

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

EFICACIA DE LA HIDROXIUREA EN LA DISMINUCION DE CRISIS  
DOLOROSA EN PACIENTES CON ANEMIA DE CELULAS FALCIFORME  
ASISTIDO A LA CONSULTA DE HEMATOLOGIA EN EL HOSPITAL DR.  
SALVADOR BIENVENIDO GAUTIER EN LOS AÑOS 2018- JUNIO 2020.



Tesis de posgrado para optar por el título de especialista en:  
**HEMATOLOGÍA MÉDICA**

Sustentante:

Dra. Esterlyn Altagracia Fernández Luciano

Asesores:

Dra. Claridania Rodríguez Berroa

Dra. Denis Díaz

Los conceptos emitidos en la presente  
Tesis de pos grado son de la exclusiva  
Responsabilidad de la sustentante.

Distrito Nacional: septiembre 2020

## **CONTENIDO.**

Agradecimientos

Dedicatorias

Resumen

Abstract

I. Introducción	1
I.1. Antecedentes	3
I.2. Justificación	5
II. Planteamiento del problema	7
III. Objetivos	9
III.1. General	9
III.2. Específicos	9
IV. Marco teórico	10
IV.1. Anemia de Células Falciformes	10
IV.1.1. Historia	10
IV.2. Definición	10
IV.3. Genética	12
IV.4. Patogénesis	13
IV.5. Fisiopatología	15
IV.6. Manifestaciones clínicas	17
IV.7. Clasificación	18
IV.8. Epidemiología	19
IV.9. Complicaciones	20
IV.10. Diagnóstico	23
IV.11. Manejo	24
IV.12. Compromiso cardiovascular en anemia de células falciformes	25
IV.13. Tratamiento	26
IV.2. Hidroxiurea	28
IV.2.1. Características de la Hidroxiurea	30
IV.2.2. Dosis utilizadas de Hidroxiurea	30
IV.3. El dolor	31

IV.3.1. Tipos de dolor	32
IV.3.2. Valoración clínica del dolor	33
V. Operacionalización de las variables	34
VI. Material y Métodos	36
VI.1. Tipo de estudio	36
VI.2. Demarcación geográfica	36
VI.3. Universo	36
VI.4. Muestra	36
VI.5. Criterios	37
VI.5.1. De inclusión	37
VI.5.2. De exclusión	37
VI.6. Instrumento de recolección de datos	37
VI.7. Procedimiento	37
VI.8. Tabulación	37
VI.9. Análisis	38
VI.10. Aspectos éticos	38
VII. Resultados	39
VIII. Discusión	47
IX. Conclusiones	49
X. Recomendaciones.	50
XI. Referencias	51
XII Anexos	56
XII.1. Cronogramas	56
XII.2 Instrumento de recolección de datos	57
XII.3. Costos y recursos	58
XII.4. Evaluación	59

## **AGRADECIMIENTOS**

### **A Dios**

Por hacer realidad este sueño anhelado y permitirme superar cada una de las adversidades que se presentaron durante el trayecto del camino, estoy consciente que sin tu gracia y tu bendición nada de esto sería posible.

### **A la asesora Dra. Denis Díaz.**

Por haber colaborado en la realización del presente trabajo de investigación y por su apoyo incansable y constante en estos dos años de formación. por su asesoría, estar siempre dispuesta en todo momento en mi formación, gracias por ser guía y sostén.

Por último deseo dedicar este momento tan importante e inolvidable, a mi misma por no dejarme vencer ya que ocasiones tuve momentos de debilidad de desesperación pero el principal obstáculo se encuentra dentro de uno,

La sustentante.

## **DEDICATORIAS**

### **A Dios**

Por haberme brindado la salud, fortaleza y valentía a lo largo de este trayecto lleno de aprendizaje y experiencia personal en mi vida además que me mantuvo firme a pesar de los obstáculos que se enfrentaba día a día. Gracia por tu fidelidad, su infinito amor y misericordia y enseñarme el verdadero sentido de la profesión.

### **A mi Padre Pedro Pablo Fernández) Inmemoriam.**

No esta físicamente pero si espiritualmente la cual ha sido un guía espiritual en mi vida me ha dado la fuerza y la valentía para lograr mis metas trazada.

### **A mi Madre Marcelina Luciano**

Por su apoyo condicional en cada momento de mi vida por los valores inculcado y por haberme dado la oportunidad tener una excelente educación pero sobre todo por ser un excelente ejemplo a seguir.

### **A mi Esposo Jhonny Castillo**

Pues siendo la mayor motivación en mi vida encaminado al éxito. Le agradezco por su apoyo incondicional en los momentos más difícil de este largo trayecto la cual ha estado presente en todos momentos. No solo para el desarrollo en mi carrera sino también para mi vida eres mi inspiración.

### **A mis Hermanos Maoly y Pedro Pablo**

Por ser parte importante en este trayecto y en mi vida la cual representa la unión familiar.

### **A Mis Maestro: Dra. Esmedalys Romero, Dr. Cesar Matos y la Dra. Minerva Cornelio**

Le agradezco la confianza su apoyo y dedicación por haber compartido conmigo sus conocimientos y enseñanza.

**A mis compañera Jheimy amparo y Amaya Henriquez**

Por haber sido una excelente compañera. Por haberme tenido la paciencia necesaria y por mantenernos a seguir adelante en los momentos de desesperación y sobre todo por hacerme de mi su familia.

**A la Dra. Martha Pérez y Dra. Javiela Tejada**

Por su incondicional apoyo y en mi formación profesional y personal por ser un ejemplo a seguir en ámbito profesional, de integridad y honestidad .por haberme permitido la confianza, apoyo y dedicación de su tiempo por haber compartido conmigo el don de la enseñanza.

Finalmente, a esas personas que vas conociendo y con el tiempo se convierte en tu compañía, ejemplo y referencia que siempre estuvieron hay para mi: Dra. Catherine Muzo, Marlenis Álvarez y Franlina Fernández. Gracias por alegrarse con mis logros.

Dra. Esterlyn Altagracia Fernández Luciano

## **RESUMEN**

Se realizó un estudio observacional, y transversal con recolección de datos prospectivo, con el objetivo de determinar eficacia de la hidroxiurea en la disminución de crisis dolorosa en pacientes con anemia de células falciforme asistido a la consulta de hepatología en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier en los años 2018- junio 2020. El 48 por ciento de los pacientes tenían una edad entre 17 a 25 años, el 56 por ciento de los pacientes eran del sexo femenino, el 80 por ciento de los hábitos tóxicos presentados por los pacientes fue el café, el 100 por ciento de los pacientes fueron diagnosticados con anemia de células falciforme, el 88 por ciento de la dosis de la hidroxiurea utilizada en los pacientes fue de 1 a 1.5g, el 40 por ciento tuvo un tiempo de uso menor de un año, el 32 por ciento 1 años, el 36 por ciento de los pacientes tuvieron un porcentaje de hbss en el electroforesis de hemoglobina capilar entre 90 a 99%, los pacientes presentaron un promedio de un 13.0 por ciento en los niveles de hemoglobinas, los hematocritos tuvieron un valor promedio de un 27.0 por ciento y el vcm tuvo un valor promedio de un 88.9 por ciento.

**Palabras clave:** eficacia, hidroxiurea, disminucion, crisis dolorosa, anemia, celulas falciforme.

## **ABSTRACT**

An observational, cross-sectional study with prospective data collection was carried out, with the aim of determining the efficacy of hydroxyurea in reducing pain crisis in patients with sickle cell anemia attended the hepatology consultation at Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier in the years 2018- June 2020. 48 percent of the patients were between 17 and 25 years old, 56 percent of the patients were female, 80 percent of the toxic habits presented by the patients was the coffee, 100 percent of patients were diagnosed with sickle cell anemia, 88 percent of the hydroxyurea dose used in patients was 1 to 1.5g, 40 percent had a usage time of less than one year, 32 percent 1 year, 36 percent of the patients had a percentage of hbss in the capillary hemoglobin electrophoresis between 90 to 99%, the patients presented an average of 13.0 percent In terms of hemoglobin levels, hematocrits had an average value of 27.0 percent and the vcm had an average value of 88.9 percent.

**Key words:** efficacy, hydroxyurea, decrease, pain crisis, anemia, sickle cell.

## I. INTRODUCCIÓN

Las hemoglobinopatías hereditarias recesivas son producidas por alteraciones de la globina debido a mutaciones genéticas, que pueden ocasionar: modificaciones de la estructura molecular de la hemoglobina (enfermedad por HbS, HbC y otras), disminución de la síntesis de una cadena globínica normal (talasemias) y la coexistencia de ambas (hemoglobinopatías talasémicas).<sup>1</sup>

Cerca de 250 millones de habitantes (4,5% de la población mundial) son portadores de un gen potencialmente patológico. Cada año cerca de 300.000 infantes nacen con una hemoglobinopatía mayor. Estuvieron originalmente confinados a los trópicos y subtrópicos, pero debido al incremento de la migración han aparecido en muchas otras áreas.<sup>2</sup>

En las Américas, la prevalencia de anemias hereditarias es alta en los países caribeños franco y angloparlantes, así como en Cuba, Costa Rica, Guatemala y Brasil. Todos estos países con una población de raza negra significativa. Sin embargo, también se han reportado series en Argentina, que tiene una población negra minoritaria.<sup>3</sup>

En Colombia, un estudio de 100 muestras sanguíneas encontró hemoglobinas anormales en 8, de los cuales 5 correspondieron a Hb A/S y 3 a Hb A/C y no hubo Hb homocigota ni otras.<sup>4</sup>

La crisis vaso-oclusiva o crisis de células falciformes, es iniciada y sostenida por las interacciones entre las células falciformes, células endoteliales y los componentes del plasma. Una oclusión de vasos sanguíneos es responsable de una gran variedad de complicaciones clínicas de la enfermedad de células falciformes, que incluye los síndromes de dolor, accidente cerebrovascular, úlceras en las piernas, el aborto espontáneo y la insuficiencia renal.

El dolor agudo en pacientes con enfermedad de células falciformes es causado por una lesión del tejido isquémico que resulta de la oclusión de lechos microvasculares, por hematíes falciformes durante una crisis aguda. El dolor crónico se produce debido a la destrucción de los huesos, articulaciones y órganos viscerales como consecuencia de las crisis recurrentes.<sup>5</sup>

El dolor agudo de la oclusión microvascular explica las visitas a las salas de emergencia y las hospitalizaciones en pacientes con enfermedad de células falciformes, producto de obstrucción de los resultados del flujo sanguíneo regional, hipoxemia y la acidosis, la creación de un patrón recurrente de células falciformes más, lesión de los tejidos y dolor. Se cree que el dolor intenso es causado por la presión intramedular aumentada, especialmente en las zonas articulares-yuxtaposición de los huesos largos, secundaria a una respuesta inflamatoria aguda, a la necrosis vascular de la médula ósea por eritrocitos falciformes.<sup>6</sup> El dolor también puede ocurrir debido a la participación del periostio o de tejidos blandos periarticulares de las articulaciones.

La enfermedad de células falciformes, que afecta a unas 100000 personas en los Estados Unidos, disminuye la esperanza de vida en 25 a 30 años y causa gran morbilidad. Se trata de un grupo de trastornos caracterizados por la alteración de los eritrocitos cuando son desoxigenados debido a una mutación en el gen globina B de la hemoglobina. Los hematíes enfermos obstruyen los vasos sanguíneos y perturban la función de las células endoteliales, dando lugar a hipoxia tisular y complicaciones clínicas.

Estos eritrocitos tienen un corto periodo de vida, generando anemia y liberan de hemoglobina a la circulación, lo que también es perjudicial para el endotelio. Los pacientes con enfermedad de células falciformes tienen episodios crónicos de dolor y la calidad de vida les disminuye notablemente. Complicaciones potencialmente mortales incluyen el síndrome torácico agudo y accidentes cerebrovasculares. La hidroxiurea sigue siendo el único principio para tratar el mal, a pesar de que repetidas transfusiones de glóbulos rojos pueden disminuir la gravedad de la enfermedad hematopoyética y el trasplante de células madre podría curarla.<sup>7</sup>

La eficacia de la hidroxiurea en el tratamiento de la anemia de células falciformes se atribuye generalmente a su capacidad para aumentar la hemoglobina fetal. Sin embargo, los mecanismos por los cuales esto ocurre no están claros.

En el único ensayo aleatorio, el nivel de hemoglobina fue superior con hidroxiurea respecto a placebo después de 2 años (diferencia, 6 g/L), al igual que la hemoglobina fetal (diferencia absoluta, 3.2%). El número promedio de crisis dolorosas fue de un

44 por ciento más bajo que en el grupo placebo. En 12 estudios observacionales se informó de un aumento relativo de hemoglobina fetal de 4 por ciento a un 20 por ciento y una reducción relativa de crisis de 68 por ciento a 84 por ciento. Los ingresos hospitalarios se redujeron entre un 18 por ciento y un 32 por ciento. La evidencia sugiere que la hidroxiurea puede perjudicar la espermatogénesis. También se indica que el medicamento en adultos no se asoció con leucemia. Del mismo modo, se sugiere que no existiría asociación entre la hidroxiurea y las úlceras de pierna, y es insuficiente la información para estimar el riesgo de tumores de piel, aunque estos resultados pueden atribuirse a la hidroxiurea en otras condiciones.

