



MEDICINA
UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
MÉRIDA VENEZUELA

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO AUTONOMO HOSPITAL
UNIVERSITARIO DE LOS ANDES
POSTGRADO DE HEMATOLOGIA



**RECAMBIO TRANSFUSIONAL COMO TRATAMIENTO
PREVENTIVO DE LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR EN
PACIENTES CON ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES:**

**Estudio realizado en el Hospital Universitario Dr. Miguel Oraá de
Guanare estado Portuguesa, mayo 2015 - diciembre 2017**

www.bdigital.ula.ve

Autor:

Méndez Z. Alba D.

Tutor Académico:

Dr. Romero S. Hildebrando

Tutor Metodológico:

Dra. Sanoja T. Marelvvy

Junio, 2021

Mérida, Venezuela

**RECAMBIO TRANSFUSIONAL COMO TRATAMIENTO
PREVENTIVO DE LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR EN
PACIENTES CON ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES:**

**Estudio realizado en el Hospital Universitario Dr. Miguel Oraá de
Guanare estado Portuguesa, mayo 2015 - diciembre 2017**

TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO

POR EL MÉDICO CIRUJANO

ALBA DINORAH MENDEZ ZAMBRANO, C.I. 9333007,

ANTE EL CONSEJO DE LA FACULTAD DE MEDICINA

DE LA UNIVERSIDAD DE LOS ANDES,

COMO CREDENCIAL DE MÉRITO PARA

LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE HEMATÓLOGO

AUTORES Y TUTORES DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

AUTOR:

Dra. Méndez Z. Alba D. Medico Puericultor y Pediatra. Medico Hematólogo. Coordinador de la Unidad de Oncología Hospital Universitario Dr. Miguel Oraá. Guanare – Portuguesa

TUTOR:

Dr. Romero S. Hildebrando Medico Hematólogo. Profesor Asistente. Departamento de Medicina Interna. Escuela de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de los Andes. Jefe de Servicios de Hematología. Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes.

ASESOR METODOLOGICO:

Dra. Sanoja T. Marelvy. Licenciada en Bioanálisis. Magister en Educación. Doctora en Educación Mención Tecnología Educativa. Jefe del Programa de Innovación y Tecnología del VPA de la UNELLEZ Guanare. Profesora titular a dedicación exclusiva de pregrado y postgrado del Vicerrectorado de Producción Agrícola. Tutora de Tesis y Proyectos de investigación. Tutora metodológica. Diseñadora de Instrumentos de Investigación.

DEDICATORIA

A mis padres, pilares fundamentales en nuestro hogar, a mi Madre por constancia, dedicación y esfuerzo en nuestra preparación.

A mis hijas, que nada las detenga, no importa la edad, lo importante es luchar por sus sueños. Son lo mejor de mi vida.

www.bdigital.ula.ve

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios, por permitirme alcanzar otra meta.

A mis Padres, quienes fueron mi guía, mi apoyo incondicional, los amo y extraño. A ti Mamá que siempre nos insististe que el estudio era tu mejor herencia. Sabias palabras.

A mis hijas, fuente de inspiración, son el mejor regalo que me ha dado Dios, mi fortaleza, mi orgullo, mi motor, las amo.

A William, mi compañero, estímulo constante y apoyo continuo en este hermoso camino. Te amo.

A mis hermanos con quienes he compartido mi vida, apoyo en mi formación, apoyo emocional y económico durante mi preparación. A mis sobrinos, que los quiero como mis hijos, mi constancia sea motivo para seguir luchando a pesar de las dificultades.

A mis profesores Dr. Julio César Mora, Dra. Glexsy Abreu, Dr. Sergio Sepúlveda, Dra. Carolina Ruiz, Dr. Hildebrando Romero, Dra. Iraidá Salazar y Dra. Gloria Da Silva, quienes me enseñaron y compartieron sus conocimientos a lo largo de mi postgrado.

Al Dr. Hildebrando Romero, quien fue una luz en este camino, guiándome sabiamente hasta lograr este objetivo.

A Dra. Marelvy Sanoja, por su ayuda en el asesoramiento metodológico, amistad incondicional, gracias.

A los Hemoterapistas del Banco de Sangre del Hospital Universitario Dr. Miguel Oraá, por su dedicación en pro de nuestros pacientes.

A la ilustre Universidad de Los Andes por permitirme completar esta meta, en especial a la Dra. Lourdes Calderón.

Y sobre todo a mis pequeños pacientes, con quien he compartido este duro camino buscando calidad de vida, a ustedes va dirigido este trabajo.

www.bdigital.ula.ve

ÍNDICE GENERAL

	Pág.
DEDICATORIA.....	iv
AGRADECIMIENTO.....	v
ÍNDICE GENERAL.....	vi
ÍNDICE DE TABLAS.....	vii
ÍNDICE DE GRAFICAS.....	viii
RESUMEN.....	ix
ABSTRACT.....	x
INTRODUCCIÓN.....	11
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
1.1. OBJETIVOS.....	17
1.2. JUSTIFICACIÓN Y LIMITACIONES.....	18
2. MARCO TEÓRICO.....	19
2.1. ANTECEDENTES.....	19
2.2. BASES TEÓRICAS.....	22
2.3. SISTEMAS DE VARIABLES.....	32
3. MÉTODOS Y MATERIALES.....	33
3.1. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.....	33
3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA.....	34
3.3. TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	35
3.4. ANÁLISIS DE DATOS.....	35
3.5. MATERIALES.....	36
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	37
4.1. RESULTADOS.....	37
4.2. DISCUSIÓN.....	46
CONCLUSIONES.....	49
RECOMENDACIONES.....	51
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	52
ANEXOS.....	55

ÍNDICE DE TABLAS

Nro. Tabla	Contenido	Pág.
1	Estadísticos descriptivos de la variable edad.	37
2	Tabla de frecuencia variable género.	37
3	Test exacto de Fisher para la asociación.	42
4	Tabla de contingencia ECV antes y después del tratamiento	45

www.bdigital.ula.ve

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico	Contenido	Pág.
1	Diagnóstico de pacientes atendidos	38
2	Factores de riesgo pacientes atendidos	39
3	Pacientes con ECV antes del tratamiento	40
4	Asociación entre factores determinantes y ECV	43
5	Tratamiento de recambio transfusional y evento cerebro vascular	44
6	ECV antes y después del tratamiento	45

www.bdigital.ula.ve

RECAMBIO TRANSFUSIONAL COMO TRATAMIENTO PREVENTIVO DE LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR EN PACIENTES CON ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES:

Estudio realizado en el Hospital Universitario Dr. Miguel Oraá de Guanare estado Portuguesa, mayo 2015 - diciembre 2017

RESUMEN

El recambio transfusional o exanguinotransfusión parcial fue aplicado como terapia alternativa ante las alteraciones de la sangre producidas por la anemia de células falciformes. En concreto, la investigación analizó el recambio transfusional como terapia preventiva del evento cerebrovascular en pacientes con anemia de células falciformes atendidos en la Unidad de Oncología, en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario Dr. Miguel Oraá de la ciudad de Guanare, en el periodo 2015-2017. Método de investigación de enfoque cuantitativo y tipo epidemiológico, se aplicó un diseño transversal analítico y un ensayo clínico. Los criterios de inclusión en el estudio fueron: pacientes con anemia de células falciformes (Hb SS); edad comprendida entre los 2 y 18 años; flujo sanguíneo > de 200 cm/seg, según Eco Doppler Transcraneal aplicado en niños; alteraciones hematológicas severas y factores de riesgo para enfermedad cerebrovascular. Los resultados más relevantes, el nivel de leucocitos, hemoglobina y el síndrome de tórax agudo fueron determinantes del evento cerebrovascular. Donde el 90% de los pacientes no presentaron eventos cerebrovasculares después de aplicado el recambio transfusional.

Palabras claves: Anemia de células falciformes, enfermedad cerebrovascular, recambio transfusional

TRANSFUSIONAL EXCHANGE AS A PREVENTIVE TREATMENT OF CEREBROVASCULAR DISEASE IN PATIENTS WITH SICKLE CELL ANEMIA: Study carried out at the Dr. Miguel Oraá University Hospital in Guanare, Portuguesa state, May 2015 - December 2017

ABSTRACT

Transfusion replacement or partial exchange transfusion was applied as an alternative therapy to blood disorders caused by sickle cell anemia. Specifically, the research analyzed transfusion replacement as preventive therapy for the cerebrovascular event in patients with sickle cell anemia treated in the Oncology Unit of, Hematology Service, the Dr. Miguel Oraá University Hospital at Guanare city, in the Hematology Service, in the period 2015-2017. Methodologically, the research of quantitative perspective and epidemiological type applied an analytical cross-sectional design and a clinical trial. The inclusion criteria in the study were: patient with sickle cell anemia (Hb SS); age between 2 and 18 years; blood flow > 200 cm / sec, according to Transcranial Doppler Echo applied entirely in children; severe hematologic abnormalities and risk factors for cerebrovascular disease. Among the most relevant results, it is found that the level of leukocytes, hemoglobin, and acute chest syndrome were determinants of the cerebrovascular event. Furthermore, 90% of the patients did not present a cerebrovascular event after the transfusion replacement was applied.

Keys word: Sickle cell anemia, cerebrovascular disease, transfusion replacement

INTRODUCCIÓN

La investigación pertenece a la especialidad médica de Hematología y aborda el tema del recambio transfusional en pacientes con anemia hemolítica de células falciformes como terapia ante posibles eventos cerebrovasculares. En particular, el estudio analiza qué tan preventivo es el tratamiento de recambio o exanguinotransfusión parcial frente a la posibilidad del infarto cerebral severo en niños y adolescentes con dicho trastorno atendidos en la Unidad de Oncología, en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Guanare (Portuguesa, Venezuela), entre el año 2015 y 2017.

El fenómeno bajo estudio es el recambio transfusional, que consiste en un tratamiento que extrae lentamente sangre de un paciente y la reemplaza con sangre, mediante una técnica estéril y monitoreo de los signos vitales. Este procedimiento permite el recambio de un volumen sanguíneo, en función del peso del paciente, por concentrados globulares o sangre total en pequeñas fracciones.

En particular, el recambio es una alternativa para pacientes con anemia hemolítica de células falciformes. Este trastorno es considerado la hemoglobinopatía estructural más común en el mundo, se adquiere de forma hereditaria y consiste en una alteración físico-química en la estructura de la hemoglobina, específicamente en la carga eléctrica, la solubilidad, la estabilidad molecular y la afinidad por el oxígeno.

En términos generales, la anemia hemolítica de células falciformes, también llamada anemia drepanocítica o drepanocitosis, se conoce como un trastorno sanguíneo hereditario de la estructura de la hemoglobina, donde los glóbulos rojos, se vuelven rígidos impidiendo que el oxígeno pueda llegar a todas las células del organismo. Según las estadísticas de la OMS cerca del 5% de la población mundial es portadora de genes causantes de hemoglobinopatías. De los 300.000 niños que aproximadamente nacen con la hemoglobinopatía S, más de 200.000 son africanos.

De hecho, los estudios señalan que un 10% de los niños con anemia de células falciformes puede manifestar la enfermedad de una forma prácticamente asintomática, o como enfermedad agresiva. Es decir, los pacientes portadores de dicha condición tiene la posibilidad de convivir con la enfermedad con escasos síntomas clínicos, mientras que los pacientes con enfermedad pueden presentar un infarto cerebral silente, sufrir un primer evento cerebrovascular o recaer con un segundo episodio cerebrovascular.

Entre las crisis o manifestaciones clínicas que presenta el paciente con anemia hemolítica de células falciformes se tiene: vaso oclusión (crisis dolorosa), hemolítica, secuestro y la aplasia de la serie roja. De las crisis mencionadas, el infarto es la consecuencia más grave y se expresa clínicamente mediante un dolor localizado.

Ante una manifestación clínica de la enfermedad de hemoglobina (Hb SS), el eco doppler transcraneal (en caso de realizarse), es el método de diagnóstico primordial, pues identifica el riesgo de presentar un ataque cerebrovascular. Igualmente, el novedoso eco espinal asimétrico posibilita un diagnóstico eficaz.

Los tratamientos de la anemia hemolítica de células falciformes tienen como propósito, corregir las cifras de hemoglobina, hematocrito, evitar los episodios de dolor, aliviar los síntomas y prevenir otras complicaciones. Entre los tratamientos se pueden incluir medicamentos, transfusiones sanguíneas periódicas, recambio (exanguinotransfusión parcial) y trasplante de médula ósea, entre otros.

En relación a los medicamentos, el ácido fólico, el cual es fundamental para evita la crisis aplásica de la serie roja, el fármaco hidroxiurea, que ha demostrado ser una opción terapéutica efectiva entre los pacientes con anemia hemolítica de células falciformes. Sin embargo, este fármaco produce efectos secundarios como náuseas, vómitos, pérdida del apetito, sarpullidos, entre otros, debido al uso prolongado del mismo. Asimismo, en dosis elevadas produce disminución de leucocitos, hemoglobina y plaquetas, o sea, una pancitopenia. En estos momentos contamos con dos moléculas aprobada por la FDA, el Crizanlizumab (Adakveo) un anticuerpo monoclonal que reduce las crisis dolorosas. Y el otro, es una molécula inhibidora de la hemoglobina S (Voxelotor), esta molécula actúa aumentando los valores de la hemoglobina, disminuyendo la hemólisis.

En el caso de transfusiones, el régimen transfusional periódico, es el tratamiento tradicional para enfrentar las diferentes crisis, esta técnica previene tanto el evento cerebrovascular como la recidiva. No obstante, el tratamiento periódico tiene ciertas desventajas como: elevación de la hemoglobina, el hematocrito, hiperviscosidad sanguínea, sobrecarga de hierro, alo-inmunización e infecciones.

Considerando que el tratamiento de recambio o exanguinotransfusión parcial es una alternativa para los pacientes con anemia hemolítica de células falciformes, la investigación desea responder la siguiente interrogante: ¿Qué tan preventivo es el tratamiento de recambio

transfusional ante la posibilidad del evento cerebrovascular en niños y adolescentes con anemia hemolítica de células falciformes atendidos en la Unidad de Oncología, en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario Dr. Miguel Oraá, de la ciudad de Guanare, en el periodo 2015-2017.

En base a lo mencionado y a las interrogantes algunas relacionadas con los diferentes tratamientos para atender esta enfermedad y prevenir los accidentes cerebrovasculares, el estudio presenta la siguiente hipótesis de investigación: El tratamiento de recambio transfusional aplicado de forma adecuada y oportuna previene la aparición del evento cerebrovascular en pacientes con anemia hemolítica de células falciformes (Hb SS).

