

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

CONOCIMIENTOS Y ACTITUDES SOBRE LA HEMOGLOBINOPATÍAS DE  
LOS PACIENTES AFECTADOS POR ESTA PATOLOGÍA TRATADOS EN EL  
HOSPITAL DR. SALVADOR B. GAUTIER EN ENERO-JUNIO 2020



Tesis de pos grado para optar por el título de:

**HEMATOLOGÍA**

Sustentante:

Amaya Lucía Henríquez Tavárez

Asesores:

Dra. Esmedalys Romero

Dra. Claridania Rodríguez

Los conceptos emitidos en el presente anteproyecto de tesis de posgrado son de la exclusiva responsabilidad de la sustentante del mismo.

Distrito Nacional: 2020

## CONTENIDO

Agradecimientos

Dedicatorias

Resumen

Abstract

I. Introducción	9
I.1. Antecedentes	10
I.2. Justificación	12
II. Planteamiento del problema	14
III. Objetivos	15
III.1. General	15
III.2. Específicos	15
IV. Marco Teórico	16
IV.1. Hemoglobinopatía S	16
IV.1.1 Historia	16
IV.1.2. Definición	21
IV.1.3. Etiología	22
IV.1.4. Clasificación	23
IV.1.5. Fisiopatología	23
IV.1.6. Epidemiología	28
IV.1.7. Diagnóstico	29
IV.1.7.1. Clínico	29
IV.1.7.2. Laboratorio	33
IV.1.7.3. Imágenes	36
IV.1.8. Diagnóstico diferencial	38
IV.1.9. Tratamiento	40
IV.1.9.1. Terapia con Hidroxiurea	43
IV.1.9.2. Terapia Transfusional	44
IV.1.9.3. Manejo de crisis vasooclusivas	46
IV.1.9.4. Control del dolor agudo	47
IV.1.9.5. Manejo de Síndrome Torácico Agudo	49
IV.1.9.6. Manejo de infecciones	51
IV.1.9.7. Tratamiento de colelitiasis	53

IV.1.9.8. Tratamiento del priapismo	53
IV.1.9.9. Trasplante de Células Madres	54
IV.1.9.10. Terapias en investigación	55
IV.1.10 Complicaciones	55
IV.1.10.1. Complicaciones Agudas	55
IV.1.10.1.1. Infección	55
IV.1.10.1.2. Anemia	57
IV.1.10.1.3. Fenómenos vasooclusivos	59
IV.1.10.2. Complicaciones crónicas	61
IV.1.11. Pronóstico y evolución	65
IV.1.12. Prevención	66
V. Operacionalización de las variables	68
VI. Material y métodos	69
VI.1. Tipo de estudio	69
VI.2. Área de estudio	69
VI.3. Universo	69
VI.4. Muestra	69
VI.5. Criterios	70
VI.5.1. De inclusión	70
VI.5.2. De exclusión	70
VI.6. Instrumento de recolección de datos	70
VI.7. Procedimiento	70
VI.8. Tabulación	71
VI.9. Análisis	71
VI.10. Consideraciones éticas	71
VII. Resultados	72
VIII. Discusión	84
IX. Conclusiones	85
X. Limitaciones	87
XI. Recomendaciones	88
XII. Referencias Bibliográficas	89
XIII. Anexos	101
XIII.1. Cronograma	101

XIII.2. Instrumento de recolección de datos	102
XIII.3. Costos y recursos	104
XIII.4. Evaluación	105

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a papá Dios por permitirme finalizar esta meta.

Agradezco a mis compañeros del Departamento de Hematología, quienes me ayudaron a crecer y se convirtieron en mi otra familia.

Agradezco a mis maestros.

Agradezco a mi esposo por ser mi mejor mitad y siempre impulsarme a volar.

## **DEDICATORIA**

A mis padres, quienes me hicieron lo que soy.

## **RESUMEN**

Con la finalidad de conocer el conocimiento y las actitudes de los pacientes afectados por hemoglobinopatía sobre ésta patología, tratados en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier durante los meses de enero a junio del año 2020, se realizó un estudio descriptivo observacional, de corte transversal y de fuente primaria, obteniéndose los datos por medio de un cuestionario realizado por la investigadora y aplicado en forma de entrevista. Se incluyeron 26 pacientes, tanto falcémicos como portadores, con diagnóstico confirmado por medio de electroforesis de hemoglobina y que cumplieran el requisito de tener más de seis meses de diagnosticados. Se evidenció que 100 por ciento de los pacientes falcémicos obtuvieron un conocimiento considerado como aceptable, mientras que de los pacientes portadores un 40 por ciento obtuvo un nivel aceptable, un 20 por ciento un nivel deficiente y un 40 por ciento un nivel aceptable. La actitud ante la realización de pruebas diagnósticas a parejas e hijos con fines de descartar hemoglobinopatía fue variable, encontrándose una mejor aceptación a nivel de los pacientes homocigotos.

Palabras claves: hemoglobinopatía, falcemia, portador, conocimiento.

## **ABSTRACT**

In order to evaluate the knowledge and attitudes of patients, affected by hemoglobinopathy S treated at the Dr. Salvador B. Gautier Hospital, during the months of January to June 2020, an observational descriptive study was carried out. The data being obtained through a questionnaire made by the researcher and applied in the form of an interview. 26 patients were included, both affected by sickle cell disease and carrier of the mutation, with the diagnosis confirmed by hemoglobin electrophoresis and who met the criteria of been diagnosed for more than six months. Results are that 100 percent of the patients with sickle cell disease obtained a knowledge level considered as acceptable, while 40 percent of the carrier patients obtained an acceptable level, 20 percent a deficient level and 40 percent an unacceptable level. The attitude towards performing diagnostic tests on couples and children in order to rule out the disease was variable, finding a better acceptance in the homozygous patients.

Key words: hemoglobinopathy, sickle cell disease, carrier, knowledge.

## I. INTRODUCCIÓN

Las hemoglobinopatías son defectos en la síntesis de hemoglobina, siendo ésta el componente mayoritario de los glóbulos rojos maduros, que tiene como función principal el transporte y la liberación de oxígeno a los tejidos. En su gran mayoría, las hemoglobinopatías son transmitidas de manera hereditaria, constituyendo las alteraciones monogénicas más frecuentes y estimándose que cerca del cinco por ciento de la población mundial es portadora de una alteración en la síntesis de la hemoglobina. Cuando estas alteraciones provocan la formación de una hemoglobina que es estructuralmente diferente a la cadena de hemoglobina normal reciben el nombre de hemoglobinopatías estructurales.<sup>1,2</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó en el boletín emitido en el año 2008 que las hemoglobinopatías representan un importante problema sanitario en el 71 por ciento de los 229 países estudiados y que cada año nacen más de 330,000 niños afectados por estas entidades, siendo éstas la causa de muerte en 3.4 por ciento de los niños menores de cinco años. Un 83 por ciento de los afectados por estas patologías presentan hemoglobinopatía S.<sup>3</sup>

La hemoglobinopatía S es una hemoglobinopatía estructural, siendo también conocida bajo los nombres de anemia de células falciformes, enfermedad drepanocítica, drepanocitosis o falcemia, términos utilizados para hacer referencia a toda condición en la cual un individuo es portador de una mutación en los genes codificadores de las cadenas betas de la hemoglobina ( $\beta$ -globinas), que resulta en una variante de la hemoglobina normal, conocida como hemoglobina S (HbS). Como consecuencia de esta mutación, cuando la HbS se desoxigena sufre un proceso espontáneo de polimerización por el cual adquiere la consistencia de un gel paracrystalino, formándose una estructura rígida e insoluble que modifica la forma del glóbulo rojo de manera drástica, adquiriendo éste una morfología que recuerda a una hoz. Aunque este proceso puede ser reversible, entre el 5 y el 50 por ciento de los glóbulos rojos no pueden retornar a su forma original, por lo que son eliminados de la circulación sanguínea por el sistema mononuclear fagocítico, dando lugar a una de las principales manifestaciones en los individuos homocigotos afectados por esta entidad: la anemia.<sup>1,4</sup>

A medida que un individuo se enfrenta al diagnóstico de esta enfermedad, al igual que en cualquier otro trastorno crónico, busca entender y manejar su

enfermedad usando sus propios conocimientos, experiencias y creencias, así como los conocimientos, experiencias y creencias de las personas de su entorno.<sup>5</sup>

Esta investigación pretende evaluar los conocimientos y actitudes de los pacientes afectados por hemoglobinopatía S que fueron atendidos en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier durante los meses de enero a junio 2020, con la finalidad de determinar si estos dominan las informaciones básicas que se consideraron que deben de ser manejadas por todo individuo afectado por esta entidad, así como determinar si los mismos siguen las orientaciones en cuanto a la investigación clínica oportuna con fines diagnósticos de sus parejas y descendientes.

### I.1. Antecedentes

La hemoglobinopatía S es una entidad ampliamente distribuida a nivel mundial y desde hace años se reconoce la necesidad de optimizar los conocimientos de las personas afectadas con la finalidad de disminuir el número de los nacimientos de homocigotos a través de la consejería y de mejorar las medidas y recomendaciones de autocuidado que deben de ser seguidas por estos individuos. Durante la Asamblea General de las Naciones Unidas llevada a cabo en Ginebra, en el año 2009, la OMS mediante la resolución 63/237 reconoció que la anemia de células falciformes es una de las enfermedades genéticas más letales cuando se expresa de forma homocigota y que es necesario una mayor cooperación internacional para facilitar el acceso a educación, manejos y seguimientos de estos pacientes.<sup>6</sup>

En regiones de alta prevalencia se han conducido estudios con fines de determinar el nivel de conocimiento de la población en general sobre esta patología. Kambale-Kombi *et al.* publicaron en el año 2020 una investigación realizada en la universidad de Kisangani, en la República Democrática del Congo, donde 2,112 estudiantes universitarios fueron evaluados para calificar sus conocimientos sobre hemoglobinopatía S, determinándose que el 92.9 por ciento de los entrevistados conocían su existencia. De estos, 46.1 por ciento la categorizaron como una enfermedad adquirida, mientras que sólo un 37.9 por ciento la describieron como hereditaria y 16.1 por ciento afirmó que no conocía la causa de la misma. En cuanto a los métodos diagnósticos, en esta

investigación 53.6 por ciento reconoció que se realizaba por análisis sanguíneo mientras que 46.4 respondió que por análisis urinario.<sup>7</sup>

En Nigeria Akwivu *et al.* evaluaron 200 parejas y su descendencia (445 hijos) con el propósito de evaluar el conocimiento de las parejas sobre su tipo de hemoglobina y el impacto en su descendencia, publicando en el año 2019 que 38 por ciento de las mujeres y 30 por ciento de los hombres estudiados desconocían su tipo de hemoglobina antes de tener hijos; en las parejas el tipo de unión de hemoglobinas predominante fue AA y AA en un 54 por ciento de los casos, seguido de AA y AS en un 34 por ciento y AS y AS en un 12 por ciento. Entre las parejas con hemoglobina AS y AS un 67 por ciento no tenía conocimiento de su tipo de hemoglobina al momento de tener descendencia, siendo un 40 por ciento de ésta afectada por la variante homocigota de la enfermedad (hemoglobina SS).<sup>8</sup>

Al evaluarse los conocimientos y auto-manejo en jóvenes con hemoglobinopatía S antes de la transición a la vida adulta, en Washington, Estados Unidos, Speller-Brown *et al.* publicaron en el 2018 que entre los niños de 9 y 11 años 88 por ciento sabían que la hemoglobinopatía S se trataba de un desorden de la sangre, 75 por ciento sabían que era una enfermedad que duraba toda la vida. Mientras que en el grupo de niños entre 12 y 15 años todos sabían que su enfermedad era debido a un desorden en la sangre, pero ninguno completó de forma correcta todas las preguntas que buscaban evaluar sus conocimientos en cuanto al manejo del dolor. De manera similar, Bemrich-Stolz *et al.* publicaron en el año 2015, tras cuestionar 10 pacientes adultos con hemoglobinopatía S sobre su transición desde la unidad hematológica pediátrica a la adulta, que en su mayoría los participantes no estaban preparados para el sistema adulto de salud presentado falta de confianza en el médico, dificultad con los empleados, dificultad con las aseguradoras y estrés en las relaciones interpersonales.<sup>9,10</sup>

En Jamaica, 150 adolescentes tratados por Hemoglobinopatía S fueron estudiados por Rani *et al.* con el fin de determinar si existe una relación entre el conocimiento de la enfermedad, la percepción de la misma y la calidad de vida, publicando en el año 2017 que un mayor nivel educativo fue asociado con una mejor calidad de vida, pero que los conocimientos específicos de la enfermedad no demostraron tener una relación significativa. En Kingston, Jamaica, Bhatt *et*

a/. encontraron deficiencias importantes en el conocimiento y entendimiento de las complicaciones asociadas a la hemoglobinopatía S en adolescentes afectados por esta patología, tras publicar en el año 2011 que luego de aplicar un cuestionario a 117 jóvenes, la máxima puntuación obtenida fue un 88 por ciento, la mínima 29 por ciento, con una puntuación media de 64 por ciento. La mayoría de los adolescentes identificaba la enfermedad como hereditaria, pero 48.3 por ciento pensaba que el dolor era la única complicación de esta enfermedad, 14.8 por ciento pensaba que la misma podía ser curada con antibióticos y 10.4 por ciento pensaba que podía ser curada con transfusiones sanguíneas.<sup>11,12</sup>

En República Dominicana, no se han publicado datos estadísticos actualizados evaluando el conocimiento sobre la hemoglobinopatía S de la población. En 1981 De Castro publicó en la Revista Médica Dominicana que a pesar de la alta incidencia y mortalidad ocasionada por esta patología, el 94 por ciento de los individuos sanos encuestados durante su investigación desconocía sobre la existencia de esta enfermedad y desconocía que ésta ocurría por transmisión hereditaria. El 98 por ciento de los individuos portadores de la enfermedad evaluados desconocía su estado de portador del rasgo y que éste podía ser transmitido a su descendencia.<sup>13</sup>

## 1.2. Justificación

La hemoglobinopatía S es una patología que afecta a la mayoría de países del mundo. Por tratarse de una enfermedad que se manifiesta desde tempranos meses luego del nacimiento y cuya única opción curativa aprobada hasta el momento es el trasplante de progenitores hematopoyéticos, un tratamiento que no se instaura de manera frecuente por los riesgos que conlleva y la poca accesibilidad, se trata de una patología crónica, con la cual el individuo afectado debe de aprender a vivir y a identificar las situaciones de riesgo y los signos de alarma. La educación en esta población es un elemento fundamental y desde hace años se reconoce la necesidad de mejorar la educación y los conocimientos de estos pacientes, tanto para perfeccionar las medidas de autocuidado como para disminuir la incidencia de la enfermedad fortaleciendo la consejería genética.<sup>6</sup>

Todo unidad de atención de salud que de seguimiento a este tipo de pacientes debe conocer los tópicos que estos necesitan dominar, proveer la educación necesaria y asegurarse que la información sea captada y aprehendida por pacientes y familiares.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las hemoglobinopatía S es uno de los desórdenes genéticos más comunes, estimándose que cerca del cinco por ciento de la población mundial padece algún tipo de alteración en la síntesis de las cadenas de hemoglobina. En los países del Caribe se estima que cuatro a diez por ciento de la población presenta un rasgo falcémico, mientras que entre los latinos se estima que de un 0.2 a 6.3 por ciento se ven afectados.<sup>14,15,16</sup>

Cuando se manifiesta en su forma homocigota es una de las enfermedades genéticas más letales, por lo que la educación y la consejería se han constituido como un pilar en el seguimiento de estos pacientes desde edades tempranas. Capacitar a los pacientes para que sean capaces de conocer los factores de riesgo que predisponen al desarrollo de crisis, identificar de forma temprana la sintomatología de alarma y suministrar amplia educación sexual y consejería genética debe de ser parte del seguimiento de las familias con miembros afectados, ya sean tanto homocigotos como heterocigotos.

En vista de que los conocimientos del paciente podrían determinar de manera directa la evolución de su patología y la posibilidad de tener descendencia afectada, se reconoce a nivel mundial la necesidad de mejorar la atención y los programas educativos en las unidades de salud que brindan cuidado a estos individuos.<sup>6</sup>

Ante lo anteriormente planteado surge la pregunta: ¿Cuáles son los conocimientos y actitudes sobre la hemoglobinopatía S de los pacientes afectados por esta patología tratados en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier en enero-junio 2020?

### **III. OBJETIVOS**

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

1. Determinar los conocimientos y actitudes sobre la hemoglobinopatía S de los pacientes afectados por esta patología tratados en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier en enero-junio 2020.

#### **III.2. Específicos**

1. Describir las variables demográficas de la población estudiada.
2. Relacionar los conocimientos con el estado de homocigótico y heterocigótico.
3. Relacionar los conocimientos con el nivel de escolaridad.
4. Relacionar los conocimientos con el sexo.
5. Identificar la actitud de los pacientes heterocigóticos ante la realización de pruebas diagnósticas a sus hijos.
6. Identificar la actitud de los pacientes heterocigóticos ante la realización de pruebas diagnósticas a sus parejas.
7. Identificar la actitud de los pacientes homocigóticos ante la realización de pruebas diagnósticas a sus hijos.
8. Identificar la actitud de los pacientes homocigóticos ante la realización de pruebas diagnósticas a sus parejas.

