

República Dominicana  
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Escuela de Medicina  
Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier  
Residencia de Hematología Clínica

HALLAZGOS ECOCARDIOGRAFICOS EN PACIENTES CON ANEMIA DE  
CELULAS FALCIFORMES QUE ASISTEN DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGÍA  
DEL HOSPITAL DOCTOR SALVADOR BIENVENIDO GAUTIER,  
OCTUBRE 2017-ABRIL 2018



Tesis de pos grado para optar por el título de especialista en:  
**HEMATOLOGÍA CLÍNICA**

Sustentante:

Dra. Marlenys Emilia Álvarez Fabio

Asesores:

Dra. Claridania Rodríguez Berroa

Dra. Esmedaly Romero

Los conceptos expuestos en la presente tesis, son de la entera responsabilidad de la sustentante de la misma

Distrito Nacional: 2018

## CONTENIDO

Resumen	
Abstract	
I.1. Introducción. . . . .	1
I.1.1. Antecedentes. . . . .	2
I.1.2. Justificación. . . . .	5
II. Planteamiento del problema. . . . .	6
III. Objetivos. . . . .	8
III.1 General. . . . .	8
III.2 Específicos. . . . .	8
IV. Marco teórico. . . . .	9
IV.1. Anemia de Células Falciformes. . . . .	9
IV.1.1. Historia. . . . .	9
IV.2. Definición. . . . .	9
IV.3. Patogénesis. . . . .	11
IV.4.Fisiopatología del compromiso cardiovascular. . . . .	13
IV.5. Cuadro clínico. . . . .	14
IV.5.1. Crisis de células falciformes. . . . .	14
IV.5.2.Crisis vaso-oclusiva . . . . .	14
IV.6.Epidemiología . . . . .	15
IV.7.Diagnóstico. . . . .	16
IV.8.Manejo. . . . .	17
IV.9. Compromiso cardiovascular en anemia de células falciformes	18
IV.10.Hallazgos cardiovasculares. . . . .	18
IV.11.Estudio ecocardiograficos. . . . .	20
IV.11.1.Técnicas de imagen no invasivas han contribuido a la evaluación de pacientes con ACF. . . . .	20
IV.12.Compromiso pulmonar en la anemia de células falciformes	20
IV.12.1.Hipertensión arterial pulmonar. . . . .	21
IV.12.2.Fisiopatología de la hipertensión arterial pulmonar. . . . .	22

IV.12.3.Presentación clínica de la hipertensión arterial pulmonar	22
IV.12.4.Estudio ecocardiográfico. . . . .	24
IV.13. Hallazgos Ecocardiograficos y electrocardiográficos en pacientes con anemia. . . . .	24
IV.13.1.Hemoglobinopatías. . . . .	26
IV.13.2.Disfunción ventricular izquierda. . . . .	27
V. Operacionalización de las Variables. . . . .	31
VI. Material y Métodos. . . . .	33
VI.1. Tipo de estudio. . . . .	33
VI.2. Demarcación geográfica. . . . .	33
VI.3. Universo. . . . .	33
VI.4. Muestra. . . . .	33
VI.5. Criterios . . . . .	34
V.5.1. Criterios de inclusión. . . . .	34
VI.5.2. Criterios de exclusión. . . . .	34
VI.6. Instrumento de recolección de datos. . . . .	34
VI.7. Procedimiento. . . . .	34
VI.8. Tabulación. . . . .	35
VI.9. Análisis. . . . .	35
VII. Resultados. . . . .	36
VIII. Discusión. . . . .	49
IX. Conclusiones. . . . .	50
X. Recomendaciones. . . . .	51
XI. Referencias. . . . .	52
XII. Anexos. . . . .	56
XII.1.Cronograma. . . . .	56
XII.2. Instrumento de recolección de datos. . . . .	57
XII.2.3. Costos y recursos. . . . .	59
XII.2.4. Evaluación. . . . .	60

## **RESUMEN.**

Se realizó un estudio observacional, y transversal con recolección de datos prospectivo, con el objetivo de determinar los hallazgos ecocardiograficos en pacientes con anemia de células falciformes que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier Octubre 2017 Abril 2018. El 55.6 por cientos de los pacientes con anemia de células falciformes tenían edades comprendidas entre 26 y 35 años. El 58.3 por ciento de los pacientes con anemia de células falciformes fueron de sexo masculino. El 61.1 por ciento de los pacientes con anemia de células falciformes estaban empleados, el 36.1 por ciento; desempleados. El 47.3 por ciento de los pacientes con anemia de células falciformes tenían hábitos tóxicos de Café. El 63.9 por ciento de los pacientes con anemia de células falciformes eran solteros casados. El 69.4 por ciento de los pacientes no tuvieron ninguna comorbilidad, el 19.4 por ciento; HTA. Haciendo referencia al tratamiento actual, el 50.0 por ciento de los pacientes recibieron ácido fólico.

**Palabras claves:** hallazgos ecocardiograficos, anemia de células falciformes.

## **ABSTRACT.**

An observational, cross-sectional study was conducted with prospective data collection, with the aim of determining the echocardiographic findings in patients with sickle cell anemia attending the hematology department of the Hospital Bienvenido Gautier Hospital October 2017 April 2018. The 55.6 by hundreds of patients with sickle cell anemia were between 26 and 35 years old. 58.3 percent of the patients with sickle cell anemia were male. 61.1 percent of patients with sickle cell anemia were employed, 36.1 percent; unemployed. 47.3 percent of patients with sickle cell anemia had toxic coffee habits. 63.9 percent of patients with sickle cell anemia were married singles. 69.4 percent of patients had no comorbidity, 19.4 percent; HTA Referring to the current treatment, 50.0 percent of the patients received folic acid.

**Key words:** echocardiographic findings, sickle cell anemia.

## I. INTRODUCCION

La anemia de células falciformes es una anemia hemolítica que se produce por una mutación genética que ocasiona un cambio de ácido glutámico por valina en la sexta posición de la cadena  $\beta$  de la hemoglobina. Cuando la hemoglobina de las células falciformes (HbS) está desoxigenada, es relativamente insoluble y tiene una alta tendencia a unirse con otras cadenas que contengan HbS, formando polímeros que distorsionan el eritrocito y lo vuelven rígido.

El glóbulo rojo falciforme se adhiere fácilmente al endotelio y tiene limitada su capacidad para deformarse y pasar por los capilares, por lo que termina ocluyéndolos y causando isquemia tisular. Los eritrocitos falciformes son destruidos y removidos de la circulación, lo cual lleva a la anemia que generalmente es bien tolerada. Sin embargo, las complicaciones secundarias a la oclusión vascular son las que causan un mayor impacto clínico.<sup>1</sup>

Las anemias hemolíticas hereditarias resultan principalmente de una anomalía en la producción de hemoglobina (Hb), el metabolismo de los eritrocitos (RBC, *red blood cell*) o la estructura de la membrana eritrocítica. La hemólisis se realiza principalmente en el bazo y es un proceso normal en que se eliminan de la circulación los eritrocitos viejos, anormales y dañados. Cuando se produce un número excesivo de eritrocitos alterados aumenta la actividad hemolítica y, según sea la capacidad de producción, la concentración de eritrocitos circulantes disminuye, lo cual se manifiesta como anemia.<sup>1</sup>

Los trastornos hereditarios de la Hb se clasifican en dos grupos principales: trastornos con una estructura anormal de la hemoglobina (p. ej., anemia falciforme [SCD, *sickle cell disease*]) y trastornos con producción de hemoglobinas afectadas (p. ej., talasemias).

Estas enfermedades son frecuentes y se cree que 7% de la población mundial es portadora de algún gen de hemoglobina anormal. La mayor parte de estos trastornos hereditarios de la hemoglobina es consecutiva a mutaciones puntuales en los genes que codifican las cadenas de globina de la molécula de Hb, además de otras variaciones, como supresiones, inserciones, cadenas extendidas y fusiones.

El resultado de estas anomalías genéticas es una hemoglobina que tiende a formar un gel o a cristalizarse, posee propiedades alteradas para fijar oxígeno o se oxida fácilmente hasta formar metahemoglobina, con lo cual el eritrocito tiende a sufrir hemólisis. Además, las anomalías en el metabolismo del eritrocito o la función de la membrana celular también aumentan su propensión a tener hemólisis.<sup>1</sup>

#### I.1. Antecedentes.

Gv, Shashikala *et al.*, (2015) realizaron un estudio en el Departamento de Fisiología, S. Nijalingappa Medical College y HSK Hospital, Bagalkot, India con el objetivo de estudiar los cambios del ECG en la población anémica y correlacionar los cambios en el ECG observados con el aumento de la gravedad de la anemia. En cien adultos anémicos, se registraron el nivel de hemoglobina y el ECG en reposo. Se agruparon según el nivel de hemoglobina. Los hallazgos del ECG y la severidad variable del nivel de hemoglobina (Hb) de cada grupo se correlacionaron utilizando el coeficiente de correlación de Pearson y la asociación se calculó utilizando la prueba de Chi-cuadrado. Los cambios del ECG en pacientes con niveles de Hb de 0 a 5 gm% mostraron depresión del segmento ST en 50 a 75%, cambios en la onda T en 29 a 50% e hipertrofia ventricular izquierda (HVI) en 25 a 30% de los pacientes. Menos porcentaje de pacientes con 5-7 g% de Hb mostró tales cambios, y los pacientes con 7-8 g% de Hb no mostraron cambios. A medida que el nivel de Hb disminuyó hubo un mayor porcentaje de pacientes con taquicardia y cambios en el ECG. Hubo una fuerte correlación negativa entre el nivel de Hb y la taquicardia y los cambios en el ECG. A medida que el nivel de Hb disminuyó hubo un mayor porcentaje de pacientes con taquicardia y cambios en el ECG. Hubo una fuerte correlación negativa entre el nivel de Hb y la taquicardia y los cambios en el ECG. Se concluyó que el diagnóstico de anemia en cuidados intensivos puede ser respaldado por cambios en el ECG como depresión ST, cambios en la onda T, con / sin anomalías QRS asociadas para evitar diagnósticos erróneos y también una recuperación clínica y ECG dramática con la corrección de la anemia.<sup>2</sup>

M Stanojević *et al.*, 2015., realizaron un estudio en el Instituto de Urología y Nefrología, Centro Clínico de Serbia, Belgrado con el objetivo de determinar la

incidencia de ciertos cambios electrocardiográficos en pacientes anémicos y no anémicos (grupo control) antes y después de la prueba. Se estudiaron un total de 60 pacientes divididos en dos grupos. El grupo 1 incluyó 30 pacientes con anemia, libres de enfermedades cardiorrespiratorias y hallazgos de rayos x normales. El grupo control incluyó 30 individuos sanos con hallazgos normales de rayos X y hallazgos ECG normales en reposo, libres de anemia y deficiencia de hierro. El valor promedio de hemoglobina en el grupo estudiado y control fue de 85.6 g / L y 127 g / L, respectivamente. Los sujetos se sometieron a una prueba ergométrica submáxima. Se monitorizaron los siguientes parámetros electrocardiográficos: onda P, intervalo PR, amplitud R, diferencia R, depresión del segmento ST, onda T, intervalo QT e intervalo QTc. En el grupo estudiado de pacientes, los hallazgos del ECG revelaron depresión del segmento ST en reposo en un paciente (3%), mientras que en el grupo de control no se registraron dichos cambios. Durante la prueba de esfuerzo, los hallazgos del ECG revelaron depresión del segmento ST en 10 (33%) pacientes, así como en 1 (3%) paciente del grupo de control, que resultó ser estadísticamente significativa. La onda T negativa en reposo se registró en ningún paciente de los dos grupos, mientras que después de la prueba de esfuerzo, los hallazgos del ECG revelaron onda T negativa en 3 (10%) pacientes en el grupo estudiado, y en el grupo control no se registraron cambios. El intervalo QT prolongado se registró en 8 (27%) pacientes del grupo estudiado y en 1 (3%) paciente del grupo control (este hallazgo se consideró estadísticamente significativo). La mayor diferencia de R fue estadísticamente significativa y más frecuente en el grupo estudiado (30%: 3%). No hubo mayores diferencias QTc en los dos grupos. La prevalencia total de cambios electrocardiográficos en 30 pacientes fue del 64%. La alta incidencia de cambios electrocardiográficos del 79% reportado por Singh fue muy probablemente el resultado de un mayor número de pacientes con formas más graves de anemia. No hubo casos con taquicardia sinusal o bradicardia sinusal; no se registraron cambios en la longitud de onda P del intervalo PR. La extrasístola auricular, la taquicardia auricular y la fibrilación auricular (informadas por algunos autores) no se registraron. La depresión del segmento ST en reposo ocurrió en un paciente; era, sin embargo, más pequeño que 1 mm. En 10 (33%) pacientes se registró la depresión del

segmento ST después de la prueba de esfuerzo. Singh y Volkov informaron los hallazgos similares, pero en su serie también se registró una depresión significativa del segmento ST en reposo (que probablemente se deba a formas más graves de anemia). La inversión de la onda T no se registró en reposo, pero después de la prueba de esfuerzo apareció en 3 (10%) pacientes. En la bibliografía referencial se informa que aproximadamente el 23% de los pacientes expresan inversión de la onda T. El intervalo QT prolongado se evidenció en 8 (27%) pacientes, lo que es consistente con los datos informados en la literatura. La diferencia R aumentada en más del 18% que, según Stankov, es el resultado de la isquemia miocárdica, fue estadísticamente más significativa en el grupo estudiado que en el grupo control. Con base en los resultados del estudio, se puede concluir que la prevalencia de anomalías del ECG en pacientes con anemia fue del 63%. En cuanto a los cambios individuales de ECG, la prevalencia de depresión del segmento ST fue del 33%, la inversión de la onda T del 10%, el intervalo QT prolongado del 27%, la diferencia de R aumentada del 30%. La incidencia de anomalías del ECG (depresión del segmento ST e inversión de la onda T) fue marcadamente más alta después de la prueba de esfuerzo. Los cambios electrocardiográficos registrados pueden resultar no solo de enfermedades cardíacas sino también de anemia como un signo de isquemia miocárdica.<sup>3</sup>