### I.1. Antecedentes

Barraza Jonathan, Guzmán Arturo, Vargas Roberto (2014) realizaron un estudio con el objetivo de determinar la eficacia de la hidroxiurea versus ácido fólico en la disminución de la frecuencia de crisis dolorosas en pacientes con anemia de células falciformes. Materiales y Métodos: Estudio analítico de cohorte, en 80 pacientes que presentaron al menos 3 crisis dolorosas durante el último año previo a la consulta, se incluyeron en el grupo 1 aquellos en quienes se ordenó esquema de hidroxiurea a dosis de 500 mg v.o cada 12 horas (aprox 15 mg/kg/día) (40 pacientes) y, en el grupo 2 aquellos bajo esquema de ácido fólico 1 mg v.o/día (40 pacientes); se les realizó valoración clínica mediante evaluación de presentación de crisis dolorosas y de paraclínicos al inicio del esquema terapéutico, y durante los controles a los 6 y 12 meses. En el sexo masculino se observó una prevalencia de 62,5% en el grupo 1, y 67,5% en el grupo 2; la edad del grupo 1 fue de  $25,8 \pm 5,6$  años y de  $26,1 \pm 6,0$  años, en el grupo 2; el promedio de crisis dolorosas al ingreso en el grupo 1 fue de  $5,5 \pm 0,8$  y en la visita control disminuyó a  $1,5 \pm 1,6$  crisis; en el grupo 2 el promedio al ingreso fue de  $4,7 \pm 0,8$  crisis y en la visita control de  $4,3 \pm 1,0$  crisis.<sup>8</sup>

Nevitt Sarah J , Jones Ashley P , Howard Jo, (2017) realizaron un estudio con el objetivo de determinar la eficacia de la hidroxiurea. Cuatro estudios (577 adultos y niños con HbSS o HbS $\beta$ tal) compararon hidroxiurea con placebo; tres reclutaron sólo a pacientes con enfermedad grave y uno reclutó a pacientes con enfermedad de todas las gravedades. Hubo mejorías estadísticamente significativas en cuanto a la

modificación del dolor (con el uso de medidas como frecuencia, duración, intensidad de las crisis de dolor, ingresos hospitalarios y uso de opiáceos), las medidas de hemoglobina fetal y los recuentos de neutrófilos y, menos eventos de síndrome de tórax agudo y transfusiones de sangre en los grupos de hidroxiurea. No hubo diferencias estadísticamente significativas consistentes en cuanto a la calidad de vida y los eventos adversos (incluidos los eventos graves o potencialmente mortales). Durante los estudios ocurrieron siete muertes, pero las tasas por grupo de tratamiento no fueron significativamente diferentes desde el punto de vista estadístico.<sup>9</sup>

Nevitt Sarah J , Jones Ashley P , Howard Jo, (2017) .El estudio final (44 adultos y niños con HbSC) comparó regímenes de tratamiento con y sin hidroxiurea, y encontró mejorías estadísticamente significativas en cuanto a las medidas de hemoglobina fetal, pero no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los eventos adversos (incluidos los eventos graves o potencialmente mortales). Ningún participante murió en ninguno de estos estudios y no se informaron otros resultados relevantes para la revisión. La calidad de la evidencia de las dos comparaciones anteriores se consideró muy baja debido al número limitado de participantes, la falta de poder estadístico (ya que ambos estudios finalizaron temprano con aproximadamente sólo el 20% del tamaño de la muestra proyectado reclutado) y la falta de aplicabilidad a todos los grupos etarios y genotipos.<sup>10</sup>

Toala Olivo Yalitz Del Rocio (2018) realizaron un estudio En el Ecuador; según las cifras del Instituto Nacional de estadística y censo (INEC2012) se estima que en el país hay 1 '041.559 habitantes afroecuatorianos que residen en las ciudades de Guayaquil, Esmeralda, Imbabura, Carchi y que dentro de esta población hay 166.649 casos reportados con anemia de células falciforme. Además, se realizó un estudio cohorte donde se estimó que la prevalencia, comprendida entre el año 2000 al 2013 fue (De aproximadamente uno de cada 12400 pacientes pediátricos que acude a la emergencia del C) hospital Icaza Bustamante en la ciudad de Guayaquil, con anemia falciforme; y que el 56,93 % de los casos corresponde al género masculino. El presente trabajo de investigación tiene como objetivos los riesgos y beneficios de la hidroxiurea en la prevención de crisis hemolítica en los niños con drepanocitosis

atendidos en el hospital Francisco Icaza Bustamante, periodo 2014-2017. Metodología y población se aplicó un estudio de enfoque cuantitativo, no experimental, de corte transversal y retrospectivo tomando en consideración las bases de datos C) de 120 niños con anemia drepanocítica, obteniendo como resultados el grupo etario de mayor porcentaje, 53% de sexo masculino y el 47% del sexo femenino. Los rangos en relación con la estancia hospitalaria en el 2014 -2015 de ingreso fue 37% a 29% menos de dos meses mientras que en mayor de 4 meses los ingresos fueron 2016 a 2017 fue 3% a 2% lo que nos indica que se está obteniendo mejor resultados preventivos con la hidroxiurea prologando el periodo de tiempo hospitalario, disminuyendo los reingresos por transfusiones sanguíneas y las complicaciones de la misma.<sup>11</sup>

## I.2. Justificación

El gran problema que se ha podido observar alrededor del mundo sobre las crisis dolorosa en los pacientes con anemia falciforme y sus consecuencias ha motivado a realizar este estudio con una población especial.

La crisis dolorosa es la complicación aguda más común en pacientes con anemia falciforme, y es importante saber que la recurrencia de estas crisis tiene un impacto negativo en la calidad de vida del paciente tales como largos periodos de hospitalización, terapias transfusionales o uso continuo de fármacos tipo analgésicos y los efectos adversos que estos conllevan.

En la actualidad, se encuentran en investigación, una serie de estrategias genéticas con el propósito de tratar la anemia y disminuir la formación de drepanocitos. La terapia génica aún se encuentra en fase experimental, y tiene un potencial de dar origen a un tratamiento curativo.

A pesar de tener tratamientos actuales eficaces y terapias que están en fase de investigación encaminadas a tratar las crisis dolorosa, estas siguen afectando la vida diaria en el paciente que padece anemia falciforme, por lo que evitando los factores desencadenantes se puede evitar la aparición de crisis dolorosa recurrentes.

La evidencia indica que es probable que la Hidroxiurea sea efectiva a corto plazo para reducir la frecuencia de episodios dolorosos y elevar los niveles de hemoglobina

fetal en la sangre de los pacientes con ACF. También es probable que la Hidroxiurea sea efectiva para prevenir los primeros accidentes cerebrovasculares en los pacientes con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular y no parece asociarse con un aumento de ningún efecto secundario (incluidos los efectos secundarios graves y potencialmente mortales).

En la actualidad no hay mucha evidencia sobre si la Hidroxiurea es beneficiosa durante un período prolongado, cuál es la mejor dosis que se debe tomar, o si el tratamiento provoca algún efecto secundario grave o a largo plazo.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El problema clínico más frecuente es el dolor, origen de más del 90 por ciento de los ingresos hospitalarios agudos y morbilidad significativa en la comunidad. Si bien el 13 por ciento muere antes de los 20 años de edad en el mundo desarrollado, la supervivencia mediana para la anemia de células falciformes homocigotos (SS) es de 42 años en los hombres, y 46 años en las mujeres, Para quienes heredan el gen drepanocítico de un progenitor y otra variante del gen de hemoglobina del otro progenitor, como la hemoglobina C (SC) es 60 años y 68 años respectivamente.<sup>12</sup>

La muerte generalmente asociada con la anemia de células falciformes se produce por insuficiencia orgánica crónica causada por el proceso falciforme, o como resultado de un evento catastrófico agudo, como el accidente cerebrovascular, el síndrome torácico agudo falciforme, el secuestro esplénico u otras complicaciones.<sup>13</sup>

Los datos epidemiológicos indican que un 5.2 por ciento de los pacientes con enfermedad de células falciformes tienen entre 3 y 10 episodios de dolor intenso cada año; en la mayoría de los pacientes, una crisis de dolor se resuelve en cinco a siete días; una crisis grave puede causar un dolor que persiste durante semanas o meses; la frecuencia, gravedad, localización y duración de las crisis de dolor pueden variar considerablemente, incluso dentro de un subtipo específico de la enfermedad, que influye directamente en la percepción de la gravedad de la enfermedad.<sup>14</sup>

El tratamiento actual de la enfermedad de células falciformes apunta tanto a la prevención (incluida la profilaxis neumocócica) como a los factores que precipitan la crisis (como la deshidratación, la infección y los resfriados), con tratamiento sintomático de la crisis de dolor cuando ocurre, incluida la analgesia adecuada, los antibióticos apropiados, la rehidratación y el uso prudente de la transfusión sanguínea.<sup>15</sup>

La Hidroxiurea es un fármaco oral relativamente económico pero se requiere la monitorización frecuente del recuento sanguíneo del paciente. Además, hay efectos secundarios reconocidos, como las citopenias (recuentos bajos de leucocitos o plaquetas), y ocasionalmente las náuseas, del mismo modo que cualquier fármaco de quimioterapia. Un estudio base sobre la efectividad de la hidroxiurea en la disminución de las crisis dolorosas, mostró que al ingresar los pacientes presentaban

una media de  $4,5 \pm 1,2$  de crisis dolorosas. Posteriormente al año de esquema, la media de las crisis dolorosas fue de  $2,5 \pm 0,7$  (OR= 0,04; IC= 0,006 – 0,26; valor de  $p= 0,0001$ ). Sin embargo, estos resultados fueron controversiales debido a la no utilización de un grupo control. Este estudio pretende aclarar la controversia científica en cuanto a la eficacia y seguridad de la terapia con Hidroxiurea, trayendo beneficios directos sobre pacientes y personal tratante. Por esto se planteó como objetivo determinar la eficacia de la Hidroxiurea versus Ácido Fólico en la disminución de la frecuencia de crisis dolorosas en pacientes con anemia de células falciformes.<sup>16</sup>

Un episodio de crisis dolorosa, recae en un paciente que por un periodo de tiempo indeterminado estará incapacitado tanto física como mentalmente, lo que impide que se desarrolle en su diario vivir. Para prevenir este tipo de crisis es importante conocer los factores desencadenantes, por lo cual nos planteamos la siguiente pregunta: ¿Cuál es la eficacia de la Hidroxiurea en la disminución de crisis dolorosa en pacientes con anemia de células falciforme asistido a la consulta de Hematología en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier en los años 2018- junio 2020?

### **III. OBJETIVOS**

#### **III.1 General**

1. Determinar la eficacia de la Hidroxiurea en la disminución de crisis dolorosa en pacientes con anemia de células falciforme asistido a la consulta de hepatología en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier en los años 2018-junio 2020.

#### **III.2. Específicos**

1. Determinar la edad de los pacientes manejados con hidroxiruea en la disminución de crisis dolorosa.
2. Identificar el sexo de los pacientes manejados con hidroxiruea en la disminución de crisis dolorosa.
3. Establecer la crisis dolorosa previa al esquema terapéutico.
4. Valorar la crisis dolorosa al año de aplicación del esquema terapéutico.
5. Determinar el comportamiento de los parámetros al ingreso y durante los controles.
6. Identificar efectos adversos.

## **IV. MARCO TEÓRICO**

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

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

La primera vez que se observó el eritrocito falciforme fue en 1910 por James Herrick en un frotis de sangre periférica de un estudiante negro procedente de Grenada, el cual murió a los 32 años a causa de una neumonía. Debido a la forma anormal de los eritrocitos, Herrick utilizó por primera vez el término enfermedad falciforme. En el año 1917 Víctor Ennel, por primera vez usó el término “anemia de células falciforme, sobre la base del descubrimiento de Herrick, notando que la formación de esta célula tenía lugar tanto en paciente no anémicos como en los que padecía anemia muy grave.<sup>17</sup>

Más tarde Hahn y Gillespie, en 1927, descubrieron que la formación de los eritrocitos estaba relacionado con el estado de oxigenación de la hemoglobina en el desempeño de su función, pudiendo provocarla saturando de dióxido de carbono una suspensión eritocitaria y que su forma era reversible. En 1947, James Neel, postuló la hipótesis de herencia autosómica recesiva para la anemia falciforme, publicado en 1992 en la revista *Medicine*.<sup>17</sup>

Dos años después confirmó la hipótesis en la revista *Science*; tras estudiar 21 familias de niños con anemia falciforme, de manera que los individuos eran homocigotos recesivos y los individuos aparentemente sanos, que presentaban glóbulos rojos falciformes y normales, eran heterocigotos y portadores de la enfermedad. Desde mediados del siglo XX, hasta la actualidad se busca tratamientos y curas eficaces de las células falciformes. En 1980, se encontró una probable cura mediante el trasplante de médula ósea, que sustituya la célula anormal con células normales. En 1995, los investigadores descubrieron el medicamento “hidroxiurea”, que con este se podría disminuir el dolor.<sup>17</sup>

#### **IV.2. Definición**

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

la que se muestran ambos Hb A y Hb S. en gran parte es asintomática. La anemia de células falciforme se refiere al estado homocigoto de Hb S y por lo general produce más grave de la enfermedad que se manifiesta como una anemia hemolítica crónica. La anemia falciforme o drepanocitosis es la formación anormal de los glóbulos rojos de su cuerpo tiene forma de una Hoz y los glóbulos son rígidos que bloquean la circulación de sangre. Lo cual causa dolor, infecciones y a veces, daños a los órganos y accidentes cerebrovasculares.<sup>17</sup>

La anemia falciforme (SCD) Es una afección hereditaria de la sangre, las personas con SCD tienen hemoglobina anormal o falciforme, lo que impide que lleven oxígeno al resto del cuerpo. Lo que causa episodios de dolor y al pasar el tiempo, la falta de oxígeno daña los órganos, especialmente el bazo, el cerebro, los pulmones, los riñones y también causa anemia.<sup>18</sup>

Es la hemoglobinopatía estructural más frecuente en Ecuador, de carácter autosómico recesivo, que cursa con anemia hemolítica, la oclusión vascular y el daño crónico de los órganos, son el resultado de una combinación dinámica de alteraciones en la estructura y función de la hemoglobina, de la integridad de la membrana del hematíe, de su densidad y adhesión al endotelio vascular, del tono vascular en la microcirculación, de mediadores de la inflamación y de factores de la coagulación. Se conoce que la anemia hemolítica participa activamente en el proceso de oclusión vascular y que es la causa del aumento de la bilirrubina indirecta, de la deshidrogenasa láctica (LDH) y de los reticulocitos durante la crisis vaso-oclusiva.

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

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

Los individuos homocigotos (HbCC) presentan una anemia hemolítica de leve a moderada; el cuadro clínico se debe a que la HbC induce deshidratación del eritrocito y formación intracelular de cristales. Los dobles heterocigotos SC sufren de anemia grave pero más leve que la anemia falciforme. De acuerdo a la OMS la estrategia más rentable para reducir la carga de hemoglobinopatías consiste en combinar el tratamiento con programas de prevención. El propósito de la detección temprana de hemoglobinopatías es la de identificar desórdenes clínicamente importantes y proveer asesoramiento genético, educación y cuidados especiales antes de que se establezcan los síntomas clínicos con el fin de mejorar la calidad de vida y disminuir la mortalidad.<sup>19</sup>

#### IV.3. Genética

La drepanocitosis es la hemoglobinopatía estructural más estudiada y frecuente, sobre todo en pacientes de etnia negra. Lo característico de esta enfermedad es la presencia de hemoglobina S, que es poco soluble y aumenta la tendencia hacia precipitaciones de polímero o fibrilares que facilita la formación de zonas isquémicas en diferentes órganos.