## IV. MARCO TEÓRICO

### IV.1. Hemoglobinopatía S

#### IV.1.1. Historia

El primer reporte de caso de un paciente afectado por Hemoglobinopatía S se realizó en el año 1910, tratándose de un estudiante de odontología originario de Granada y erradicado en Chicago, de nombre Walter Clement-Noel, quien fue tratado por el Dr. James Herrick y un médico interno, el Dr. Ernest Irons, entre los años 1904 a 1907 luego de que éste acudiera a un centro de salud por presentar fiebre y tos, con los antecedentes de úlceras a nivel de miembros inferiores de causa no determinada e incapacidad para la realización de ejercicios. Herrick e Irons realizaron extendidos de sangre periférica donde visualizaron células rojas nucleadas y células rojas con forma de hoz.<sup>17</sup>

Durante la década posterior a esta primera publicación, dos nuevos casos de esta anemia inusual fueron reportados, publicándose en la literatura norteamericana casos por los doctores Washburn, Cook y Meyer. Estos dos últimos, en el año 1915, plantearon por primera vez la cuestionante de una posible base genética ligada a esta patología, al estudiar los antecedentes familiares del tercer caso que fue publicado, quien tenía tres hermanos que habían fallecido por anemia severa y que presentaban glóbulos rojos con forma de hoz (posteriormente también conocidos como falciformes o drepanocitos), al igual que su padre, a pesar de que éste último se mantenía asintomático.<sup>18,19</sup>

Victor Emmel observó por primera vez en el año 1917 la falciformación de glóbulos rojos *in vitro*, al depositar una gota de sangre en un anillo de petrolatum e introducirlos en una cámara hermética. Emmel evidenció que en el transcurso de horas un gran número de glóbulos rojos normales adquirieron una forma de hoz elíptica, y este experimento dio origen a la primera prueba diagnóstica utilizada para esta entidad. En años posteriores, investigadores como Daland y Castle propusieron otros métodos más rápidos y sencillos para ser utilizados como técnicas diagnósticas al reproducir la falciformación *in vitro*.<sup>20,21</sup>

Los primeros planteamientos explicando las causas de la alteración en la morfología de los glóbulos rojos surgieron en el año 1927, cuando Hahn y Gillespie demostraron que la falciformación estaba relacionada a niveles bajos de oxígeno y de pH. Sin embargo, continuaban las dudas sobre las condiciones que llevaban a algunas personas a desarrollar un cuadro clínico florido mientras

que otras no presentaban síntomas, siendo la hemoglobinopatía S causa de una elevada mortalidad por procesos infecciosos en la década comprendida entre los años 1930-1940, al punto que los especialistas a menudo la llamaban «la gran simuladora», hasta que en el año 1933, Diggs publicó las diferencias entre los pacientes sintomáticos y asintomáticos, llamando a estos últimos portadores del rasgo de la enfermedad. En aquel entonces Diggs encontró que aproximadamente ocho por ciento de los individuos americanos descendientes de africanos tenían el rasgo.<sup>22,23</sup>

Los avances tecnológicos brindaron a los investigadores mayor detalle en el estudio de la etiología de esta entidad, permitiendo que en el año 1949 la hemoglobinopatía S fuera la primera patología identificada como una enfermedad de base molecular. Linus Paulling y sus colegas demostraron las diferencias electroforéticas entre la hemoglobina normal, la hemoglobina de personas con rasgos falcémicos y la hemoglobina de falcémicos.<sup>24</sup>

La descripción molecular de la HbS fue realizada por Ingram en el año 1956. Ingram y sus colaboradores describieron la secuencia peptídica de la cadena de globina y relacionaron la anomalía a un cambio en la composición de aminoácidos de la cadena  $\beta$ -globina, identificando la sustitución de ácido glutámico por valina en la posición seis.<sup>25</sup>

Marotta y sus colaboradores demostraron en el año 1977 que el cambio correspondiente en el codón seis del gen de la  $\beta$ -globina era de GAG a GTG. Este descubrimiento del fragmento variante de la HbS hizo posible que, a través del mapeo de endonucleasas del líquido amniótico, Y. W. Kan estableciera las bases para la realización del diagnóstico prenatal y abriera las puertas a lo que son hoy día las técnicas genéticas modernas de ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante.<sup>26</sup>

El estudio de esta patología no se centró solo en la investigación de los pacientes, sino también en la búsqueda de un origen geográfico, siendo ya conocida su predisposición a afectar individuos de ascendencia africana. En el año 1964 se propuso la teoría de que la enfermedad tenía su origen en una mutación única ocurrida en los tiempos neolíticos en los habitantes de la Península Arábiga, y que debido a los cambios climáticos que convirtieron esta área en un desierto, se produjo la migración de personas portadoras de este gen a regiones como La India, Arabia Saudita y África Ecuatorial. Esta teoría estaba

basada en la distribución de ciertas prácticas de agricultura y en evidencias antropológicas.<sup>27</sup>

Un estudio realizado en el año 2018 en el cual se utilizaron datos de la secuenciación de genoma de múltiples fuentes con la finalidad de realizar un análisis del desequilibrio presentado, permitió construir la filogenia de esta entidad, situando el origen de la mutación falciforme a un tiempo de 295 generaciones, equivalentes a aproximadamente 7,300 años atrás, durante la fase húmeda del holoceno. La investigación sugirió un solo origen de la mutación en África Occidental o Central, tal vez en el Sahara Verde, que era húmedo y lluvioso en ese momento, o en la selva ecuatorial. La malaria era endémica en ambas áreas durante el periodo del holoceno. La presencia casi exclusiva del haplotipo original en ciertas regiones de África sugiere un único origen. Esto probablemente precedió a una división de la población, posiblemente en el área de Camerún, lo que llevó a las expansiones en Bantú, aproximadamente 2,400 años después (hace alrededor de 5,000 años).<sup>28</sup>

Otras teorías actualmente plantean que las mutaciones que llevan a una hemoglobinopatía S ocurrieron en varios eventos independientes a través del tiempo. Al utilizarse un grupo de diferentes endonucleasas de restricción se han identificado distintos haplotipos en los cromosomas, y el gen de HbS se ha visto relacionado con algunos haplotipos diferentes a los expresados en el gen de Hemoglobina A (HbA). Se estima que el origen de este gen se ha desarrollado en el transcurso de 3,000 a 6,000 generaciones, aproximadamente hace 70,000 a 150,000 años.<sup>29,30,31,32</sup>

En África el gen de HbS se ha asociado al menos con tres haplotipos que representan mutaciones diferentes y que fueron nombrados según la región donde inicialmente se identificaron. Estos son el haplotipo Benin, el Senegal y el República Africana o Bantu, encontrados en el oeste de África Central, la costa oeste africana y en África Central, respectivamente. Un cuarto haplotipo, el haplotipo asiático, es encontrado en el este de Arabia Saudita y en la regiones centrales de La India.<sup>33,34</sup>

Parece ser que la mutación de la hemoglobinopatía S ocurrió en al menos tres ocasiones en el continente africano y al menos en una ocasión en la Península Arábigas y en La India Central, sirviendo estos como puntos iniciales desde donde migraron los individuos afectados. Lo anterior explicaría la observación realizada

por múltiples investigadores acerca de la heterogeneidad cromosómica de la HbS en los Estados Unidos, en comparación con la condición homocigota en África, Arabia o Asia. Los esclavos portadores del rasgo que fueron exportados desde varias partes de África a los Estados Unidos tenían el haplotipo específico de su región, pero luego de su llegada a Estados Unidos, Jamaica y Brazil, y con el pasar de los años, hubo una mezcla considerable de los diferentes grupos étnicos.<sup>34,35</sup>

Todas estas zonas identificadas como regiones donde posiblemente tuvo origen una mutación en la HbS han sido o son hoy día endémicas para infestaciones por malaria. Esta observación es consistente con la idea, sugerida por primera vez en el año 1949 por el Dr. Alan Raper, de que la alta incidencia de hemoglobinopatía S es secundaria a la selección natural, debido a que las personas falcémicas o portadoras de rasgo falcémico son más resistentes a la malaria que las personas con hemoglobina normal. Hoy día está ampliamente aceptada la teoría de que la HbS ofrece protección contra el *Plasmodium falciparum*, probablemente por la acción que ejerce el microorganismo, induciendo a la falciformación de los glóbulos rojos infectados por éste, a pesar de una adecuada oxigenación, y a su posterior destrucción esplénica donde existe un ambiente hostil que impide la supervivencia del parásito. Por lo tanto, los afectados por hemoglobinopatía S tendrían una mayor supervivencia ante un brote de malaria y pasarían sus genes a las siguientes generaciones.<sup>36,37,38</sup>

A medida que disminuyeron el número de enfermedades infecciosas, debido a la mejora en los métodos diagnósticos y al desarrollo de nuevas vacunas y tratamientos, las enfermedades genéticas pasaron a recibir una mayor atención por los servicios de salud pública de los distintos países como causantes de aumento de morbilidad y mortalidad en la población.<sup>39</sup>

Como en cualquier crisis de salud pública, en América la hemoglobinopatía S pasó por etapas de negación, estigmatización, reconocimiento y defensa. En la década de 1930, en los Estados Unidos, artistas como Lizzie Blue, con su canción «*Memphis Minne-jitis Blues*», ayudaron a establecer diálogos sociales positivos sobre esta problemática, particularmente entre la comunidad afroamericana. De igual manera, en las décadas posteriores, películas de celebridades afroamericanas como «*To all my friends on Shore*» y «*A warm december*», que destacaban la vida de personas con esta patología, ofrecieron

un alto punto de visibilidad y reconocimiento público. Como una enfermedad caracterizada por el dolor y el sufrimiento de personas de raza negra se convirtió en un símbolo político, tanto para pacientes, doctores, políticos y cualquier otro buscando reconocimiento, para representar compasión e igualdad de derechos.<sup>25,40</sup>

Fue en el año 1971 cuando, en respuesta a la presión social en Estados Unidos, el presidente Richard Nixon incluyó la problemática traída por esta enfermedad en su mensaje de salud emitido hacia el congreso, haciendo un llamado para el aumento de fondos con la finalidad de mejorar el diagnóstico, consejería genética y tratamiento, lo que allanó el camino para la creación de la Ley Nacional de Control de la Anemia de Células Falciformes en el año 1972 (Ley pública no. 92-294), con lo que se logró que \$500,000 dólares fueran designados para la investigación de esta patología. Tal compromiso público de alto nivel dirigido a la hemoglobinopatía S no se ha logrado en otros países, a excepción del decreto real para la detección prematrimonial emitido en el año 2003 en Arabia Saudita.<sup>25</sup>

Desde aquel entonces múltiples tratamientos han sido proclamados como grandes avances, unos pocos cumpliendo su objetivo y otros fallando o creando más controversia. La esperanza de que la urea actuaría a nivel molecular logrando la curación de la enfermedad se perdió cuando se detectaron todos los efectos tóxicos producidos. La agresiva consejería genética impartida para que parejas portadoras del rasgo falcémico no tuvieran hijos fue motivo de grandes acusaciones de genocidio racial. Pauling contribuyó a la problemática al sugerir en una publicación que todas las personas jóvenes portadoras del rasgo deberían de ser identificados con un tatuaje en la frente, con la finalidad de que éstas se reconozcan como portadores y eviten enamorarse entre ellos. A pesar de toda la polémica sobre el tratamiento, la prevención y los fondos, el desarrollo de la antibioterapia fue mejorando dramáticamente la expectativa de vida de estos pacientes.<sup>40</sup>

En los últimos 30 años, el manejo del dolor ha sido el área de la terapéutica donde se han librado mayores batallas, buscando un equilibrio entre el alivio del paciente y el control de drogas potencialmente adictivas. En la década de los 80 era de conocimiento público que las personas con hemoglobinopatía S que acudían a los centros de salud en busca atención por dolor eran catalogadas y

estigmatizadas como adictos, por lo que fue motivo de celebración en las década de los 90 cuando la droga hidroxurea dejó parcialmente de lado estas batallas al disminuir el número de crisis dolorosas.<sup>40</sup>

La búsqueda de una cura continua hoy día, aunque muchos especialistas afirman que ningún tratamiento será capaz de curar la enfermedad de forma segura, sino sólo de mejorar la sobrevida. Incluso las mejores técnicas terapéuticas no están exentas de riesgos. El trasplante de médula ósea ofrece la posibilidad de cura pero trae el riesgo de enfermedad injerto contra huésped, la terapia genética trae el riesgo de la inserción de oncogenes curando una enfermedad pero produciendo otra. Mientras tanto, en múltiples sociedades, el mayor reto de los pacientes afectados es el reto social: ser vistos como individuos que merecen alivio.<sup>40</sup>

#### IV.1.2. Definición

Las hemoglobinopatías son disturbios heredados de forma recesiva, existiendo evidencia de que guardan relación con grupos étnicos específicos y con diferentes distribuciones geográficas. Las hemoglobinopatías congénitas son ocasionadas por mutaciones en los genes que codifican las síntesis de cadenas de globina y sus consecuencias pueden ser: la síntesis de una hemoglobina estructuralmente diferente, recibiendo el nombre de hemoglobinopatías estructurales, la disminución de la síntesis de hemoglobina normal, recibiendo el nombre de talasemias, la aparición de ambos defectos simultáneamente, recibiendo el nombre de hemoglobinopatías talasémicas; y la persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal.<sup>1,41</sup>

La hemoglobina humana es una molécula esférica que constituye el componente mayoritario de los glóbulos rojos, siendo su función principal el transporte de oxígeno a los tejidos. Normalmente la hemoglobina es soluble en el glóbulo rojo y no polimeriza. Estructuralmente es una proteína de 68 kDa, formada por cuatro unidades proteicas (globinas), con un grupo hemo en cada una de ellas que confieren la capacidad para enlazar oxígeno y otorgan a la hemoglobina su color rojo característico. Existen seis tipos de cadenas globínicas que reciben el nombre de alfa ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ), gamma ( $\gamma$ ), delta ( $\delta$ ), épsilon ( $\epsilon$ ) y zeta ( $\zeta$ ), y cada molécula de hemoglobina posee cuatro de ellas, iguales dos a dos.<sup>41</sup>

Los seis tipos de cadenas globínicas varían según los organismos y se expresan en distintas etapas del desarrollo, por lo que es necesario un mínimo de seis genes estructuralmente diferentes para sus síntesis. En el hombre, estas cadenas globínicas se dividen en dos grupos, reflejando la organización de los distintos genes: cadenas de tipo  $\alpha$  ( $\zeta$  y  $\alpha$ ) y cadenas de tipo  $\beta$  ( $\epsilon$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  y  $\beta$ ). La síntesis de estas cadenas está regulada por dos familias de genes organizados en agrupaciones o *clusters* que se localizan en diferentes cromosomas: la agrupación de genes que codifica para las cadenas  $\alpha$  se halla en el cromosoma 16 y, la agrupación de genes que codifica para las cadenas  $\beta$ , en el cromosoma 11.<sup>41</sup>

La hemoglobinopatía S o el trastorno falciforme debe su nombre al término anglosajón *sickle* que significa hoz, y que es la forma que adquieren los glóbulos rojos cuando disminuye la concentración de oxígeno. Es una hemoglobinopatía estructural que ocurre cuando una persona es portadora de la mutación de la HbS en al menos uno de los genes de  $\beta$ -globina. Si el otro gen  $\beta$  es normal se dice que el individuo es portador heterocigoto de la mutación, y la persona tiene lo que se conoce como un rasgo falciforme, una condición benigna que suele cursar sin sintomatología o datos de enfermedad. Pero, si el individuo presenta una mutación en ambos genes  $\beta$ , que puede ser una HbS (homocigoto SS), talasemia  $\beta$  (S/  $\beta$  talasemia), HbS mas HbC (HbSC) u otras (doble heterocigoto), cuya combinación causa falciformación, se verá afectado por lo que se conoce como enfermedad falciforme.<sup>2</sup>

Cuando se expresa en su forma homocigota es una enfermedad monogénica progresivamente debilitante, caracterizada por episodios agudos impredecibles y amenazantes para la vida y por complicaciones crónicas, como son la anemia hemolítica y el daño a órganos vitales. Se presenta con un rango variable de severidad, resultando en morbilidad significativa, pobre calidad de vida y mortalidad temprana.<sup>42</sup>

#### IV.1.3. Etiología

En el adulto normal existen tres tipos de hemoglobinas identificables por electroforesis. La HbA o adulta que es  $\alpha_2\beta_2$  corresponde al 95 a 98 por ciento, la hemoglobina A2 (HbA2) formada por  $\alpha_2\delta_2$  que corresponde al dos a tres por ciento, y la hemoglobina F (HbF) o fetal formada por  $\alpha_2\gamma_2$  que está presente al

nacimiento y va disminuyendo de manera progresiva hasta los seis meses de vida, representando sólo el uno por ciento de la hemoglobina en la vida adulta.<sup>43</sup>

La hemoglobinopatía S es una enfermedad monogénica, comúnmente de transmisión hereditaria, que se produce por alteración estructural de las cadenas  $\beta$ , produciéndose una hemoglobina anómala, conocida como HbS. Ésta es el resultado de la sustitución de la base timina por la adenina en el codón seis del gen de  $\beta$ -globina, ubicado en el cromosoma 11, con sustitución del ácido glutámico por la valina. Como consecuencia de esta mutación, cuando la hemoglobina se desoxigena sufre un proceso espontáneo por el cual sucede una polimerización y adquiere la estructura de un gel paracrystalino, conocido como cuerpo tactoide.<sup>4</sup>

#### IV.1.4. Clasificación

Los pacientes que presentan una hemoglobinopatía S se pueden clasificar según la expresión génica de la mutación como:<sup>43</sup>

- Heterocigoto para hemoglobina S (HbAS), estos portan la enfermedad pero no suelen presentar manifestaciones clínicas, con excepción de condiciones extraordinarias. Siempre van a presentar un mayor porcentaje de HbA que de HbS.
- Heterocigoto para hemoglobina S y C (HbSC, HBS- $\beta$ ) u otras variaciones de  $\beta$  hemoglobina, también conocidos como síndromes variantes de células falciformes. Comúnmente estos presentan sintomatología intermedia.
- Homocigoto para la hemoglobina S (HbSS) que corresponde a la enfermedad de células falciformes propiamente dicha, presentando las manifestaciones clínicas más severas.<sup>43</sup>