Jiménez R. L. *et al.*, (2015) Realizaron un estudio con el objetivo de analizar la prevalencia e incidencia de anemia antes y durante la irradiación y secundariamente la influencia del tratamiento en la corrección de la misma según el momento de su aparición en el Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva en Colombia 472 pacientes con cáncer han sido incluidos en un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico. Los controles hematológicos se efectuaron antes de la irradiación, al inicio y cada dos semanas, hasta el final de la misma, para detectar la presencia de anemia. Se estudiaron las modificaciones de los niveles de hemoglobina en relación al tratamiento aplicado, y al momento en que dicho tratamiento fue iniciado. En los resultados un 28% de los pacientes se presentan con anemia de inicio y un 27% la desarrollan durante la radioterapia. Un 40% de los enfermos fueron tratados con eritropoyetina alfa en algún momento del estudio, produciéndose un incremento

significativo en los niveles de Hb de aproximadamente 2 g/dl. En los enfermos que no recibieron eritropoyetina la incidencia de anemia se incrementó a lo largo de la radioterapia, alcanzando un pico de un 8% en la última semana de irradiación. Al final del estudio se concluyó que existe una alta incidencia y prevalencia de anemia en los pacientes sometidos a radioterapia, cuyo tratamiento es fundamental por la implicación pronóstica que tiene mantener niveles bajos de hemoglobina a lo largo de la irradiación. La eritropoyetina humana recombinante es un fármaco eficaz para corregir la anemia, independientemente del momento en que se inicie la aplicación de dicho tratamiento.<sup>4</sup>

## I.2. Justificación y propósitos

La anemia es un problema mundial de salud pública que afecta tanto a los países en desarrollo como a los desarrollados, con importantes consecuencias para la salud humana y para el impulso social y económico. El paciente con anemia es susceptible a muchas enfermedades cardíacas, por eso la evaluación de la extensión de la enfermedad es esencial para planificar un tratamiento óptimo. Las técnicas de imagen se utilizan cada vez para el diagnóstico de enfermedades cardíacas en el paciente con anemia. Actualmente, la RM para la evaluación local de la extensión de la enfermedad y el PET-scan para la evaluación de la enfermedad a distancia se consideran técnicas de primera línea. Este procedimiento diagnóstico ha ganado la atención como una técnica de imagen para evaluar a los pacientes con anemia. En este trabajo se revisarán y discutirán los hallazgos de examen de electrocardiográficos para evaluar el paciente con anemia.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La anemia aumenta los costos de la atención médica y disminuye la productividad de una persona a través de una menor capacidad para trabajar. La anemia afecta al cuerpo al disminuir la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre (O<sub>2</sub>). Cada vez hay más pruebas de que la anemia contribuye a la enfermedad cardíaca y la muerte. Provoca una falta de coincidencia del miocardio en la oferta y la demanda de O<sub>2</sub> que causa isquemia miocárdica.<sup>5</sup>

Existe diversidad de opiniones disponibles en la literatura sobre informes de cambios electrocardiográficos (ECG) en la anemia. La anemia crónica es en gran parte responsable de las manifestaciones cardíacas de la enfermedad de células falciformes. La miocardiopatía falciforme también puede ser el resultado de una vasooclusión recurrente con episodios de lesión por isquemia-reperusión en múltiples sistemas orgánicos. Las complicaciones vasculopáticas progresivas debidas al estrés inflamatorio y oxidativo asociado con la enfermedad falciforme, la hemólisis intravascular y el aumento de la expresión de las moléculas de adhesión celular contribuyen a las lesiones cardíacas progresivas. La anemia crónica causa un aumento del gasto cardíaco con un aumento mínimo de la frecuencia cardíaca.

El volumen sistólico del ventrículo izquierdo aumenta con una dilatación significativa del ventrículo izquierdo. El ventrículo izquierdo dilatado se adapta al aumento de la tensión de la pared al desarrollar una hipertrofia excéntrica en la que aumenta el engrosamiento de la pared y las miofibrillas se alargan.

Por lo tanto, hay un aumento en la masa del ventrículo izquierdo con la edad y el deterioro del llenado del ventrículo izquierdo. La disfunción diastólica por los parámetros Doppler es común en niños y adultos y es un factor de riesgo independiente para la mortalidad con una relación de riesgo de 4.8. La combinación de disfunción diastólica e hipertensión pulmonar aumentó este riesgo a más de 13.<sup>5</sup>

Las evidencias electrocardiográficas de cardiomegalia e hipertrofia biventricular son hallazgos comunes en pacientes con enfermedad de células falciformes. Estos son secundarios a un aumento en el gasto cardíaco en un esfuerzo por compensar la anemia crónica que se observa en la anemia drepanocítica. Hay un alto estado de salida y la cardiomegalia resultante aumenta la precarga. El aumento de la precarga

y la disminución de la poscarga compensan la disfunción del ventrículo izquierdo y mantienen una fracción de eyección normal y un gasto cardíaco alto. Otras anomalías electrocardiográficas informadas entre los nigerianos adultos son el aumento de la onda p, la depresión QTc y la elevación del segmento ST. Estos muestran evidencia de estrés del miocardio.<sup>5</sup>

La grasa de la piel y la pared delgada del tórax, además de la variación racial normal en la población negra, pueden contribuir a altos voltajes registrados en la población de células falciformes negras. Por lo tanto, se debe tener precaución al interpretar el electrocardiograma en pacientes con drepanocitosis. El cambio electrocardiográfico es común en la anemia drepanocítica y se asocia con anemia crónica. Es un procedimiento no invasivo; es asequible en países de bajos ingresos donde los pacientes pagan por cada investigación y no requieren una capacitación extensa. Actualmente, hay escasez de medios validados para evaluar a un adulto en riesgo de insuficiencia orgánica en estado estacionario, de modo que pueda comenzarse la intervención temprana como en el uso del escáner Doppler de arteria carótida transcraneal.<sup>5</sup>

Tomando en cuenta los anteriores planteamientos formulamos la siguiente pregunta de investigación; ¿Cuáles son los Hallazgos Ecocardiograficos en Pacientes con Anemia de Células Falciformes Que Asisten Departamento De Hematología Del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, Octubre 2017-Abril 2018?

### **III.3. OBJETIVOS**

#### III.1 Objetivo General

1. Identificar los hallazgos ecoardiograficos en pacientes con anemia de células falciformes que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador  
Bienvenido Gautier Octubre 2017 Abril 2018

#### III.2. Objetivos Específicos

1. Identificar la edad
2. Identificar el sexo
3. Determinar la ocupación
4. Determinar hábitos tóxicos
5. Identificar el estado civil
6. Identificar comorbilidades
7. Conocer el porcentaje de HBSS en la electroforesis
8. Determinar tratamiento actual
9. Determinar los niveles hemáticos
10. Identificar los hallazgos ecocardiografico.

## **IV. MARCO TEORICO**

### **IV.1. Anemia de Células Falciformes**

#### **IV.1.1. Historia**

La primera vez que se observó el eritrocito falciforme fue en 1910 por James Herrick en un frotis de sangre periférica de un estudiante negro procedente de Grenada, el cual murió a los 32 años a causa de una neumonía. Debido a la forma anormal de los eritrocitos, Herrick utilizó por primera vez el término enfermedad falciforme. En el año 1917 Víctor Emmel, por primera vez usó el término “anemia de células falciforme, sobre la base del descubrimiento de Herrick, notando que la formación de esta célula tenía lugar tanto en paciente no anémicos como en los que padecía anemia muy grave.<sup>6</sup>

Más tarde Hahn y Guillespie, en 1927, descubrieron que la formación de los eritrocitos estaba relacionado con el estado de oxigenación de la hemoglobina en el desempeño de su función, pudiendo provocarla saturando de dióxido de carbono una suspensión eritocitaria y que su forma era reversible. En 1947, James Neel, postuló la hipótesis de herencia autosómica recesiva para la anemia falciforme, publicado en 1992 en la revista Medicine.<sup>6</sup>

Dos años después confirmó la hipótesis en la revista Science; tras estudiar 21 familias de niños con anemia falciforme, de manera que los individuos eran homocigotos recesivos y los individuos aparentemente sanos, que presentaban glóbulos rojos falciformes y normales, eran heterocigotos y portadores de la enfermedad. Desde mediados del siglo XX, hasta la actualidad se busca tratamientos y curas eficaces de las células falciformes. En 1980, se encontró una probable cura mediante el trasplante de médula ósea, que sustituya la célula anormal con células normales. En 1995, los investigadores descubrieron el medicamento “hidroxiurea”, que con este se podría disminuir el dolor.<sup>6</sup>

#### **IV.2. Definición**

Células falciformes es una terminología que incluye varias formas de hemoglobinopatías hereditarias que se caracterizan por la presencia de hemoglobina anormal (Hb) S. El rasgo de las células falciformes describe la forma heterocigoto en

la que se muestran ambos Hb A y Hb S. en gran parte es asintomática. La anemia de células falciforme se refiere al estado homocigoto de Hb S y por lo general produce más grave de la enfermedad que se manifiesta como una anemia hemolítica crónica. La anemia falciforme o drepanocitosis es la formación anormal de los glóbulos rojos de su cuerpo tiene forma de una Hoz y los glóbulos son rígidos que bloquean la circulación de sangre. Lo cual causa dolor, infecciones y a veces, daños a los órganos y accidentes cerebrovasculares.<sup>6</sup>

La anemia falciforme (SCD) Es una afección hereditaria de la sangre, las personas con SCD tienen hemoglobina anormal o falciforme, lo que impide que lleven oxígeno al resto del cuerpo. Lo que causa episodios de dolor y al pasar el tiempo, la falta de oxígeno daña los órganos, especialmente el bazo, el cerebro, los pulmones, los riñones y también causa anemia.<sup>7</sup>

Es la hemoglobinopatía estructural más frecuente en Ecuador, de carácter autosómico recesivo, que cursa con anemia hemolítica, la oclusión vascular y el daño crónico de los órganos, 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. 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 vaso-oclusiva.

Entonces la HbS resulta de una mutación puntual en la posición 2 del sexto codón del exón 1 del gen de la betaglobina (beta 6; GAG→GTG) localizado en el cromosoma 11, lo que se traduce en una sustitución de ácido glutámico por valina en la posición 6 de la cadena betaglobina. La HbS puede expresarse bajo 4 formas principalmente: a) Forma heterocigoto conocida como rasgo falciforme o rasgo drepanocítico (HbAS); los individuos heterocigotos por lo general son asintomáticos. b) Forma homocigota o anemia de células falciformes (HbSS). c) Doble heterocigoto HbS-talasemia. d) Doble heterocigoto con otras variantes estructurales (HbSC, HbSD, HbSX).

Los individuos homocigotos o doble heterocigotos presentarán anemia hemolítica crónica, crisis dolorosas por oclusión de los vasos y elevado riesgo infeccioso por asplenia funcional. La HbC, como la HbS, es una variante estructural de la cadena beta de la hemoglobina que resulta de una mutación única en la posición 1 del codón seis del gen beta (beta 6; GAG→AAG) lo cual resulta en la sustitución del ácido glutámico por lisina en la posición seis de la cadena betaglobina.

Los individuos homocigotos (HbCC) presentan una anemia hemolítica de leve a moderada; el cuadro clínico se debe a que la HbC induce deshidratación del eritrocito y formación intracelular de cristales. Los dobles heterocigotos SC sufren de anemia grave pero más leve que la anemia falciforme. De acuerdo a la OMS la estrategia más rentable para reducir la carga de hemoglobinopatías consiste en combinar el tratamiento con programas de prevención. El propósito de la detección temprana de hemoglobinopatías es la de identificar desórdenes clínicamente importantes y proveer asesoramiento genético, educación y cuidados especiales antes de que se establezcan los síntomas clínicos con el fin de mejorar la calidad de vida y disminuir la mortalidad.<sup>8</sup>

#### IV.3. Patogénesis

El proceso hemolítico patológico es debido a que los drepanocitos tienen un término de vida menor que el de los eritrocitos normales. Es probable que en determinadas regiones del organismo existan condiciones que reducen la tensión del oxígeno plasmático, lo que contribuiría a la deformación drepanocítica de los eritrocitos.

Existen pruebas de que los eritrocitos al transformarse en drepanocitos experimentan cambios químicos en la estructura de la hemoglobina y de la membrana, que facilitarían su destrucción. Los drepanocitos tienen fragilidad mecánica aumentada. Los accidentes trombóticos que se observan en estos pacientes los atribuyen algunos a la formación de una drepanocitosis masiva en zonas con circulación lenta o detenida.