La metodología de la investigación sigue el enfoque cuantitativo, en cuanto a su tipo es epidemiológico y aplica tanto el diseño transversal analítico, como el diseño de ensayo clínico para cumplir con los objetivos y contrastar las respectivas hipótesis. La población está representada por pacientes que cumplan con los siguientes criterios de inclusión: paciente Hb SS; edad comprendida entre los 2 y 18 años; flujo sanguíneo > de 200 cm/seg, según eco doppler transcraneal aplicado enteramente en niños; alteraciones hematológicas severas y otros factores de riesgo para enfermedad cerebrovascular. De forma sucinta, la muestra de tipo censal está constituida por 10 pacientes, quienes conforman el grupo de estudio.

En resumen, la investigación está estructurada en siete apartados. El primero, expone la problemática y las preguntas de investigación; el segundo, aborda los objetivos a cumplir en el estudio; el tercero, detalla tanto la justificación como las limitaciones de la investigación; el cuarto está referido a el marco teórico y presenta tanto los antecedentes como las bases teóricas que sustentan la investigación; el quinto, describe el marco metodológico cuyo fin es otorgar confiabilidad y validez al trabajo de investigación; el sexto apartado muestra los resultados, así como la discusión que vincula los hallazgos de los tres objetivos formulados con las bases teóricas. Finalmente, el séptimo apartado contiene las conclusiones y las recomendaciones respectivas.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad de anemia hemolítica de células falciformes es hereditaria, la cual es un trastorno genético que afecta la estructura normal de la hemoglobina. Los pacientes desde los primeros meses de vida presentan manifestaciones clínicas que disminuyen su calidad de vida. El 10% de los niños con anemia hemolítica de células falciformes pueden sufrir un infarto silente, evento cerebrovascular o presentar un segundo episodio cerebro vascular (1).

Los infartos silentes de la sustancia blanca ocurren en un 22% de los pacientes con anemia falciforme, esto les ocasiona trastornos cognitivos y del aprendizaje; tales consecuencias no son nada triviales para el pleno desarrollo del individuo. Mientras que el evento cerebrovascular es la complicación más incapacitante, pues deja graves secuelas como las convulsiones, déficit neuromotor lateralizado tipo hemiplejia o hemiparesia con o sin afasia, en ocasiones estupor o coma y podría causar la muerte del niño (1).

De igual forma, un 11% de los pacientes con anemia hemolítica de células falciformes presenta infartos mayores. En el 75% de los casos, estos infartos mayores ocurren antes de los 14 años y se pueden presentar en forma isquémica o trombótica. Lo más grave, es que un 25% de los infartos mayores son de tipo hemorrágico (1).

Para sufrir un evento cerebro vascular, el paciente homocigoto para hemoglobinopatía SS puede presentar diferentes tipos de crisis a saber: vaso oclusión, hemolítica, secuestro y aplasia de la médula ósea. Tanto en la crisis vaso oclusiva como en la hemolítica puede requerirse la hospitalización del niño. Particularmente, en la crisis vaso oclusiva, ocurre la obstrucción del flujo sanguíneo de la microvasculatura, lo que conlleva a la isquemia y el infarto a nivel cerebral.

Existen factores que permiten predecir qué paciente con anemia hemolítica de células falciformes puede presentar evento cerebro vascular. Un factor determinante es el flujo sanguíneo, el cual se ve afectado, entre otras causas, por alteraciones morfológicas de los eritrocitos.

El ultrasonido transcraneal es un método de diagnóstico importante para estimar la velocidad del flujo cerebral de la carótida interna y las arterias cerebrales anterior y media; de hecho un flujo cerebral elevado es directamente proporcional a la enfermedad cerebral. Igualmente, los avances tecnológicos han permitido el desarrollo del eco espinal asimétrico, cuyo funcionamiento permite realizar un adecuado diagnóstico.

Los centros hospitalarios de países en desarrollo no cuentan con la tecnología o los equipos no están operativos, por lo tanto es imposible medir el flujo sanguíneo. Entonces, los hematólogos quienes atienden a estos pacientes con anemia hemolítica de células falciformes, tiene que recurrir a los estudios hematológicos y al historial clínico para tratar de prevenir un posible evento cerebrovascular.

El estudio hematológico completo refleja los valores de leucocitos, el cual es un factor asociado a la enfermedad cerebro vascular, especialmente los granulocitos, que aumentan la adherencia al endotelio. Así, los pacientes con leucocitos por debajo de $15000 \times \text{mm}^3$, se ha demostrado son más proclives a presentar enfermedad cerebrovascular trombótica o isquémica, mientras que leucocitos con valores mayores a $15000 \times \text{mm}^3$ son indicativos de un evento cerebrovascular hemorrágico. Igualmente, los niveles de plaquetas, factores plasmáticos y hemoglobina son factores a considerar para prevenir la isquemia y la hemorragia a nivel cerebral (27).

Los tratamientos de la anemia falciforme están centrados en evitar los episodios de dolor, aliviar los síntomas y prevenir las complicaciones (2). Entre los tratamientos se pueden incluir medicamentos, transfusiones sanguíneas y trasplante de medula ósea. Con respecto a los medicamentos, el ácido fólico, fundamental para prevenir la aplasia de la serie roja, el fármaco hidroxiurea ha demostrado ser un tratamiento alternativo efectivo en pacientes con anemia hemolítica de células falciformes, puesto que disminuye el porcentaje de hemoglobina S (Hb S) al aumentar los niveles de hemoglobina fetal. Es más, el fármaco mencionado disminuye las crisis dolorosas, el número de hospitalizaciones, la estancia hospitalaria y la dependencia transfusional. No obstante, este fármaco derivado de la urea que se utiliza principalmente en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, policitemia vera y trombocitemia esencial llega a producir efectos secundarios como náuseas, vómitos, pérdida de apetito, sarpullidos. Igualmente, dependiendo de la dosis del fármaco, se puede producir una pancitopenia leve, moderada o severa.

La FDA en el mes de mayo, ha aprobado dos medicamentos para mejorar la calidad de vida a los pacientes con anemia hemolítica de células falciformes, el medicamento Crizanlizumab (Adakveo), anticuerpo monoclonal, se une a la selectina-P, impidiendo la interacción de ésta con sus receptores, ayuda a reducir la frecuencia de las crisis dolorosas. Se usa en mayores de 16 años y su administración es intravenosa. La molécula de

Voxelotor es un inhibidor de la polimerización de la hemoglobina falciforme (HbS), y aumenta la vida media de los glóbulos rojos. En consecuencia disminuye el grado de hemólisis y la anemia subsiguiente. El Voxelotor eleva los niveles de hemoglobina en sangre sin aumentar la viscosidad sanguínea. Se administra por vía oral. Se usa en mayores de 12 años (28).

En cuanto a la evidencia empírica, el estudio STOP I es pionero en la prevención primaria de la enfermedad cerebro vascular, en la investigación se hizo uso del ultrasonido transcraneal para medir el flujo sanguíneo de la carótida interna y las arterias cerebrales media y anterior. Metodológicamente, los pacientes con un flujo mayor de 200 cm/seg, se dividieron en dos grupos, un grupo recibió transfusiones crónicas y el otro recibió cuidados básicos. El grupo que recibió transfusiones crónicas para mantener la hemoglobina S (Hb S) con valores por debajo del 30%, se redujo en un 70% el riesgo de enfermedad cerebro vascular (3).

Los resultados del estudio STOP I dieron origen, 30 meses después, a un segundo estudio conocido como STOP II. En la investigación se formaron al azar dos grupos. A un grupo le fue suspendido el tratamiento y el otro continuó con las transfusiones crónicas. Al grupo control con suspensión de transfusiones, le aumento la velocidad promedio del flujo circulatorio de las arterias cerebrales, mientras los integrantes del grupo experimental que continuó con transfusiones crónicas permanecieron asintomáticos.

En función de la evidencia señalada, la transfusión periódica ha demostrado disminuir el riesgo del evento cerebrovascular, mediante la incorporación de glóbulos rojos normales o deformables que actúan a nivel de la microvasculatura y permiten un aumento de la capacidad de transporte de oxígeno, así como la reducción del estímulo para la eritropoyesis, mayor cantidad de células rojas circulantes, disminución de los glóbulos rojos falciformes y disminución del 30% de la hemoglobina S. Sin embargo, dicho tratamiento tiene ciertas desventajas, entre ellas un aumento del volumen sanguíneo que ocasiona elevación del hematocrito e hiperviscosidad sanguínea, asimismo tiene el riesgo de sobrecarga de hierro, alo-inmunización e infecciones por VIH, hepatitis B y C.

La alternativa del recambio transfusional o exanguinotransfusión parcial permite el recambio de un volumen sanguíneo determinado por concentrado globular o sangre total en pequeñas fracciones, el procedimiento consiste en extraer lentamente la sangre del paciente

y reemplazarla con sangre o concentrado globular, bajo una técnica estéril y monitoreo de los signos vitales. Este procedimiento potencialmente de rescate, se lleva a cabo para contrarrestar los efectos de la hiperbilirubinemia neonatal o recambios de sangre debido a enfermedades como la anemia hemolítica de células falciformes. Por ejemplo, los pacientes Hb SS con crisis evidente, que no reciban tratamiento oportuno y adecuado tienen altas posibilidades de sufrir un accidente cerebrovascular. Para evitar dichos accidentes, los hematólogos tienen la opción de aplicar medicamentos como la hidroxiurea o seguir terapias transfusionales, tanto periódicas o de recambio.

En base a lo planteado y al riesgo que tienen los niños y adolescentes con anemia hemolítica de células falciformes de sufrir un evento cerebro vascular, se plantea la siguiente interrogante de investigación: ¿Qué tan preventivo es el tratamiento de recambio transfusional ante la posibilidad del evento cerebrovascular en pacientes con anemia hemolítica de células falciformes? De igual forma, surgieron las dudas ¿Qué factores de riesgo presentes en los pacientes bajo estudio posibilitan el desarrollo de la enfermedad cerebrovascular? ¿Cuáles son los factores determinantes en la enfermedad cerebrovascular isquémica o hemorrágica en los pacientes bajo estudio? ¿Qué efecto tuvo el tratamiento de recambio transfusional entre los participantes del ensayo clínico? Una vez planteados las interrogantes de investigación, se procede a presentar los objetivos de investigación, los cuales se convierten en una guía para el proceso de investigación.

1.2. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

Objetivo General

- Analizar la efectividad del recambio transfusional como terapia preventiva del evento cerebrovascular con factores de riesgo en pacientes con anemia hemolítica de células falciformes atendidos en la Unidad de Oncología, en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario “Dr. Miguel Oraá”, de la ciudad de Guanare, en el periodo mayo 2015 - diciembre 2017.

Objetivo Específicos

- Describir los factores de riesgo que posibilitan el desarrollo de la enfermedad cerebrovascular en pacientes con anemia hemolítica de células falciformes atendidos en la Unidad de Oncología, en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario, de la ciudad de Guanare entre 2015 y 2017.
- Distinguir los factores desencadenantes de la enfermedad cerebrovascular isquémica o hemorrágica en pacientes con anemia hemolítica de células falciformes atendidos en la Unidad de Oncología, en el Servicio de Hematología, del Hospital Universitario, de la ciudad de Guanare entre 2015 y 2017.
- Establecer los efectos del recambio transfusional en los pacientes con anemia hemolítica de células falciformes participantes en el ensayo clínico realizado por la Unidad de Oncología del Hospital Universitario, en el Servicio de Hematología, de la ciudad de Guanare entre 2015 y 2017.

1.3. JUSTIFICACIÓN Y LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

La investigación viene justificada desde cuatro dimensiones: práctica, metodológica, teórica y social. Desde la perspectiva práctica, la investigación contribuye con la población infantil y adolescente con anemia hemolítica de células falciformes, especialmente los atendidos por la Unidad de Oncología, en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario, de la ciudad de Guanare. Entonces, la población con dicho trastorno genético es la más beneficiada con la presente investigación, puesto que reciben un tratamiento de vanguardia con alta efectividad comprobado en centros hospitalarios mundiales que apuntan a la disminución del riesgo de un evento cerebrovascular.

Otra utilidad práctica de la investigación, se relaciona con los hematólogos nacionales y las unidades de hematología de los centros hospitalarios venezolanos, quienes pueden contar con mayor evidencia científica y certezas para actuar de manera preventiva y curativa, ante un potencial evento cerebrovascular en pacientes con anemia hemolítica de células falciformes.

Desde la perspectiva metodológica, las líneas de investigación y los investigadores del postgrado en Hematología de la Universidad de Los Andes también son beneficiados, a causa

de contar con referencias relacionadas con el camino metodológico transitado, los instrumentos de recolección de datos aplicados, el tipo de análisis estadístico y la base de datos recabada durante el proceso de investigación.

A nivel teórico, los tratamientos de investigación y las teorías vinculadas con la anemia hemolítica de células falciformes y el accidente cerebrovascular tienen la ventaja de reafirmarse o refutarse con la evidencia generada en la investigación. De esta manera, las fronteras del conocimiento médico van ampliándose.

La sociedad en general recibe las ventajas de la investigación, pues con un tratamiento comprobado y menos traumático, los pacientes con anemia hemolítica de células falciformes obtienen mayor calidad de vida. Igualmente, el tratamiento permite ahorros de recursos tanto a los familiares del paciente como a los centros hospitalarios del país.

La limitante investigativa que enfrenta el estudio está relacionada con la precisión de la data contenida en las historias clínicas de cada paciente, la cual puede resolverse aplicando instrumentos para la recolección de datos en fuentes primarias que permitan corroborar junto al paciente o sus familiares la veracidad del historial disponible. Una data confiable sirve de fundamento para realizar un análisis retrospectivo y un diagnóstico adecuado.

2. MARCO TEÓRICO

En el presente apartado, se detallan los antecedentes referidos a tratamientos aplicados recientemente para actuar de manera preventiva ante un potencial evento cerebrovascular en pacientes que presentan anemia de células falciformes (Hb SS). Así como, los aspectos teóricos relacionados con las bases y fundamentos de la enfermedad hemolítica de células falciformes, las manifestaciones clínicas y los protocolos terapéuticos para la prevención de accidentes cerebrovasculares.

2.1. ANTECEDENTES DE INVESTIGACIÓN

En el presente apartado, se presentan cuatro antecedentes relacionados con el tema de investigación, los mismos ofrecen pistas sobre tratamientos recientes aplicados a los pacientes con anemia hemolítica de células falciformes, así como las metodologías aplicadas, los resultados y las conclusiones. Es importante recalcar que en la revisión bibliográfica solamente fueron ubicadas publicaciones internacionales. En otras palabras, no se detectaron

trabajos publicados o defendidos a nivel nacional, relacionados con tratamientos de la enfermedad cerebrovascular en pacientes con anemia hemolítica de células falciformes.