#### IV.1.5. Fisiopatología

Cuando se presenta de forma homocigota la hemoglobinopatía S se manifiesta como un estado de inflamación crónica afectando endotelio, neutrófilos, monocitos, plaquetas, vías de la coagulación, proteínas plasmáticas, moléculas de adhesión y causando trastornos en el metabolismo del óxido nítrico (ON), todo esto interactuando en conjunto con la alteración en la polimerización de la hemoglobina. Contrario a la teorías planteadas antiguamente, hoy día se

conoce que no existe un único mecanismo dominante que explique la amplia gama de alteraciones que ocurren en el transcurso de esta enfermedad.<sup>44</sup>

La polimerización de la hemoglobina, que afecta las propiedades reológicas de los glóbulos rojos, ocurre cuando las moléculas de desoxi HbS se agregan en polímeros, en un principio produciéndose agregados pequeños en un proceso conocido como nucleación homogénea, para luego producirse una nucleación heterogénea al continuarse la agregación de más moléculas de desoxi HbS, que resulta en la ramificación de los polímeros. Esta alteración crea una estructura cilíndrica, insoluble y rígida que cambia de manera drástica la forma del glóbulo rojo, el cual adquiere una morfología similar a una hoz.<sup>44</sup>

El proceso por el cual el glóbulo rojo va cambiando su forma, conocido como falciformación, inicialmente es reversible con la oxigenación de la desoxi HbS, pero eventualmente las células rojas dejan de ser capaces de regresar a su forma original como consecuencia del daño que se produce a nivel de la membrana al producirse múltiples ciclos de falciformación. Ésta va a depender de diferentes factores, incluyéndose la concentración intracelular de hemoglobina, la presencia de otros tipos de hemoglobinas diferentes de la HbS, la saturación sanguínea de oxígeno, el pH, la temperatura, y los niveles de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG). La oclusión de la microvasculatura por las células falciformes es favorecida por el tiempo que éstas duren transitando por la microcirculación, por la rápida desoxigenación y por el aumento en los glóbulos rojos falciformes.<sup>44</sup>

El daño que ocurre a nivel de la membrana celular en las células falciformes causa alteración en la homeostasis catiónica con una disminución en la capacidad de la célula para mantener las concentraciones intracelulares de potasio. Debido a la pérdida de potasio y agua se produce la deshidratación celular, lo que aumenta la concentración de hemoglobina y favorece a la falciformación.<sup>44</sup>

Por otro lado, el ON es un componente clave del endotelio vascular con efecto vasodilatador, antiinflamatorio y con propiedades antiplaquetarias. Éste es un gas soluble que es sintetizado a partir de la L-arginina por la enzima óxido nítrico sintasa endotelial. La L-arginasa liberada por la hemólisis de glóbulos rojos falciformes convierte la arginina en ornitina, limitando la disponibilidad de L-arginina para la síntesis de ON. La disminución en la producción de ON debido

a niveles elevados de inhibidores endógenos de la oxido nítrico sintasa y/o disminución en la L-arginina disponible ha sido evidenciada en esta patología, especialmente durante las crisis vasooclusivas. La hemólisis crónica, que conlleva a la liberación de hemoglobina libre en el plasma, lleva a la escasez de ON produciéndose disfunción endotelial, lo que puede favorecer la adherencia de las células falciformes.<sup>45,46</sup>

Múltiples investigaciones han demostrado que las células falciformes se adhieren al endotelio estimulado, a diferencia de los glóbulos rojos normales. Esta adherencia al endotelio de la células falciformes favorece que otras células queden atrapadas creando un estado de oclusión microvascular. Dicho proceso se ve favorecido por moléculas que intervienen en la interacción de las células con el endotelio vascular, dentro de las que se incluyen la molécula de adhesión vascular (VCAM) -1, la integrina  $\alpha_v\beta_3$ , la P-selectina, el ligando de glicoproteína de P-selectina (PSGL) -1, la E-selectina, los antígenos del grupo sanguíneo Luterano y la trombospondina. El lugar en el que ocurre la adhesión es a nivel de las vénulas postcapilares, donde la célula falciforme interactúa con los glóbulos blancos adheridos al endotelio, en lugar de interactuar con el endotelio directamente.<sup>47</sup>

La neutrofilia es un factor pronóstico adverso en la anemia de células falciformes. Debido a su mayor tamaño, los leucocitos adheridos provocan una mayor disminución del calibre de los vasos que los glóbulos rojos. La diapédesis ocurre en las vénulas poscapilares que se identifican como un sitio de vasooclusión. Los microdominios  $\alpha_M\beta_2$  de la integrina de los neutrófilos capturan los glóbulos rojos falciformes y causan oclusión vascular en modelos de ratones falciformes. Los monocitos también están altamente activados en la anemia de células falciformes y promueven una mayor activación endotelial mediante una mayor producción de factor de necrosis tumoral (FNT) - $\alpha$  e interleucina (IL) -1 $\beta$ . Se ha asociado a un fenotipo clínico grave la expresión de algunas moléculas de adhesión de leucocitos, dentro de las que se incluyen la L-selectina e integrina  $\alpha_M\beta_2$ .<sup>48,49</sup>

Ya establecido que la hemoglobinopatía S se caracteriza por leucocitosis crónica, por activación anormal de los neutrófilos y de los monocitos y por un aumento de mediadores inflamatorios, incluidos FNT-  $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$ , se agrega que también existe un aumento en las moléculas de adhesión, como VCAM,

selectinas, integrinas, reactantes de fase aguda, proteína C reactiva, fosfolipasa A2 secretoria y factores de coagulación activados. El factor de crecimiento placentario liberado por los glóbulos rojos activa a los monocitos, quienes pasan a producir citocinas inflamatorias que producen una regulación a la alza de la señalización de endotelina-1 a través del receptor de endotelina B. La endotelina-1 es un potente vasoconstrictor y su regulación positiva se asocia con resultados adversos en esta patología. También se ha demostrado que el factor de crecimiento placentario se correlaciona de forma independiente con la gravedad de la enfermedad. Ha sido confirmado que el grupo hemo activa el factor de crecimiento placentario en ratones, en consecuencia se piensa que éste también podría desempeñar un papel importante en la fisiopatología de la sobrecarga férrica.<sup>50,51</sup>

Aún está en discusión si la inflamación es ocasionada por los glóbulos rojos adheridos de forma anormal al endotelio vascular o si la inflamación causa una adhesividad anormal de los glóbulos rojos. Es probable que ocurran ambas, dado que la adhesividad de los glóbulos rojos incita la actividad endotelial y la inflamación inducida por infección precipita eventos vasculares clínicamente significativos en los pacientes.<sup>49</sup>

Los lechos vasculares presentan cambios similares a los observados en la enfermedad vascular aterosclerótica: hiperplasia de la íntima de los grandes vasos y proliferación del músculo liso. Sin embargo, las placas cargadas de lípidos características de la enfermedad vascular aterosclerótica no están presentes.<sup>52</sup>

La vasooclusión predispone a que ocurra daño por isquemia-reperfusión. Similar a como ocurre en otras enfermedades, como el infarto agudo al miocardio, la resolución de la vasooclusión da como resultado una lesión por perfusión caracterizada por un aumento en la formación de radicales libres a través de la activación de la xantina oxidasa, la generación de estrés oxidativo, la peroxidación de lípidos, la regulación positiva de las moléculas de adhesión celular y del factor nuclear- $\kappa$ B. Las células Natural Killers (NK) propagan la cascada inflamatoria en la lesión por isquemia-reperfusión, activándose e incrementando su número.<sup>53</sup>

El factor tisular, reconocido como iniciador de la cascada de la coagulación, está elevado en este tipo de pacientes en los cuales se ha descrito la presencia

de micro partículas que expresan factor tisular, derivadas de los monocitos, macrófagos, neutrófilos y células endoteliales. Aunque existen resultados contradictorios en la literatura sobre la presencia y contribución de las micro partículas debido a que las micro partículas de los glóbulos rojos y las plaquetas, que son los generadores principales de éstas en la enfermedad de células falciformes, no contienen factor tisular. La activación de la vía extrínseca de la coagulación por micro partículas de plaquetas y glóbulos rojos está dada a través de un mecanismo dependiente de fosfatidilserina. El proceso de coagulación se ve potencializado por la interacción del factor tisular perivascular con los factores de coagulación del plasma, interacción que se ve posibilitada por el aumento de la permeabilidad vascular y la exposición a la fosfatidilserina en la superficie de los glóbulos rojos, como consecuencia a repetidos ciclos de falciformación. El aumento en la generación de trombina, la activación plaquetaria y la disminución en los niveles de las proteínas S y C favorecen al desarrollo de un estado procoagulante. Los niveles plasmáticos aumentados de dímero D, complejos trombina-antitrombina, fragmentos de protrombina y complejos plasmina-antiplasmina son indicativos de un aumento de la coagulación mediada por trombina y de una fibrinólisis subsecuente. El plasma de los pacientes con anemia drepanocítica contiene un aumento en los multímeros de gran tamaño del factor de von Willebrand como resultado de un aumento en la secreción de las células endoteliales y el deterioro de la escisión del mismo por la ADAMTS13.<sup>54,55</sup>

Los pacientes portadores de una hemoglobinopatía AS (o rasgo portador de falcemia), que son aquellos en los cuales el porcentaje de HbA es mayor al porcentaje de HbS, suelen no manifestar alteraciones clínicas, siendo generalmente asintomáticos debido a que la HbA previene la falciformación, excepto en condiciones excepcionales. En estos pacientes se ha reportado que los niveles de mieloperoxidasas plasmáticas y la falciformación aumentan durante el ejercicio cuando existe una restricción de líquidos. Los niveles plasmáticos de VCAM-1 son más elevados, y permanecen elevados luego del ejercicio, en las personas con HbAS en comparación con el resto de la población, lo que podría sugerir una disfunción leve a nivel de la microcirculación. También se ha identificado que existen diferencias en las estructuras capilares del músculo esquelético, existiendo 30 veces mayor riesgo de muerte súbita, por lo

que en el año 2009 la Asociación Nacional de Atletismo Colegial de Estados Unidos instauró la realización obligatoria de pruebas para descartar HbAS entre todos los estudiantes atletas.<sup>56,57</sup>

#### IV.1.6. Epidemiología

Las hemoglobinopatías conforman un grupo de patologías distribuidas de forma significativa en la gran mayoría de países a nivel mundial debido a los grandes movimientos migratorios de las poblaciones en los últimos siglos. La OMS publicó en su boletín emitido en el año 2008 que las hemoglobinopatías representan un importante problema sanitario en el 71 por ciento de 229 países que fueron estudiados en el momento, y que cada año nacen más de 330,000 niños afectados por estas entidades, siendo la causa de muerte en 3.4 por ciento de los niños menores de cinco años. Un 83 por ciento de los afectados por estas patologías presentan hemoglobinopatía S, siendo esta la mutación patológica de la hemoglobina más común globalmente.<sup>3</sup>

En países con bajos y medianos niveles de desarrollo, se ha visto una transición epidemiológica como resultado del crecimiento económico y de la mejora en las medidas de higiene, nutrición y servicios de atención de salud, lo que ha contribuido en una reducción significativa en la mortalidad infantil. Como consecuencia, pacientes con hemoglobinopatía S que previamente morían durante el primer año de vida sin llegar a ser diagnosticados ahora pueden sobrevivir hasta la vida adulta.<sup>58,59</sup>

Globalmente se estima que ocurren en 300,000 nacimientos al año de individuos afectados por esta patología, siendo más prevalente en las regiones del mundo donde la malaria es endémica, con un 10 a 40 por ciento de la población de estas zonas siendo portadores del gen para HbS. De los nacidos afectados, 80 por ciento se localizan en África Subsahariana y en Nigeria, donde ocurren el mayor número de nacimientos con la enfermedad, con un número estimado de hasta 90,000 casos por año.<sup>60</sup>

De acuerdo a un análisis sistemático del *Global Burden of Disease Study* (Estudio de la Carga Global de las Enfermedades) 3,2 millones de personas viven con anemia de células falciformes, 43 millones de personas tienen un rasgo portador de hemoglobinopatía S y 176,000 personas mueren anualmente debido a complicaciones relacionadas a esta enfermedad.<sup>52</sup>

Datos epidemiológicos actuales muestran que los trastornos hereditarios de los glóbulos rojos siguen teniendo una prevalencia particularmente alta. A pesar de que la mortalidad está disminuyendo; la prevalencia de estas afecciones ha aumentado significativamente durante los últimos 20 años, con una tendencia que es poco probable que disminuya en los próximos tiempos.<sup>61</sup>

La incidencia estimada de la enfermedad de células falciformes para el año 2017 fue de 0.61 millones de casos/año, siendo esta la principal causa de discapacidad (3.05 millones de casos) al compararse con otros trastornos hereditarios de los glóbulos rojos, sin mostrar ninguna disminución al confrontarse con los datos obtenidos en los últimos 20 años. La mortalidad causada por esta entidad fue estimada en 38,420 muertes, lo que representó un 0.075 por ciento de las muertes a nivel global.<sup>61</sup>

La hemoglobinopatía S continua siendo más prevalente en África y en el sudeste asiático. De manera importante, se ha visto que en América es el área donde existe un mayor incremento en la prevalencia, seguida por el continente africano. En otras regiones se evidenció que la incidencia se mantuvo estable o disminuyó levemente.<sup>61</sup>

En lo que a la mortalidad se refiere, la enfermedad de células falciformes es responsable de aproximadamente el cinco por ciento de las muertes de niños menores de cinco años en África, y en países de elevada prevalencia, como es el caso de Nigeria, esta mortalidad puede representar hasta un 15 por ciento.<sup>60</sup>

#### IV.1.7. Diagnóstico

##### IV.1.7.1 Clínico

Las manifestaciones clínicas presentadas por los pacientes que padecen de hemoglobinopatía S van a variar según se trate de una enfermedad homocigota o heterocigota. De igual manera, estas manifestaciones clínicas se van a ver afectadas según el paciente sea portador de otro tipo de hemoglobinopatía. Los síndromes de variantes de enfermedad de células falciformes incluyen a cualquier hemoglobinopatía en que la mutación falciforme se herede en combinación con otra mutación del gen de la globina. Estos síndromes pueden tener una gravedad clínica diferente en comparación con la mutación falciforme homocigótica (HbSS).<sup>62</sup>

Existen casos en que la hemoglobinopatía S se combina con una hemoglobinopatía C. El gen de la HbC, aunque puede ser común en la población afroamericana, aparece en menor proporción que el gen de la HbS. A pesar de que la HbC oxigenada tiende a la formación de cristales intraeritrocitarios, ésta no participa en la polimerización de la HbS desoxigenada. La presencia de HbC dentro de la célula conduce a un cotransporte de potasio y cloruro mejorado y sostenido, y esta pérdida de potasio produce deshidratación de los glóbulos rojos y, por tanto, un aumento en la concentración intraeritrocitaria de HbS, lo que favorece la polimerización y la formación de células falciformes con subsecuente desarrollo de síntomas clínicos. El efecto neto es que la heterocigosidad compuesta por HbS y HbC da como resultado una enfermedad (HbSC) que es menos grave que la enfermedad de células falciformes, pero más grave que el rasgo portador. En estos casos, la anemia y la reticulocitosis suelen ser leves, y la mayoría de los pacientes tienen un grado de anemia más leve de la que suele observarse en la falcemia. Esta diferencia se debe a la mayor supervivencia de los glóbulos rojos en la circulación. La esplenomegalia puede ser el único hallazgo físico.<sup>62,63</sup>

Las personas con enfermedad por HbSC tienen riesgo de sufrir las mismas complicaciones potencialmente mortales que la HbSS, pero con una menor frecuencia. En general, la gravedad clínica de la HbSC es más leve, reportándose:

- Una tasa de episodios de dolor agudo un 50 por ciento menor.
- Un menor riesgo de infartos silenciosos y de sufrir ACV.
- Una tasa más baja de glomérulo esclerosis focal y segmentaria, con un inicio tardío de insuficiencia renal progresiva.
- Una menor incidencia de infección bacteriana mortal en niños pequeños.
- Una menor tasa de úlceras en miembros inferiores.
- Desarrollo más tardío de osteonecrosis.
- Un menor retraso en el crecimiento y el desarrollo sexual.
- Un aumento de dos décadas en la esperanza de vida.
- Un curso más benigno durante el embarazo.
- Una mayor incidencia de retinopatía periférica, que se cree está relacionada con el mayor hematocrito en este trastorno.

