



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CURSO DE ESPECIALIZACION EN CARDIOLOGIA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
"IGNACIO CHAVEZ"

"EVALUACION DE HEMOLISIS INTRAVASCULAR EN PACIENTES
CON PROTESIS VALVULARES DE NUEVA GENERACION"

DR. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO
DIRECTOR DEL CURSO

DR. RAUL A. IZAGUIRRE AVILA
DIRECTOR DE TESIS

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA

PRESENTA:

DRA. MA. EUGENIA RUIZ ESPARZA DUEÑAS

MEXICO, D. F. AGOSTO DEL 2007.





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

*Mi más sincero agradecimiento a las
Químicas Evelyn Cortina y Carmen Mendoza
por su valiosa participación en la realización de éste trabajo*

*Agradezco particularmente al
Dr. Raúl A. Izaguirre Avila
Director de ésta Tesis*

*Dedico ésta tesis a mis padres
Marcelina y Jesús
Que con paciencia y amor han
estado siempre a mi lado en el
transcurso de toda mi carrera*

*Dedico además éste trabajo al
Dr. Guillermo Llamas Esperón
Porque siempre me ha
brindado su apoyo incondicional*

CONTENIDO

INTRODUCCION

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

MARCO TEORICO

OBJETIVOS

HIPOTESIS

DISEÑO METODOLÓGICO

RESULTADOS Y ANALISIS

DISCUSION

CONCLUSIONES

LIMITACIONES

APENDICES

BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION.

La hemólisis intravascular que sigue a la inserción de material protésico intracardiaco está bien reconocida y desde el primer implante de una prótesis en humanos llevada a cabo por el profesor Hanken en 1960 ¹ . La hemólisis mecánica en pacientes con prótesis valvulares fue una complicación establecida que el traumatismo directo del eritrocito con la bola rígida de las primeras prótesis valvulares, causaba una liberación hacia la circulación de general de fragmentos antigénicos que estimulaban el sistema inmunológico y favorecían la producción de anticuerpos antieritrocitos.

Sayed y colaboradores² reportaron la presencia de hemólisis intravascular por primera vez, en un paciente al que se le hizo cierre de una comunicación interauricular tipo ostium primum con un parche de Teflón.

La hemólisis intravascular, aunque en ocasiones bien compensada, es una complicación común del reemplazo valvular mitral, tanto en prótesis biológicas como en mecánicas, en posición mitral, aòrtica o ambas.

Sin embargo en ocasiones puede ser una complicación en la que no se piensa y que no se investiga en la práctica clínica actual y aun cuando puede ser de una gravedad clínica importante.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A.- JUSTIFICACION

La colocación de prótesis valvulares cardiacas es una práctica quirúrgica que en la actualidad se realiza con una frecuencia creciente, en donde además el desarrollo tecnológico de diferentes diseños ha evolucionado a paso acelerado.

La hemólisis intravascular es una complicación relacionada a las prótesis valvulares, con incidencias muy diversas según los diferentes estudios reportados y aunque la presencia de grados graves de anemia es poco visto en la actualidad, la hemólisis subclínica es una entidad poco estudiada, subestimada y por lo tanto no tratada.

Se han reportado estudios con algunos nuevos diseños de ciertos tipos de prótesis en que la presencia de hemólisis continua siendo clínicamente importante.

En base a lo anterior se decidió estudiar la frecuencia de presentación de hemólisis intravascular ocasionada por prótesis valvulares cardiacas en cualquier posición, de pacientes operados en el Instituto Nacional de Cardiología.

MARCO TEORICO

La hemólisis es la destrucción y retiro de las células rojas sanguíneas desde la circulación antes de completar su vida normal, que puede llevar como consecuencias a la anemia o deficiencia de hierro lo cual dará las manifestaciones clínicas de acuerdo a la gravedad de la afección.³

En la materia del eritrocito no hay organelos que puedan sintetizar proteínas necesarias y por lo tanto no es capaz de repararse a sí mismo, por lo que su vida es finita y ésta dependerá del medio que lo envuelva si es hostil con influencias externas extracelulares que los puede dañar. Una vez que el eritrocito ha perdido su núcleo y ribosomas, no puede sintetizar más proteínas; al igual que con la pérdida de las mitocondrias su energía depende de la glucólisis anaeróbica. Para identificar los cambios que ocurren en los eritrocitos con la edad, se han separado las células jóvenes de las viejas para medir las características físicas o químicas y el efecto de la edad ejercido sobre ellas. Los nuevos métodos mas comúnmente usados, han observado que la densidad del eritrocito y la sensibilidad para la lisis osmótica es otra propiedad que incrementa con la edad.⁴⁻⁵

Una vez formado la célula roja, circula un promedio de 90-120 días, dándose un recambio de 1% al día. Mientras los eritrocitos están en la circulación son sometidos a diversos cambios en el medio que los rodea, fundamentalmente variaciones en la

osmolaridad plasmática, en el pH sanguíneo y en la velocidad y turbulencia del flujo, así como a las fuerzas tensionales que se desarrollan en el sistema vascular.

Bajo condiciones normales, el 80 al 90% de la destrucción de los eritrocitos ocurre sin liberación de hemoglobina dentro del plasma, por esta razón se cree que el proceso de destrucción es extravascular, probablemente dentro de los macrófagos del bazo y en menor cantidad en el hígado y la medula ósea, solo del 10 – 20% de la destrucción normal ocurre intravascular.⁶

Varias hipótesis se han propuesto para explicar la muerte de los eritrocitos entre ellas se incluyen: a) cambios en las enzimas de las células rojas con la edad, b) alteraciones en el balance de calcio, c) cambios en los carbohidratos de la superficie de la membrana, d) lesión oxidativa, e) desarrollo de anticuerpos autólogos contra antígenos de la membrana.

Cuando el eritrocito sufre daño mecánico por alguna causa, pierde parte de la membrana en el lugar en que ocurrió la lesión, pero puede seguir en la circulación, pero son reconocidos por el sistema mononuclear fagocítico del bazo y retirados de la circulación. El resultado de la liberación de hemoglobina, la saturación del sistema de haptoglobinas y hemopexina, el paso de hemoglobina a la orina y el depósito de hemosiderina en los túbulos renales.

Cuando la haptoglobina no se une a la hemoglobina, desaparece del plasma en un tiempo de 3.5 – 5 días. En hemólisis intravascular el catabolismo de la haptoglobina es tan rápido que prácticamente desaparece del plasma, que no es acompañada de una compensación con síntesis de haptoglobina.⁷

El descenso de hemoglobina estimula la respuesta medular, con una elevación del número de reticulocitos, que permite compensar la destrucción diaria de los eritrocitos destruidos.

La anemia suele ser bien tolerada si se establece progresivamente, pero en general cifras inferiores a 7 gr/dL presentan síntomas, los cuales van a ser variables y múltiples de acuerdo al sistema que los manifieste:⁸

- Cardiovasculares: disnea de esfuerzo, taquicardia, hipotensión postural, edema, soplos, síncope, angina de pecho o infarto.
- Neurológicos: cefalea, acufenos, vértigo, mareo, pérdida de concentración, astenia, menor tolerancia al frío.
- Cutáneos y mucosas: palidez, ragades (estomatitis angular) piel seca, uñas frágiles y caída de cabello.
- Gastrointestinales: anorexia, náusea, estreñimiento o diarrea, atrofia gástrica, litiasis vesicular por cálculos de bilirrubinato cálcico.
- Genitourinarios: amenorrea, pérdida de la libido e impotencia.

Un síntoma peculiar y típico de la deficiencia de hierro grave es la pica (ingestión de hierro, tierra, almidón, hielo, etc.), coiloniquia (uñas en cuchara), escleras azules por transparencia de la coroides.

La hemólisis extravascular, como ya se ha mencionado, es la forma mas importante de destrucción de los eritrocitos de sujetos normales; es la eritrofagocitosis el modo primario de destrucción; esto es apoyado por el hecho de que el sistema de hem-

oxigenasa responsable de la destrucción de los eritrocitos se encuentra en las células fagocíticas del bazo, hígado, medula ósea y también en hepatocitos. Además, el hierro derivado de la hemoglobina es depositada dentro de los macrófagos. Las células rojas con alteraciones estructurales en la membrana celular están incapacitados para atravesar la fina red de sinusoides esplénicos y son fagocitados y destruidos por los macrófagos.⁹

Los mecanismos por los cuales puede aparecer destrucción intravascular de los eritrocitos son: lisis osmótica y fragmentación celular. La susceptibilidad a la lisis osmótica se incrementa con la edad del eritrocito. La fragmentación es definida como la pérdida de una porción de la membrana del eritrocito, algunas veces, pero no siempre, acompañado de pérdida de contenido de la célula, entre ellas hemoglobina. La fragmentación es la forma característica de destrucción celular en las anemias hemolíticas microangiopáticas. Es el resultado usualmente de la interacción entre el eritrocito con el endotelio alterado, depósitos de fibrina y la fricción de la pared del vaso.¹⁰

Por tanto, la hemólisis es un proceso fisiológico que se lleva en un estado de equilibrio y bajo condiciones normales. Sin embargo, cuando por cualquier causa se rompe el equilibrio y se encuentra un incremento en la hemólisis se pueden observar alteraciones clínicas. Si bien es cierto que la hemólisis puede ser asintomática por un gran periodo de la vida, puede llegar a hacerse presente como anemia cuando la eritrocitosis no puede compensar el grado de destrucción de las células.¹¹ En la Tabla 1 se muestra la clasificación de las anemias hemolíticas según su etiología.

TABLA 1. Clasificación de anemias hemolíticas.

