

Análisis de algunas variables hematológicas, bioquímicas y clínicas en la anemia drepanocítica. Resultados preliminares

Analysis of some hematological, biochemical and clinical variables in cases of sickle cell anemia. Preliminary results

DraC. Marianela Estrada del Cueto^I; Dra. Martha Beatriz García Carballoso^I; Lic. Haycelvi Cisneros Zerquera^I; Lic. Liz Mabel Díaz Barroso^I; Dra. Marlén Bravo Peña^{II}; Dr. José Abreu Cruz^{III}; Dr. Edgardo E. Espinosa Estrada^I; Dr. Carlos Hernández Padrón^I; Dra. Eva Svarch^I; Téc. Graciela Pérez Díez de los Ríos^I; Téc. Ana Hernández Martínez^I; Dra. Maura Wade Mateo^{II}; Dr. Edgardo Espinosa Martínez^I

^IInstituto de Hematología e Inmunología. Ciudad de La Habana, Cuba.

^{II}Hospital Pediátrico Docente "William Soler". Ciudad de La Habana, Cuba.

^{III}Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Ciudad de La Habana, Cuba.

RESUMEN

Se estudiaron 59 pacientes mayores de 18 años con anemia drepanocítica distribuidos en: grupo 1 (23) sin síndrome torácico agudo (STA), priapismo, ni úlceras maleolares; grupo 2 (39) que han presentado alguna de las complicaciones anteriores. En el grupo 2 se observó disminución significativa de la hemoglobina (Hb) y la Hb fetal, así como aumento de plaquetas, deshidrogenasa láctica (LDH), aspartato aminotransferasa (AST), alanino aminotransferasa (ALT), bilirrubina total (BT), directa (BD) e indirecta (BI), fosfatasa alcalina (FAL), creatin kinasa-MB (CK-MB) y de la frecuencia de accidente vascular encefálico. La frecuencia de STA, úlceras maleolares y priapismo en el grupo 2, fue del 83,3; 33,3 y 50 %, respectivamente. El análisis de regresión lineal múltiple en el total de enfermos tomando como variable dependiente la LDH, mostró correlación negativa significativa para la Hb y el Hto y positiva para creatinina, AST, ALT, BT, BD, BI, FAL y CK-MB. La frecuencia de hipertensión pulmonar fue del 18,2 % (n= 10). Estos estudios pueden ser útiles en el diagnóstico precoz de complicaciones relacionadas con la hemólisis.

Palabras clave: anemia drepanocítica, variables hematológicas, variables bioquímicas, hipertensión pulmonar.

ABSTRACT

A total of 59 patients aged over 18 with sickle cell anemia were studied distributed in: group 1 (23) without acute thoracic syndrome (ACS), priapism and malleolus ulcers; group 2 (39) with some of above complications. In group 2 there was a significant decrease of hemoglobin (Hb) and the fetal Hb and a platelet increase, lactic dehydrogenase (LDH), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin (TB), alkaline phosphatase (APH), creatine kinase-MB (ck-MB) and of encephalic stroke frequency. The frequency of AST, malleolus ulcers and priapism in group 2 was of 83.3 %, 33.3 % and 50 %, respectively. The multiple linear regression analysis in all patients considering the LDH as a negative correlation significant for Hb and the Hto and positive for creatinine, AST, ALT, TB, DB, IB, APH and CK-MB. The pulmonary hypertension frequency was of 18.2 % (n= 10). These studies may be useful in the early diagnosis of hemolysis-related complications.

Key words: Sickle cell anemia, hematological variables, biochemical variables, pulmonary hypertension.