La hemoglobina se encuentra compuesta por cuatro cadenas de globina y cuatro núcleos de hemo. En el glóbulo rojo se encuentran 3 tipos de hemoglobina que se determinan mediante electroforesis. La A (Hb A) o adulta que es  $\alpha_2\beta_2$  que se le atribuye al 95 a 98 por ciento, la hemoglobina A2 conformada por  $\alpha_2\delta_2$  que es el 2 al 3 por ciento, y la hemoglobina F o fetal ( $\alpha_2\gamma_2$ ) que va disminuyendo desde el nacimiento hasta los 6 meses alcanzando un 1% de la Hb en el adulto.<sup>1,20</sup>

La hemoglobina de tipo A, está conformada por dos cadenas alfa y dos cadenas beta, por ello su determinación como  $\alpha_2\beta_2$ , siendo esta la mayoritaria en la vida

adulta. Los genes encargados de la formación y estructura de estas cadenas se encuentran en el cromosoma 16 (para los alfa) y cromosoma 11 (demás cadenas). La alteración de las cadenas de globina puede generar enfermedades vinculadas al defecto en la síntesis o producción de cadenas anormales, las primeras se conocen como talasemias y las segundas como hemoglobinopatías.<sup>1</sup>

La Anemia Falciforme se caracteriza por un cambio del ácido glutámico a valina en el cromosoma 11 dando como resultado una mutación en el cordón 6 de la beta globina denominándose hemoglobina S. Los homocigotos para esta mutación son los HbS y corresponden al 60-65 por ciento de los que muestran los síntomas. Existen tipos de afecciones con hemoglobina S los llamados portadores que son Heterocigotos para Hemoglobina S (Hb AS), los de sintomatología intermedia que son los heterocigotos de hemoglobina S y C, y los homocigotos para la hemoglobina S que presentan graves manifestaciones clínicas.<sup>1,20,21</sup>

#### IV.4. Patogénesis

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

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

El mecanismo exacto que explique el infarto de miocardio aún se desconoce, pero se cree que es consecuencia de la conjugación de múltiples factores, entre ellos la anemia, los efectos reológicos y morfológicos de las células falciformes y la anomalía funcional plaquetaria.<sup>23</sup>

La anemia y la hipoxia secundaria conducen a isquemia miocárdica por reducción en la oxigenación, aunque también por anomalías en la microvasculatura miocárdica, específicamente la displasia fibromuscular de los pequeños vasos coronarios presente en pacientes con anemia de células falciformes.<sup>23</sup>

El proceso de producción de células falciformes lleva a oclusión vascular, hipoxia tisular subsecuente y daño por reperfusión, que conducen a inflamación y daño endotelial, proceso que se ve agravado por la tendencia de las células falciformes a adherirse al endotelio en sitios de alto flujo y turbulencia. Dichos factores reológicos de viscosidad alterada, poca flexibilidad y aglomeración de hematíes causan mayor obstrucción vascular coronaria, isquemia e infarto. Adicionalmente, la lesión mecánica crónica a las células endoteliales debida a la rigidez eritrocitaria puede desencadenar un ataque autoinmunitario endotelial y perpetuar un círculo vicioso de daño.<sup>24</sup>

Cuando se produce injuria por isquemia-reperfusión se activa la enzima xantina oxidasa, que conduce a la producción de radicales libres, los cuales estimulan el proceso de estrés oxidativo en las células endoteliales y al mismo tiempo inducen expresión de moléculas de adhesión, como moléculas de adhesión vascular (VCAM), moléculas de adhesión intercelular (ICAM), selectina-P y selectina-E. De otro lado, la activación plaquetaria libera ADP, moléculas adhesivas, como selectina-P, trombospondina, fibrinógeno y factor de Von Willebrand, así como factores de coagulación y crecimiento.<sup>24</sup>

En pacientes con anemia de células falciformes se han encontrado niveles circulantes de diversos marcadores de activación plaquetaria. Es así como el tromboxano liberado de las plaquetas, desempeña un papel importante al inducir al vasoespasmo, fenómeno que induce un fenotipo inflamatorio y de mayor adhesión de hematíes falciformes al endotelio.<sup>24</sup>

Por otra parte, la elevación de los niveles de homocisteína se considera como un factor de riesgo bien establecido para trombosis venosa y arterioesclerosis. De igual forma, el riesgo cardiovascular incrementado asociado a la hiperhomocistinemia se ha relacionado estrechamente con la disfunción de las células endoteliales inducida

por la homocisteína, al tiempo que esta ejerce una acción tóxica directa en los vasos sanguíneos.<sup>24</sup>

Uno de los mecanismos mejor estudiados es la interferencia que tiene la homocisteína con la síntesis de endotelina-1, péptido vasoactivo sintetizado por las mismas células endoteliales que, además de regular el tono vasomotor, limita la activación inflamatoria y mantiene a la superficie endotelial en estado no trombótico. También se asocia con el incremento del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), estimula la proliferación de las células del músculo liso vascular y promueve la oxidación del colesterol LDL debido a la presencia de sus compuestos sulfhidrilo, contribuyendo de esta forma al desarrollo de aterosclerosis.<sup>25</sup>

Se han encontrado concentraciones plasmáticas de homocisteína elevadas en pacientes con anemia de células falciformes, y aun mucho más altas si tenían historia de episodio isquémico cerebral comparado con aquellos sin este antecedente. La causa de la hiperhomocisteinemia no es clara. Algunos autores creen que puede estar relacionada con deficiencia de ácido fólico.<sup>25</sup>

#### IV.5. Fisiopatología

La disminución de la producción de cadenas beta es más frecuente en zonas europeas y del mediterráneo, mientras que la afectación de la cadena alfa se ve en regiones orientales. La lesión de las cadenas de globina se asocia con trastornos de tipo hemolítico, pues el exceso de una cadena globina defectuosa impide que se una a las demás globinas normales, lo cual ocasiona lesión del hematíe (se precipita) para luego destruirse y entrar en hemolisis y eritropoyesis ineficaz, agravando cuadro, además de tener una hemoglobina no funcionante que limita el acceso de oxígeno a los tejidos.<sup>26</sup>

La drepanocitosis, es una patología autosómica recesiva, puede clasificarse según la gravedad de los síntomas y forma genética de la enfermedad, en casos asintomáticos hablamos de un rasgo falciforme y en cuadros más floridos de una forma homocigota grave. Consiste que la cadena Beta (posición 6) es reemplazada por una valina, que da la alteración estructural a la hemoglobina, que se denomina ahora hemoglobina S; este nombre es dado a que cuando el glóbulo rojo entra en

intercambio de oxígeno por dióxido de carbono (pierde oxígeno) o en casos de deshidratación, la hemoglobina se polimeriza y precipita dentro de la célula, adoptando una forma de hoz o "S".

La variante de hemoglobina S se polimeriza en escasez de oxígeno deformando al eritrocito y causando hemólisis, la hemoglobina libre en el plasma se convierte en un radical libre que inhibe al óxido nítrico además de disfunción endotelial, acción plaquetaria provocando un estado de hipercoagulabilidad. O en casos de llegar a la microcirculación los hematíes colapsan los capilares, arteriolas y vénulas, dando fenómenos de vaso oclusión o crisis oclusivas que a larga promueven isquemia o infartos de diversos órganos. Además, el vaso oclusión se produce por un aprisionamiento de leucocitos y eritrocitos junto a la activación de factores inflamatorios se produce redistribución de flujo, obstrucción vascular e isquemia.<sup>27</sup>

La consecuencia hemodinámica de una reducida capacidad para el transporte de oxígeno es la causa sustancial del aumento del gasto cardíaco (GC), el cual puede incrementarse hasta un 50 por ciento durante el reposo en pacientes con ACF y hemoglobinemia de 6 a 8g/dL.<sup>28</sup>

El aumento del GC es mayor en la ACF que en otras anemias, independientemente del nivel de hemoglobinemia, el cual se presenta principalmente por un volumen sistólico mayor, que deriva del aumento de la precarga por la dilatación cardíaca, y aumento de la poscarga por disminución de la resistencia vascular periférica. El GC se eleva de forma temprana en estados poco severos, y se traduce en los hallazgos clínicos de circulación hiperdinámica, soplos y dilatación de cámaras cardíacas. Dichas alteraciones auscultatorias se observan con niveles de hemoglobina más altos que en otras anemias. En la ACF, así como en otras anemias crónicas de la infancia, existe una doble carga impuesta sobre el sistema cardiovascular: el efecto hemodinámico de la anemia per se, asociado al daño directo al miocardio por acción de las células falciformes.<sup>28</sup>

La sobrecarga de hierro es un factor adicional en la patogénesis de la disfunción cardíaca, especialmente en pacientes politransfundidos. Los diversos mecanismos fisiopatológicos antes descritos se perfilan como acciones adaptativas a las

anormalidades producidas por la enfermedad, y su persistencia demuestra por qué es poco habitual que el examen cardiológico de un paciente con ACF sea normal.<sup>13</sup>

#### IV.6. Manifestaciones clínicas

Uno de los datos clínicos más comunes en este tipo de pacientes, es la presencia de anemia crónica con hemoglobina promedio de 8g/dl, pues el estado de hemolisis continuo reduce esta cifra drásticamente y los desechos celulares por los eritrocitos falciformes bloquean capilares de microculación (tensión de oxígeno baja). Los síntomas y signos de la enfermedad pueden justificarse por el fenómeno de vaso oclusión y la hemolisis que resulta de la deshidratación del eritrocito al pasar los vasos sanguíneos pequeños.<sup>29</sup>

En los recién nacidos, y niños entre cuatro a seis meses, la primera manifestación clínica de la enfermedad es la dactilitis, que se caracteriza dolor en manos o pies o ambas junto con tumefacción (debido al compromiso óseo).<sup>29</sup>

La anemia es la primera complicación en aparecer, y que puede ser grave en secuestros esplénicos o hepáticos, incluso debido al estado de anemia crónica la medula en un intento de producir mayor cantidad de hematíes, acaba rápidamente sus recursos y puede complicarse con aplasia medular.<sup>30</sup>

Durante los primeros meses de vida, en especial entre los 6 a 18 meses, los niños presentan un síndrome de mano - pie, caracterizado por dolor en estas regiones acompañado de edema y signos de flogosis, que a manera de brotes indican reactivación de la anemia falciforme y estados de micro infartos.<sup>31</sup>

El dolor óseo por oclusión e isquemia microvascular afecta a los huesos largos y a las articulaciones de estos, también los pacientes suelen manifestar dolores en cara, cuero cabelludo, abdomen y pelvis, en las crisis vaso-oclusivas con hemolisis se asocia a derrame articular. La necrosis avascular aséptica que se presenta en jóvenes adultos localizado en las cabezas de fémur y humero y en las vertebras.<sup>32</sup>

Esplenomegalia por las crisis en la microcirculación esplénica da como resultado una asplenia afuncional aumentando el riesgo de infecciones por *Streptococo* y *Haemophilus*, además se presenta el secuestro esplénico agudo que empeora la

anemia con una disminución hasta el 20 por ciento de la Hb basal con recurrencias posteriores en más del 50 por ciento de los niños.<sup>33</sup>

Priapismo se manifiesta en el 30 por ciento de los pacientes antes de los 15 años. Las úlceras en miembros inferiores sobre todo el tercio distal de la pierna son dolorosas, aparecen con mayor frecuencia en los adultos jóvenes hombres, y se encuentran ligadas a riesgo de padecer priapismo, hipertensión pulmonar, síndrome torácico agudo.<sup>33</sup>

Los niños con anemia drepanocítica que presentan fiebre constituyen una potencial emergencia debido al riesgo de desarrollar infecciones graves por lo que ameritan un rastreo complementario de exámenes como hemograma completo, electrolitos, Perfil hepática y renal además de radiografía de tórax, estudios recomiendan la necesidad de cobertura empírica frente a cocos gran positivos y bacilos entéricos grandes negativos. Se observó además que pacientes que tenían síndrome Torácico agudo al momento no presentaban síntomas respiratorios, pero si Hallazgos radiográficos lo que nos facilita a un tratamiento más oportuno.<sup>34</sup>

#### IV.7. Clasificación

La hemoglobinopatía de tipo S, se puede presentar de cuatro maneras: rasgo falciforme (heterocigótico), anemia falciforme (homocigoto), HS-talasemia o HbS-Tal (doble heterocigoto) y doble heterocigoto HbS y HbC.

En la primera con rasgos falciformes, es característica la afectación de un solo alelo de la cadena Beta, por lo cual solo existe un 30 por ciento de HbS y el paciente permanece asintomático. La anemia falciforme, se alteran dos alelos de los genes de cadena Beta, por lo que más del 90 por ciento de la hemoglobina será HbS y es clínicamente muy grave.

La forma heterocigoto doble HbS-Tal, dos alelos aberrantes tanto en HbS y Beta, produciendo HbA en un 30 por ciento y HbS en un 80 por ciento, es una de las más frecuentes en raza negra. La forma doble heterocigoto HbSC, presenta dos alelos anormales con HbS y HbC, la clínica, aunque similar a las anteriores es menos severa.<sup>35</sup>

#### IV.8. Epidemiología

A nivel mundial existen más pacientes portadores, afectados por esta patología, debido a una configuración recesiva de un autosoma, que para que se manifieste debe existir predisposición genética tanto por parte de la madre como del padre, ligado a cromosomas XY. La Organización Mundial de la Salud en un reporte publicado en 2012 indica que nacen más de 300,000 a 500,000 bebés con formas graves de hemoglobinopatía mundialmente, especialmente en países de ingresos medios y bajos, con malaria endémica como Suramérica, África y medio oriente.<sup>35</sup>

La prevalencia de HBS en las personas de raza negra en América es variante para citar: Brasil 6.2 por ciento, Colombia 11.9 por ciento, Costa Rica 8.1 por ciento, Cuba 6.1 por ciento, México 11.2 por ciento, Panamá 16.0 por ciento y Honduras 10.0 por ciento sobre todo por fenómenos de migración.<sup>35</sup>

Tanzania es el quinto país en el mundo en prevalencia de anemia falciforme con unos 11.000 nacimientos por año y una tasa de mortalidad de 1.9 por ciento en los primeros 5 años.

A nivel de salud pública, la drepanocitosis se caracteriza por presentar tasas elevadas de mortalidad y morbilidad infantil (sobre todo en menores de 5 años), cifras que son más altas en países en vías de desarrollo y con sistemas de salud precarios. Se estima que del 9 al 16 por ciento de los niños fallecidos antes de los 5 años en regiones de escasos recursos, son causados por la anemia falciforme, por lo cual 2 de cada 10 niños sobrepasan este periodo de edad. En Estados Unidos la supervivencia media bordea los 50 años, mostrando la gran brecha de tecnología y de inversión en salud en las regiones.<sup>36</sup>

Esta enfermedad hereditaria es un trastorno autosómico recesivo que afecta principalmente a los grupos de población con ascendencia africana, india, arábiga y de países del mediterráneo. En Estados Unidos se estima que alrededor de 100.000 personas padecen esta condición. La expectativa de vida ha aumentado debido a los avances en las medidas terapéuticas, con un promedio de 42 años de edad para los hombres y 48 años de edad para las mujeres. No obstante, el aumento en la expectativa de vida ha incrementado la incidencia de enfermedades crónicas en diferentes órganos.<sup>36</sup>

La drepanocitosis es un problema importante de salud pública. En el mundo, cada año aumentan 60 millones de portadores de drepanocitosis y 1.2 millones de homocigotos para drepanocitosis. Se calcula que 250 millones de personas (cerca de 4.5 por ciento de la población mundial) son portadores del gen drepanocítico. Las drepanocitosis corresponden a 70 por ciento de las enfermedades congénitas de la hemoglobina. La drepanocitosis es más frecuente en individuos provenientes de África ecuatorial, pero también se observa en originarios del Mediterráneo, la India y el Medio Oriente.<sup>36</sup>

En Estados Unidos, casi 70,000 personas padecen drepanocitosis y alrededor de 2 millones de estadounidenses poseen el rasgo drepanocítico. Durante los últimos decenios, la longevidad global de los pacientes con drepanocitosis se ha incrementado de 14 a más de 50 años. La razón es el diagnóstico oportuno (detección prenatal y neonatal), educación de los padres sobre las complicaciones, la vigilancia constante en las clínicas, las penicilinas profilácticas para prevenir la septicemia neumocócica y el uso más frecuente de ciertos fármacos, como la hidroxiurea.<sup>36</sup>

#### IV.9. Complicaciones

La Afectación vascular especialmente la vasculopatía cerebral causada por vaso oclusión, hemólisis y las infecciones sobre todo del tracto respiratorio son las principales causas de muerte en estos pacientes.<sup>37</sup>

##### Síndrome torácico agudo

Dentro de las complicaciones más graves destaca la neumonía que se sospecha al ver un infiltrado radiográfico, fiebre y otros síntomas como tos, dolor torácico, taquipnea o disnea. Siendo la Chlamidofilia Neumoníae el agente causal más frecuente.<sup>37</sup>

##### Hipertensión Pulmonar

Esta entidad se observa comúnmente en los niños con células falciformes presentando disnea, palpitaciones, dolor torácico o abdominal como manifestaciones

clínicas, ocurre por obstrucción vascular e hiperplasia de la íntima de los vasos como resultado de la hipoxia. Para su diagnóstico es característico que la presión pulmonar registre  $\geq 25$  mmHg y la presión de enclavamiento capilar  $\leq 15$  mmHg en el ecocardiograma. El tratamiento se basa en vasodilatadores, manejo de insuficiencia cardíaca e hidroxiurea o Enfermedad Cerebrovascular.