<p>Tipo Etiología Asociaciones Diagnostico Tratamiento</p> <p>Adquiridas *</p> <p>Mediada por inmunidad Anticuerpos contra antígenos de la superficie del eritrocito Idiopático, maligno, fármacos, enfermedades autoinmunes, infecciones, transfusiones Esferocitos y AD positiva Tratar la enfermedad de base, suspender el fármaco causante, esteroides, esplenectomía, gammaglobulina IV, plasmaferesis, agentes citotóxicos, danazol.</p> <p>Microangiopática Destrucción mecánica de la célula roja de la circulación PTT, SUH, CID, preclampsia, eclampsia, hipertensión maligna, válvulas protésicas. Esquistocitos Tratar la causa</p> <p>Infección Malaria, babesiosis, infección por clostridium</p> <p>Cultivos, formas alargadas de las células, serología. Antibióticos</p> <p>Hereditarias **</p> <p>Alteraciones enzimáticas Deficiencia G6PD Infecciones, drogas Medición de baja actividad de G6PD Suspender el fármaco causante, tratamiento de la infección.</p> <p>Alteraciones de la membrana Esferocitosis hereditaria</p> <p>Esferocitosis, historia familiar, AD negativa Esplenectomía en casos moderados o graves</p> <p>Alteraciones de la Hemoglobina Talasemia</p> <p>Electroforesis de hemoglobina, estudios genéticos Folatos, transfusión.</p>

AD= prueba directa de antiglobulina, PTT= púrpura trombocitopenica trombótica, SUH= síndrome urémico hemolítico, CID= coagulación intravascular diseminada, G6PD= glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

* Otras causas de hemólisis adquiridas incluyen la esplenomegalia, enfermedades hepáticas terminales, hemoglobinuria paroxística nocturna.

** Otras causas de hemólisis hereditaria son la enfermedad de Wilson y otras formas menos comunes de enfermedades de la membrana (eliptocitosis hereditaria), enzimáticos (deficiencia de piruvatoquinasa) y hemoglobina (variante de hemoglobinas inestables).

La fragmentación prematura de los eritrocitos y por tanto la hemólisis intravascular resulta en hemoglobinemia, hemoglobinuria y hemosideruria. Una de las claves de este tipo de hemólisis es la observación de fragmentos de eritrocitos o esquistocitos. Este tipo de destrucción se ha observado asociado con anomalías del corazón y grandes vasos, enfermedades de pequeños vasos, coagulación intravascular diseminada e hipertensión, como se representa en la tabla 2.

Tabla 2. Causas de Fragmentación de Células Rojas

Asociadas con anomalías del corazón y grandes vasos
Prótesis valvulares sintéticas
Válvulas homólogas
Xenobioprótesis
Valvuloplastias autólogas
Ruptura de cuerda tendinosa
Reparación con parches intracardiacos
Enfermedad valvular no operable (especialmente estenosis aortica)
Coartación de la aorta
Asociados con enfermedades de pequeños vasos: anemia hemolítica microangiopática
PTT
SUH
SUH / PTT relacionado a otras enfermedades
Carcinoma diseminado
Quimioterapia
Asociado a trasplante
Embarazo o periodo postparto
Síndrome de HELLP
Hipertensión maligna
Coagulación intravascular diseminada
Mecanismos inmunológicos
Lupus eritematoso
Glomerulonefritis aguda
Esclerodermia
Granulomatosis de Wegener
Hemangiomas
Hemangioma gigante (síndrome de Kasabach-Merritt)
Hemangioendotelioma hepático
Lesiones plexiformes en hipertensión pulmonar

La anemia algunas veces es detectada por pruebas de laboratorios sin aparentes signos o síntomas relevantes en la exploración. Sin embargo, una historia y exploración meticulosa en el paciente puede otorgar claves importantes, a veces, aunque sutiles, sobre la presencia de hemólisis y probablemente sobre su posible causa. El paciente puede referir disnea o fatiga, orina oscura y ocasionalmente dolor de espalda; la piel puede observarse pálida o amarilla. Puede encontrarse en reposo taquicardia o incluso soplos cardiacos; la linfadenopatía y hepatoesplenomegalia sugieren una enfermedad linfoproliferativa o maligna; la esplenomegalia aislada puede sugerir hiperesplenismo como causa de la hemólisis. La hemólisis puede manifestarse como ictericia, colelitiasis o reticulocitosis aislada. Además de la cuidadosa obtención de datos por medio de la historia clínica y exploración, deben de realizarse estudios dirigidos a investigar la causa de la anemia.

- La anemia de la hemólisis usualmente es normocítica, aunque con un importante numero de reticulocitos que puede darnos un aumento en el volumen corpuscular medio, porque el volumen corpuscular del reticulocito es de 150 fL.

- Criterios de anemia

	Mujer	Varón
Hematíes x 10 ¹² /L	< 4	< 4.5
Hemoglobina (g/dL)	<12	< 14
Hematócrito (%)	< 37	< 40
- Hemoglobina corpuscular media (HCM) que refleja la cantidad de hemoglobina por hematíes = $Hcto / no. \text{ Hematíes} \times 10^{12}/L$

- Volumen corpuscular medio (VCM) se calcula $Hcto / no. \text{ Hematíes} \times 10^{12}/L$
- Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) = $Hb/Hcto$
- Ancho de distribución eritrocitaria (RDW) se obtiene midiendo el grado de anisocitosis y sus valores nos indican:
 - RDW elevado (población eritroide heterogénea)
 - VCM ≤ 80 fL = anemia ferropénica
 - VCM normal = estados iniciales de ferropenia, déficit de vitamina B 12 y/o ácido fólico, hemoglobinopatías, anemias sideroblásticas, mielofibrosis
 - VCM > 96 fL = anemias hemolíticas, deficiencia de Vit B12 y/o ácido fólico, hemoglobina SS, crioaglutininas
 - RDW normal (población eritroide homogénea)
 - VCM ≤ 80 fL = talasemia
 - VCM normal = enfermedades crónicas y oncohematológicas, quimioterapia y hemorragia aguda
 - VCM > 96 fL = anemia aplástica
- Recuento reticulocitaria: en adultos las cifras normales son de 0- 2% .
En caso de anemia se deben corregir los valores:
Reticulocitos corregidos = $\% \text{ reticulocitos} \times (Hcto \text{ del paciente} / 45)$
- La destrucción de la células es caracterizada por el incremento de bilirrubina no conjugada, incremento de la deshidrogenasa láctica.

- Haptoglobina (Hp): La haptoglobina es sintetizada en las células del parénquima del hígado. La hemoglobina liberada es tomada del plasma por la haptoglobina y el complejo hemoglobina-haptoglobina es aclarado rápidamente por el hígado, llevando a un nivel bajo e indetectable de haptoglobina en situaciones normales. Sin embargo, se pueden encontrar niveles elevados en una variedad de enfermedades inflamatorias, por lo que no se considera un signo específico de la enfermedad, pero que apoya al diagnóstico. Los primeros métodos para la determinación de la concentración de Hp estaban basados en la capacidad de unirse a la hemoglobina; el rango normal de esta medida fue de 0.4 – 2.0 g Hb/L. Muchos laboratorios clínicos miden en forma directa la concentración de Hp por métodos de inmunodifusión radial o métodos de inmunofelométricos. La concentración normal difiere con cada técnica, son representativos rangos de 0.5 – 1.6 g/L. En la hemólisis intravascular el catabolismo de la Hp es tan rápido que prácticamente desaparece en plasma, que puede ser compensado por un incremento compensatorio a través de la síntesis de Hp. Hipohaptoglobinemia también ocurre en estados asociados a hemólisis extravascular
- Hemoglobinuria: cuando la capacidad de reabsorción de la hemoglobina es rebasada, aparece en la orina. Cuando la hemoglobinuria es de gran magnitud puede ocasionar necrosis de las células del túbulo proximal y falla renal aguda. Dentro de las células del epitelio tubular el hierro extraído de la Hb puede ser almacenado como ferritina y hemosiderina. Cuando la

concentración de hierro en la orina aumenta, puede ser detectado. Clínicamente la hemosideruria puede ser detectada en sedimento urinario por la técnica de Azul de Prusia. La hemosideruria usualmente aparece en la orina 48 hrs después de la hemoglobinuria y permanece por unos pocos días. En la hemólisis intravascular, como ocurre en la fragmentación asociada con destrucción por prótesis valvulares, la hemosideruria es continua y puede ocasionar deficiencia de hierro.

- Hemopexina: es sintetizada en el hígado y se encuentra en el plasma en una concentración de 40 -150 mg. La vida media en sujetos normales es de 7 días. El hepatocito toma por endocitosis al complejo hem-hemopexina; antes de esto se disocian y la hemopexina es liberada al plasma en forma intacta. Los niveles de hemopexina en plasma pueden estar disminuidos después de hemólisis intravascular por un incremento en el catabolismo de la hemopexina. La disminución es menos marcada que con la haptoglobina, por lo que valores bajos implica un grado severo de hemólisis. La hemopexina al igual que la haptoglobina es un reactante de fase aguda y los niveles plasmáticos se elevan en procesos inflamatorios.

HEMOLISIS MECANICA ASOCIADA A ALTERACIONES CARDIACAS, GRANDES VASOS Y VALVULAS.

El descubrimiento de fragmentos de células rojas como una característica específica de este tipo de anemias fue hecho en 1961, cuando Sayed y colaboradores ² describieron estas alteraciones morfológicas en un paciente que desarrollo

hemólisis intravascular gave y persistente después de la reparación de un defecto interauricular tipo ostium primum con un parche de Teflón. Se ha reportado incluso la presencia de hemólisis intravascular tras el cierre percutáneo de conducto arterioso mediante un dispositivo tipo coil ¹². Ahora esta bien reconocida la fragmentación de eritrocitos en hemólisis intravascular con una gran variedad de defectos estructurales del corazón y grandes vasos. Los dispositivos protésicos insertados quirúrgicamente son los más claros ejemplos de fragmentación de eritrocitos, que ya ha sido descrito desde estudios realizados hace más de tres décadas ¹³. Estos dispositivos incluyen prótesis valvulares de bola, de disco, parches de teflón, válvulas sintéticas de Dacrón, así como valvas de homoinjertos, incluso válvulas autólogas. Los modelos originales de prótesis de bola y jaula fueron contruidos con una bola de caucho cubierta de silicona, incluidas en una jaula de stellite-21 sujeta por un anillo forrado de teflón. Esta prótesis demostró un adecuado funcionamiento mecánico, pero el problema principal fue el elevado evento de fenómenos tromboembólicos y la alta incidencia de hemólisis mecánica. Se describieron series de hemólisis subclínica de hasta un 90% y del 20-30% de anemia hemolítica con éste tipo de prótesis. ¹⁴

Slater, en 1974, estudió comparativamente las prótesis Starr-Edwards y Bjork-Shiley; encontraron que entre 119 pacientes, se produjo hemólisis en un 94% en comparación al 31% de los que tenían prótesis Bjork-Shiley en posición aórtica y el 15% en posición mitral. En diversos estudios aun cuando se han reportado frecuencias de hemólisis de hasta el 60%, sin embargo, la traducción clínica (anemia hemolítica) se presento solo en el 15% de los casos.

