con ECF y se asocia con un aumento significativo en la tasa de mortalidad. En la población pediátrica, sin embargo esto no está bien definido y su papel en la morbimortalidad de esta población tampoco es bien conocido. La patogénesis de la HP en ECF es probablemente multifactorial, donde intervienen factores como: la anemia crónica, lesión vascular, y la sobrecarga de hierro, así como la menor producción de óxido nítrico (ON).

Este es uno de los pocos estudios prospectivos en que el 100% de los pacientes que participaron en el estudio se les logró realizar el ecocardiograma doppler con una medición correcta de la TRV y TAP, a diferencia del estudio prospectivo de Pashankar F et al en 2008⁽¹⁸⁾ en donde solo al 80% de los pacientes elegibles en el estudio se le logro realizar el ecocardiograma doppler con medición correcta de TRV y TAP.

En cuanto a la prevalencia de HP en niños nosotros encontramos un 31,8% muy similar a lo reportado por él trabajó Pashankar F et al en 2008 en un total de 169 niños con una prevalencia del 30% siendo también similar a los reportados en pacientes adultos por Gladwin et al⁽²¹⁾. Similar también al trabajo de Suell et al⁽²²⁾ en 80 adolescentes con una prevalencia del 26% de HP y al de Amrusko et al en 2006⁽¹⁴⁾ en 44 pacientes adolescentes que reporto una prevalencia de 26,2 % de HP.

En cuanto a las características demográficas como edad y sexo, en nuestro estudio la mayoría de los pacientes fueron del sexo masculino 54,5% frente a un 45,5% del sexo femenino muy similar al trabajo de Nelson et al in 2007⁽³⁶⁾ con 52.8% pacientes del sexo masculino y 47,1% pacientes de sexo femenino. En cuanto a la edad nosotros encontramos un promedio de edad de 9 ± 5 años muy similar al estudio de Pashankar F et al en 2008⁽¹⁹⁾ con una edad media de 9,4 años.

Cuando se trata del tipo de hemoglobinopatía más frecuentes los datos arrojados por los trabajos internacionales muestran que la Hb SS es la más frecuente tal y como lo muestran los trabajos de Colombatti R et al en 2010⁽¹⁹⁾ con 31% para la Hb SS y un 3% para la Hb SC; Ambrusko et al en 2006⁽¹³⁾ con 56% para la Hb SS y un 7% para la Hb SC; Ataga K et al en 2006⁽¹⁶⁾ con 74% para la Hb SS y un 12% para la Hb SC y un 5% para la Hb S β talasemia. Estos resultados fueron similares a los obtenidos en nuestro estudio, el cual arrojó el 77,3% de los pacientes con Hb SS, un 13,6% Hb SC y 9,1% Hb S β talasemia.

Los estudios de Kato G et al en 2007⁽⁵⁾, Cho G et al en 2010⁽⁸⁾, Castro O et al en 2005⁽⁹⁾ y Machado R et al en 2007⁽¹⁵⁾, muestra que una TRV mayor o igual a 2,5 m/s puede ser un fuerte indicador para HP en pacientes con ECF tal y como lo demostramos en nuestro trabajo. De acuerdo con la clasificación de HP utilizada en esta investigación, se detectó que la HP moderada fue la más común, lo que difiere con lo señalado por los autores antes mencionados. Sin embargo, en una revisión de Hebbel PR del 2011⁽³⁶⁾ donde se hace un análisis crítico de la hemólisis en los pacientes con ECF, además del uso del ecocardiograma doppler con la medición de la TRV en estos pacientes; donde el autor hace referencia a que valores de TRV mayor o igual de 2,5 m/s no deben utilizarse para el diagnóstico de la hipertensión pulmonar, y que solo deben utilizarse solamente como una probable sospecha de HP. En trabajos como el de Kato G et al en 2007⁽⁵⁾; donde este autor estudio los patrones hemolíticos además de los valores de TRV; también coincide en que valores obtenidos por ecocardiograma doppler con la medición de la TRV no debe utilizar para diagnóstico de la hipertensión pulmonar, y se debe utilizar solamente como una probable sospecha de HP. Los pacientes con elevaciones más altas de la TRV, o aquellos con signos clínicos de HP, se deben evaluar exhaustivamente. Un valor de TRV medido mediante ecocardiograma doppler más cercano a diagnosticar HP es uno mayor o igual 2,8 m/s.