INTRODUCCIÓN

La anemia drepanocítica (AD) es la hemoglobinopatía estructural más frecuente en Cuba, de carácter autosómico recesivo, de evolución crónica y de una gran variabilidad clínica.^{1,2}

La anemia hemolítica, la oclusión vascular y el daño crónico de los órganos en la AD, son el resultado de una combinación dinámica de alteraciones en la estructura y función de la hemoglobina, de la integridad de la membrana del hematíe, de su densidad y adhesión al endotelio vascular, del tono vascular en la microcirculación, de mediadores de la inflamación y de factores de la coagulación.^{1,3-5}

Se conoce que la anemia hemolítica participa activamente en el proceso de oclusión vascular y que es la causa del aumento de la bilirrubina indirecta, de la deshidrogenasa láctica (LDH) y de los reticulocitos durante la crisis vasooclusiva (CVO).^{1,6,7}

Se ha observado que algunas manifestaciones clínicas como la hipertensión pulmonar (HTP), el priapismo y las úlceras maleolares, así como un mayor riesgo de muerte temprana y de accidente vascular encefálico (AVE), están relacionados con la intensidad de la hemólisis intravascular.^{7,8}

Se estima que alrededor del 30-45 % de los hombres con AD han tenido al menos un episodio de priapismo y se ha encontrado un incremento de la hemólisis en estos enfermos.⁹

Aproximadamente el 32 % de los pacientes adultos con AD tienen HTP y en las autopsias se ha demostrado hasta el 75 % de casos con evidencias histológicas de esta complicación.⁶⁻⁸

La mitad de los casos desarrollan síndrome torácico agudo (STA), que es la segunda causa de ingreso y responsable del 25 % de las muertes tempranas. Se ha demostrado que la hemólisis se exagera durante la crisis.^{1,6}

Las úlceras maleolares (UM) son frecuentes en la AD y su incidencia varía entre el 25-75 % de los casos. Diferentes factores pueden contribuir a la hipoxia, entre ellos, la anemia, que puede producir isquemia y necrosis tisular.^{6,7}

Platt y otros,¹⁰ en 1994 presentaron la evaluación durante 10 años de 1 286 pacientes mayores de 20 años con AD, sin α -talasemia asociada, y encontraron algunos factores de riesgo que incidieron significativamente en la muerte súbita: niveles bajos de hemoglobina fetal (Hb F), frecuencia anual de STA, insuficiencia renal y leucocitosis $> 15 \times 10^9/L$.

Los pacientes con AD presentan diferencias bioquímicas, moleculares y clínicas en dependencia del área geográfica en la que habitan. Algunos marcadores, entre ellos los niveles de Hb F, la presencia de α -talasemia y los haplotipos del bloque de genes β , se han correlacionado con la frecuencia de aparición de las crisis vasooclusivas dolorosas (CVOD) y con la sobrevivencia de estos enfermos.¹⁰⁻¹³

En este trabajo se presentan los resultados preliminares del estudio de algunos parámetros hematológicos, bioquímicos y clínicos en un grupo de pacientes para evaluar su utilidad en la predicción de algunas complicaciones asociadas con la AD.

MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo en pacientes con AD atendidos en el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) en el período comprendido entre julio de 2007 y diciembre de 2008.

Se estudiaron pacientes mayores de 18 años en estado basal sin crisis en el mes anterior, sin transfusiones en los 3 meses previos al estudio ni tratamiento con hidroxiurea y seleccionados previa revisión de las historias clínicas, de la realización de encuestas individuales y de obtener el consentimiento informado. Estos pacientes se distribuyeron en 2 grupos según el siguiente criterio: grupo 1 (G1), pacientes que no han presentado nunca STA, priapismo ni úlceras maleolares; grupo 2 (G2), pacientes que han tenido al menos una de estas 3 complicaciones.

A todos los pacientes se les determinaron las siguientes variables: hemoglobina (Hb), hematócrito (Hto), leucocitos, recuento de plaquetas, reticulocitos, Hb F, hemoglobina plasmática (Hbp), LDH, creatinina, aspartato aminotransferasa (AST), alanino aminotransferasa (ALT), bilirrubina total (BT), bilirrubina directa (BD), bilirrubina indirecta (BI), fosfatasa alcalina sérica (FAL) y creatin kinasa-MB (CK-MB).

