

Alteraciones de la microcirculación en pacientes con anemia drepanocítica según técnicas fotopleletismográficas

Changes of microcirculation in patients with sickle-cell anemia according to photoplethysmographical techniques

Lic. Maylet Planas Rodríguez,^I Dr. C. Adolfo Fernández García,^{II} Dra. Ileana Cutiño Clavel,^I Dra. Zadis Navarro Rodríguez^{III} y Lic. Alexander Pascau Simon^{II}

^I Facultad de Medicina No.1, Universidad de Ciencias Médicas, Santiago de Cuba, Cuba.

^{II} Universidad de Oriente, Santiago de Cuba, Cuba.

^{III} Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal, de serie de casos, de 74 individuos (24 con anemia drepanocítica y 50 aparentemente sanos portadores de hemoglobinopatía SS), quienes asistieron a la Consulta de Hematología Especial del Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" de Santiago de Cuba, durante el periodo 2013-2014, con vistas a identificar las alteraciones de la microcirculación según variabilidad de los parámetros fotopleletismográficos. Se realizaron estudios con el Angiodin PD 3000, a partir del registro basal de la onda de volumen de pulso y el test de hiperemia reactiva. La fotopleletismografía en estado basal de miembros inferiores mostró que los pacientes con anemia drepanocítica presentaron alteraciones en el sistema circulatorio, en tanto, las macroangiopatías tuvieron mayor frecuencia en la hiperemia reactiva. Los resultados obtenidos revelaron la utilidad de estas pruebas en la detección de trastornos funcionales circulatorios.

Palabras clave: microcirculación, anemia drepanocítica, fotopleletismografía, atención secundaria de salud.

ABSTRACT

An observational, descriptive and cross-sectional cases series study, of 74 individuals (24 with sickle-cell anemia and 50 apparently healthy with hemoglobinopathies SS) who attended the Special Hematology Department from "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" Teaching General Hospital in Santiago de Cuba was carried out during the period 2013-2014, with the aim of identifying the changes of the microcirculation according to variability of the photoplethysmographical parameters. Studies with the Angiodin PD 3000 were carried out, from the basal register of the pulse volume wave and the reactive hyperemia test. The photoplethysmography in basal state of lower members showed that patients with sickle-cell anemia presented changes in the circulatory system, while, the macroangiopathies had higher frequency in the reactive hyperemia. The obtained results revealed the usefulness of these tests in the detection of circulatory functional disorders.

Key words: microcirculation, sickle-cell anemia, photoplethysmography, secondary health care.

INTRODUCCIÓN

Determinadas alteraciones en la hemoglobina pueden repercutir sobre la forma y funcionamiento de los eritrocitos, tal es el caso de la drepanocitosis, donde los eritrocitos malformados dificultan la circulación de los glóbulos rojos, lo cual trae consigo la obstrucción microvascular del flujo sanguíneo. Múltiples investigaciones se han desarrollado sin éxito al intentar predecir las crisis vasooclusivas. Se propone que el análisis del flujo sanguíneo en la circulación periférica mediante la evaluación de la onda de pulso con la utilización de la técnica de fotopletismografía (FPG), representaría una herramienta para evaluar la microcirculación en porciones distales, así como el pronóstico y la evolución de las úlceras maleolares asociadas a las alteraciones circulatorias.¹⁻⁵

En la bibliografía médica consultada existen estudios donde se ha utilizado la fotopletismografía para evaluar la microcirculación en individuos normales o con algunas enfermedades (diabetes mellitus, disfunción endotelial, aterosclerosis y otras), en quienes se han observado alteraciones; sin embargo, no se han encontrado informes de su empleo en pacientes con drepanocitosis.^{4,6-9}

Si se tiene en cuenta que en la fisiopatología de la anemia drepanocítica (AD) existen alteraciones similares a las estudiadas en los pacientes antes referidos, las cuales son responsables además de las crisis vasooclusivas (CVO) y las úlceras maleolares, podría tomarse en consideración si el empleo del método fotopletismográfico es útil para identificar las alteraciones de la microcirculación en estos afectados, para su evaluación y seguimiento.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal, de serie de casos, de una población de pacientes con AD en estado basal, quienes asistieron a la Consulta de Hematología Especial del Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" de Santiago de Cuba, durante el periodo 2013-2014, con vistas a identificar alteraciones de la microcirculación según variabilidad de los parámetros fotopletismográficos.