- Mayor riesgo de embolia grasa cerebral y sistémica. La incidencia general no está clara y puede ser mayor de lo que se pensaba.<sup>63,64,65,66,67,68,69,70</sup>

Dentro de los síndromes también se encuentran la asociación de la HbS a talasemias. La talasemia se refiere a un espectro de enfermedades caracterizadas por una producción reducida o ausente de una o más cadenas de globina. La talasemia beta se debe a la producción deficiente de cadenas de globina beta, lo que conduce a un exceso relativo de cadenas de globina alfa. Estas cadenas excesivas de alfa globina son inestables, incapaces de formar tetrámeros solubles por sí mismas y se precipitan dentro de la célula, lo que da lugar a una variedad de manifestaciones clínicas. La gravedad hematológica y clínica de la talasemia falciforme beta va a ser inversamente proporcional a la cantidad de HbA. Los pacientes que no tienen producción de HbA van a tener un curso clínico tan severo como aquel presentado por los pacientes homocigotos para falcemia. Mientras que, los pacientes con una baja producción de HbA generalmente tendrán un curso clínico más benigno que aquellos con talasemia falciforme beta y cero por ciento de HbA y que aquellos con HbSS. Pueden ocurrir episodios dolorosos agudos, pero con una frecuencia inferior a la mitad de los vistos en HbSS. De manera similar, los eventos que afectan el sistema nervioso central (SNC) son menos frecuentes.<sup>71,72,73,74</sup>

La alfa talasemia es el resultado de una producción deficiente de cadenas de alfa globina, lo que conduce a un exceso relativo de cadenas de beta globina. La toxicidad ocasionada por el exceso de cadenas de beta globina en el esqueleto de la membrana de los glóbulos rojos parece ser menor que la causada por el exceso de cadenas alfa parcialmente oxidadas vista en la talasemia beta; esto podría explicar el por que las manifestaciones clínicas son generalmente menos graves en la talasemia falciforme alfa en comparación con la talasemia falciforme beta.<sup>63,73</sup>

Las variaciones en el porcentaje de hemoglobina fetal (HbF) explican gran parte de la heterogeneidad clínica observada en pacientes con falcemia, por lo que se considera que el nivel de HbF es un factor pronóstico importante tanto para la aparición de crisis dolorosas como para la mortalidad. En un grupo de trastornos denominados Persistencia Hereditaria de Hemoglobina Fetal (PHHF), la expresión del gen de la gamma globina de la HbF persiste en niveles elevados en los glóbulos rojos adultos con índice y morfología normal. Los individuos con

distribución pancelular de la HbF no suelen ser anémicos ni padecen manifestaciones vasooclusivas u otras complicaciones importantes de la hemoglobinopatía S.<sup>74</sup>

Los individuos que presentan solamente un rasgo falcémico (HbSA) tienen una salud que en sentido general es comparable con la de los individuos que no padecen esta alteración, pero pudiendo presentar en algunos casos un riesgo más elevado para algunas patologías, como son: enfermedades urológicas y renales (hipostenuria, hematuria, infecciones vías urinarias, enfermedad renal crónica (ERC), carcinoma renal medular), fenómenos vasooclusivos (infarto esplénico, secuestro esplénico, priapismo, hipema) tromboembolismo venosos, infartos, rhabdomiolisis y muerte súbita durante enfermedad física extenuante; o presentar síntomas de falcemia, como son los propios dados por el síndrome anémico o un síndrome torácico agudo.<sup>56,57,75,76,77</sup>

En los casos en que se presenta una hemoglobinopatía S homocigota o Enfermedad de Células Falciformes propiamente dicha las manifestaciones clínicas son cambiantes, pudiendo presentarse variaciones significativas entre los genotipos principales, e incluso entre pacientes con el mismo genotipo. El curso típico de estos pacientes es el de períodos de funcionamiento relativamente normal a pesar de la anemia crónica y la vasooclusión, interrumpidos por períodos de dolor con cambios en los parámetros de laboratorio, eventos que reciben el nombre de “crisis falcémicas” o “crisis drepanocíticas”. Las crisis se han clasificado típicamente como crisis vasooclusivas, crisis aplásicas, crisis de secuestro y crisis hiperhemolíticas.<sup>78</sup>

- Crisis Vasooclusivas: Son la manifestación clínica más común, pero ocurren con frecuencia variable. Son el resultado del aumento de la vasooclusión que causa hipoxia tisular, manifestándose con dolor. La vasooclusión puede afectar cualquier tejido, pero los pacientes suelen tener dolor en el pecho, la espalda baja y las extremidades. El dolor abdominal puede simular un abdomen agudo por otras causas. Los diferentes pacientes muestran diferentes patrones de sitios dolorosos durante los episodios vasooclusivos, pero las recurrencias de cada paciente suelen imitar el mismo patrón de dolor. A menudo aparece fiebre, incluso en ausencia de infección. Los episodios pueden precipitarse por deshidratación, infección y climas fríos, aunque en la mayoría de los casos no se encuentra ningún factor precipitante.<sup>44</sup>

- Crisis Aplásicas: Se producen cuando hay una reducción marcada en la producción de glóbulos rojos frente a la hemólisis en curso, lo que provoca una disminución aguda y grave del nivel de hemoglobina.<sup>44</sup>
- Crisis de Secuestro: Este tipo de crisis se caracteriza por una acumulación masiva y repentina de glóbulos rojos, de forma típica en el bazo y con menos frecuencia en el hígado. El secuestro esplénico se observa comúnmente en niños menores de cinco años, antes de que se produzca un autoinfarto del bazo, pero se puede observar en adultos con hemoglobinopatía SC o con talasemia falciforme beta con esplenomegalia persistente. Las crisis agudas de secuestro pueden presentarse con agrandamiento rápido del bazo o del hígado, dolor, hipoxemia y shock hipovolémico.<sup>44</sup>
- Crisis Hiperhemolítica: El término de crisis hiperhemolítica se utiliza para describir la aparición de episodios de tasas aceleradas de hemólisis caracterizadas por disminución de hemoglobina, aumento de reticulocitos y de otros marcadores de hemólisis (hiperbilirrubinemia, aumento de lactato deshidrogenasa (LDH)).<sup>44</sup>

#### IV.1.7.2 Laboratorio

Los métodos de diagnóstico de la hemoglobinopatía S varían con la edad del paciente. Las pruebas basadas en el análisis del ADN se utilizan para el diagnóstico prenatal. Los métodos utilizados después del nacimiento son los que separan los tipos de hemoglobina según su composición de aminoácidos (electroforesis de hemoglobina o enfoque isoelectrico de capa fina), pruebas de solubilidad y examen de frotis de sangre periférica.<sup>79</sup>

La naturaleza clínica grave de esta enfermedad y la ausencia de terapia curativa son los principales estimulantes para el desarrollo de la metodología de diagnóstico basada en el ADN y el muestreo fetal. A las parejas en riesgo se les debe de ofrecer la prueba de hemoglobinopatía al principio del embarazo y la oportunidad de un diagnóstico prenatal cuando sea apropiado.<sup>79</sup>

Las técnicas más comúnmente utilizadas para obtener material fetal son métodos invasivos que no respetan el medio interno ni la integridad de las membranas ovulares, citándose entre éstas la biopsia de vellosidades que se realiza entre las semanas 10 y 12 de gestación, la amniocentesis entre las 14 y 20 semanas y la cordocentesis a partir de las 18 semanas. Todas estas

pruebas, a pesar de ser fiables, pueden representar un riesgo de pérdida fetal secundario a la intervención, habiéndose descrito para todos los mismos riesgos: rotura de bolsa amniótica, desencadenamiento del parto, metrorragias o hemorragias anormales, punción del cordón umbilical con producción de hemorragias secundarias, infecciones, hematomas retrocoriales o intracoriales, punción de órganos vitales del feto y abortos.<sup>79</sup>

Actualmente, en países desarrollados, la mayoría de muestras de ADN fetal se obtienen mediante muestreo de vellosidades coriónicas. El diagnóstico previo al implante y las pruebas de células fetales aisladas de la circulación materna aún no se utilizan de forma rutinaria. Aunque estas últimas estrategias son costosas y su disponibilidad es limitada, los centros reproductivos de Estados Unidos y Europa están desarrollando protocolos para el diagnóstico previo a la implantación de los trastornos de células falciformes que utilizan pequeñas cantidades de ADN.<sup>80</sup>

El desarrollo de la reacción en cadena de polimerasa (PCR) para amplificar secuencias de ADN *in vitro* permite testear cantidades diminutas de ADN. También motivó el desarrollo de métodos nuevos para detectar el gen de células falciformes, como el análisis de restricción, la hibridación específica de alelos, la transferencia de puntos inversa y la PCR de fluorescencia específica de alelos.<sup>80</sup>

Los bebés con enfermedad de células falciformes generalmente son saludables al nacer y desarrollan síntomas sólo cuando los niveles de HbF disminuyen. Con la realización de cribado prenatal se persigue el reconocimiento temprano de los bebés afectados, la intervención médica temprana para reducir la morbilidad y la mortalidad, especialmente por infecciones bacterianas, la institución de atención integral regular y continua a través de un manejo multidisciplinario, el acceso para las familias a información precisa sobre el diagnóstico, manifestaciones clínicas, opciones de tratamiento y orientación anticipada apropiada para la edad y la aparición de problemas emergentes.<sup>81</sup>

Entre los errores diagnósticos que pueden ocurrir durante las pruebas neonatales se incluyen: la falta de validez de las pruebas de solubilidad debido a una gran cantidad de HbF presente en la sangre fetal, la prueba de electroforesis de hemoglobina después de la administración de una transfusión de glóbulos rojos, en bebés muy prematuros es posible que no se detecte la HbA dando lugar a un diagnóstico erróneo.<sup>81</sup>

A pesar del cribado neonatal muchos pacientes con esta patología pueden no ser diagnosticados en este periodo. Durante la niñez y la vida adulta se pueden utilizar varios métodos:<sup>82</sup>

- La cromatografía líquida de alta resolución es el método diagnóstico de elección, consistiendo en una técnica de alta precisión para la identificación y cuantificación de hemoglobinas y se puede automatizar por completo. Ésta detecta la mayoría de las variantes de hemoglobina por sus diferentes tiempos de retención, es muy sensible y específico y proporciona una interpretación tanto cuantitativa como cualitativa. Las principales desventajas son el costo inicial del aparato y los reactivos.<sup>83</sup>
- La mejora en la electroforesis de hemoglobina capilar de alto voltaje la convierte en una técnica comparable a la cromatografía líquida de alta resolución.<sup>79</sup>
- El enfoque isoeléctrico de capa fina es una herramienta muy precisa y rentable para el diagnóstico de la HbS y otras variantes. Las bandas en el enfoque isoeléctrico son más nítidas que las de la electroforesis y pueden distinguir algunas hemoglobinas que no se ven en la electroforesis estándar. El enfoque isoeléctrico es más complicado porque también es sensible a la presencia de metahemoglobina y hemoglobina glicosilada.<sup>83</sup>
- La electroforesis con acetato de celulosa a pH 8.4 es un método estándar para separar la HbS de otras variantes.<sup>83</sup>
- La electroforesis en agar citrato a pH 6.2 separa la HbS de la HbD y HbG, que migran junto con la HbA en este sistema.<sup>83</sup>
- No existe ninguna situación clínica en la que una prueba de metabisulfito de sodio esté clínicamente indicada para la detección o el tratamiento de la hemoglobinopatía S.<sup>83</sup>

Entre otros hallazgos de laboratorios que se pueden encontrar en esta patología son los dados por la hemólisis crónica, generalmente asociándose a anemia leve a moderada (hematocrito de 20-30%), reticulocitosis con valores entre 3 a 15 por ciento, hiperbilirrubinemia no conjugada y LDH sérica elevada y haptoglobina sérica baja. El frotis de sangre periférica revela glóbulos rojos falciformes, policromacia indicativa de reticulocitosis y cuerpos de Howell-Jolly que reflejan hipoesplenía. Los glóbulos rojos son normocrómicos a menos que exista asociación con otras patologías coexistentes.<sup>79</sup>

#### IV.1.7.3 Imágenes

Existen múltiples estudios de imágenes disponibles para el diagnóstico, valoración y seguimiento de los pacientes presentando alteraciones en las cadenas de hemoglobina.

En cuanto al uso de radiografías, se establece que se debe de realizar una radiografía de tórax a todo paciente con hemoglobinopatía S y síntomas respiratorios. Sin embargo, los hallazgos radiográficos pueden ser inicialmente normales en pacientes con síndrome torácico agudo.<sup>84</sup>

La radiografía simple de las extremidades también ha mostrado utilidad para valorar el infarto subagudo y crónico, y para evaluar el número y la gravedad de los episodios previos de infartos. Las radiografías simples también son excelentes para evaluar deformidades y otras complicaciones del infarto óseo. La osteonecrosis es visible en imágenes simples solo durante las últimas etapas, después de que el hueso afectado está sustancialmente dañado.<sup>85</sup>

En la dactilitis temprana, las radiografías simples sólo mostrarán inflamación de los tejidos blandos. La formación perióstica de hueso nuevo se puede ver en las radiografías de siete a diez días posteriores al evento. Además, la expansión medular, el adelgazamiento cortical, la reabsorción trabecular y la lucidez focal resultante se pueden observar de dos a tres semanas después del inicio de los síntomas, pero estos hallazgos generalmente resuelven en semanas.<sup>85</sup>

La radiografía no es tan sensible como otros estudios al momento de valorar la osteomielitis durante las primeras semanas, pero sin embargo, posteriormente las imágenes simples muestran destrucción cortical, hueso nuevo perióstico y tractos sinusales y secuestro.<sup>85</sup>

La resonancia magnética puede demostrar necrosis avascular de las cabezas femoral y humeral, pudiendo también distinguir entre osteomielitis e infarto óseo en pacientes con dolor óseo. La resonancia magnética es el mejor método para detectar signos tempranos de osteonecrosis en pacientes homocigotos y para identificar episodios de osteomielitis.<sup>86</sup>

La resonancia magnética permite la detección temprana de cambios en la médula ósea secundarios a infarto agudo y crónico de la médula ósea, hiperplasia medular, osteomielitis y osteonecrosis. El secuestro óseo, los tractos sinusales y los abscesos subperiósticos también se identifican claramente.<sup>86</sup>

Al igual que con la radiografía simple, la condición *sine qua non* del diagnóstico de osteomielitis por medio de la resonancia es la identificación de la destrucción cortical, para la cual esta técnica de imagen es altamente sensible. De manera similar, tiene una sensibilidad del 98 por ciento y una especificidad del 85 - 97 por ciento para identificar infartos de médula ósea.<sup>86</sup>

Los niños con anemia de células falciformes que sufren infartos cerebrales silenciosos revelados luego de la realización de una resonancia tienen una tasa más alta de hallazgos neuropsicométricos anormales y un mayor riesgo de accidentes cerebrovasculares (ACV) manifiestos. No se han probado las estrategias de prevención de ACV basadas en resultados anormales de la resonancia, pero los niños con hallazgos anormales deben de ser evaluados con mayor cuidado y considerar técnicas terapéuticas.<sup>86</sup>

La exploración por medio de medicina nuclear se puede utilizar para detectar osteonecrosis temprana. Esta modalidad también juega un papel en la detección de osteomielitis. La gammagrafía ósea con Tecnecio-99 se puede utilizar para detectar las primeras etapas de la osteonecrosis. Las gammagrafías de médula ósea demuestran áreas de actividad disminuida en el infarto de médula.<sup>87</sup>

La exploración de glóbulos blancos con Indio-111 es útil para diagnosticar osteomielitis, que aparece como un área de mayor actividad dentro del hueso. Sin embargo, las áreas de proliferación de la médula, que son comunes en este tipo de pacientes, también mostrarían una mayor actividad en las exploraciones.<sup>87</sup>

La combinación de gammagrafía ósea y gammagrafía de médula ósea se ha utilizado para diferenciar la osteomielitis aguda de los infartos óseos en pacientes homocigotos, ya que la presentación clínica de estas dos afecciones puede ser muy similar. La osteomielitis aguda produce una mayor actividad en la gammagrafía ósea con actividad normal en la gammagrafía de la médula ósea, mientras que el infarto óseo produce una actividad disminuida en la gammagrafía de la médula ósea con la correspondiente captación anormal en la gammagrafía ósea.<sup>87</sup>

La ecografía doppler transcraneal puede identificar a los niños falcémicos con alto riesgo de ACV, al documentar una velocidad de flujo sanguíneo anormalmente alta en las grandes arterias del círculo de Willis. La velocidad que generalmente aumenta con la anemia grave, se eleva de manera focal cuando

reduce el diámetro de la arteria por la estenosis. El límite superior de la velocidad de flujo normal varía según el método utilizado. Los valores son más bajos para el doppler dúplex (180 cm/s) que para el doppler no dúplex (200 cm/s).<sup>86</sup>

En pacientes con dolor abdominal, la sonografía abdominal se puede utilizar para descartar colecistitis, colelitiasis o un embarazo ectópico, y para medir el tamaño del bazo y el hígado. La sonografía abdominal se puede utilizar para visualizar cálculos y detectar signos de engrosamiento de las paredes de la vesícula biliar o inflamación ductal, lo que indica una posible colecistitis. La sonografía de los riñones se realiza para excluir otras causas de uropatía posrenal y obstructiva, y puede demostrar necrosis papilar.<sup>68</sup>

La ecocardiografía se puede utilizar para identificar a los pacientes con hipertensión pulmonar según la velocidad del chorro de regurgitación tricuspídea. Los pacientes con anemia de células falciformes pueden tener una serie de anomalías de la función sistólica y diastólica. Los adultos deben someterse a pruebas de hipertensión pulmonar con ecocardiografía doppler. Se debe realizar una ecocardiografía cardiaca en pacientes con disnea.<sup>88</sup>

La disfunción diastólica del ventrículo izquierdo es un hallazgo frecuente en pacientes homocigotos para esta patología y está relacionada con la muerte prematura. La ecocardiografía es el método más utilizado para evaluar la función diastólica del ventrículo izquierdo, pero la mayoría de los pacientes con miocardiopatía asociada a enfermedad de células falciformes tienen insuficiencia cardiaca de gasto alto y la evaluación de la función diastólica es más desafiante en este contexto.<sup>88</sup>

#### IV.1.8 Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de falcemia debe de considerarse cuando se presenta el cuadro clínico típico de anemia hemolíticas crónica y crisis vasooclusiva. El diagnóstico se confirma cuando la electroforesis demuestra la presencia de HbS homocigótica. Además de la HbSS, esta prueba también puede documentar otras hemoglobinopatías.<sup>78</sup>

Las variantes falciformes y el rasgo falciforme deben distinguirse de la enfermedad por HbSS. La HbS existe en combinación con otras hemoglobinas en un estado de doble heterocigoto. Las enfermedades clínicamente importantes

involucradas y observadas con mayor frecuencia son HbSC y talasemia HbS-beta.