El hemograma se realizó en un equipo ABX Pentra Modelo 120. La Hb F, los reticulocitos y la Hbp se determinaron por los métodos recomendados en la literatura.¹⁴⁻¹⁶ Las variables séricas se realizaron en un equipo automatizado *Hitachi*

Automatic Analyzer Modelo 902 de la Roche. Se emplearon los kits comerciales de la Helfa Diagnósticos, QUIMEFA, La Habana.¹⁷

Se les indicó electrocardiograma (EKG) y ecocardiograma (ECO) *Doppler*, que se realizó en el Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular en un equipo *Philips Sonos 5500* (Sonos 5500®. *Philips Medical Systems*, Holanda). Las mediciones se compararon con los criterios recomendados por la Sociedad Americana de Ecocardiografía.¹⁸ El criterio que se utilizó para definir la HTP fue: velocidad de regurgitación tricuspídea (VRT) > 2,5 m/seg, y cálculo de la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) mayor de 30 mmHg. La fórmula utilizada fue la de Bernoulli modificada $PSAP = 4VRT^2 + \text{presión aurícula derecha}$, y se asumió que su valor es de 10 mmHg. Se definieron como: HTP grado 1 (ligera) aquellos con VRT $\geq 2,5$ m/seg y < 3,0 m/seg con PSAP ≥ 30 mmHg y < 44 mmHg; HTP grado 2 (moderada), VRT $\geq 2,5$ m/seg y < 3,0 m/seg con PSAP 45-74 mmHg; HTP grado 3 (severa) aquellos con VRT $\geq 3,0$ m/seg, con PSAP > 75 mmHg.¹⁹

También se midió la oximetría de pulso (OP) transcutánea con el equipo *Pulse Oximeter* Modelo 9800. Los resultados de la OP se compararon con los criterios recomendados por la Sociedad Americana del Tórax para clasificar los pacientes en: hipoxémicos, si su saturación de oxígeno era de < 94 %; y normoxémicos, si era igual o mayor.²⁰

De las historias clínicas y de las encuestas individuales se obtuvo la siguiente información: edad, STA, AVE, priapismo y úlceras maleolares.

Se elaboró una base de datos en el programa *Microsoft Office Excel 2003*. Se calculó la media y la desviación estándar de cada una de las variables cuantitativas. Las comparaciones entre los grupos se realizaron por medio de la prueba de análisis de la varianza (ANOVA-I) para las variables cuantitativas y la de Chi cuadrado para las cualitativas. Se determinó el coeficiente de correlación entre la LDH y las variables cuantitativas mediante un análisis de regresión lineal múltiple (Pearson).²¹ Se utilizó el programa estadístico de SPSS versión 15. El nivel de significación escogido para todos los análisis fue $p < 0,05$. Se consideraron también aquellos valores con $p < 0,10$ como tendencia a la significación, teniendo en cuenta que en los grupos de comparación el tamaño de la muestra fue pequeño.

RESULTADOS

Se evaluaron 59 pacientes adultos con AD, el G1 estuvo constituido por 23 pacientes y el G2 por 36.

Hubo predominio del sexo femenino en ambos grupos (G1: femenino= 20, masculino= 3; G2: femenino= 24, masculino= 12). No se observó diferencia significativa para la edad entre los grupos (G1: $35,1 \pm 12,6$; G2: $37,0 \pm 11,2$; $p = 0,551$).

El análisis de varianza de las variables hematológicas, bioquímicas y la OP entre los 2 grupos se presenta en las [tablas 1 y 2](#).

Los resultados de la OP no mostraron diferencias significativas entre los grupos, aunque en ambos la media se encontró en el límite inferior normal.

Se observaron diferencias significativas para todas las variables bioquímicas excepto para la creatinina. La Hbp mostró tendencia a la significación con aumento en el G2.

Se observó diferencia significativa para el AVE; en el G1: 4,3 % (n= 1); en el G2: 33,3 % (n= 12); p= 0,009.

En los enfermos del G2 se encontró una frecuencia de STA, úlceras maleolares y priapismo del 83,3 (n= 30); 33,3 (n= 12) y 50 % (n= 6), respectivamente.