A pesar de esta limitante se logró demostrar que la ecocardiografía tiene un valor clínico muy importante debido a que permite el cálculo de la presión de la arteria pulmonar, la repercusión hemodinámica en las cavidades derechas y la evaluación de medidas terapéuticas. Aunque se demostró que el porcentaje de pacientes con elevación del tiempo de aceleración y presión sistólica pulmonar, en su mayoría es moderado y en pocos casos severo; esto hace pensar que la enfermedad afecta la presión intrapulmonar.

La HP se ha asociado con niveles bajos de Hb, aumento de la LDH, historia de priapismo e insuficiencia renal, STA, crisis dolorosas, entre otras complicaciones, lo que ha sido definido como el subfenotipo hemolítico ^(10,11,17,14,19,35).

El papel de la hemólisis en el desarrollo de HP en pacientes adultos con ECF fue demostrado por los trabajos de Kato G et al en 2007⁽⁵⁾ y Machado R et al en 2007⁽¹⁵⁾. En nuestro estudio, los parámetros de hemólisis como el grado de anemia y bilirrubina total alto no fueron estadísticamente significativos. Sin embargo, en nuestra casuística la LDH estaba aumentada en la mayoría de los pacientes, pero fue significativamente mayor en los que presentaban HP, pero sin diferencias estadísticamente significativas. La hemoglobina fetal mostró una tendencia a la baja con el aumento de TRV, pero no fue estadísticamente significativa

De los 7 pacientes con HP, 6 presentaron antecedentes de STA y crisis dolorosas lo que representa un 85,7% en comparación con los que no la tenían, 3 pacientes con HP presentaron ACV para un 42,9% y 2 crisis hemolíticas lo que representa EL 13,3%; todos estos parámetros se presentan sin diferencias estadísticamente significativas.

Muchos autores plantean que la aparición y el número de episodios de STA no se correlacionan con una mayor probabilidad de desarrollar HP ^(9,10,11,16,18,19). Sin embargo, otros señalan una asociación entre la elevación de la presión pulmonar durante las VOC y más aún en el transcurso del STA, por lo que de alguna forma

esto pudiera ser la causa de la recurrencia de STA y otras complicaciones. En nuestros casos con HP se encontró que una parte importante de los pacientes habían tenido un STA pero sin diferencias estadísticamente significativas.

Los resultados de nuestra casuística nos permiten plantear que la HP es frecuente en los pacientes con ECF y que su mayor incidencia ocurre en los enfermos con subfenotipo hemolítico.

La disminución de las cifras de Hb, Hb F y el aumento de la LDH, nos sugieren que estas variables pudieran ser útiles en el diagnóstico precoz de la HP en la ECF, lo que permitiría establecer una estrategia terapéutica más efectiva.

Nuestro estudio nos permitió demostrar que el ecocardiograma doppler es un método simple y fácil de obtener. Así mismo logramos determinar que la relación entre el TAP y la TRV fue estadísticamente significativa.

Conclusiones y Recomendaciones

1. El grupo de 22 pacientes entre 2 a 18 años de edad con diagnóstico de ECF que asistieron a la consulta de Hematología del Hospital universitario de Caracas en el periodo comprendido entre mayo a julio de 2012. mostró una edad promedio de 9 ± 5 años
2. La mayoría de los pacientes fueron del sexo masculino (54,5%) y del sexo femenino (45,5%).
3. La hemoglobinopatía más frecuente fue la tipo SS con un 77,3% de los pacientes
4. Las características clínicas y de laboratorio del grupo estudiado no difirió de manera significativa con las señaladas por la mayoría de los investigadores internacionales.
5. De los 22 pacientes con TRV medible un 31.8% de pacientes presentaron HP.
6. Los pacientes que presentaron HP severa y moderada deberán continuar en control por el servicio de cardiología del JM de los Ríos, cada 6 meses con realización de Ecocardiografía doppler transtorácico y deberán recibir tratamiento para la HP de acuerdo a su evaluación, los que presentaron HP leve deberán tener un control anual.
7. Mediante este trabajo logramos evaluar la factibilidad de la ecocardiografía doppler transtorácica como método de pesquisa y diagnóstico de HP.
8. La asociación de los valores de LDH y bilirrubina total sugiere una contribución de la hemólisis en la HP.
9. Es importante realizar estudios multicentricos de evaluación y seguimiento en pacientes ECF para diagnosticar HP en edades pediátricas.
10. No se encontraron reportes de literatura nacional para el momento de la realización de este trabajo para poder comparar resultados.
11. Consideramos que un mayor tiempo de estudio que el utilizado en nuestro trabajo, permitirá contar con una mayor muestra de pacientes.