Los Eventos cerebrovasculares son la complicación más catastrófica en los niños que padecen anemia de células falciforme, el Doppler transcraneal es uno de los métodos más efectivos para identificar a los pacientes en riesgo midiendo las velocidades de la carótida interna.<sup>38</sup>

Alrededor del 10 por ciento de los pacientes con hemoglobina SS anormal tendrá una apoplejía con manifestaciones clínicas y un 30 por ciento tendrá infartos cerebrales silenciosos detectado por resonancia magnética siendo predictor de Eventos cerebrovasculares además de asociarse con un deterioro cognitivo. En un estudio en el hospital de Muhimbili en Tanzania reveló que de 200 pacientes que se realizó ecografía Doppler transcraneal, 60 de estos ya tenían lesiones en sus resonancias magnéticas asociadas a infartos silentes, además es importante señalar que la enfermedad renal crónica, las secuelas de accidentes cerebrovasculares, las crisis vaso oclusivas subsecuentes reducen la esperanza de vida en 25 a 30 años comparada con la población sin afectación. La hidroxiurea y las terapias transfusionales sanguíneas se han utilizado en la prevención de complicaciones agudas y crónicas.<sup>39</sup>

#### Complicaciones Nefro urinarias

Uno de los órganos más afectados son los riñones, en especial la medula renal, ya que al ser un medio hipertónico aumenta la extracción de agua del glóbulo rojo, lo cual predispone a mayor precipitación de hematíes y formación de infartos.

Los micros infartos renales y la inmunodeficiencia condicionan a infecciones del tracto urinario sobre todo por E. Coli, además se han descrito hiposuria y hematuria por defectos tubulares. Por necrosis papilar aguda son más propensos a padecer glomerulonefritis, toxicidad renal, vasculitis.<sup>40</sup>

### Nefropatía de células falciformes

Es una entidad poco estudiada debido a los pocos síntomas sin embargo tiene gran impacto en la morbilidad de estos pacientes, implica un seguimiento cauteloso ya que podría evolucionar a enfermedad renal crónica en adultos jóvenes. El daño es producido por el fenómeno de isquemia reperusión en la medula renal debido a la acidosis y la baja tensión de oxígeno que la hacen un medio propicio causando fibrosis además las múltiples hemolisis producen depósitos de hierro que produce proliferación mesangial.<sup>40</sup>

### Afectación psicológica.

Los niños que padecen de Anemia de células falciformes son más susceptibles a desarrollar Trastornos cognitivos además de la respuesta emocional al padecer de una enfermedad crónica a temprana edad. La reactividad al estrés puede influir en el desarrollo del temperamento, respuestas adaptativas, ansiedad depresión, Trastorno del comportamiento.

### Consideraciones nutricionales y socioeconómicas

Se han Desarrollado estudios importante donde se observa en estos niños deficiencias nutricionales como bajo peso , crecimiento y retraso global del desarrollo, sumado a que tienen una menor circulación en sus niveles de energía, también manejan altos niveles en el gasto de la misma, lo que afecta su calidad de vida. Generalmente pertenecen a familias de bajo nivel socioeconómico y educativo lo que dificulta el tratamiento, la metabólica basal de estos niños es del 16 al 20 por ciento la más alta.<sup>41</sup>

En los países subdesarrollados el deterioro del estado nutricional se debe que los pacientes tienen poco acceso a la asistencia de salud por el bajo ingreso económico familiar. En países en desarrollo y en Brasil se observó que los niños de raza negra tienen menos acceso a servicios básicos de calidad y una nutrición deficiente en comparación a la población blanca.<sup>41</sup>

La anemia falciforme es una afección que modifica significativamente la morbilidad, hospitalización y mortalidad.

Además de los órganos mencionados tenemos, que los infartos pueden darse en tejido cerebral, huesos, pulmón, piel (ulceras) y esplénicos, en este último se presenta un síndrome de auto esplenectomía pues los infartos a repetición ocasionan que el bazo pierda su función y arquitectura predisponiendo a infecciones por gérmenes encapsulados (en especial por neumococo), y en los huesos la sobreinfección por salmonella es el daño más común.<sup>42</sup>

#### IV.10. Diagnóstico

Dada su presentación atípica, se requiere un alto índice de sospecha clínica. Usualmente los pacientes tienen pocos o ningún factor de riesgo para enfermedad coronaria, por tanto las herramientas de estratificación de riesgo, como las escalas de *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE, su sigla en inglés) y *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI, su sigla en inglés), no son útiles y los clasifican como pacientes de bajo riesgo.<sup>42</sup>

El uso de electrocardiograma es de poca utilidad pues los cambios inespecíficos de ST-T y los signos de repolarización anormal son comunes en estos pacientes. El papel de las enzimas cardíacas es bastante cuestionable si se tiene en cuenta que el mecanismo propuesto para la muerte de los miocitos en anemia de células falciformes ocurre por apoptosis en lugar de necrosis, y en consecuencia no hay elevación de enzimas cardíacas. Además, los marcadores séricos para daño miocárdico, incluyendo la troponinaT, se pueden elevar durante las crisis dolorosas como consecuencia del daño esquelético, haciéndolos inespecíficos.<sup>42</sup>

En la actualidad se carece de estudios a gran escala que puedan validar a la troponinaI (TnI) como marcador fiable de infarto de miocardio en pacientes con anemia de células falciformes. En el estudio de Aslam et al., diseñado para evaluar el comportamiento de la TnI durante las crisis falciformes, participaron 32 pacientes, todos con cuadro clínico inicial de crisis dolorosas. Los síntomas tenían por lo menos un día de evolución con el fin de aumentar la sensibilidad de los hallazgos anormales en los niveles de TnI, considerando como elevados niveles mayores o iguales a 0,4ng/ml.<sup>43</sup>

De 32 pacientes, solo 2 tuvieron Tnl elevado, cuya característica común fue el síndrome torácico agudo a su ingreso, lo que sugirió considerar a la Tnl como marcador de isquemia miocárdica durante las crisis vasooclusivas. Puede concluirse, entonces, que la elevación de los niveles de troponina, a pesar de sus limitaciones y su inespecificidad en este contexto, sumada a criterios clínicos, puede ser útil en el diagnóstico de infarto de miocardio.<sup>43</sup>

Se debe tener la sospecha clínica ante esta enfermedad pues muchas veces la anemia o demás signos pueden no ser evidentes

Test de sickling somete a los eritrocitos en metabisulfito de sodio lo que deshidrata a la célula desoxigena tomando la forma falciforme (hoz), resulta positiva al observarlos en microscopio a las 24 horas.

Electroforesis de hemoglobina Capilar se realiza en gel de agarosa generalmente, lavando los eritrocitos para destruir las proteínas plasmáticas diferentes a la hemoglobina a estudiar, luego con tinción del gel con negro amido se mide las fracciones individuales. En Algunos países se considera la prueba Gold estándar.<sup>43</sup>

#### IV.11. Manejo

La falta de reconocimiento de esta entidad, aunada a la deficiencia de guías o protocolos establecidos de tratamiento, hace que existan diversas modalidades terapéuticas. La deshidratación y desoxigenación contribuyen a incrementar la formación de células falciformes y empeoran la vasooclusión; por esto, la hidratación y oxigenación adecuadas constituyen el pilar básico en la terapia de manejo. Por supuesto, debe haber un buen control del dolor, ya que en etapas agudas aumenta la respuesta simpática y la carga miocárdica de oxígeno por incremento en su demanda. La transfusión sanguínea mejora la oxigenación en estos pacientes. La meta es incrementar el hematócrito a 30 por ciento o mantener niveles de hemoglobina a 11g/dl, en los cuales es menos probable la formación de hematíes falciformes y por ende hay mejor oxigenación. La exanguinotransfusión se recomienda en pacientes con infarto de miocardio severo y progresivo, en cuyos casos la meta es disminuir el nivel de Hb<sup>S</sup> a menos de un 30 por ciento sin exceder a un nivel de Hb de 10g/dl.<sup>43</sup>

Con esta terapia se han reportado resultados positivos, y supervivencia de todos los pacientes sometidos a esta, al reemplazar directamente hematíes portadores de Hb<sup>S</sup> por otros, con HbA normal. Así se logra reducir la viscosidad en la microcirculación y los marcadores inflamatorios (glóbulos blancos, plaquetas, moléculas de adhesión VCAM-1), lo cual es suficiente para contrarrestar el inicio de la cascada trombótica.<sup>43</sup>

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

El tratamiento a largo plazo debe dirigirse a la prevención de recurrencia de infarto agudo de miocardio, lo cual incluye disminución en el riesgo de infección con profilaxis antibiótica e inmunización, así como disminución en la formación de hematíes falciformes con hidroxiurea y terapia transfusional crónica. La hidroxiurea sigue siendo la piedra angular terapéutica, ya que induce la síntesis de hemoglobina fetal, la cual inhibe el proceso de polimerización de Hb<sup>S</sup> y adicionalmente reduce la adhesión de reticulocitos al endotelio vascular, modula el proceso inflamatorio e induce síntesis de ON.<sup>44</sup>

#### IV.12. Compromiso cardiovascular en anemia de células falciformes

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

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

Además, la dilatación y disfunción ventricular izquierda han sido descritas tanto en adultos como en población pediátrica, siendo considerados riesgo independiente de mortalidad. Se ha estimado la prevalencia de compromiso cardíaco en pacientes adultos con ACF hasta en un 82 por ciento.<sup>43</sup>

#### IV.13. Tratamiento

Dado que esta enfermedad es más frecuente en regiones de bajos recursos, el tratamiento es limitado y muchas veces inadecuado por ausencia de programas nacionales de control. Uno de los pilares principales para el tratamiento es la prevención de la crisis e intervención temprana, mediante el uso de analgésicos, suplementación alimenticia (hierro, ácido fólico y vitamina C), abundante ingesta de líquidos y antibióticos. El uso de analgésicos, está enfocado en reducir las crisis de dolor que el paciente puede presentar que a nivel molecular reduce la producción y reactantes de fase aguda y el aumentan el riesgo de vaso oclusión. Los suplementos nutricionales mediante una dieta hiperproteica ayudan en la formación de células sanguíneas de mejor manera y reducen el estado catabólico del paciente, además que, al emplear hierro, ácido fólico, Vitamina B12 y vitamina C se mejora la calidad de las células madre a nivel medular. La ingesta de líquidos ayuda a mantener una osmolaridad dentro del rango isotónico para prevenir acidosis y deshidratación del eritrocito.<sup>43</sup>

La hidroxiurea es el tratamiento más utilizado la cual aumenta la hemoglobina fetal basal, también se ha descrito un papel mielosupresor en los neutrófilos circulantes, países en vías de desarrollo como República Dominicana poseen experiencia en relación a dosificación y pueden costear el Fármaco.<sup>43</sup>

El mecanismo por lo que aumenta la Hb f no se conoce con exactitud algunos incluyen las perturbaciones en la genética molecular o reclutamiento de progenitores de glóbulos rojos. La dosis máxima 21,3 mg que ha sido tolerada, se indica que además influye en el volumen eritrocitario, en la membrana celular y su relación con las células endoteliales.

Las transfusiones se usan para disminuir la HbS menos del 30 por ciento de total y con el tiempo disminuir la producción medular de eritrocitos sobre todo en síndrome pulmonar recidivante.<sup>44</sup>

Cuando los niveles de Hb se encuentran por debajo de 5 gr/dl, existe la transfusión simple que se utiliza en el caso de secuestro esplénico, previo a una cirugía. La exanguinotransfusión se efectúa durante las crisis vaso oclusivas graves, ECV y síndrome torácico agudo.<sup>44</sup>

Un metaanálisis publicado por Journal of Child Health Care sobre el uso de hidroxiurea en el tratamiento en la anemia falciforme indicó que en niños con antecedentes de enfermedad vasculocerebral las transfusiones sanguíneas le atribuyen un riesgo menor de crisis vaso oclusivas además de una terapia de quelación en lugar de hidroxiurea.

Sin embargo, en el ensayo SACRED realizado en República Dominicana señala que el tratamiento con hidroxiurea mejora los parámetros y disminuye las velocidades en el eco Doppler por lo que podría disminuir la incidencia de Eventos cerebrovasculares.<sup>45</sup>

El trasplante de células progenitoras hematoyéticas es el tratamiento curativo dentro de las indicaciones se citan las alteraciones en el sistema nervioso central, síndrome torácico agudo, crisis oclusivas recurrentes y severas.

