



## FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A CARDIOMIOPATÍA DILATADA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES

### *RISK FACTORS ASSOCIATED TO DILATED CARDIOMYOPATHY IN PEDIATRIC POPULATION WITH SICKLE CELL ANEMIA*

Ortiz-Castro Jorge<sup>1</sup>  
Salas-Angulo Ilse<sup>2</sup>

Correspondencia: jorgelapapa@hotmail.com

Recibido para evaluación: julio – 17 – 2013. Aceptado para publicación: noviembre – 7 – 2013.

### RESUMEN

**Introducción:** la anemia de células falciformes (ACF) es el trastorno hematológico hereditario más común y debido a las migraciones se ha convertido en una enfermedad de importancia mundial. La cardiomiopatía dilatada (CMPD) es una de las complicaciones más frecuente.

**Objetivo:** identificar los factores de riesgo para el desarrollo de CMPD en niños mayores de cinco años con ACF.

**Metodología:** estudio descriptivo de corte transversal, realizado con la información clínica de pacientes con ACF que asistían al servicio de pediatría del Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja de Cartagena, Colombia, desde junio del 2010 a diciembre de 2012. Se realizó análisis bivariado seguido de un modelo de regresión logística para reconocer los factores de riesgo asociados con CMPD, considerando como estadísticamente significativo un valor  $p < 0.05$ .

**Resultados:** la muestra de estudio fue 290 casos de niños con ACF, de los cuales 49 (16.9%) presentaron CMPD. El análisis bivariado mostró que no hubo asociación estadísticamente significativa con las variables de edad, sexo, talla o peso. La regresión logística multivariada mostró que de las nueve variables introducidas, solo el nivel de hemoglobina, el número de transfusiones sanguíneas necesarias y la fracción de eyección seguían estando estadísticamente correlacionados con la variable dependiente.

**Conclusiones:** en pacientes pediátricos con ACF, la frecuencia de CMPD fue más baja que la informada en otros estudios y se correlacionó inversamente con el nivel de hemoglobina y la fracción de eyección cardíaca, mientras que estuvo directamente correlacionada con la necesidad de transfusiones. **Rev.cienc.biomed. 2013;4(2):275-280**

### PALABRAS CLAVES

Anemia de células falciformes; Cardiomiopatía dilatada; Niño; Hematología; Enfermedades genéticas congénitas.

<sup>1</sup> Médico. Estudiante de Postgrado en Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

<sup>2</sup> Médico. Especialista en Cardiología Pediátrica. Profesor. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

## SUMMARY

**Introduction:** sickle cell anemia (SCA) is the most common hereditary hematological disorder and due to the migrations, it has become a disease of global importance. It is fundamental to recognize the determinants that are associated to dilated cardiomyopathy (DCM), the most frequent complication.

**Objective:** to identify the risk factors for the development of DCM in children older than five years with SCA.

**Methods:** cross-sectional study carried out with clinical information of the patients with SCA that attended to the service of pediatrics of the Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja from Cartagena, Colombia since June 2010 to December 2012. Bivariate analysis was done, followed by a model of logistic regression to recognize the risk factors associated with DCM, considering as statistically significant a p value < 0.05.

**Results:** the sample of the study was 290 cases of children with SCA, 49 (16.9%) of them presented DCM. The bivariate analysis showed that there was not statistically significant association with the variables age, gender, height and weight. The multivariate logistic regression showed that of nine introduced variables, only the level of hemoglobin, the number of necessary blood transfusions and the fraction of ejection continued being statistically correlated with the dependent variable.