El antecedente más reciente fue publicado en el año 2018 y se denomina *Red cell exchange transfusions lower cerebral blood flow and oxygen extraction fraction in pediatric sickle cell anemia*, el mismo lo desarrollaron Kristin Williams, Melanie Fields, Dustin Ragan, Cihat Eldeniz, Michael Binkley, Yasheng Chen, et al. Esta investigación tuvo lugar en la Universidad de Washington sede de St. Louis tuvo un diseño de cohortes prospectivo y estudiaron tres cohortes de niños con anemia hemolítica de células falciformes tipo S- β talasemia 0. Los autores plantearon que el recambio transfusional podría bajar el flujo sanguíneo cerebral y la fracción excretada de oxígeno que compromete la tasa metabólica de oxígeno a nivel cerebral, lo cual reduciría el estrés metabólico de los niños del estudio. Después, una muestra de 21 niños con anemia hemolítica de células falciformes recibieron terapia de exanguinotransfusión parcial y también fueron sometidos a resonancia magnética antes y después de las transfusiones de recambio. Los resultados muestran que las transfusiones redujeron el flujo sanguíneo cerebral promedio de 88 a 82,4 ml/100 g % (P. < 0,001). En todos los umbrales, las transfusiones redujeron el volumen pico y la fracción de extracción de oxígeno encontrada en la sustancia blanca profunda, una ubicación con alto riesgo de infarto en pacientes con anemia hemolítica de células falciformes (P-valor < 0,001), tanto global como regionalmente. En la investigación, los autores concluyen que las transfusiones de glóbulos rojos mitigan el riesgo de infarto en niños con anemia hemolítica de células falciformes al aliviar el stress metabólico cerebral a nivel de los tejidos, debido a una disminución tanto del flujo sanguíneo cerebral como de la fracción de extracción de oxígeno (4).

En el año 2017, Naresh Bumma y Andrew Kin, presentan el estudio denominado *Scheduled Outpatient Red Blood Cell Exchange Program Reduces Admission and Complications in Sickle Cell Disease*. Los investigadores realizaron un estudio de cohortes retrospectivo en el Instituto de Cáncer Karmacos de la ciudad de Detroit. La muestra analizada consistió en 104 pacientes, quienes participaron en el estudio y presentaron una edad promedio de 24 años, siendo la edad mínima 15 años y la máxima 62 años. Otros resultados señalan que el 86% de la muestra presentaba Hb SS, de estos pacientes con anemia hemolítica de células falciformes, un grupo de 35 pacientes ingresó con dolor y otro grupo de 54 pacientes presentó

enfermedad cerebrovascular. El 66% de los pacientes con Hb SS recibió tratamiento con hidroxiurea y de éstos solo el 13% mantuvo adherencia al tratamiento. De los que recibieron el fármaco, un 86% requirió un catéter venoso central para el recambio celular, mientras que un 54% presentaron sobrecarga de hierro, razón por la cual recibieron la terapia quelante de hierro. A manera de conclusión, el grupo con Hb SS que inicialmente presentó enfermedad cerebrovascular y tuvo adherencia al tratamiento no presentó recurrencia (5).

En el 2017, los investigadores Estcourt, Fortin, Hopewell, Trivella, et al. publican *Interventions for preventing silent cerebral infarcts in people with sickle cell disease*. Dicho estudio ocurrió entre 1998 y 2016, el mismo estuvo centrado en evaluar la efectividad de dos tratamientos: la transfusión crónica y el fármaco hidroxiurea, para reducir o prevenir infartos cerebrales silenciosos en pacientes homocigotos Hb SS o anemia falciforme. Los investigadores llevaron a cabo cinco estudios e incluyeron 660 niños y adolescentes (Hb SS), asimismo a nivel estadístico aplicaron el test estándar de Cochrane. En los primeros tres estudios, los pacientes recibieron transfusiones regulares de glóbulos rojos y fueron comparados contra el tratamiento de simple cuidado, mientras que en los dos últimos estudios fue aplicado el fármaco hidroxiurea junto a la flebotomía, el cual se comparó con las transfusiones crónicas más la quelación de hierro. En el primer estudio, se aplicó transfusión crónica para prevenir infarto silente a 124 niños, quienes no habían recibido transfusiones previas de largo plazo y presentaban alto flujo cerebral. En la segunda cohorte se adelantó la transfusión regular para prevenir el evento cerebrovascular (ECV) en 196 niños que nunca antes habían recibido transfusión crónica y mantenían velocidades normales de flujo sanguíneo. El tercer estudio también aplicó transfusión crónica a niños y adolescentes que habían recibido previamente transfusiones a largo plazo para prevenir el ECV. En contraste, el cuarto estudio aplicó hidroxiurea y flebotomía a 121 niños como prevención primaria del ECV. Finalmente, el quinto estudio realizó la terapia del fármaco y la flebotomía como prevención secundaria del ECV a 133 niños y adolescentes. Las conclusiones más relevantes señalan que las transfusiones crónicas pueden reducir la incidencia de infartos cerebrales silenciosos en niños con velocidades anormales de flujo cerebral, sin embargo el tratamiento crónico tiene poco o ningún efecto en niños con flujo cerebral normal. En los niños y adolescentes que suspendieron las transfusiones crónicas y presentaban alto riesgo de ECV, las transfusiones continuas pueden reducir el riesgo de infartos cerebrales silenciosos. Al

cambiar al tratamiento de hidroxiurea con flebotomía, los autores no están muy seguros si este tratamiento tiene algún efecto preventivo primario o secundario sobre los infartos silentes y el accidente cerebrovascular (6).

En 2016, McLaughlin y Ballas publican el trabajo denominado *High mortality among children with sickle cell anemia and overt stroke who discontinue blood transfusion after transition to an adult program*. El estudio ocurrió en el periodo 1993-2009 y tuvo como propósito informar el resultado de una muestra de 22 pacientes con Hb SS, quienes se mantuvieron en transfusión de concentrados globulares crónicas desde que eran niños y luego pasaron al programa para adultos. El problema planteado está referido a los niños que una vez pasen a la atención de adultos es posible que suspendan la transfusión de sangre con sus daños colaterales. La data del estudio fue recolectada de acuerdo a los lineamientos de la Administración Americana de Alimentos y Drogas (FDA) y la Asociación Americana de Bancos de Sangre (AABB). Los pacientes que presentaron adherencia al tratamiento raramente ameritaron hospitalización por crisis dolorosa. No obstante, las principales complicaciones de la transfusión crónicas de sangre fueron la alo-inmunización y la sobrecarga de hierro. De la muestra de 22 pacientes, ocho pacientes se negaron a continuar con las transfusiones crónicas y fallecieron entre el primer y el quinto año, las causas de muerte fueron dos por eventos cerebro vasculares, tres por muerte súbita y tres por falla multiorgánica. Los autores concluyen que los pacientes Hb SS deben mantener las transfusiones continuas o el recambio transfusional para evitar los accidentes cerebrovasculares, particularmente si están abandonando la atención pediátrica (7).

2.2. BASES TEÓRICAS

En este apartado, se detallan los fundamentos asociados con las variables de investigación. En particular, la anemia hemolítica de células falciformes (Hb SS), las manifestaciones clínicas, los factores de riesgo, el evento cerebrovascular, así como métodos diagnósticos y los tratamientos utilizados por las unidades de hematología y los especialistas en la prevención de este evento tan crítico.

Anemia de células falciformes

La anemia de células falciformes (Hb SS) conocida también como anemia drepanocítica o drepanocitosis es una enfermedad hemolítica hereditaria frecuente, que durante muchos años afectaba a una proporción importante de personas de raza negra, pero posterior al mestizaje, la anemia falciforme afecta a cualquier raza. Esta enfermedad hereditaria afecta los glóbulos rojos y viene expresada por la insuficiencia de eritrocitos bicóncavos y flexibles para transportar oxígeno a todas las células del organismo (8).

Cabe destacar que esta hemoglobinopatía estructural es la más relevante y extendida en el mundo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 5% de la población mundial es portadora de la mutación genética. Las estadísticas de salud destacan que alrededor de 300.000 niños/año nacen con hemoglobinopatías y de ellos más de 200.000 son africanos.

Dicha mutación, consecuencia de dos genes mutantes de la hemoglobina, uno de cada progenitor, produce el trastorno de la hemoglobina. Por lo general, un grupo de portadores son asintomáticos y nunca en su vida presentarán alguna manifestación clínica, mientras que otros, en situaciones de estrés, pueden presentar alguna crisis y afectar órganos como: pulmones, huesos, cerebro, riñón, bazo, y en algunos casos les puede causar la muerte (8,9).

Tal mutación genética está referida a un gen autosómico codominante caracterizado por la sustitución de valina por ácido glutámico, esto debido al cambio en un nucleótido (GTG por GAG) ocurrido en el codón seis de la cadena β de la hemoglobina, puntualmente en el cromosoma 11. Entonces, se genera una hemoglobina mutante S (Hb S), la cual conlleva a que el eritrocito tome forma de hoz o media luna y afecte el flujo de sangre en la microvasculatura.

Esta mutación se presenta tanto en forma heterocigoto o rasgo falciforme (Hb AS) como en forma homocigota o anemia hemolítica de células falciformes (Hb SS), cuyas manifestaciones comienzan observarse a partir de los seis meses de edad. También, la mutación se puede manifestar como doble heterocigoto, cuando el gen anormal de la Hb S se une a otro gen anormal que afecta a la cadena de la β globulina, surgiendo las formas Hb S- β talasemia+, Hb S- β talasemia 0 y Hb SC. Las formas más comunes y con expresión clínica menos severa corresponden a la Hb S- β talasemia+ y la Hb SC. Por otra parte, la Hb S- β talasemia 0 y la Hb SS son las formas más graves de la enfermedad (10).

La enfermedad de anemia hemolítica de células falciformes (Hb SS) genera en los pacientes diferentes tipos de crisis: vaso-oclusión (dolorosa), hemolítica, secuestro y aplasia

de la serie roja. Por lo general, la crisis vaso-oclusiva es el resultado de una combinación de factores que afectan el flujo de sangre en la microvasculatura.

La mencionada crisis dolorosa, se inicia cuando la hemoglobina S (Hb S) sufre desoxigenación volviéndose inestable, con lo cual pasa a polimerizarse incidiendo en la solubilidad de la sangre, entonces el flujo viscoso actúa sobre la membrana y deforma el eritrocito que adopta forma de hoz o drepanocito ocasionando problemas circulatorios en la red microvascular.

Puntualmente, las células falciformes reversibles no se deforman y se alinean paralelamente en la dirección del flujo, mientras que las células falciformes irreversibles permanecen rígidas y girando en varios patrones dentro de la circulación sanguínea, entonces se forma una barrera que ocasiona la destrucción localizada y la consecuente anemia hemolítica.

La viscosidad del flujo sanguíneo está afectada por la concentración de glóbulos rojos, la rigidez de los eritrocitos, la tensión de cizallamiento, la saturación de oxígeno y la adherencia de las células falciformes que a su vez ocasionan la lesión del endotelio y la ruptura de la estructura del gel. Esta cadena de eventos conlleva a la alteración reológica de la sangre quedando alterada por la presencia de estas células SS; como se detalla, el mencionado desequilibrio reológica es considerado un proceso bastante complejo.

No solo la rigidez de las células SS influye en la viscosidad sanguínea, también lo hacen la saturación de oxígeno y la velocidad de cizallamiento. Pues, una reducción en la saturación de oxígeno conduce a una menor flexibilidad y pérdida de los fenómenos que influyen en la deformabilidad de los eritrocitos. En cuanto a la viscosidad de la sangre SS desoxigenada, la misma disminuye a medida que aumenta la velocidad de cizallamiento (11,12).

Por otra parte, en la adherencia de las células falciformes al endotelio, los leucocitos cumplen un papel primordial, especialmente los granulocitos que aumentan la adherencia. Otras sustancias que elevan la adherencia al endotelio son los factores plasmáticos de la coagulación, entre los que se destacan: fibrinógeno, factor VIII, fibronectina, factor de Von Willebrand y trombospondina, éstos aumentan los receptores de adherencia VLA-4 y CD36 en las células falciformes. Esta secuencia de acontecimientos conduce a la oclusión de los vasos sanguíneos por parte de las células falciformes (11,12).

Es importante resaltar, que la velocidad a la que esta secuencia de reacciones ocurre en las células falciformes depende en gran medida de la concentración de desoxihemoglobina S en la célula, el pH y la temperatura. Fisiológicamente, la concentración de desoxihemoglobina S está determinada por la concentración intracelular de hemoglobina S, la tensión de oxígeno y la posición de la curva de oxihemoglobina-saturación.

En síntesis, en la anemia hemolítica de células falciformes por las razones presentadas lleva a que los glóbulos rojos no sean bicóncavos ni flexibles, entonces los glóbulos rojos rígidos se movilizan con problemas por el flujo sanguíneo y van quedando atascados en los pequeños vasos sanguíneos bloqueando tanto el flujo sanguíneo como el oxígeno transportado a distintas partes del cuerpo.

Eventos cerebrovasculares y factores de riesgo

La anemia hemolítica de células falciformes ha sido catalogada como una de las principales causas de accidentes cerebrales vasculares. En detalle, los accidentes vasculares del encéfalo se pueden clasificar en cuatro tipos: alteraciones silentes de la microvasculatura cerebral, isquémicos transitorios, isquémicos (infarto cerebral) y hemorragias intracraneales.

En términos generales, un evento cerebral isquémico (transitorio o agudo) es generado por el bloqueo de una arteria del flujo que lleva sangre al cerebro debido a un trombo o coágulo. Mientras que el accidente cerebrovascular hemorrágico ocurre cuando se rompe un vaso sanguíneo. Ambos accidentes representan una emergencia médica, los estudios señalan que el 80% de los casos son por infarto cerebral isquémico cuyos síntomas se pueden resolver con mejor pronóstico de recuperación, mientras que el hemorrágico ocurre en el 20% de los casos y requiere de complicadas intervenciones quirúrgicas, siendo la rehabilitación más lenta e impredecible (25).

Por su parte, los investigadores Adams y Branbilla (2015) sostienen que la enfermedad cerebrovascular es una de las complicaciones más temibles de la enfermedad de células falciformes, que tiene lugar hasta en un 10% de los niños (Hb SS) con un pico de incidencia entre los 2 y 6 años (13). También estas enfermedades (isquémicas) predominan por encima de los 30 años.

Entre los pacientes con anemia hemolítica de células falciformes (Hb SS) predominan dos clases de eventos cerebrovasculares: los infartos mayores (isquémicos y hemorrágicos), que

ocurren hasta en el 11% de los pacientes homocigotos previo a los 14 años y los infartos silentes de la sustancia blanca, observables en estudios de neuroimagen como la resonancia magnética nuclear, ocurren en el 22% de los pacientes con Hb SS, causándoles trastornos cognoscitivos y de aprendizaje.

