XXXI FÓRUM NACIONAL DE ESTUDIANTES DE LAS CIENCIAS MÉDICAS

ALTERACIONES FUNCIONALES VENTILATORIAS EN PACIENTES ADULTOS CON DREPANOCITOSIS. CIENFUEGOS, 2018

Autores:

Flora Amanda Fernández Villares*

Alejandro Pérez Capote**

Eliani Fonte Becerra***

Tutores:

Dr. Andrés Pavel Peña Batista

Dr. Reynaldo Pino Blanco

Asesor:

Dr. Julio D. Fernández Águila

*Estudiante de Tercer Año de Medicina. Alumna Ayudante de Neumología

** Estudiante de Cuarto Año de Medicina. Alumna Ayudante de Cirugía

*** Estudiante de Tercer Año de Medicina.

Junio de 2019

"Año 61 de la Revolución''

RESUMEN

Antecedentes: En los pacientes con drepanocitosis las alteraciones de la función pulmonar son frecuentes y pueden detectarse por la espirometría.

Objetivo: Describir las alteraciones de la función ventilatoria en los pacientes con drepanocitosis seguidos en consulta provincial de hemoglobinopatías.

Diseño metodológico: Estudio observacional, descriptivo, de corte transversal. Se incluyeron 76 pacientes de 88 adultos seguidos en el Hospital “Dr. Gustavo Aldereguía Lima”, de la provincia de Cienfuegos de enero a diciembre de 2018. Las variables estudiadas fueron: edad, sexo, tipo de hemoglobinopatía, síntomas respiratorios, antecedentes de síndrome torácico agudo, (formas clínicas y número de eventos), comorbilidades y patrón ventilatorio. Las pruebas funcionales ventilatorias se realizaron con Microspiro digital Hellige.

Resultados: El grupo de edad entre 20-29 años fue el más frecuente (34,2%). Hubo discreto predominio del sexo femenino (56,1%) y del genotipo SS (67,1%). El más frecuente de los síntomas respiratorios fue la disnea y entre las comorbilidades la insuficiencia cardíaca en 9,2 % de los enfermos. En 42,1% se registró antecedentes de síndrome torácico agudo, neumonía en la mayoría de los casos. Nueve enfermos (11,8%) presentaron trastornos obstructivos y 43 enfermos (56,6%) un patrón restrictivo. En el genotipo SS el riesgo de tener alteraciones en la espirometría resultó tres veces mayor que el resto [OR=3,2 IC (1,7-5,9)]

Conclusiones: Resultó común el hallazgo de prueba funcional ventilatoria alterada con predominio del patrón restrictivo. Estas modificaciones se observaron con mayor frecuencia en pacientes con el genotipo SS.

PALABARAS CLAVE: anemia de células falciformes, ventilación pulmonar, espirometría

INTRODUCCIÓN

El término drepanocitosis se utiliza para designar a un grupo de anemias hemolíticas congénitas que tiene en común el predominio de la hemoglobina (Hb) S. Incluye al estado homocigótico (SS) o anemia drepanocítica (AD) y a otros genotipos como la hemoglobinopatía SC (HSC) y la S β talasemia (Sβ tal). [1]

En 1910 James Herrick realizó la primera descripción de la AD en un estudiante de Granada con dolor recurrente, anemia y hematíes falciformes[1]. Posteriormente, en 1957, Ingram demostró que la sustitución de una molécula de ácido glutámico por valina en la sexta posición de la cadena β de la Hb, es la que lleva a la formación de la Hb S, α2 β2 [2]

El origen de la mutación no está bien documentado. La hipótesis más probable es que en zonas donde la malaria es endémica (norte de África, Arabia, India) los individuos heterocigóticos, tuvieron alguna ventaja selectiva con respecto a los homocigóticos sanos y enfermos, de esta forma perpetuaron el gen mutado. La distribución al resto del mundo se vio influenciada por el comercio de esclavos y recientemente por movimientos migratorios. [3]

La anemia por hematíes falciformes es el trastorno monogénico más común en el mundo. Se estima que cada año nacen alrededor de 300 000 niños con drepanocitosis, los países con mayor número de nacimientos son Nigeria, República Democrática del Congo e India. [4]

En Estados Unidos de Norteamérica se calcula la existencia de 100 000 personas con la enfermedad. [5] El número aproximado de portadores en Cuba es de 300 000, con una frecuencia 13,2 % en negros, 4,1 % en mestizos, 0,6 % en blancos y 3,08 % en la población en general. Se estima que existen alrededor de 4000 enfermos, distribuidos por todo el país, con mayor prevalencia en Ciudad de La Habana y en las provincias del sur de la región oriental [6]. En Cienfuegos existen 88 pacientes mayores de 18 años registrados en consulta provincial de hemoglobinopatías.

La Hb S polimeriza en condiciones de baja tensión de oxígeno y deforma al hematíe. Esto provoca acortamiento de la supervivencia y oclusión de la microcirculación, lo que da lugar a la anemia hemolítica crónica y a las crisis vasooclusivas dolorosas (CVD), que marcan en gran medida el cuadro clínico de la enfermedad[7].

La polimerización de la Hb, la vasooclusión y la anemia hemolítica juegan un rol fundamental en la fisiopatología de la drepanocitosis y precipitan una cascada de eventos patológicos que conducen a un amplio rango de complicaciones. Estos procesos incluyen disfunción del endotelio vascular, deficiencia funcional del óxido nítrico (ON), inflamación, estrés oxidativo, daño en la reperfusión, hipercoagulabilidad, aumento de la adhesión al endotelio de los neutrófilos y activación de las plaquetas. [2, 7,8]

La patología respiratoria aguda y crónica aparece frecuentemente en pacientes con drepanocitosis y constituye un importante factor de riesgo para una muerte prematura. Entre estas se encuentran el síndrome torácico agudo (STA), la hiperreactividad de vías aéreas superiores y la hipertensión pulmonar (HTP). [9]

En los pacientes con drepanocitosis se han descrito alteraciones de la función pulmonar [10-12]. La espirometría es un estudio de fácil ejecución, no invasivo, de bajo costo y con una sensibilidad razonable para detectar o confirmar la afectación pulmonar por la drepanocitosis. [11] La literatura científica que aborda el tema es limitada y no existe antecedentes en la provincia de Cienfuegos.