El uso de prótesis biológicas ha disminuido la incidencia de hemólisis, aunque en estos casos se ha reportado hemólisis relacionada con fugas paravalvulares u otras manifestaciones de disfunción valvular como las causadas por endocarditis o calcificación. Desde la introducción de éstas prótesis, en el año 1965, no se había informado de hemólisis, hasta el año 1978, cuando Mayer publicó el primer caso de hemólisis con prótesis de pericardio bovino en posición mitral.¹⁵⁻¹⁶ En un estudio previamente realizado en el Instituto Nacional de Cardiología se reporto una frecuencia de hemólisis de hasta el 20%. La hemólisis en este tipo de prótesis se produce con mayor frecuencia en los primeros días o meses de su implantación y se debe a fuga paravalvular que crea turbulencia.

Aunque se ha relacionado a la hemólisis con procedimientos quirúrgicos, también ha sido reportada en pacientes con enfermedad valvular que no se han sometido a cirugía, tales como la insuficiencia aórtica, estenosis aórtica y en algunos casos de afección valvular mitral¹¹. También ha sido reportada hemólisis en pacientes con ruptura del seno de Valsalva, coartación aórtica, válvula bicúspide, defectos septales acompañados de conducto arterial permeable. La hemólisis que acompaña a defectos cardiacos estructurales que no han sido tratados quirúrgicamente, de las que se han comunicado incidencias de 5% a más del 60% cuando los pacientes han sido estudiados con técnicas que miden la sobrevivencia de la célula como la técnica de creatin eritrocito o evaluando en nivel de haptoglobina.

La incidencia de una enfermedad hemolítica clínicamente significativa ha sido encontrada en 5 a 25% de los pacientes con varios tipos de prótesis valvulares. En defectos septales tratados con parches de Teflón ha sido hasta del 5%.

En la Tabla 3 se resumen las causas de anemia hemolítica y por causa cardiaca.

1. POR TRAUMATISMO CARDIACO
Estenosis aórtica Ruptura del seno de Valsalva Ruptura del aparato subvalvular de la mitral Colocación del injerto de teflón Cierre de ostium primum Prótesis valvular cardiaca mecánica Fuga paravalvular Ruptura de valvas de prótesis biológicas Calcificación del anillo de prótesis biológica Trombo intracavitario
2. ALTERACIONES DE LOS GRANDES VASOS
Coartación aórtica Aneurisma aórtico By-pass aorto-femoral Fístula de hemodiálisis

FISIOPATOGENIA

Los mecanismos involucrados en la destrucción de los eritrocitos son múltiples y se pueden agrupar de la siguiente manera:

- a. Flujo Turbulento: produce fragmentación por fuerza de cizallamiento.
En la mayoría de los casos se produce la turbulencia por el gradiente de presión transvalvular o a través de un orificio o comunicación. La turbulencia puede generar un estrés de más de 3000 dinas/cm², llevando a la hemólisis mecánica *in vitro* y en vivo tales como la presencia de regurgitación entre la aorta y el ventrículo izquierdo.
- b. Atropamiento eritrocítico: Los eritrocitos pueden quedar atrapados entre el intersticio del forro del teflón o dacrón de las prótesis, o entre la cubierta y el metal, lo que hacen que sufran trauma directo por el material. Este mecanismo es análogo al que ocurre en las anemias hemolíticas microangiopáticas por trombos vasculares.

- c. Material de construcción de las válvulas: El material influye de forma variable en el grado de hemólisis.
- d. Desgaste de la cubierta valvular: al quedar expuesto el material metálico de la prótesis. El choque de los eritrocitos con esta superficie extraña lesiona su membrana y favorece su destrucción.
- e. Autoinmunidad: Se han demostrado la presencia de anticuerpos antieritrocitos en algunos pacientes con prótesis valvulares meses después de que les son colocadas las prótesis. Se generan como respuesta a la exposición de fragmentos antigénicos de los eritrocitos que normalmente están ocultos para el sistema inmune y que con la ruptura de la membrana del eritrocito son reconocidos como extraños.

Los mecanismos de hemólisis después de la reparación quirúrgica de válvulas mitrales evaluados por ecocardiografía concluyeron en que además del mecanismo ya conocido, fragmentación de eritrocitos por el material protésico y la fuerza de fricción dada por el flujo de una fuga paravalvular, estaba asociada con distintos patrones de alteraciones del flujo independientes del grado de la insuficiencia, en donde el mecanismo de hemólisis más comúnmente observado fue el involucrado con el contacto directo de un flujo regurgitante contra una superficie protésica (en general anillo de anuloplastia mitral), grandes orificios un flujo regurgitante excéntrico que se desacelera a lo largo de la red de la aurícula izquierda no fue asociado con la aparición de hemólisis ¹⁷

No se han observado manifestaciones clínicas distintivas al resto de las anemias por hemólisis intravascular de otras causas, en donde el grado de compensación y la gravedad de la afección nos dará un amplio espectro de manifestaciones clínicas, lo que nos puede orientar en el diagnóstico sin duda, son aquellas manifestaciones relacionadas a la enfermedad cardíaca pre-existente o haber sido sometido a una cirugía cardíaca.

Los hallazgos de laboratorio de estos pacientes varían ampliamente, dependiendo de la severidad de la hemólisis. El nivel de hemoglobina puede ser normal si la hemólisis está siendo compensada, puede haber un número variable de eritrocitos fragmentados que son idénticos a los esquistocitos vistos en pacientes con anemia microcítica angiopática. El número de células fragmentadas refleja directamente la gravedad del proceso hemolítico. Los pacientes con hemólisis de larga evolución pueden mostrar los depósitos de hierro disminuidos por la presencia de hemoglobinuria y hemosideruria y los eritrocitos pueden aparecer hipocrómicos debido a la deficiencia de hierro. La hemosideriuria está presente en muchos pacientes aun cuando la hemoglobinuria aún no es detectada. Los niveles de bilirrubina sérica están ligera o moderadamente elevados. La haptoglobina sérica está disminuida o ausente. La deshidrogenasa láctica especialmente la isoenzima LDH1 generalmente está elevada; la reacción a la prueba de antiglobulina es generalmente, pero no siempre, negativa.

En un estudio realizado en 78 pacientes con prótesis mecánicas en posición mitral normofuncionales, reportaron que hasta el 88% de los pacientes tuvieron al menos un cierto grado de alteración por laboratorio sugestivo de hemólisis intravascular

(elevación de DHL, bilirrubinas y reticulocitos), pero ninguno con un grado importante de anemia a 180 días de operados, correlacionaron con la presencia de prótesis de doble disco en mas frecuencia comparados con aquellas prótesis de un solo disco, no hubo correlación significativa entre el ritmo cardiaco y la gravedad de la hemólisis.¹⁸

En años recientes las industrias manufactureras de prótesis valvulares han dado una importancia clínica relevante a la presencia de hemólisis intravascular en la clínica, lo que los ha llevado a mejoría en el diseño y tecnología de materiales que reducen la ruptura de células rojas. En un estudio comparativo entre varias prótesis valvulares en relación a la elevación de los niveles séricos de deshidrogenasa láctica (DHL) comunicaron que el nivel encontrado de DHL en prótesis St Jude en posición mitral fue de 657 U/L (con un rango superior normal de 460 U) por lo que el porcentaje de elevación del rango normal fue de $657/460 = 143\%$. Con las prótesis ON-X fueron encontrados similares a las prótesis biológicas (96 y 92% respectivamente) y más bajas que las prótesis de doble disco de generaciones antiguas (136%). Lo cual proponen que es dado por la superioridad en el diseño hemodinámico que minimiza la turbulencia y por tanto el daño a las células eritroides.

A la fecha ha sido publicado un sólo estudio comparativo entre prótesis valvulares cardiacas de nueva generación en relación a la presencia de hemólisis intravascular¹⁹. En el que se evaluaron 172 pacientes con prótesis mecánicas y 106 con prótesis biológicas, en posición mitral, aórtica o ambas. La presencia de hemólisis fue evaluada en base al nivel de deshidrogenada láctica, haptoglobina sérica, recuento

de reticulocitos y presencia de esquistocitos en sangre periférica. Ningún paciente mostró anemia grave a 12 meses de seguimiento, la hemólisis subclínica se observó en el 26% de los pacientes con prótesis mecánicas y en el 5% de los de prótesis biológicas. En un análisis multivariable, los predictores independientes para la presencia de hemólisis subclínica fueron la presencia de prótesis en posición mitral, uso de una prótesis mitral y doble reemplazo valvular; los receptores de doble prótesis valvular tuvieron grados más intensos de hemólisis.

En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Cardiología, se analizó la hemólisis en prótesis mecánicas de generaciones anteriores como Star-Edwards y Bjork-Shiley y prótesis INC; los resultados mostraron una frecuencia de 20% de hemólisis intravascular en las prótesis INC, 13.5% en las prótesis Star-Edwards, no se encontró hemólisis en las prótesis Bjork-Shiley, todas ellas en posición mitral.

En relación a las prótesis en posición aórtica se encontró una frecuencia del 16.6% en las INC, 36.6% de las prótesis Star-Edwards y en las Bjork-Shiley no se observó hemólisis en esta posición.

DIAGNOSTICO.

Los eritrocitos fragmentados o esquistocitos son característicos de la hemólisis mecánica. Su número refleja directamente la gravedad del proceso hemolítico, sin embargo en hemólisis intensa por fuga paravalvular pueden encontrarse eritrocitos especulados o células en casco. Los hallazgos de laboratorio varían ampliamente en función de la gravedad y del tiempo de instalación del proceso hemolítico.²⁰

Cuando la hemólisis y pérdida de hemosiderina por la orina se hacen crónicas, pueden observarse hipocromía por deficiencia de hierro.

Los hallazgos de laboratorio en hemólisis mecánica secundaria a prótesis valvular cardíaca son las mencionadas en la Tabla 4.