La enfermedad de HbSC es un trastorno falciforme más leve, en donde no se expresa HbA. Los glóbulos rojos contienen 50 por ciento de HbS y 50 por ciento de HbC. La anemia es mucha más leve, con niveles de hemoglobina de 11 g/dL o más.<sup>78</sup>

Los síntomas de la enfermedad por HbSC son similares a los de la enfermedad de células falciformes, pero menos frecuentes y menos graves. La esplenomegalia a menudo persiste hasta bien entrada la vida adulta. La necrosis aséptica de la cabeza femoral no es más común que en la HbSS. Puede aparecer pérdida progresiva de la visión secundaria a una retinopatía proliferativa.<sup>78</sup>

El diagnóstico de enfermedad por HbSC se realiza mediante electroforesis de hemoglobina. El frotis de sangre periférica puede tener algunas células falciformes y una alta proporción de células diana. Además, se observan glóbulos rojos microcíticos, deshidratados y densos, que pueden contener condensaciones cristalinas. Las estrategias de tratamiento y manejo son similares a las empleadas en la hemoglobinopatía S.<sup>78</sup>

En la talasemia HbS-beta cero, solo se detecta HbS en la electroforesis. La HbA2 está elevada y suele haber esplenomegalia. El cuadro clínico es similar al visto en la anemia de células falciformes, pero es un poco menos grave. En la talasemia HbS-beta +, la HbA está presente, por lo general entre diez por ciento y el 30 por ciento. El bazo suele estar agrandado. Por lo demás, esta enfermedad es similar a la HbSS pero es más leve.<sup>78</sup>

El rasgo de células falciformes es el estado de portador heterocigoto de HbS. Estos individuos tienen aproximadamente 40 por ciento de HbS y 60 por ciento de HbA, menos en el caso de un rasgo coexistente de alfa-talasemia.<sup>78</sup>

Las personas con el rasgo falciforme generalmente se encuentran asintomáticos y presentan las siguientes características: una esperanza de vida normal, no presentan un riesgo excesivo a sufrir procesos infecciosos, no presentan crisis dolorosas en circunstancias normales y no presentan niveles hemáticos disminuidos.<sup>78</sup>

Las variantes de HbS pueden presentarse como dobles heterocigotos con otras variantes de hemoglobina. Estos incluyen HbD, HbE y HbO Arab. Estas variantes se observan con muy poca frecuencia.<sup>78</sup>

Existen otras patologías a considerar, como es el caso de la enfermedad de Gaucher. Ésta también expande la cavidad de la médula y causa infarto de médula ósea. A diferencia de la anemia de células falciformes, que causa infarto esplénico, la enfermedad de Gaucher causa esplenomegalia.<sup>78</sup>

Dependiendo de la presentación clínica, el diagnóstico diferencial también debe de incluir patologías como son:<sup>78</sup>

- Enfermedad cardiaca valvular
- Artritis séptica
- Septicemia
- Infección del tracto respiratorio superior
- Síndrome del arco aórtico
- Distrofia muscular fascioescapulohumeral
- Incontinencia pigmenti
- Vitreorretinopatía exudativa familiar
- Lupus eritematoso
- Macroglobulinemia
- Émbolos
- Uveítis
- Anemia aguda
- Fístula carótido-cavernosa
- Hemoglobinopatía C
- Anemias hemolíticas
- Imágenes de la enfermedad de Legg-Calve-Perthes<sup>78</sup>

#### IV.1.9 Tratamiento

Se ha instituido que la mejor atención para los pacientes con anemia de células falciformes, incluida la atención preventiva, se logra mediante el tratamiento en centros que se especialicen en la atención específica de esta patología. Todos los pacientes deben tener un proveedor de atención médica de cabecera, que debe de ser un hematólogo o estar en consulta frecuente con uno.<sup>89</sup>

Para las crisis drepanocíticas es posible el autotratamiento en casa con reposo en cama, analgesia oral e hidratación.<sup>89</sup>

No se debe de subestimar el dolor del paciente. Las guías de Estados Unidos y Reino Unido enfatizan la necesidad de un inicio rápido de la analgesia, y un inicio rápido de manejo con opioides parenterales para pacientes con dolor intenso.<sup>90</sup>

Cuando estos pacientes en estado de crisis son transportados por los servicios médicos de emergencia deben recibir durante el traslado oxígeno suplementario e hidratación intravenosa en el camino al hospital. Algunas áreas tienen instalaciones especializadas para ofrecer atención de emergencia para el dolor agudo asociado a esta enfermedad; muchos servicios de urgencias cuentan con protocolos de manejo estandarizados. Las pautas del *National Heart, Lung, and Blood Institute guidelines* (Guía del Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre) recomiendan usar un plan de manejo del dolor individualizado o un plan específico siempre que sea posible.<sup>90,91</sup>

El manejo del dolor debe incluir cuatro etapas: evaluación, tratamiento, reevaluación y ajuste. Al considerar la gravedad del dolor y la respuesta pasada del paciente, se deben de seguir protocolos consistentes para aliviar el dolor.<sup>91</sup>

Los objetivos del tratamiento son el control de los síntomas y el tratamiento de las complicaciones de la enfermedad. Las estrategias de tratamiento incluyen los siguientes siete objetivos:<sup>91</sup>

1. Manejo de la crisis vasooclusiva
2. Manejo de los síndromes de dolor crónico
3. Manejo de la anemia hemolítica crónica
4. Prevención y tratamiento de infecciones
5. Manejo de las complicaciones y los diversos síndromes de daño orgánico asociados con la enfermedad
6. Prevención de ACV.
7. Detección y tratamiento de la hipertensión pulmonar<sup>91</sup>

Un panel de expertos ha publicado pautas basadas en la evidencia para el tratamiento, incluida una fuerte recomendación de que la hidroxiurea y las transfusiones de sangre periódicas a largo plazo deben usarse con más frecuencia para tratar a los pacientes. Otras recomendaciones incluyen el uso de penicilina profiláctica oral de manera diaria hasta los 5 años de edad,

realización de doppler transcraneal anual entre las edades de dos y 16 años, terapia de transfusión a largo plazo para prevenir los ACV en niños con velocidad de doppler transcraneal anormal ( $> 200$  cm/s), uso de terapia transfusional preoperatoria para aumentar los niveles de hemoglobina a 10 g/dL, el inicio rápido de opioides para el tratamiento del dolor intenso asociado con una crisis vasooclusiva, uso de analgésicos y fisioterapia para el tratamiento de la necrosis avascular.<sup>92,93</sup>

En julio 2017 la *US Food and Drug Administration (FDA)* (Administración de Estados Unidos de drogas y alimentos) aprobó el polvo oral de L-glutamina (Endari) en pacientes de cinco años o mayores para reducir las complicaciones graves de la enfermedad de células falciformes. La L-glutamina aumenta la proporción de la forma reducida de dinucleóticos de nicotinamida y adenina en las células falciformes; esto probablemente reduce el estrés oxidativo, que contribuye a la fisiopatología de esta enfermedad.<sup>94,95</sup>

El Crizanlizumab, un inhibidor de la P-selectina, fue aprobado por la FDA en noviembre 2019 para reducir la frecuencia de crisis vasooclusivas en adultos con anemia de células falciformes. La unión de P-selectina en la superficie del endotelio activado y de las células plaquetarias bloquea las interacciones entre las células endoteliales, las plaquetas, los glóbulos rojos y los leucocitos.<sup>96</sup>

Voxelotor también fue aprobado por la FDA en noviembre 2019. Está indicado para el tratamiento de la anemia de células falciformes en adultos y adolescentes de 12 años o más. Éste es un inhibidor de la polimerización de la hemoglobina S, uniéndose a ella y aumentando su afinidad por el oxígeno.<sup>97</sup>

El trasplante alogénico de médula ósea (TMO) puede curar esta patología, pero es difícil la decisión de a qué paciente se le debe de ofrecer. Muchos riesgos están asociados con el TMO, y la relación riesgo-beneficio debe de evaluarse con cuidado. Con el advenimiento del trasplante de células madres de la sangre del cordón umbilical y con el desarrollo de regímenes de acondicionamiento menos inmunoablativos, quizás el TMO obtenga una mayor aceptación y uso.<sup>98</sup>

La terapia génica se perfila como una posible cura para la enfermedad de células falciformes grave. Los enfoques experimentales incluyen la modificación de células madres autólogas con vectores lentivirales para agregar genes de globina normales, edición de genes para corregir la mutación de la enfermedad y manipulaciones para la producción de hemoglobina fetal.<sup>98,99</sup>

#### IV.1.9.1 Terapia con Hidroxiurea

La hidroxiurea tiene un papel establecido como tratamiento seguro y eficaz para la enfermedad de células falciformes, al aumentar la hemoglobina total y fetal en individuos con esta patología. El aumento de la hemoglobina fetal retrasa la gelificación y la formación de células falciformes. La hidroxiurea también reduce los niveles de leucocitos circulantes, lo que disminuye la adherencia de los neutrófilos al endotelio vascular. A su vez, estos efectos reducen la incidencia de episodios de dolor y episodios de síndrome torácico agudo.<sup>89,100,101</sup>

En diciembre del 2017 la FDA aprobó *Siklos* (hidroxiurea) para reducir la frecuencia de las crisis dolorosas y la necesidad de transfusiones de sangre en niños de dos años de edad o más y adolescentes con anemia de células falciformes que tienen crisis dolorosas recurrentes de intensidad moderada a grave. *Siklos* es la primera formulación de hidroxiurea aprobada por la FDA para esta patología en edad pediátrica.<sup>101</sup>

La hidroxiurea suele ser recetada por un hematólogo, utilizando criterios de selección rigurosos. Las indicaciones incluyen las siguientes:<sup>89</sup>

- Episodios dolorosos frecuentes (seis o más por año)
- Historia de síndrome torácico agudo
- Historia de otros eventos vasooclusivos graves
- Anemia sintomática severa
- Dolor crónico severo e incesante que no se puede controlar con medidas conservadoras
- Antecedentes de ACV o alto riesgo del mismo<sup>89</sup>

Los pacientes que reciben hidroxiurea requiere controles y análisis de sangre frecuentes, con especial atención al desarrollo de leucopenia y/o trombocitopenia. Debe de existir una buena relación y comunicación continua entre médico y paciente para garantizar que se identifique cualquier toxicidad potencial de forma temprana.<sup>89</sup>

La hidroxiurea es un agente potencialmente leucemogénico y cancerígeno. Los niños estudiados hasta el momento permanecieron en hidroxiurea durante más de un año con solo efectos adversos menores, pero aún no se conocen las posibles complicaciones del uso a largo plazo.<sup>89</sup>

Para los pacientes que no responden a la hidroxiurea, las transfusiones repetidas durante un período limitado pueden ser una opción terapéutica. El

manejo del dolor constante es extremadamente difícil y se debe de obtener consejo de un experto.<sup>89</sup>

#### IV.1.9.2 Terapia transfusional

No se necesitan transfusiones para la anemia habitual o los episodios de dolor asociados a la anemia de células falciformes. A menudo se requiere reposición urgente de sangre en caso de anemia repentina y grave debida a secuestro esplénico agudo, infección por parvovirus B19 o crisis hiperhemolíticas. Las transfusiones son útiles en el síndrome torácico agudo, durante el perioperatorio y durante el embarazo.<sup>102</sup>

La exanguinotransfusión aguda de glóbulos rojos está indicada en caso de ACV, síndrome torácico agudo severo, síndromes de insuficiencia multiorgánica, síndrome del cuadrante superior derecho, priapismo que no se resuelve después de una hidratación y analgesia adecuadas.<sup>102</sup>

Las transfusiones de sangre periódicas se utilizan para la prevención primaria y secundaria de accidentes cerebrovasculares en niños con esta patología.<sup>102</sup>

Las complicaciones relacionadas con la transfusión incluyen aloinmunización, infección y sobrecarga de hierro. El tratamiento de la sobrecarga de hierro es cada vez más fácil con los nuevos quelantes orales.<sup>102</sup>

La aloinmunización es un problema común que surge de las diferencias entre ciertos antígenos menores de los glóbulos rojos y el emparejamiento de los antígenos C, E, Kell, JKB (Kidd) y Fya (Duffy) puede reducirla significativamente.<sup>102</sup>

En los casos en los cuales el paciente requiera se sometido a procedimientos quirúrgicos, pueden aparecer complicaciones intra y postoperatorias como resultado de la hipoxia, deshidratación o hipotermia que ocurren durante o después de un procedimiento quirúrgico. Los procedimientos más complejos o la duración más prolongada de los tiempos de anestesia tienen más probabilidades de provocar un síndrome torácico agudo u otras complicaciones. La administración de una transfusión preoperatoria puede disminuir este riesgo.<sup>102</sup>

En general, elevar la concentración de hemoglobina entre 10 g/dL y 12 g/dL proporciona al paciente aproximadamente 20-30 por ciento de HbA. La presencia

de esta fracción de hemoglobina normal puede brindar cierta protección contra las complicaciones.<sup>103</sup>

Cuando el nivel de hemoglobina basal del pacientes es superior a 10 g/dL, el enfoque es menos seguro. Si la complejidad del procedimiento quirúrgico o la duración y el riesgo de la anestesia es considerable, la exanguinotransfusión o la eritrocitaféresis pueden reducir la concentración de HbS al 30 por ciento, manteniendo el nivel de hemoglobina total por debajo de 12 g/dL.<sup>103</sup>

En pacientes que serán sometidos a cirugía de retina, la concentración de HbS o la concentración combinada de HbS y HbC debe de reducirse a menos del 30 por ciento (aumentar la concentración de HbA al 70%).<sup>103</sup>

Con el uso de transfusiones continuas, inevitablemente se desarrolla una sobrecarga de hierro que puede terminar en insuficiencia cardíaca y hepática, y muchas otras complicaciones. La ferritina sérica es un medio inexacto de estimar la carga de hierro. La evaluación del hierro en el hígado, o quizás la resonancia magnética, son medios más precisos para determinar la concentración de hierro en los tejidos y la respuesta a la quelación.<sup>104</sup>

Hay tres agentes disponibles para la quelación del hierro: deferoxamina, deferasirox y deferiprona.<sup>104</sup>

La deferoxamina es un quelante de hierro eficaz. Se administra como una infusión prolongada por vía intravenosa o subcutánea durante cinco a siete días a la semana. Aunque es efectivo, existen desafíos importantes asociados con su uso que pueden resultar en el abandono del tratamiento.<sup>104</sup>

La deferiprona y el deferasirox son quelantes de hierro orales los cuales son eficaces para el tratamiento de la sobrecarga de hierro, teniendo entre ellos diferentes perfiles de farmacocinética y diferentes efectos adversos. El deferasirox tiene una capacidad similar a la deferoxamina para quelar el hierro, pero se administra por vía oral. La toxicidad renal puede ser un factor limitante en su uso, pero generalmente es seguro. La deferiprona no parece ser tan eficaz como los otros dos agentes y se considera una terapia de segunda línea. A diferencia del deferasirox y la deferoxamina, elimina selectivamente el hierro cardíaco; es más eficaz cuando se usa en combinación con deferoxamina o deferasirox.<sup>104</sup>

Actualmente se está desarrollando un nuevo quelante de hierro, pero aún se encuentra en fase de estudios clínicos.<sup>105</sup>

La eritrocitaféresis es un procedimiento automatizado de intercambio de glóbulos rojos que extrae sangre del paciente que contiene HbS y, al mismo tiempo, reemplaza ese mismo volumen con glóbulos rojos sin HbS. La transfusión por general consiste en sangre con hemoglobina normal, leuco-reducida y fenotípicamente emparejada para los antígenos de glóbulos rojos C, E, K, Fy y Fkb.<sup>106</sup>

El procedimiento se realiza en un procesador de células sanguíneas (máquina de aféresis) con un sistema de flujo continuo que mantiene una condición isovolémica. Los glóbulos rojos se eliminan y se reemplazan simultáneamente con solución salina normal, seguida de concentrados de glóbulos rojos transfundidos junto con el plasma del paciente. La masa neta de glóbulos rojos por kilogramos (kg) se calcula para cada procedimiento basándose en el hematocrito medido de la sangre transfundida y extraída y el volumen total de glóbulos rojos transfundidos.<sup>106</sup>

Por tanto, la eritrocitaféresis tiene la ventaja de controlar la acumulación de hierro en pacientes con anemia de células falciformes que se someten a transfusiones a largo plazo, así como la capacidad de lograr concentraciones adecuadas de HbA y HbS, sin exceder la concentración normal. Esta precisión se logra porque, antes del inicio de la transfusión, la computadora de la máquina de aféresis calcula la cantidad esperada de glóbulos rojos empaquetados necesarios para obtener un nivel de hemoglobina postransfusión específico, utilizando varios parámetros fisiológicos. Además, la eritrocitaféresis requiere menos tiempo que la transfusión simple.<sup>106</sup>

Aunque la eritrocitaféresis es más costosa que la transfusión simple, los costos adicionales asociados con las transfusiones simples (es decir, la quelación y daño orgánico debido a la sobrecarga de hierro) hacen que este método sea más rentable que los programas de transfusiones simples. Los dispositivos de acceso venoso central se pueden utilizar de forma segura a largo plazo en estos pacientes.<sup>106</sup>

#### IV.1.9.3 Manejo de crisis vasooclusivas

Las crisis vasooclusivas se tratan con hidratación intravenosa intensa y analgésicos. Los líquidos intravenosos deben de ser administrados en cantidad suficiente para corregir la deshidratación y reemplazar la pérdida continua, tanto

por pérdidas insensibles como por fiebre. Se puede utilizar solución salina normal y dextrosa al cinco por ciento. El tratamiento debe realizarse en un entorno hospitalario.<sup>107</sup>

Se han estudiado cuáles eventos actúan como predictores de admisión identificándose una mayor puntuación en la escala del dolor, una edad avanzada y aumento en la presión arterial sistólica. Como factores asociados a una estancia hospitalaria prolongada se han citado una mayor puntuación en la escala del dolor, edad avanzada, aumento del recuento de polimorfonucleares y presentar el estado homocigoto de la enfermedad.<sup>107</sup>

Se ha demostrado que la hidroxiurea (hidroxicarbamida) reduce significativamente la incidencia de crisis vasooclusivas y dactilitis en niños muy pequeños. La principal toxicidad asociada a su uso ha sido la neutropenia. Se necesitan más estudios para evaluar los efectos del tratamiento a largo plazo sobre el crecimiento y el desarrollo, así como la función renal, pulmonar y del SNC. Estudios en adultos no han demostrado una mejoría significativa en el tiempo de resolución de las crisis.<sup>108,109</sup>

El crizanlizumab ha sido aprobado para reducir las crisis vasooclusivas en adultos con anemia de células falciformes.<sup>96</sup>

#### IV.1.9.4 Control del dolor agudo

El control del dolor se logra mejor con opioides. La morfina es la droga de elección.<sup>90</sup>

Las directrices del *The United Kingdom's National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* (Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y atención del Reino Unido) sobre episodios dolorosos agudos de células falciformes incluyen las siguientes recomendaciones:<sup>90</sup>

- Adaptar el fármaco analgésico, la dosis y la vía de administración a la gravedad del dolor, la edad del paciente y cualquier otro tipo de analgésico que el paciente esté tomando al mismo tiempo.
- Ofrecer un bolo de un opioide fuerte a todos los pacientes con dolor intenso y a todos los pacientes con dolor moderado que ya hayan tomado otro tipo de analgésico.
- Considerar un opioide leve, como la codeína, para pacientes con dolor moderado que aún no han recibido analgesia.