El mecanismo exacto que explique el infarto de miocardio aún se desconoce, pero se cree que es consecuencia de la conjugación de múltiples factores, entre ellos la

anemia, los efectos reológicos y morfológicoquímicos de las células falciformes y la anomalía funcional plaquetaria.<sup>9</sup>

La anemia y la hipoxia secundaria conducen a isquemia miocárdica por reducción en la oxigenación, aunque también por anormalidades en la microvasculatura miocárdica, específicamente la displasia fibromuscular de los pequeños vasos coronarios presente en pacientes con anemia de células falciformes.<sup>9</sup>

El proceso de producción de células falciformes lleva a oclusión vascular, hipoxia tisular subsecuente y daño por reperfusión, que conducen a inflamación y daño endotelial, proceso que se ve agravado por la tendencia de las células falciformes a adherirse al endotelio en sitios de alto flujo y turbulencia. Dichos factores reológicos de viscosidad alterada, poca flexibilidad y aglomeración de hematíes causan mayor obstrucción vascular coronaria, isquemia e infarto<sup>14</sup>. Adicionalmente, la lesión mecánica crónica a las células endoteliales debida a la rigidez eritrocitaria puede desencadenar un ataque autoinmunitario endotelial y perpetuar un círculo vicioso de daño.<sup>10</sup>

Cuando se produce injuria por isquemia-reperfusión se activa la enzima xantina oxidasa, que conduce a la producción de radicales libres, los cuales estimulan el proceso de estrés oxidativo en las células endoteliales y al mismo tiempo inducen expresión de moléculas de adhesión, como moléculas de adhesión vascular (VCAM), moléculas de adhesión intercelular (ICAM), selectina-P y selectina-E. De otro lado, la activación plaquetaria libera ADP, moléculas adhesivas, como selectina-P, trombospondina, fibrinógeno y factor de Von Willebrand, así como factores de coagulación y crecimiento.<sup>10</sup>

En pacientes con anemia de células falciformes se han encontrado niveles circulantes de diversos marcadores de activación plaquetaria. Es así como el tromboxano liberado de las plaquetas, desempeña un papel importante al inducir al vasoespasmo, fenómeno que induce un fenotipo inflamatorio y de mayor adhesión de hematíes falciformes al endotelio.<sup>10</sup>

Por otra parte, la elevación de los niveles de homocisteína se considera como un factor de riesgo bien establecido para trombosis venosa y arterioesclerosis. De igual forma, el riesgo cardiovascular incrementado asociado a la hiperhomocistinemia se

ha relacionado estrechamente con la disfunción de las células endoteliales inducida por la homocisteína, al tiempo que esta ejerce una acción tóxica directa en los vasos sanguíneos.<sup>10</sup>

Uno de los mecanismos mejor estudiados es la interferencia que tiene la homocisteína con la síntesis de endotelina-1, péptido vasoactivo sintetizado por las mismas células endoteliales que, además de regular el tono vasomotor, limita la activación inflamatoria y mantiene a la superficie endotelial en estado no trombótico. También se asocia con el incremento del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), estimula la proliferación de las células del músculo liso vascular y promueve la oxidación del colesterol LDL debido a la presencia de sus compuestos sulfhidrilo, contribuyendo de esta forma al desarrollo de aterosclerosis.<sup>10</sup>

Se han encontrado concentraciones plasmáticas de homocisteína elevadas en pacientes con anemia de células falciformes, y aun mucho más altas si tenían historia de episodio isquémico cerebral comparado con aquellos sin este antecedente. La causa de la hiperhomocisteinemia no es clara. Algunos autores creen que puede estar relacionada con deficiencia de ácido fólico.<sup>10</sup>

#### IV.4. Fisiopatología del compromiso cardiovascular

La consecuencia hemodinámica de una reducida capacidad para el transporte de oxígeno es la causa sustancial del aumento del gasto cardíaco (GC), el cual puede incrementarse hasta un 50% durante el reposo en pacientes con ACF y hemoglobinemia de 6 a 8g/dL.<sup>11</sup>

El aumento del GC es mayor en la ACF que en otras anemias, independientemente del nivel de hemoglobinemia, el cual se presenta principalmente por un volumen sistólico mayor, que deriva del aumento de la precarga por la dilatación cardíaca, y aumento de la poscarga por disminución de la resistencia vascular periférica. El GC se eleva de forma temprana en estados poco severos, y se traduce en los hallazgos clínicos de circulación hiperdinámica, soplos y dilatación de cámaras cardíacas. Dichas alteraciones auscultatorias se observan con niveles de hemoglobina más altos que en otras anemias. En la ACF, así como en otras anemias crónicas de la infancia, existe una doble carga impuesta sobre el sistema

cardiovascular: el efecto hemodinámico de la anemia per se, asociado al daño directo al miocardio por acción de las células falciformes.<sup>12</sup>

La sobrecarga de hierro es un factor adicional en la patogénesis de la disfunción cardíaca, especialmente en pacientes politransfundidos. Los diversos mecanismos fisiopatológicos antes descritos se perfilan como acciones adaptativas a las anormalidades producidas por la enfermedad, y su persistencia demuestra por qué es poco habitual que el examen cardiológico de un paciente con ACF sea normal.<sup>13</sup>

#### IV.5. Cuadro clínico

##### IV.5.1. Crisis de células falciformes

##### IV.5.2. Crisis vaso-oclusiva

La crisis vaso-oclusiva es causada por glóbulos rojos que tienen forma de hoz, lo que obstruyen los capilares y reduce el flujo sanguíneo a los órganos, lo que resulta en isquemia, dolor y daño de los órganos a menudo. Debido a sus estrechos vasos y función de compensación de eritrocitos defectuosos, frecuentemente se ve afectado el bazo.<sup>13</sup>

Las crisis vaso-oclusiva resultan de interacciones complejas entre el endotelio, los factores plasmáticos, los leucocitos y los glóbulos rojos rígidos, falciformes, que conducen a la obstrucción de los vasos sanguíneos. Una de las primeras manifestaciones clínicas es dactilitis, la crisis puede durar hasta un mes.

Otro tipo reconocido de crisis de Hoz es el síndrome agudo de tórax, una condición caracterizada por fiebre, dolor en el pecho, dificultad para respirar e infiltrado pulmonar en una radiografía de tórax. Dado que la neumonía y sickling en el pulmón pueden producir estos síntomas, el paciente es tratado por ambas condiciones. Puede activarse por crisis dolorosas, infecciones respiratorias, embolismos de médula ósea, o posiblemente por atelectasia, administración de opiáceo o cirugía. Mayoría de los episodios de crisis de células falciformes duran entre cinco y siete días. Crisis aplásica son crisis agudas, que producen fatiga, palidez y taquicardia. Esta crisis se desencadena por parvovirus B19 de parvovirus, que afecta directamente a la eritropoyesis (producción de glóbulos rojos). Infección de Parvovirus impide casi totalmente la producción de glóbulos rojos durante dos o

tres días. La poca producción de medular puede también provenir de la deficiencia de ácido fólico, en especial durante el embarazo avanzado y se puede designar como crisis megaloblástica.<sup>13</sup>

#### IV.6.Epidemiología

Esta enfermedad hereditaria es un trastorno autosómico recesivo que afecta principalmente a los grupos de población con ascendencia africana, india, arábiga y de países del mediterráneo. En Estados Unidos se estima que alrededor de 100.000 personas padecen esta condición. La expectativa de vida ha aumentado debido a los avances en las medidas terapéuticas, con un promedio de 42 años de edad para los hombres y 48 años de edad para las mujeres. No obstante, el aumento en la expectativa de vida ha incrementado la incidencia de enfermedades crónicas en diferentes órganos.<sup>14</sup>

La drepanocitosis es un problema importante de salud pública. En el mundo, cada año aumentan 60 millones de portadores de drepanocitosis y 1.2 millones de homocigotos para drepanocitosis.<sup>2</sup> Se calcula que 250 millones de personas (cerca de 4.5% de la población mundial) son portadores del gen drepanocítico. Las drepanocitosis corresponden a 70% de las enfermedades congénitas de la hemoglobina. La drepanocitosis es más frecuente en individuos provenientes de África ecuatorial, pero también se observa en originarios del Mediterráneo, la India y el Medio Oriente.<sup>14</sup>

En Estados Unidos, casi 70,000 personas padecen drepanocitosis y alrededor de 2 millones de estadounidenses poseen el rasgo drepanocítico. Durante los últimos decenios, la longevidad global de los pacientes con drepanocitosis se ha incrementado de 14 a más de 50 años. La razón es el diagnóstico oportuno (detección prenatal y neonatal), educación de los padres sobre las complicaciones, la vigilancia constante en las clínicas, las penicilinas profilácticas para prevenir la septicemia neumocócica y el uso más frecuente de ciertos fármacos, como la hidroxiurea.<sup>14</sup>

#### IV.7.Diagnóstico

Dada su presentación atípica, se requiere un alto índice de sospecha clínica. Usualmente los pacientes tienen pocos o ningún factor de riesgo para enfermedad coronaria, por tanto las herramientas de estratificación de riesgo, como las escalas de *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE, su sigla en inglés) y *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI, su sigla en inglés), no son útiles y los clasifican como pacientes de bajo riesgo<sup>15</sup>.

El uso de electrocardiograma es de poca utilidad pues los cambios inespecíficos de ST-T y los signos de repolarización anormal son comunes en estos pacientes. El papel de las enzimas cardíacas es bastante cuestionable si se tiene en cuenta que el mecanismo propuesto para la muerte de los miocitos en anemia de células falciformes ocurre por apoptosis en lugar de necrosis, y en consecuencia no hay elevación de enzimas cardíacas. Además, los marcadores séricos para daño miocárdico, incluyendo la troponinaT, se pueden elevar durante las crisis dolorosas como consecuencia del daño esquelético, haciéndolos inespecíficos.<sup>15</sup>

En la actualidad se carece de estudios a gran escala que puedan validar a la troponinaI (TnI) como marcador fiable de infarto de miocardio en pacientes con anemia de células falciformes. En el estudio de Aslam et al., diseñado para evaluar el comportamiento de la TnI durante las crisis falciformes, participaron 32 pacientes, todos con cuadro clínico inicial de crisis dolorosas. Los síntomas tenían por lo menos un día de evolución con el fin de aumentar la sensibilidad de los hallazgos anormales en los niveles de TnI, considerando como elevados niveles mayores o iguales a 0,4ng/ml.<sup>15</sup>

De 32 pacientes, solo 2 tuvieron TnI elevado, cuya característica común fue el síndrome torácico agudo a su ingreso, lo que sugirió considerar a la TnI como marcador de isquemia miocárdica durante las crisis vasooclusivas. Puede concluirse, entonces, que la elevación de los niveles de troponinaI, a pesar de sus limitaciones y su inespecificidad en este contexto, sumada a criterios clínicos, puede ser útil en el diagnóstico de infarto de miocardio.<sup>15</sup>

#### IV.8. Manejo

La falta de reconocimiento de esta entidad, aunada a la deficiencia de guías o protocolos establecidos de tratamiento, hace que existan diversas modalidades terapéuticas. La deshidratación y desoxigenación contribuyen a incrementar la formación de células falciformes y empeoran la vasooclusión; por esto, la hidratación y oxigenación adecuadas constituyen el pilar básico en la terapia de manejo. Por supuesto, debe haber un buen control del dolor, ya que en etapas agudas aumenta la respuesta simpática y la carga miocárdica de oxígeno por incremento en su demanda. La transfusión sanguínea mejora la oxigenación en estos pacientes. La meta es incrementar el hematócrito a 30% o mantener niveles de hemoglobina a 11g/dl, en los cuales es menos probable la formación de hematíes falciformes y por ende hay mejor oxigenación. La exanguinotransfusión se recomienda en pacientes con infarto de miocardio severo y progresivo, en cuyos casos la meta es disminuir el nivel de Hb<sup>S</sup> a menos de un 30% sin exceder a un nivel de Hb de 10g/dl <sup>16</sup>.

Con esta terapia se han reportado resultados positivos, y supervivencia de todos los pacientes sometidos a esta, al reemplazar directamente hematíes portadores de Hb<sup>S</sup> por otros, con HbA normal. Así se logra reducir la viscosidad en la microcirculación y los marcadores inflamatorios (glóbulos blancos, plaquetas, moléculas de adhesión VCAM-1), lo cual es suficiente para contrarrestar el inicio de la cascada trombótica.<sup>17</sup>

En la actualidad, las demás intervenciones terapéuticas recomendadas para infarto agudo de miocardio típico no tienen evidencia que avale su uso en el contexto de esta enfermedad. Greenberg et al. evaluaron el efecto de bajas dosis de aspirina en frecuencia y severidad de crisis dolorosas en niños sin hallar beneficios. Aún no hay reporte de estudios que evalúen el uso de clopidogrel ni de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa.

El tratamiento a largo plazo debe dirigirse a la prevención de recurrencia de infarto agudo de miocardio, lo cual incluye disminución en el riesgo de infección con profilaxis antibiótica e inmunización, así como disminución en la formación de hematíes falciformes con hidroxiurea y terapia transfusional crónica. La hidroxiurea sigue siendo el pilar terapéutico, ya que induce la síntesis de hemoglobina fetal, la

cual inhibe el proceso de polimerización de Hb<sup>S</sup> y adicionalmente reduce la adhesión de reticulocitos al endotelio vascular, modula el proceso inflamatorio e induce síntesis de ON.<sup>17</sup>

#### IV.9. Compromiso cardiovascular en anemia de células falciformes

Las alteraciones en la morfología y función cardíacas fueron identificadas desde los primeros casos descritos de ACF. La cardiomegalia fue la principal alteración cardiovascular encontrada en la primera descripción realizada por Herrick en 1910.<sup>18</sup>

Otros autores hallaron también dilatación e hipertrofia como manifestaciones importantes de la anemia crónica. Klinefelter, en la primera revisión sistemática de los resultados cardiovasculares, concluyó que estos cambios morfológicos y funcionales son más severos que los encontrados en otras anemias, debido a los largos períodos de anemia severa que experimentan las personas con ACF.

Además, la dilatación y disfunción ventricular izquierda han sido descritas tanto en adultos como en población pediátrica, siendo considerados riesgo independiente de mortalidad. Se ha estimado la prevalencia de compromiso cardíaco en pacientes adultos con ACF hasta en un 82%.<sup>19</sup>

#### IV.10. Hallazgos cardiovasculares

La cardiomegalia es el hallazgo cardiovascular más frecuente en los pacientes con ACF, y generalmente se debe a dilataciones auriculoventriculares izquierdas. Se ha encontrado un aumento en el índice de masa ventricular derecho en el 28% de los pacientes, en contraste con el 80% de aumento en el índice de masa ventricular izquierdo. Además, se ha identificado que el agrandamiento del ventrículo derecho ocurre más tardíamente que el izquierdo. La menor frecuencia de ampliación del ventrículo derecho permite pensar que las alteraciones encontradas no son efecto único de la sobrecarga volumétrica de la anemia crónica, ya que si así fuera las cavidades derechas se afectarían en un mayor número de pacientes.<sup>20</sup>

La isquemia crónica del ventrículo hipertrofiado podría ser uno de los factores que favorece la afección específica del ventrículo izquierda. Además de la cardiomegalia, se ha encontrado aumento del grosor del tabique interventricular y contractilidad

anormal. Son hallazgos habituales el latido hiperkinético, soplo sistólico grado ii a iii/iv ampliamente irradiado y contracciones prematuras, en conjunto con síntomas sugestivos de compromiso a este nivel como disnea, ortopnea, entre otros; hasta un 10% de los pacientes pueden presentar derrame pericárdico.<sup>21</sup>

Durante la adultez, la sobrecarga volumétrica y los cambios cardiovasculares de larga data facilitan el desarrollo eventual de disfunción ventricular izquierda con disminución de la fracción de eyección. El desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en niños y jóvenes adultos se explica primordialmente por las complicaciones derivadas del daño de las células falciformes y no por el efecto hemodinámico de la anemia en sí; incluso, algunos autores afirman que la ICC en la infancia se relaciona con enfermedad miocárdica de base.<sup>22</sup>

Se han descrito anomalías en el llenado ventricular y la fracción de eyección durante el ejercicio en niños con ACF, además de infarto de miocardio secundario a embolia grasa derivada de complicaciones durante una crisis dolorosa. Sin embargo, es poco frecuente la cardiopatía isquémica en la población pediátrica.