Mejor pronóstico tienen los pacientes trasplantados de médula ósea de hermanos idénticos con mismo HLA, se han cambiado nuevas perspectivas con mejores avances como células madre, sangre del cordón umbilical, nuevos agentes inmunosupresores que mejoran el pronóstico del trasplante.<sup>45</sup>

Una pauta básica son las transfusiones y se reservan para casos con Hb de 5 o menos en casos de mantenimiento y durante las crisis agudas o complicaciones que puedan presentarse. Las transfusiones simples, que se emplean en casos de hiperesplenismo, aplasia o antes de cualquier tipo de cirugía. La exanguinotransfusión durante las crisis y complicaciones severas como eventos isquémicos a nivel encefálico, priapismo, dolores hiperintensos. Para realizar una exanguineo transfusión con cifras de hemoglobina entre 8 a 9 gr/dl se deben remover

5cc por cada kilo de peso, luego infundir la misma cantidad retirada, pero de solución salina isotónica y luego 15cc/Kg de glóbulos rojos concentrados.<sup>45</sup>

Dada la frecuente transfusión de hemoderivados en estos pacientes, se acumula hierro que en grandes sedimentos produce daño hepático, endocrino y cardíaco principalmente. Por ello se realiza medición de ferritina, transferrina y su saturación y hierro sérico, que si son valores elevados deben ser quelados; es decir con carga transfusional superior a 120cc/kg, ferritina superior a 1000 ng/ml, se debe emplear deferasirox a dosis de 10 a 40 mg/kg/día.<sup>46</sup>

En el tratamiento de los dolores de las crisis vaso oclusivas, necrosis avascular se encuentran los analgésicos, opioides, y en las formas más severas se han descrito reemplazo óseo, seguido de terapia física con el fin de mejorar la funcionabilidad. El pronóstico del paciente con artroplastia no es tan favorecedor debido a que hay mayores factores de riesgo asociados como la incidencia de infecciones, la degeneración de un hueso esclerótico, sin embargo, últimamente con las nuevas técnicas de artroplastia han demostrado mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

#### Nuevos avances

La terapia génica es una alternativa con la introducción de genes normales en las células afectadas es decir poner el gen de la globina A en las células madres reemplazando así el Gen S Globina, esto exige de un medio adecuado porque debe estar precisamente ubicado en el cromosoma correspondiente, además de quimeroplastia y reparación génica, la transferencia del gen de la globina.<sup>47</sup>

#### IV.2. Hidroxiurea

La hidroxiurea es una pequeña molécula polar, que se sintetizó por primera vez hace casi 150 años. En los primeros estudios preclínicos, se observó que la hidroxiurea tenía efectos citotóxicos e inducía cambios megaloblásticos. Introducido clínicamente como un agente antineoplásico en la década de 1960, la hidroxiurea encontró un éxito temprano en el tratamiento de varios cánceres pediátricos y adultos. La investigación adicional reveló que su principal mecanismo de acción era

la inhibición de la síntesis de ADN en fase S a través de la inhibición del ribonucleótido reductasa, lo que disminuye los depósitos de desoxinucleótidos intracelulares necesarios para la replicación celular. Este mecanismo fue explotado más tarde en la década de 1990 para el tratamiento exitoso de la infección por VIH, aunque el tratamiento con hidroxurea finalmente fue suplantado por combinaciones de múltiples agentes que proporcionan una terapia antirretroviral específica y altamente activa.<sup>48</sup>

Décadas después de su introducción inicial como un agente terapéutico clínicamente (3 eficaz para las enfermedades humanas, la hidroxurea aún conserva la utilidad clínica para el tratamiento de neoplasias mieloproliferativas incluyendo Policitemia vera, trombocitemia esencial, mielofibrosis y leucemia mielógena crónica. La droga también tiene beneficios clínicos para una variedad de afecciones dermatológicas, incluida la psoriasis.<sup>48</sup>

En la era moderna, su impacto terapéutico más importante es para el tratamiento de la anemia de células falciformes (SCA). Comprobada por más de 30 años de investigación prospectiva, la hidroxurea tiene una eficacia clínica y de laboratorio notable y consistente para SCA principalmente a través de la inducción de hemoglobina fetal, aunque también se han observado otros efectos beneficiosos.

En 2014, el Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre de los Institutos Nacionales de Salud publicó guías de tratamiento basadas en la evidencia que incluyen fuertes recomendaciones con respecto a la consideración universal del tratamiento con hidroxurea para niños y adultos con SCA.

Aunque ahora se reconoce ampliamente que la hidroxurea es el principal tratamiento modificador de la enfermedad por SCA, se reconoce una considerable variabilidad interpaciente en su dosificación, toxicidad y respuestas. El análisis analítico cuantitativo de hidroxurea es importante para la investigación de farmacocinética (PK) y farmacodinámica (PD) de fármacos, ya que los umbrales de los beneficios relacionados con el tratamiento y las toxicidades hematológicas dependen de la dosis.<sup>49</sup>

Las técnicas para medir la hidroxurea se publicaron por primera vez hace más de 50 años, pero recientemente han evolucionado hacia metodologías más precisas y

altamente sensibles que permiten la medición precisa de la hidroxiurea en muchos tipos de fluidos biológicos. En este marco, se describe las características bioquímicas de hidroxiurea, detallamos los ensayos cuantitativos disponibles y discutimos los entornos clínicos donde las mediciones cuantitativas de fármacos pueden tener aplicaciones clínicas útiles.<sup>49</sup>

#### IV.2.1. Características de la hidroxiurea

Hidroxiurea es un polvo cristalino inodoro blanco con varios sinónimos químicos: hidroxycarbamida, hidroxycarbamina, hidroxilurea, ácido carbamohidroximico, ácido carbamohidroxámico, carbamoil oxima y N-(aminocarbonil) hidroxilamina. Las formulaciones comercialmente disponibles de hidroxiurea incluyen cápsulas (200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg y 500 mg) y tabletas (100 mg y 1000 mg).

Las formas genéricas se producen casi exclusivamente como cápsulas de 500 mg. Los contenidos de las cápsulas varían, pero generalmente incluyen gelatina, citrato, lactosa, eritrosina, estearato de magnesio, óxido de hierro, lauril sulfato de sodio, monohidrogenofosfato de sodio, tartrazina, dióxido de silicio y dióxido de titanio, algunos de los cuales podrían afectar la medición precisa. Las formulaciones líquidas de hidroxiurea se pueden preparar extemporáneamente, pero algunos excipientes de cápsulas no se disuelven fácilmente y el calentamiento de la solución puede degradar la actividad del fármaco. Actualmente no hay Formulaciones líquidas disponibles comercialmente de hidroxiurea, aunque estas serían especialmente útiles para niños pequeños con SCA.<sup>49</sup>

#### IV.2.2. Dosis utilizadas de hidroxiurea

Según el estudio realizado por Anu Maranatha las cantidades e intervalos de dosificación apropiados para los regímenes de tratamiento con hidroxiurea se basan principalmente en la experiencia clínica, en lugar de cálculos cuidadosos basados en mediciones de PK. Los pacientes con SCA normalmente reciben dosis diarias que varían de 20 mg/kg, que son mucho más bajas que las que se usan normalmente para tratar el cáncer, en las que se pueden utilizar pulsos de 80 mg / kg.<sup>49</sup>

Para niños y adultos con SCA, la hidroxiurea se prescribe a una dosis inicial de 1520 mg / kg por día, una vez al día por vía oral. No hay preferencia sobre la hora óptima del día para la administración, y no se han realizado estudios con respecto a posibles interacciones entre alimentos, medicamentos o medicamentos. Se debe obtener un recuento sanguíneo completo con recuento de leucocitos y recuento de reticulocitos al inicio del estudio y controlarse regularmente, para identificar toxicidades hematológicas potenciales y permitir un ajuste de dosis adecuado.<sup>49</sup>

La adherencia a la medicación y la eficacia del laboratorio se observan por aumentos dependientes de la dosis en la concentración de hemoglobina, el porcentaje de hemoglobina fetal (% HbF) y el volumen corpuscular medio (VCM). Las toxicidades que limitan la dosis son típicamente neutropenia, aunque también se observan anemia, reticulocitopenia y trombocitopenia. A pesar de la mielosupresión leve y las citopenias transitorias, no hay evidencia que sugiera que la hidroxiurea produzca una mayor susceptibilidad a la infección u otros eventos adversos relacionados con el fármaco.

#### IV.3. El dolor

El dolor es la causa más frecuente de consulta médica. La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor definió el dolor como "una experiencia sensitiva y emocional desagradable, asociada a una lesión tisular real o potencial". La percepción del dolor consta de un sistema neuronal sensitivo (nociceptores) y unas vías nerviosas aferentes que responden a estímulos nociceptivos tisulares; la nocicepción puede estar influida por otros factores (p.ej. psicológicos).<sup>50</sup>

El dolor presente en la anemia drepanocítica es muy variable de paciente a paciente. Aproximadamente un 30 por ciento de las personas con esta enfermedad nunca o raramente tiene dolor. Un 50 por ciento sufre de algunos episodios por año, y un 20 por ciento tienen dolores frecuentes extremadamente severos (un episodio de dolor severo que requiere hospitalización dura entre 3 a 7 días).<sup>50</sup>

En otros casos, especialmente durante la adolescencia y edad adulta, el dolor puede ser diario con aumentos en su intensidad. En la misma persona, un episodio de dolor puede ser moderado, y después ser severo.<sup>50</sup>

#### IV.3.1. Tipos de dolor

La clasificación del dolor la podemos hacer de acuerdo a su duración, patogenia, localización, curso, intensidad y, finalmente, según la farmacología.

Según su duración Agudo: Limitado en el tiempo, con escaso componente psicológico. Crónico: Ilimitado en su duración, se acompaña de componente psicológico.<sup>51</sup>

Según su patogenia Neuropático: Está producido por estímulo directo del sistema nervioso central o por lesión de vías nerviosas periféricas. Se describe como punzante, quemante, acompañado de parestesias y disestesias, hiperalgesia, hiperestesia y alodinia. Nociceptivo: Este tipo de dolor es el más frecuente y se divide en somático y visceral. Psicógeno: Interviene el ambiente psico-social que rodea al individuo. Es típico la necesidad de un aumento constante de las dosis de analgésicos con escasa eficacia.<sup>51</sup>

Según la localización Somático: Se produce por la excitación anormal de nociceptores somáticos superficiales o profundos (piel, musculoesquelético, vasos, etc.). Es un dolor localizado, punzante y que se irradia siguiendo trayectos nerviosos. El más frecuente es el dolor óseo por las crisis vasooclusivas. El tratamiento debe incluir un antiinflamatorio no esteroideos. Visceral: Se produce por la excitación anormal de nociceptores viscerales. Este dolor se localiza mal, es continuo y profundo. Asimismo puede irradiarse a zonas alejadas al lugar donde se originó. Frecuentemente se acompaña de síntomas neurovegetativos. Son 17 ejemplos de dolor visceral los dolores de tipo cólico, infarto hepático, secuestro esplénico. Este dolor responde bien al tratamiento con opioides.<sup>51</sup>

Según el curso Continuo: Persistente a lo largo del día y no desaparece. Irruptivo: Exacerbación transitoria del dolor en pacientes bien controlados con dolor de fondo estable. El dolor incidental es un subtipo del dolor irruptivo inducido por el movimiento o alguna acción voluntaria del paciente.

Según la intensidad Leve: Puede realizar actividades habituales. Moderado: Interfiere con las actividades habituales. Severo: Interfiere con el descanso.<sup>51</sup>

Según la farmacología responde bien a los opiáceos: dolores viscerales y somáticos. Parcialmente sensible a los opiáceos: dolor óseo y el dolor por

compresión de nervios periféricos. Escasamente sensible a opiáceos: dolor por espasmo de la musculatura estriada y el dolor por infiltración-destrucción de nervios periféricos (responde a antidepresivos o anticonvulsivantes).<sup>51</sup>

#### IV.3.2. Valoración clínica del dolor

Un aspecto distintivo de la anemia de células falciformes es la crisis dolorosa aguda, la cual puede ser consecutiva a múltiples factores. Aproximadamente el 90 por ciento de los pacientes con ingreso hospitalario a causa de manifestaciones clínicas por anemia de células falciformes lo hacen a causa de una crisis dolorosa aguda; en términos generales la presentación clínica consta de las siguientes fases:

Fase prodrómica: previamente a la crisis, los pacientes presentan síntomas de adormecimiento, dolores y parestesia en los sitios que serán afectados por el dolor, lo cual puede tener una duración hasta de dos días.<sup>52</sup>

Fase de infarto inicial: crisis típica de dolor que aumenta gradualmente a un punto máximo hacia el segundo o tercer día, esto es producido por la formación de los eritrocitos falciformes.

Fase posterior al infarto: presencia de dolor grave persistente, aquí predominan los signos y síntomas inflamatorios.

Fase de resolución: se presenta posterior a la crisis, el dolor tiene una disminución progresiva durante uno a dos días.<sup>52</sup>

La complejidad de la experiencia dolorosa obliga al facultativo a tener premisas claras antes de enfrentarse a él, la posible etiología, la cuantificación y el grado del mismo pueden tener importancia capital a la hora de aplicar un tratamiento correcto. Por lo que es necesario distinguir entre el umbral de percepción del dolor: intensidad con la que se siente por primera vez dolor tras la aplicación de un estímulo doloroso, y el umbral del dolor importante, como intensidad en la que el dolor se hace insoportable para la persona. Entre ambos umbrales situaríamos el grado de tolerancia al dolor que debe determinarse de forma individual y es variable e influenciado por múltiples factores.<sup>52</sup>

## V. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variables	Definición	Indicador	Escala
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento, hasta la fecha en años cumplidos.	17-25 26-35 36-45 Mayor a 45 años	Numérico
Sexo	Es el conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos	Masculino Femenino	Nominal
Crisis dolorosa previa al esquema terapéutico.	Numero de repeticiones con que se presentan.	3-4 5-6 > 6	Numérica
Año de aplicación del esquema	Tiempo de aplicación del esquema del tratamiento	≤ 4 5-6 > 6	Numérica
Comportamiento de los parámetros al ingreso	Son las funciones es fundamental para comprender el comportamiento de medicamentos al ingreso.	Hemoglobina Hematocrito Leucocitos Plaquetas Bilirrubina indirecta LDH	Numérica

Efectos adversos	Otras causas diferentes al medicamento o la terapia que se administran.	Gastrointestinales Hiperpigmentación de la piel Melanoniquia Otros Ninguna	Nominal
------------------	---	--	---------

## VI. MATERIAL Y MÉTODOS

### VI.1. Tipo de estudio

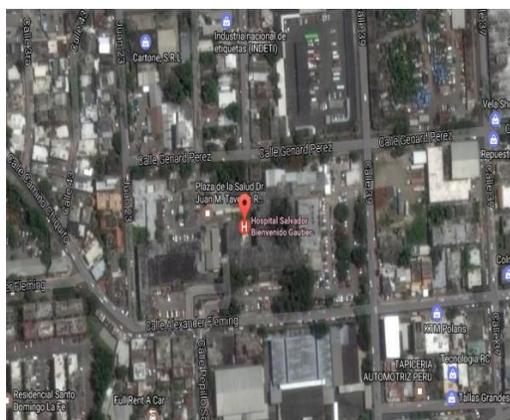
Se realizó un estudio observacional, y transversal con recolección de datos prospectivo, con el objetivo de determinar eficacia de la hidroxurea en la disminución de crisis dolorosa en pacientes con anemia de células falciforme asistido a la consulta de hepatología en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier en los años 2018- junio 2020.

### VI.2. Demarcación geográfica

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



Mapa cartográfico



Vista aérea

### VI.3. Universo

El universo estuvo compuesto por todos los pacientes del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier en los años 2018- junio 2020.

### VI.4. Muestra

La muestra estuvo compuesta por 25 los pacientes tratados con hidroxurea en la disminución de crisis dolorosa en pacientes con anemia de células falciforme asistido

a la consulta de hepatología en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier en los años 2018- junio 2020.