El daño cerebral por isquemia es la complicación más incapacitante de la anemia hemolítica de células falciformes. La edad media de aparición del primer accidente cerebrovascular isquémico está entre los 7-8 años, observándose que mientras más joven se presenta peor es el pronóstico, ya que hay mayor riesgo de secuelas como disfunción cognitiva permanente, hemiplejia o hemiparesia residual o crisis convulsivas no controladas (26, 27).

De hecho, los infartos mayores afectan grandes vasos como la arteria carótida interna, cerebrales media y anterior, polígono de Willis con déficit neurológico, según el territorio cerebral afectado. En particular la isquemia es una consecuencia del estrechamiento de la carótida interna a nivel distal y de la arteria cerebral media y cerebral anterior a nivel proximal, como resultado de la proliferación de la íntima debido a fibroblastos y células musculares lisas, sin o con muy poco componente inflamatorio acompañante (26).

La oclusión es el resultado de la progresión de este fenómeno a nivel arterial, a su vez de una embolización o de la formación de un trombo. Además el progresivo daño de la íntima produce el desarrollo de aneurismas que posteriormente explican el surgimiento de fenómenos hemorrágicos a partir de la tercera década de la vida. La tasa de mortalidad es mayor para los ECV hemorrágicos (25%), particularmente entre las 2 semanas posteriores al primer evento (27).

Estos infartos mayores pueden ser graves y causar daños permanentes. Entre la complicación más frecuente se incluye la hemiplejia o hemiparesia, éste es el síntoma residual más recurrente. Sin embargo, estudios señalan que un 62,5 % de los pacientes suelen recuperarse de este accidente neurológico en días o semanas, independientemente del tratamiento aplicado (26).

En contraposición, se tiene a los infartos silentes, éstos conllevan a disfunción neuropsicológica y son evidenciados en una alta proporción de los pacientes con anemia falciforme. Además, estas alteraciones silentes son la principal causa de muerte tanto en la población pediátrica como en la adulta y la tasa de presentación es 300 veces mayor en

pacientes con anemia hemolítica de células falciformes al compararla con la población general.

Entre las causas que facilitan el evento cerebrovascular, según Switzer en el año 2006, se encuentran la embolización grasa generada después de un infarto de la médula ósea, la trombosis de los senos venosos y el sangrado, muy común en adultos (14). Asimismo, las manifestaciones clínicas que predisponen al evento cerebrovascular son los ataques isquémicos transitorios, el síndrome torácico agudo (presentado dos semanas previas al evento cerebro vascular), anemia severa, con valores de hemoglobina por debajo de 7,5g/dL, secuestro esplénico y el aumento de la presión arterial sistémica.

En la enfermedad cerebrovascular de tipo hemorrágico, algunos estudios han identificado a la leucocitosis como un factor de riesgo. También está descrito que los pacientes con hipoxemia nocturna, con una saturación menor de 96%, tienen mayor riesgo de padecer dicha complicación.

La enfermedad de células falciformes no solo produce accidentes vasculares encefálicos, también causa fatiga, que es un síntoma tradicional producto de la muerte de células falciformes, las mismas tienen una tasa de supervivencia entre 10 y 20 días. Entonces, sin glóbulos rojos suficientes, no se obtiene oxígeno causando decaimiento o fatiga. Además, la anemia de células falciformes es causante de hiperbilirubinemia, cambios esqueléticos por expansión de la médula ósea con deformidades a nivel de la cara y cráneo (hipertrofia de maxilares), retardo posterior en el crecimiento y desarrollo, retardo en el desarrollo puberal, hepatomegalia, esplenomegalia en los primeros años de vida y auto esplenectomía en etapas posteriores.

El paciente homocigoto presenta un aumento del gasto y el trabajo cardiaco, cardiomegalia derecha e izquierda, infartos pulmonares frecuentes que conducen a dolor torácico repetitivos con disnea inexplicable. A su vez, se tienen episodios o crisis de dolor a nivel del pecho, abdomen y articulaciones. Sin olvidar, infecciones frecuentes, hinchazón de manos y pies, al igual que problemas de visión.

En síntesis, los factores predictivos de riesgo de ECV vasculopatía cerebral, la mayoría obtenidos por análisis retrospectivos de niños con accidente vascular cerebral (o ictus recurrentes) confirmados mediante técnicas de imagen, se tienen dos grandes grupos de factores clínicos. El primer grupo de factores contempla: edad (2-8 años), flujo cerebral

(elevado), síndrome de tórax agudo severo con hipoxia ($\text{Pa O}_2 < 60 \text{ mmHg}$), episodio anémico agudo ($\text{Hb } 2\text{g/dl}$ menor del valor previo), episodios repetidos de crisis convulsivas, priapismo, disfunción o infarto esplénico en torno al año de edad, accidente isquémico transitorio. El segundo grupo de factores corresponde a los factores de laboratorio: plaquetas ($> 450000 \times \text{mm}^3$), hemoglobina ($< 7,5 \text{ g/dl}$) y alto recuento reticulocitario, leucocitos ($> 15 \times 10^9 /\text{L}$) (liberación sustancias vaso activas), hemoglobina fetal $< 13\%$ a los 2 años de vida.

Métodos diagnósticos

La ecografía doppler transcraneal puede predecir la ocurrencia de un accidente vascular encefálico, ya que permite detectar las estenosis arteriales y evaluar el vaso espasmo y la hemodinamia asociada a la oclusión vascular. Este método es muy útil, no invasivo, aceptado por los niños aún pequeños y relativamente de bajo costo (24). Específicamente, el ultrasonido doppler transcraneal permite detectar niños con mayor riesgo de infarto cuando tienen velocidades de flujo mayores a 200 cm/seg .

Por otra parte, Woods y Guilliams (2018) describen otra novedosa técnica de Resonancia Magnética Nuclear, conocida como eco espinal asimétrico en pacientes con anemia hemolítica de células falciformes. Esta técnica explora las diferentes propiedades magnéticas de la hemoglobina oxigenada y desoxigenada, para proporcionar una estimación de la fracción de extracción de oxígeno tisular (OEF) regional. La fracción de extracción de oxígeno tisular representa el porcentaje de oxígeno disponible utilizado por el cerebro y es un marcador de estrés metabólico (17).

Los pacientes con anemia hemolítica de células falciformes no transfundidos tienen elevados valores de flujo sanguíneo cerebral (FSC) y la fracción de oxígeno extraída (OEF) intermedios en relación con los pacientes de control. Y al compararlo con los transfundidos de manera crónica, el flujo sanguíneo cerebral y fracción de extracción de oxígeno intermedios a los de los pacientes enfermedad de células falciformes no transfundidos y los controles. El análisis de pares mostró que el FSC y la OEF disminuyeron de forma aguda con la transfusión. Por ende, la transfusión crónica redujo el volumen de riesgo cerebral en un 50%, este hallazgo respalda los resultados del ensayo de isquemia silenciosa, en el que la terapia de transfusión crónica redujo la frecuencia de nuevos eventos cerebrovasculares en pacientes con anemia hemolítica de células falciformes en un 50%. En presencia de anemia,

el cerebro aumenta el flujo sanguíneo para compensar la disminución de la capacidad de unión al oxígeno y preservar el suministro restringido de oxígeno al cerebro (17).

Tratamientos para prevenir evento cerebrovascular

Entre las opciones de tratamiento contamos en primer lugar se cuenta con el ácido fólico, medicamento de primera línea para prevenir la aplasia de la serie roja. El fármaco hidroxiurea, que ha demostrado ser un arma terapéutica efectiva para reducir la frecuencia de los episodios de dolor y otras complicaciones agudas en los adultos y niños con anemia hemolítica de células falciformes de genotipos HbSS o la Hb S- β talasemia 0, ya que disminuye además de las crisis dolorosas, el número de hospitalizaciones, la estancia hospitalaria y la dependencia transfusional. No obstante, este fármaco produce efectos secundarios como náuseas, vómitos, pérdida del apetito, sarpullidos, entre otros, debido al uso prolongado del mismo. Asimismo, en dosis elevadas produce disminución de leucocitos, hemoglobina y plaquetas, o sea pancitopenia. Sin embargo, todavía no hay evidencia suficiente sobre los efectos beneficiosos a largo plazo de la hidroxiurea, en particular para prevenir las complicaciones crónicas de la anemia hemolítica de células falciformes.

La FDA aprobó dos medicamentos para pacientes con anemia de células falciformes. El Voxelotor, un inhibidor de la polimerización de la hemoglobina falciforme (HbS), que altera la reología sanguínea, aumenta la vida media de los glóbulos rojos, de esta manera disminuye la hemólisis y anemia subsiguiente, ayudando a los hematíes retengan oxígeno dificultando que se deformen y agrupen tras su desoxigenación evitando la posibilidad de presentar un evento trombótico u oclusivo. El otro medicamento es un anticuerpo monoclonal denominado Crizanlizumab, actúa sobre la selectina-P, impidiendo la interacción de esta con sus receptores. Evitando la adherencia a las arterias de resistencia y los capilares sanguíneos (28).

Por otro lado, las transfusiones sanguíneas se indican para el manejo de complicaciones en pacientes con anemia hemolítica con células falciformes. En particular, las transfusiones periódicas están recomendadas para prevenir la recurrencia de los eventos cerebrovasculares en pacientes HbSS, éstas se realizan mensualmente con el fin de mantener la Hb S en un nivel menor al 30%, así las transfusiones periódicas están indicadas en pacientes cuyo eco doppler

transcraneal muestra una velocidad sanguínea mayor a 200 cm/seg. Es más, la terapia transfusional crónica disminuye el riesgo de evento cerebrovascular primario y también es efectiva en pacientes que hayan sufrido un accidente vascular encefálico (15).

Lo mencionado anteriormente, se reafirma en el estudio STOP I, este estudio tuvo un diseño por cohortes prospectivo, aleatorizado, controlado y doble ciego. Estudio pionero en la prevención primaria del evento cerebrovascular, el mismo incluyó 130 niños entre los 2 y 16 años de edad con diagnóstico de anemia hemolítica de células falciformes (S β talasemia 0), sin antecedente de evento cerebro vascular y eco doppler transcraneal con velocidad de flujo > 200 cm/seg. De la muestra, 63 pacientes recibieron transfusiones regulares y frecuentes y 67 recibieron cuidados básicos. La investigación demostró que la administración de transfusiones crónicas o periódicas, para mantener la Hb S en menos del 30 % de su valor normal, reducían el riesgo de enfermedad cerebro vascular en el 70 % de los casos (3,13).

Posteriormente, se realiza un segundo estudio (STOP II) entre los niños que participaron en el STOP I, que no presentaron enfermedad cerebro vascular, con angiografía por resonancia magnética sin lesiones severas, ni aumento de la velocidad del flujo circulatorio en las arterias cerebrales durante el tratamiento. Después de los 30 meses o más de este régimen, se dividieron al azar los pacientes para suspender o continuar el tratamiento. El grupo al cual le suspendieron las transfusiones, aumentó la velocidad del flujo sanguíneo en las arterias estudiadas y se produjo enfermedad cerebro vascular, mientras que en el grupo tratado, los pacientes permanecieron asintomáticos. Este segundo estudio establece que el régimen de transfusiones periódicas debe continuarse indefinidamente (3,16).

La terapia transfusional de emergencia, puede ser una medida salvadora, sin embargo, se tiene que ser muy cuidadoso con esta terapia, pues cada vez que se realiza una transfusión periódica se incrementa el riesgo de sobrecarga de hierro, alo-inmunización e infecciones por VIH, hepatitis B y C; es por esto que se recomienda que las transfusiones sean realizadas bajo la supervisión de un hematólogo pediatra, la sangre debe ser completamente evaluada serológicamente, leuco reducida, RH y ABO compatible, negativa para C, E, c, e y antígeno Kell. Después de la transfusión, el hematocrito no debe exceder el 30% (19,20).

A pesar de controlar dichos eventos cerebrovasculares, se ha observado que los pacientes que reciben transfusiones mensuales por periodos mayores a un año presentan hemosiderosis, en ellos se recomienda realizar terapia de quelación con deferoxamina o con el quelante oral

deferasirox “Exjade^R”. En las pasadas dos décadas, las transfusiones crónicas y el uso de hidroxiurea han reducido dramáticamente la vasculopatía cerebral y la enfermedad cerebro vascular isquémica en niños

Otra forma de alterar la reología de la sangre cuando se está en presencia de la anemia hemolítica de células falciformes, es transfundir al paciente concentrado globular, mediante la cual se aumenta la masa de glóbulos rojos normales y consecuente capacidad de transportar oxígeno al infundir células rojas normales para actuar a nivel de la microvasculatura.

Recambio transfusional

El recambio transfusional es efectivo y seguro en pacientes con anemia hemolítica de células falciformes. Pues, diluye la cantidad de células falciformes circulantes, disminuye los niveles de hemoglobina S, incrementa el aporte de oxígeno a los tejidos, además de mantener los niveles de HbS en menos de un 30% (11, 21).

Estudios señalan que el recambio transfusional está indicado en niños con enfermedad cerebro vascular. Adicionalmente, se observa mejoría dramática después del recambio transfusional para los síndromes pulmonares agudos, colestasis, necrosis papilar, priapismo, meningitis neumocócica, insuficiencia cardíaca congestiva y crisis severas de dolor. También, se recomienda antes de cirugías neurológicas, cardíacas y de retina.

Específicamente, el recambio transfusional es un procedimiento eficaz para eliminar componentes sanguíneos anormales y toxinas circulantes. Este tratamiento, se sustituye la sangre del paciente por sangre total (o reconstituida), suero salino o albúmina humana al 5% y plasma. Tal procedimiento puede realizarse de forma manual o automática.

En caso de realizar el procedimiento de recambio transfusional en niños de forma manual, se recomienda una sangría previa extrayendo hasta un 10% de la volemia, independientemente del hematocrito inicial y colocar una solución salina o albúmina. Es importante destacar que no debe realizarse la sangría previa, si el paciente presenta ECV agudo. Posteriormente, calcular el hematocrito después del pre-sangrado (Htc LPS), mediante la fórmula (1 o 2) en función del peso.

Pacientes con peso menor de 20 kg

$$\text{Htc LPS} = \text{Htc inicial} * [1 - (\text{Sangre extraída (ml)}/\text{Kg de peso} * 80)] (1)$$

Pacientes con peso mayor de 20 kg:

$$\text{Htc LPS} = \text{Htc inicial} * [1 - (\text{Sangre extraída (mL)/Kg de peso} \times 70)] \quad (2)$$

En el tratamiento manual, se monitorea al paciente evitando un aumento repentino en el valor del hematocrito. Posteriormente, se determina el volumen a transfundir, según lo establecido en la tabla (Anexo C). Recordar que el mismo está dirigido para pacientes no transfundidos y con 100% de hematíes-S. Dicho procedimiento a su vez exige tomar dos vías en cada brazo del paciente, por una vía se extrae y por el otro brazo se transfunde. El propósito es que el paciente alcance un 30% de hematíes falciformes. El tratamiento busca suprimir la circulación de células SS y aumentar la circulación de células rojas normales. Además, el procedimiento disminuye la velocidad del flujo sanguíneo cerebral y normaliza la hemodinámica cerebral (12). Al mejorar los niveles de hemoglobina, se elimina el estímulo para la eritropoyesis, suprimiendo así la producción continua de células SS y promoviendo su dilución.