Marco teórico

Afecciones respiratorias en la anemia falciforme

a) Síndrome torácico agudo.

Enfermedad aguda caracterizada por la aparición de un nuevo infiltrado pulmonar, que puede acompañarse de fiebre, dolor torácico y otros síntomas respiratorios (aumento de la frecuencia respiratoria, tos y disnea). [13]

El STA es una complicación con gran impacto en la morbilidad y en la mortalidad de la drepanocitosis. Aproximadamente la mitad de estos enfermos, van a tener al menos un episodio en su vida. Representa la segunda casusa de hospitalización, después de las CVD. La mortalidad puede variar entre 1 y 9 %, es cuatro veces mayor en los adultos que en los niños. [14-16]

Se reconocen como factores de riesgo para el STA las edades tempranas de la vida (el pico de mayor incidencia es entre 2 y 4 años), tener niveles elevados de Hb, baja concentración de Hb fetal (Hb F), recuento de leucocitos elevado, antecedentes de asma (en niños), ser fumador activo o tener exposición pasiva al cigarro, someterse a cirugía abdominal y elementos estacionales (mayor incidencia en invierno). Entre los factores genéticos inciden los genotipos (más común en SS y $S\beta^0$), el poliomorfismo genético del metabolismo del ON y el haplotipo DRB1 del complejo principal de histocompatibilidad. [17,18]

El STA es causado por la combinación de infección (neumonía), embolismo graso y vaso-oclusión pulmonar (infarto pulmonar). En un estudio publicado en el año 2000 por el *National ACS Study Group* se identificó un agente infeccioso en el 54% de los ingresos por STA. Entre los gérmenes más frecuentes se aislaron Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumoniae, virus syncytial respiratorio, Parvovirus, Rhinovirus, Parainfluenza e Influenza A. Las bacterias encapsuladas adquiridas en la comunidad fueron aisladas en menos del 10% de los casos, a pesar de que la mayoría de los pacientes con Hb SS tienen asplenia funcional. [19]

El embolismo graso representa otra causa de STA, que fue identificada en el 16% de los casos del *National ACS Study Group*. [19] Cuando una CVD involucra varios huesos, puede presentarse edema, infarto y necrosis de la médula ósea. De esta forma consiguen llegar al torrente sanguíneo grasa y espículas óseas que alcanzan los pulmones. Al alojarse en los vasos sanguíneos como evento primario causan vasooclusión y secundariamente provocan inflamación, hipoxemia aguda e HTP. [17] Esta complicación debe sospecharse en paciente con fallo multiorgánico de presentación abrupta, con rápido desarrollo de un síndrome de dificultad respiratoria. El diagnóstico se confirma por la realización de lavado bronco-alveolar con demostración de macrófagos cargados de lípidos. [13, 17]

b) Hipertensión pulmonar

Es el aumento de la presión de la arteria pulmonar que puede conducir progresivamente a insuficiencia cardíaca derecha. Se define como una presión en la arteria pulmonar >25 mmHg en reposo, media por caterización de cavidades derechas. [20]

La evaluación inicial de los pacientes con sospecha de HTP incluye la realización de ecocardiografía Doppler. El signo cardinal en este estudio, es la velocidad de regurgitación tricuspídea (VRT) >2.5 m/segundos, que sugiere presión sistólica elevada en el ventrículo derecho, dilatación ventricular o disfunción. [21]

La clasificación de la HTP ha evolucionado desde una simple, que la dividía en primaria y secundaria (adoptada por la Organización Mundial de la Salud en Evans, Francia en 1998), hasta la acogida en Venecia en 2003, que la divide en cinco grupos. [22] Durante el 5to Simposio Mundial celebrado en in Nice, Francia en 2013, la HTP de la drepanocitosis fue categorizada en el quinto subgrupo, al tener en cuentas la naturaleza multifactorial de su desarrollo. [23, 24]

Estudios basados en pesquisa mediante ecocardiografía y confirmación con cateterismo cardíaco han establecido una prevalencia de HTP en pacientes con anemia falciforme entre 6 y 10,4 % [25, 26] Las investigaciones que utilizan la VRT

para estimar la presión sistólica de la arteria pulmonar, informan prevalecía de hasta 30%. [24] Un meta-análisis de 45 estudios con más de 6000 pacientes, demostró que aquellos con aumento de la VRT, tenían mayor riesgo de morir (*hazard ratio*: 4,9 (95% intervalo de confianza, 2,4-9,7). [27]

La intensidad de la hemólisis es un factor de riesgo de daño orgánico crónico en la drepanocitosis. La Hb libre, los grupos hemo y concentraciones elevadas de la enzima arginasa 1 son liberados al plasma por la hemólisis. Estos elementos interfieren en la función endotelial, conducen a estrés oxidativo e inflamatorio, con aumento del consumo de ON, activación del sistema de la coagulación y del sistema inmune. [28] La hemólisis persistente durante décadas, lleva a vasculopatía crónica y aproximadamente el 10 % de los pacientes desarrollan HTP. La obstrucción progresiva de las arteriolas pulmonares, aumenta la resistencia vascular, afecta la función cardíaca y puede conducir a la muerte por esta causa.

c) Hiperreactividad de vías aéreas superiores

Al tomar como referencia investigaciones que demostraron obstrucción e hiperreactividad de vías aéreas inferiores en niños con drepanocitosis, se estima que entre 30 y 70% de los pacientes tienen asma. [29] Esta elevada frecuencia, no puede ser atribuida solamente a la predisposición genética y probablemente, refleja la contribución de mecanismos patológicos comunes a ambos procesos como la extensión de la respuesta inflamatoria y la desregulación del metabolismo de la arginina-ON, que en los pacientes con anemia falciforme son consecuencia del incremento de la hemólisis. [29]