- Ofrecer a todos los pacientes acetaminofén y antiinflamatorios no esteroideos (AINES) de forma regular por una vía de administración adecuada, además de un opiáceo, a menos que esté contraindicado.
- No utilizar meperidina para aliviar el dolor.
- El uso crónico de opiáceos puede causar reacciones adversas (estreñimiento, mareos, prurito), por lo que se recomienda ofrecer laxantes, antieméticos y antipruriginosos según sea necesario.<sup>90</sup>

En los Estados Unidos, las recomendaciones del año 2014 dadas por un panel de expertos convocados por el Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y la Sangre para el tratamiento del dolor en pacientes que experimentan una crisis vasooclusiva incluyeron las siguientes:<sup>91</sup>

- Iniciar la terapia analgésica dentro de los primeros 30 minutos posteriores al triaje o 60 minutos después del registro.
- Siempre que sea posible, utilizar un protocolo de prescripción y seguimiento individualizado o un protocolo específico para anemia de células falciformes.
- En pacientes con dolor leve a moderado, continuar el tratamiento con AINES en aquellos que informan alivio con estos agentes, a menos que esté contraindicado.
- En pacientes con dolor intenso, iniciar rápidamente el tratamiento con opioides parenterales.
- Calcular la dosis de opiáceo tomando en cuenta la dosis base de opiáceo que el paciente utiliza de manera ambulatoria.
- Administrar opioides por vía subcutánea si no se puede obtener acceso intravenoso.
- Reevaluar el dolor cada 15-30 minutos hasta que el paciente informe que el dolor está bajo control.
- Volver a administrar opioides si es necesario para el dolor intenso continuo.
- Reevaluar el alivio del dolor y controlar los efectos adversos después de cada dosis.
- Mantener la dosis de opiáceo, o considerar aumentarla en un 25 por ciento hasta que se controle el dolor.

- Administrar opioides mediante analgesia de programación horaria controlada por el paciente, o con dosis programadas de forma frecuente, en lugar de administraciones a demanda.
- En pacientes que reciben analgesia de programación horaria controlada por el paciente, continuar con los opioides orales de acción prolongada, a menos que sea necesario suspender estos agentes para evitar la sedación excesiva.
- Al momento del egreso, se debe de titular los opioides parenterales antes de la conversión a opioides orales y ajustar la dosis domiciliaria de opioides de acción prolongada y corta para prevenir la abstinencia de opioides.
- No utilizar meperidina a menos que sea el único opioide eficaz para ese paciente.
- Utilizar AINES orales como analgésico adyuvante, a menos que su uso esté contraindicado.
- Recetar antihistamínicos orales para pacientes que requieran estos agentes para el prurito de los opioides; administrar dosis repetidas cada cuatro a seis horas, si es necesario, en lugar de con cada dosis de opioide.<sup>91</sup>

La dosificación de morfina debe de individualizarse. El medicamento debe de administrarse por vía intravenosa, de inicio de forma horaria. Una vez establecida la dosis efectiva, se debe de administrar cada tres horas. Después de 24 a 48 horas, una vez controlado el dolor, se deben de administrar dosis equivalentes de morfina oral de liberación sostenida.<sup>91</sup>

Cuando se produce una mejoría notable, el paciente puede ser dado de alta con morfina oral de liberación sostenida y la dosis se reduce gradualmente durante varios días.<sup>91</sup>

#### IV.1.9.5 Manejo de Síndrome Torácico Agudo

Las directrices del 2015 del *British Committee for Standards in Haematology (BSCH)* (Comité Británico de Estándares en Hematología) para el tratamiento del síndrome torácico agudo recomiendan el uso de las siguientes medidas:<sup>110</sup>

- Alivio del dolor oportuno y adecuado.

- Espirometría incentiva, a utilizarse en pacientes con dolor torácico o costal con fines de prevenir el síndrome torácico agudo, y en todos pacientes que ya presenten un síndrome torácico agudo.
- Antibióticos con cobertura para organismos atípicos, incluso si los hemocultivos y los cultivos de esputo son negativos.
- Agentes antivirales: si existe una sospecha clínica de infección por H1N1.
- Se debe de considerar la transfusión simple temprana en pacientes con hipoxia; sin embargo la exanguinotransfusión es necesaria en pacientes con características clínicas graves o evidencia de progresión a pesar de la transfusión inicial simple.
- La sangre transfundida no debe de contener HbS y debe de ser totalmente compatible con los antígenos Rh (tipo C, D y E) y Kell.
- Se deben de administrar broncodilatadores en pacientes con síntomas que sugieran antecedentes de asma o evidencia de broncoespasmo agudo.<sup>110</sup>

La transfusión simple administrada de forma temprana puede detener el deterioro respiratorio progresivo, previniendo complicaciones como el aumento de la taquipnea y la necesidad de oxígeno suplementario. Si es necesario, se realiza una exanguinotransfusión extrayendo y transfundiendo una unidad de sangre. El objetivo es reducir la concentración de HbS a menos del 30 por ciento. Esto se puede lograr repitiendo la exanguinotransfusión o usando una aféresis de flujo continuo.<sup>110</sup>

Los adultos en general necesitan una mayor tasa de transfusiones y una hospitalización más prolongada que los niños.<sup>110</sup>

Los antibióticos empíricos deben de iniciarse y administrarse por vía intravenosa, después de obtener muestras para la realización de cultivos apropiados. Los antibióticos elegidos deben ser activos con *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia*; para los dos últimos puede ser apropiado un macrólido. Los cambios de antibióticos se basan en la respuesta a la terapia y los resultados de los cultivos y las pruebas de sensibilidad.<sup>110</sup>

Se requiere terapia con analgesia por lo que se recomienda la utilización de agentes que no supriman el centro respiratorio, recomendándose el

acetaminofén y los AINES. Los narcóticos pueden utilizarse con prudencia para tratar casos de dolor intenso. Otras medidas de apoyo incluyen la hidratación cuidadosa, evitándose la sobrecarga de volumen, ya que puede contribuir al desarrollo de infiltrados pulmonares y exacerbar la hipoxia.<sup>110</sup>

Se ha descubierto que los niveles elevados de fosfolipasa A2 en el suero están asociados con el síndrome torácico agudo y podrían predecir su aparición. En estos estudios piloto, aplicar terapia transfusional a pacientes que presenten dolor, fiebre y niveles elevados de fosfolipasa A2 sérica aparentemente detiene el desarrollo del síndrome coronario agudo.<sup>111</sup>

Para episodios de hipoxia grave con progresión rápida, afectación pulmonar difusa y falta de mejoría, está indicada la eritrocitaféresis. El traslado a una unidad de cuidados intensivos está indicado para pacientes con hipoxia severa o dificultad respiratoria, ya que la descompensación respiratoria puede requerir rápidamente ventilación mecánica. El tratamiento también debe incluir oxigenoterapia con monitoreo cercano de hipoxemia con oximetría de pulso continua o evaluación frecuente de gases arteriales.<sup>110</sup>

Es necesario administrar oxígeno si la saturación es inferior a 94 por ciento. Si ese nivel no se puede mantener en una fracción de oxígeno inspirado (FiO<sub>2</sub>) de 0.4, se debe de indicar una transfusión simple, evitando elevar el hematócrito a más del 36 por ciento. Si no se observa mejoría, se debe de reducir la HbS al 30 por ciento con eritrocitaféresis o exanguinotransfusión. El proceso puede progresar rápidamente a insuficiencia respiratoria, siendo posible que se llegue a requerir asistencia respiratoria.<sup>110</sup>

El papel de los corticoesteroides en pacientes no asmáticos con síndrome torácico agudo sigue siendo tema de investigación clínica. Se han reportado tanto beneficios significativos como efectos adversos graves con su uso.<sup>112</sup>

Algunos pacientes tienen episodios graves repetidos de síndrome torácico agudo. Las transfusiones regulares reducen la recurrencia y la hidroxiurea reduce la tasa de aparición aproximadamente a la mitad.<sup>112</sup>

#### IV.1.9.6 Manejo de infecciones

El cribado neonatal, la profilaxis con penicilina, las inmunizaciones apropiadas (en particular contra *Streptococcus pneumoniae*) y la educación a los padres han reducido notablemente la morbilidad y mortalidad relacionadas con infecciones.

En el paciente adulto, todas las infecciones deben de tratarse de inmediato con antibióticos de amplio espectro. Una vez que se identifica el organismo causante, la terapia debe de adaptarse de acuerdo a la sensibilidad microbiana.<sup>90</sup>

Los antibióticos están indicados cuando se sospecha una infección, cuando la temperatura corporal sea superior a los 38° *Celsius* o cuando se presente sensibilidad ósea localizada. Las guías de las BCSH del 2003 también recomiendan el uso de antibióticos de amplio espectro en casos de enfermedad sistémica o con afectación torácica. La fiebre en los niños sugiere fuertemente una infección. Los signos de infección han demostrado ser más precisos en niños que en adultos.<sup>90</sup>

Los antibióticos parenterales recomendados incluyen cefalosporinas y macrólidos para el síndrome torácico agudo. Si el paciente es dado de alta, los antibióticos orales son útiles en casos seleccionados. Si el paciente tiene sensibilidad ósea localizada, el antibiótico seleccionado debe de proporcionar cobertura para *Salmonella typhimurium* y *Staphylococcus aureus*.<sup>90</sup>

La profilaxis con penicilina reduce significativamente la incidencia de infección por microorganismos encapsulados, en particular por *S. pneumoniae*, y puede disminuir la tasa de mortalidad. Se recomienda comenzar a los dos meses de edad con 125 mg dos veces al día de penicilina V o G; a los tres años, aumentar la dosis a 250 mg dos veces al día. La profilaxis debe continuarse hasta los cinco años o hasta la adolescencia temprana. Ensayos recientes han demostrado que la susceptibilidad a la septicemia con organismos encapsulados persiste hasta la edad adulta, y el beneficio de la profilaxis continua con penicilina es ahora objeto de investigación clínica. Si el paciente es alérgico a la penicilina, se puede sustituir por eritromicina.<sup>90</sup>

Como ocurre con otros regímenes de medicación a largo plazo, puede resultar difícil mantener el cumplimiento, por lo tanto es necesario educar a los padres y recordarles la importancia en cada visita.<sup>90</sup>

Actualmente se utilizan ampliamente las vacunas antineumocócicas conjugadas que protegen eficazmente a los niños contra las infecciones invasivas. La vacuna de siete serotipos en combinación con la profilaxis con penicilina y la vacuna de refuerzo PPV23 ofrece la mejor esperanza para una mejoría en la prevención contra la infección por *S. pneumoniae*. La vacuna se administra a los dos años, con una dosis de refuerzo a los cinco años.<sup>90</sup>

Además de recibir la vacuna antineumocócica los pacientes pediátricos deben de seguir el programa de vacunación recomendado para su país.<sup>90</sup>

#### IV.9.1.7 Tratamiento de Colelitiasis

El tratamiento de la colecistitis en pacientes con anemia de células falciformes no difiere del utilizado para la población general. Los pacientes reciben antibióticos y medidas generales y se puede considerar la posibilidad de realizar una colecistectomía electiva varias semanas después de que ceda el episodio agudo. La colecistectomía laparoscópica electiva en un paciente bien preparado se ha convertido en el abordaje estándar para la enfermedad sintomática. Si los pacientes se presentan con dolor abdominal en el cuadrante superior derecho, se debe de evaluar la vesícula por sonografía y brindar atención médica y de apoyo adecuada para la colecistitis si se visualizan cálculos, si las paredes de la vesícula biliar están engrosadas o ante signos de inflamación ductal.<sup>113</sup>

La colecistectomía electiva se ha utilizado para pacientes asintomáticos con colelitiasis, para evitar la posible necesidad futura de un procedimiento urgente.<sup>113</sup>

#### IV.1.9.8 Tratamiento del priapismo

Al inicio del cuadro, se debe de recomendar a los pacientes que aumenten la ingesta de líquidos, el uso de analgésicos orales y que intenten orinar. Una dosis nocturna de pseudoefedrina (30 mg por vía oral) puede prevenir el priapismo en algunos casos.<sup>114</sup>

Para episodios que duran más de dos horas, los pacientes deben de acudir al servicio de urgencias para recibir hidratación intravenosa y analgesia parenteral. De acuerdo con algunos protocolos, si la detumescencia no ocurre dentro de una hora después de la llegada al departamento de emergencias, se debe de iniciar la aspiración del pene seguida de irrigación de los cuerpos cavernosos con una solución 1:1,000,000 de epinefrina en solución salina. Dicho procedimiento debe de realizarse dentro de las primera cuatro a seis horas desde el inicio del evento.<sup>114</sup>

También puede considerarse el uso concomitante de exanguinotransfusión para reducir el porcentaje de HbS a menos de 30 por ciento, especialmente en caso de que falle el manejo con irrigación temprana. Si la afección reaparece a

pesar de la aspiración y la instilación local de fármacos vasoactivos, se debe de considerar la derivación. En este procedimiento, conocido como procedimiento de Winter, se crea una derivación entre el glande y los cuerpos cavernosos distales; esto permite que la sangre de los cuerpos cavernosos distendidos drene hacia el cuerpo esponjoso no afectado. Se puede crear una derivación más grande si el procedimiento no tiene éxito.<sup>114</sup>

Las complicaciones del priapismo y del tratamiento incluyen sangrado de los orificios colocados en el pene como parte de los procedimientos de aspiración o derivación, infecciones, necrosis cutánea, daño o estenosis de la uretra, fístulas e impotencia. Si la impotencia persiste durante 12 meses, es posible que el paciente desee considerar la implantación de una prótesis de pene semirrígida.<sup>114</sup>

Los nuevos enfoques para prevenir el priapismo recurrente incluyen el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (Sildenafil, Tadalafil).<sup>115</sup>

#### IV.1.9.9 Trasplante de Células Madres

A pesar de que el trasplante alógeno de células madres (TCM) es la única opción curativa hasta el momento, su indicación actualmente es compleja. Los resultados indican una tasa de supervivencia sin eventos de aproximadamente el 84 por ciento y una tasa de mortalidad de menos del seis por ciento.<sup>116</sup>

La relación riesgo-beneficio ha llevado a que se establezcan ciertas pautas para su indicación. Dos restricciones limitan la aplicabilidad de esta terapia a cerca de un cinco por ciento de los niños que califican mediante el diagnóstico hematológico. Primero, los donantes deben de ser antígeno leucocitario humano (HLA) compatibles y hermanos completos (aquellos portadores de rasgo falcémico son aceptables); segundo, los candidatos deben limitarse a pacientes menores de 16 años de edad con hemoglobinopatías HbSS o HbS-beta-0 que tengan evidencia de gravedad de la enfermedad demostrada por lo siguiente:<sup>116</sup>

- Infarto
- Síndrome torácico agudo de forma recurrente
- Crisis dolorosas recurrentes, con más de 2 episodios por año, durante varios años
- Priapismo recurrente
- Función neuro-sicológica alterada con evidencias de infarto cerebral

- Nefropatía de células falciformes
- Retinopatía proliferativa bilateral y discapacidad visual importante en al menos un ojo
- Osteonecrosis de múltiples articulaciones
- Aloimmunización de glóbulos rojos con más de dos anticuerpos durante la terapia de transfusión a largo plazo<sup>116</sup>

#### IV.1.9.10 Terapias en investigación

Los tratamientos en investigación incluyen la inhalación de óxido nítrico, el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos tópico, el uso de butirato y de arginina.<sup>52</sup>

- La inhalación de óxido nítrico se ha investigado en el tratamiento de la hipertensión pulmonar.
- Se ha informado que el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos tópico acelera la curación de las úlceras en las piernas.
- Se estudió el butirato para disminuir las crisis vasooclusivas.
- Se ha propuesto el uso de arginina como precursor de la producción de óxido nítrico.<sup>52</sup>

#### IV.1.10 Complicaciones

##### IV.1.10.1 Complicaciones Agudas

###### IV.1.10.1.1 Infección

Las infecciones son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en estos pacientes. Los mecanismos incluyen hipoesplenismo o asplenismo funcional, reducción de la perfusión tisular, presencia de un catéter permanente, necesidad de férulas o inmovilización e hipoventilación.<sup>117</sup>

El hipoesplenismo funcional se desarrolla en la infancia temprana (a menudo a partir de los cuatro meses de edad) y los bebés y los niños pequeños tienen un mayor riesgo de contraer ciertas infecciones. El infarto esplénico típicamente hace que los pacientes sean funcionalmente asplénicos entre los dos y los cuatro años de edad, lo que aumenta enormemente el riesgo de infección grave por microorganismos encapsulados.<sup>117</sup>