**Conclusions:** in pediatric patients with SCA, the frequency of DCM was lower than informed in other studies and it was correlated inversely with the level of hemoglobin and the fraction of cardiac ejection, whereas it was directly correlated with the necessity of transfusions. **Rev.cienc.biomed. 2013;4(2):275-280**

## KEY WORDS

Sickle Cell Anemia; Cardiomyopathy, Child; Hematology; Genetic Diseases Inborn

## INTRODUCCIÓN

La anemia de células falciformes (ACF) es la forma más frecuente de hemoglobinopatía genética congénita, que afecta a millones de personas en todo el mundo. Cerca del 5% de la población mundial es portadora de genes causantes de hemoglobinopatías y cada año nacen aproximadamente 300000 niños con hemoglobinopatías importantes, de los cuales más de 200000 son africanos con anemia falciforme (1).

Aunque esta enfermedad es más frecuente en personas de raza negra, no se encuentra restringida a este grupo racial, ya que los procesos de mestizaje han provocado el aumento de la frecuencia del rasgo falciforme en distintas etnias/razas. Así, una enfermedad que hace algunos años se consideraba rara, está empezando a convertirse en un problema cada vez más frecuente, con impacto creciente en la carga asistencial y sanitaria (1).

La ACF es una enfermedad genética autosómica recesiva determinada por la presencia de hemoglobina anómala en los eritrocitos (2). Esta anomalía consiste en alteración es-

tructural en una cadena de la globina, por sustitución del ácido glutámico por valina, originando hemoglobina S (HbS). Clínicamente, la enfermedad se caracteriza por anemia hemolítica crónica, crisis dolorosas episódicas y alteración multiorgánica (3). Las complicaciones del sistema cardiovascular e inmuno-hematopoyético son importantes causas de morbilidad y morbimortalidad en la población pediátrica (4).

El sistema cardiovascular se afecta tempranamente con cardiomiopatía dilatada (CMPD) que lleva a insuficiencia cardíaca congestiva. Esto, asociado al daño generalizado, condiciona a mala calidad de vida y limita la supervivencia al 85% a los 20 años, si el tratamiento ha sido adecuado (2,5).

El compromiso cardiovascular es el resultado de la anemia crónica y del incremento compensatorio del gasto cardíaco para garantizar una adecuada oxigenación. Como consecuencia de esto el ventrículo izquierdo incrementa su volumen para aumentar el gasto cardíaco, lo que produce dilatación ventricular izquierda (6,7). La disfunción miocárdica es secundaria a fibrosis y hemosiderosis, por las múltiples transfusio-

nes y la sobrecarga de hierro. La isquemia miocárdica por la hipoperfusión también ha sido señalada (7,8). Más del 60% de los pacientes con ACF presentan hipertrofia del ventrículo izquierdo y un tercio evolucionan hacia disfunción ventricular izquierda (5,6).

En la ciudad de Cartagena e incluso en Colombia no se conocen detalles de la prevalencia de los factores de riesgo que favorecen el desarrollo de la CMPD en pacientes con ACF. Es necesario reconocerlos para aplicar medidas oportunas y desacelerar el deterioro del sistema cardiovascular. El objetivo del estudio fue identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de CMPD en niños mayores de cinco años con ACF.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Diseño, población de estudio y criterios de inclusión.** Estudio descriptivo de corte transversal realizado en historias clínicas de pacientes mayores de cinco años con diagnóstico de ACF, que fueron atendidos en el servicio de pediatría en el Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja de Cartagena, Colombia, desde junio del 2010 a diciembre de 2012.

Para determinar el tamaño de muestra se tuvo en cuenta la proporción de pacientes con ACF que presentan CMPD como complicación, basados en los resultados de Lankowsky y cols (2), donde se señala que la prevalencia de la alteración es el 50%. Se definió un nivel de confianza del 95% y una probabilidad de detección del 80%. Mediante Open-Epi de código abierto, se calculó que la muestra debería incluir como mínimo 38 pacientes. El muestreo se realizó por conveniencia, se incluyeron todos los pacientes que cumplían con los siguientes criterios: niños mayores de cinco años, diagnóstico confirmado de ACF y que tuvieran estudio de ecocardiograma. Los criterios de exclusión fueron: historia de rasgo falciforme, antecedente de trasplante de células madre y médula ósea.