Tabla 4. Hallazgos de Laboratorio en hemólisis mecánica secundaria a Prótesis valvular cardíaca

Anemia normocítica normocrómica
Anemia microcítica hipocrómica (casos crónicos con sideropenia)
Poiquilocitosis, anisocitosis, basofilia difusa, esquistocitosis, células en casco.
Disminución de hierro sérico y de la saturación de transferrina (casos crónicos)
Incremento en la capacidad de fijación plasmática de hierro
Incremento en la hemoglobina libre en plasma
Incremento en la bilirrubina indirecta
Incremento en la deshidrogenasa láctica
Incremento del isómero 1 de la DHL
Disminución de las haptoglobinas plasmáticas
Disminución de la hemopexina plasmática
Methemalbúmina positiva en plasma
Prueba directa de Coombs positiva (raro)
Hemoglobina en la orina
Hemosiderina en el sedimento urinario
Supervivencia eritrocítica acortada (cromo radioactivo)

En los pacientes en que la hemólisis es leve, los niveles de haptoglobina desciende poco; mientras que si la hemólisis es acentuada no se detecta haptoglobina. La hemopexina al igual que la haptoglobina se consume en proporción al grado de de hemólisis, por lo que su ausencia traduce cronicidad. Cuando la hemoglobina libre es excesiva, satura también la capacidad de reabsorción tubular y pasa tal cual a la orina, detectándose como hemoglobinuria o hemosideriuria, encontrándose células epiteliales de túbulos renales que contienen gránulos de hemosiderina en su citoplasma, cuando se revisa el sedimento urinario.

TRATAMIENTO.

Los objetivos primordiales son dos: primero, disminuir la intensidad de la hemólisis en el mayor grado posible y segundo, mantener la reserva medular compensatoria frente a la destrucción. Se ha observado que manteniendo frecuencias cardiacas bajas, simplemente con el reposo, se disminuye el grado de hemólisis, por lo que también se han probado fármacos como el propranolol para tal fin. Los folatos están indicados para mantener una adecuada reserva medular. Los pacientes que han desarrollado deficiencia de hierro esta indicada la administración de sulfato o fumarato ferroso.

Una anemia hemolítica moderada con una adecuada compensación medular por lo general no requiere de un cambio valvular. Solo se aconseja la sustitución de la prótesis cuando las cifras de hemoglobina son muy bajas y se encuentra asociada a un trastorno muy grave de la función de la prótesis, fuga paravalvular, flujo turbulento o calcificación.

OBJETIVOS:

1. PRIMARIO:

Conocer la frecuencia de hemólisis intravascular entre los pacientes con prótesis valvulares cardíacas de nueva generación operados en el Instituto Nacional de Cardiología.

2. SECUNDARIOS:

Investigar las formas de presentación de hemólisis por prótesis valvulares en clínicas o subclínicas.

Conocer los factores clínicos directamente relacionados con mayor presentación de hemólisis intravascular.

HIPOTESIS

Hipótesis Nula: La hemólisis intravascular ocasionada por las prótesis valvulares cardíacas de nueva generación es menor a la reportada en prótesis antiguas.

Hipótesis alterna: La hemólisis intravascular ocasionada por prótesis valvulares cardíacas de nueva generación es igual a la producida en prótesis antiguas.

DISEÑO METODOLOGICO

1.- Tipo de Investigación:

Se realizó un estudio descriptivo, observacional entre la población de pacientes a quienes se les colocó una prótesis valvular (mecánica o biológica) en cualquier posición anatómica en el Instituto Nacional de Cardiología entre los años 1998-2006.

3.- Selección de la muestra:

- Población: Pacientes registrados en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” a quienes se les colocó al menos una prótesis valvular en cualquier posición anatómica entre los años 1998-2003.
- Muestra: pacientes que acudieron a control de niveles de anticoagulación en la clínica de anticoagulantes o que fueron hospitalizados por causa no valvular en el mismo Instituto.

4.- Tamaño de la Muestra: 59 pacientes

5.- Criterios de Inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años
- Que otorgaran su consentimiento para la valoración clínica y realización de estudios de laboratorio correspondientes al estudio
- Que no tuvieran alguna causa conocida de anemia o deficiencia de hierro

- Que no estuvieran bajo tratamiento con hierro o hayan sido transfundidos en menos de 3 meses.

6.- Criterios de exclusión:

- Que tuvieran algún grado de anemia que fuera motivo de estudio actual

RESULTADOS Y ANALISIS.

Se estudiaron 59 pacientes portadores de prótesis valvulares cardiacas registrados en el Instituto Nacional de Cardiología. La edad promedio fué de 51.59 ± 13.17 años. El 55% de los pacientes fueron mujeres y el 45% hombres.

En un 45% de los casos no se encontraron enfermedades asociadas a la valvulopatía. Dentro de las enfermedades asociadas más frecuentemente se encontraron a la hipertensión arterial en un 8.5% de los casos, las enfermedades reumatológicas en un 5% (principalmente lupus eritematoso y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos). En el grupo de otras enfermedades se encuentran cardiopatías congénitas corregidas previamente, enfermedades degenerativas del sistema de conducción, insuficiencia hepática y renal, como las principales.

En relación a la cirugía de cambio valvular en la historia del paciente se encontró que en el 71% era su primer cambio valvular, el 21% el segundo y el tercero en el 8.4%.

De las indicaciones para la cirugía causas valvular, la más frecuente fue la cardiopatía reumática inactiva con un 59%, seguido de las causas congénitas (principalmente aorta bivalva) y degenerativa, en otras causas se agruparon los pacientes que fueron intervenidos por disfunción de la prótesis previa.

En relación a la posición de las prótesis, el mayor porcentaje se colocó en posición mitral en un 42%, seguido de la posición aórtica y finalmente en ambas posiciones ambas. Tablas 5.

Tabla 5. Datos demográficos de la población de estudio.

	N = 59
Edad (x ± DE)	51.59 ± 13.17
Sexo n (%)	
Femenino	32 (55)
Masculino	27 (45)
Enfermedades Asociadas n (%)	
Ninguna	27 (45)
Diabetes Mellitus	2 (3.4)
Hipertensión Arterial	5 (8.5)
Cardiopatía isquémica	2 (3.4)
Enf. Reumatológicas	16 (27)
Otras	4 (6.8)
Combinadas	3 (5.9)
Número de cambio valvular n (%)	
Primero	42 (71)
Segundo	12 (21)
Tercero	5 (8)
Causas de colocación n (%)	
CRI *	35 (59)
Congénita	9 (15.25)
Degenerativa	6 (10.16)
Endocarditis	2 (3.4)
SAAF **	0
Otras	7 (11.8)
Posición de la prótesis n (%)	
Mitral	25 (42.4)
Aórtica	16 (27.1)
Tricúspide	0
Pulmonar	1 (1.7)
Mitro-aórtica	9 (15.3)
Mitro-tricuspidea	4 (6.8)
Trivalvular	4 (6.8)
Tiempo colocación meses ± DE	73 ± 37

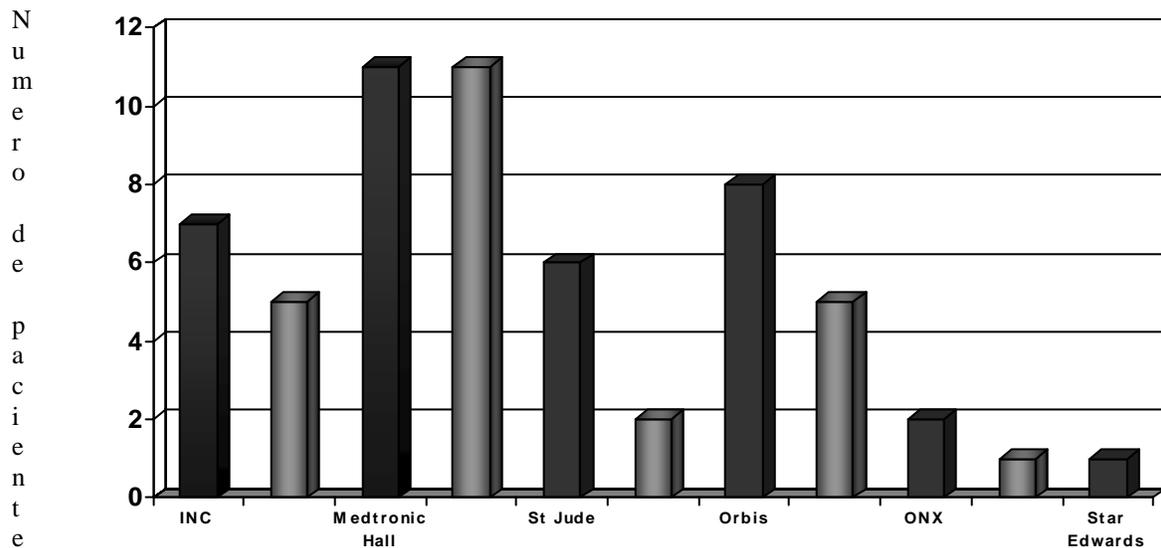
* CRI= Cardiopatía reumática inactiva

** SAAF= Síndrome de anticuerpos anti-fosfolípidos

Las marcas de las prótesis se representa en la gráfica 1, en donde se puede observar que las más frecuentemente colocadas son las válvulas mecánicas Medtronic Hall, Edwards Mira y Orbis, seguidas de la válvula biológica del Instituto Nacional de Cardiología.

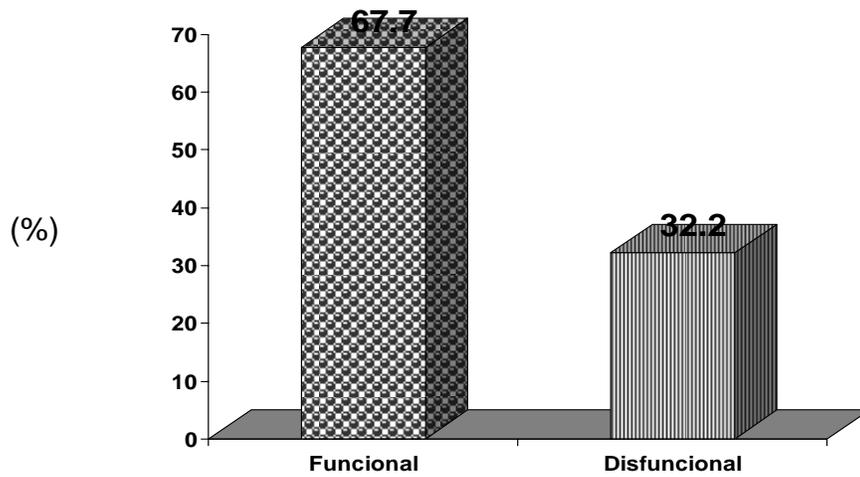
Fue valorada la función de las diferentes válvulas por método de ecocardiografía transtorácico de las cuales se encontró que el 67.7 % eran funcionales y el 32.3% disfuncionales. En la gráfica 2 y 3 muestran las causas de disfunción de las prótesis; de las que predomina la fuga paravalvular, seguida de la estenosis y en el grupo de otras se encuentran la ruptura de una de las valvas, disfunción intermitente de la prótesis.