AGRADECIMIENTOS

- ✓ Al Dr. Mauricio Salazar por aceptar ser nuestro tutor
- ✓ Al Dr. Ángelo Sparano por ser nuestro asesor en la evaluación cardiaca de nuestros pacientes y a la Dra. Yesenia Jiménez Gerardino y al equipo que labora en el Hospital J.M de los Ríos.
- ✓ Al Lic. Douglas Ángulo, por el apoyo brindado en el área metodológica durante la realización de la investigación.
- ✓ A todos nuestros pacientes y a sus representantes quienes desinteresadamente nos brindaron su tiempo y colaboración para poder llevar a término este proyecto.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud 59ª Asamblea Mundial de la Salud A59/9 punto 11.4 del orden del día provisional 24 de abril de 2006.
2. Organización Mundial de la Salud 63ª Asamblea Mundial de la Salud A63. 17 de marzo del 2009
3. Arends A, Chacin M, Bravo M, Montilla S, Guevara J, Velásquez D et al. Hemoglobinopatías en Venezuela. *Interciencia*. Agosto de 2007;32(8):516-9
4. Machado RFP. Sickle cell anemia-associated pulmonary arterial hypertension. *J Bras Pneumol*. 2007; 33: 583-589
5. Kato G, Gladwin M, Steinberg M. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Reviews* 2007; 21: 37–47.
6. Ahmed S, Siddiqui A, Sadiq A, Shahid R, Patel D, Russo L. Echocardiographic abnormalities in sickle cell disease. *American Journal of Hematology* 2004; 76:195–198.
7. Gladwin M, Sachdev V, Jison M, Shizukuda Y, Plehn J, Nichols J et al. Pulmonary Hypertension as a Risk Factor for Death in Patients with Sickle Cell Disease. *N ENGL J MED* 350;9 2004.
8. Cho G, Hambleton I. Regular long-term red blood cell transfusions for managing chronic chest complications in sickle cell disease. *The Cochrane Collaboration. Syst Rev*. 2011
9. Castro O and Gladwin T. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: mechanisms, diagnosis, and management. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2005; 19: 881– 896.
10. Vij R and Machado R. Pulmonary complications of hemoglobinopathies. *CHEST* 2010; 138(4):973-983.
11. Lee M, Berman E, and Cairo M. Pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Clin Adv in Hematol & Oncoly* 2007; 5 (8):645-653.
12. Hassell K. Pulmonary Hypertension, Tricuspid Regurgitant Velocity Screening, and the Nitric Oxide Pathway. *ASH* 2011; 2011(1)419-426

13. Ambrusko S, Gunawardena S, Sakara A, Windsor B, Lanford L, Michelson P et al. Elevation of Tricuspid Regurgitant Jet Velocity, a Marker for Pulmonary Hypertension in Children with Sickle Cell Disease. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47: 907–913.
14. Dham N, Ensing G, Minniti C, Campbell A, Arteta M, Rana S et al. Prospective Echocardiography Assessment of Pulmonary Hypertension and Its Potential Etiologies in Children with Sickle Cell Disease. *Am J Cardiol.* 2009; 104: 713–720.
15. Machado R, Gladwin M. Chronic sickle cell lung disease: new insights into the diagnosis, pathogenesis and treatment of pulmonary hypertension. *Br J Haematol.* 2005; 146(4): 449–64.
16. Ataga K, Moore C, Jones S, Olajide O, Strayhorn D, Hinderliter A, Hinderliter A, et al. Pulmonary hypertension in patients with sickle cell disease: a longitudinal study. *Br J Haematol.* 2006; 134 (1): 109 - 115
17. De Castro L, Jonassaint J, Graham F, Koch A, Telen M. Pulmonary hypertension associated with sickle cell disease: Clinical and laboratory endpoints and disease outcomes. *Am J Hematol.* 2008; 83 (1): 19 – 25.
18. Pashankar F, Carbonella J, Asaad J, and Friedman A. Prevalence and Risk Factors of Elevated Pulmonary Artery Pressures in Children With Sickle Cell Disease. *Pediatrics* 2008;121;777
19. Colombatti R, Maschietto N, Varotto E, Grison A, Grazzina N, Meneghello L et al. Pulmonary hypertension in sickle cell disease children under 10 years of age. *Br J Haematol* 2010;150(5): 601–09
20. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas SEHOP-2010. Guía de Práctica Clínica sobre Enfermedad de Células Falciformes Pediátrica. Guía SEHOP-2010
21. Gladwin, M. and Vichinsky E. Mechanisms of Disease Pulmonary Complications of Sickle Cell N *Engl J Med.* 2008; (21): 359.
22. Suell MN, Bezold LI, Okcu MF, Mahoney DH Jr, Shardonofsky F, and Mueller BU. Increased pulmonary artery pressures among adolescents with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2005 Dec; 27(12):654-8.