## VI.5. Criterios

### VI.5.1. Criterios de inclusión

1. Todos los pacientes con diagnóstico de anemia falciforme tratados con hidroxiurea.
2. No se discriminará la edad.
3. Ambos sexos.

### VI.5.2. Criterios de exclusión

1. Pacientes con expedientes incompletos.
2. Expedientes no localizados.

## VI.6. Instrumento de recolección de datos

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

## VI.7. Procedimiento

Se solicitó la aprobación del tema de Investigación a la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU), luego se someterá al departamento de enseñanza del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier para la aprobación de dicho estudio y se iniciaron los trabajos de revisión del anteproyecto con los asesores clínicos y metodológicos.

## VI.8. Tabulación

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

## VI.9. Análisis

Se analizaron por medio de frecuencia simple.

## VI.10. Aspectos éticos

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

Todos los datos recopilados en este estudio fueron manejados con el estricto apego a la confidencialidad. A la vez, la identidad de pacientes participantes fue protegida en todo momento, manejándose los datos que potencialmente puedan identificar a cada persona de manera desvinculada del resto de la información proporcionada contenida en el instrumento. Finalmente, toda información incluida en el texto de la presente tesis tomada de otros autores, fue justificada por su llamada correspondiente.<sup>53,54</sup>

## VII. RESULTADOS.

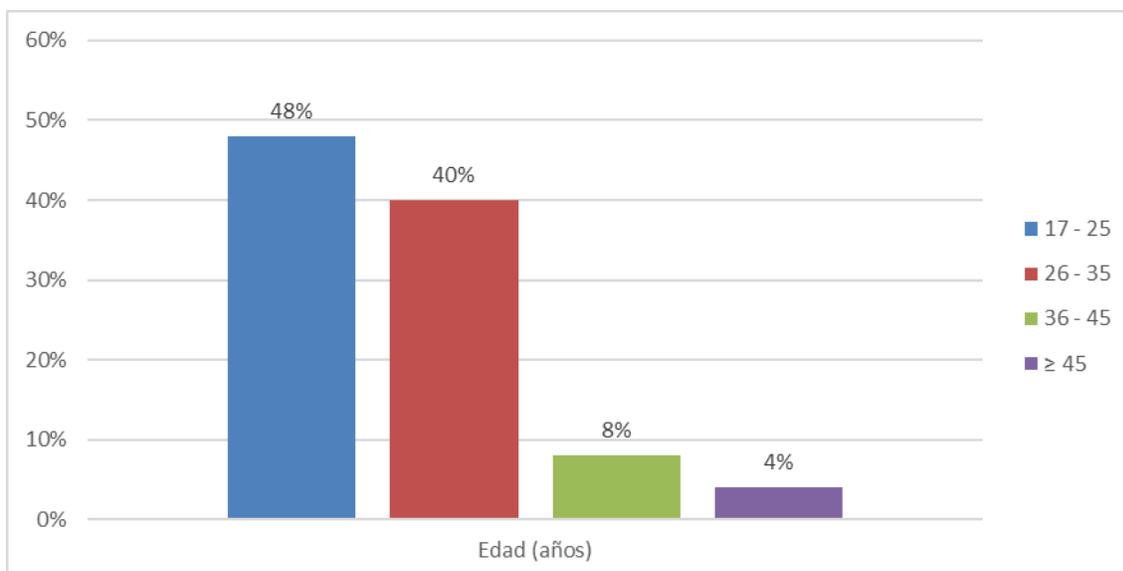
Cuadro 1. Eficacia de la hidroxiurea en la disminución de crisis dolorosa en pacientes con anemia de células falciformes que asisten departamento de hematología del hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, 2018 - 2020. Según edad

Edad (años)	Frecuencia	%
17 - 25	12	48
26 - 35	10	40
36 - 45	2	8
≥ 45	1	4
Total	25	100.0

Fuente: expedientes clínicos

El 48 por ciento de los pacientes tenían una edad entre 17 a 25 años, el 40 por ciento entre 26 a 35 años, el 8 por ciento entre 36 a 45 años y el 4 por ciento mayor e igual a 45 años.

Gráfico 1. Eficacia de la hidroxiurea en la disminución de crisis dolorosa en pacientes con anemia de células falciformes que asisten departamento de hematología del hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, 2018 - 2020. Según edad.



Fuente cuadro 1.

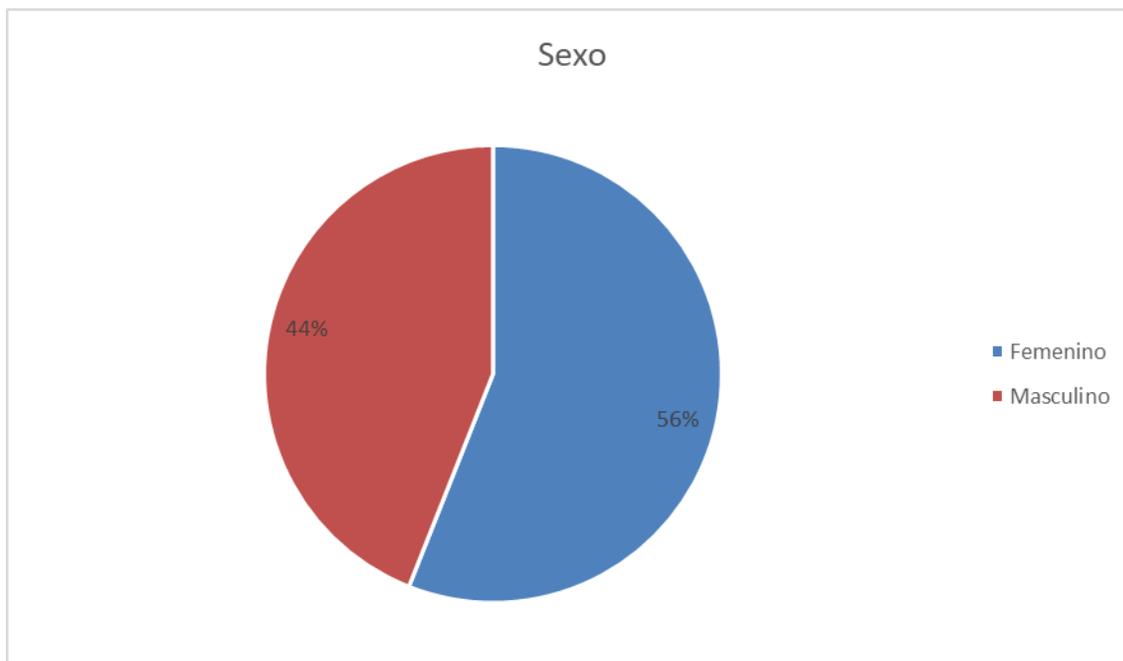
Cuadro 2. Eficacia de la hidroxiurea en la disminución de crisis dolorosa en pacientes con anemia de células falciformes que asisten departamento de hematología del hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, 2018 - 2020. Según sexo.

Sexo	Frecuencia	%
Femenino	14	56
Masculino	11	44
Total	25	100.0

Fuente: expedientes clínicos

El 56 por ciento de los pacientes eran del sexo femenino y el 44 por ciento del sexo masculino.

Gráfico 2. Eficacia de la hidroxiurea en la disminución de crisis dolorosa en pacientes con anemia de células falciformes que asisten departamento de hematología del hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, 2018 - 2020. Según sexo.



Fuente cuadro 2.

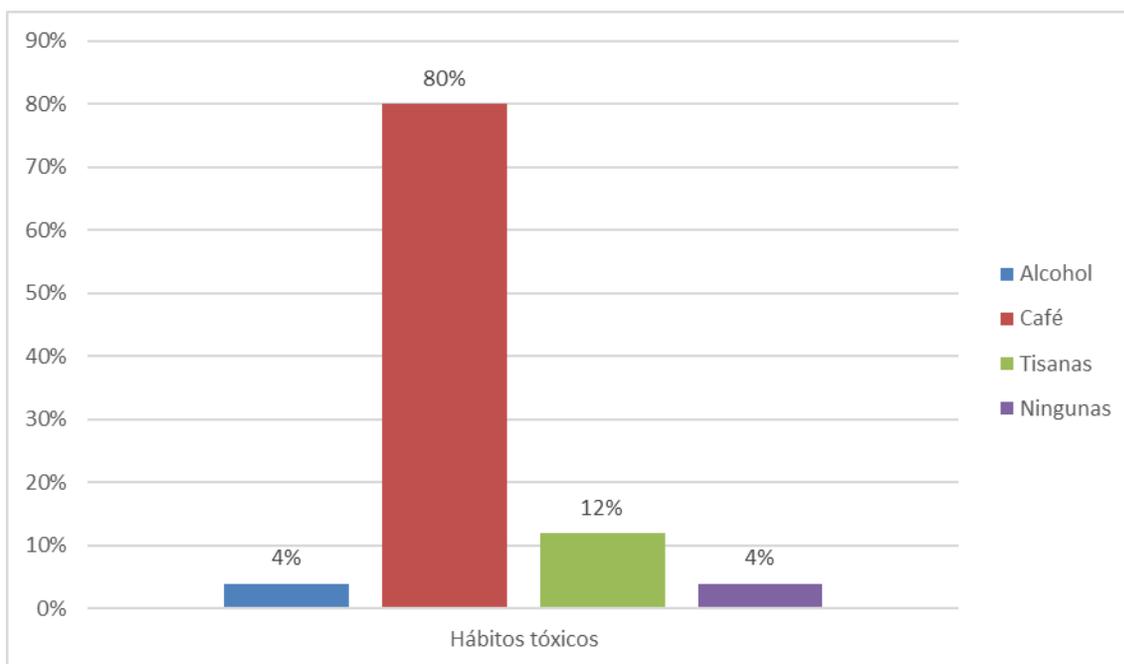
Cuadro 3. Eficacia de la hidroxiurea en la disminución de crisis dolorosa en pacientes con anemia de células falciformes que asisten departamento de hematología del hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, 2018 - 2020. Según hábitos tóxicos.

Hábitos tóxicos	Frecuencia	%
Alcohol	1	4
Café	20	80
Tisanas	3	12
Ningunas	1	4
Total	25	100.0

Fuente: expedientes clínicos

El 80 por ciento de los hábitos tóxicos presentados por los pacientes fue el café, el 12 por ciento tisanas y el 4 por ciento alcohol y ningunas.

Gráfico 3. Eficacia de la Hidroxiurea en la disminución de crisis dolorosa en pacientes con anemia de células falciformes que asisten departamento de hematología del hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, 2018 - 2020. Según hábitos tóxicos.



Fuente cuadro 3.

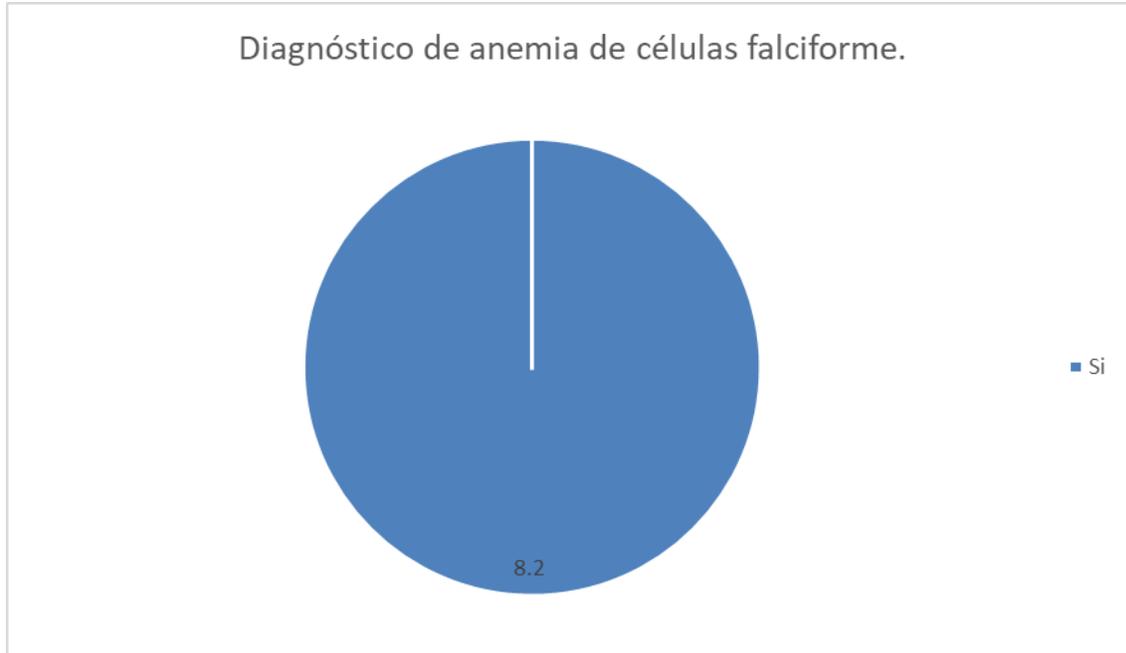
Cuadro 4. Eficacia de la hidroxiurea en la disminución de crisis dolorosa en pacientes con anemia de células falciformes que asisten departamento de hematología del hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, 2018 - 2020. Según diagnóstico de anemia de células falciforme hábitos tóxicos.

Diagnóstico de anemia de células falciforme.	Frecuencia	%
Sí	25	100.0
Total	25	100.0

Fuente: expedientes clínicos

El 100 por ciento de los pacientes fueron diagnosticados con anemia de células falciforme.

Gráfico 4. Eficacia de la hidroxiurea en la disminución de crisis dolorosa en pacientes con anemia de células falciformes que asisten departamento de hematología del hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, 2018 - 2020. Según diagnóstico de anemia de células falciforme hábitos tóxicos.



Fuente cuadro 4.