Se llevó a cabo la identificación de las alteraciones de la microcirculación según variaciones fotopletismográficas (fotopletismografía basal e hiperemia reactiva) en la población de interés, para lo cual se escogió como patrón de comparación las modificaciones en individuos aparentemente sanos que no presentaran hipertensión arterial, varices en miembros inferiores, insuficiencia venosa u otras afecciones circulatorias o cardiovasculares, valorados por un especialista en Angiología y seleccionados por un muestreo aleatorio computarizado.

Teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión establecidos fue seleccionada una muestra no probabilística fortuita de 74 personas, de ellos 24 (casos) y 50 individuos supuestamente sanos (no casos) portadores de hemoglobinopatía SS. Para medir los parámetros fotopletismográficos se utilizó el pletismógrafo digital Angiodin PD 3000 modelo A5101A de procedencia cubana.

Las mediciones se realizaron en decúbito supino, previo descanso de 15 minutos para estabilizar parámetros vitales y adaptación a condiciones del local, sin almohada bajo la

cabeza. El electrodo se colocó, según sugerencias del productor, en el pulpejo del dedo pulgar o primer dedo de ambos miembros inferiores.

Para la recolección de la información se utilizaron las historias clínicas de los afectados.

RESULTADOS

En la serie no hubo diferencias significativas en cuanto al sexo. Con respecto a la edad (tabla 1), predominaron los pacientes de 30-59 años; tampoco existieron diferencias estadísticamente significativas entre los rangos utilizados, ni entre los pacientes con AD y los individuos sanos.

Tabla 1. Pacientes según edad

Edad (en años)	Casos		No casos	
	Total	%	Total	%
20-29	3	12,5	6	12,0
30-39	7	29,2	14	28,0
40-49	6	25,0	13	26,0
50-59	6	25,0	12	24,0
60-69	2	8,3	5	10,0
Total	24	100,0	50	100,0

$X^2 = 0,262$ $p < 0,05$

La tabla 2 muestra que 87,5 % de los casos presentaron afecciones arteriales moderadas y severas con ondas de clases III (12 para 50,0 %) y IV (9 para 37,5 %), a diferencia de los no casos, en quienes las ondas de pulso fueron normales o con afección leve (40 para 80,0 %), lo cual resultó estadísticamente significativo.

Tabla 2. Clasificación de la onda de volumen de pulso en miembro inferior izquierdo

Onda de volumen de pulso	Casos		No casos		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Clase I			17	34,0	17	23,0
Clase II	3	12,5	23	46,0	26	35,1
Clase III	12	50,0	10	20,0	22	29,7
Clase IV	9	37,5			9	12,2
Total	24	32,4	50	67,6	74	100,0

$X^2 = 48,423$ $p < 0,05$

En cuanto a los parámetros fisiológicos cardiovasculares (tabla 3) se observó una disminución de la media en la tensión arterial sistólica de los pacientes con AD respecto a los individuos sanos, lo cual fue estadísticamente significativo ($p < 0,05$); sin embargo, en la frecuencia cardiaca la disminución no resultó significativa.

Otro de los parámetros clínicos evaluados fue el peso, y aunque existió una notable diferencia entre la media de los pacientes con AD (56,6) y los sanos (71,9), la desviación estándar de los primeros tuvo valores extremos (14,2), particularidad que no se pudo solucionar por constituir estos individuos parte del estudio.