Debe considerarse al asma como un diagnóstico clínico, que denota inflamación de vías aéreas y reactividad bronquial inducida por diferentes causas. Este concepto es fundamental para comprender la condición conocida como “asma-*like”*, encontrada con frecuencia en la drepanocitosis. El asma se asocia a mayor frecuencia de complicaciones como el STA, infarto cerebral, CVD y mortalidad en edades tempranas. [30-32] Su tratamiento precoz y adecuado es la clave para prevenir complicaciones graves y reducir la mortalidad. Sin embrago, no hay

estudios que hayan caracterizado rigurosamente el “fenotipo asma” en la drepanocitosis.

d) Desaturación nocturna de oxihemoglobina

Puede afectar hasta 40% de los pacientes. Las causas que la provocan son desconocidas. Se ha propuesto que pueda deberse a apneas obstructivas del sueño, a la propia enfermedad pulmonar o a alteraciones en la afinidad de la oxihemoglobina. [33] El tratamiento con oxigenoterapia nocturna podrían ser una medida preventiva eficaz, aunque faltan estudios comparativos a largo plazo que demuestren su eficacia.

Ventilación pulmonar

La ventilación es el proceso mediante el cual los pulmones rellenan el gas a los alvéolos. La medida de la función ventilatoria es una práctica frecuente que consiste en la cuantificación del volumen gaseoso contenido dentro de estos órganos, en determinadas circunstancias y la velocidad con la que puede expelerse del pulmón.

Las dos mediciones del volumen pulmonar más empleadas para el diagnóstico de los trastornos ventilatorios son:

- Capacidad pulmonar total (CPT): es el volumen de gas contenido en los pulmones después de una inspiración máxima.
- Volumen residual (VR): es el volumen de gas restante en los pulmones en el momento de la espiración máxima. El volumen de gas exhalado por los pulmones cuando se pasa de la CPT a VR se denomina capacidad vital (CV). [34]

Las medidas habituales del flujo respiratorio se obtiene mediante maniobras que hacen que el paciente inspire su CPT y espire hasta su VR .en un registro de volumen/tiempo, es decir, una espirometría. Durante esta maniobra forzada, se suelen realizar tres medidas:

- El volumen de gas espirado en el primer segundo de la espiración: volumen espiratorio forzado (VEF 1).

- El volumen total espirado: capacidad vital forzada (CVF).

- La velocidad media del flujo inspiratorio en el tramo central de la CV: flujo inspiratorio forzado (FEF) entre el 25-75% de la CV o $FEF_{25-75\%}$ denominado también velocidad máxima del flujo meso inspiratorio. [34]

Patrones de función anormal.

Los dos principales patrones de la función ventilatoria anormal, son el restrictivo y el obstructivo. [35-37] En el patrón obstructivo, el hecho fundamental es la disminución de la velocidad del flujo inspiratorio. En las enfermedades obstructiva la CPT es normal o está aumentada, el VR se eleva por el atrapamiento de aire durante la inspiración y aumenta la relación VR/CPT. La CV está disminuida y se observa con frecuencia una notable elevación del VR con alteraciones menores de la CV. [36, 37] Las enfermedades más frecuentes con alteraciones ventilatorias obstructivas son: asma bronquial, enfisema pulmonar, bronquiectasia, fibrosis quística y bronquiolitis.

La piedra angular de un patrón restrictivo es la determinación de la CPT y de la CV. Los trastornos que pueden dar como resultado este patrón se pueden clasificar según su localización en parenquimatoso y extra parenquimatoso. [34,35] Las entidades más frecuentes con alteraciones ventilatorias restrictivas son:

- Parenquimatoso: sarcoidosis, fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática, neumoconiosis, enfermedad intersticial por fármacos y por radiaciones.

- Extra-parenquimatoso: miastenia gravis, síndrome de Guillain Barré, distrofias musculares, obesidad, cifoescoliosis y espondilitis anquilosante. [34]

Planteamiento del problema y justificación del estudio

Las manifestaciones respiratorias con frecuencia son motivo de consulta y de ingreso en pacientes con drepanocitosis, además de tener un impacto significativo en la mortalidad. A pesar de esto, existen escasos estudios en el mundo, en Cuba y ninguno en la provincia de Cienfuegos que aborden el tema. Se decidió realizar una investigación para describir las alteraciones ventilatorias en pacientes con drepanocitosis e identificar las posibles relaciones con la presencia de estas disfunciones.

Identificar los pacientes con patrones alterados de la función respiratoria, permitirá tomar acciones para evitar complicaciones y mortalidad precoz.

Problema científico

¿Presentan alteraciones en la prueba funcional ventilatoria (PFV) los pacientes con drepanocitosis seguidos en consulta provincial de hemoglobinopatías?

Hipótesis

Las PFV están alteradas con frecuencia en los pacientes con drepanocitosis.

OBJETIVOS

General:

- Describir las alteraciones de la función ventilatoria en los pacientes con drepanocitosis seguidos en consulta provincial de hemoglobinopatías, en el año 2018.

Específicos:

- Caracterizar los casos estudiados según edad, género, comorbilidad, genotipo, principales síntomas respiratorios crónicos, antecedentes de STA, número de eventos y sus formas clínicas.
- Medir la función ventilatoria mediante espirometría.
- Identificar la posible relación entre las alteraciones funcionales ventilatorias con el genotipo, los antecedentes de STA y el número de eventos de STA.

DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo de estudio: Observacional, descriptivo, transversal.

Escenario: Consulta de hemoglobinopatías del Hospital General Universitario "Gustavo Aldereguía Lima" de Cienfuegos.

Período de estudio: 1 de enero hasta el 31 de diciembre de 2018.

Universo: Los 88 pacientes seguidos en consulta de hemoglobinopatías, en el escenario y período de estudio.

Muestra: Los 76 pacientes que cooperaron y estuvieron disponibles para realizar las evaluaciones correspondientes.