Otra forma práctica, es la recomendada por el Centro de Células Falciformes de Georgia (The Georgia Comprehensive Sickle Cell Center, EEUU). Para el caso de un hematocrito menor al 19%, se recomienda extraer sangre por un brazo a razón de 30 mL/kg e igualmente transfundir por el otro brazo igual cantidad de sangre total; luego, extraer sangre 40 mL/kg y transfundir sangre total (glóbulos rojos). En el caso de un hematocrito entre 20-30%, se recomienda extraer por un brazo 10 mL/kg de sangre y simultáneamente transfundir por el otro brazo igual cantidad de sangre total; después extraer 70 mL/kg de sangre total y simultáneamente transfundir igual cantidad de sangre total (18, 22). Ambos procedimientos manuales otorgan calidad de vida al paciente, pero es necesario contar con equipo especializado, así como personal médico y de enfermería entrenado.

2.3. SISTEMA DE VARIABLES

A continuación se presentan las variables (o factores) derivadas del marco teórico y relacionadas con los pacientes bajo estudio. Las mismas se clasificaron en independientes (explicativas) y dependiente (explicada)

VARIABLES INDEPENDIENTES:

- Porcentaje de hemoglobina S, niveles de hemoglobina, síndrome de tórax agudo (dos semanas previas a la enfermedad cerebro vascular), accidente isquémico, conteo de leucocitos y conteo plaquetario.

VARIABLES DEPENDIENTES:

- Enfermedad cerebro vascular (ECV).

HIPOTESIS

Con el marco teórico ya desarrollado es posible presentar la siguiente hipótesis de investigación: El tratamiento de recambio transfusional aplicado de forma adecuada y oportuna ante la aparición de factores de riesgo en pacientes con células falciformes (Hb SS) previene la aparición del evento cerebrovascular.

3. MÉTODOS Y MATERIALES

El presente apartado destaca la metodología de investigación y los recursos utilizados para recabar evidencia asociada con el recambio transfusional como tratamiento preventivo de la enfermedad cerebrovascular en pacientes con anemia de células falciformes atendidos en la Unidad de Oncología del Hospital Universitario Dr. Miguel Oraá de la ciudad de Guanare, en el periodo 2015-2017. Particularmente, en este apartado se detallan aspectos relacionados con el paradigma, el tipo y el diseño utilizado, así como la población y la muestra, las técnicas de recolección de datos, el análisis de datos y los materiales utilizados para generar evidencia empírica válida y confiable.

3.1. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

El paradigma seguido fue cuantitativo, pues se observó, midió y analizó detalladamente las variables de investigación con modelos matemáticos y estadísticos. De igual manera, este paradigma permitió aplicar el método hipotético deductivo, es decir se partió de las teorías y procedimientos generales desarrollados en el segundo apartado (marco teórico). Posteriormente, se establecieron las hipótesis de investigación que luego fueron contrastadas con la evidencia empírica recolectada.

Dado que el tema está relacionado con las ciencias de la salud, se aplicó una investigación de tipo epidemiológica, que más allá de describir la distribución de la enfermedad y definir los mecanismos de transmisión de la enfermedad, estuvo centrada en verificar la eficacia de la intervención terapéutica (recambio transfusional) en la población bajo estudio.

Dentro de la investigación epidemiológica, se utilizaron dos diseños: a) estudio transversal analítico y b) ensayo clínico. Ambos diseños permitieron cumplir con los objetivos propuestos. En cuanto al diseño transversal analítico, el mismo permitió la asociación de los factores (o variables independientes) con la enfermedad vascular del encéfalo (variable dependiente). Mientras, que el ensayo clínico permitió analizar el recambio transfusional como tratamiento para prevenir o mejorar el accidente cerebrovascular.

3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

La población estuvo conformada por 10 pacientes que asistieron, entre mayo de 2015 y diciembre de 2017, por situación clínica crítica a la Unidad Oncológica del Hospital Universitario Dr. Miguel Oraá, Servicio de Hematología, de la Ciudad de Guanare.

Criterios de inclusión

- Anemia de células falciformes Hb SS.
- Edad comprendida entre los 2 y 18 años.
- Flujo sanguíneo > de 200 cm/seg, según eco doppler transcraneal (EDT) aplicado enteramente en niños.
- Alteraciones hematológicas con criterios de severidad.
- Condiciones clínicas de riesgo para enfermedad cerebro vascular.

Los pacientes excluidos de la población fueron aquellos que cumplían con el siguiente criterio:

Criterios de exclusión

- Pacientes con edad menor a 2 años o mayor de 18 años (2 años < edad > 18 años).

Muestra

Se utilizó una muestra de tipo censal. Es decir, no hubo necesidad de aplicar un procedimiento aleatorio. La misma estuvo conformada por 10 pacientes con anemia de células falciformes, entre los 2 y 18 años de edad, flujo sanguíneo > de 200 cm/seg, según

EDT aplicado exclusivamente a los niños, alteraciones hematológicas severas y factores de riesgo para enfermedad cerebro vascular.

3.3. TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Las técnicas aplicadas fueron la observación directa y la encuesta con sus respectivas técnicas, todo ello con el propósito de recolectar datos relacionados con las variables de investigación. Adicionalmente, por razones de bioética antes de iniciar la recolección, se solicitó un consentimiento al representante del paciente (Anexo A).

Una vez obtenida la autorización, se aplicó la técnica de guion de observación a las respectivas historias clínicas del paciente con anemia de células falciformes de esa manera se recabaron los primeros datos de interés. Adicionalmente, para corroborar y completar los datos, se aplicó la técnica del cuestionario (Anexo B) al paciente o representante, de esa manera se completó la recolección de los datos.

3.4. ANÁLISIS DE DATOS

Para analizar los datos, se aplicó tanto estadística descriptiva como inferencial. En la parte descriptiva, los datos categóricos fueron resumidos y clasificados, para luego ser presentados en tablas resumen y diagramas. En cuanto a la estadística inferencial, se cruzaron variables categóricas mediante tablas de contingencia de tamaño 2*2, las cuales permitieron determinar probabilidades marginales y condicionales, así como realizar diferentes test de asociación o independencia. Para el manejo y análisis de los datos se utilizaron dos software estadísticos: STATISTIX (versión 8.0), SPSS (versión 21) y hojas electrónicas de cálculo, los cuales permitieron un adecuado análisis de datos. El análisis de datos aplicado, se detalla a continuación:

- Estadística descriptiva. Se desarrollaron tablas resumen, así como diagramas de barras con valores porcentuales para los datos demográficos y de salud de la muestra estudiada.
- Probabilidad. Fueron calculadas probabilidades marginales y condicionales.
- Estadística inferencial. Prueba exacta de Fisher para detectar la asociación de cada factor de riesgo con el evento cerebro-vascular. Además, la prueba de McNemar

permitió estudiar la asociación entre los pacientes antes y después de aplicado el tratamiento de recambio.

3.5. MATERIALES

En las fases de planificación y recolección de datos necesarios para cumplir con los dos primeros objetivos de la investigación, solamente se utilizó material fungible de oficina y el costo fue asumido por la investigadora. Previo al ensayo clínico fue necesario realizar un diagnóstico general del paciente en la Unidad de Oncología del Hospital, en el Servicio de Hematología, de la ciudad de Guanare, los análisis de sangre fueron completados y los costos fueron asumidos por el centro hospitalario. En cuanto al eco doppler transcraneal para los niños, el mismo fue realizado en instituciones públicas y privadas de la ciudad, asumiendo los padres el costo de la prueba. Cabe destacar que las pruebas mencionadas fueron realizadas antes del recambio.

Durante el recambio, se utilizaron dispositivos y equipos para verificar el peso del paciente y calcular la cantidad de sangre a extraer. Asimismo, se requirió material endovenoso para las vías de infusión y extracción. Aproximadamente, se realizaron cinco recambios por paciente y así fueron tratadas las manifestaciones de crisis. La preparación y el recambio transfusional de los concentrados de glóbulos rojos fue asumido entre el Banco de Sangre y Servicio de Hematología del referido Hospital. Los kits y material descartable fueron provistos por los familiares de los pacientes. No hizo falta medicamentos adicionales después de aplicada la terapia.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. RESULTADOS

En el presente apartado, se presentan los resultados obtenidos una vez que se recolectaron los datos y se realizó el respectivo análisis estadístico. A continuación, los resultados vinculados con los objetivos de la investigación.

Tabla 1. Estadísticos descriptivos de la variable Edad.

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Edad Paciente	6	18	10,90	5,152
N válido (según lista)				

Fuente: Méndez, 2020.

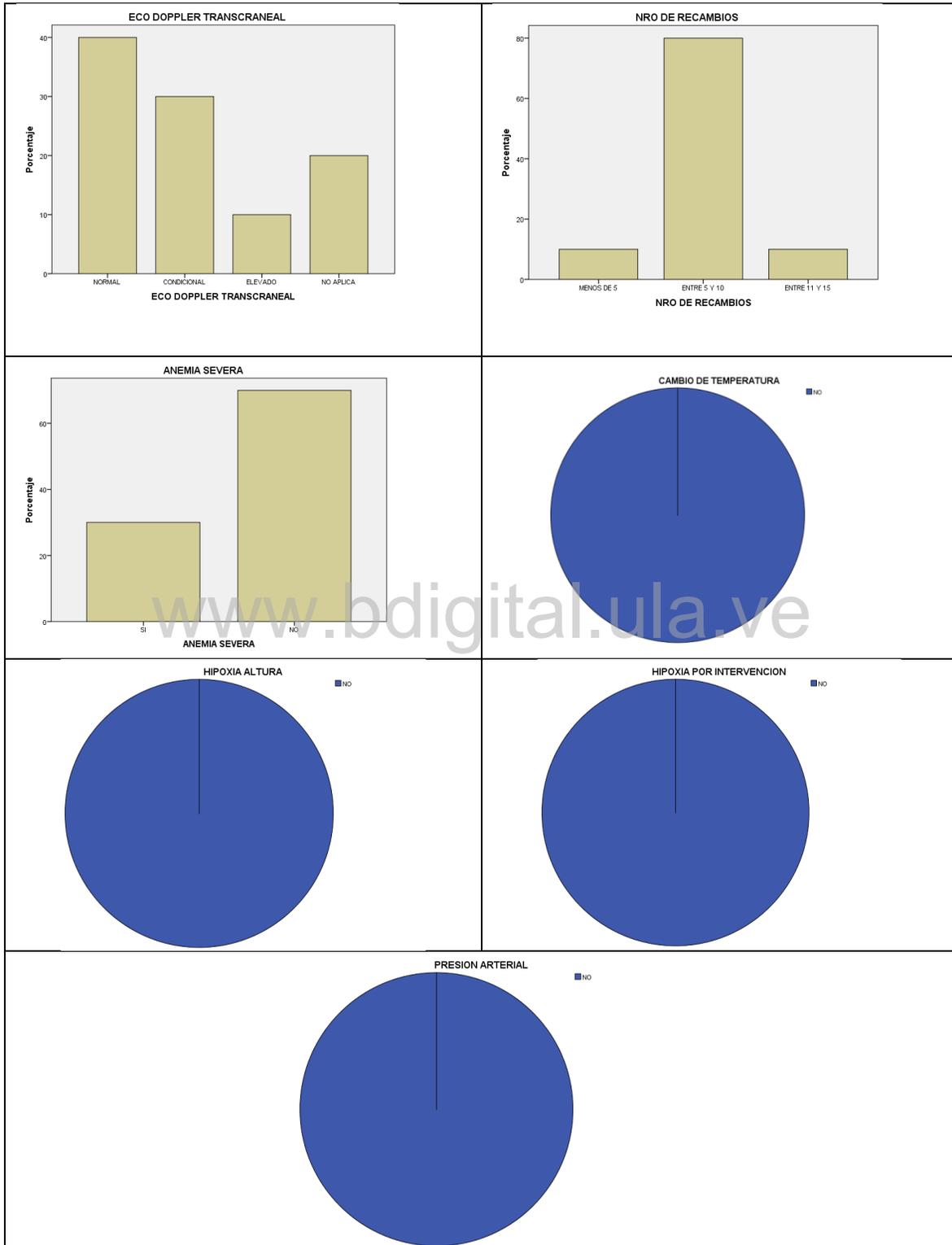
Tabla 2. Tabla de Frecuencia variable Género.

Género	Frecuencia	Porcentaje (%)
Femenino	2	20,0
Masculino	8	80,0
Total	10	100,0

Fuente: Méndez, 2020.

Los pacientes de la muestra atendidos en la Unidad de Oncología, en el Servicio de Hematología, con anemia hemolítica de células falciformes y condiciones de riesgo para ECV contaban para la época con una edad promedio de aproximadamente 11 años. La edad mínima fue de 6 años y una máxima de 18 años. La mayoría de los pacientes (80%) era del género masculino.