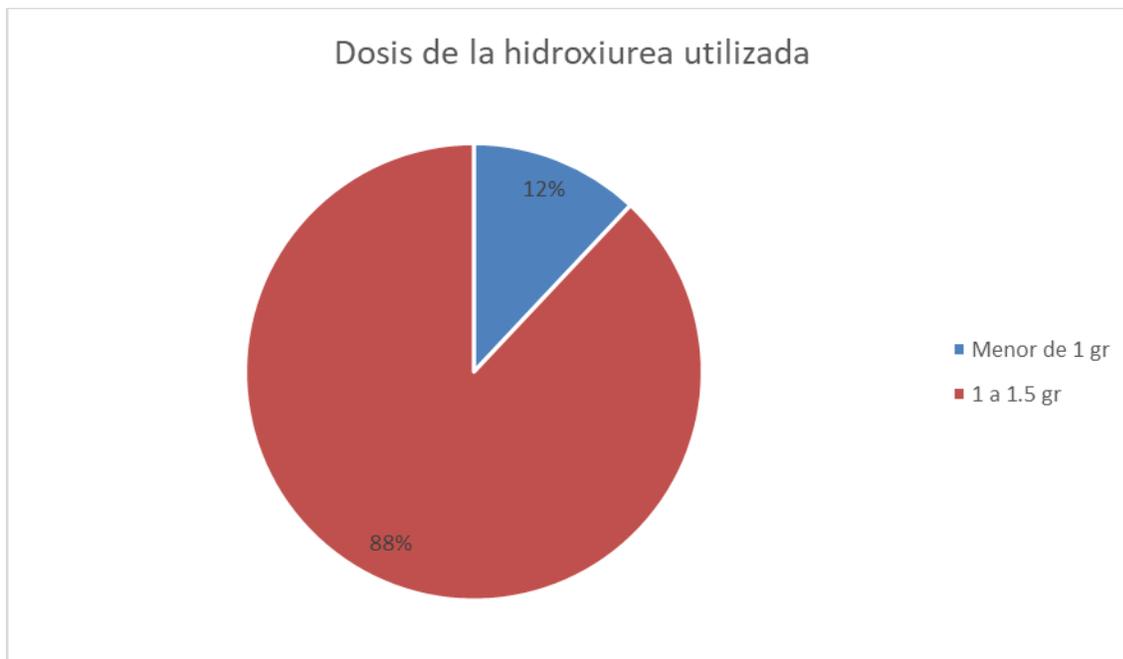
Cuadro 5. Eficacia de la hidroxiurea en la disminución de crisis dolorosa en pacientes con anemia de células falciformes que asisten departamento de hematología del hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, 2018 - 2020. Según dosis de la hidroxiurea utilizada.

Dosis de la hidroxiurea utilizada	Frecuencia	%
Menor de 1 gr	3	12
1 a 1.5 gr	22	88
Total	25	100.0

Fuente: expedientes clínicos

El 88 por ciento de la dosis de la hidroxiurea utilizada en los pacientes fue de 1 a 1.5gr y el 12 por ciento menor de 1gr.

Gráfico 5. Cuadro 5. Eficacia de la hidroxiurea en la disminución de crisis dolorosa en pacientes con anemia de células falciformes que asisten departamento de hematología del hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, 2018 - 2020. Según dosis de la hidroxiurea utilizada.



Fuente cuadro 5.

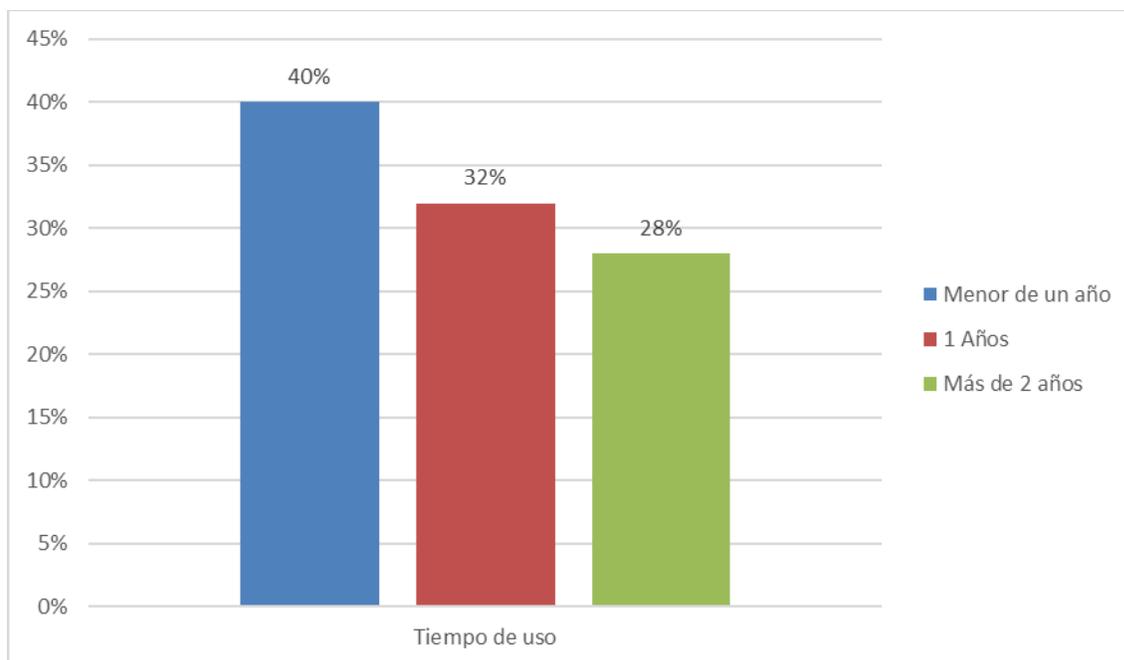
Cuadro 6. Eficacia de la hidroxiurea en la disminución de crisis dolorosa en pacientes con anemia de células falciformes que asisten departamento de hematología del hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, 2018 - 2020. Según tiempo de uso

Tiempo de uso	Frecuencia	%
Menor de un año	10	40
1 Años	8	32
Más de 2 años	7	28
Total	25	100.0

Fuente: expedientes clínicos

El 40 por ciento tuvo un tiempo de uso menor de un año, el 32 por ciento 1 años y el 28 por ciento más de 2 años.

Gráfico 6. Eficacia de la hidroxiurea en la disminución de crisis dolorosa en pacientes con anemia de células falciformes que asisten departamento de hematología del hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, 2018 - 2020. Según tiempo de uso.



Fuente cuadro 6.

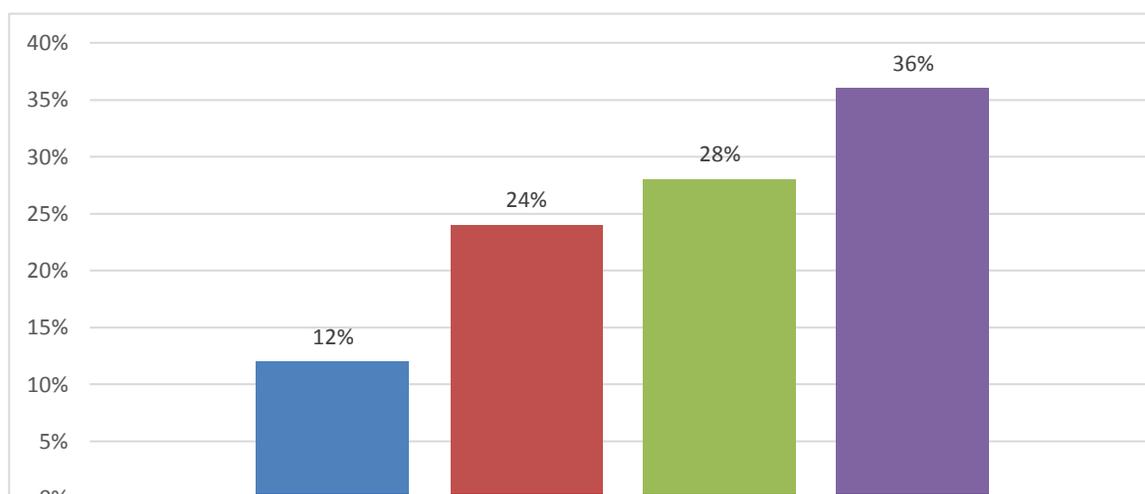
Cuadro 7. Eficacia de la hidroxiurea en la disminución de crisis dolorosa en pacientes con anemia de células falciformes que asisten departamento de hematología del hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, 2018 - 2020. Según porcentaje de hbss tiene en la electroforesis de hemoglobina capilar.

Porcentaje de hbss tiene en la electroforesis de hemoglobina capilar	Frecuencia	%
< 70 %	3	12
70 – 79 %	6	24
80 – 89 %	7	28
90 – 99 %	9	36
Total	25	100.0

Fuente: expedientes clínicos

El 36 por ciento de los pacientes tuvieron un porcentaje de hbss en el electroforesis de hemoglobina capilar entre 90 a 99%, el 28 por ciento entre 80 a 89%, el 24 por ciento entre 70 a 79% y el 12 por ciento menor a un 70%

Gráfico 7. Eficacia de la hidroxiurea en la disminución de crisis dolorosa en pacientes con anemia de células falciformes que asisten departamento de hematología del hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, 2018 - 2020. Según porcentaje de hbss tiene en la electroforesis de hemoglobina capilar.



Fuente cuadro 7

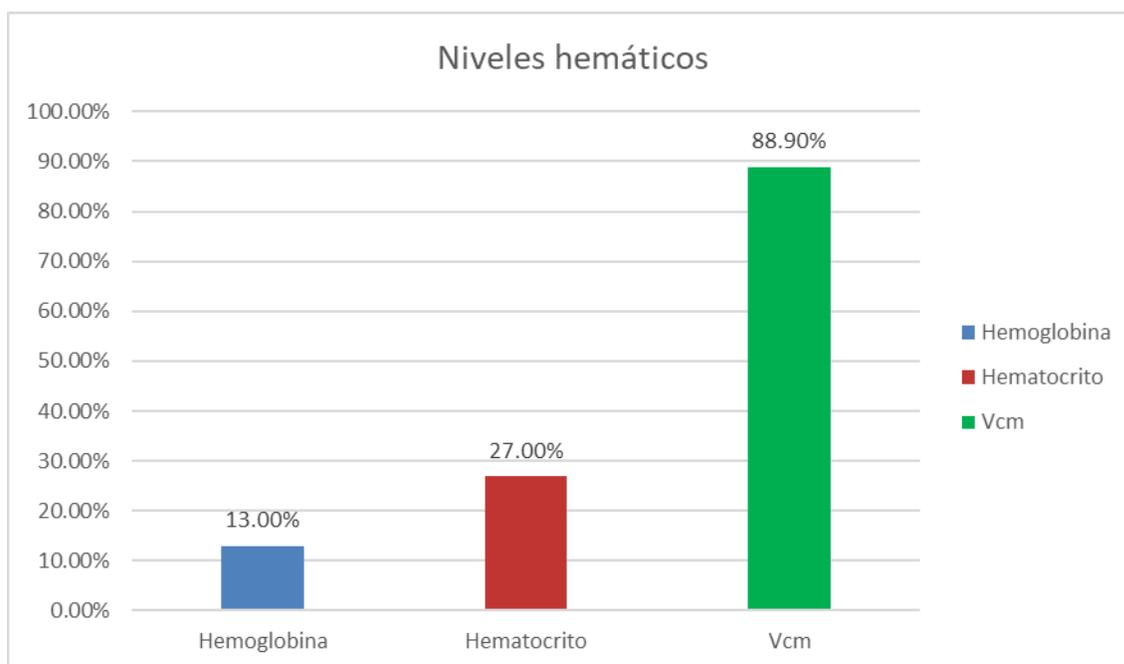
Cuadro 8. Eficacia de la hidroxiurea en la disminución de crisis dolorosa en pacientes con anemia de células falciformes que asisten departamento de hematología del hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, 2018 - 2020. Según niveles hemáticos.

Niveles hemáticos	
Promedio	
Hemoglobina	13.0%
Hematocrito	27.0%
Vcm	88.9%

Fuente: expedientes clínicos

Los pacientes presentaron un promedio de un 13.0 por ciento en los niveles de hemoglobinas, los hematocritos tuvieron un valor promedio de un 27.0 por ciento y el vcm tuvo un valor promedio de un 88.9 por ciento.

Gráfico 8. Eficacia de la hidroxiurea en la disminución de crisis dolorosa en pacientes con anemia de células falciformes que asisten departamento de hematología del hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, 2018 - 2020. Según niveles hemáticos.



Fuente cuadro 8.

## **VIII. DISCUSIÓN.**

El 48 por ciento de los pacientes tenían una edad entre 17 a 25 años. Coincidiendo con el estudio realizado por Jonathan Barraza, Arturo Guzmán y Roberto Vargas en la Universidad Libre Barranquilla Antigua Vía a Puerto Colombia en el año 2014, donde se estudio la eficacia de la Hidroxiurea en la disminución de crisis dolorosas en pacientes con anemia de células falciformes, nos muestra que el 42 por ciento de los pacientes tenían una edad comprendida entre 15 a 25 años.

El 56 por ciento de los pacientes eran del sexo femenino. Coincidiendo con el estudio realizado por Roberto Mar Aldana en la universidad Nacional Autónoma de México en el año 2018, donde se estudió la revisión cuali-cuantitativa sobre la eficacia y seguridad de la hidroxiurea en la disminución de crisis dolorosa en pacientes con anemia falciforme, el 65 por ciento de los pacientes eran del sexo femenino.

El 100 por ciento de los pacientes fueron diagnosticados con anemia de células falciforme. Coincidiendo con el estudio realizado por Jorge Lizarraga en la Universidad de Carabobo Valencia en el año 2017, donde se estudió la evaluación de la crisis dolorosa aguda en pacientes con anemia falciforme, donde el 100 por ciento de los pacientes fueron diagnosticado con anemia falciforme.

El 88 por ciento de la dosis de la Hidroxiurea utilizada en los pacientes fue de 1 a 1.5gr. coincidiendo con el estudio realizado por Jonathan Barraza, Arturo Guzmán y Roberto Vargas en la Universidad Libre Barranquilla Antigua Vía a Puerto Colombia en el año 2014, donde se estudió la eficacia de la Hidroxiurea en la disminución de crisis dolorosas en pacientes con anemia de células falciformes, la cual nos muestra que el 90 por ciento de los pacientes se les administro una dosis de 1.5g de idroxiurea.

El 40 por ciento tuvo un tiempo de uso menor de un año. Coincidiendo con el estudio realizado por Roberto Mar Aldana en la universidad Nacional Autónoma de México en el año 2018, donde se estudió la revisión cuali-cuantitativa sobre la eficacia y seguridad de la hidroxiurea en la disminución de crisis dolorosa en pacientes con anemia falciforme, donde el 55 por ciento de los pacientes tuvo un tiempo de uso de la hidroxiurea menor a un año.

El 36 por ciento de los pacientes tuvieron un porcentaje de hbss en el electroforesis de hemoglobina capilar entre 90 a 99%. Coincidiendo con el estudio realizado por Melvin Antonio Moisa Martínez en el Hospital de el Salvador, San Salvador en el año 2013, donde el 25 por ciento de los pacientes tuvieron un porcentaje de hbss en el electroforesis de hemoglobina capilar entre 80 a 99%.

## **IX. CONCLUSIONES**

Vistos y discutidos los resultados hemos llegado a las siguientes conclusiones:

1. El 48 por ciento de los pacientes tenían una edad entre 17 a 25 años.
2. El 56 por ciento de los pacientes eran del sexo femenino.
3. El 80 por ciento de los hábitos tóxicos presentados por los pacientes fue el café.
4. El 100 por ciento de los pacientes fueron diagnosticados con anemia de células falciforme.
5. El 88 por ciento de la dosis de la hidroxiurea utilizada en los pacientes fue de 1 a 1.5gr.
6. El 40 por ciento tuvo un tiempo de uso menor de un año, el 32 por ciento 1 años.
7. El 36 por ciento de los pacientes tuvieron un porcentaje de hbss en el electroforesis de hemoglobina capilar entre 90 a 99%.
8. Los pacientes presentaron un promedio de un 13.0 por ciento en los niveles de hemoglobinas, los hematocritos tuvieron un valor promedio de un 27.0 por ciento y el vcm tuvo un valor promedio de un 88.9 por ciento.