Tipo de muestreo: muestreo no probabilístico accidental

Criterios de inclusión

- Diagnóstico confirmado de drepanocitosis (Hb SS, Hb SC, Hb Sβ tal) mediante electroforesis de hemoglobina y estudio familiar.
- Brindar su consentimiento de participación en el estudio por escrito.

Criterios de exclusión:

- Complicación aguda de la drepanocitosis en el momento de realizarse la PFV (exclusión temporal, se aplazaba por tres meses).
- Becarios extranjeros que recibieron atención en la consulta durante el tiempo que permanecieron estudiando en la provincia.
- Pacientes con residencia en otra provincia que fueron seguidos de forma temporal, en Cienfuegos.

Las variables estudiadas se describen en la tabla 1.

Tabla 1. Operacionalización de las variables

Variable	Tipo de variable	Operacionalización		Escala
		Indicador	Descripción	
Edad	Cuantitativa discreta	Edad en años	Según edad cronológica	Media, desviación estándar
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino Femenino	Según sexo biológico	Valor absoluto (n) y relativo (%)
Tipo de hemoglobina	Cualitativa nominal politómica	Hemoglobina SS Hemoglobina SC Hemoglobina SB	Según resultado de electroforesis de Hb	Valor absoluto (n) y relativo (%)
Síntomas respiratorias durante el último año	Cualitativa nominal politómica	Tos seca, tos húmeda, expectoración, disnea.	Síntomas respiratorios referidos por el paciente por más de un mes en el último año	Valor absoluto (n) y relativo (%)
Antecedente de STA	Cualitativa nominal dicotómica	Si No	Presencia de al menos un episodio de STA	Valor absoluto (n) y relativo (%)
Formas clínicas	Cualitativa nominal politómica	Neumonía, , infarto pulmonar, otra, no precisada	Formas de presentación del STA	Valor absoluto (n) y relativo (%)
Número de eventos del STA	Cuantitativa discreta	Hasta dos eventos. Más de dos eventos	Cantidad de eventos documenta-dos	Valor absoluto (n) y relativo (%)

Co-morbilidad	Cualitativa nominal politómica	Asma bronquial Enfisema pulmonar Bronquitis crónica Fibrosis pulmonar Insuficiencia cardiaca.	Otras enfermedades que presenta el paciente	Valor absoluto (n) y relativo (%)
Criterios ventilato-rios.	Cualitativa nominal politómica	Normal, restrictivo, obstructivo	Según los valores de los criterios ventilatorios	Valor absoluto (n) y relativo (%)

Mediante revisión documental de la historia clínica y por entrevista médica, se obtuvo la información necesaria para completar el modelo de recolección de datos confeccionado para la investigación (Ver Anexo 1).

Se realizó PFV a los pacientes y se tuvo en cuenta los aspectos metodológicos que utiliza la Sociedad Americana del Tórax (ATS). Se utilizó para ello un Microspiro digital Hellige. Las pruebas fueron efectuadas por el mismo técnico, en el horario de la mañana e informadas por el neumólogo a cargo de la investigación.

Los parámetros analizados fueron la CVF y el VEF1seg. La PFV se consideró normal, restrictiva u obstructiva, según se describe a continuación:

- Normal: CVF mayor del 80% del valor predicho para su edad y talla. VEF1seg mayor del 80% del valor predicho para su edad y talla. Índice de Tiffenau (VEF1seg /CVF) mayor del 75%.

- Restrictivo: CVF menor del 80% del valor predicho para su edad y talla. VEF1seg mayor del 80% del valor predicho para su edad y talla o disminuido pero en proporción con la disminución de la CVF. Índice de Tiffenau (VEF1seg /CVF) mayor del 75%.

- Obstructivo: CVF mayor del 80% del valor predicho para su edad y talla o disminuida pero por aumento del volumen residual. VEF1seg menor del 80% del valor predicho para su edad y talla. Índice de Tiffenau (VEF1seg /CVF) menor del 75%.

Se confeccionó una base de datos mediante el uso del procesador estadístico SPSS versión 15 para Windows. Se utilizó cuando fue necesaria la estadística inferencial para ayudar a la descripción de los resultados. Se empleó el chi cuadrado y el o*dds ratio* (razón de ventaja), con un intervalo de confianza del 95%. Los resultados se expresaron en tablas y gráficos mediante números absolutos y porcentajes.

Consideraciones éticas

Se explicó a los pacientes en qué consistía el estudio y se obtuvo su consentimiento de participación por escrito (Ver Anexo 2). El estudio se realizó según lo establecido en la Declaración de Helsinki (Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptada por la Asamblea Médica Mundial) y sus posteriores clarificaciones.[38]

RESULTADOS

La edad media de los pacientes fue de 37,8 años. El grupo de edad entre 20-29 años fue el más frecuente, pero más del 40% de los enfermos, superaban los 40 años de edad. Hubo discreto predominio del sexo femenino y el genotipo más común fue el estado homocigótico para la HbS, en las dos terceras partes de los pacientes. (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución de pacientes por grupos de edades, sexo y tipo de hemoglobinopatía**.** Hospital General Universitario "Gustavo Aldereguía Lima". Cienfuegos, 2018.

Característica	**n**	**%**
Grupos de edades		
• Menor de 20 años	4	5,3
• Entre 20 y 29 años	26	34,2
• Entre 30 y 39 años	15	19,7
• Entre 40 y 49 años	16	21,1
• 50 años y más	15	19,7
Sexo		
• Masculino	33	43,4
• Femenino	43	56,6
Tipo de hemoglobinopatía		
• Hb SS	51	67,1
• Hb SC	18	23,7
• Hb Sβ	7	9,2

Fuente: historias clínicas y entrevista

Refirieron síntomas respiratorios mantenidos por más de un mes, durante el año anterior a su inclusión en el estudio, 57,9% de los enfermos. El síntoma más frecuente fue la disnea, seguida de la expectoración. Entre las comorbilidades que pueden causar síntomas respiratorios, se recogió el antecedente de insuficiencia cardíaca en 9,2 % de los enfermos. Otras afecciones se presentaron en menos de 4% de los incluidos. En 42,1% había registrado la ocurrencia de al menos un evento de STA. (Tabla 3)

.