**Fuente de información.** Se revisaron las historias clínicas del servicio de pediatría del

Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja en los lapsos establecidos, para determinar los sujetos a incluir en el estudio. Luego se extrajo la información correspondiente a sexo, edad, peso, talla, estrato socioeconómico, tensión arterial, saturación de oxígeno, leucocitos, plaquetas, hemoglobina, hemoglobina-S, creatinina, nitrógeno ureico en sangre, antecedente de priapismo, número de transfusiones sanguíneas necesitadas y realizadas, crisis vaso-oclusivas, tratamiento con hidroxiurea y la estimación de la fracción de eyección.

**Análisis estadístico.** La variable dependiente fue CMPD. La información recogida fue almacenada en una base de datos Excel. Con el programa SPSS se realizó la estadística descriptiva de la muestra, y se codificaron las variables según su naturaleza cualitativa o cuantitativa. Se realizó análisis bivariante simple para estimar la relación de CMPD con cada variable independiente por separado, mediante prueba de Chi cuadrado para las variables categóricas y prueba t de Student o U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas paramétricas y no paramétricas respectivamente. Luego se escogieron las variables para realizar el análisis de regresión logística utilizando métodos manuales y automáticos para la selección de variables a usar en el modelo. Finalmente, la validez del modelo fue evaluada mediante los coeficientes de determinación ( $R^2$ ) de Cox y Snell. Estos análisis fueron llevados a cabo con el programa SPSS versión 19 para Windows (IBM Corp., New York, NY, USA).

**Consideraciones éticas.** El estudio se clasifica como investigación sin riesgo, según el numeral a del Artículo 11, de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia y cuenta con aprobación del comité de ética de la Universidad de Cartagena y del Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja.

## RESULTADOS

En el periodo de evaluación se presentaron 290 casos de ACF, de los cuales 49 (16.9%) tenían CMPD. La Tabla N° 1 presenta las características demográficas y clínicas.

<b>TABLA N° 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES</b>	
Masculino, %	48.96
Femenino, %	51.03
Edad (años), X±SD	8.05±3.06
Peso (kg), X±SD	27.97±11.50
Talla (metros), X±SD	1.24±0.17
Tensión arterial normal, %	100
Saturación de oxígeno (%), X±SD	95.12±2.98
Leucocitos (mm <sup>3</sup> ), X±SD	10402.24±2022.50
Plaquetas (mm <sup>3</sup> ), X±SD	219589.03±50440.85
Hemoglobina (gr/dL), X±SD	7.97±1.14
Hemoglobina S (%), X±SD	64.13±10.36
Creatinina (mg/dL), X±SD	0.51±0.19
Nitrógeno ureico (mg/dL), X±SD	24.15±9.34
Antecedente de priapismo, %	61.03%
Ninguna transfusión previa, %	75.2%
Una transfusión previa, %	12.4%
Dos o más transfusiones previas, %	12.4%
Ninguna crisis vaso-oclusiva previa, %	56.9%
Una crisis vaso-oclusiva previa, %	7.2%
Dos o más crisis vaso-oclusivas, %	35.9%
Tratamiento con hidroxiurea, %	35.51%
Fracción de eyección cardíaca, X±SD	72.02±6.10

Al comparar el grupo con CMPD con el grupo sin la complicación, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en sexo, edad, talla, peso, recuento de leucocitos y plaquetas, entre otros. Los pacientes con CMPD tenían más presencia porcentual promedio de hemoglobina S, mayor antecedente de dos o más transfusiones, mayor antecedente de dos o más crisis veno-oclusivas, menor fracción de eyección y eran más anémicos que los pacientes sin CMPD, diferencias estadísticas significativas (Tabla N° 2).

Se realizó regresión logística multivariada para determinar los factores de riesgo asociados con CMPD. Las variables consideradas fueron, hemoglobina, fracción de eyección cardíaca, porcentaje de hemoglobina S, número de transfusiones necesitadas, número de crisis vaso-oclusivas previas, tratamiento con hidroxiurea, saturación de oxígeno, creatinina y nitrógeno ureico. Las variables recuento de leucocitos, plaquetas y antecedentes de priapismo no fueron incluidas en el modelo de regresión por presentar en la comparación un valor p superior a 0.05.