Gráfica 1. Marcas de prótesis colocadas por número de pacientes

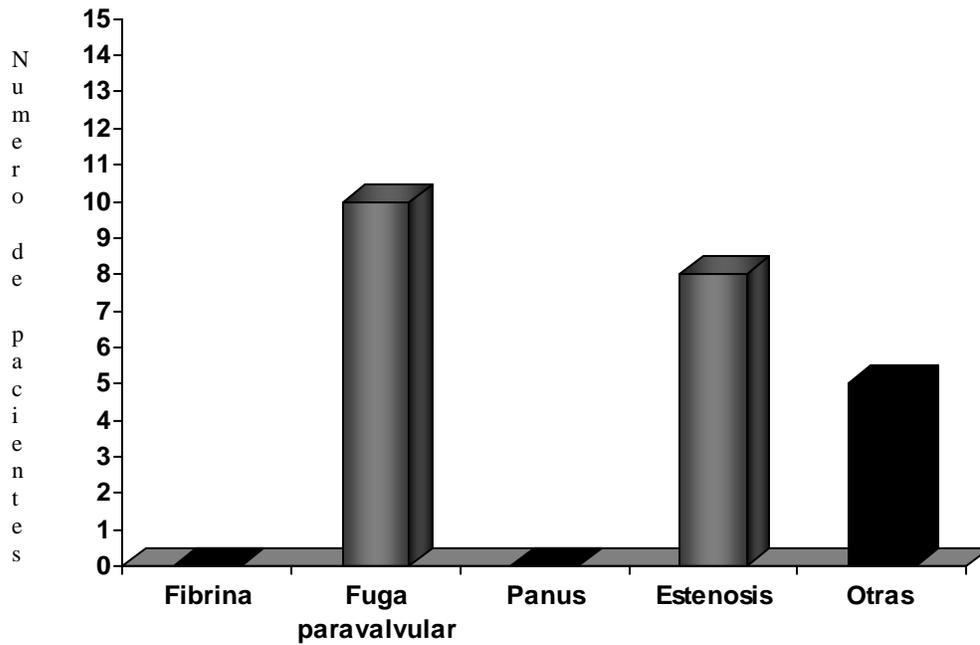


Marcas de Prótesis

Gráfica 2. Clasificación de las prótesis valvulares de acuerdo a la función valorada por ecocardiografía transtorácico.

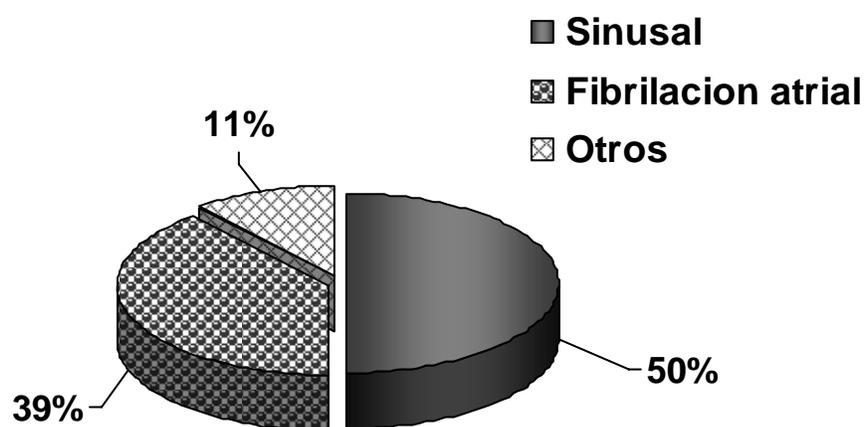


Gráfica 3. Causas de disfunción de las diferentes prótesis valvulares por número de casos.



Referente al ritmo presentado por el paciente al momento del análisis se encontró que el 50% de los pacientes presentaban ritmo sinusal, el 39% en fibrilación auricular y el 11% en otros ritmos entre ellos el dado por el marcapaso y flutter auricular. Se representan estos valores en la gráfica 4.

Gráfica 4. Ritmo del paciente encontrado al momento de la evaluación.



Los pacientes fueron separados en dos grupos: aquellos a los que se les consideró con hemólisis intravascular (Grupo I) y Grupo II (sin hemólisis intravascular) según los siguientes criterios:

- Reticulocitos por arriba del 2% corregidos al hematócrito del paciente.
- Haptoglobina en valores inferiores de 0.3 gr/L (valores normales 0.3-1.15 gr/L)
- Hemopexina valores debajo de 0.5 g/L (valores normales 0.51.15 gr/L)
- Deshidrogenasa láctica por arriba de 330 UI/L.
- Hemosiderina urinaria positiva

Teniendo en consideración que principalmente la haptoglobina es la que inicia su descenso dependiendo de la gravedad o cronicidad de la hemólisis, pero que precede al descenso de la hemopexina, la cual también depende de la gravedad y cronicidad de la misma. El resultado de la presencia de hemosiderina urinaria fue reportado por su presencia o ausencia en la orina, como positivo o negativo respectivamente.

En los 59 pacientes, la frecuencia de hemólisis fue del 79% (47 pacientes). El análisis de los valores de laboratorio de acuerdo al grupo con hemólisis o sin hemólisis nos muestra que existió diferencia estadísticamente significativa entre el valor de hemopexina y la presencia de hemosiderina urinaria con un valor de $p = 0.010$ y 0.016 respectivamente. Lo que quiere decir que valores bajos de hemopexina se relacionan en forma importante con la presencia de hemólisis. Ninguno de los pacientes sin hemólisis presentó hemosiderina urinaria positiva, mientras que el 35% de los pacientes con hemólisis tuvo la prueba positiva. Se observó tendencia estadística en el valor de DHL y número de eritrocitos ($p=0.053$ en ambos). Los valores de hemoglobina, hematócrito, VCM, HCM, reticulocitos y bilirrubinas no tuvieron valor estadístico significativo. Tabla 6.

Tabla 6. Relación de resultados de biimetría hemática, deshidrogenasa láctica, bilirrubinas, hemopexina y hemosiderina urinaria en relación a la presencia de hemólisis intravascular.

N = 59			
	CON HEMÓLISIS n= 47	SIN HEMÓLISIS n= 12	VALOR p *
HEMOGLOBINA (gr/dL) x±DE	12.8 ± 3.3	14.6 ± 2.9	0.091
HEMATÓCRITO (%) x±DE	37.86 ± 9.9	43.28 ± 8.1	0.086
No. ERITROCITOS Millones/mlx±DE	4.166 ± 1.118	4.844 ± 0.765	0.053
VCM (fL)x±DE	90.5 ± 5.46	88.6 ± 6.43	0.305
HCM (pg) x±DE	31.1 ± 2.5	34.7 ± 18.63	0.189
RETICULOCITOS (%) x±DE	1.77 ± 1.1	1.45 ± 0.84	0.346
DHL (U/L) x±DE	353.15 ± 309.2	175.67 ± 25.6	0.053
HEMOPEXINA (g/L) x±DE	0.62 ± 0.25	0.82 ± 0.07	0.010
HEMOSIDERINA URINARIA n (%) Positiva Negativa	15 (35) 27 (65)	0 11 (100)	0.016
BILIRRUBINA TOTAL	1.19 ± 1.21	0.57 ± 0.29	0.087
BILIRRUBINA DIRECTA	0.49 ± 0.74	0.2 ± 0.09	0.177
BILIRRUBINA INDIRECTA	1.12 ± 3.0	0.38 ± 0.22	0.398
HAPTOGLOBINA	0.28 ± 0.019	0.76 ± 0.30	0.0001

x±DE = media ± desviación estándar; VCM= volumen corpuscular medio; HCM= hemoglobina corpuscular media; DHL= deshidrogenasa láctica.

La prevalencia de pacientes con hemólisis de DHL elevada fue del 97% contra el 3% en los pacientes sin hemólisis; la correlación entre DHL y hemólisis, es negativa y fue estadísticamente significativa ($r = -0.619$; $p < 0.001$). Lo que nos da una alta correlación y confiabilidad en el valor de DHL para el diagnóstico de hemólisis.

En el grupo de hemólisis, 20 pacientes tuvieron criterios de anemia (definidos por valores bajos de hemoglobina definidos como niveles por debajo de 12.5 gr/dL en mujeres y menores de 13.5 gr/dL en los hombres), 13 (65%) fueron mujeres; de ellas 4 presentaron valores bajos de volumen corpuscular medio (VCM) definido como un valor de 79 fL y bajos de hemoglobina corpuscular media (HCM) definido como valor 27 pg/cel. Solo una de ellas tenía pérdidas menstruales importantes que pudiera explicar la hipocromía.

Los valores obtenidos en relación al tiempo en la colocación de la prótesis, posición y tipo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Tabla 7. Sin embargo, el 100% de los pacientes que tenían prótesis en posición mito-aortica, mitro-tricuspeida y trivalvulares tuvieron hemólisis.

Tabla 7. Relación de anemia con tiempo de colocación, tipo y posición de la prótesis en el grupo de pacientes con hemólisis intravascular.