Tabla 3. Valores promedios basales de parámetros fisiológicos cardiovasculares y antropométricos

Variables fisiológicas	Casos		No casos		Probabilidad
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	
Frecuencia cardiaca (latido/min)	75,5	8,5	77,6	8,2	0,311
Tensión arterial sistólica (mmHg)	114,6	15,0	122,3	7,7	0,004****
Talla (m)	1,5	0,2	1,6	0,1	0,005****
Peso (Kg)	56,6	14,2	71,9	9,7	0,000****

****Estadísticamente significativo

En la tabla 4 se observa que de los 24 pacientes con AD, 17 (70,8 %) presentaron signos de macroangiopatía en el miembro inferior izquierdo (MII), y los restantes (7 para 29,2 %), tuvieron microangiopatía. Asimismo, por las características de su enfermedad, presentaron en menor o mayor grado, trastornos circulatorios funcionales, mientras que 43 individuos sanos (86,0 %) se encontraron en los valores normales; resultados que mostraron una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) y, por tanto, la utilidad del test de la hiperemia reactiva.

Tabla 4. Angiopatías funcionales circulatorias en el miembro inferior izquierdo

Trastornos funcionales circulatorios	Casos		No casos		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Normal			43	86,0	43	58,1
Microangiopatía	7	29,2	7	14,0	14	18,9
Macroangiopatía	17	70,8			17	23,0
Total	24	32,4	50	67,6	74	100,0

$$\chi^2 = 79,803$$

$$p < 0,05$$

DISCUSIÓN

El estudio de la onda de volumen de pulso arterial (OVP) puede ser utilizado en determinado momento como predictor de flujo en un territorio de la microcirculación. La fotopletoangiografía constituye uno de los métodos para la determinación de la OVP, que permite evaluar, entre otros elementos, las características morfológicas de la onda a partir de la cual se puede inferir determinado riesgo de enfermedad cardiovascular.⁵⁻⁷

Ahora bien, las ondas III se caracterizan porque el flujo sanguíneo que llega a los tejidos es insuficiente para asegurar el metabolismo de estos, no solo durante el ejercicio sino también en reposo; su forma de manifestación consiste en un dolor normalmente intenso en el pie, mientras que en la clase IV ya existe muerte tisular. La extensión de la zona de necrosis puede variar desde una pequeña úlcera interdigital, hasta el infarto isquémico de toda la extremidad. El dolor en reposo suele acompañar a las lesiones isquémicas y será tanto más intenso cuanto menos delimitadas estén las lesiones.^{5,9,10-12}

Lo referido anteriormente confirma los resultados alcanzados en este trabajo, pues coinciden las características de la circulación periférica encontradas en los pacientes con AD estudiados con las manifestaciones clínicas que se presentan en ellos frecuentemente, donde el dolor asociado o no a las CVO constituye la expresión clínica más importante. Resulta importante señalar, que en la fisiopatología de la enfermedad, en condiciones de hipoxia tisular, ocurre polimerización irreversible de la Hb S dentro del eritrocito, que

cambia las propiedades reológicas de las células en falciformación y favorece tanto la oclusión vascular como el daño tisular, con la liberación de diversos mediadores químicos involucrados en la estimulación nociceptiva.^{1,2}

Por otra parte, en diversas investigaciones realizadas a pacientes con enfermedades coronarias se analizaron las variaciones del contorno de la onda de pulso y se propuso la clasificación de 4 clases de ondas, de acuerdo con sus características morfológicas ampliamente utilizadas por otros autores en otras enfermedades (disfunción endotelial y rigidez arterial) que las relacionan con la edad vascular.^{9,12,13}

En este estudio se observó una disminución de la media en la tensión arterial sistólica de los pacientes con AD, que coincide con lo referido en la bibliografía consultada donde se manifiesta una tendencia a la disminución.^{8,10-12}

Por otro lado, no existió diferencia entre la talla media de los afectados con AD (1,5) y los pacientes sanos (1,6); sin embargo, en la bibliografía consultada se plantea que existe un retardo en el desarrollo y crecimiento de estos pacientes.^{5,6} Teniendo en cuenta los resultados se puede afirmar que este factor no ha sido determinante en las diferencias obtenidas en la señal fotopletoisotomográfica en ambos grupos.