Tabla 3. Existencia de síntomas respiratorios, comorbilidades y antecedentes de síndrome torácico agudo en los pacientes estudiados. Hospital General Universitario “Gustavo Aldereguía Lima”. Cienfuegos, 2018.

Característica	**n**	**%**
Síntomas respiratorios		
• Disnea	27	35,5
• Expectoración	12	15,8
• Tos seca	10	13,2
• Dolor torácico	10	13,2
• Ninguno	32	42,1
Comorbilidades		
• Insuficiencia cardiaca	7	9,2
• Bronquitis crónica	3	3,9
• Enfisema pulmonar	2	2,6
• Asma bronquial	1	1,3
• Otras	1	1,3
Antecedente de síndrome torácico agudo		
• Si	32	42,1
• No	44	57,9

Fuente: historias clínicas y entrevista

La mayor parte de los casos de STA reportados fueron por neumonías. (Figura 1). En 13 enfermos (40,6% de los que tuvieron STA y 17,1% del total estudiado) se recogió el antecedente de tener más de dos eventos.

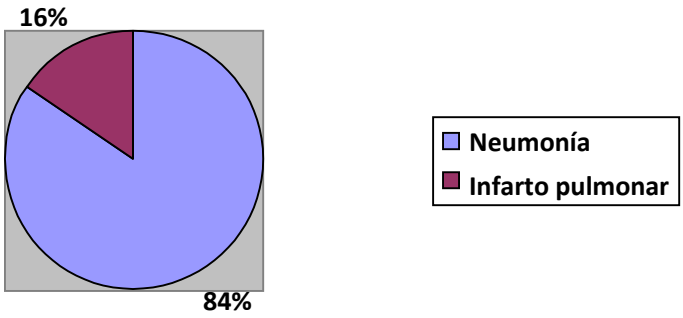

Figura1. Distribución de los pacientes con síndrome torácico agudo por causas.

Al evaluar la función ventilatoria se pudo precisar que fue normal en 24 enfermos (31,6%), nueve presentaban trastornos obstructivos (11,8%) y hubo predominó del patrón restrictivo (43 enfermos; 56,6%) según puede observarse en la figura 2.

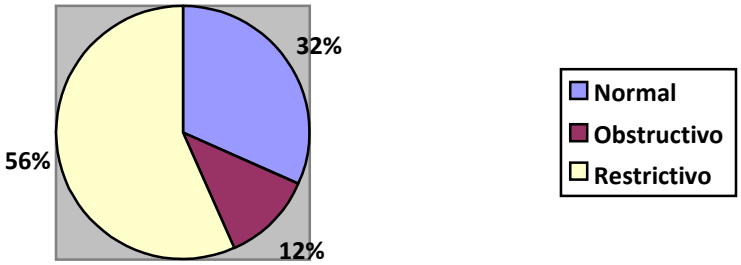

Figura2. Distribución de los pacientes según patrón de la prueba funcional respiratoria.

Entre los pacientes con PFV alteradas, 59,6% tuvieron STA (Tabla 4). Por otra parte, se demostró la existencia de trastornos en la ventilación pulmonar en 96,9% de quienes tuvieron STA (Tabla 5)

Tabla 4. Relación entre la existencia trastornos ventilatorios y los antecedentes de síndrome torácico agudo. Hospital General Universitario “Gustavo Aldereguía Lima”. Cienfuegos, 2018.

Síndrome torácico agudo	Prueba funcional ventilatoria			
	Alterada n=52		Normal n=24	
	n	%	n	%
Si	31	59,6	1	4,2
No	21	40,4	23	95,8

Fuente: historias clínicas

Tabla 5. Relación entre los antecedentes de síndrome torácico agudo y la existencia trastornos ventilatorios. Hospital General Universitario “Gustavo Aldereguía Lima”. Cienfuegos, 2018.

Prueba funcional ventilatoria	Antecedente de STA			
	Si n=32		No n=44	
	n	%	n	%
Alterada	31	96,9	21	47,7
Normal	1	3,1	23	52,3

Fuente: historias clínicas

En la tabla 6 puede apreciarse que de los 51 pacientes con Hb SS, 88,2% tuvieron PFV con anomalías. Este genotipo mostró un riesgo de tener alteraciones en la espirometría tres veces mayor que el resto [OR=3,2 IC (1,7-5,9)]

Tabla 6. Relación de pacientes según la existencia trastornos ventilatorio y el tipo de hemoglobinopatía. Hospital General Universitario “Gustavo Aldereguía Lima”. Cienfuegos, 2018.

Tipo de hemoglobinopatía	Prueba funcional ventilatoria				Total	
	Alterada (n=52)		Normal (n=24)			
	n	%	n	%	No	%
Hb SS	45	88,2	6	11,8	51	100
Otros genotipos	7	28,0	18	72,0	25	100

X^2=28.2 gl=1 p=0.000 OR=3.2 IC (1.7-5.9)

Fuente: historias clínicas

Todos los pacientes que presentaron más de dos eventos de STA tuvieron alteradas las PFV. Del mismo modo, la mayoría (94,7%) de los que tuvieron hasta dos eventos también presentaron alteraciones espirométricas. En este estudio no hubo diferencias entre el número de eventos de STA y alteraciones en la PFV.

Tabla 7. Relación de eventos de STA con los resultados de la prueba funcional ventilatoria. Hospital General Universitario “Gustavo Aldereguía Lima”. Cienfuegos, 2018.

Eventos de (STA)	**Prueba funcional ventilatoria**				**Total**	
	Alterado		**Normal**			
	No	**%**	**No**	**%**	**No**	**%**
Hasta 2 eventos	18	94,7	1	5,3	19	100
Más de 2 eventos	13	100	0	0	13	100

Fuente: historias clínicas y entrevista.