En el análisis de regresión lineal múltiple para las variables hematológicas y bioquímicas en el total de pacientes analizados, tomando como variable dependiente la LDH, se encontró correlación negativa significativa para la Hb (p= 0,000) y el Hto (p= 0,000); y positiva para creatinina (p= 0,023), AST (p= 0,0,05), ALT (p= 0,007), BT (p= 0,0,001), BD (p= 0,003), BI (p= 0,012), FAL (p= 0,035) y CK - MB (p= 0,000). La Hb F mostró tendencia a la significación con correlación negativa (p= 0,077).

En la [tabla 3](#) se presentan las alteraciones más frecuentes del EKG y el ECO *Doppler* encontradas en los 2 grupos.

La frecuencia de HTP en el total de enfermos fue del 18,2 % (n= 10). No se observó diferencia significativa entre los grupos para esta variable (p= 0,556).

DISCUSIÓN

Hasta hace pocos años se consideraba que el aumento de la actividad de LDH y su relación con la severidad de la AD tenían un valor predictivo limitado.^{22,23}

En 2007, *Kato* y otros⁷ publicaron sus experiencias en el estudio de esta enfermedad y plantearon un modelo fisiopatológico que relaciona ciertas complicaciones clínicas que se observan en la AD con algunas variables hematológicas y clínicas. Estos resultados dieron lugar a la definición de 2 fenotipos en esta enfermedad: vasculopatía (asociado con disfunción endotelial y hemólisis) con una mayor probabilidad de presentar HTP, úlceras maleolares, priapismo y posiblemente AVE; y el vasooclusivo, producido por un incremento de la viscosidad sanguínea con una mayor frecuencia de CVOD, STA, necrosis ósea aséptica de la cabeza del fémur (NOA) y niveles de Hb más elevados. La expresión de estos 2 fenotipos puede presentar variaciones en dependencia de otros factores genéticos asociados, como la α -talasemia, niveles elevados de Hb F y porcentaje de células densas, entre otros.

En los pacientes con el fenotipo hemolítico se han encontrado niveles más bajos de Hb y Hto;^{6,7,10} la trombocitosis puede observarse en diferentes complicaciones clínicas: úlcera maleolar, STA y en pacientes con función pulmonar anormal, entre otras causas.²⁴⁻²⁷

La diferencia significativa de la Hb entre los 2 grupos y la tendencia a la significación para el Hto y las plaquetas encontrada en nuestro estudio, se corresponde con los resultados señalados por otros investigadores.^{6,7,10,24-27}

La detección de hipoxemia es importante para el adecuado manejo del paciente con AD, ya que se correlaciona con complicaciones, en ocasiones severas.^{28,29}

El 39,1 % de los enfermos del G1 y el 47,2 % del G2 fueron clasificados como hipoxémicos, aunque sin diferencia significativa entre ellos. Este resultado puede estar influido por el tamaño de la muestra evaluada.

Varios investigadores han encontrado diferencias significativas para algunas variables bioquímicas cuando se comparan enfermos con diferente expresión clínica de la enfermedad (fenotipos) o con la población normal, entre ellas: Hb F, creatinina, Hbp, LDH, AST, ALT, BT, BD, BI, FAL y CK-MB, entre otras.^{5-10,19,22,23,30}

La LDH muestra una elevada correlación con marcadores de hemólisis, entre los que se incluye la AST, la BD y la BI. También se ha encontrado una correlación, aunque más débil, con la creatinina (asociada con el daño renal) y la FAL. Esta última puede aumentar por daño hepático u óseo, la CK-MB por daño cardíaco, mientras que la ALT sugiere la posibilidad de daño hepático.^{5-7,9}

Nuestros resultados son similares a los señalados en la literatura. El aumento significativo de LDH, AST, ALT, BT, BD, BI, FAL, CK-MB y la disminución de la Hb F en el G2, pueden ser debido a que estos pacientes presentan un fenotipo hemolítico, lo que indica no solo la presencia de una hemólisis intravascular, sino que sugiere la posibilidad de daño multiórgano que aparece progresivamente en el adulto con AD.^{5,6,12,19,22,23,31}