En un estudio realizado por Allen *et al*^{7,8} en individuos sanos, se realizó una comparación de la señal entre los diferentes sitios de realización de la FPG, donde se observó que la onda obtenida en el primer artejo del pie presentaba las características de la onda clase II, hecho que se explica por la distancia existente desde la génesis de la onda hasta el sitio de toma del registro y de factores miógenos, así como autorregulación local del flujo sanguíneo según necesidades de los tejidos.

Asimismo, en el Centro de Biofísica Médica (CBM) de la provincia se realizaron estudios con la FPG, para analizar la onda de volumen de pulso en miembros inferiores y su estandarización en personas aparentemente sanas, en los cuales se obtuvo un predominio de ondas de clase III, seguidas en orden, por las ondas I, IV y II. Los investigadores determinaron que aquellos individuos con ondas de clase I y II eran los que tenían menor riesgo cardiovascular, no siendo así para los de clase IV;⁶ estos resultados confirman nuevamente lo hallado en esta investigación.

Con la FPG también se pueden realizar estudios para medir el tiempo de aparición del pulso arterial o el test de hiperemia reactiva, que es una de las técnicas utilizada como respuesta a la vasooclusión y permite evaluar los posibles trastornos funcionales de la circulación periférica. Con los resultados anteriores y teniendo en cuenta lo referido en la bibliografía consultada sobre las alteraciones circulatorias, así como la fisiopatología de la enfermedad se debe resaltar lo siguiente:

- La macroangiopatía es la lesión que aparece en las arterias de mediano y gran calibre; la microangiopatía solo afecta a los vasos más pequeños y distales del sistema circulatorio.^{5,9}
- La AD modifica la reología sanguínea por 2 alteraciones: una elevada viscosidad de la sangre y por los efectos de la obstrucción resultante de la disminución del diámetro arterial relacionado con la adhesión de los eritrocitos, así como el trombo que forman los eritrocitos irreversiblemente deformados.¹

Según lo señalado anteriormente, se puede suponer, que los resultados obtenidos se deben a que en los pacientes con macroangiopatía el factor de mayor influencia es el aumento de la viscosidad de la sangre, la cual tiende a ralentizar el flujo sanguíneo, puesto que al ser

vasos de gran y mediano calibres están menos afectados por la obstrucción provocada por los efectos de la reología de la sangre.

En los pacientes afectados por la microangiopatía, al tratarse de vasos más pequeños como las arteriolas y los capilares, están involucrados otros factores, tales como características de los eritrocitos malformados y elevado número de reticulocitos, disfunción plaquetaria, trombocitosis, acortamiento del tiempo de generación de trombina, trastorno de la liberación de serotonina marcada con C14, además del aumento del fibrinógeno, del factor VIII y la activación del sistema fibrinolítico, todos ellos en su conjunto contribuyen a la obstrucción microvascular del flujo sanguíneo. Estas alteraciones reflejan la predisposición a los fenómenos tromboticos que presentan los pacientes con AD, lo cual se asocia a microinfartos consecuentes en los tejidos afectados y un posible daño directo del endotelio local, desencadenantes de las CVO.¹⁻³

La clasificación de las angiopatías funcionales circulatorias se realiza según los valores del tiempo de hiperemia máxima (THM) en el MII. En las macroangiopatías, el valor del THM obtenido fue de $4,4 \pm 3,3$ s, significativamente superior al valor normal (0,6s); en las microangiopatías de $0,51 \pm 0,04$ s y en los individuos sanos de $0,6 \pm 0,2$, resultados que se correspondieron con lo notificado en la bibliografía consultada.^{6,10,11}

Por las razones antes expuestas se puede inferir que los pacientes con microangiopatías necesitan mayor atención y seguimiento diferenciado, debido a que poseen una elevada predisposición a presentar frecuentemente las CVO. También, se debe tener en cuenta que entre los criterios de inclusión de este estudio se consideraron aquellos afectados con seguimiento en las consultas y que no tuvieran crisis vasooclusivas en los últimos 3 meses, razón que corroboró la existencia de un mayor número de macroangiopatías.