23. Hagar W, Michlitsch J, Gardner J, Vichinsky E and Morris C. Clinical differences between children and adults with pulmonary hypertension and sickle cell disease Pulmonary complications. *British Journal of Haematology* 2007;140:104–112.
24. Hagar V, Vichinsky E. Advances in clinical research in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2008; 184 (3): 346–56.
25. Caboot J, Allen J. Pulmonary complications of sickle cell disease in children. *Current Opinion in Pediatrics* 2008, 20:279–287.
26. Vichinsky E. Pulmonary Hypertension in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med.* 2004; 350:857- 859.
27. Edwards L, Gauger C, and Rana F. Sickle Cell Disease: The Transition from Pediatric to Adult Providers. *Northeast Florida Medicine.* 2008;59(4): 48-52
28. Kato G, Mc Gowan V, Machado R, Little J, Taylor V J, et al. Lactate dehydrogenase as a biomarker of hemolysis-associated nitric oxide resistance, priapism, leg ulceration, pulmonary hypertension and death in patients with sickle cell disease. *Blood*; 2006 (107): 2279-2285.
29. Macías A, Pérez L, Socarrás F, Hernández R, and Ballester S. Importancia de las moléculas de adhesión en la fisiopatogenia de la anemia drepanocítica *Revista Cubana de Hematología Inmunología y Hemoterapia* 2008; 24(2):.1-14.
30. Svarch E. Physiopathologic features of drepanocytemia. Instituto de Hematología e Inmunología. Ciudad de La Habana, Cuba. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*, Ciudad de la Habana, v. 20, n. 2, agosto 2004
31. Van Beers E, Van Eck-Smit B, Mac Gillavry M, Van Tuijn C, Van Esser J, Brandjes D on Behalf of the CURAMA Study Group. Large and Medium-Sized Pulmonary Artery Obstruction Does Not Play a Role of Primary Importance in the Etiology of Sickle-Cell Disease-Associated Pulmonary Hypertension. *CHEST* 2008; 133:646–652.
32. Caughey M, Hinderliter A, Jones S, Shah S. and Ataga K. Hemodynamic Characteristics and Predictors of Pulmonary Hypertension in Patients With Sickle Cell Disease. *American Journal of Cardiology.* En prensa 2011.

33. Lionnet F, Hammoudi N, Stankovic K, Avellino V, Grateau G, Girot R et al. Hemoglobin SC disease complications: a clinical study of 179 cases. *Haematologica*. 2012; 97. 1-18.
34. Aliyu YZ, Kato JG, Taylor J, Babadoko A, Mamman A, Gordeuk, VR et al. Sickle cell disease and pulmonary hypertension in Africa: A global perspective and review of epidemiology, pathophysiology and management. *Am J Hematol* 2007; 83: 63-70.
35. Nelson SC, Adade BB, McDonough EA, Moquist, KL, and Hennessy, JM. High Prevalence of Pulmonary Hypertension in Children with Sickle Cell Disease. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2007; 29 (5): 334-337.
36. Hebbel PR. Reconstructing sickle cell disease: A data-based analysis of the “hyperhemolysis paradigm” for pulmonary hypertension from the perspective of evidence-based medicine- Critical Review. *Am. J. Hematol*. 2011; 86:123–154.

ANEXO 1. Tabla de Recolección de Datos



Hospital Universitario de Caracas
Servicio de Hematología

Historia: _____

(Instrumento de Recolección de Datos)

Nombre y Apellido: _____ Edad: _____

Sexo: _____

Diagnóstico: _____

Control de Eventos:

EVENTOS	PRESENTE	AUSENTE
STA		
ACV		
Crisis dolorosas		
Crisis hemolíticas		

Control de Laboratorios:

LABORATORIOS	
Contaje de leucocitos	
Nivel de Hb	
Nivel de Hb Fetal	
Bilirrubina total	
LDH	

Anexo 2

COMITÉ DE ETICA

Fecha:

Consentimiento Informado de Participación de Estudio

Este formulario de consentimiento puede contener palabras que usted no entienda. Por favor, solicite a las Dras. Yehey Calderón o María Ángela Panozo que le explique cualquier palabra o información que usted no entienda claramente. Usted puede llevarse a su casa una copia de este formulario de consentimiento para pensar sobre su participación en este estudio o para discutirlo con la familia o amigos antes de tomar su decisión.