DISCUSIÓN

La mayoría de los nacidos con drepanocitosis en países desarrollados alcanzan la adultez. Sin embargo, muchos de los originarios de África, mueren antes de los cinco años de edad, en ocasiones sin diagnóstico. [39] Según el Registro Nacional de Hemoglobinopatías del Reino Unido (nhr.mdsas.com), en 2017, 23% de los enfermos eran mayores de 40 años y en la cohorte de seguimiento de pacientes de Jamaica, más de la mitad sobrepasan esta edad. [40]. En el estudio que se presenta, la edad media de los pacientes se acerca a los 40 años y el porcentaje de quienes llegan a la quinta década de la vida, es similar al de otras naciones que han conseguido aumentar la supervivencia de los pacientes con anemia falciforme. Conforme a lo reportado en otras investigaciones cubanas, hubo predominio del sexo femenino y del genotipo SS. [41, 42]

A diferencia de otros estudios en que el síntoma predominante fue la tos, en este, la disnea fue el más común y se reportó en un tercio de los casos. La existencia de co-morbilidades como la insuficiencia cardíaca puede ser una explicación para esto. La incidencia de esta afección descrita enfermos con drepanocitosis oscila entre 8 y 25%. [43]

El antecedente de STA se recogió en un porcentaje elevado de pacientes, la mayoría se identificaron como neumonías. STA es un término genérico utilizado por primera vez por Charache en 1979 [44] para designar las complicaciones pulmonares de la drepanocitosis, y refleja la dificultad para diferenciar la infección de otras causas, como el infarto por oclusión de las arteriolas pulmonares o el tromboembolismo. Esta complicación se describe en más de la mitad de los enfermos, es causa frecuente de hospitalización y de mortalidad precoz. [14-16]

Aproximadamente la tercera parte de los pacientes tuvieron un patrón ventilatorio clasificado como normal. Esta proporción es superior a la de un estudio realizado en Brasil (22%) [11] e inferior a la encontrada en el Instituto de Hematología e Inmunología de La Habana, Cuba (52,8%). [10]

El patrón restrictivo fue el más frecuente (56,6%). Mesa reportó 47,1%, y Fonseca 33%, con 50% de pacientes que presentaban un trastorno mixto o combinado. [10,11] Una investigación realizada en niños, demostró que el patrón ventilatorio más frecuente, también fue el restrictivo en 78% de los pacientes. [45]

Los trastornos ventilatorios restrictivos, probablemente se deban a la ocurrencia de infartos por vasooclusión, con sustitución del parénquima pulmonar por tejido fibrótico. Estos eventos, afectan la elasticidad pulmonar y la expansión de la pared torácica, ocasionando las limitaciones observadas, situación que puede empeorar con la edad. [10] Otros factores que pueden contribuir son .la respiración superficial, causada por dolor torácico y las alteraciones estructurales del tórax debido a infartos de los huesos que lo conforman, osteoporosis u osteomalacia en las vértebras. [45]

La asociación de PFV patológica con los antecedentes de STA y con la hemoglobinopatía SS, fue descrita previamente en Cuba [10] y corroborada por autores de otros países. [11,45] Múltiples investigaciones destacan mayor frecuencia de eventos clínicos (entre ellos STA) en los pacientes con Hb SS que en otros genotipos. La probabilidad tres veces mayor de tener PFV alterada, demostrada en los enfermos con AD, es consecuencia de la mayor severidad clínica de esta variante. [14, 46]

Se ha descrito una relación directamente proporcional entre el número de STA y el grado de deterioro funcional respiratorio. Powars planteó que el número total de episodios de STA es el factor de riesgo más importante en la aparición del daño pulmonar crónico, y por consiguiente, de las alteraciones ventilatorias características.[10, 47] Aunque todos los pacientes que tuvieron más de dos STA, también tenían alteraciones de la PFV, la mayoría de los que tuvieron dos eventos o menos, igualmente tenían la PFV alterada, por lo que en este estudio se demostró mayor asociación con el antecedente de STA que con la cantidad de eventos.

CONCLUSIONES

- Aunque el grupo de edad de 20 a 29 años fue el más frecuente, una proporción elevada de los pacientes sobrepasan los 40 años, con predominio del sexo femenino. La insuficiencia cardíaca fue la comorbilidad más observada y la disnea el más común de los síntomas. Más de un tercio de los pacientes tenían antecedente de STA, dentro de los que prevaleció la neumonía como forma clínica.
- Resultó frecuente el hallazgo de PFV alterada con predominio del patrón restrictivo.
- Las modificaciones de la PFV se observó con mayor frecuencia en pacientes genotipo SS y antecedentes de STA, pero no se demostró asociación con el número de eventos de STA.

RECOMENDACIONES

- Realizar un estudio longitudinal para evaluar el comprometimiento de la función pulmonar en pacientes con drepanocitosis y disfunción ventilatoria.
- Estudiar variables constitucionales y ambientales específicas en pacientes con drepanocitosis y patrón restrictivo en las PFV.
- Relacionar en estos pacientes, las modificaciones de la espirometría con otras evaluaciones tales como la saturación percutánea de oxígeno y alteraciones ecocardiografías sugestivas de hipertensión pulmonar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Herrick JB. Peculiar elongated and sickle – shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. Arch Inter Med 1910; 6: 517.
2. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. Lancet 2010; 376: 2018–31.
3. Piel FB, Tatem AJ, Huang Z, Gupta S, Williams TN, Weatherall DJ. Global migration and the changing distribution of sickle haemoglobin: a quantitative study of temporal trends between 1960 and 2000. Lancet Glob Health 2014; 2:e80-e89.
4. Piel FB, Patil AP, Howes RE, et al. Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates: a contemporary geostatistical model-based map and population estimates. Lancet 2013; 381:142-51.
5. Hassell KL. Population estimates of sickle cell disease in the U.S. Am J Prev Med 2010; 38: Suppl: S512-S521.
6. Svarch E, Hernández P, Ballester JM. La drepanocitosis en Cuba. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 2004; 20 (2): p.31-9.
7. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. N Engl J Med 2017; 376:1561-73.
8. Chakravorty S, Williams TN. Sickle cell disease: a neglected chronic disease of increasing global health importance. Arch Dis Child 2015; 100:48–53.
9. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute Division of Blood Diseases and Resources. The management of sickle cell disease. Fourth Edition. Bethesda, MD: NIH Publication; 2002.
10. Mesa-Cuervo JR, Cháguez-Leyva O, Hechavarría-Miyares J, Plasencia-Ternblóm A, Losada-Buchillón R, Rodríguez LR, et al. Modificaciones funcionales ventilatorias en pacientes con anemia drepanocítica y antecedentes de síndrome torácico agudo. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2002; 18(2):
11. Fonseca CSV, Araújo-Melo CA, Matias de Carvalho R, Barreto-Neto J, Gonçalves Araújo J, Cipolotti R. Função pulmonar em portadores de anemia falciforme. Rev Paul Pediatr 2011;29(1):85-90.
12. Guerra-Paredes M, Camacho-Machín ML, Fortún-Prieto A. Función pulmonar en pacientes con anemia drepanocítica. Rev. Ciencias Médicas. 2005; 9(3):