Las infecciones virales también pueden ser más virulentas en personas con enfermedad de células falciformes, como es el caso de infecciones por

parvovirus, influenza H1N1, virus Zika, SARS-CoV-2, posiblemente debido al aumento de la anemia por falciformación y a una respuesta inflamatoria aumentada. Si bien los datos sobre COVID-19 en esta enfermedad por el momento son limitados, es probable que estos pacientes tengan un mayor riesgo de síndrome torácico agudo, con complicaciones trombóticas pulmonares e infección bacteriana y fallo multiorgánico.<sup>118,119,120</sup>

Los sitios comunes de infección incluyen bacteriemia, meningitis e infecciones pulmonares (neumonía, síndrome torácico agudo). Pueden presentarse con fiebre y leucocitosis, y en algunos casos, con hallazgos focales. Algunos pacientes también pueden tener pancitopenia por supresión de la médula ósea o signos de coagulación intravascular diseminada (CID), como tiempo de protrombina (TP) y/o tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa) prolongados, disminución del fibrinógeno o aumento del dímero D.<sup>121</sup>

Dentro de los microorganismos causales comunes se incluyen:<sup>121</sup>

- Bacteriemia: organismos encapsulados, especialmente *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. Otros organismos comunes incluyen *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y especies de *Salmonella*.<sup>121</sup>
- Meningitis: organismos encapsulados, especialmente *S. pneumoniae*. También se observa *H. influenzae*, pero se ha vuelto menos común después de la institución de la vacuna. La meningitis se observa a menudo en el contexto de bacteriemia y debe distinguirse de otros eventos neurológicos como ACV isquémico o hemorragia intracerebral.<sup>121</sup>
- Neumonía y síndrome torácico agudo: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* (juntas representan cerca del 20 por ciento de los casos) y Legionella. Los virus respiratorios también son causas comunes de infección pulmonar, mientras que *S. Pneumoniae* y *H. influenza* tipo B son pocos comunes. Los pacientes pueden presentar cualquier combinación de disnea, tos, dolor torácico, fiebre, taquipnea, leucocitos, y pueden desarrollar el síndrome torácico agudo.<sup>121</sup>

#### IV1.10.1.2 Anemia

La enfermedad de células falciformes produce una anemia hemolítica crónica compensada que puede ir acompañada de episodios de empeoramiento agudo. Otros factores que contribuyen a la anemia crónica incluyen una concentración sérica inadecuadamente baja de eritropoyetina (EPO) y/o deficiencia de folato o hierro. Las principales causas de descenso agudo del nivel de hemoglobina son la crisis aplásica, la crisis de secuestro esplénico y la crisis hiperhemolítica, todas siendo potencialmente mortales. Además, una caída repentina de la hemoglobina a menudo se asocia con la presentación temprana del síndrome torácico agudo.<sup>63</sup>

Puede ocurrir deficiencia de hierro, pero es relativamente poco común, su aparición se ve afectada por el genotipo de la hemoglobina del paciente, la edad, el área geográfica y los factores de riesgo concurrentes. La deficiencia de hierro es más común en individuos con enfermedad de HbSC y otras variantes falciformes, existiendo evidencia de deficiencia de hierro en curso hasta en el 20 por ciento de los bebés que presentan estos genotipos y que no han sido sometidos a transfusiones. Hasta el diez por ciento de las mujeres adultas con enfermedad de células falciformes de regiones de recursos limitados pueden tener deficiencia de hierro.<sup>122,123</sup>

La crisis aplásica se caracteriza por una caída aguda en el nivel de hemoglobina causada por una detención transitoria de la eritropoyesis, lo que lleva a reducciones abruptas de los precursores de los glóbulos rojos en la médula ósea y una cantidad marcadamente reducida de reticulocitos en la sangre periférica. La infección es la causa típica. La mayoría de los casos en niños son consecuencia de la infección por parvovirus humano B19, que invade específicamente a los progenitores eritroides en proliferación. Otras causas notificadas de aplasia transitoria son las infecciones por *S. Pneumoniae*, *Salmonella*, otros estreptococos y el virus Epstein-Barr.<sup>63</sup>

Los pacientes con crisis aplásica transitoria suelen tener restablecimiento de la eritropoyesis y reaparición de reticulocitos en la sangre periférica en dos a 14 días. La aplasia recurrente por parvovirus es rara, probablemente debido a la inmunidad persistente. Sin embargo, la recurrencia por otras causas no es infrecuente.<sup>63</sup>

La crisis aplásica puede resultar en una caída rápida y potencialmente mortal del nivel de hemoglobina causada por hemólisis crónica sin la capacidad de la médula ósea para compensar. El manejo es con transfusión.<sup>63</sup>

La crisis de secuestro esplénico es una complicación potencialmente mortal caracterizada por una caída aguda en el nivel de hemoglobina, típicamente de dos g/dL por debajo del valor inicial. Esto ocurre cuando los glóbulos rojos se capturan y se acumulan dentro del bazo, y como consecuencia un gran porcentaje del volumen sanguíneo total puede quedar secuestrado en el bazo provocando un shock hipovolémico y la muerte.<sup>44</sup>

El secuestro esplénico ocurre típicamente en individuos cuyos bazos aún no se han vuelto fibróticos debido a infartos esplénico repetidos. Los lactantes con mutación falciforme homocigota o talasemia falciforme beta-0 son los más afectados, así como los niños o adultos con alguna función esplénica residual. Se ha reportado que el secuestro esplénico ocurre hasta en el 30 por ciento de los niños pequeños con esta patología y es el síntoma de presentación inicial de la enfermedad hasta en un 20 por ciento de los casos. La infección por parvovirus B19 puede ser un factor de riesgo de secuestro esplénico, aunque la infección por parvovirus se asocia más comúnmente con crisis aplásica.<sup>44</sup>

Los pacientes con crisis de secuestro esplénico presentan un agrandamiento del bazo y una disminución marcada del nivel de hemoglobina a pesar de la reticulocitosis persistente. La tasa de mortalidad es tan alta como del 10 al 15 por ciento, y los pacientes a menudo mueren antes de que puedan ser tratados con terapia transfusional.<sup>44</sup>

La crisis hiperhemolítica se refiere a la exacerbación de la hemólisis con empeoramiento de la anemia a pesar de la producción continua de reticulocitos. Esta complicación es rara y algunos expertos dudan de su existencia. Se desconocen las causas y los mecanismos para su aparición. Se han propuesto las siguientes teorías:<sup>124</sup>

- La mayoría de los casos de crisis hiperhemolíticas probablemente reflejen un secuestro esplénico oculto o una crisis aplásica detectada durante un período de resolución de la reticulocitosis.<sup>124</sup>
- Se han documentado algunos episodios en pacientes con múltiples transfusiones, compatibles con una reacción transfusional hemolítica

tardía en la que las células transfundidas se hemolisan, así como las propias células del paciente.<sup>125</sup>

- La hemólisis acelerada se ha asociado con eventos vasooclusivos agudos que incluyen síndrome torácico agudo y episodios dolorosos agudos.<sup>124</sup>
- Las infecciones y/o la exposición a fármacos pueden ser responsables del aumento de las hemólisis en algunos casos.<sup>124</sup>

#### IV1.10.1.3 Fenómenos vasooclusivos

Los glóbulos rojos falciformes tienen una marcada reducción de la deformabilidad, así como otras características que incluyen una mayor adhesión a las células endoteliales vasculares, inflamación y activación de los mecanismos homeostáticos; todos estos cambios se sinergizan para causar una obstrucción vascular y vasooclusión. El dolor es una de las principales consecuencias. Los pacientes pueden tener episodios intermitentes de dolor agudo, que en algunos casos se acompaña de dolor crónico subyacente.<sup>44</sup>

Los episodios de dolor agudo son unos de los tipos más comunes de eventos vasooclusivos y son responsables de un gran número de consultas por parte de los pacientes. Estos pueden empezar a edades tan tempranas como los seis meses y persistir durante toda la vida. Es importante destacar que el dolor puede ser una complicación de la enfermedad en sí mismo, y el dolor puede coexistir y enmascarar otras complicaciones potencialmente mortales.<sup>126</sup>

El dolor vasooclusivo es intenso, aunque existe variabilidad significativa en la gravedad y frecuencia de los episodios dolorosos agudos. La mayoría de los episodios de dolor son manejados por el paciente de forma ambulatoria, y hasta un tercio de los pacientes experimentan dolor con una frecuencia diaria. El dolor puede ir acompañado de isquemia e inflamación tisular. Muchos pacientes tienen desencadenantes específicos del dolor, como son el frío, el viento, la baja humedad, la deshidratación, el estrés, el alcohol y los sangrados menstruales, pudiendo desarrollar estrategias para minimizarlos o evitarlos. Sin embargo, la mayoría de los episodios dolorosos no tienen una causa identificable.<sup>126</sup>

Otras complicaciones agudas generadas por eventos vasooclusivos incluyen: ACV, síndrome torácico agudo, infarto renal o toxicidades por medicamentos,

dactilitis o infartos óseos, infartos de miocardio, complicaciones relacionadas con el embarazo, priapismo y tromboembolismo venoso.<sup>44</sup>

Las personas con enfermedad de células falciformes corren un mayor riesgo de sufrir un ACV, ya sea isquémico o hemorrágico. Sin intervención, hasta un 11 por ciento de estos pacientes tendrán un ACV clínicamente identificable a los 20 años y una cuarta parte lo tendrá a los 45 años. El ACV isquémico es más común que el ACV hemorrágico en niños y adolescentes, mientras que el hemorrágico es más común en adultos. Otros eventos neurovasculares, incluidos los ataques isquémicos transitorios (TIA) y los infartos cerebrales silenciosos también pueden ocurrir y causar una morbilidad grave que incluye deficiencias neurocognitivas y conductuales.<sup>127</sup>

El síndrome torácico agudo se refiere a un síndrome de fiebre, dolor torácico, hipoxemia, sibilancias, tos o dificultad respiratoria en el contexto de la aparición de un nuevo infiltrado pulmonar. Este síndrome ocurre en hasta la mitad de los pacientes y es una de las principales razones de hospitalización y mortalidad. La causa suele ser multifactorial e incluye infecciones, vasooclusión, hipoventilación, atelectasia, trombosis o tromboembolismo y, en algunos casos, embolia grasa.<sup>44</sup>

La dactilitis se manifiesta como dolor vasooclusivo, que puede llegar a ser intenso, en los huesos pequeños de las manos y los pies, que generalmente se presenta en bebés y niños hasta aproximadamente los cuatro años de edad. Se estima que hasta un 45 por ciento de los bebés y niños tendrán al menos un episodio de dactilitis antes de los dos años de edad. El diagnóstico se realiza mediante la anamnesis y el examen físico, ya que la radiografía generalmente no muestra ningún cambio agudo, aunque los episodios repetidos de dactilitis darán lugar a una apariencia moteada de los huesos pequeños. Los niños mayores y los adultos pueden experimentar episodios de dolor vasooclusivo que también afectan los huesos y las articulaciones. Es importante distinguir la dactilitis del dolor vasooclusivo de la osteomielitis.<sup>44</sup>

En cuanto al embarazo, el mismo está asociado con complicaciones tanto fetales como maternas en personas afectadas por enfermedad de células falciformes, que incluyen restricción del crecimiento intrauterino, muerte fetal y bajo peso al nacer; y síndrome torácico agudo, infecciones, preeclampsia y eventos tromboembólicos, respectivamente.<sup>44</sup>

#### IV.1.10.2 Complicaciones Crónicas

Múltiples sistemas orgánicos pueden desarrollar complicaciones crónicas durante el transcurso de esta patología. Entre estas se pueden citar: dolor, anemia, déficits neurológicos o trastornos convulsivos, condiciones pulmonares (asma, hipertensión pulmonar, trastornos respiratorios del sueño e hipoxemia nocturna), insuficiencia renal e hipertensión, osteoporosis y complicaciones del infarto óseo, miocardiopatías con disfunción diastólica, hepatotoxicidad y cálculos biliares, pubertad retrasada y crecimiento reducido, úlceras crónicas y retinopatía proliferativa.<sup>44</sup>

El dolor crónico puede ser experimentado por un gran porcentaje de los individuos afectados por esta patología. Los mecanismos del dolor crónico difieren de los del dolor agudo, y pueden incluir daño óseo y articular, úlceras crónicas, sensibilización central e hiperalgesia y alteración del metabolismo de los opioides, entre otros. El dolor frecuente puede generar sentimientos de desesperación, depresión y apatía que interfieren con la vida diaria y promueven una existencia que gira en torno al dolor.<sup>126</sup>

La hiperreactividad de las vías respiratorias y el asma es mucho más común en los individuos falcémicos que en el resto de la población. Hasta un 70 por ciento de los niños con esta entidad tienen hipersensibilidad de las vías respiratorias y los antecedentes de sibilancias son diez veces más frecuentes. Así mismo, el asma es más común en estos niños, y tienen una mayor incidencia de síndrome torácico agudo, episodios dolorosos e inicio temprano del primer episodio de síndrome torácico agudo. Además, el asma se asocia con una muerte temprana.<sup>128</sup>

Desde el punto de vista mecánico, la hiperreactividad de las vías respiratorias parece estar casualmente relacionada con la hemólisis y la fisiopatología de la hemoglobinopatía. En modelos animales se ha visto que los pulmones muestran un cuadro histológico y bioquímico compatible con asma e inflamación de las vías respiratorias con aumento del recuento de eosinófilos, IgE e interleucina. Parece que estos individuos tienen múltiples factores de riesgo de enfermedad pulmonar broncorreactiva que resulta en una mayor frecuencia y severidad de eventos pulmonares y complicaciones.<sup>128,129</sup>

Como en otras situaciones, el diagnóstico de asma se basa en la demostración de la limitación variable del flujo de aire, preferiblemente mediante

espirometría antes y después de la administración de broncodilatadores, y la exclusión de otras causas de sibilancias.<sup>130</sup>

Múltiples estudios han demostrado que las personas con falcemia sufren con mayor frecuencia y una mayor gravedad de síndromes respiratorios con trastornos del sueño. Esto generalmente se identifica como un problema durante la edad pediátrica, pero también puede aparecer en la vida adulta. El grado de hipoxia es significativamente mayor que en la población normal y se asocia con un período más severo y prolongado de desaturación.<sup>129</sup>

La causa de la hipoxemia nocturna es multifactorial. Además del estrechamiento anatómico, los pacientes tienen una curva de disociación de oxígeno alterada, una capacidad de transporte de oxígeno disminuida debido a la anemia y anomalías en la perfusión de la ventilación que contribuyen a la desaturación nocturna.<sup>130</sup>

Los trastornos respiratorios del sueño y la hipoxemia nocturna tienen consecuencias potencialmente graves a largo plazo, incluido un mayor riesgo de eventos vasooclusivos, complicaciones cardiovasculares y enfermedad neurológica. Los estudios epidemiológicos sugieren que la corrección de la apnea obstructiva del sueño reduce la tasa de eventos vasooclusivos, de síndrome coronario agudo y de enfermedad cerebrovascular.<sup>130</sup>

La evaluación con polisomnografía generalmente se realiza en pacientes con ronquidos, sueño no reparador, jadeos, asfixia, apneas observadas durante el sueño o hipersomnolencia diurna y quizás otros síntomas como enuresis, síndromes torácico agudo recurrentes o episodios dolorosos recurrentes.<sup>130</sup>

El término hipertensión pulmonar hace referencia a presiones elevadas de la arteria pulmonar, que pueden deberse a cambios aislados en la vasculatura arterial pulmonar o a presiones demasiado elevadas en los sistemas capilares o venosos pulmonares. Ocurre en aproximadamente seis al diez por ciento de las personas con enfermedad de células falciformes. Sin embargo, los síntomas son variables e inespecíficos, por lo que se recomienda realizar un historial completo de los síntomas respiratorios. Para las personas falcémicas que no tienen síntomas respiratorios, generalmente se inicia la investigación para detectar hipertensión pulmonar midiendo la velocidad de regurgitación del chorro tricuspídeo mediante la realización de ecografía doppler transtorácica al final de la adolescencia o en la vida adulta.<sup>128</sup>

La anemia hemolítica crónica conduce a un aumento compensatorio de la actividad eritropoyética. La extensión de la médula ósea hematopoyética puede dar lugar a una serie de cambios esqueléticos que incluyen un cráneo en torre, protuberancias en la frente y deformidad de las vértebras, adquiriendo éstas una forma de boca de pez. Estos efectos a su vez provocan un ensanchamiento del espacio medular, adelgazamiento de las trabéculas y cortezas y osteoporosis. Como resultado, las personas afectadas por anemia de células falciformes tienen una alta tasa de deficiencia de vitamina D y osteoporosis. El síndrome de compresión orbitaria puede ocurrir en el contexto de una vasooclusión en el espacio de la médula ósea periorbitaria, con hemorragia subperióstica. Los pacientes con este síndrome presentan cefalea, fiebre y edema palpebral. También puede ocurrir compresión del nervio óptico que puede requerir descompresión quirúrgica.<sup>131</sup>

Se debe de evaluar la salud ósea, incluida la ingesta de calcio y vitamina D, mediciones séricas de la vitamina D y medición de la densidad ósea a partir de los 12 años de edad. Se recomienda repetir las determinaciones séricas anualmente y las pruebas de densidad ósea de uno a cada tres años.<sup>131</sup>

Las complicaciones cardíacas son muy comunes en los individuos afectados por esta patología, siendo de manera frecuente una causa no identificada de morbilidad y mortalidad, y una causa mayor para muertes en pacientes adultos.<sup>44</sup>

La miocardiopatía se identifica cada vez más en estos individuos, especialmente la disfunción diastólica del lado izquierdo, con o sin hipertensión pulmonar concomitante. Los principales factores que pueden contribuir al desarrollo de esta complicación son: la hipertensión pulmonar, la anemia y la hipoxemia crónica con aumento del gasto cardíaco, aumento del volumen sistólico del ventrículo izquierdo y dilatación del ventrículo izquierdo, la sobrecarga de hierro transfusional, la hipertensión arterial y las alteraciones del volumen intravascular asociadas a vasculopatía e insuficiencia renal.<sup>132</sup>