INTRODUCCIÓN

Usted ha sido invitado a participar en un estudio de investigación. Antes de que usted decida participar en el estudio por favor lea este formulario cuidadosamente y haga todas las preguntas que tenga, para asegurarse de que entienda los procedimientos del estudio, incluyendo los riesgos y beneficios.

TÍTULO DEL ESTUDIO:DETECCION PRECOZ DE HIPERTENSIÓN PULMONAR MEDIANTE ECOCARDIOGRAFIA DOPPLER EN NIÑOS CON ENFERMEDAD DE CELULAS FALCIFORMES

INVESTIGADOR: Yehey Calderón Reinoso y María Ángela Panozo de los Ríos

LUGAR DONDE SE LLEVARÁ A CABO EL ESTUDIO: Hospital Universitario de Caracas y JM de los Ríos

PROPÓSITO DEL ESTUDIO: Consiste en realizar un ecocardiograma doppler transtorácico un método no invasivo y seguro, solo en caso donde el paciente no colabore por su edad se utilizara sedación con hidrato de cloral, suele ser considerado una droga segura, puede causar efectos adversos sobre la presión sanguínea y los niveles de CO₂ espirado, aun en dosis normales.

Este documento es realizado con el propósito de informar a la paciente _____, conocida con diagnóstico de _____, la propuesta de un protocolo a fin de determinar si mi representado con enfermedad de células falciformes (ECF) que incluye homocigotos para la HbSS, y otros genotipos como HbSC y HbS / talasemia

presenta Hipertensión pulmonar, ya que esta complicación se produce en un importante número de pacientes con enfermedad de células falciformes a fin de poder realizar las medidas preventivas o terapéuticas que conllevan a reducir la morbimortalidad de esta complicación.

He leído la información provista en este formulario de consentimiento, o se me ha leído de manera adecuada. Todas mis preguntas sobre el estudio y mi participación en este han sido atendidas. Libremente consiento a participar en este estudio de investigación.

Al firmar esta hoja de consentimiento, no he renunciado a ninguno de mis derechos legales.

Nombre del Participante

Firma del Participante

Fecha

**Firma del Investigador Principal o persona
Autorizada para obtener el consentimiento**

Fecha

Nombre del Padre o de la Madre

Fecha

Anexo 3

COMITÉ DE ETICA

Fecha:

DOCUMENTO DE ASENTIMIENTO INFORMADO

Mi nombre es Yehey Calderón y mi compañera María Ángela Panozo del Hospital Universitario de Caracas el cual realizaremos un estudio en conjunto con el servicio de cardiología del hospital JM de los Ríos con los pacientes con enfermedad de células falciformes (ECF) que incluye homocigotos para la Hb SS, y otros genotipos como Hb SC y Hb S / talasemia los cuales pueden presentar Hipertensión pulmonar como complicación de su enfermedad.

Para conocer mejor la enfermedad, y descartar esta complicación se realizará un ecocardiograma transtorácico por este motivo quiero saber si te gustaría participar en este estudio, ya hemos hablado con tus padres/ tutores y ellos saben que te estamos preguntando si quieres participar.

No tienes que contestar ahora, puedes pensarlo y hablarlo con tus padres y amigos. Si no entiendes cualquier cosa puedes preguntar las veces que quieras y yo te explicaré lo que necesites.

Cuando empieces a participar en el estudio, Si tienes alguna duda puedes preguntar todo lo que quieras saber. Aunque ahora decidas participar, si más adelante no quieres continuar puedes dejarlo cuando tú quieras y nadie se enojará contigo. Si decides participar en el estudio y firmar esta hoja.

YO, [nombre y apellidos]

Declaro que:

1. He leído o me han leído la Hoja de Información y he entendido todo lo que ponen en ella.
2. Mi médico ha contestado a todas las dudas que tenía sobre el estudio.
3. Sé que puedo decidir no participar en este estudio y que no pasa nada.
4. Sé que si cuando empiece el estudio y tenga alguna duda, puedo preguntar a mi médico las veces que necesite.

5. Sé que cuando empiece el estudio y en cualquier momento puedo decir que ya no quiero seguir participando y nadie me reñirá por ello.
6. He decidido participar en el estudio.

Firma del niño/a

Anexo 4.
DETECCION PRECOZ DE HIPERTENSIÓN PULMONAR MEDIANTE
ECOCARDIOGRAFIA DOPPLER EN NIÑOS CON ENFERMEDAD DE
CELULAS FALCIFORMES

Tabla 1.
Características Demográficas.