13. Ballas SK, Lieff S, Benjamin JJ, Dampier CD, Heeney MM, Hoppe C, et al. Definitions of the phenotypic manifestations of sickle cell disease. 2010. Am. J. Hematol; 85:6–13.
14. Allareddy V, Roy A, Lee MK, Nalliah RP, Rampa S, et al. Outcomes of acute chest syndrome in adult patients with sickle cell disease: predictors of mortality. PLoS ONE. 2014 9(4): e94387. doi:10.1371.
15. Lopes de Castro Loboa C, Matos do Nascimento E, Carvalho de Jesusa LJ, Gotelip de Freitas T, Ronaldo Lugonc J, Ballasa SK. Mortality in children, adolescents and adults with sickle cell anemia in Rio de Janeiro, Brazil. Hematol Transfus Cell Ther. 2018; 40(1):37–42.
16. Maitra P, Caughey M, Robinson L, Desai PC, Jones S, Nouraie M, et al. Risk factors for mortality in adult patients with sickle cell disease: a meta-analysis of studies in North America and Europe. Haematologica. 2017; 102(4):626-36.
17. Miller AC, Gladwin MT. Pulmonary complications of sickle cell disease. Am J Respir Crit Care Med. 2012; 185 (11): 1154–65.
18. Pahl K, Mullen CA. Acute chest syndrome in sickle cell disease: Effect of genotype and asthma. Experimental Biology and Medicine 2016; 241: 745–748. DOI: 10.1177/1535370216636720.
19. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. N Engl J Med 2000; 342:1855-65.
20. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013; 62(25)(suppl):D42-D50. http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.032. PMID:24355641.
21. Mehari A, Thomas AV, Thomas AN, Johnson MS. Hemodynamic characteristics and outcomes of sickle cell disease associated pulmonary hypertension. Ethnicity & Disease. 2016; 26(4): 545-52.
22. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013; 62(25):D34–D41.

23. Klings ES, Morris CR, Hsu LL, Castro O, Gladwin MT, Mubarak KK. Pulmonary hypertension of sickle cell disease beyond classification constraints. J Am Coll Cardiol. 2014; 63(25):2881–2.
24. Amadi VN, Balogun MO, Akinola NO, Adebayo RA, Akintomide AO. Pulmonary hypertension in Nigerian adults with sickle cell anemia. Vascular Health and Risk Management. 2017; 13: 153-60.
25. Fonseca GH, Souza R, Salemi VM, Jardim CV, Gualandro SF. Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterisation in sickle cell disease. Eur Respir J. 2012; 39(1):112-8.
26. Mehari A, Gladwin MT, Tian X, Machado RF, Kato GJ. Mortality in adults with sickle cell disease and pulmonary hypertension. JAMA. 2012; 307(12): 1254-6.
27. Caughey MC, Poole C, Ataga KI, Hinderliter AL. Estimated pulmonary artery systolic pressure and sickle cell disease: a meta-analysis and systematic review. Br J Haematol. 2015; 170(3):416-424.
28. Potoka KP, Gladwin MT. Vasculopathy and pulmonary hypertension in sickle cell disease. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2015; 308: L314–L324.
29. Newaskar M, Hardy KA, Morris CR. Asthma in Sickle Cell Disease. TheScientificWorldJOURNAL. 2011; (11): 1138–52.
30. Paul R, Minniti CP, Nouraie M, Luchtman-Jones L, Campbell A, Rana S, et al. Clinical correlates of acute pulmonary events in children and adolescents with sickle cell disease. Eur J Haematol 2013;91:62–8
31. DeBaun MR, Rodeghier M, Cohen R, Kirkham FJ, Rosen CL, Roberts I, et al. Factors predicting future ACS episodes in children with sickle cell anemia. Am J Hematol 2014; 89:E212–7.
32. Pahl K, Mullen CA. Acute chest syndrome in sickle cell disease: Effect of genotype and asthma. Experimental Biology and Medicine. 2016; 241: 745-8.
33. Needleman JP, Franco ME, VarlottaL. Mechanisms of nocturnal oxyhemoglobin desaturation in children and adolescents with sickle cell disease. Pediatr Pulmonol. 1999; 28: 418-422.
34. Pellegrino R et al: Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J 26:948, 2005 [PMID: 16264058].