## **X. RECOMENDACIONES.**

1. Concienciar al paciente y a los familiares del mismo acerca de los diferentes factores de riesgo que pueden ocasionar crisis dolorosa, disminuyendo así las hospitalizaciones recurrentes.
2. Dar orientación genética tanto a los pacientes con anemia falciforme como a los portadores de esta.
3. Es de suma importancia proveer de una buena hidratación diaria al paciente para evitar eventos vasooclusivos que puedan producir una crisis dolorosa.
4. Los pacientes deben tener supervisión a la hora de hacer cualquier tipo de ejercicios, y mantenerse hidratados en todo momento.

## XI. REFERENCIAS

1. Pamela ZC. Enfermedad de células falciformes: Un diagnóstico para tener presente. Revista Chilena de Pediatría. 2018 marzo; 4(89).
2. Alfonso J. Anemia de células falciformes: una revisión. salud uninorte. 2016 sep; 32(3).
3. Ballas S. Sickle cell disease: Classification of clinical complications and approaches to preventive and therapeutic management. Clin Hemorheol Microcirc. 2018;(68).
4. German L Z. Prevalencia De Anemia Drepanocitica En Población De La Comunidad De San Juan Yoro. Revista Facultad De Ciencias Medicas Unah. 2014 En-Jun; 1(1).
5. Rodak s. Hematología y aplicaciones clinicas. revista de hematología de Buenos Aires. 2014; 2(2).
6. RM N. Hydroxyurea can be used in children with sickle cell disease and cerebral vasculopathy for the prevention of chronic complications? A meta-analysis. J Child Health Care.. 2019 jan.
7. LM S. Building capacity to reduce stroke in children with sickle cell anemia in the Dominican Republic: the SACRED trial. Blood Adv. 2018. 2018 nov; 1.
8. Barraza Jonathan , Guzmán Arturo , Vargas Roberto , Eficacia de la hidroxurea en la disminución de crisis dolorosas en pacientes con anémia de células falciformes. Barranquilla 2011-2013, Vol. 9 Núm. 1 (2014),
9. Nevitt Sarah J , Jones Ashley P , Howard Jo, Hidroxurea (hidroxicarbamida) para la anemia de células falciformes, ochrane Systematic Review - Intervention Version published: 20 April 2017.
10. Nevitt Sarah J , Jones Ashley P , Howard Jo, Hidroxurea (hidroxicarbamida) para la anemia de células falciformes, ochrane Systematic Review - Intervention Version published: 20 April 2017.
11. Toala Olivo Yalitzia Del Rocio, Determinar riesgos y beneficios de la hidroxurea en la prevención de crisis hemolítica en niños con drepanocitosis atendidos en el Hospital Francisco Icaza Bustamante, año 2014-2017. Guayaquil – Ecuador, Año 2018.

12. Sawe H. The clinical presentation, utilization, and outcome of individuals with sickle cell anaemia presenting to urban emergency department of a tertiary hospital in Tanzania. *BMC Hematol.* 2018 sep; 18(25).
13. Dodo R. Emergency treatment of sickle cell diseases in the Blood Diseases Department at the Koutoukou Maga National Teaching Hospital, Cotonou, Benin. *Pan Afr Med J.* 2018 jul; 30(192).
14. Downes M. Temperament in preschool children with sickle cell anaemia. *Arch Dis Child.* 2018 dec.
15. Adegoke S. Acute chest syndrome in sickle cell anaemia: higher serum levels of interleukin-8 and highly sensitive C-reactive proteins are associated with impaired lung function. *Paediatr Int Child Health.* 2018 nov.
16. Astadicko I. Cardiac complications of sickle cell disease in children. *Rev Med Liege.* 2018 nov; 73(11).
17. Olaniran K. Sickle Cell Nephropathy in the Pediatric Population. *Blood Purif.* 2019.
18. Eisenbrown K. Practice Variation in Emergency Department Management of Children With Sickle Cell Disease Who Present With Fever. *Pediatr Emerg Care.* 2018 aug; 8.
19. Ochaya O. SCA en niños con anemia de células falciformes en Uganda: prevalencia, presentación y etiología. *Br J Haematol.* 2018 oct; 2(183).
20. Lobo C. Mortality in children, adolescents and adults with sickle cell anemia in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2018 jan; 40(1).
21. Jacob M. Neuroimaging in patients with sickle cell anemia: capacity building in Africa. *Blood Adv.* 2018 nov; 1(26).
22. Jesus A. Socioeconomic And Nutritional Characteristics Of Children And Adolescents With Sickle Cell Anemia: A Systematic Review. *Rev Paul Pediatr.* 2018 Oct-dec; 36(4).
23. P S. La electroforesis capilar en el estudio de las hemoglobinopatias y talasemias. *laboratorio en hematologia.* 2014 sep; 18(3).
24. Borhade M. StatPearls. [Online].; 2018 [cited 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/0252320>.

25. Zahr R. Hydroxyurea prevents onset and progression of albuminuria in children with sickle cell anemia. *Am J Hematol.* 2019 jan; 1(94).
26. Tshilolo L. Hydroxyurea for Children with Sickle Cell Anemia in Sub-Saharan Africa. *N Engl J Med.* 2019 jan; 10.
27. Ramos-Machado V. Sleep disorders and endothelial dysfunction in children with sickle cell anemia. *Sleep Med.* 2018 sep; 53.
28. Pereda M. Massive Splenic Infarction in a Child With Sickle Cell Disease on Chronic Transfusion Therapy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018 nov.
29. Noubiap J. Sickle cell disease, sickle trait and the risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J.* 2018 oct; 16(47).
30. MT W. Cerebral Blood Flow and Marrow Diffusion Alterations in Children with Sickle Cell Anemia after Bone Marrow Transplantation and Transfusion. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2018 nov; 39(11).
31. L T. Epidemiological, clinical and hematological profiles of homozygous sickle cell disease during the intercritical period among children in Ziguinchor, Senegal. *Pan Afr Med J.* 2017 nov; 28(208).
32. Kuvibidila S. Clinical Observations, Plasma Retinol Concentrations, and In Vitro Lymphocyte Functions in Children With Sickle Cell Disease. *Ochsner J.* dec; 18(4).
33. Kjellander C. Sickle cell anemia causes varied symptoms and high morbidity. Serious prognosis in the most common genetic disease in the world]. *Lakartidningen.ç.* 2015 Mar; 112.
34. Fernandes Q. Therapeutic strategies in Sickle Cell Anemia: The past present and future. *Life Sci.* 2017 Jun; 178.
35. Piel F. Sickle Cell Disease. *N Engl J Med.* 2017 Abril; 376(16).
36. Kliegman R. Nelson. *Tratado de pediatría.* Vol. 2. 20ª ed., Barcelona (España): Elsevier; 2016.
37. Attie M, Crisp R, Donatto H, García E, Rapetti C. Esferocitosis hereditaria. Revisión. Parte I. Historia, demografía, etiopatogenia y diagnóstico. *Arch*

- Argent Pediatr [Internet]. 2015; 113 (1):69-80. Disponible en: <http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2015/v113n1a22.pdf>
38. Airewele G, Casella J, Dixon N, González C, Inusa B, Kamdem A, et al. Controlled trial of transfusions for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia. N Engl J Med [Internet]. 2014; 371 (371): 699-710. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1401731>
39. Abboud M, Heeney M, Hoppe C, Inusa B, Kanter J, Ogutu B et al. A multinational trial of prasugrel for sickle cell vaso-occlusive events. N Eng J Med [Internet]. 2016; 374 (7):625-635. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1512021>
40. Steinberg MH. More blood for sickle cell anemia? N Eng J Med [Internet]. 2014;371(8):775-776. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMe1405776> 28.
41. Barriga F, González L, Martínez C, Rendón D, Rojas N, Wietstruck M, et al. Enfermedad de células falciformes. Revista chilena de pediatría [Internet]. 2018; 89 (3): 545-549. Disponible en: <http://www.revistachilenadepediatria.cl/index.php/rchped/article/view/547/77> 1
42. Camilo-Pantaleón E, Concepción-García CE, Nieves-Paulino R, Pimentel RD. Función pulmonar en falcémicos homocigotos de 5 a 15 años en consulta de hematología, Hospital Materno Infantil San Lorenzo de los Mina. Ciencia y salud [Internet] 2018; 2 (1):49-55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.22206/cysa.2018.v2i1.pp49-55>
43. Charrin E, Connes P, Faes C, Martin C, Pialoux V, Skinner S. Does Physical activity increase or decrease the risk of sickle cell disease complications?. Br J Sports Med. [Internet] 2015; 1 (2):1-8. Disponible en: <https://bjsm.bmj.com/content/early/2015/12/22/bjsports-2015-095317> 69 31.
44. Amador L, Conceicao L, De Macedo S, Lima S, Nascimento P, Zanobetti A et al. Air pollution and children's health: sickle cell disease. Cad. Saúde Pública. [Internet]. 2015; 31 (2):265-275. Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/Air-pollution-and-children'shealth%3A-sickle-cell-BarbosaFarhat/7a0195e0fc1cfcf3d163266ab9256e827eeb9046> 32.

45. Bualles M, Dávila-Ramos Y, Hernández-Padrón C, Quintero-Sierral Y, Svarchl E. Atención de urgencia al paciente adulto con drepanocitosis del Instituto de Hematología e Inmunología. *Revista Cubana de Hematología, Inmunol y Hemoter* [Internet]. 2017; 33 (2):1-12. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=76558>
46. Amorin T, Boa-Sorte N, Drubi-Nogueira Z, Fabel Da Fonseca S, Miyuki-kiya M, Queiroz-leite M. Breastfeeding and the anthropometric profile of children with sickle cell anemia receiving follow-up in a newborn screening reference service. *Rev Paul Pediatr* [Internet]. 2015; 33 (2):154-150. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpped.2014.11.006>
47. Humbert M, Gerry Coghlan J, Khanna D. Early detection and management of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*. 2012;21:306---12.
48. GV, S., PK, S., Herur, A., Chinagudi, S., Patil, S. S., Ankad, R. B., & Badami, S. V. (2014) GBD 2015.
49. E. Bayo J. L., Muñoz L. Errazquin, J. A. Sánchez Calzado, E. Alonso, M. J. Ortiz, J. L. Romeo, J. A. González Ferreira, C. Mesa, L. Gutiérrez, M. Márquez R Carvajal Incidencia y prevalencia de anemia en pacientes que reciben radioterapia, Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva .2015. *Oncología (Barc.)* vol.27 no.9 sep. 2016.
50. Adebayo RA, Balogun MO, Akinola NO, et al. Cardiovascular changes in sickle cell anaemia. *Niger J Med*. 2013 2015 ;11:145-52
51. Voskaridou E, Christoulas D, Terpos E. Sickle-cell disease and the heart: Review of the current literature. *Br J Haematol*. 2012;157:664 -73
52. Manzini JL. Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. *Acta Bioethica* 2017; VI (2): 321.
53. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Prepared by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). Genova, 2015.

## XII. ANEXOS

### XII.1. Cronograma

Variables	Tiempo: 2020	
Selección del tema	2020	Enero 2020
Búsqueda de referencias		Enero 2020
Elaboración del anteproyecto		Enero 2020
Sometimiento y aprobación del anteproyecto		Enero 2020
Ejecución de las encuestas		Febrero 2020
Tabulación y análisis de la información		Febrero – abril 2020
Redacción del informe		Mayo-septiembre 2020
Revisión del informe		Mayo-septiembre 2020
Encuadernación		Octubre 2020
Presentación		Octubre 2020

XII.2. Instrumento de recolección de datos

EFICACIA DE LA HIDROXIUREA EN LA DISMINUCIÓN DE CRISIS DOLOROSA EN PACIENTES CON ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORME ASISTIDO A LA CONSULTA DE HEPATOLOGÍA EN EL HOSPITAL DR. SALVADOR BIENVENIDO GAUTIER EN LOS AÑOS 2018- JUNIO 2020.

Formulario\_\_\_\_\_

Fecha:\_\_\_\_\_

1. Edad (en años) :

17-25 \_\_\_\_\_

26-35\_\_\_\_\_

36-45 \_\_\_\_\_

Mayor a 45 años\_\_\_\_\_

2. Sexo:        Masculino\_\_\_\_        Femenino\_\_\_\_

3. Crisis dolorosa previa al esquema terapéutico.:

3-4 \_\_\_\_\_

5-6\_\_\_\_\_

> 6\_\_\_\_\_

4. Año de aplicación del esquema

≤ 4\_\_\_\_\_

5-6\_\_\_\_\_

> 6\_\_\_\_\_

5. Comportamiento de los parámetros al ingreso

Hemoglobina\_\_\_\_\_

Hematocrito\_\_\_\_\_

Leucocitos\_\_\_\_\_

Plaquetas\_\_\_\_\_

Bilirrubina indirecta\_\_\_\_\_

6. Efectos adversos:

Gastrointestinales\_\_\_\_\_

Hiperpigmentación de la piel\_\_\_\_\_

Melanoniquia\_\_\_\_\_

Otros \_\_\_\_\_

Ninguna\_\_\_\_\_

### XII.3. Costos y Recursos

Humanos			
Sustentante: uno Asesores: dos Digitadores			
Equipos y materiales	Cantidad	Precio (RD)	Total
Papel bond 20 (8 ½ X 11)	3 resmas	200.00	600.00
Lápices	6 unidades	10.00	60.00
Borras	3 unidades	10.00	30.00
Bolígrafos	6 unidades	30.00	180.00
Sacapuntas	2 unidades	40.00	80.00
Computadora: Hardware: Intel® Core™ i5-2100 3.10 GHz. 4.00 GB RAM. Impresora HP all in one. Software: Microsoft Windows 8. Microsoft Word 2013. IBM SPSS 9. Presentación: Proyector SVGA/HDMI LG. Cartuchos HP 122	2 unidades	1,500.00	3,000.00
Información			
Libros, Revistas, Artículos online			
Otros documentos			
Económicos			
Inscripción de tesis UNPHU			10,000.00
Papelería (copias)			3,400.00
Encuadernación	4		13,000.00
Alimentación y Transporte	informes		5,200.00
Imprevistos			7,000.00
<b>Total</b>			<b>42,750.00</b>

XII.4. Evaluación

Sustentante:

---

Dra. Esterlyn Altagracia Fernández Luciano

Asesores

---

Dra. Claridania Rodríguez Berroa

---

Dra. Denis Díaz

Jurado:

---

Autoridades:

---

Dra. Esmedalys Berenice Romero Perez  
Coordinadora de la Residencia

---

Dr. Cesar Augusto Matos Moronta  
Jefe Departamento de Hematología

---

Dr. John González  
Jefe de Enseñanza e investigaciones científicas

Autoridades:

---

Dr. José Asilis Zaiter  
Decano Facultad de Ciencias de la Salud

Fecha de presentación: \_\_\_\_\_

Calificaciones \_\_\_\_\_