Variables	Parámetros	
n	22	
Edad (años)	9 ± 5	
Sexo		
Niños	12	54,5%
Niñas	10	45,5%
Hemoglobinopatía		
HB SC	3	13,6%
HB SS	17	77,3%
HB Sβ talasemia	2	9,1%

**DETECCION PRECOZ DE HIPERTENSIÓN PULMONAR MEDIANTE
ECOCARDIOGRAFIA DOPPLER EN NIÑOS CON ENFERMEDAD DE
CELULAS FALCIFORMES**

**Tabla 2.
Relación de la velocidad de regurgitación tricuspídea y las variables
demográficas.**

Variables	Velocidad de Regurgitación Tricuspídea (TRV)			
	Si		No	
n	7		15	
Edad	9 ± 3		10 ± 5	
Sexo				
Masculino	4	57,1%	8	53,3%
Femenino	3	42,9%	7	46,7%
Hemoglobinopatía				
HB SC	1	14,3	2	13,3
HB SS	6	85,7	12	80,0
HB Sβ talasemia	0	0,0	1	6,7

Edad: t = 0,471 (p = 0,685)

Sexo: p exacta de Fisher = 1,000

Hemoglobinopatía: $\chi^2 = 0,489$ (p = 0,783)

**DETECCION PRECOZ DE HIPERTENSIÓN PULMONAR MEDIANTE
ECOCARDIOGRAFIA DOPPLER EN NIÑOS CON ENFERMEDAD DE
CELULAS FALCIFORMES**

**Tabla 3.
Relación de las variables de laboratorio y velocidad de regurgitación
tricuspídea.**

Variables	Velocidad de Regurgitación Tricuspídea (TRV)	
	Si	No
n	7	15
Hemoglobina (g/dl)	9,3 ± 2,0	9,0 ± 2,0
Contaje de leucocitos	11071 ± 4708	14007 ± 4532
Bilirrubina total (mg/dl)	2,1 ± 0,9	3,4 ± 3,0
LDH sérica (mg/dl)	454 ± 253	419 ± 197
Hemoglobina fetal (%)	7,0 ± 3,9	11,9 ± 8,9

Hemoglobina: Z = 0,318 (p = 0,783)

Contaje de leucocitos: Z = 1,378 (p = 0,185)

Bilirrubina total: Z = 0,459 (p = 0,680)

LDH sérica: Z = 0,212 (p = 0,837)

Hemoglobina fetal (%): Z = 1,068 (p = 0,298)

**DETECCION PRECOZ DE HIPERTENSIÓN PULMONAR MEDIANTE
ECOCARDIOGRAFIA DOPPLER EN NIÑOS CON ENFERMEDAD DE
CELULAS FALCIFORMES**

**Tabla 4.
Síntomas.**

Variables	Velocidad de Regurgitación Tricuspidea (TRV)			
	Si		No	
STA	6	85,7%	12	80,0%
Crisis dolorosas	6	85,7%	15	100,0%
ACV	3	42,9%	2	13,3%
Crisis hemolíticas	2	28,6%	2	13,3%

STA: Z = 0,000 (p = 1,000)

Crisis dolorosas: Z = 0,160 (p = 0,689)

ACV: Z = 0,986 (p = 0,321)

Crisis hemolíticas: Z = 0,073 (p = 0,787)

DETECCION PRECOZ DE HIPERTENSIÓN PULMONAR MEDIANTE ECOCARDIOGRAFIA DOPPLER EN NIÑOS CON ENFERMEDAD DE CELULAS FALCIFORMES