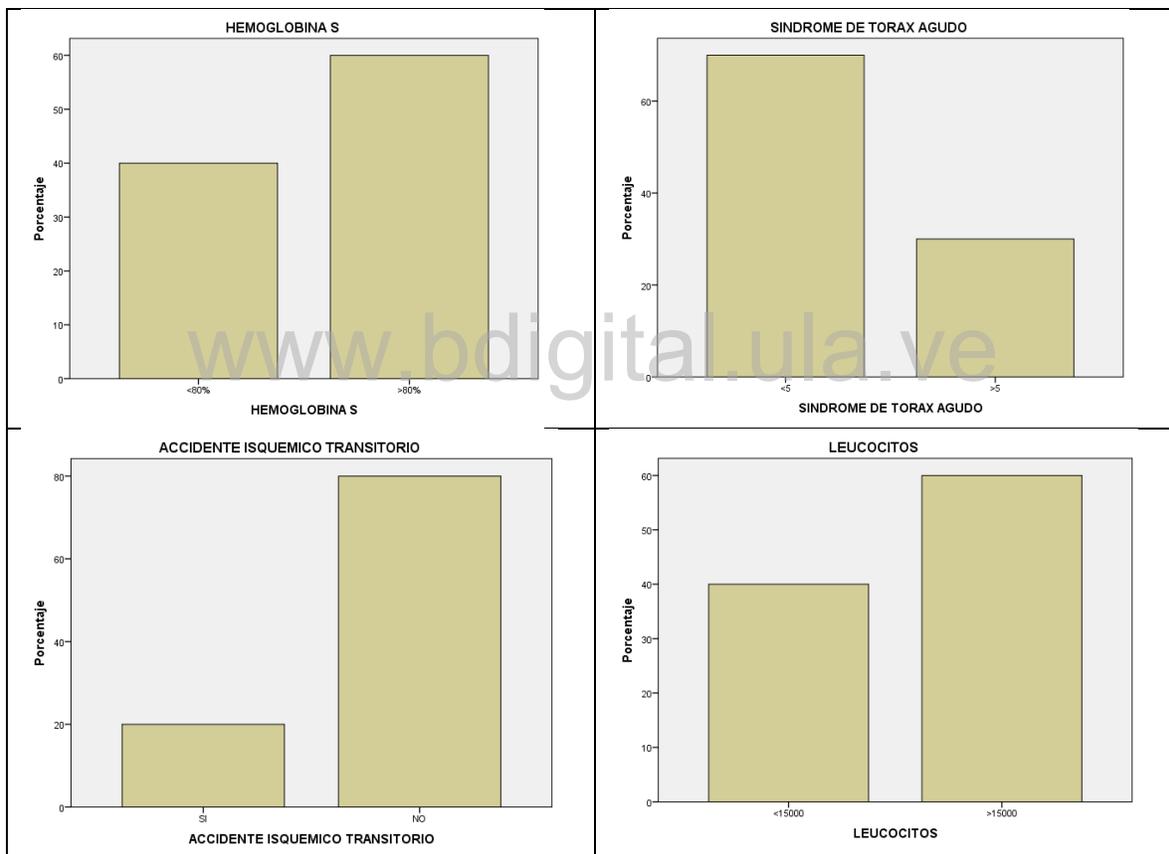
Gráfico 1. Diagnóstico pacientes atendidos.

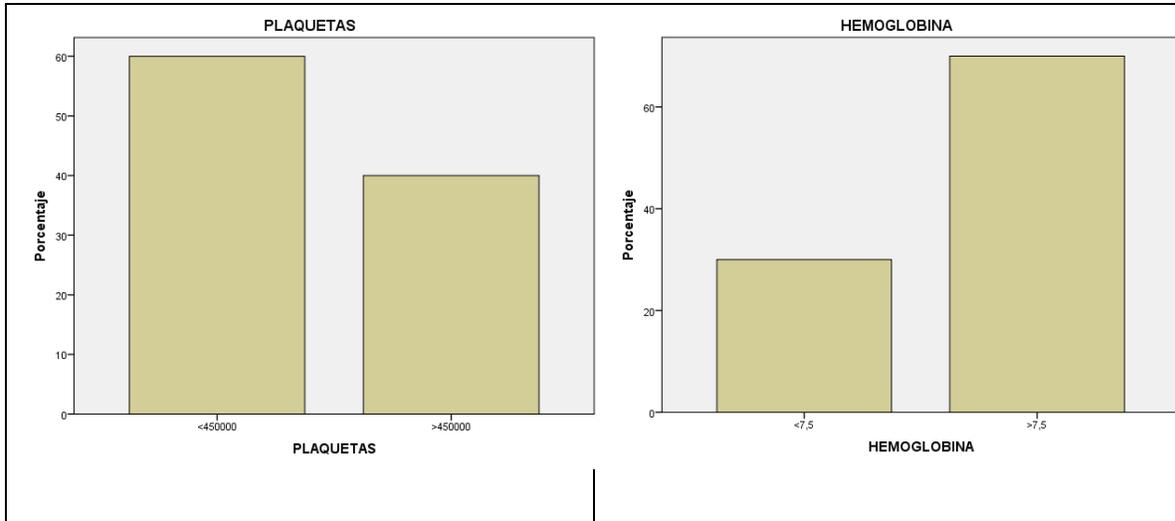


Fuente: Méndez, 2020.

Los pacientes atendidos en la Unidad Oncológica, en el Servicio de Hematología, les fue realizado un diagnóstico previo. Los resultados se pueden observar en el gráfico 1. Particularmente, la mayoría presentó un eco doppler transcraneal normal (40%), es decir un flujo menor a 200 cm/seg; además, entre 5 y 10 terapias de recambio previas (80%). Mientras, que un 70% no presentó anemia severa. Finalmente, los pacientes no presentaron cambios de temperatura, tampoco hipoxia (por altura o intervención quirúrgica), ni aumento en la presión arterial sistémica.

Gráfico 2. Factores de riesgo pacientes atendidos.



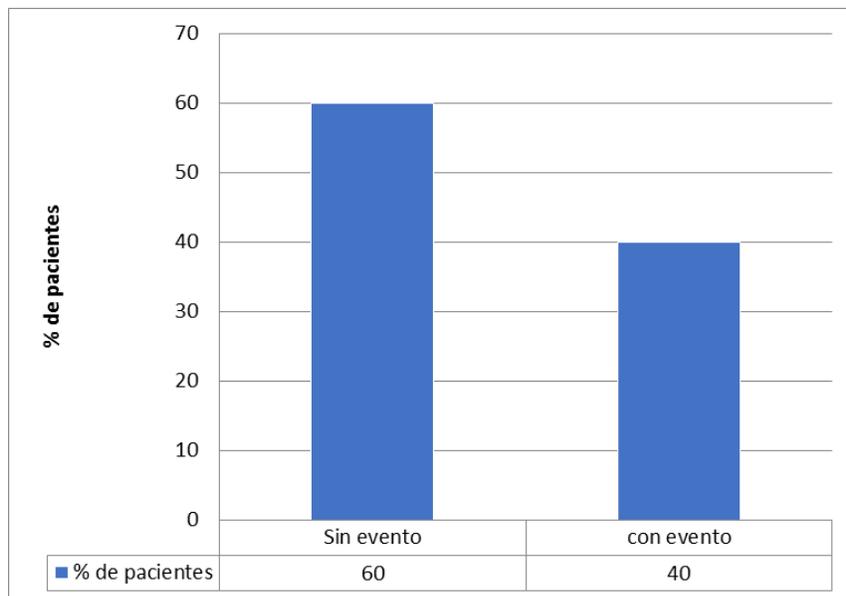


Fuente: Méndez, 2020.

Los pacientes atendidos en la Unidad Oncológica, en el Servicio de Hematología, presentaron un perfil clínico, el cual se puede observar en el gráfico 2.

Específicamente, la mayoría de los pacientes atendidos (60%) presentaron cifras de hemoglobina S superior al 80%. El 70% de los pacientes, tuvo menos de cinco (5) síndromes de tórax agudo. De igual manera, los pacientes estudiados, no presentaron accidentes isquémicos transitorios previos (80%). Presentaban leucocitos superiores a 15000 x mm³ (60%). Así como, plaquetas por debajo de 450000 x mL (60%) y hemoglobina por encima de 7,5 x 10⁹ (70%).

Gráfico 3. Pacientes con ECV antes del tratamiento.



Fuente: Méndez, 2020.

Posteriormente, el 60% de los pacientes no sufrieron un evento cerebro vascular (ECV), tal como se aprecia abajo en el gráfico 3. De esa manera, se cumplió el primer objetivo de la investigación.

Para cumplir con el segundo objetivo, relacionado con la asociación de cada factor de riesgo con el evento vascular de cerebro (ECV), fue aplicada la prueba exacta de Fisher (muestras muy pequeñas). Dicho test permitió relacionar cuantitativamente cada uno de los factores de riesgo con el evento cerebro vascular. Ver tabla 3.

www.bdigital.ula.ve

Tabla 3. Test exacto de Fisher para la asociación.

Factor		ACCIDENTE CEREBROVASCULAR		Significancia Test exacto Fisher
		SI	NO	
HEMOGLOBINA S	<=80%	0	4 (66%)	P =0,071* (P < 0,10)
	>80%	4 (100%)	2 (34%)	
Total		4	6	
Factor		ACCIDENTE CEREBROVASCULAR		Significancia Test exacto Fisher
		SI	NO	
SINDROME DE TORAX AGUDO	<=5	1 (25%)	6 (100%)	P=0,03** (P < 0,05)
	>5	3 (75%)	0	
Total		4	6	
Factor		ACCIDENTE CEREBROVASCULAR		Significancia Test exacto Fisher
		SI	NO	
ACCIDENTE ISQUEMICO TRANSITORIO	SI	2 (50%)	0	P=0,133 (P>0,05)
	NO	2 (50%)	6 (100%)	
Total		4	6	
Factor		ACCIDENTE CEREBROVASCULAR		Significancia Test exacto Fisher
		SI	NO	
LEUCOCITOS	<=15000	4(100%)	0	P=0,05** (P< 0,05)
	>15000	0	6 (100%)	
Total		4	6	
Factor		ACCIDENTE CEREBROVASCULAR		Significancia Test exacto Fisher
		SI	NO	
PLAQUETAS	<=450000	1 (25%)	5 (83%)	P=0,119 (P>0,05)
	>450000	3 (75%)	1 (17%)	
Total		4	6	
Factor		ACCIDENTE CEREBROVASCULAR		Significancia Test exacto Fisher
		SI	NO	
HEMOGLOBINA	<= 7,5	2 (50%)	1 (17%)	P=0,33 (P>0,05)
	> 7,5	2 (50%)	5 (83%)	
Total		4	6	

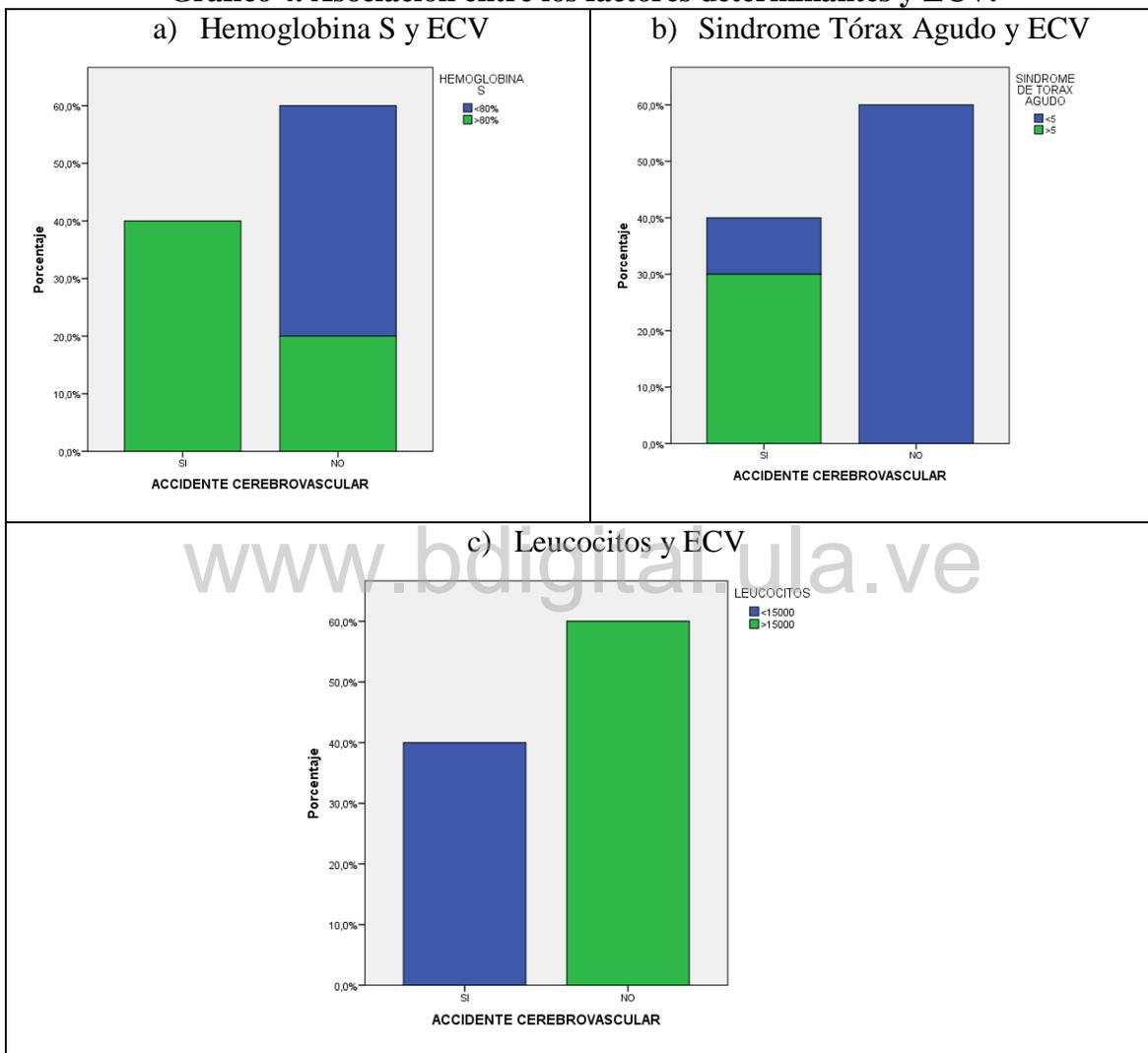
Fuente: Méndez, 2020.

En particular, de los seis factores de riesgo analizados como desencadenantes del accidente cerebro vascular, solamente, tres de ellos resultaron determinantes en el estudio a saber: Hemoglobina S (P-valor = 0,071), Síndrome de Tórax Agudo (P-valor = 0,03) y Leucocitos (P-valor = 0,05). Por otro lado, no se encontró relación concluyente (P > 0,05), entre el Accidente Isquémico Transitorio, los niveles de Plaquetas y la Hemoglobina con la

presencia de eventos cerebro-vasculares. De esa forma, se cumplió con el segundo objetivo de investigación.

Los tres factores determinantes en el ECV fueron significativos con niveles de significancia (1- α) de 95 y 90% (ver tabla 3).

Gráfico 4. Asociación entre los factores determinantes y ECV.