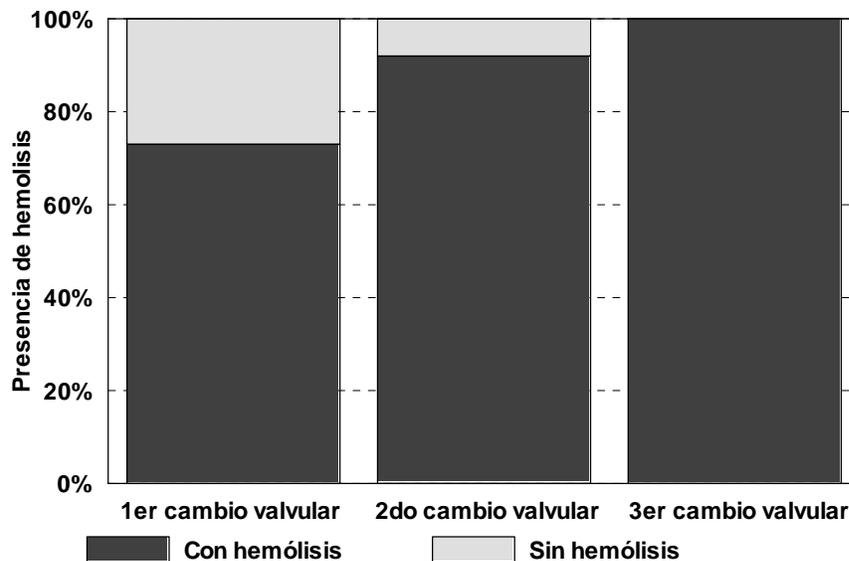
	CON ANEMIA n= 20	SIN ANEMIA n= 27	VALOR DE p*
MESES	82 ± 38	67 ± 30	0.119
TIPO DE PROTESIS n (%)			
Mecánica	11 (55)	20 (74.1)	0.733
Biológica	3 (15)	2 (7.4)	
INC	2 (10)	2 (7.4)	
Mecánica + Biológica	1 (5)	1 (3.7)	
Mecánica + INC	3 (15)	2 (7.4)	
POSICION n (%)			
Mitral	8 (40)	12 (44.4)	0.165
Aórtica	3 (15)	7 (25.9)	
Mitro-aórtica	3 (15)	6 (22.2)	
Mitro-tricuspeida	2 (10)	2 (7.4)	
Trivalvular	4 (20)	0	

* Chi-Cuadrada INC= Prótesis del Instituto Nacional de Cardiología

En relación al número de cirugía valvular en los pacientes con hemólisis, el 73.8% de los pacientes fue su primer cambio valvular, el 91.7% de los pacientes fue su segundo recambio valvular tuvieron hemólisis y el 100% de los que era su tercer recambio valvular presentaron hemólisis intravascular, lo cual nos habla de una fuerte asociación entre el número de cambio y la posibilidad de presentar hemólisis.

Gráfica 5.

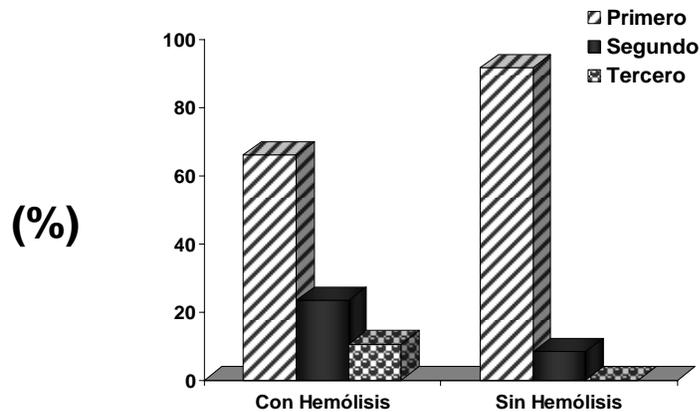
FRECUENCIA DE HEMOLISIS DE ACUERDO AL NUMERO DE CAMBIO VALVULAR



En la gráfica 6 y Tabla 8 se representan las diferencias entre los grupos por tipo de prótesis, en donde se puede observar que entre los pacientes que presentaron hemólisis fueron más frecuentes el segundo y tercer cambio valvulares. Entre los enfermos que tuvieron signos de hemólisis, había 8 en los que se había hecho un recambio de prótesis: en 7 por disfunción y en uno por ruptura de las valvas de la prótesis previa. En cambio en el grupo que no tenía signos de hemólisis, sólo a un

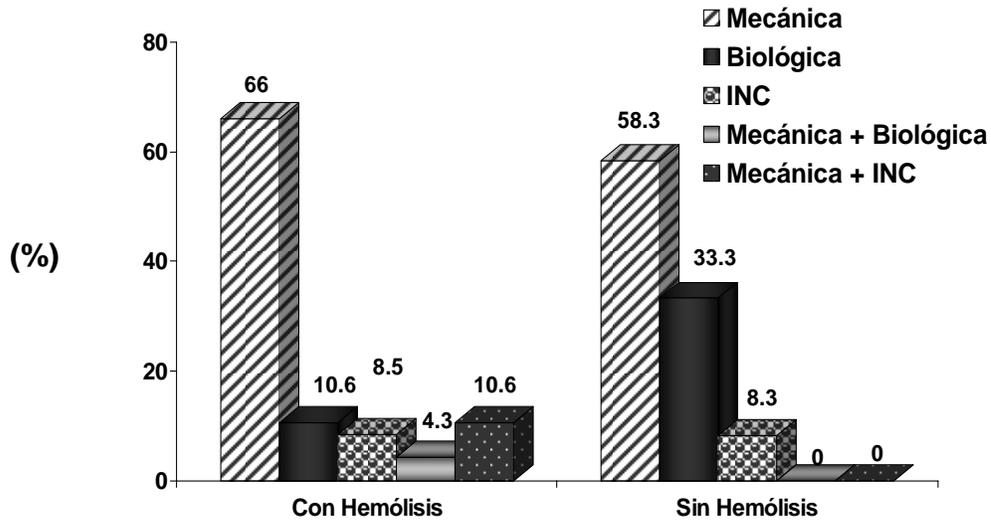
enfermo se le cambió la prótesis debido a disfunción. Sin embargo en el análisis por causas que motivaron la colocación de la prótesis no se encontraron valores estadísticamente significativos entre ambos grupos ($p=0.728$).

Gráfica 6. Tipo de prótesis por grupo.



De acuerdo al tipo de prótesis entre ambos grupos, no se encontraron valores estadísticamente significativos y se representa en la gráfica 7, en la que podemos observar que el 66% de los que tienen hemólisis, tenían prótesis mecánicas aunque sin valor estadístico significativo ($p= 0.27$) ya que del grupo sin hemólisis el 58% también tuvieron prótesis mecánicas, lo que no concuerda con lo reportado en la literatura; sin embargo se puede explicar en relación al número de pacientes que conforman el grupo de los que no presentaron hemólisis. No se encontraron valores estadísticos significativos.

Gráfica 7. Tipos de prótesis en cada grupo.



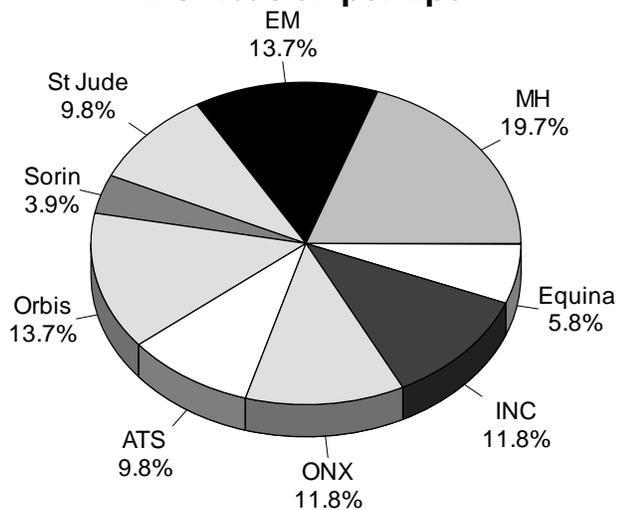
De las prótesis mecánicas que presentaron hemólisis, según la marca de ellas se presentó con mayor frecuencia con las prótesis Medtronic Hall en un 21% de los casos, pero sin valor estadístico significativo entre los grupos ($p=0.154$). Gráfica 8.

Gráfica 8.

PRÓTESIS CON HEMÓLISIS

n:47

Distribución por tipo



El 90% de los pacientes con hemólisis tenían fuga paravalvular contra el 10% en el grupo de los que no tuvieron hemólisis. Lo cual corresponde a lo ya descrito por la literatura, en donde se ha observado que las fugas paravalvulares están fuertemente asociadas a hemólisis mecánica.

En la correlación de hemólisis con la presencia de anemia, se encuentra una sensibilidad de 0.42, especificidad de 0.90, VPP de 0.95, VPN de 0.28.

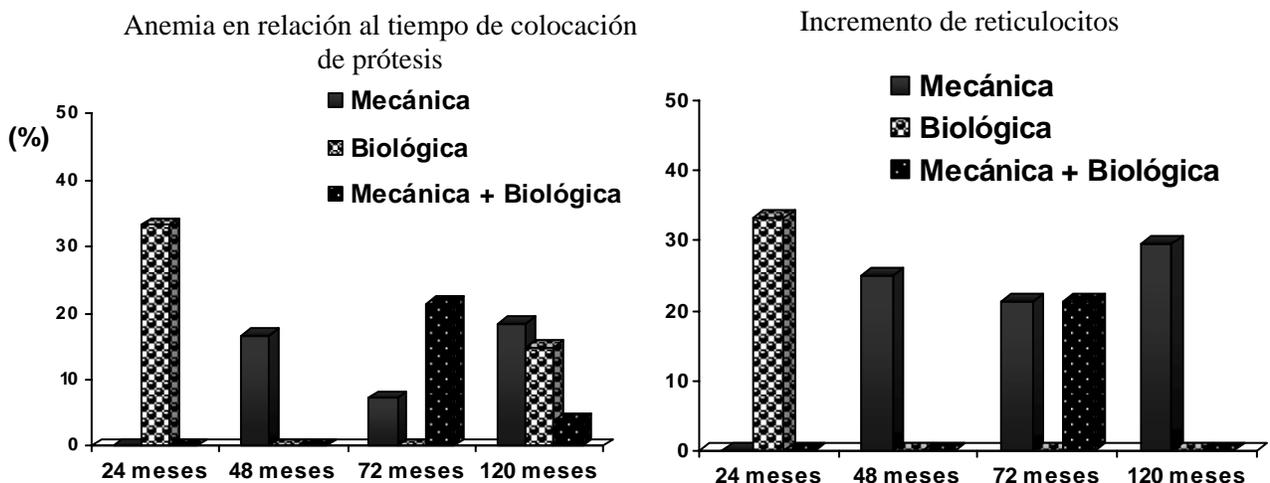
La relación de hemólisis con hipocromía se obtiene: sensibilidad= 0.04; Especificidad= 0.91, VPP= 0.67; VPN= 0.19.