<b>TABLA N° 2. COMPARACION DE LOS PACIENTES CON ANEMIA DE CELULAS FALCIORMES DISTRIBUCIÓN SEGÚN CARDIOMIOPATÍA DILATADA</b>			
	SIN n=241	CON n=49	P
Femenino, n (%)	129 (53.5)	19 (38.8)	>0.05*
Masculino, n (%)	112 (46.5)	30 (61.2)	
Edad (años), X±SD	8.13±3.03	7.69±3.23	>0.05†
Peso (Kg), X±SD	28.25±11.36	26.62±12.22	>0.05†
Talla (metros), X±SD	1.25±0.17	1.21±0.20	>0.05‡
Saturación de oxígeno (%), X±SD	95.36±2.9	93.96±3.1	<0.05†
Leucocitos (mm <sup>3</sup> ), X±SD	10338±1928	10717±2435	>0.05‡
Plaquetas (mm <sup>3</sup> ), X±SD	218847±50964	223237±48121	>0.05†
Hemoglobina (gr/dL)	8.113±1.149	7.278±0.8532	<0.0001‡
Hemoglobina S (%), X±SD	62.32±8.727	73.06±12.96	<0.0001†
Creatinina (mg/dL), X±SD	0.5034±0.1953	0.5933±0.1920	<0.05‡
Nitrógeno ureico (mg/dL), X±SD	23.54±9.038	27.14±10.32	<0.05†
Sin antecedente de priapismo, n(%)	140 (58.1%)	37 (75.5%)	>0.05*
Con antecedente de priapismo, n (%)	3 (1.2%)	2 (4.1%)	
Ninguna trasfusión previa, n (%)	208 (86.3%)	10 (20.4%)	<0.0001§
Una transfusión previa, n (%)	22 (9.1%)	14 (28.6%)	
Dos o más transfusiones previas, n (%)	11 (4.6%)	25 (51.0%)	
Ninguna crisis vaso-oclusiva, n (%)	154 (63.9%)	11 (22.4%)	<0.0001§
Una crisis vaso-oclusiva, n (%)	18 (7.5%)	3 (6.1%)	
Dos o más crisis vaso-oclusivas, n (%)	69 (28.6%)	35 (71.4%)	
Sin tratamiento con hidroxiurea, n (%)	168 (69.7%)	19 (38.8%)	<0.0001*
Con tratamiento con hidroxiurea, n (%)	73 (30.3%)	30 (61.2%)	
Fracción de eyección cardíaca, X±SD	72.86±5.145	67.88±8.418	<0.05†

(\*) Prueba exacta de Fisher

(†) Prueba de Mann-whitney

(‡) Prueba t de student

(§) Prueba de Chi-cuadrado.

El análisis de regresión logística multivariado fue realizado usando las variables independientes que previamente habían mostrado diferencias estadísticas significativas. De las nueve variables introducidas al modelo, tres conservaron la significancia estadística. Como factor de riesgo la necesidad de transfusiones y como protectores la mayor cantidad de hemoglobina y la mejor fracción de eyección cardíaca (Tabla N°3).

TABLA N° 3. REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIADA	
	OR (IC95%)
Necesidad de trasfusiones	8.795 (2.706-28.588)
Niveles de creatinina	2.696 (0.245-29.686)
Crisis vaso oclusivas	2.283 (0.526-9.909)
Porcentaje de hemoglobina "S"	1.054 (0.998-1.115)
Nitrógeno ureico	0.956 (0.898-1.017)
Saturación de oxígeno	0.899 (0.773-1.046)
Tratamiento con hidroxiurea	0.805 (0.321-2.019)
Fracción de eyección cardíaca	0.921 (0.86-0.988)
Nivel de hemoglobina	0.555 (0.345-0.892)