35. Schwartzstein RM, Parker MJ: Respiratory Physiology: A Clinical Approach. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
36. Weinberger SE: Principles of Pulmonary Medicine, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2004.
37. Leuppi JD, Salome CM, Jenkins CR, et al: Markers of airway inflammation and airway hyperresponsiveness in patients with well-controlled asthma. Eur Respir J 2005; 18:444-450.
38. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. JAMA. 2013 Nov 27; 310(20):2191-4. doi: 10.1001/jama.2013.281053.
39. Grosse SD, Odame I, Atrash HK, Amendah DD, Piel FB, Williams TN. Sickle cell disease in Africa: a neglected cause of early childhood mortality. Am J Prev Med. 2011;41(6 suppl 4):S398-S405.
40. Serjeant GR, Chin N, Asnani MR. Causes of death and early life determinants of survival in homozygous sickle cell disease: the Jamaican cohort study from birth. PLoS One. 2018;13(3):e0192710.
41. Machín-García S, Álvarez-Molina I, Svarch E, Menéndez-Veitía A, Hernández-Padrón C, Sosa-Palacios O. Morbilidad y mortalidad de la anemia drepanocítica. Estudio observacional de 36 años. Revista Cubana de Hematol, Inmunol y Hemoter. 2015;31(3):265-76.
42. Machín-García, Guerra-Alfonso, Svarch E, Espinosa-Martínez E, Mesa-Cuervo JR, Dorticós-Balea E, et al. Morbiletalidad en pacientes adultos con drepanocitosis. Revista Cubana de Hematol, Inmunol y Hemoter. 2004; 20 (2):
43. Fitzhugh CD, Lauder N, Jonassaint JC, Telen MJ, Zhao X, Wright EC, et al. Cardiopulmonary complications leading to premature deaths in adult patients with sickle cell disease. Am J Hematol. 2010; 85(1): doi:10.1002/ajh.21569.
44. Charache S, Scott JC, Charache P. "Acute chest syndrome" in adults with sickle cell anemia. Arch Intern Med. 1979 Jan; 139(1):67-9.
45. Concepción-García CE, Nieves-Paulino R, Camilo-Pantaleón R, Darío-Pimentel R. Función pulmonar en falcémicos homocigotos de 5 a 15 años en consulta de hematología, Hospital Materno Infantil San Lorenzo de los Mina.

Agosto-octubre, 2015. Ciencia y Salud. 2018; 2(1): 49-55. DOI: http://dx.doi.org/10.22206/cysa.2018.v2i1.pp49-55

46. Magalhães- Aleluia M, Cardoso-Fonseca TC, Quinto-Souza R, Idalina- Neves F, Conceição da Guarda C, Pereira-Santiago R, et al. Comparative study of sickle cell anemia and hemoglobin SC disease: clinical characterization, laboratory biomarkers and genetic profiles. BMC Hematology.2017; 17:15 DOI 10.1186/s12878-017-0087-7
47. Powars D, Weidman JA, Odom-Maryon T, Nilan JC, Johnson C. Sickle cell chronic lung disease: prior morbility and the risk of pulmonary failure. Medicine (Baltimore). 1988; 67: 66-76.

ANEXO 1. MODELO DE RECOLECCION DE DATOS.

- Nombres y apellidos:
- HC:
- Edad: (años cumplidos)
- Sexo: masculino femenino.
- Hábito de fumar: si_ , no___.
- Tipo de hemoglobinopatía: SS__, SC_____, S/B talasemia____.
- Hemoglobina habitual
- Manifestaciones respiratorias: Tos____, dolor torácico___, expectoración____, disnea____, otro_____, cuál _____
- Comorbilidad: enfisema pulmonar_____, bronquitis crónica_____, fibrosis pulmonar____, insuficiencia cardiaca_____.
- Antecedentes de síndrome torácicos agudos si____, no___.
- Forma clínica: neumonía____, infarto del pulmón___, tromboembolismo pulmonar___, embolismo graso____, no precisado____.
- Criterios ventilatorios: normal__, restrictivo__, obstructivo___.

ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO.

Yo_____

He leído y comprendido la información que me ha sido entregada sobre la investigación.

He podido hacer todas las preguntas que me preocupaban, obteniendo respuestas satisfactorias.

He recibido suficiente información sobre la investigación, comprendiendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme de la misma cuando lo desee sin tener que dar explicaciones y sin que ello repercuta en mis cuidados médicos.

He recibido la información sobre los riesgos de algunas pruebas diagnósticas que se me practicarán, se me informará que se tomarán las medidas adecuadas para que la intensidad y duración de estos efectos sean mínimas, en caso que aparezcan.

Se me ha informado que el investigador garantizará que este estudio se realice en conformidad con las disposiciones en que se lleva a cabo la investigación, que conceden la máxima protección al paciente.

Para dar este consentimiento he recibido una amplia explicación del médico el (la) Dr. (a)_____, quien me ha informado del objetivo del estudio y las características de las evaluaciones que me serán realizadas.

¿Cómo se llama el estudio en que participaré?

Alteraciones de las pruebas funcionales ventilatorias en adultos con drepanocitosis

¿Qué repercusión tiene la drepanocitosis sobre la vías respiratoria?

Como consecuencia de las crisis vasooclusivas u otros procesos que ocurren a nivel de las vías respiratorias, pueden dañar diversas estructuras del mismo, algunas de las cuales no tienen repercusión sobre la vida del paciente, pero otras pueden llevar a complicaciones graves, incluso a la muerte.

¿Con qué objetivo se realiza esta investigación?

Esta investigación se realiza para determinar la frecuencia en nuestro medio de las diferentes lesiones que puede producir la drepanocitosis sobre el pulmón, así como la gravedad de estas lesiones y para tratar de identificar algunos factores que pudieran relacionarse con su aparición.

¿Cuándo tengo que decidir si quiero participar en este estudio?

Tengo todo el derecho de leer detenidamente esta información, además puedo analizarla si lo considero necesario con otros familiares o especialistas, antes de decidir si participo o no en la investigación que se me está proponiendo.

¿Quién sabe que se está realizando este estudio?

Sólo el personal vinculado con el estudio tendrá acceso a los datos sobre su identidad pero sin violar los acuerdos de confidencialidad establecidos. El protocolo de este estudio fue revisado y aprobado por el Consejo Científico del Hospital.

Por todo lo anteriormente planteado doy mi consentimiento para ser incluido como paciente en el estudio, así como para que toda la información que los médicos obtengan, sea usada para aumentar los conocimientos referentes al efecto de la drepanocitosis sobre las vías respiratorias y además, repercuta favorablemente en mi estado de salud al poder ser tratadas, posibles complicaciones de la enfermedad.

Y para que así conste y por mi libre voluntad, firmo el presente consentimiento, junto con el médico que me ha dado las explicaciones.