Tabla 8. CARACTERÍSTICAS PROPIAS A LAS PRÓTESIS

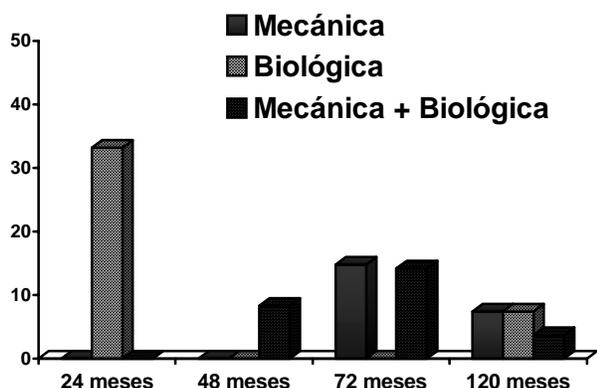
	CON HEMOLISIS n 47	SIN HEMOLISIS n 12	VALOR DE p *
Número de cambio n (%)			
Primero	31 (66)	11 (91.6)	0.199
Segundo	11 (23.4)	1 (8.3)	
Tercero	5 (10.6)	0	
Tipo de Prótesis n (%)			
Mecánica	31 (66)	7 (58.3)	0.277
Biológicas	5 (10.6)	4 (33.3)	
INC	4 (8.5)	1 (8.3)	
Combinadas	7 (14.8)	0	
Marcas de Prótesis n (%)			
Medtronic Hall	10 (21.27)	1 (8.3)	0.154
Edwards Mira	7 (14.8)	4 (33.3)	
St Jude	5 (10.6)	1 (8.3)	
Sorin	2 (4.2)	0	
Orbis	7 (14.8)	1 (8.3)	
ATS	5 (10.6)	0	
ON-X	2 (12.7)	0	
INC	6 (12.7)	1 (8.3)	
Equina	3 (6.3)	2 (16.6)	
Carpentier Edwads	0	1 (8.3)	
Star Edwads	0	1 (8.3)	
Tipo por diseño n (%)			
Un disco	5 (10.6)	1 (2.21)	0.261
Dos discos	33 (70.2)	6 (50)	
Valvas	9 (19.1)	5 (41.6)	
Posición n (%)			
Mitral	20 (42.5)	5 (41.6)	0.048
Aórtica	10 (21.27)	6 (50)	
Pulmonar	0	1 (8.3)	
Mitro-aotico	9 (19.1)	0	
Mitro-tricuspideo	4 (8.5)	0	
Trivalvular	4 (8.5)	0	
Tipo Disfunción n (%)			
Fuga paravalvular	9 (19.1)	1 (8.3)	0.622
Estenosis	6 (12.7)	2 (16.6)	
Otras	1 (2.12)	0	

En relación al tiempo de colocación de la prótesis, se observó que en las mecánicas el marcador de hemólisis más temprano es el descenso de la haptoglobina, que se observa disminuida desde los primeros 24 meses de colocada la prótesis, mientras que a los 72 y 120 meses se encuentran positivos prácticamente todos los marcadores de hemólisis, sin mostrar un valor estadístico significativo en ninguno de ellos. En referencia a la disminución de hemopexina y la presencia de hemosiderina urinaria, se puede observar claramente en la tabla 9 y gráficas 9 que son de aparición tardía lo que está en relación a lo descrito en la literatura en donde se mencionan como marcadores de hemólisis crónica; en éste caso encontramos un valor estadístico significativo ($p=0.014$). Aparentemente las prótesis biológicas en etapas tempranas pueden mostrar datos de hemólisis, lo cual puede estar relacionado con el proceso de endotelización de la prótesis y posteriormente desaparece para observarse en etapas tardías. En el grupo combinado de prótesis mecánica y biológica se observan datos de hemólisis en el periodo de más de 72 meses.

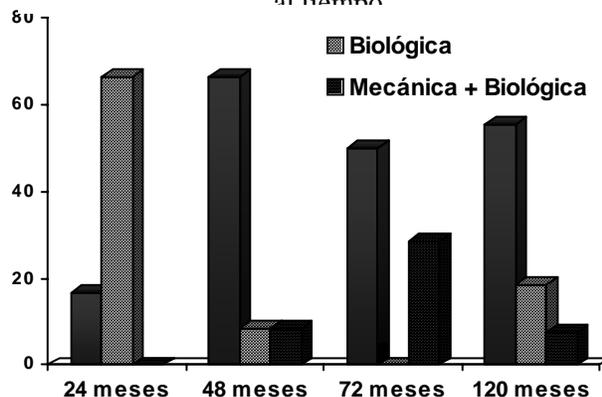
Gráficas 9. Representación de datos de hemólisis en relación al tiempo de colocación de la prótesis.



Incremento de DHL en relación al tiempo



Disminución de Haptoglobina en relación al tiempo



Disminución de Hemopexina en relación al tiempo

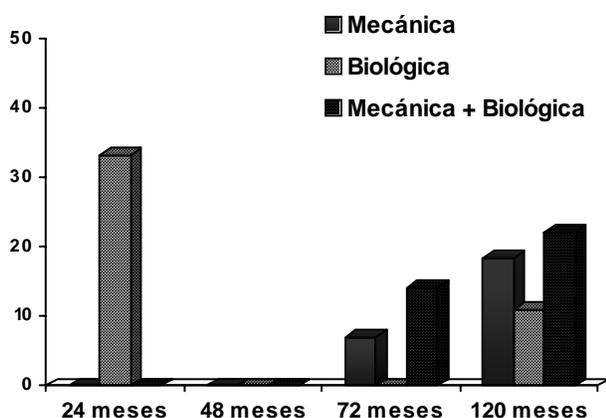


Tabla 9. Marcadores de Hemólisis por tipo de prótesis en relación al tiempo

	24 MESES	48 MESES	72 MESES	120 MESES
MECÁNICAS	n= 6 (%)	n=12 (%)	n=14 (%)	27 (%)
Hemoglobina baja	0	2 (16.6)	1 (7.14)	5 (18.5)
Reticulocitos altos	0	3 (25)	3 (21.4)	8 (29.6)
DHL alta	0	0	2 (14.28)	2 (7.4)
Bilirrubinas altas	0	0	1 (7.14)	4 (14.8)
Haptoglobina baja	1 (16.6)	8 (66.6)	7 (50)	15 (55.5)
Hemopexina baja	0	0	1 (7.14)	5 (18.5)
Hemosiderina urinaria positiva	0	0	3 (21.4)	7 (25.9)
BIOLÓGICAS				
Hemoglobina baja	2 (33.2)	0	0	4 (14.8)
Reticulocitos altos	2 (33.2)	0	0	0
DHL alta	2 (33.2)	0	0	2 (7.4)
Bilirrubinas altas	1 (16.6)	0	0	3 (11.1)
Haptoglobina baja	4 (66.4)	1 (8.3)	0	5 (18.5)
Hemopexina baja	2 (33.2)	0	0	3 (11.1)
Hemosiderina urinaria positiva	0	0	0	2 (7.4)
MECÁNICA + BIOLÓGICA				
Hemoglobina baja	0	0	3 (21.4)	1 (3.7)
Reticulocitos altos	0	0	3 (21.4)	0
DHL alta	0	0	3 (21.4)	0
Bilirrubinas altas	0	1 (8.3)	2 (14.2)	1 (3.7)
Haptoglobina baja	0	0	2 (14.2)	1 (3.7)
Hemopexina baja	0	1 (8.3)	4 (28.5)	2 (7.4)
Hemosiderina urinaria positiva	0	0	2 (14.2)	6 (22.2)
	0	0	3 (21.4)	0

DISCUSION.

La hemólisis intravascular es una de las complicaciones de las prótesis valvulares cardiacas ^{2,3} que en general es subestimada por el médico clínico y por lo tanto poco investigada en nuestros pacientes.

El objetivo de este estudio fue el investigar la frecuencia de hemólisis intravascular en el grupo de pacientes a los que se les ha colocado al menos una prótesis valvular en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” .

Los primeros resultados se hace una descripción general del grupo total de pacientes N=59, de los cuales hay que destacar los más relevantes, como el que la principal causa que motivo al cambio valvular fue la cardiopatía reumática como habría de esperarse ya que es además nuestra principal causa de morbilidad valvular en nuestro medio. En la mayoría de los pacientes fue su primer cambio valvular de su historia cardiovascular. De acuerdo a los criterios utilizados, ya descritos, se encontró un 79% de pacientes con hemólisis intravascular, lo cual es uno de los más altos porcentajes en relación a los reportados en la literatura.^{11,13,15-}

19

De acuerdo a los resultados obtenidos podemos considerar que las características demográficas en cuanto a edad, sexo y enfermedades asociadas; cuando se consideraron por grupos de hemólisis y no hemólisis no se observaron diferencias entre ambos.

La correlación encontrada en 11 pacientes que tuvieron hemólisis definida por niveles bajos de haptoglobina, tuvo además hemopexina baja lo cual nos habla de cronicidad de la hemólisis o gravedad de la misma. De todos los valores de

laboratorio analizados para la detección de hemólisis intravascular, solo se encontró significancia estadística en los niveles de DHL, bilirrubina indirecta, hemopexina y haptoglobina para la detección de hemólisis intravascular o la ausencia de hemólisis. El resto de los valores de laboratorio se pueden encontrar entre parámetros normales o inclusive encontrarse anormales aún en pacientes sin que presenten hemólisis. Hasta el 60% de los pacientes en que se diagnosticó portadores de hemólisis intravascular eran subclínicos, es decir no presentaban alteraciones en los niveles de la fórmula roja o reticulocitos y por lo tanto se encontraban por completo asintomáticos. Es por ello que no debemos esperar que el paciente presente síntomas para pensar en que puedan llegar a tener hemólisis por destrucción mecánica de eritrocitos. Principalmente en aquellos pacientes portadores de mas de una prótesis valvular cardiaca, principalmente los trivalvulares y sobre todo si son prótesis mecánicas o presentan algún tipo de disfunción de las mismas, principalmente fugas paravalvulares o estenosis; en tales casos estamos obligados a descartarles éste diagnóstico.