La CMPD fue mayor en el grupo que necesitó mayor número de transfusiones sanguíneas, mientras que la proporción de niños sin la complicación fue mayor en el grupo que no había ameritado transfusión previamente. Utilizando las nueve variables, el modelo de regresión pudo clasificar correctamente al 89% de los casos analizados. Sin embargo, predice con mayor precisión los casos sin CMPD, con el 95.4% que los que sufrieron la complicación, 57.1%. El coeficientes de determinación ( $R^2$ ) fue 0.32 y el R cuadrado de Nagelkerke 0.537.

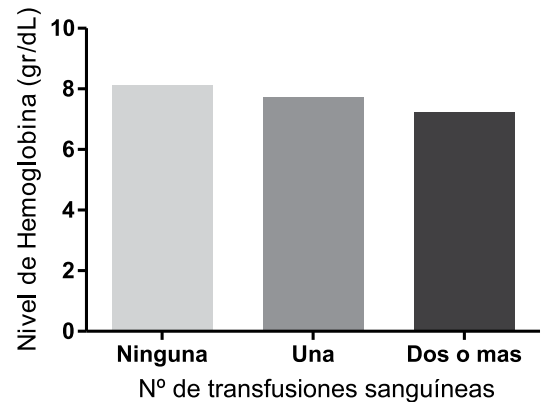
Entre menores niveles de hemoglobina mayor fue la necesidad de más transfusiones.  $p < 0,0001$ . (Figura N° 1).

La fracción de eyección cardíaca es la medida más importante del funcionamiento cardíaco. En el estudio se encontró que fue significativamente menor en los pacientes con CMPD. Sin embargo, en la mayoría se presentaron valores normales, solo cinco pacientes tuvieron una fracción de eyección menor del 55% y todos padecían CMPD.

## DISCUSIÓN

Las anomalías cardiovasculares son a menudo evidentes en la ACF, así como en otras

**FIGURA N°1.** ASOCIACIÓN ENTRE EL NIVEL DE HEMOGLOBINA EN SANGRE Y EL NÚMERO DE TRANSFUSIONES NECESARIAS



anemias crónicas (9,10). Se cree que el aumento del gasto cardíaco, la formación de células falciformes y la oclusión de capilares sanguíneos ejercen una presión sobre el sistema cardiovascular. Sin embargo, la patogénesis de la CMPD asociada con la anemia no ha sido comprobada y aun no está claro si la anemia en sí misma contribuye al desarrollo de la insuficiencia cardíaca (11,12).

En este estudio el porcentaje de pacientes con ACF que sufrieron CMPD fue del 16.9%, frecuencia baja si se compara con la obtenida en otros estudios, donde se obtuvieron frecuencias alrededor del 50% (6,13).

Se encontró que los principales factores relacionados con la CMPD fueron el nivel de hemoglobina, el número necesario de transfusiones sanguíneas y la fracción de eyección. El nivel de hemoglobina en sangre resultó inversamente correlacionado con CMPD, lo cual apoya la idea que la ACF, al igual que otras anemias, resulta en una sobrecarga crónica del volumen cardíaco debido a hemodilución (14). Se debe destacar que este tipo de anemia no siempre conduce a anomalía cardíaca. Estudios en adultos con ACF no han encontrado asociación entre la enfermedad y CMPD o disfunción del ventrículo izquierdo, señalan que la sobrecarga del volumen cardíaco suele ser bien tolerada (6,15,16).

Los bajos niveles de hemoglobina obligan a la necesidad de mayor número de transfusiones sanguíneas, el cual fue el factor de ries-

go con mayor asociación a CMPD, OR=8.79 (2.706-28.588). El hecho que esta variable haya quedado incluida en todos los modelos de regresión, indica que existe probabilidad que la necesidad de transfusiones esté influyendo en la CMPD. Además, cuando se eliminan del modelo las variables que perdieron significación estadística en el primer análisis multivariado, la fuerza de asociación aumenta considerablemente, hasta llegar a OR=17.780. Este hallazgo apoya lo encontrado por Betra et al (14) quienes reportaron que pacientes tratados con un protocolo de transfusión crónica pueden desarrollar disfunción diastólica.