Los adultos por su parte, a pesar de las frecuentes sospechas de infarto de miocardio como posible causante del síndrome torácico agudo, el infarto rara vez es confirmado, y puede deberse más frecuentemente a enfermedad de pequeño vaso que a oclusión arterial. En cuanto a la presión arterial, en comparación con otros tipos de anemias, los pacientes con ACF suelen tener cifras altas para el grado de hemoglobinemia. Esta particularidad se ha denominado hipertensión arterial «relativa», y puede deberse al daño generado por las células endoteliales y el óxido nítrico.

Se sabe que a mayor presión arterial en estos pacientes, mayor es el riesgo de infarto cerebral y menor es la supervivencia general. La muerte súbita e inexplicable es frecuente en adultos con ACF y podría tener su origen en la inestabilidad eléctrica.<sup>23</sup>

#### IV.11. Estudio ecocardiograficos

IV.11.1. Técnicas de imagen no invasivas han contribuido a la evaluación de pacientes con ACF.

En un estudio realizado en Nigeria por Animasahun et al., se encontró que las medias de la dimensión de la aurícula izquierda, del diámetro del ventrículo izquierdo al final de la sístole y de la diástole, el grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo y del tabique interventricular, además de la masa ventricular izquierda, fueron significativamente mayores en 60 pacientes con ACF entre los uno y los 15 años de edad en comparación a los controles, hallazgos que aumentaron con la edad.<sup>24</sup>

De la misma forma, Eddine et al. encontraron que un tercio de los niños con ACF tenía evidencia, según estudio ecocardiográfico, de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, lo cual se correlacionó con los niveles de hemoglobina. Este estudio se realizó en 54 niños con ACF, quienes presentaron mayor masa del ventrículo izquierdo.<sup>24</sup>

En pacientes adultos la ecocardiografía evidencia la dilatación de cavidades derechas e izquierdas, disfunción ventricular sistodiastólica y GC elevado. En 1985, Lippman et al. encontraron prolapso valvular mitral (PVM) en el 25% de los pacientes con ACF evaluados, quienes tenían un clic y/o soplo sistólico. Los autores postularon que esta inesperada alta prevalencia de PVM se debe a anomalías de base en el colágeno o tejido elástico. Sin embargo, una década más tarde, Husain et al. demostraron que la prevalencia de PVM por criterios ecocardiográficos en pacientes con ACF es la misma que en la población general.

Las técnicas ecocardiográficas utilizadas en el estudio de estos pacientes incluyen el estudio bidimensional, modo M, Doppler, Doppler tisular, ecocardiografía tridimensional y detección automatizada de bordes endocárdicos, para obtener datos volumétricos y tasas de llenado del ventrículo izquierdo.<sup>25</sup>

#### IV.12. Compromiso pulmonar en la anemia de células falciformes

Las complicaciones pulmonares agudas y crónicas, tanto en adultos como en niños, son las principales causas de morbimortalidad en personas con ACF. Las

manifestaciones pulmonares incluyen el síndrome torácico agudo, la obstrucción de las vías respiratorias, la enfermedad pulmonar restrictiva, la de saturación de la oxihemoglobina, la tromboembolia y la enfermedad pulmonar crónica, que en su forma más severa conduce a la hipertensión arterial pulmonar (HAP). Las complicaciones pulmonares, además de alterar el proceso de oxigenación, conllevan mayor deformación de los eritrocitos.<sup>25</sup>

#### IV.12.1.Hipertensión arterial pulmonar

Aunque fue poco reconocida en el pasado, la HAP es una complicación importante en la ACF, debido a su alta prevalencia y su asociación directa con un mayor riesgo de muerte. Esta se ha encontrado entre el 20-30% y el 63% de los pacientes con ACF, y aunque aparece tempranamente, su detección es realizada de forma tardía luego de la aparición de los síntomas sugestivos.

A pesar del alto riesgo de muerte, solo al 10% de los pacientes se les realiza la monitorización para enfermedades pulmonares según las directrices y guías del National Institute of Health. Además, únicamente el 52% de los pacientes con HAP diagnosticada según criterios ecocardiográficos tuvieron sospecha clínica previa por parte del médico tratante. Esto podría deberse a los leves incrementos en las presiones en estos pacientes en comparación a otros tipos de HAP secundaria, lo que genera una sintomatología menos evidente en los estadios iniciales.

Aunque el intervalo de prevalencia determinado con ecocardiografía abarca la HAP muy leve, los pacientes con jet de velocidad de regurgitación tricuspídea mayor al límite tienen un riesgo de muerte 9-10 veces mayor que los que poseen mediciones inferiores. Esto podría demostrar que los individuos con ACF están muriendo antes de que las presiones lleguen a los niveles evidenciados en las fases terminales de la HAP. De hecho, la mortalidad en este tipo de pacientes es mayor que la demostrada en la HAP idiopática y otras formas secundarias, a pesar de la moderada elevación de la presión pulmonar, la menor resistencia vascular en este lecho y el mayor GC. Este fenómeno probablemente se debe a la alta mortalidad derivada de la suma de las complicaciones inherentes a la ACF, y no a la presentación de HAP de forma aislada.<sup>26</sup>

#### IV.12.2.Fisiopatología de la hipertensión arterial pulmonar

La fisiopatología de la HAP en las hemoglobinopatías es sin duda de carácter multifactorial; no se ha podido determinar si es una manifestación de enfermedad multiorgánica o una causa de muerte directa en ACF. Además de los mecanismos fisiopatológicos propios de la enfermedad, otros factores implicados, como la tromboembolia pulmonar, el daño endotelial progresivo con hiperplasia intimal de la vasculatura pulmonar y la trombosis in situ, pueden contribuir en la patogénesis de esta complicación.<sup>26</sup>

Daños adicionales que predisponen a HAP y a disfunción orgánica son la deposición de hierro, la cirrosis, la anemia con un estado de alto GC y la asplenia. En adición, parece que el compromiso basal en el transporte de oxígeno y la disfunción orgánica disminuyen la reserva fisiológica que permite tolerar los aumentos moderados en la presión arterial pulmonar.<sup>27</sup>

Es por ello que los pacientes pueden desarrollar los síntomas y manifestaciones clínicas leves elevaciones de las presiones. En el grupo pediátrico aparece como asociación causal importante el grado de hemólisis, pero se ha visto una relación existente con otros cuadros clínicos como sepsis, vasculopatía cerebral, asma, episodios de síndrome torácico agudo y el síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño.<sup>27</sup>

#### IV.12.3.Presentación clínica de la hipertensión arterial pulmonar

Los síntomas de presentación más comunes de la HAP son la disnea de grandes esfuerzos y la fatiga, y puede relacionarse también con hipertensión sistólica, edema periférico y acropaquias digitales. Los síntomas no son específicos, y en muchos casos se atribuyen al transcurso predecible de la anemia, retrasando el estudio profundo de la alteración pulmonar; además, puede que los hallazgos ecocardiográficos alterados se encuentren en pacientes asintomáticos, lo cual es bastante frecuente.<sup>28</sup>

Un intervalo variable de individuos, del 10-40%, tienen concomitantemente asma y/o hiperreactividad bronquial podrían condicionar la aparición de síndromes torácicos agudos recurrentes. Sin embargo, se ha comprobado que hallazgos como

síndrome torácico agudo, el uso de hidroxiurea, y niveles elevados de hemoglobina fetal, células blancas y plaquetas, no tienen relación directa con la HAP. Se han descrito algunos factores de riesgo asociados a esta complicación como la mayor edad, la elevación de la presión arterial sistólica, la insuficiencia renal, las úlceras en piernas, el priapismo, el genotipo SS y, posiblemente, la enfermedad vascular cerebral.

En autopsias, aproximadamente el 75% de los pacientes con ACF presentan evidencia histológica de HAP, siendo la causa más común de muerte hallada en este tipo de estudios. Se ha encontrado que los pacientes con dicha complicación tienen una mortalidad del 50% a los 2 años, y del 40% a los 22 y 40 meses, con una media de supervivencia de 2.5 años; la mortalidad en las personas sin esta alteración es menor del 2%.<sup>29</sup>

Asimismo, cada aumento de 10mmHg en la presión arterial pulmonar media se ha asociado con un aumento de 1-7 veces en la tasa de mortalidad. Este incremento del riesgo de muerte se produce a pesar de alteraciones más significativas que se desarrollan en pacientes con HAP idiopática o secundaria a otras causas. En la población pediátrica, la prevalencia es aparentemente similar a la del adulto, asociándose de igual forma a causas similares. Estudios basados en análisis ecocardiográficos han demostrado que la tasa de mortalidad asociada a la HAP en niños con ACF no es tan alta como la reconocida en la adultez, e incluso ciertos estudios no han encontrado asociación alguna.

Diversas pruebas de laboratorio permiten identificar a los pacientes con posible riesgo de HAP, y entre los hallazgos de dichas pruebas se enuncian: baja cantidad de hemoglobina y transferrina séricas, aumento en el recuento de reticulocitos, proteinuria, y mayores niveles de deshidrogenasa láctica sérica, aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina, creatinina y ferritina.

La relación arginina: ornitina plasmática es a menudo menor de 0,7. Los pacientes sintomáticos tienen generalmente un jet de velocidad de regurgitación tricuspídea\_3 m/s. La radiografía y la tomografía computarizada del tórax pueden mostrar vascularidad prominente y dilatación de la arteria pulmonar. En casos más

avanzados, las exploraciones basadas en la tomografía computarizada pueden demostrar fibrosis intersticial bibasal y un patrón de perfusión en mosaico.<sup>30</sup>

#### IV.12.4. Estudio ecocardiográfico

Las variables encontradas mediante la ecocardiografía en estos pacientes muestran un compromiso diferente a otras formas de HAP. El GC basal es mayor de 8 L/min, lo que impide la elevación marcada de la resistencia vascular pulmonar. El cual es indicativo de enfermedad cardíaca izquierda como posible causa de la HAP. La presión pulmonar varía entre 30-40 mmHg, niveles bajos en comparación a otras formas de HAP (50-60 mmHg).<sup>30</sup>

Las alteraciones determinadas a través del estudio ecocardiográfico demuestran que, a pesar de la leve elevación de la presión arterial pulmonar, estos pacientes tienen una reducción sustancial en la capacidad funcional. La presión puede elevarse significativamente durante crisis vasooclusivas o tras el ejercicio, asociándose en algunos casos a edema periférico o periorbital. Posiblemente, la muerte súbita sea el resultado de insuficiencia cardíaca aguda y arritmias producto de la elevación de las presiones pulmonares y la limitada reserva cardíaca. El diagnóstico debe ser confirmado con cateterismo cardíaco derecho. En la minoría puede encontrarse insuficiencia mitral o disfunción diastólica del ventrículo izquierdo como posibles contribuyentes en el desarrollo de la HAP. La mayoría de los pacientes son asintomáticos durante la etapa leve de la HAP, únicamente demuestran elevaciones sutiles del jet de velocidad de regurgitación tricuspídea (entre 2.5---2.9 m/s), lo cual no aparece en el informe ecocardiográfico en muchas ocasiones ya que se subestima su implicación clínica.

En contraste, los pacientes de edad avanzada, que han estado expuestos con mayor cronicidad a los efectos de la anemia, las elevaciones pequeñas de las presiones pulmonares se asocian a síntomas y aumento en la mortalidad.<sup>30</sup>

#### IV.13. Hallazgos Ecocardiograficos y electrocardiográficos en pacientes con anemia

Recientes estudios ecocardiográficos de pacientes con drepanocitosis han demostrado la presencia de agrandamiento de la cámara cardíaca en algunos

pacientes y han presentado evidencia de aumento de la masa ventricular izquierda y aumento del ancho del tabique interventricular. Evidencia ecocardiográfica de disfunción contráctil (eyección anormal). fracción o velocidad del acortamiento circunferencial de la fibra) es inusual; sin embargo, los estudios gamma gráficos de pequeñas poblaciones de pacientes sugieren que la hemoglobinopatía drepanocítica puede estar asociada con la disfunción ventricular izquierda o derecha inducida por el ejercicio.<sup>31</sup>

Los estudios post mortem han demostrado anomalías anatómicas cardíacas macroscópicas y cambios microscópicos sugestivos de microinfarto y fibrosis miocárdica, presumiblemente la resultado de oclusión microvascular por eritrocitos falciformes; sin embargo, tales estudios postmortem se limitan a un subconjunto seleccionado de pacientes con enfermedad de células falciformes, es decir, aquellos con la enfermedad más grave, aquellos con complicaciones letales y aquellos con enfermedades letales asociadas no relacionado con la hemoglobinopatía de células falciformes.<sup>32</sup>

Sin embargo, tales estudios han dado lugar al término "miocardiopatía de células falciformes". Los pacientes con enfermedad de células falciformes que tienen ondas Q prominentes con frecuencia se derivan para la evaluación de la enfermedad cardíaca isquémica, "enfermedad cardíaca orgánica", o la llamada anemia falciforme cardiomiopatía celular.

Hasta donde sabemos, solo un estudio previo informó específicamente los hallazgos de onda Q en una gran serie de pacientes con hemoglobinopatía drepanocítica. Se observaron amplitudes de onda Q de hasta 0,52 mV en las derivaciones precordiales laterales, pero los autores no abordaron su origen o significado clínico. Las ondas Q de gran amplitud de corta duración ( $\leq 40$  mseg) también se encuentran con frecuencia en la miocardiopatía hipertrófica y se han atribuido a la despolarización del tabique interventricular hipertrofiado. El término "ondas Q septales" se ha utilizado para describir tales ondas Q.<sup>32</sup>

#### IV.13.1.Hemoglobinopatías.

Se han identificado múltiples formas de hemoglobinopatías estructurales relacionadas con alteraciones de la cadena beta, dentro de las cuales la más relevante es la drepanocitosis o anemia de células falciformes. Es una enfermedad autosómica que sigue un patrón mendeliano común, cuya alteración resulta de la sustitución del aminoácido ácido glutámico por valina en la posición 6 de la cadena beta, dando lugar a una hemoglobina falciforme (HbS) mutante.<sup>32</sup>

Es de gran prevalencia en personas de raza negra y su mestizaje, los cuales pueden ser portadores de hemoglobina S en su forma homocigota (HbS HbS) o heterocigota (HbA HbS); en este último caso da lugar solo al rasgo falciforme.