Se ha planteado que posiblemente el AVE esté relacionado con la hemólisis intravascular.^{6,32}

La relación entre el priapismo, las úlceras maleolares y la hemólisis ha sido señalada por diferentes investigadores y se ha encontrado una prevalencia de 5; 45 y 75 %, respectivamente.^{6,8,31}

El STA es un evento muy frecuente en los pacientes adultos con AD. La asociación entre la frecuencia de episodios de STA y la enfermedad pulmonar crónica o la HTP, no está bien documentada. *Kato*,³² *Steinberg*³³ y *Dessap*,³⁴ señalan una relación entre la elevación de la presión pulmonar durante las CVO y más aún en el transcurso del STA, lo que puede dar lugar a la aparición de HTP.

Aunque el tamaño de la muestra evaluada es pequeño, en nuestro trabajo se encontró un porcentaje elevado de STA, úlcera maleolar y priapismo en los pacientes del grupo 2, lo que se corresponde con lo señalado en la literatura, al igual que un aumento significativo de la frecuencia de AVE en este mismo grupo.

El resultado del análisis de regresión lineal múltiple de las variables hematológicas y bioquímicas realizado demostró que la LDH, conjuntamente con la Hb, Hto, creatinina, AST, ALT, BT, BD, BI, FAL y CK-MB, son marcadores útiles para predecir diferentes complicaciones vasculares como la HTP, las úlceras maleolares y el priapismo, entre otras.

En los estudios electrocardiográficos realizados en pacientes con AD se ha encontrado que la dilatación del ventrículo derecho y del ventrículo izquierdo son eventos frecuentes tanto en niños como en adultos. En autopsias de adultos se ha encontrado también un incremento de HTP en relación con los niños.^{35,36}

En nuestro estudio, aunque más del 50 % de los casos tuvieron electrocardiograma normal, no se observó ninguno con dilatación del ventrículo derecho ni del ventrículo izquierdo. Por el contrario, se encontraron hipertrofia del ventrículo izquierdo y polifacismo en ambos grupos; bloqueo de rama derecha en el G1; y

extrasístoles ventriculares en el G2, aunque la frecuencia de estas alteraciones fue baja.

En los estudios ecocardiográficos realizados por diferentes investigadores se ha encontrado DVD, DVI e HTP ^{31,36}.

La HTP fue frecuente en ambos grupos, aunque en el G2 fue mayor (20,6 %); el 14,3 % de los pacientes del G1 y el 8,8 % del G2 tenían dilatación del ventrículo derecho. Contrariamente a lo que se reporta en la literatura, en el ECO *Doppler* fue más frecuente la dilatación de la aurícula derecha y de la aurícula izquierda.

La frecuencia de HTP encontrada en este trabajo fue ligeramente menor que lo informado en la literatura (18,2 %), lo que consideramos se debe posiblemente al criterio de selección de los pacientes y al tamaño de la muestra.

Nuevas líneas de investigación deberán ser desarrolladas en los próximos años, no solo con el objetivo de mejorar el diagnóstico y el tratamiento de las complicaciones, sino también para la prevención del daño multiorgánico progresivo, lo que debe contribuir a mejorar la calidad de vida y posiblemente a aumentar la sobrevida de los pacientes con AD.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stuart MJ, Nagel RL. Sick cell disease. Lancet 2004;364:1343-60.
2. González R, Ballester JM, Estrada M, Lima F, Martínez G, et al. A study of the genetical structure of the Cuban population: Red cell and serum biochemical markers. Am J Hum Genet 1976;28:585-90.
3. Nagel R, Platt O. General pathophysiology of sickle cell anemia. En: Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Nagel RL, eds. Disorders of hemoglobin: Genetics, pathophysiology and clinical management. Cambridge: Cambridge Univ Press; 2001.
4. Brugnara C. Sick cell disease; from membrane pathophysiology to novel