El estudio tiene como fortaleza el tamaño de muestra; sin embargo, una limitación es la baja frecuencia de CMPD encontrada, por lo que el efecto de algunos factores de riesgo se puede considerar incierto. Además, sería conveniente conocer la frecuencia y los fac-

tores asociados con CMPD en anemias crónicas no falciformes, para tener mayor precisión en los diferentes factores de riesgo. Se requiere mayor número de estudios en ACF y las complicaciones que de ella se derivan.

## CONCLUSIÓN

La frecuencia de CMPD en niños con ACF fue más baja a la previamente reportada, se observó inversamente correlacionada con el nivel de hemoglobina y la fracción de eyección cardíaca, mientras que estuvo directamente relacionada con la necesidad de transfusiones.

**CONFLICTOS DE INTERESES:** ninguno que declarar.

**FINANCIACIÓN:** recursos propios de los autores

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud; 59ª Asamblea mundial de la Salud; Punto 11.4. 2006.
2. Lanzkowsky P. Manual of pediatric hematology and oncology. Burlington: Elsevier Academic Press; 2010.
3. Cantalejo-López MA, Cela J, Cervera-Bravo A, Gómez TC. Protocolo de anemia de células falciformes o drepanocitosis. Bol S Vasco-Nav Pediatr. 2005;38(1):20-38.
4. Brandow AM, Liem R. Sick cell disease in the emergency department: atypical complications and management. Clin Pediatr Emerg Med. 2011;12(3):202-212.
5. Rahimy MC, Gangbo A, Ahouignan G, Adjou R, Deguenon C, Goussanou S, et al. Effect of a comprehensive clinical care program on disease course in severely ill children with sickle cell anemia in a sub-Saharan African setting. Blood. 2003;102(3):834-838.
6. Lester LA, Sodt PC, Hutcheon N, Arcilla RA. Cardiac abnormalities in children with sickle cell anemia. Chest. 1990;98(5):1169-1174.
7. Gladwin MT, Sachdev V. Cardiovascular abnormalities in sickle cell disease. J Am Coll Cardiol. 2012;59(13):1123-1133.
8. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. N Engl J Med. 2004;350(9):886-895.
9. Adebayo RA, Balogun MO, Akinola NO, Akintomide AO. Cardiovascular changes in sickle cell anaemia. Niger J Med. 2002;11(4):145-152.
10. Tsironi M, Aessopos A. The heart in sickle cell disease. Acta Cardiol. 2005;60(6):589-598.
11. Hegde N, Rich MW, Gayomali C. The cardiomyopathy of iron deficiency. Tex Heart Inst J. 2006;33(3):340-344.
12. Poludasu S, Ramkissoon K, Saliccioli L, Kamran H, Lazar JM. Left ventricular systolic function in sickle cell anemia: a meta-analysis. J Card Fail. 2013;19(5):333-341.
13. Ghada A, Yahya A G, Elfatih A, Bakhieta AA. Cardiac manifestations of sickle cell anaemia in Sudanese children. Sudanese Journal of Paediatrics. 2012;12(1):9.
14. Batra AS, Acherman RJ, Wong WY, Wood JC, Chan LS, Ramicone E, et al. Cardiac abnormalities in children with sickle cell anemia. Am J Hematol. 2002;70(4):306-312.
15. Gerry JL, Baird MG, Fortuin NJ. Evaluation of left ventricular function in patients with sickle cell anemia. Am J Med. 1976;60(7):968-972.
16. Covitz W, Espeland M, Gallagher D, Hellenbrand W, Leff S, Talner N. The heart in sickle cell anemia. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease (CSSCD). Chest. 1995;108(5):1214-1219.