La HbS funciona de manera normal excepto cuando es desoxigenada, ya que conduce a su polimerización patológica. Este proceso conlleva la formación de una red gelatinosa de polímeros fibrosos responsables de la deformación del hematíe en forma de hoz, que rigidizan su membrana, disminuyen su flexibilidad y aumentan la viscosidad sanguínea.<sup>32</sup>

Como consecuencia, los hematíes no pueden atravesar con éxito los pequeños capilares, de ahí que provocan episodios de oclusión microvascular y prematura destrucción de los mismos, lo que conduce a anemia hemolítica crónica grave. La polimerización de la hemoglobina es el mecanismo mejor estudiado al que se le atribuye la principal complicación de esta enfermedad, daño por isquemia-reperfusión, que conduce finalmente a infarto de órganos diana, entre ellos bazo, riñones, hígado, músculo, cerebro, pulmón y hueso.

La complicación más común es la crisis vasooclusiva típica que se da como resultado del proceso de necrosis de la médula ósea. Mucho antes del advenimiento de la hidroxiurea y la realización de transfusiones profilácticas en niños, se llevó a cabo el Cooperative Study of patients with Sickle Cell Disease (CSSCD, por su sigla en inglés), un gran estudio que puso en evidencia la pobre expectativa de vida para estos pacientes, indicando una edad media de vida de 48 y 42 años para mujeres y hombres, respectivamente.<sup>32</sup>

En la actualidad este panorama ha cambiado de forma considerable y la expectativa de vida se ha incrementado de forma ostensible, hecho que se explica

por la mejoría en la disponibilidad y seguridad de las transfusiones sanguíneas, sumado a la terapia inductora de hemoglobina fetal con hidroxiurea y al uso de penicilina profiláctica, con lo cual se redujeron significativamente las tasas de infección y sus complicaciones.<sup>32</sup>

Sin embargo, este hecho ha puesto en evidencia múltiples comorbilidades y complicaciones en los pacientes, que al llegar a la edad adulta y/o la vejez son víctimas de lesiones crónicas de órganos blanco, consecuencia de un proceso de daño vascular sistémico y pulmonar progresivo. Esta revisión resume la evidencia actual disponible respecto a las complicaciones cardiovasculares de mayor relevancia en el paciente con anemia de células falciformes, como infarto agudo de miocardio, hipertensión arterial pulmonar y disfunción ventricular, en vista de su gravedad e impacto en la mortalidad.<sup>32</sup>

#### IV.13.2. Disfunción ventricular izquierda

Las complicaciones cardíacas son comunes en pacientes con anemia de células falciformes. Los cambios estructurales en el área ventricular son consecuencia de mecanismos compensadores presentes como resultado de un estado de hipoxemia crónica, entre ellos, mayor volumen de plasma, incremento del gasto cardíaco con ligero aumento en la frecuencia cardíaca y cardiomegalia consecuente.<sup>32</sup>

El volumen de sangre que recibe el ventrículo izquierdo aumenta, lo que lleva a dilatación de esta cámara y somete a un gran estrés hemodinámico a la pared miocárdica, al tiempo que desarrolla hipertrofia excéntrica, con adelgazamiento y elongación de miofibrillas.

A medida que la dilatación progresa, incrementa la masa miocárdica ventricular y se induce a hipertrofia muscular y aumento de grosor de la matriz colágena, provocándose alteración en las propiedades de relajación, distensibilidad y llenado del ventrículo izquierdo. Las condiciones de carga anormales llevan a dilatación de las cámaras y remodelación del miocardio con posterior progreso a disfunción ventricular.<sup>32</sup>

La contractilidad puede evaluarse a través de los índices de fase de eyección-fracción de acortamiento, fracción de eyección, velocidad de acortamiento

circunferencial o intervalos de tiempo sistólicos. La disfunción sistólica ventricular es rara. Los cribados ecocardiográficos en la mayoría de pacientes con anemia de células falciformes muestran función sistólica conservada.<sup>32</sup>

La disfunción generalmente se observa en ancianos con comorbilidades asociadas, como hipertensión arterial e insuficiencia renal. Nuevos estudios, como el de Denenberg et al. y el de Lamers et al., mostraron que sí hay disfunción contráctil miocárdica en pacientes con anemia de células falciformes. Hasta la fecha no existe consenso respecto a la proporción en la que se ve afectada la contractilidad por efectos inherentes de anemia severa de larga data o simplemente está alterada por sobrecarga de volumen crónico.<sup>32</sup>

Braga et al. recientemente llevaron a cabo un estudio para determinar marcadores tempranos de disfunción cardíaca en pacientes con anemia de células falciformes a través de los índices de acortamiento (strain) y rotación (twist) ventricular, con el fin de determinar su relación con otros marcadores de riesgo cardiovascular. La muestra de 40 pacientes con anemia de células falciformes y 40 controles sanos, a quienes se les realizó un análisis ecocardiográfico convencional, demostró aumentos significativos de volúmenes de masa ventricular y cámara cardíaca, así como en las presiones de llenado ventricular en el primer grupo de pacientes.<sup>33</sup>

Contra todas las hipótesis y expectativas, al someter a ambos grupos a ecocardiografía bidimensional con técnica speckle-tracking, la fracción de eyección estaba conservada en ambos grupos, y adicionalmente no hubo diferencia entre los valores de deformidad (longitudinal, radial y circunferencial) del ventrículo izquierdo ni de deformidad longitudinal del ventrículo derecho entre estos.<sup>33</sup>

Sin embargo, la rotación del ventrículo izquierdo se vio disminuida en comparación con el grupo control. De igual forma, se establecieron correlaciones estadísticas entre la disminución en la rotación ventricular e índices de gravedad clínica altos, índice de volumen telediastólico del ventrículo izquierdo mayores, así como elevaciones de PsAP. Finalmente, puede concluirse que la rotación del ventrículo izquierdo podría considerarse como un parámetro de riesgo cardiovascular y

herramienta útil en la detección temprana de los cambios incipientes en la función contráctil del miocardio en esta población.<sup>32</sup>

Recientemente Barbosa et al. desarrollaron otro estudio con 90 pacientes con anemia de células falciformes, a quienes se les realizó ecocardiografía bidimensional con técnica speckle-tracking, y no hallaron diferencias en la función sistólica del ventrículo izquierdo o del derecho en comparación con los controles. A diferencia de otros estudios, en este no se aplicaron las medidas de rotación ventricular, lo cual podría haber marcado la diferencia de funcionabilidad miocárdica entre los grupos. Monte et al. desarrollaron un estudio similar pero en pacientes con betatalasemia mayor, en donde tampoco hubo diferencias en los valores de deformación longitudinal, radial ni circunferencial en comparación con el grupo control, pero sí evidencia de disminución en los valores de torsión del ventrículo izquierdo en los pacientes con talasemia mayor.<sup>34</sup>

De igual forma, Di María et al., llevaron a cabo un estudio entre niños tanzanos con anemia de células falciformes y controles de la misma edad, en el que participaron 213 pacientes vs. 49 controles, con el objetivo de evaluar si existen o no diferencias en la mecánica de rotación ventricular entre ambos grupos. A través de ecocardiografía bidimensional speckletracking, en ambos grupos se evaluó la rotación basal y apical, el ángulo de torsión neta (diferencia instantánea en rotación entre el vértice y la base al final de la sístole), el pico de giro diferencial (diferencia máxima en rotación entre el vértice y la base independiente del tiempo) y la torsión y distorsión o untwisting (diferencia entre el retroceso apical y basal de retroceso).

Los resultados mostraron una disminución significativa en la rotación basal ventricular de los pacientes al compararlos con los controles. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la rotación apical, torsión ni ángulo de torsión neta. La velocidad de rotación en vértice y base también fue más lenta en los pacientes con anemia de células falciformes.<sup>34</sup>

Otro de los datos de mayor relevancia es la tasa de distorsión pico media, que fue significativamente más lenta en los pacientes y tiene relación directa con la presencia de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. Para terminar, puede decirse que existe evidencia suficiente para avalar el desarrollo de cambios subclínicos en la

función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo de niños con anemia de células falciformes, basándose en la mecánica de rotación ventricular, aunque su fracción de eyección o fracción de acortamiento esté preservada.<sup>34</sup>

## V. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variables	Definición	Indicador	Escala
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento, hasta la fecha en años cumplidos.	17-25 26-35 36-45 Mayor a 45 años	Numérico
Sexo	Es el conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos	Masculino Femenino	Nominal
Ocupación	Es el estatus laboral en el que se encuentra el paciente	Empleado Desempleado Pensionado	Numérico
Habito Toxico	Llamamos hábitos tóxicos al consumo frecuente de alguna sustancia dañina para la salud y que resulta a veces difícil de superar	Tabaco Alcohol Café Sustancias ilegales Hookah Tisanas Ningunos	Nominal
Estado Civil	Condición de una persona según el registro civil en función de si tiene o no pareja y su situación legal respecto a esto. Conjunto de las circunstancias personales que determinan los derechos y obligaciones de las personas	Casado Soltero Viudo Unión Libre	Nominal

Comorbilidades	La comorbilidad es un término médico, acuñado por AR Feinstein en 1970, y que se refiere a dos conceptos: La presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario. El efecto de estos trastornos o enfermedades adicionales.	HTA DM IRC Otros Ninguno	Nominal
HBS	Las moléculas de HbS son las que llevan a cabo un proceso de polimerización cuando están desoxigenadas. Inicialmente el citosol líquido del eritrocito	HBS =68	Nominal
Tratamiento Actual	Es el conjunto de medios (higiénicos, farmacológicos, quirúrgicos u otros) cuya finalidad es la curación o el alivio (paliación) de las enfermedades o síntomas. Es un tipo de juicio clínico. Son sinónimos: terapia, terapéutico, cura, método curativo	Ácido Fólico Complejo B	Nominal
Hallazgos electrocardiograficos	Se refiere a los hallazgos en el proceso de electrocardiografía encontrados en los pacientes con anemia.	Insuficiencia tricuspídea Insuficiencia mitral Hipertrofia del ventrículo izquierdo	Nominal

## VI. MATERIAL Y MÉTODOS

### VI.1. Tipo de estudio

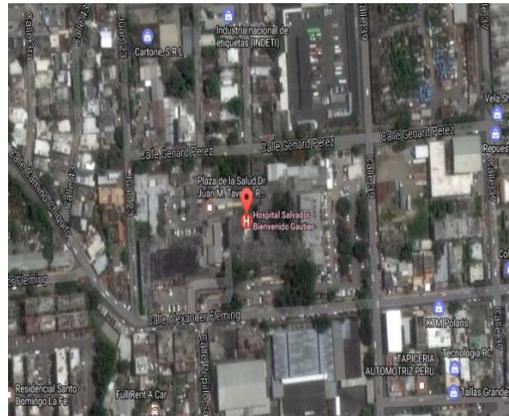
Se realizó un estudio observacional, y transversal con recolección de datos prospectivo, con el objetivo de determinar los hallazgos ecoardiograficos en pacientes con anemia de células falciformes que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier Octubre 2017 Abril 2018.

### VI.2. Demarcación geográfica

El estudio se realizó en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, ubicado en la Calle Alexander Fleming, Esq. Pepillo Salcedo, Santo Domingo, delimitado, al Este, por la Calle 39; al Oeste, por la Calle Juan 23; al Norte, por la Calle Genard Pérez y al Sur, en la Calle Alexander Fleming. (Ver mapa cartográfico y vista aérea).



Mapa cartográfico



Vista aérea

### VI.3. Universo

El universo estuvo compuesto por todos los pacientes del Hospital Salvador Bienvenido Gautier Octubre 2017 Abril 2018.

### VI.4. Muestra

La muestra estuvo compuesta por todos los pacientes del Hospital Salvador Bienvenido Gautier Octubre 2017 Abril 2018.

## VI.5. Criterios

### VI.5.1. Criterios de inclusión

- Pacientes enfermedad cardiaca
- Pacientes con anemia

### VI.5.2. Criterios de exclusión

- Pacientes que no se hayan sometido electrocardiografía
- Pacientes con expedientes incompletos

## VI.6. Instrumento de recolección de datos

La recolección de la información se realizó a través de un formulario integrado por preguntas abiertas y cerradas, este formulario contiene datos sociodemográficos y clínico de los pacientes.

## VI.7. Procedimiento

Se solicitó la aprobación del tema de Investigación a la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU), luego se sometió a la Escuela Nacional de Oncología de la Liga Dominicana contra el Cáncer (LDCC) para la aprobación de dicho estudio y se iniciaron los trabajos de revisión del anteproyecto con los asesores clínicos y metodológicos. El diseño del estudio contempla la selección de los pacientes en consulta externa del departamento de oncología, que cumplan con los criterios de inclusión y se obtuvo de ellos la firma del consentimiento informado según los acuerdos internacionales para su participación. Se realizó la evaluación clínica de cada uno de los pacientes y la captura de los parámetros hematológicos según formularios diseñados para tal fin, se le dio seguimiento al paciente en los cuatro (4) ciclos de aplicación de quimioterapia y de igual modo fueron consignados los parámetros hematológicos de cada uno de ellos, para luego proceder a la recopilación y análisis de los datos.

## VI.8. Tabulación

Los datos obtenidos en la presente investigación fueron presentados en tablas y gráficos utilizando programas computarizados tales como Excel 2010, y analizaremos las medidas estadísticas de tendencia central y de dispersión.

## VI.9. Análisis

Se analizaron por medio de frecuencia simple. El presente estudio fue ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).