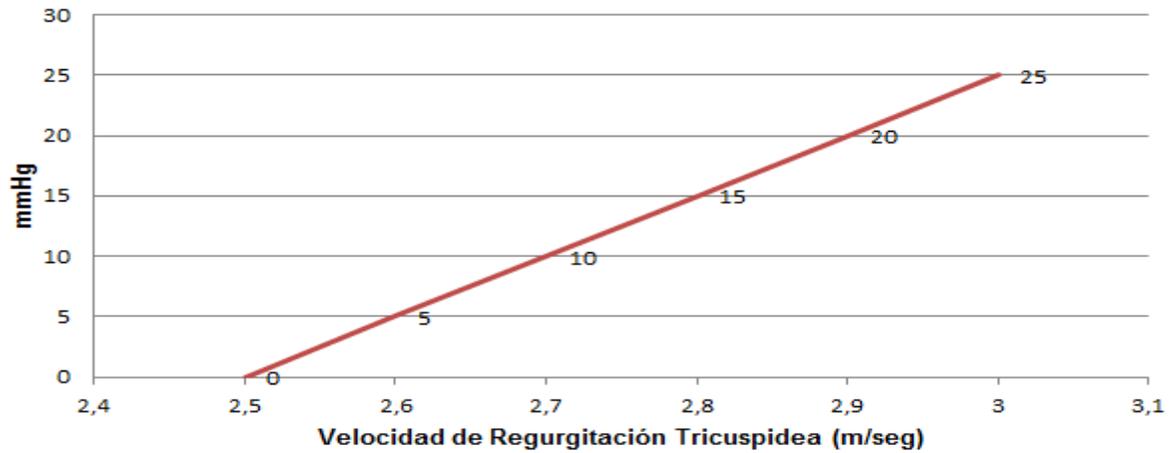


Grafico 5.1. Pacientes con HP

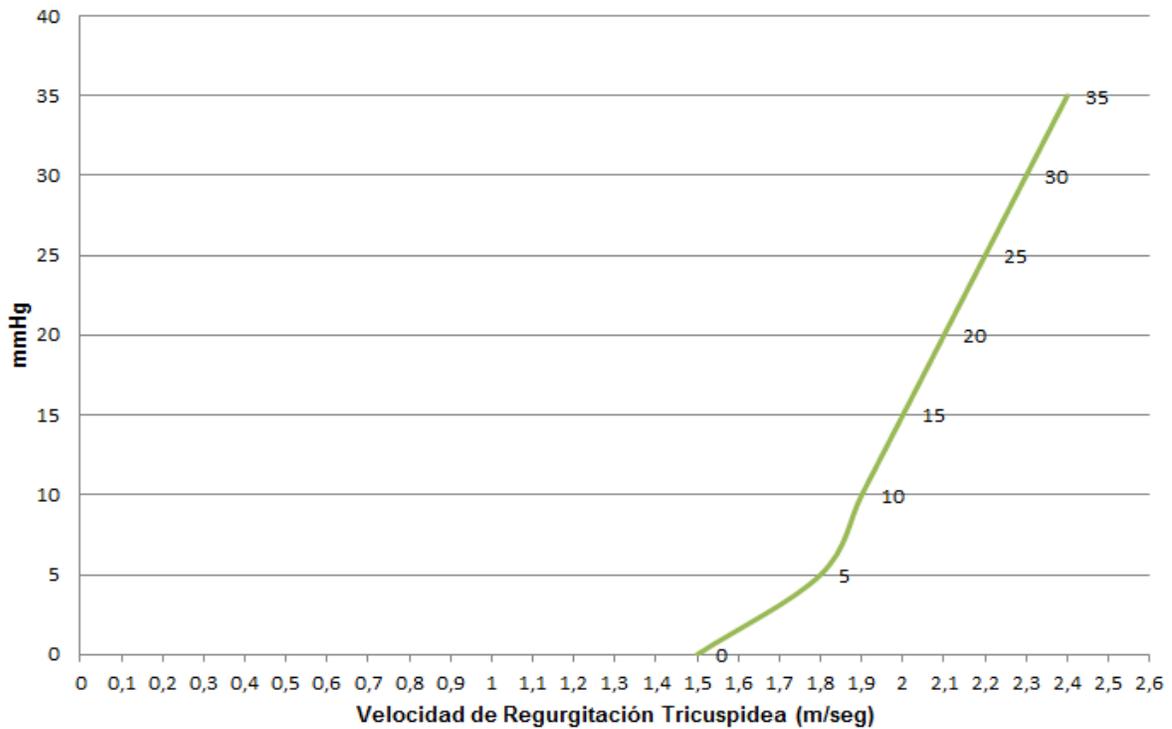


Grafico 5.2. Pacientes sin HP

**DETECCION PRECOZ DE HIPERTENSIÓN PULMONAR MEDIANTE
ECOCARDIOGRAFIA DOPPLER EN NIÑOS CON ENFERMEDAD DE
CELULAS FALCIFORMES**