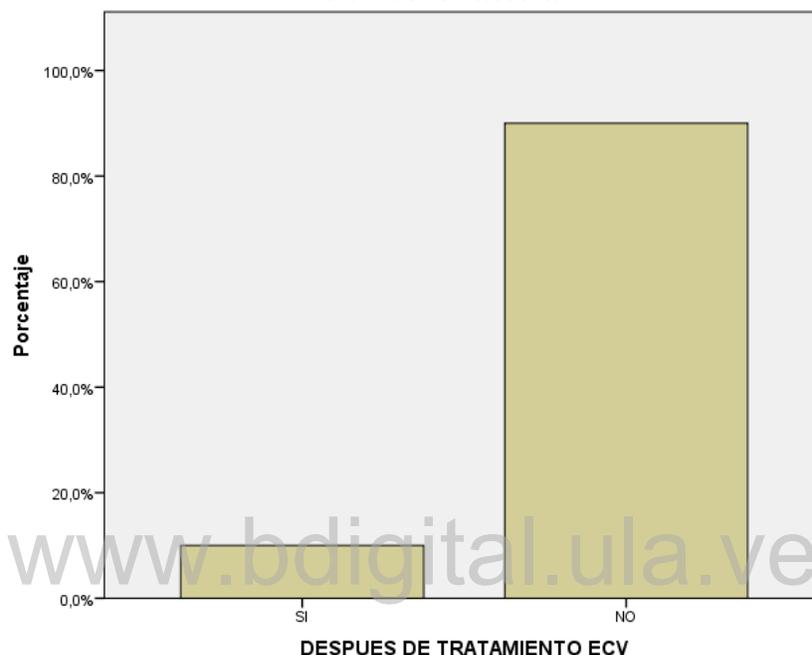
Fuente: Méndez, 2020.

A continuación, en el gráfico 4, se visualiza cómo influyó el factor de riesgo en el evento vascular de cerebro.

Tal como se evidenció en la tabla 3 y el gráfico 4a, se puede detallar que el 100% de los pacientes con evento cerebrovascular (ECV) alcanzó un nivel de Hemoglobina S por encima del 80%. Asimismo, según el gráfico 4b, el 75% de los pacientes que sufrieron ECV, también

presentaron más de cinco (5) eventos de Síndrome Agudo de Tórax. De igual forma, en el gráfico 4c, se visualiza que el 100% de los pacientes con evento cerebrovascular (ECV) tuvieron Leucocitos por debajo de 15000 x mm³.

Gráfico 5. Tratamiento de recambio transfusional y Evento cerebro vascular.



Fuente: Méndez, 2020.

Por otra parte, para cumplir con el tercer objetivo de la investigación, se pasa a describir lo ocurrido una vez aplicado el tratamiento de recambio transfusional a los pacientes de la muestra con y sin antecedentes de ECV. Después de aplicarse la terapia de recambio, tal como lo establece el marco teórico y considerando los recursos y capacidades del personal de enfermería y médico de la Unidad Oncológica, en el Servicio de Hematología, se evidenció que un 90% de los pacientes no presentó evento cerebro vascular (ECV). Apenas un 10% de los pacientes que recibió dicho tratamiento presentó ECV. Ver gráfico 5.

Tabla 4. Tabla de contingencia ECV antes y después del tratamiento.

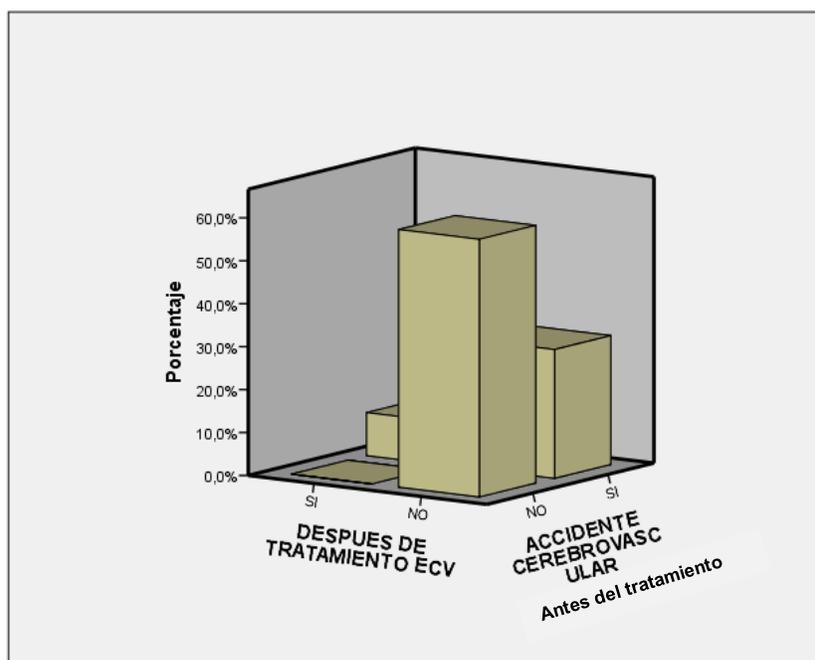
		ECV DESPUES DE TRATAMIENTO		Total
		SI	NO	
ECV ANTES DE TRATAMIENTO	SI	1 (25%)	3 (75%)	4 (100%)
	NO	0 (0%)	6 (100%)	6 (100%)
Total		1	9	10

Fuente: Méndez, 2020.

El resultado alcanzado destaca la importancia de esta terapia para el control de los infartos mayores del cerebro. La exanguinotransfusión parcial previno la presencia de los infartos mencionados en la totalidad de los pacientes que siguieron el tratamiento según la indicación médica. Solamente una niña que no siguió el tratamiento en forma regular presentó el evento.

www.bdigital.ula.ve

Gráfico 6. ECV antes y después del tratamiento.



Fuente: Méndez, 2020.

En la tabla 4 y el gráfico 6, se presenta la asociación entre el ECV antes y después del tratamiento. Se detalla que el 75% de los pacientes con ECV previo no tuvo el evento; mientras que el 25% de los pacientes con ECV previo sufrió un nuevo evento vascular de cerebro después de aplicado el tratamiento de recambio. Igualmente, el 100% de los pacientes sin antecedentes de ECV y que les fue aplicado el tratamiento no sufrieron ningún evento vascular de cerebro.

El test de McNemar para una única muestra dependiente alcanzó un P-valor de 0,2482 ($P > 0,05$); es decir, no se encontró evidencias que el tratamiento produzca modificaciones. Sin embargo, las probabilidades condicionales permiten tener confianza en el tratamiento. En el caso que el paciente reciba tratamiento de recambio transfusional, las probabilidades son las siguientes:

- Probabilidad de 75% que el paciente no sufra un nuevo ECV, dado que ya sufrió ECV.
- Probabilidad de 100% que el paciente no sufra un nuevo ECV, dado que no sufrió ECV.

En otras palabras, existe mayor certeza o confianza en el tratamiento cuando el paciente en situación de crisis no ha sufrido ningún ECV.

4.2. DISCUSIÓN

Los pacientes con anemia de células falciformes y crisis de híper hemolisis, atendidos en el Hospital de la ciudad de Guanare contaban con una edad promedio de 11 años y en su mayoría pertenecían al género masculino. En cuanto a la edad promedio, se superó el rango entre 2 y 6 años referenciado por Adams y Branbilla (13).

Adicionalmente, los niños que pudieron acceder a un eco doppler transcraneal presentaron un flujo de sangre normal, el acceso a la tecnología de diagnóstico es primordial, la disponibilidad de dichas tecnologías suele estar limitada en centros hospitalarios públicos en países en desarrollo. Por otra parte, la mayoría de pacientes tuvieron entre 5 y 10 terapias de recambio previas y no fue evidente la anemia, con cifras de hemoglobina menores de 7,5g/dL,

ni presentaron cambios bruscos de temperatura, hipoxia (por altura o intervención quirúrgica), ni aumento en la presión arterial sistémica.

Tal como se detalló anteriormente, la mayoría de los pacientes presentaron los siguientes factores clínicos y de laboratorio: Hemoglobina S superior al 80%, menos de cinco (5) Síndromes de Tórax Agudo, sin Accidentes Isquémicos Transitorios previos, Leucocitos superiores a $15000 \times \text{mm}^3$, Plaquetas por debajo de $450000 \times \text{mL}$ (60%) y Hemoglobina por encima de $7,5 \times 10^9$. Puntualmente, los Leucocitos elevados fueron un factor de riesgo consistente con lo establecido por los expertos en el marco teórico.

Asimismo, se evidenció que un 40% de los pacientes había presentado evento cerebrovascular con anterioridad, principalmente sufrieron un infarto mayor isquémico. Esta situación concuerda con lo establecido por Ohene-Frempong (1998), quien señala al ictus isquémico como el síntoma residual más frecuente y predominante a edades tempranas. De igual forma Cuñarro (2016) destaca que el daño cerebral por isquemia es la complicación más discapacitante de la anemia de células falciformes. Igualmente, la forma clínica de aparición suele ser una hemiparesia izquierda (26, 27).

En términos particulares, la aplicación de la prueba exacta de Fisher (muestras pequeñas) permitió evidenciar tres factores de riesgo predictivos de la enfermedad cerebro vascular: Hemoglobina S (P-valor= 0,071), Síndrome de Tórax Agudo (P-valor = 0,03) y Leucocitos (P-valor = 0,05). En otras palabras, poseer Hemoglobina S superior al 80%, más de 5 eventos de Síndrome Agudo de Tórax y Leucocitos por debajo de $15000 \times \text{mm}^3$ conllevan al ECV. Por otro lado, no se encontró relación concluyente entre el Accidente Isquémico Transitorio, los niveles de Plaquetas y la Hemoglobina con la presencia de eventos cerebro-vasculares.

La literatura médica señala la presencia de factores de riesgo para la enfermedad cerebrovascular en pacientes con anemia hemolítica de células falciformes. El primer factor es el accidente isquémico transitorio, el cual sirve para alertar al especialista sobre la inminencia de un daño agudo vascular cerebral. Sin embargo, es importante recalcar que en la población pediátrica estos accidentes no son fáciles de detectar y registrar, tal como sucedió en la presente investigación que no se evidenció asociación entre el Accidente Isquémico Transitorio y el ECV. Otro factor importante es el episodio de dolor torácico agudo, pues la hipoxia asociada a enfermedad pulmonar es un factor predisponente en pacientes con daño cerebrovascular previo; los estudios han identificado una asociación

temporal en la que los episodios de dolor torácico preceden en un lapso aproximado de dos semanas a los eventos vasculares, por lo que deben considerarse como un evento premonitorio. Esta asociación entre el Síndrome de Factor Torácico y el ECV se confirmó en la investigación.

Seguidamente, el tratamiento de recambio permitió reducir rápidamente los niveles de Hb S y hematocrito, lo que disminuye el riesgo asociado con el aumento de la viscosidad y del volumen de sangre, lo cual mejoró el estado reológico de la sangre, propició la liberación de oxígeno a los tejidos y la mejoró la condición clínica en la mayoría de los casos. Las transfusiones aumentan de forma exponencial la viscosidad sanguínea disminuyendo el riesgo de vaso oclusión.

La investigación evidenció que después de aplicado el recambio transfusional, el 90% de los casos no desarrolló el evento cerebrovascular, mientras que sólo un 10% sufrió ECV, pues el caso no tuvo adherencia al tratamiento. La terapia de recambio es de importancia para la prevención de los infartos cerebrales mayores, siempre y cuando el paciente siga las indicaciones médicas.

La evidencia empírica superó los resultados de Adams y Branbilla (2015) cuando aplicaron el tratamiento de exanguinotransfusión urgente. Los investigadores tenían el objetivo de alcanzar una hemoglobina S inferior al 30%. No obstante, más de la mitad de los niños presentaron un segundo ECV. Los referidos autores destacan que pueden disminuir a menos de un 10%, si se someten a transfusión periódicas cada 3-6 semanas (13). Por su parte, Cuñarro (2016, citando a Buchanan, 1983) señala que: “Durante la terapia con transfusiones simples mantenidas (cada 3-6 semanas) la mayor parte tienen una menor recurrencia de episodios clínicos isquémicos (reducción del 90%.) Esta profilaxis reduce el riesgo de presentar un evento cerebrovascular (13, 26).

Finalmente, el test de McNemar aplicado para estudiar los cambios antes y después del tratamiento no mostró dependencia. Es decir, no se pudo concluir que el tratamiento produzca modificaciones. Tal situación, no permitió aceptar la hipótesis de investigación. Sin embargo, las probabilidades condicionales permiten tener confianza en el tratamiento, principalmente cuando el paciente en situación de crisis no ha sufrido ningún ECV. Asimismo, la aplicación posterior de la transfusión periódica, demostró ser un tratamiento efectivo en la prevención de las enfermedades cerebrovasculares en pacientes con anemia de células falciformes (13).

CONCLUSIONES

La anemia hemolítica de células falciformes es una de las hemoglobinopatías de mayor prevalencia en nivel mundial. Dicha enfermedad genera alteraciones silentes en la microvasculatura que a futuro serán el origen de accidentes cerebrovasculares, los cuales podrán manifestarse con déficits de tipo motor, crisis convulsivas y en casos más severos llevan al paciente a un coma. El infarto de tipo isquémico es la complicación más discapacitante y la de mayor impacto en esta patología.

El tratamiento ideal del ECV es la prevención, por tanto el propósito de salud pública es identificar los pacientes de alto riesgo para instaurar una terapéutica precoz, antes de que sufran un primer evento. La disponibilidad de estudios diagnósticos (eco doppler transcraneal, resonancia magnética nuclear cerebral, angio-resonancia, etc.) con alta sensibilidad y especificidad permite visualizar los pacientes con anomalías de estructura vascular y de flujo, quienes tienen mayor riesgo de sufrir ECV.

El fin último de la terapéutica es preservar la función cerebral normal en los niños con anemia de células falciformes, prevenir la progresión de la isquemia y evitar el empeoramiento del cuadro clínico en aquellos casos en el cual ya está establecido. Para esto se cuenta con la terapia transfusional de recambio como tratamiento preventivo primario del infarto cerebral.

La mayoría de pacientes presentó un eco doppler transcraneal normal con varias terapias de recambio previas. Sin anemia severa, ni cambios de temperatura, tampoco hipoxia (por altura o intervención quirúrgica), ni aumento en la presión arterial sistémica. Asimismo, el perfil del paciente atendido es un niño con anemia de células falciformes, con Hemoglobina S elevada, pocos Síndromes de Tórax Agudo, con Accidentes Isquémicos Transitorios no evidenciados, Leucocitos y Hemoglobina por arriba del umbral, así como Plaquetas por debajo del umbral. En concreto, los factores determinantes en predecir el ECV fueron Hemoglobina S, Síndrome de Tórax Agudo y Leucocitos.

Así mismo, los resultados del recambio transfusional son prometedores como terapia preventiva de la enfermedad cerebrovascular en pacientes con anemia de células falciformes. La Unidad de Oncología, Servicio de Hematología del Hospital Universitario “Dr. Miguel Oraá”, de la ciudad de Guanare, en el periodo 2015- 2017, llevó a cabo el tratamiento de

exanguinotransfusión parcial no sólo para corregir el grado de anemia, sino para prevenir complicaciones agudas o crónicas de la enfermedad.