Todos los datos recopilados en este estudio fueron manejados con el estricto apego a la confidencialidad. A la vez, la identidad de pacientes participantes fue protegida en todo momento, manejándose los datos que potencialmente puedan identificar a cada persona de manera desvinculada del resto de la información proporcionada contenida en el instrumento. Finalmente, toda información incluida en el texto de la presente tesis tomada de otros autores, fue justificada por su llamada correspondiente.<sup>48, 49</sup>

## VII. RESULTADOS.

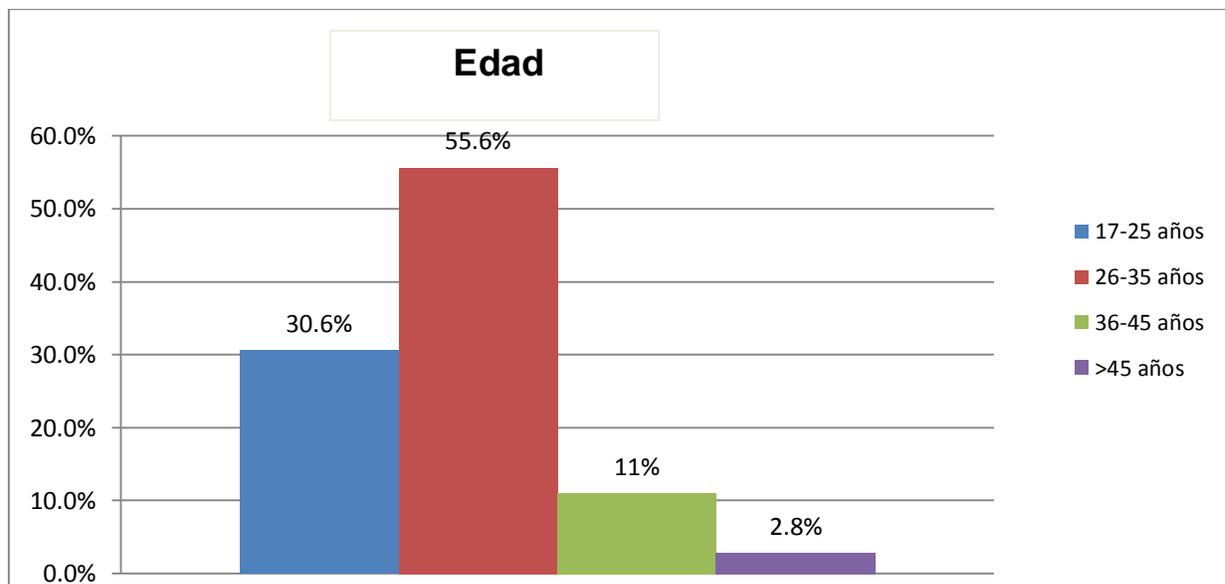
Cuadro 1. Hallazgos ecocardiograficos en pacientes con anemia de células falciformes que asisten departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, octubre 2017-abril 2018. Según edad.

Edad	Frecuencia	%
17-25 años	11	30.6
26-35 años	20	55.6
36-45 años	4	11.0
>45 años	1	2.8
Total	36	100.0

Fuente: Hospital Salvador Bienvenido Gautier

El 55.6 por cientos de los pacientes con anemia de células falciformes tenían edades comprendidas entre 26 y 35 años, el 30.6 por ciento; edades entre 17 y 25 años, el 11.0 por ciento; de 36 a 45 años y el 2.8 por ciento tenían una edad mayor de 45 años.

Gráfico 1. Hallazgos ecocardiograficos en pacientes con anemia de celulas falciformes que asisten departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, octubre 2017-abril 2018. Según edad.



Fuente: cuadro 1

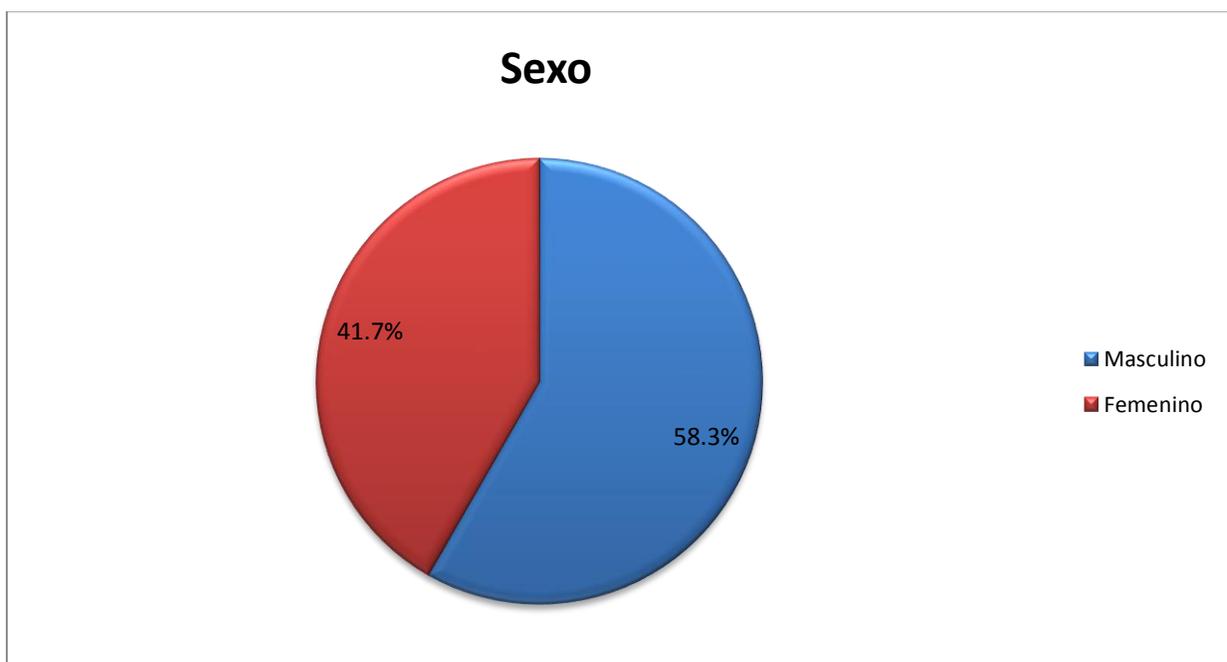
Cuadro 2. Hallazgos ecocardiograficos en pacientes con anemia de células falciformes que asisten departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, octubre 2017-abril 2018. Según sexo.

Sexo	Frecuencia	%
Masculino	21	58.3
Femenino	15	41.7
Total	36	100.0

Fuente: Hospital Salvador Bienvenido Gautier

El 58.3 por ciento de los pacientes con anemia de células falciformes fueron de sexo masculino y el 41.7 por ciento de sexo femenino.

Gráfico 2. Hallazgos ecocardiograficos en pacientes con anemia de células falciformes que asisten departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, octubre 2017-abril 2018. Según sexo.



Fuente: cuadro 2

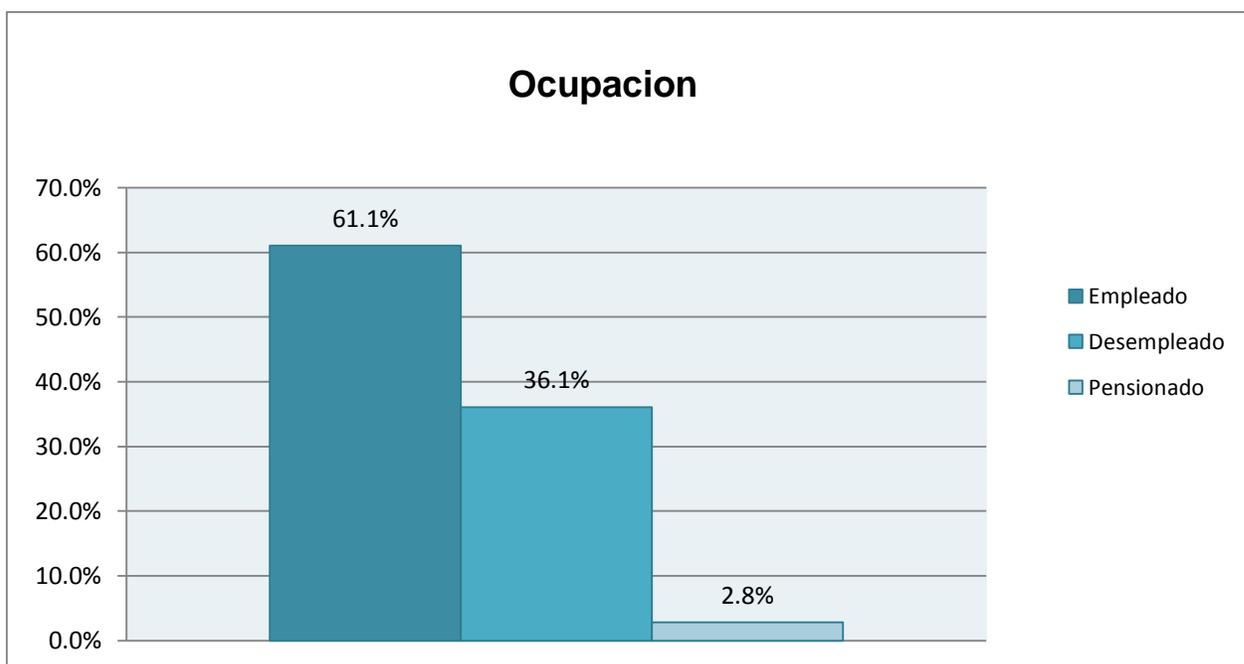
Cuadro 3. Hallazgos ecocardiograficos en pacientes con anemia de células falciformes que asisten departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, octubre 2017-abril 2018. Según ocupación

Ocupación	Frecuencia	%
Empleado	22	61.1
Desempleado	13	36.1
Pensionado	1	2.8
Total	36	100.0

Fuente: Hospital Salvador Bienvenido Gautier

El 61.1 por ciento de los pacientes con anemia de células falciformes estaban empleados, el 36.1 por ciento; desempleados y el 2.8 por ciento pensionados.

Gráfico 3. Hallazgos ecocardiograficos en pacientes con anemia de células falciformes que asisten departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, octubre 2017-abril 2018. Según sexo.



Fuente: cuadro 3

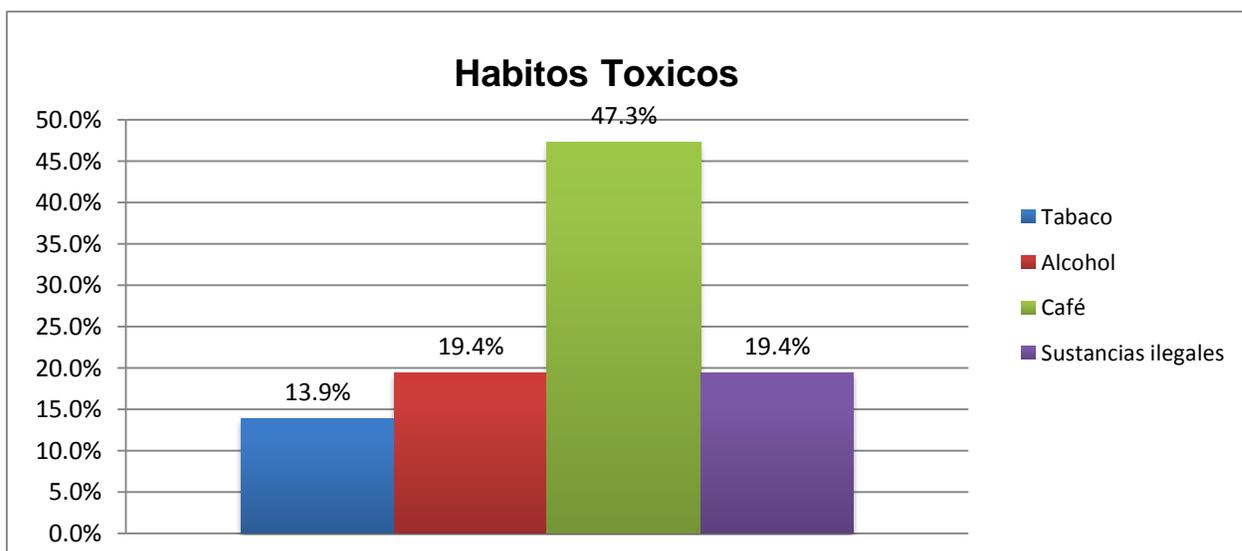
Cuadro 4. Hallazgos ecocardiograficos en pacientes con anemia de células falciformes que asisten departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, octubre 2017-abril 2018. Según Hábitos tóxicos.

Hábitos Tóxicos	Frecuencia	%
Tabaco	5	13.9
Alcohol	7	19.4
Café	17	47.3
Sustancias ilegales	7	19.4
Total	36	100.0

Fuente: Hospital Salvador Bienvenido Gautier

El 47.3 por ciento de los pacientes con anemia de células falciformes tenían hábitos tóxicos de Café, el 19.4 por ciento; hábitos tóxicos por el consumo de sustancias ilegales y alcohol y el 13.9 por ciento; hábitos tóxicos de tabaco.

Gráfico 4. Hallazgos ecocardiograficos en pacientes con anemia de células falciformes que asisten departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, octubre 2017-abril 2018. Según hábitos tóxicos.