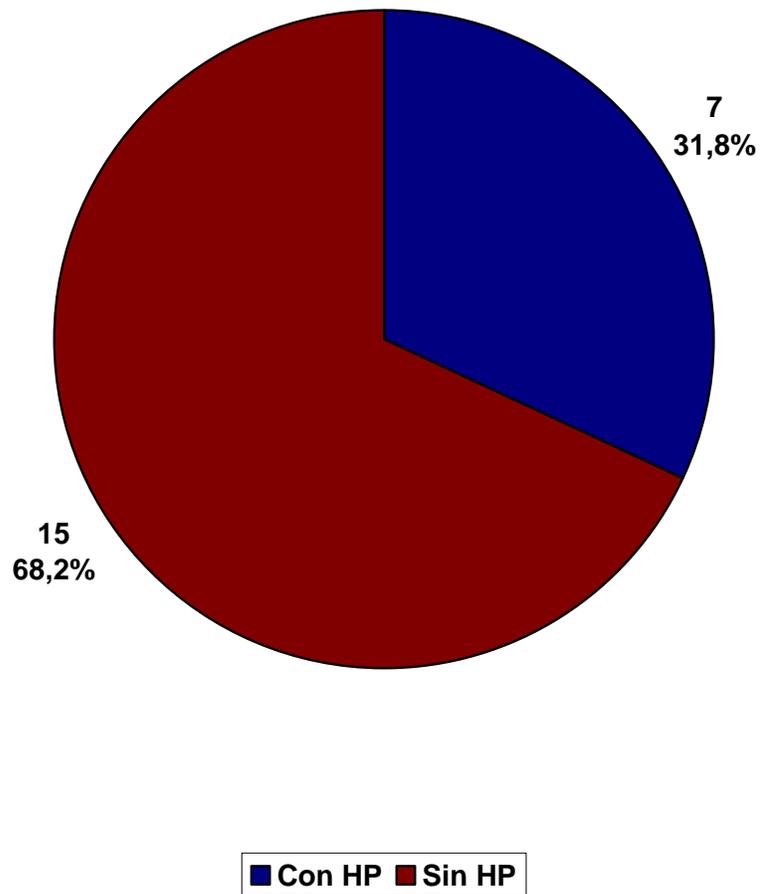
**Tabla 5.
Relación de HP y TAP.**

TAP	Hipertensión pulmonar			
	Si		No	
	n	%	n	%
Alterada	3	42,9	0	0,0
Normal	4	57,1	15	100,0
Total	7	100,0	15	100,0

$\chi^2 = 4,249$ (p = 0,039)

Anexo 5
DETECCION PRECOZ DE HIPERTENSIÓN PULMONAR MEDIANTE
ECOCARDIOGRAFIA DOPPLER EN NIÑOS CON ENFERMEDAD DE
CELULAS FALCIFORMES

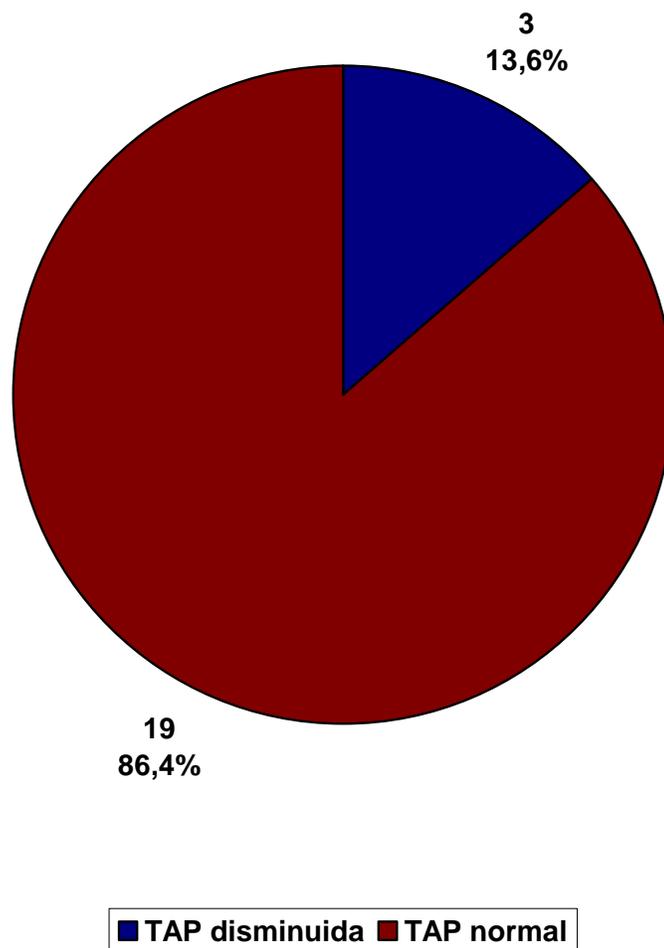
Gráfico 1.
Pacientes con sospecha de HP y sin sospecha de HP.



$\chi^2 = 2,909$ (p = 0,088)

DETECCION PRECOZ DE HIPERTENSIÓN PULMONAR MEDIANTE ECOCARDIOGRAFIA DOPPLER EN NIÑOS CON ENFERMEDAD DE CELULAS FALCIFORMES

Gráfico 2.
Tiempo de aceleración de la arteria pulmonar en pacientes con enfermedad
de células falciformes.



$\chi^2 = 11,636$ (p = 0,001)