Al comparar los eventos cerebrovasculares antes y después del tratamiento de recambio, no se puede afirmar que el tratamiento de exanguinotransfusión parcial produce cambios en los pacientes. Sin embargo, las probabilidades condicionales ofrecen certezas de que un paciente sin ECV primario tiene la posibilidad de no sufrir el evento si recibe el tratamiento de recambio de forma oportuna y adecuada.

www.bdigital.ula.ve

RECOMENDACIONES

- Es recomendable monitorear los factores de riesgo clínico hematológico.
- En la medida de lo posible, se sugiere a los especialistas utilizar el tratamiento de recambio transfusional de forma oportuna y adecuada en favor de niños con anemia hemolítica de células falciformes.
- Contribuir a que el niño y el adolescente con anemia falciforme a mejore su calidad de vida.
- Explicar a los padres y representante la importancia de asistir a los controles y de esta manera poder detectar el riesgo de presentar una enfermedad cerebro vascular, para poder implementar un recambio transfusional de manera preventiva.
- Realizar una campaña de concienciación para mantener los equipos de imagenología disponibles y operativos para realizar los diagnósticos respectivos.
- Procurar que el paciente y los familiares sigan las indicaciones para el logro de adherencia al tratamiento.

www.bdigital.ula.ve

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Rubio María E. y Rubio Evelio. Guía Práctica Clínica en Enfermedad Drepanocítica. Asociación Venezolana de Drepanocitosis. 2013.
2. Pérez Olimpia y González Leslie. Guía Práctica Clínica en Enfermedad Drepanocítica. Asociación Venezolana de Drepanocitosis. 2013.
3. Tlee Margaret, Piomelli Sergio, et al. Stop. Blood. 2006 Aug; 108(3): 847-852.
4. Guilliams Kristin, Fields Melanie, Ragan Dustin, Cihat Eldeniz, Binkley Michael, et al. Red cell exchange transfusions lower cerebral blood flow and oxygen extraction fraction in pediatric sickle cell anemia. Blood. 2018; 131(9). [citado el 6 de junio 2020]. Disponible en <https://doi.org/10.1182/blood-2017-06-789842>.
5. Bumma Naresh, Kin Andrew, Surapaneni Malini, Kim Seongho y Swerdlo Paul. Scheduled Outpatient Red Blood Cell Exchange Program Reduces Admission and Complications in Sickle Cell Disease. Blood. 2018; 130 (sup 1): 3536.
6. Estcourt L, Fortin P, Hopewell S, Trivella M, et al. Interventions for preventing silent cerebral infarcts in people with sickle cell disease. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 17:1.
7. McLaughlin J y Ballas S. K. High mortality among children with sickle cell anemia and overt stroke who discontinue blood transfusion after transition to an adult program. Transfusion. 2016; 56(5): 1014-21.
8. Clínica Mayo. Anemia de Células Falciformes. [citado el 29 de junio 2020]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/sickle-cell-anemia/symptoms-causes/syc-20355876>.
9. Organización Mundial de la Salud. Informe de la secretaria. 59ª Asamblea Mundial de la Salud Nro. A59/9. Punto 11.4 del orden del día 24 de abril de 2006 [recuperado el 30 de junio de 2020]. 2006. Disponible en [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/24412/A59_9-sp.pdf?sequence=1&isAllowed=y#:~:text=La%20anemia%20de%20c%C3%A9lula%20falciformes,de%20la%20hemoglobina%20\(hemoglobinopat%C3%ADa\)](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/24412/A59_9-sp.pdf?sequence=1&isAllowed=y#:~:text=La%20anemia%20de%20c%C3%A9lula%20falciformes,de%20la%20hemoglobina%20(hemoglobinopat%C3%ADa)).

10. Beutler E. Enfermedades de las células falciformes y trastornos relacionados. En: Beutler E, Lichtman M., Coller B, Kipps T, Seligsohn U, et al. Hematology, 6th ed. España: The McGraw-Hill Companies, Inc. 2005: 581-605.
11. Horne Mc Donald. Sickle Cell Anemia as a Rheologic Disease. The American Journal of Medicine. 1981; 70: 288-298.
12. Detterich J. Simple chronic transfusion therapy, a crucial therapeutic option for sickle cell disease, improves but does not normalize blood rheology: What should be our goals for transfusion therapy? Clin Hemorheol Microcirc. 2018; 68(2-3):173-186.
13. Adams, R. y Branbilla, D. Optimizing primary stroke prevention in sickle cell anemia (STOP). Discontinuing prophylactic transfusion used to prevent stroke in sickle cell disease. N Engl J Med. 2015; 263:1318-56.
14. Switzer J. Pathophysiology and treatment of stroke in sickle cell disease: Present and future. Lancet Neurol. 2006; 5(6): 501-12.
15. Kassim A, Najibah A. Galadanci, Sumit Pruthi, Michael DaBaun. How I treat and manage stroke in sickle cell disease. Blood 2015; 125 (22): 3401-3410.
16. Guilliams K, Fields M, Ragan D, Eldeniz C, Binkley M, Chen Y, et al. Red cell exchange transfusion lower cerebral blood flow and oxygen extraction fraction in pediatric sickle cell anemia. Blood. 2018 Mar 1; 131 (9): 1012-1021.
17. Wood John. Unwinding the path from anemia to stroke. Blood. 2018; 131(9): 1.
18. Asociación Venezolana de Drepanocitosis. Guía Clínica Enfermedad Drepanocítica SvH. 2013: 177-186.
19. Woods D, Hayashi R, Binkley M, Sparks G, Hulbert M. Increased complications of chronic erythrocytapheresis compared with manual exchange transfusion in children and adolescents with sickle cell disease. Pediatr Blood Cancer. 2017; 64(11).
20. Ballas S. From total blood exchange to erythrocytapheresis and back to treat complications of sickle cell disease. Transfusion. 2017; 57(9): 2277-2280.
21. Faye B, Sow D, Seck M, Dieng N, Toure S, Gadjji M, et al. Efficacy and Safety of Manual Partial Red Cell Exchange in the Management of Severe Complications of Sickle Cell Disease in a Developing Country. Adv Hematol. 2017; 3518402.
22. Rees D, Robinson S, Howard J. How I manage red cell transfusion in patients with sickle cell disease. Br J Haematol. 2018 Feb; 180(4): 607-617.

23. Nevitt SJ, Jones AP, Howard J. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 4. Art. No.: CD002202. DOI: 10.1002/14651858.CD002202.pub2 [citado el 29 de junio 2020]. Disponible en: https://www.cochrane.org/es/CD002202/CF_hidroxiurea-hidroxicarbamida-para-la-anemia-de-celulas-falciformes.
24. Helton KJ, Adams RJ, Kesler KL, Lockhart A, Aygun B, Driscoll C, Heeney MM, et al. Magnetic resonance imaging/angiography and transcranial Doppler velocities in sickle cell anemia: results from the SWITCH trial. Blood. 2014 Aug 7; 124(6):891-8. [Citado el 29 de junio 2020]. doi: 10.1182/blood-2013-12-545186.
25. Ruíz-Sandoval José. Enfermedad Vascul ar Cerebral, Asociación Mexicana de Enfermedad Vascul ar Cerebral (AMEVASC). [citado el 8 de julio 2020]. Disponible en: <http://amevasc.mx/wp-content/uploads/2014/04/aqu%C3%AD.pdf>
26. Cuñarro Antonio. Accidentes cerebrovasculares en drepanocitosis. Neonatos.org. [citado el 8 de julio 2020]. Disponible en: file:///C:/Users/Lic%20Lesbia%20Avenida%20B1o/Documents/daniel/ACVA_en_Drepanocitosis.pdf.
27. Ohene-Frempong K et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. Blood. 1998 Jan 1; 91(1):288-94.
28. José Manuel López Tricas. Crizanlizumab (Adakveo) y Voxelotor (Oxbryta) para la drepanocitosis. <http://www.info-farmacia.com/medico-farmaceuticos/informes-tecnicos/crizanlizumab-adakveo-y-voxelotor-oxbryta-para-la-drepanocitosis>

ANEXOS

ANEXO A

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Lugar y Fecha: _____

Yo: _____ mayor de edad, CI: _____ autorizo mi participación de mi representado: _____ en el estudio clínico asociado al trabajo de investigación intitulado: **RECAMBIO TRANSFUSIONAL COMO TRATAMIENTO PREVENTIVO DE LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR EN PACIENTES CON ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES: Estudio realizado en el Hospital Universitario Dr. Miguel Oraá de Guanare estado Portuguesa.** Por la misma, declaro:

- Conocer los beneficios y posibles riesgos derivados de la participación de mi representado en la investigación.
- Conocer los objetivos de la investigación.
- Entender que la participación de mi representado y/o mía será legal y anónima.
- Participar activamente en la investigación y responder a las preguntas del instrumento denominado Cuestionario-Ficha, el cual contiene cuatro partes.
- Requerir la confidencialidad, bien sea de la identidad de mi representado y/o la mía.
- Entender que la participación mía y/o la de mi representado no ocasionará costo o gastos económicos. Tampoco se me ha ofrecido beneficio económico, ni pretendo obtenerlos.
- Entender que nuestra participación en este estudio es totalmente voluntaria y revocable.
- Conocer que puedo retirarme del estudio, si así lo considero conveniente, sin que repercuta en la atención médica que amerito.

_____	_____	_____	_____
Nombre del paciente	Firma o Huella Digital	Lugar	Fecha

_____	_____	_____	_____
Nombre de Testigo	Firma	Lugar	Fecha

_____	_____	_____	_____
Nombre de Investigador	Firma	Lugar	Fecha

ANEXO B
CUESTIONARIO-FICHA

Instrucciones:

- Saludos cordiales. Gracias por participar en el ensayo clínico.
- El instrumento consta de tres partes. La primera parte contiene interrogantes relacionadas con datos socio-demográficos de cada paciente. La segunda parte, se refiere a diagnóstico y factores de riesgo. La tercera, se refiere a la terapia transfusional de recambio.
- Las respuestas son de tres tipos: numéricas, de múltiples opciones y dicotómicas.
- Por favor, informar su edad y marcar solamente una equis cada interrogante o ítem.

PARTE I: DATOS SOCIO-DEMOGRÁFICOS.

A. EDAD: _____ años

B. GÉNERO:

www.bdigitalula.ve

Femenino	<input type="checkbox"/>
Masculino	<input type="checkbox"/>

PARTE II. DIAGNÓSTICO Y FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES CON CÉLULAS FALCIFORMES

C. RESULTADO ECO DOPPLER TRANSCRANEAL:

Normal	<input type="checkbox"/>
Condicional	<input type="checkbox"/>
Elevado	<input type="checkbox"/>
No aplica	<input type="checkbox"/>

D. N° DE RECAMBIOS POR AÑO:

MENOS DE 5	<input type="checkbox"/>
5 – 10	<input type="checkbox"/>
11 – 15	<input type="checkbox"/>
16 – 20	<input type="checkbox"/>
MÁS DE 20	<input type="checkbox"/>

Factores de Riesgo

Ítem	Enunciado	SI	NO
1	¿Ha sufrido cambios bruscos de temperatura?		
2	¿Ha ascendido a grandes alturas y sufrió hipoxia?		
3	¿Ha sido sometido a intervención quirúrgica y sufrió hipoxia?		
4	¿Presentó anemia severa?		
5	¿Presentó aumento de la presión arterial sistémica?		
6	¿Presentó isquemia transitoria?		

7	¿Porcentaje de hemoglobina S? <= 80% ____ > 80% ____		
8	¿Número de Episodios de Síndrome Tórax Agudo? <= 5 ____ > 5 ____		
9	¿Nivel de Leucocitos? <= 15000 x mm ³ ____ > 15000 x mm ³ ____		
10	¿Cuál fue el nivel de Plaquetas? <= 450000 ____ > 450000 ____		
11	¿Cuál fue el nivel de Hemoglobina? <= 7,5 ____ > 7,5 ____		

www.bdigital.ula.ve

Parte III: Terapia de Recambio Transfusional

Ítem	Enunciado	SI	NO
12	¿Presentó cefalea?		
13	¿Presentó convulsiones?		
14	¿Presentó enfermedad cerebrovascular?		

ANEXO C

TABLA DE RECAMBIO TRANSFUSIONAL

Guía para la realización de exanguino transfusión parcial en función del hematocrito inicial (partiendo del 100% de hematíes con HbS1, para alcanzar 30% de hematíes con Hb S.

Procedimiento mixto

Hto ideal	Sangre total (mL/kg)	Hto final (%)	Sangre total (mL/Kg)	+ Glóbulos Rojos (mL/Kg)	Hto final (%)
11	40	22,3	0	22	27,8
12	42	23,5	0	24	29,6
13	45	24,6	5	23	30,6
14	48	25,7	10	22	31,2
15	50	26,7	15	15	31,7
16	53	27,6	20	20	32,3
17	55	28,5	25	18	32,7
18	57	29,3	30	17	33,1
19	60	30,0	35	16	33,5
20	62	30,8	40	15	33,9
21	64	31,5	44	13	34,2
22	66	32,1	48	12	34,5
23	68	32,7	53	10	34,8
24	70	33,3	57	9	35,1
25	72	33,9	61	8	35,3
26	74	34,4	65	6	35,6
27	76	35,0	69	5	35,8
28	77	35,4	71	4	36,2
29	79	35,9	73	5	36,7
30	81	36,4	74	5	37,7
31	83	36,8	75	5	38,6
32	84	37,2	77	6	38,2
33	86	37,6	78	5	38,6
34	87	38,0	79	6	39,0
35	89	38,4	80	6	39,5
36	91	38,7	81	7	39,9
37	92	39,1	82	7	40,2
38	93	39,4	83	8	40,6
39	95	39,7	84	8	41,0
40	96	40	85	8	41,4

Piomelli et al, Am J Pediatr Hematol Oncol 1990, 12:268-76

ANEXO D

Tabla de Frecuencia variable Hemoglobina S.

HEMOGLOBINA S		Frecuencia	Porcentaje
	<=80%	4	40,0
	>80%	6	60,0
	Total	10	100,0

Tabla de Frecuencia variable Síndrome de Tórax Agudo

SINDROME DE TORAX AGUDO		Frecuencia	Porcentaje
	<=5	7	70,0
	>5	3	30,0
	Total	10	100,0

Tabla de Frecuencia variable Accidente Isquémico Transitorio

ACCIDENTE ISQUEMICO TRANSITORIO		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	SI	2	20,0
	NO	8	80,0
	Total	10	100,0

Tabla de Frecuencia variable Leucocitos

LEUCOCITOS		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	<=15000	4	40,0
	>15000	6	60,0
	Total	10	100,0

Tabla de Frecuencia variable Plaquetas

PLAQUETAS		Frecuencia	Porcentaje
	<= 450000	6	60,0
	> 450000	4	40,0
	Total	10	100,0

Tabla 5. Tabla de Frecuencia Hemoglobina

HEMOGLOBINA		Frecuencia	Porcentaje
	<= 7,5	3	30,0
	>7,5	7	70,0
	Total	10	100,0

www.bdigital.ula.ve