Fuente: Cuadro 4

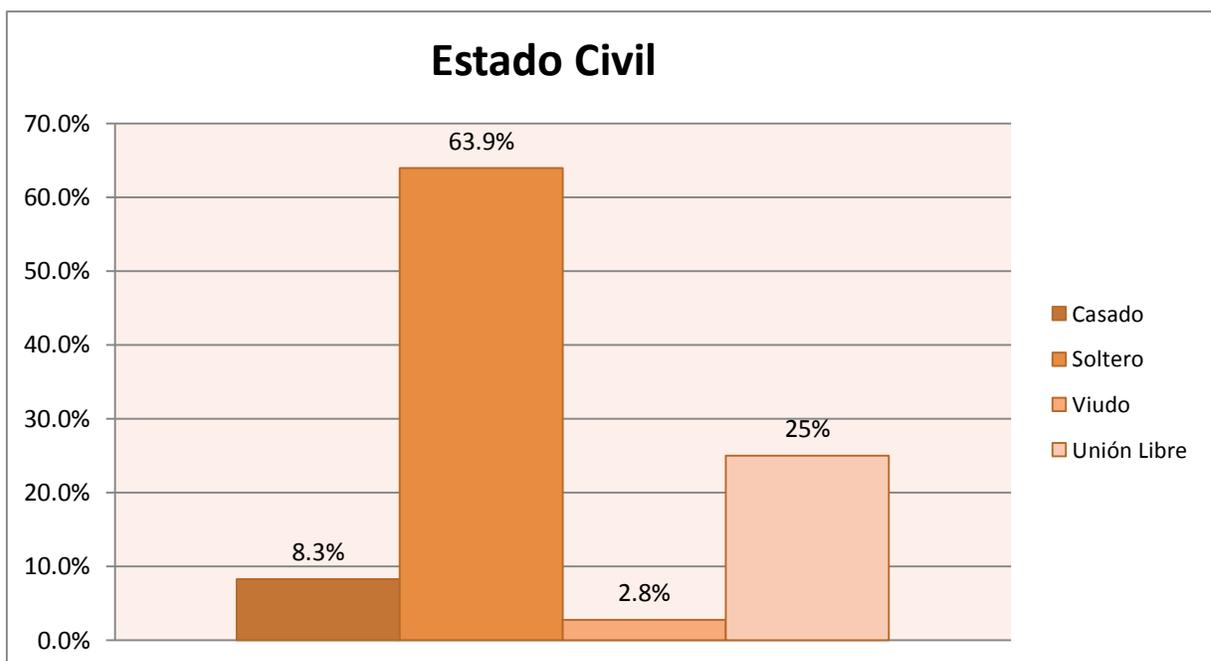
Cuadro 5. Hallazgos ecocardiograficos en pacientes con anemia de células falciformes que asisten departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, octubre 2017-abril 2018. Según estado civil

Estado Civil.	Frecuencia	%
Casado	3	8.3
Soltero	23	63.9
Viudo	1	2.8
Unión Libre	9	25.0
Total	36	100.0

Fuente: Hospital Salvador Bienvenido Gautier

El 63.9 por ciento de los pacientes con anemia de células falciformes eran solteros casados, el 25.0 por ciento estaban en un estado marital de unión libre, el 8.3 por ciento eran casados y el 2.8 por ciento eran viudos.

Gráfico 5. Hallazgos ecocardiograficos en pacientes con anemia de células falciformes que asisten departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, octubre 2017-abril 2018. Según estado civil.



Fuente: cuadro 5

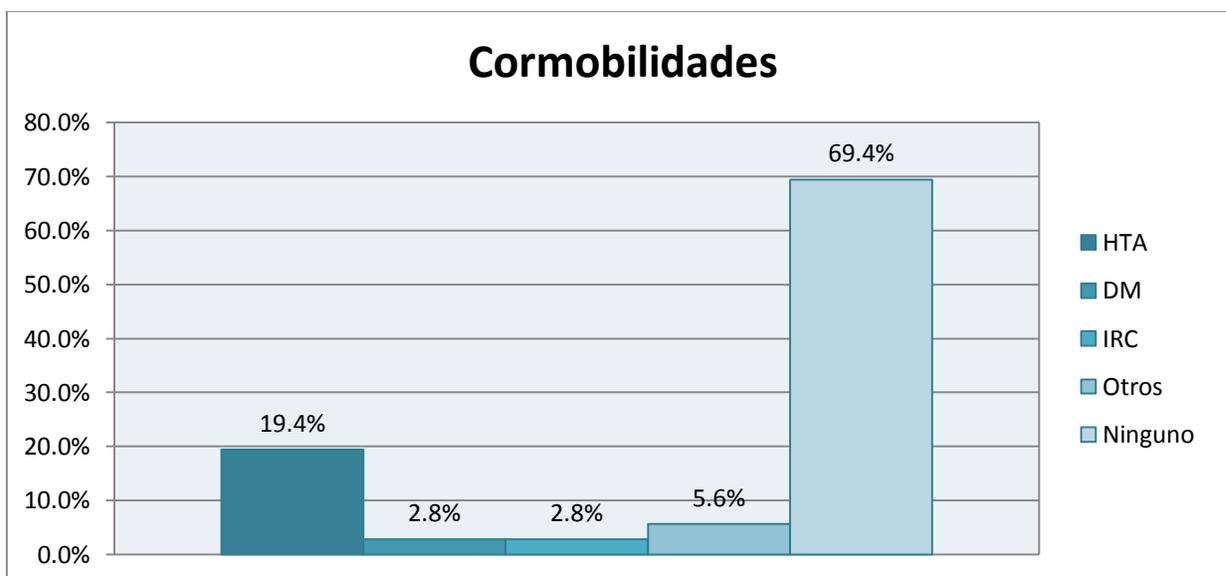
Cuadro 6. Hallazgos ecocardiograficos en pacientes con anemia de células falciformes que asisten departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, octubre 2017-abril 2018. Según comorbilidades.

Comorbilidades	Frecuencia	%
HTA	7	19.4
DM	1	2.8
IRC	1	2.8
Otros	2	5.6
Ninguno	25	69.4
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>100.0</b>

Fuente: Hospital Salvador Bienvenido Gautier

El 69.4 por ciento de los pacientes no tuvieron ninguna comorbilidad , el 19.4 por ciento; HTA, el 2.8 por ciento DM e IRC y el 5.6 por ciento tuvieron otras comorbilidades.

Gráfico 6. Hallazgos ecocardiograficos en pacientes con anemia de células falciformes que asisten departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, octubre 2017-abril 2018. Según comorbilidades.



Fuente: cuadro 6

Cuadro 7. Hallazgos ecocardiograficos en pacientes con anemia de células falciformes que asisten departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, octubre 2017-abril 2018. Según porcentaje de HBSS en la drepanocitosis.

HBSS en la electroforensis	Frecuencia	%
HBS – 68 %	2	5.6
HBS – 72 %	4	11.0
HBS – 65 %	2	5.6
HBS – 76 %	3	8.3
HBS- 74%	3	8.3
HBS -79 %	3	8.3
HBS- 60 %	3	8.3
HBS- 56 %	1	2.8
HBS- 58%	1	2.8
HBS- 70 %	2	5.6
HBS -53 %	2	5.6
HBS-50 %	3	8.3
HBS-69 %	1	2.8
HBS-55 %	1	2.8
HBS – 61 %	3	8.3
HBS -59 %	2	5.6
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>100.0</b>

Fuente: Hospital Salvador Bienvenido Gautier.

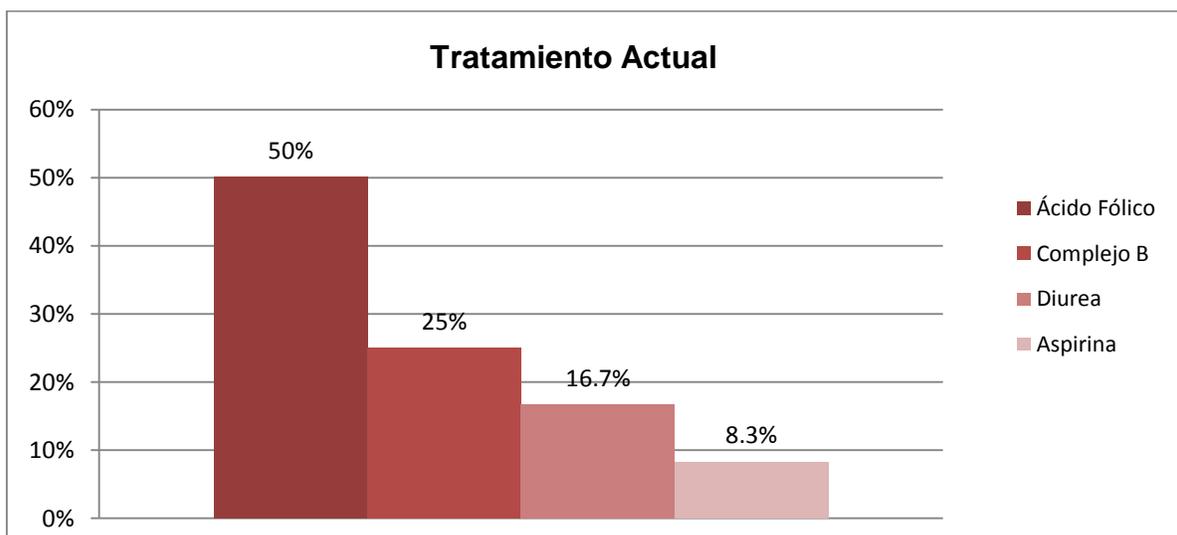
Cuadro 8. Hallazgos ecocardiograficos en pacientes con anemia de células falciformes que asisten departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, octubre 2017-abril 2018. Según tratamiento actual.

Tratamiento actual	Frecuencia	%
Ácido Fólico	18	50.0
Complejo B	9	25.0
Diurea	6	16.7
Aspirina	3	8.3
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>100.0</b>

Fuente: Hospital Salvador Bienvenido Gautier

Haciendo referencia al tratamiento actual, el 50.0 por ciento de los pacientes recibieron ácido fólico, el 25.0 por ciento; complejo B, el 16.7 por ciento; diurea y el 8.3 por ciento; aspirina.

Gráfico 8. Hallazgos ecocardiograficos en pacientes con anemia de células falciformes que asisten departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, octubre 2017-abril 2018. Según tratamiento actual.



Fuente: cuadro 8

Cuadro 9. Hallazgos ecocardiograficos en pacientes con anemia de células falciformes que asisten departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, octubre 2017-abril 2018. Según niveles hemáticos.

( Hemoglobina)

Niveles Hemáticos ( Hemoglobina)	Frecuencia	%
0.8 gr/dl	8	22.2
7.0 gr/dl	7	19.4
7.5 gr/dl	3	8.3
6.5 gr/dl	3	8.3
8.1 gr/dl	1	2.8
7.4 gr/dl	3	8.3
8.0 gr/dl	1	2.8
6.1 gr/dl	3	8.3
9.0 gr/dl	2	5.6
6.9 gr/dl	1	2.8
7.8 gr/dl	1	2.8
6.4gr/dl	1	2.8
9.0 gr/dl	1	2.8
8.6 gr/dl	1	2.8
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>100.0</b>

Fuente: Hospital Salvador Bienvenido Gautier

Cuadro 10. Hallazgos ecocardiograficos en pacientes con anemia de células falciformes que asisten departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, octubre 2017-abril 2018. Según niveles hemáticos. (Hematocitos)

Niveles Hemáticos ( Hematocitos )	Frecuencia	%
24 %	10	27.8
21%	8	22.2
23%	8	22.2
25%	1	2.8
19 %	1	2.8
15%	1	2.8
28 %	2	5.6
20 %	4	11.0
26 %	1	2.8
Total	36	100.0

Fuente: Hospital Salvador Bienvenido Gautier

Cuadro 11. Hallazgos ecocardiograficos en pacientes con anemia de células falciformes que asisten departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, octubre 2017-abril 2018. Según niveles hemáticos. (VCM)

Niveles Hemáticos ( VCM )	Frecuencia	%
75 Pg	3	8.3
91 Pg	4	11.1
89 Pg	2	5.6
79 Pg	4	11.0
76 Pg	3	8.3
86 Pg	2	5.6
96 Pg	1	2.8
90 Pg	4	11.1
70 Pg	2	5.6
73 Pg	1	2.8
71 Pg	4	11.1
69 Pg	3	8.3
78 Pg	1	2.8
74 Pg	2	5.6
Total	36	100.0

Fuente: Hospital Salvador Bienvenido Gautier

Cuadro 12. Hallazgos ecocardiograficos en pacientes con anemia de células falciformes que asisten departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier, octubre 2017-abril 2018. Según hallazgos eco cardiográficos.

Hallazgos eco cardiográficos	Frecuencia	%
Normal	10	27.8
Insuficiencia tricuspidea moderada FB 60	2	5.6
Insuficiencia mistral leve	4	11.2
Insuficiencia mistral y tricuspidea moderada	2	11.2
Insuficiencia Mistral Ligera FB: 71-1	1	2.8
Insuficiencia tricuspidea grado n	1	2.8
Hipertrofia tricuspidea del ventrículo izquierdo FE 45%	1	2.8
Hipertrofia tricuspidea del ventrículo izquierdo FE 69%	1	2.8
Insuficiencia mistral leve FB 804	1	2.8
Insuficiencia mistral y tricuspidea severa FE 30	1	2.8
Hipertrofia del Septum interventricular FE 59	4	11.2
Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo FE 73	1	2.8
Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo grado III	1	2.8
Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo grado II Fe 51 %	2	11.2
Insuficiencia mistral ligera	1	2.8
Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo Fe 70%	1	2.8
Hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo disfunción diastólica grado III	1	2.8
Hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo Fe 50 %	1	2.8
Esclerosis ventricular aortica. Hipertrofia del septum ventricular Fe 73 .6	1	2.8
Regurgitación tricuspida Ligera	1	2.8

Patron disfunción diastólica del ventrículo izquierdo Grado I	1	2.8
Disfunción diastólica grado 1	1	2.8

Fuente: Hospital Salvador Bienvenido Gautier

## VIII. DISCUSIÓN.

El 55.6 por cientos de los pacientes con anemia de células falciformes tenían edades comprendidas entre 26 y 35 años. En un estudio hecho por Schnog JB *et al.*, los pacientes entre 26 y 35 años tuvieron un porcentaje de 69.8 por ciento, siendo este porcentaje menor que el de nuestro estudio.<sup>35</sup>

El 61.1 por ciento de los pacientes con anemia de células falciformes estaban empleados, en estudio hecho por Kato GJ *et al.*, el porcentaje de pacientes desempleados con anemia de celulas falciformes fue de un 85.6 por ciento, siendo este porcentaje mayor que el de nuestro estudio.<sup>36</sup>

El 69.4 por ciento de los pacientes no tuvieron ninguna comorbilidad , en un estudio hecho por Martin Mr et al ., el 58.6 de los pacientes tuvieron comorbilidades, siendo este porcentaje, menor que el de nuestro estudio.<sup>37</sup>

El 47.3 por ciento de los pacientes con anemia de células falciformes tenían hábitos tóxicos de Café, en un estudio hecho por Knight-Perry et al., los pacientes que tenían hábitos toxicas de Café, tuvieron un porcentaje de 85.6 por ciento, siendo este porcentaje mayor que el de nuestro estudio.<sup>38</sup>

Haciendo referencia al tratamiento actual, el 50.0 por ciento de los pacientes recibieron ácido fólico, en un estudio hecho por Bachir D, et al, el 69.3 por ciento de los pacientes recibieron ácido fólico, siendo este porcentaje mayor el de nuestro estudio

## **IX. CONCLUSIONES.**

El 55.6 por cientos de los pacientes con anemia de células falciformes tenían edades comprendidas entre 26 y 35 años, el 30.6 por ciento; edades entre 17 y 25 años, el 11.0 por ciento; de 36 a 45 años y el 2.8 por ciento tenían una edad mayor de 45 años.