El hecho de presentar hemólisis subclínica tiene varios significados. Primero, habla de que existe destrucción de eritrocitos en las prótesis, por alguno de los mecanismos que han sido descritos anteriormente^{4,5} Sin embargo, ésta destrucción es compensada adecuadamente por la médula ósea que incrementa la eritropoyesis para mantener cifras normales de hemoglobina, hematócrito y cuenta de eritrocitos en la sangre periférica. De esto resulta que la vida media de los eritrocitos se encuentra disminuida y el funcionamiento de la médula ósea incrementado. Consecuentemente, aumentan las necesidades de hematínicos para mantenerla,

en especial los requerimientos de ácido fólico y hierro. Si se presentan factores que rompan este precario equilibrio, ya sea por incremento en la destrucción o por disminución en la respuesta medular, se hará más evidente la disminución de hemoglobina y hematocrito, con el resultado consecuente de anemia. Una vez instalada ésta, se manifestará por el síndrome clínico correspondiente. El interés radica en que estos síntomas, como son la disnea, la taquicardia y la disminución de la capacidad funcional, podrían confundirse con síntomas de falla cardíaca. Además, la presencia de anemia impone una carga más al corazón.

Por otra parte, la hemólisis crónica causa pérdida urinaria de hierro, que a la larga, si no hay sustitución, conduce a la deficiencia del metal. Esto significa que una anemia hemolítica puede verse agravada por sideropenia, agregando un factor más para el brusco descenso de las cifras de hemoglobina y hematocrito. En tal caso, la importancia que esto tiene para el cardiólogo radica en identificar hasta donde los síntomas se deben a falla cardíaca, anemia o a ambas. Otro punto de interés es identificar oportunamente a los enfermos que pierden hierro por la orina para prevenir agotar las reservas.

Los estudios que fueron realizados están al alcance de nuestra población, en nuestro medio y por lo tanto no hay limitaciones para que el paciente pueda ser estudiado, una vez que la sospecha clínica está fundamentada para realizar dicho escrutinio.

CONCLUSIONES .

La hemólisis intravascular por causa mecánica en pacientes con prótesis valvulares es una complicación poco diagnosticada debido a que el cardiólogo no piensa habitualmente en ella. Sin embargo su prevalencia puede ser muy alta y llegar a causar manifestaciones clínicas graves a los enfermos. Por lo tanto se debe de estudiar y diagnosticar en forma temprana, ya que de ésta forma nuestra intervención será oportuna.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO:

Para poder encontrar valores estadísticos significativos en algunas otras variables que en este estudio no se observaron debido al número de población estudiada, es necesario ampliar la muestra de estudio para establecer valores estadísticos significativos.

APENDICES. Hoja de recolección de datos.

Caso No: _____		
TESIS "HEMOLISIS INTRAVASCULAR CON LAS NUEVAS PROTESIS VALVULARES CARDIACAS" RECOLECCION DE DATOS		
Datos Generales		
Nombre: _____		
Primer apellido	Segundo apellido	Nombre (s)
Registro:	Edad:	Fecha de Nacimiento:
Sexo: <input type="radio"/> Fem <input type="radio"/> Masc	Originario:	
Enfermedades asociadas:		
<input type="radio"/> Diabetes	<input type="radio"/> Cardiopatía Isquemica	
<input type="radio"/> Hipertensión	<input type="radio"/> Enfermedad Reumatologica	
Otra: _____		
Alimentación:		
Carne _____ x semana	Visceras _____ x semana	Leche _____ x semana
Huevos _____ x semana	Pescado _____ x semana	
Información de la Prótesis:		
Fecha de Colocación:		No. Recambio:
Motivo de Colocación:	<input type="radio"/> CRI	<input type="radio"/> SAAF
	<input type="radio"/> Endocarditis	<input type="radio"/> Malf congenitas
	<input type="radio"/> Otras:	
Tipo de prótesis:	<input type="radio"/> Mecanica (1)	<input type="radio"/> Biologica (2)
	<input type="radio"/> INC (3)	
Marca:		
Tipo: <input type="radio"/> Bola	<input type="radio"/> Un disco	<input type="radio"/> Dos discos
<input type="radio"/> Valvas	<input type="radio"/> Otro:	
Posición de prótesis:	<input type="radio"/> Mitral (A)	<input type="radio"/> Aòrtica (B)
	<input type="radio"/> Tricuspidea (C)	<input type="radio"/> Pulmonar (D)
<input type="radio"/> Normofuncional	<input type="radio"/> Disfuncional	
Tipo de Disfuncion:	<input type="radio"/> Dep. Fibrina	<input type="radio"/> Fuga paravalvular
	<input type="radio"/> Panus	<input type="radio"/> Estenosis
	<input type="radio"/> Otras	
Ultimo Ecocardiograma:		
Fecha: _____	Hallazgos: _____	
Trombo intracavitario:	<input type="radio"/> Si	<input type="radio"/> No
Diagnostico: _____		
Ritmo: <input type="radio"/> Sinusal	<input type="radio"/> F.A.	<input type="radio"/> Otro

Ciclos Menstruales Regulares Irregulares
 Cada _____ días Duración _____ días Coagulos Si No
 Toallas sanitarias _____ por día Mancha ropa interior Si No
 Mancha Cama Si No

Manifestaciones Clínicas:

Anemia: Palidez Disnea Palpitaciones Cefalea
 Fatiga facil Claudicación Angina Mareo
 Insomnio Dif. concentracion
 Lengua lisa Depapilada Ragades

Deficiencia de Hierro:

Coiloniquia Oniconialaica Pelo aspero
 Piel seca

Ictericia: Tiempo de evolucion: _____

+ ++ +++
 Flavínica Rubínica Otra

Estudios previos por Anemia: Si No

Diagnostico concluido: _____

Ha recibido Hierro oral: Si No Dosis _____ Tiempo _____
 Hierro IM Si No Cantidad _____ Tiempo _____
 Hierro IV Si No Cantidad _____ Tiempo _____

Resultados de Laboratorio:

Biometría Hemática: Eritrocitos
 Hemoglobina
 Hematocrito
 VCM
 HCM
 CMHC
 ADE

Reticulocitos:

Frotis Esquistocitos
 Anisocitos
 Poiquilocitosis
 Anisocromia
 Hipocromia
 Otros:

Leucocitos Totales: Neutrofilos: Linfocitos:
 Monocitos: Basofilos:
 Eosinofilos Bandas

Plaquetas: VPM: fL

Deshidrogenasa lactica:
Bilirrubina Total: Directa: Indirecta:

Haptoglobina
Hemopexina
Hemosiderina urinaria
Hemoglobina urinaria

Perfil de hierro: Hierro: Cap. Fijación
 Saturación: Ferritina:

Dr. Raul Izaguirre (Tutor de Tesis)

Dra. Ma. Eugenia Ruiz Esparza Dueñas R3C

BIBLIOGRAFIA:

- ¹ Starr A, Edwards ML. Mitral replacement. Clinical experience with a ball valve prótesis. *Ann Surg* 1961;154:726.
- ² Sayed HM, Dacie JV, Handley DA, et al. Haemolytic anemia of mechanical origin after open heart surgery. *Thorax* 1961;16:356-60.
- ³ Tabbara IA. Hemolytic anemias. Diagnosis and management. *Med Clin North Am* 1992;76:649-68.
- ⁴ Piomelli S, Lurinsky G, Wasserman LR. The mechanism of red cell aging. Relationship between cell age and specific gravity evaluated by ultracentrifugation in a discontinuous density gradient. *J Lab Clin Med* 1967;69:659-674.
- ⁵ Lutz HU, et al. Density separation of human red blood cells on self forming Percoll gradients: correlation with cell age. *Biochim Biophys Acta* 1992;1116:1-10.
- ⁶ Chadburn A. The Spleen: anatomy and anatomical function. *Semin Hematol* 2003;37 (1 Suppl 1):13-21.
- ⁷ Brus J, Lewis SM. The haptoglobin content of serum in haemolytic anemias. *Br J Haematol* 1959;5:348-355.
- ⁸ Ucar K. Clinical presentation and management of hemolytic anemia. *Oncology* 2002;16 (9 Suppl 10):163-70.
- ⁹ Rifkind RA. Destruction of injured red cell in vivo. *Am J Med* 1966;41:711-23.
- ¹⁰ Cooper RA, Shattil SJ. Mechanisms of hemolysis. *N Engl J Med* 1971;285:1514-20.
- ¹¹ Dhaliwal G, Cornett P, Tierney L. Haemolytic anemia. *Am Fam Physician* 2004;69:2599-2606.

- ¹² Perez R , Quero C, Herraiz I, Gallego N, Gonzalez C y Quero M. Hemolisis intravascular tras el cierre percutaneo del conducto arterioso. Rev Esp Cardiol 1999; 52:449-450.
- ¹³ Donnelly J y col. Chronic hemolysis following mitral valve replacement. Circulation 1973; 58,823-828.
- ¹⁴ Cellhead I. Serum haptoglobina in case with Starr-Edwards ball valve prostheses. Acta Med Scand 1967;181:321-328.
- ¹⁵ Myers T. Hemolytic anemia associated with heterograft replacement of mitral valve. J Thorac Cardiovasc Surg 1978;76:214-215.
- ¹⁶ Enzehager R, Berenberg J, Cassell P. Microangiopathic hemolytic anemia as the inicial manifestation of porcine valve failure. South Med J 1990;83:912-917.
- ¹⁷ Cheng T, Freeman W, Schaff H, Orszulak T. Mechanism of hemolysis after mitral valve repair: assessment by serial echocardiography. J Am Coll Cardiol 1998;32:717-23.
- ¹⁸ Tumkur S, Prashant M, Bipin R, Jayant K, Nandkinshore A y col. Intravascular hemolisis in patients with normally functioning mechanical heart valve in mitral position. Cardiovasc Surg 2006;22:215-218.
- ¹⁹ Mecozzi G, Milano AD, De Carlo M et al. Intravascular hemolysis in patients with new-generation prosthetic heart valves: A prospective study. J Thorac Cardiovasc Surg 2002;123:550-56.
- ²⁰ Myhre E, Rasmussen K, Andersen A. FERUM lactic deshidrogenase activity in patients with prosthetic Herat valve. A parameter of intravascular hemolysis. Am Heart J 1970;80:463-468.