El uso de la fotopletismografía basal y la hiperemia reactiva permitió identificar las alteraciones en la microcirculación de los pacientes con anemia drepanocítica, tales como angiopatías, pérdida de las características normales de las curvas fotopletismográficas y un grado leve a moderado de isquemia vascular, lo cual reveló la utilidad de estas pruebas en la evaluación del paciente con AD. Por otra parte los resultados no fueron concluyentes con respecto a los trastornos circulatorios encontrados y a la presencia de úlceras maleolares como indicador de afectación en la microcirculación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Eaton WA. Linus Pauling and sickle cell disease. *Biophysical Chemistry*. 2002; 100(1-3):109-16.
2. Dong C, Chadwick RS, Schechter AN. Influence of sickle hemoglobin polymerization and membrane properties on deformability of sickle erythrocytes in the microcirculation. *Biophys J*. 1992; 63(3):774-83.
3. Manwani D, Frenette PS. Vaso-occlusion in sickle cell disease: pathophysiology and novel targeted therapies. *Blood*. 2013; 122(24):3892-8.
4. Egbimhanlu Alagbe E, Alpobeta Susu A, Owolabi Dosunmu. Sickle cell disease (SCD) management: A Theoretical Review. *IJRRAS*. 2013 [citado 8 dic 2014]; 16(3).

5. Hernández Seoane D, Ferrer Borges O, Pascau Simón A, Aldama Figueroa A, Vázquez Seisdedos CR. Sistema para el estudio de la circulación periférica por fotopletismografía. VI Congreso de la Sociedad de Bioingeniería. Habana 2005. [citado 8 dic 2014]
6. Pascau Simón A, Fernández-Britto Rodríguez JE, Allen J. Nuevos modelos conceptual y matemático para el contorno de la onda de volumen de pulso arterial. Rev Cubana Invest Bioméd. 2011 [citado 8 Abr 2012]; 30(4).
7. Allen J. Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. *Physiol Meas.* 2007;28(3):R1-39.
8. Allen J, Murray A. Age-related changes in peripheral pulse timing characteristics at the ears, fingers and toes. *JHH.* 2002; 16(10):711-7.
9. Marinello Roura J, Samsó JJ. Diagnóstico hemodinámico en angiología y cirugía vascular. Barcelona: Editorial Glosa; 2003. p.84
10. Ley Pozo J. Hemodinámica vascular. Fotopletismografía. La Habana: Editorial Ciencias médicas; 1986. p. 87-98.
11. Aldama Figueroa A, Álvarez Duarte H, Rodríguez A, Reyes B. Evaluación cualitativa de la morfología de la señal fotopletismográfica en el diagnóstico de la insuficiencia arterial. *Rev Cubana Invest Bioméd.* 2008 [citado 8 dic 2014]; 27(1).
12. Aldama Figueroa A, Jhones González C, Riera Rodríguez Y, Viada C, Jiménez Rivero G, Rodríguez Álvarez J. Evaluación clínica del pletismógrafo Digital ANGIODIN PD 3000: estudio fase II. *Rev Cubana Invest Bioméd.* 2001 [citado 8 dic 2014]; 20(4).
13. García Naranjo JC. Utilización de la fotopletismografía en la evaluación del riesgo cardiovascular. Santiago de Cuba: Centro de Biofísica Médica; 2007 [citado 8 dic 2014].

Recibido: 23 de febrero del 2015.

Aprobado: 14 de junio del 2015.

Maylet Planas Rodríguez. Facultad de Medicina No.1, Universidad de Ciencias Médicas, avenida de las Américas, entre calles I y E, reparto Sueño, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: maylet.planas@sierra.scu.sld.cu