El 58.3 por ciento de los pacientes con anemia de células falciformes fueron de sexo masculino y el 41.7 por ciento de sexo femenino.

El 61.1 por ciento de los pacientes con anemia de células falciformes estaban empleados, el 36.1 por ciento; desempleados y el 2.8 por ciento pensionados.

El 47.3 por ciento de los pacientes con anemia de células falciformes tenían hábitos tóxicos de Café, el 19.4 por ciento; hábitos tóxicos por el consumo de sustancias ilegales y alcohol y el 13.9 por ciento; hábitos tóxicos de tabaco.

El 63.9 por ciento de los pacientes con anemia de células falciformes eran solteros casados, el 25.0 por ciento estaban en un estado marital de unión libre, el 8.3 por ciento eran casados y el 2.8 por ciento eran viudos.

El 69.4 por ciento de los pacientes no tuvieron ninguna comorbilidad , el 19.4 por ciento; HTA, el 2.8 por ciento DM e IRC y el 5.6 por ciento tuvieron otras cormobilidades.

Haciendo referencia al tratamiento actual, el 50.0 por ciento de los pacientes recibieron ácido fólico, el 25.0 por ciento; complejo B, el 16.7 por ciento; diurea y el 8.3 por ciento; aspirina.

## **X. RECOMENDACIONES.**

El Hospital, a través del área de Estadística y Trabajo Social, debe de mejorar la base de registros de estos pacientes incluyendo datos como vías de acceso, distancia hasta el hospital, servicios médicos adicionales, entre otros; lo cual permitirá, coordinar junto con los niveles de atención en salud primarios, secundarios y con entes interinstitucionales, la atención inmediata, oportuna y eficaz en momentos que lo amerite, así como su pronta accesibilidad al hospital de 3° nivel.

Siendo la cardiopatía, la complicación más frecuente de tipo crónico, se deberá implementar un protocolo de atención integral al paciente con Anemia de Células Falciformes, que incluya una valoración cardiológica completa. Además, es importante señalar que algunos parámetros en el expediente de cada paciente están incompletos, principalmente en lo que respecta a atenciones en la consulta externa, como lo son Temperatura y Talla. No hay datos descritos con respecto a complicaciones crónicas como son las oftalmológicas, óticas, entre otras, por lo cual, es conveniente que a estos pacientes se les realice una evaluación integral por lo menos 1 vez al año para poder ser detectadas y que se haga un llenado correcto de las historias en los expedientes clínicos.

La Unidad de Desarrollo Profesional, junto con la Unidad de Capacitación del hospital, deben de mantener en constante capacitación al personal médico y paramédico, con el fin de proporcionar los conocimientos médicos necesarios para responder a las diferentes complicaciones agudas y crónicas, principalmente al manejo de las crisis vasooclusivas, que es la principal causa de ingresos hospitalario, así como este trabajo servir de motivación para futuras investigaciones en pacientes con Anemia de Células Falciforme

## XI. REFERENCIAS.

1. Humbert M, Gerry Coghlan J, Khanna D. Early detection and management of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev.* 2012;21:306---12.
2. GV, S., PK, S., Herur, A., Chinagudi, S., Patil, S. S., Ankad, R. B., & Badami, S. V. (2014). Correlation Between Haemoglobin Level and Electrocardiographic (ECG) Findings in Anaemia: A Cross-Sectional Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*, 8(4), BC04–BC06. <http://doi.org/10.7860/JCDR/2014/8966.4202>
3. Tanojević M, Stankov S. Electrocardiographic changes in patients with chronic anemia. *nstitute of Urology and Nephrology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade. Srp Arh Celok Lek.* 1998 Nov-Dec;126(11-12):461-6.
4. Incidencia y prevalencia de anemia en pacientes que reciben radioterapia, Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva .2015 E. Bayo J. L., Muñoz L. Errazquin, J. A. Sánchez Calzado, E. Alonso, M. J. Ortiz, J. L. Romeo, J. A. González Ferreira, C. Mesa, L. Gutiérrez, M. Márquez R Carvajal. *Oncología (Barc.)* vol.27 no.9 sep. 2016.
5. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (October 2016). "Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015". *Lancet.* 388 (10053): 1545–1602. doi:10.1016/S0140-6736(16)31678-6. PMC 5055577 . PMID 27733282
6. . Fitzgerald, K. M. (2004). *Ortopedia*. Argentina: Médica Panamericana S.A.
7. Nacersano. (22 de Noviembre de 2012). March of dimes. Obtenido de <http://nacersano.marchofdimes.org/complicaciones/anemia-falciforme.aspx>
8. Varela, I. (2 de Agosto de 2013). scielo. Obtenido de Salus: [http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S1316-71382013000200003&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S1316-71382013000200003&script=sci_arttext)
9. Research Grants of the National Institute of Health", U. S. A. ("Blood", 8: 386, 2016).
10. Sydenstricker, V. P., "Journ. Am. Med. Assoc.", 10: 389, 2012

11. Adebayo RA, Balogun MO, Akinola NO, et al. Cardiovascular changes in sickle cell anaemia. *Niger J Med.* 2013 2015 ;11:145-52
12. Voskaridou E, Christoulas D, Terpos E. Sickle-cell disease and the heart: Review of the current literature. *Br J Haematol.* 2012;157:664 -73.
- 13.31. Kato GJ, Onyekwere OC, Gladwin MT. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: Relevance to children. *Pediatr Hematol Oncol.* 2007;24:159 -70.  
[ Links ]
14. Hamideh D, Álvarez O. Sickle Cell disease related mortality in the United States (1999–2015). *Pediatr Blood Cancer.* 2013. doi: 10.1002/pbc.24557
15. Haywood LJ. Cardiovascular function and dysfunction in sickle cell anemia. *J Natl Med Assoc.* 2009;101:24-30. [ Links ]
16. Kato GJ, Onyekwere OC, Gladwin MT. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: Relevance to children. *Pediatr Hematol Oncol.* 2007;24:159 -70.  
[ Links ]
17. Oguanobi NI, Onwubere BJ, Ike SO, et al. P-wave dispersion: Relationship to left ventricular function in sickle cell anaemia. *Cardiovasc J Afr.* 2011;22:76-
18. Herrick JB. Peculiar elongated and sickle-shaped red corpuscles in a case of severe anemia. *Arch Int Med.* 1910;6:517-
19. E. Voskaridou, D. Christoulas, E. Terpos
20. Sickle-cell disease and the heart: Review of the current literature *Br J Haematol,* 157 (2012), pp. 664-673 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09143.x> Medline
21. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas Guía de práctica clínica sobre enfermedad de células falciformes pediátricas SEHOP, (2013)
22. N.I. Oguanobi, B.J. Onwubere, S.O. Ike P-wave dispersion: Relationship to left ventricular function in sickle cell anaemia *Cardiovasc J Afr,* 22 (2011), pp. 76 <http://dx.doi.org/DOI: CVJ-21.031> Medline
23. M.H. Steinberg Sickle cell anemia, the first molecular disease: Overview of molecular etiology, pathophysiology, and therapeutic approaches *ScientificWorldJournal,* 8 (2008), pp. 1295-1324 <http://dx.doi.org/10.1100/tsw.2008.157> Medline

24. B.A. Animasahun, S.I. Omokhodion, C.A. Okoromah Echocardiographic findings among children with sickle cell anaemia at the Lagos University Teaching Hospital Niger Postgrad Med J, 17 (2010), pp. 107-112 Medline  
E. Voskaridou, D. Christoulas, E. Terpos
25. Sickle-cell disease and the heart: Review of the current literature Br J Haematol, 157 (2012), pp. 664-673 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09143.x> Medline
26. R.P. Hebbe Reconstructing sickle cell disease: A data-based analysis of the «hyperhemolysis paradigm» for pulmonary hypertension from the perspective of evidence-based medicine Am J Hematol, 86 (2011), pp. 123-154 <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.21952> Medline
27. G.J. Kato, O.C. Onyekwere, M.T. Gladwin Pulmonary hypertension in sickle cell disease: Relevance to children Pediatr Hematol Oncol, 24 (2007), pp. 159-170 <http://dx.doi.org/10.1080/08880010601185892> Medline
28. T.A. Manolio, K.L. Baughman, R. Rodeheffer Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy (summary of a National Heart Lung, and Blood Institute workshop Am J Cardiol, 69 (1992), pp. 1458-1466 Medline
29. M.T. Lee, E. Berman, M.S. Cairo Pulmonary hypertension in sickle cell disease Clin Adv Hematol Oncol, 5 (2007), pp. 585
30. G.J. Kato, M. Hsieh, R. Machado Cerebrovascular disease associated with sickle cell pulmonary hypertension  
Am J Hematol, 81 (2006), pp. 503-510 <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.20642>  
Medline
32. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. N Engl J Med. 1971 Dec 23;285(26):1441-6
33. Braga JC, Assef JS, Waib PH, Moraes AG, de Mattos RB, Guimaraes FB, et al. Altered left ventricular twist is associated with clinical severity in adults and adolescents with homozygous sickle cell anemia. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28: 692---

34. De Chadarevian JP, Balarezo FS, Heggere M, Dampier C. Splenic arteries and veins in pediatric sickle cell disease. *Pediatr Dev Pathol.* 2001;4:538---4
35. Schnog JB, Duits AJ, Muskiet FAJ, et al. Sickle cell disease; a general overview. *Neth J Med.* 2004;62:364-74
36. Kato GJ. Anemia, age, desaturation, and impaired neurocognition in sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2014 ;59:773 -4.
37. Martín MR, Duany E, Domínguez M, et al. Anemia falciforme: conocimientos y percepción actual del riesgo en jóvenes detectados al nacimiento como portadores sanos. *Rev Cubana Genet Comunit.* 2015;2:44-51.
38. Knight-Perry JE, de las Fuentes L, Waggoner AD, et al. Abnormalities in cardiac structure and function in adults with sickle cell disease are not associated with pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24:1285-90.

## XII. ANEXOS.

### XII.1. Cronograma

Variables	Tiempo: 2016-2018	
Selección del tema	2016-2017	Agosto- Septiembre
Búsqueda de referencias		Octubre- Septiembre
Elaboración del anteproyecto		
Sometimiento y aprobación del anteproyecto		Octubre- Diciembre
Ejecución de las encuestas	2017	
Tabulación y análisis de la información	2018	Enero-Mayo
Redacción del informe		
Revisión del informe		Mayo
Encuadernación		Mayo
Presentación		Junio

## XII.2. Instrumento de recolección de datos

HALLAZGOS ECOCARDIOGRAFICOS EN PACIENTES CON ANEMIA DE CELULAS FALCIFORMES QUE ASISTEN DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL SALVADOR BIENVENIDO GAUTIER, OCTUBRE 2017-ABRIL 2018

### Cuestionario

1. Cuál es su Edad?
  - A) 17-25
  - B) 26-35
  - C) 36-45
  - D) Mayor a 45 anos
  
2. Cual es sexo?
  - A. Femenino
  - B. Masculino
  
3. Cuál es su ocupación?
  - A. Empleado
  - B. Desempleado
  - C. Pensionado
  
4. Que hábitos tóxicos tiene?
  - a. Tabaco
  - b. Alcohol
  - c. Café
  - d. Sustancias ilegales
  - e. Hookah
  - f. Tisanas
  
5. Cuál es su estado civil?

- A. Casado
- B. Soltero
- C. Viudo
- D. Unión Libre

6. Que comorbilidades tiene?

- A. HTA
- B. DM
- C. IRC
- D. OTROS

7. Qué porcentaje de hbss tiene en la electroforesis

8. Tratamiento actual

9. Cuáles son sus niveles hemáticos?

Hemoglobina -----gr/dl

Hematocrito----- %

Vcm-----pg

10. Hallazgos ecocardiografics

### XII.3. Costos y recursos

1. Humanos			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 sustentantes</li> <li>• 2 asesores (1 metodológico y 1 clínico)</li> <li>• Personas que participaron en el estudio</li> </ul>			
2. Equipos y materiales	Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)	1 resmas	80.00	80.00
Papel Mistique	1 resmas	180.00	180.00
Lápices	2 unidades	5.00	10.00
Borras	2 unidades	10.00	20.00
Bolígrafos	3 unidades	10.00	30.00
Sacapuntas	2 unidades	5.00	10.00
Computador Hardware: Pentium III 700 Mhz; 128 MB RAM; 20 GB H.D.;CD-ROM 52x			
Impresora HP 932c			
Software:			
Microsoft Windows XP			
Microsoft Office XP			
MSN internet service			
Presentación: Sony SVGA VPL-SC2 Digital data projector			
Cartuchos HP 45 A y 78 D	2 unidades	600.00	1,200.00
Calculadoras	2 unidades	75.00	150.00
3. Información			
Adquisición de libros			
Revistas			
Otros documentos			
Referencias bibliográficas (ver listado de referencias)			
4. Económicos*			
Papelería (copias )	1000 copias	1.00	1000.00
Encuadernación	12 informes	80.00	960.00
Alimentación			1,200.00
Transporte			5,000.00
Inscripción al curso			2,000.00
Inscripción del anteproyecto			
Inscripción de la tesis			
Imprevistos			
<b>Total</b>			<b>\$11,840.00</b>

## XII.4. Evaluación.

Sustentante:

---

Dra. Marlenys Emilia Álvarez Fabio

Asesores:

---

Dra. Esmedaly Romero

---

Dra. Claridania Rodríguez Berroa

Autoridades:

---

Dra. Esmedaly Romero  
Coordinadora de Residencia

---

Dr. Cesar Augusto Matos Moronta  
Jefe del Departamento de Hematología

---

Dr. John González  
Jefe de Enseñanza e Investigaciones Científicas

---

Dr. William Duke  
Decano de la Facultad de Ciencias de la Salud (UNPHU)

Fecha de presentación: \_\_\_\_\_

Calificación: \_\_\_\_\_