La disfunción diastólica del lado izquierdo se identifica cada vez más en pacientes con hipertensión pulmonar y cor pulmonale temprana. Las anomalías diastólicas también aumentan con el envejecimiento, y las personas mayores con falcemia pueden tener insuficiencia cardíaca derecha e izquierda, con disfunción tanto sistólica como diastólica.<sup>132,133</sup>

La capacidad para la realización de ejercicios suele estar disminuida, pero la insuficiencia cardíaca sistólica manifiesta es poco común y rara vez es necesaria la restricción de la actividad física. Sin embargo, una pérdida de la reserva cardíaca dependiente de la edad puede predisponer a la insuficiencia cardíaca en la edad adulta tras sobrecarga de líquidos, transfusión, reducción de la capacidad de transporte de oxígeno o hipertensión. El rendimiento del ejercicio puede mejorarse con la terapia transfusional.<sup>132,133</sup>

Existen múltiples causas de enfermedad hepática en pacientes con falcemia. Dentro de estas se incluyen: la isquemia aguda, colestasis, crisis de secuestro hepático, sobrecarga de hierro transfusional, cálculos biliares pigmentados debido a anemia hemolítica crónica, toxicidad farmacológica por quelantes de hierro u otros medicamentos, infección por el virus de la hepatitis C (VHC), enfermedad hepática autoinmune y fibrosis.<sup>134,135</sup>

El riesgo de infección por VHC en estos pacientes es mayor que en la población general, con una prevalencia informada en los adultos de diez a 30 por ciento. El riesgo está influenciado por las prácticas de transfusión en diferentes regiones del mundo. Estas personas pueden tener una mayor morbilidad por VHC debido a la interacción entre la hepatitis viral, la hemosiderosis y la lesión hepática falciforme.<sup>134,135</sup>

La vasooclusión en la piel puede producir úlceras en las piernas y síndromes miofasciales. El mecanismo no está completamente descrito, pero se cree que contribuyen el flujo sanguíneo comprometido, la disfunción endotelial, la trombosis, la inflamación y el retraso en la curación. Estos síntomas pueden causar un dolor significativo, discapacidad física e impactos psicológicos y sociales negativos.<sup>136</sup>

Cuando ocurren, las úlceras suelen presentarse después de los diez años de edad y son más frecuentes en los hombres que en las mujeres. Las úlceras pueden desarrollarse espontáneamente o después de un trauma, y su desarrollo parece correlacionarse con el grado de hemólisis y/o anemia. Se ha visto que éstas son más frecuente que aparezcan en individuos provenientes de regiones tropicales. En Jamaica se ha reportado una prevalencia del 30 al 70 por ciento. Los áreas anatómicas típicos para su aparición incluyen el maléolo medial y lateral. La afectación bilateral es muy común.<sup>136-137</sup>

Las úlceras en las piernas pueden sobreinfectarse. Se pueden cultivar especies de *S. Aureus*, *pseudomonas*, estreptococos o bacteroides. En raras ocasiones, pueden provocar una infección sistémica, osteomielitis o tétanos. Las lesiones pueden tardar en sanar y a menudo reaparecen. Las estrategias preventivas incluyen zapatos especializados y un tratamiento temprano y agresivo si aparecen signos de lesión en la piel.<sup>136,137</sup>

La enfermedad de células falciformes puede causar retinopatía por oclusión e isquemia de la arteria retiniana, con retinopatía proliferativa asociada, hemorragia vítrea y desprendimiento de retina. Estos casos se pueden observar en niños mayores y adolescentes y tienden a progresar a lo largo de la edad adulta. A diferencia de otras complicaciones, que suelen ocurrir con mayor frecuencia en individuos con HbS homocigótica o talasemia falciforme beta-0, la retinopatía proliferativa es más común en la enfermedad de HbSC que en otros genotipos.<sup>138</sup>

#### IV.1.11. Pronóstico y evolución

El rasgo de portador de hemoglobinopatía S no es una enfermedad, la salud general de las personas con el rasgo drepanocítico es comparable a la de las personas sin el rasgo y la esperanza de vida no se reduce. Sin embargo, las personas con el rasgo pueden estar en mayor riesgo de padecer determinadas afecciones en determinadas circunstancias.<sup>44</sup>

El pronóstico de la enfermedad de células falciformes depende, en gran medida, de factores moduladores de la expresión clínica, entre los que se incluyen la concentración de HbF y la coexistencia de otras mutaciones genéticas para otras hemoglobinopatías y talasemia. De los dos anteriores, el de mayor importancia es la concentración de HbF, debido a que esta no participa en el proceso de polimerización y cuando su concentración es elevada disminuye la tendencia a la falciformación. La concentración de la hemoglobina fetal depende, a su vez, de otros factores, en gran parte constitucionales, como la edad, el sexo, el número de genes alfa, los haplotipos del gen beta y la actividad del locus *F-cell production* (FCP). El FCP es un gen que regula la producción de HbF en los pacientes con anemia de células falciformes y que se encuentra situado en el cromosoma X. Debido a ello, la producción de HbF es superior en las mujeres.<sup>44</sup>

La incorporación del diagnóstico precoz mediante programas de cribado neonatal, la educación sanitaria y las posibilidades terapéuticas han significado a los largo de los últimos años una importante mejora en el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes afectados de hemoglobinopatía S homocigótica.<sup>44</sup>

La educación de los pacientes sobre las situaciones que pueden actuar como desencadenantes de crisis o eventos vasooclusivos, como son hipoxia, fiebre, infecciones, acidosis, deshidratación, hipotermia, cambios climáticos o estacionales y la menstruación, puede alterar el pronóstico reduciendo el número de crisis, a pesar de que las mismas pueden aparecer espontáneamente.<sup>44</sup>

#### IV.1.12. Prevención

En la mayoría de los casos, los individuos con rasgo de células falciformes se tratan de manera similar a la población general. Sin embargo, los pacientes pueden beneficiarse de información sobre la patología y un personal calificado debe de ofrecer asesoramiento sobre el riesgo de tener un hijo con la enfermedad de células falciformes.<sup>44</sup>

La anemia de células falciformes tiene una herencia autosómica recesiva, por lo tanto un niño nacido con uno de los padres con el rasgo tiene aproximadamente un 50 por ciento de posibilidad de heredar el rasgo de células falciformes. Un niño nacido de dos padres con el rasgo de células falciformes (o uno de los padres con el rasgo de células falciformes y el otro padre con otra mutación de la beta globina) tiene un 50 por ciento de probabilidades de tener el rasgo, y aproximadamente un 25% de probabilidades de tener la enfermedad de células falciformes.<sup>44</sup>

Las personas con el rasgo deben de tener acceso ilimitado a métodos anticonceptivos. El asesoramiento adecuado para las familias con el rasgo es importante en varias etapas de la planificación familiar. El origen étnico o la raza de los padres no debe de influir en la evaluación y en el asesoramiento de la familia, porque las mutaciones de la beta globina ocurren en todos los grupos étnicos. El cribado de los padres es una prioridad para ofrecer un diagnóstico prenatal a las parejas en riesgo, y es responsabilidad del médico garantizar que se lleve a cabo.<sup>44</sup>

Los individuos que son identificados como portadores del rasgo de células falciformes durante las pruebas previas a la concepción o perinatales deben de

ser informados de su estado como portador de la mutación y deben recibir educación adecuada sobre su propia salud. En este caso, el otro padre también necesita hacerse la prueba, para lograr realizar la determinación de la probabilidad de tener un hijo con anemia de células falciformes.<sup>44</sup>

Se requiere un seguimiento a largo plazo para los pacientes con enfermedad de células falciformes al tratarse de un trastorno de por vida. Para los pacientes que presentan síntomas mínimos, se recomienda una evaluación con análisis de sangre cada tres a cuatro meses. Otros pueden llegar a requerir evaluación más frecuente.<sup>44</sup>

Todos los pacientes deben de ser educados para que reconozcan los signos de infección, anemia e insuficiencia orgánica. Todos los procesos infecciosos deben de ser tratados, incluso los más triviales, de manera rápida y enérgica. Se debe de iniciar analgesia ante los primeros síntomas de una crisis vasooclusiva. Los pacientes en un programa de transfusión crónica deben adherirse a la terapia de quelación de hierro.<sup>44</sup>

Los pacientes que se han sometido a una esplenectomía tienen un mayor riesgo de infección por microorganismos encapsulados. La vacunación antineumocócica y la antigripal es segura en pacientes con trasplantes de riñón. Sin embargo, el uso de vacunas vivas está contraindicado debido a la terapia inmunosupresora que requieren estos pacientes.<sup>44</sup>

Para los bebés se debe de proporcionar el cronograma sugerido para visitas de niño sano para asegurarse de se sigan las vacunas y otros aspectos pediátricos de rutina.<sup>44</sup>

Para los niños de uno a tres años con enfermedad homocigótica o talasemia HbS-beta-0, se debe de recomendar visitas a su especialista cada tres meses, para asegurarse que los padres tengan suficiente penicilina para la profilaxis y para fomentar y evaluar el cumplimiento.<sup>44</sup>

## V. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Concepto	Indicador	Escala
Conocimientos sobre Hemoglobinopatía S	Nivel alcanzado según la capacidad cognitiva que permita contestar correctamente un conjunto de preguntas de selección múltiple sobre Hemoglobinopatía S	Instrumento de recolección de datos	Ordinal
Actitudes sobre Hemoglobinopatía S	Comportamiento habitual en lo referente a la realización de pruebas diagnósticas con fines de descartar hemoglobinopatía S en parejas e hijos.	Instrumento de recolección de datos	Nominal
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la realización del estudio.	Años cumplidos	Numérica
Sexo	Estado fenotípico condicionado genéticamente que determina el género de un individuo.	Caracteres sexuales	Nominal
Nivel educativo	Grado académico alcanzado durante formación educativa.	Título académico alcanzado	Nominal

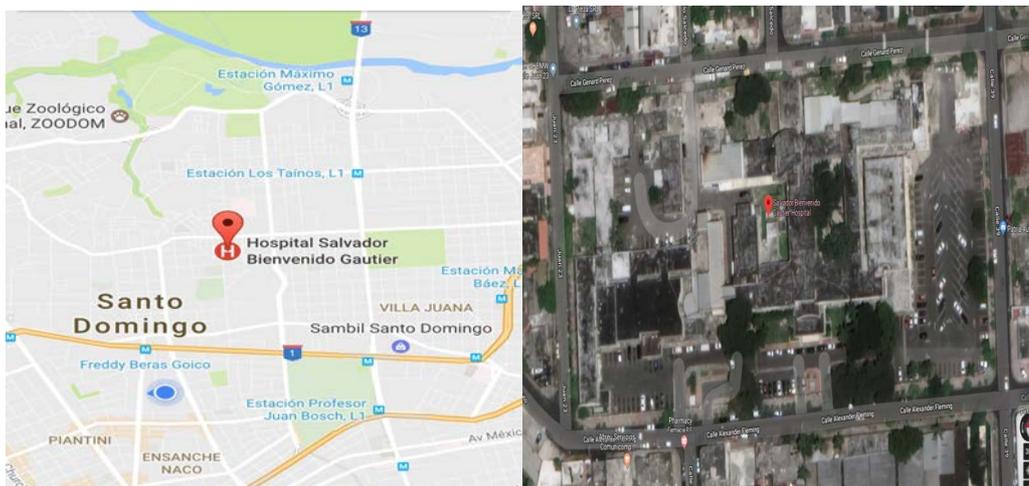
## VI. MATERIAL Y MÉTODOS

### VI.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo observacional, de corte transversal y de fuente primaria con el objetivo de determinar los conocimientos y actitudes sobre la Hemoglobinopatía S de los pacientes afectados por esta patología tratados en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier en enero-junio 2020.

### VI.2. Área de estudio

El estudio fue realizado en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, ubicado en la calle Alexander Fleming número 1, en el Ensanche la Fe, Distrito Nacional, República Dominicana. Determinado al norte por la calle Genaro Pérez, al sur por la calle Alexander Fleming, al oeste por la calle Juan XXIII y al este por la calle número 39 (ver mapa cartográfico y vista aérea).



### VI.3. Universo

El universo de esta investigación estuvo comprendido por todos los pacientes que fueron tratados en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier durante los meses de enero a mayo del año 2020.

### VI.4. Muestra

La muestra de esta investigación consistió en todos los pacientes con diagnóstico de hemoglobinopatía S que asistieron al Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier durante los meses de enero a mayo 2020.

## VI.5. Criterios

### VI.5.1. De inclusión

1. Paciente con diagnóstico de hemoglobinopatía S confirmado por medio de electroforesis de hemoglobina tratado en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier.

### VI.5.2. De exclusión

1. Paciente con cuyo diagnóstico de hemoglobinopatía S se haya realizado en los últimos seis meses.
2. Paciente que se niegue a participar en la investigación.

## VI.6. Instrumento de recolección de datos

Se elaboró un instrumento de recolección de datos compuesto por seis preguntas de selección múltiple que tenían como finalidad evaluar los conocimientos básicos sobre la hemoglobinopatía S y dos preguntas con la finalidad de conocer las actitudes asumidas ante la realización de métodos diagnósticos a parejas e hijos de los pacientes afectados por la entidad estudiada.

Adicional, se aplicaron cuatro preguntas abiertas y cerradas con fines de determinar las características demográficas de la población estudiada

## VI.7. Procedimiento

Previa aprobación por parte de la unidad de investigación de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña y previa autorización del Departamento de Ética del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier y de la firma conforme del consentimiento informado de cada paciente incluido en el estudio, se aplicó un cuestionario en forma de entrevista compuesto por seis preguntas de selección múltiple que tenían como finalidad evaluar los conocimientos básicos sobre la hemoglobinopatía S. Con fines de la investigación se consideró que completar más de cinco preguntas correctas se correspondía con un conocimiento aceptable, completar de tres a cuatro preguntas correctas se correspondía con un conocimiento deficiente y completar dos o menos preguntas correctas se correspondía con un conocimiento no aceptable. Además, se incluyeron dos preguntas con la finalidad de conocer las actitudes asumidas ante la realización

de métodos diagnósticos a parejas e hijos de los pacientes afectados por la entidad estudiada.

Adicional a las ocho preguntas que buscaban evaluar conocimientos y actitudes, se aplicaron cuatro preguntas abiertas y cerradas con fines de determinar las características demográficas de la población estudiada.

#### VI. 8. Tabulación

Los datos que se obtuvieron en esta investigación fueron ordenados, procesados y tabulados en los programas de computadora Microsoft Excel y Microsoft Word. Los resultados fueron representados en tablas y gráficos para su posterior análisis y discusión.

#### VI. 9. Análisis

El universo estuvo comprendido por todos los pacientes que fueron tratados en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier durante el periodo de recolección de datos, de los cuales 26 fueron identificados como pacientes afectados por hemoglobinopatía S y accedieron a participar en esta investigación.

#### 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). El protocolo del estudio y los instrumentos diseñados para el mismo fueron sometidos a la revisión a través de la Escuela de Medicina y el comité de la Unidad de Investigación de la universidad, así como por el Departamento de Enseñanza del Hospital Dr. Salvador B. Gautier.<sup>139,140</sup>

Los datos fueron manejados con cautela e introducidos en la base de datos creada para esta información y protegida y manejada únicamente por el investigador. Todos los informantes fueron abordados de forma personal con el fin de obtener su permiso para la recolección de datos. Todos los datos recopilados en este estudio fueron manejados con el estricto apego a la confidencialidad.

Finalmente, toda información incluida en el texto presente, tomada de otros autores, será justificada por su citación correspondiente.

## VII. RESULTADOS

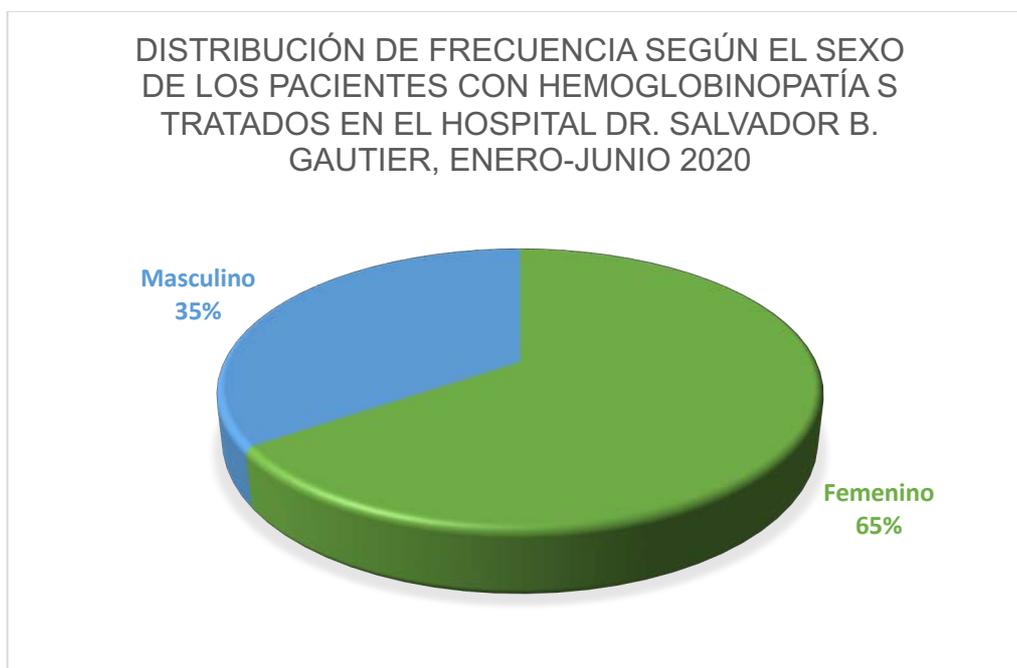
Cuadro No.1

<b>Distribución de frecuencia según el sexo de los pacientes con hemoglobinopatía S tratados en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier, Enero-Junio 2020</b>		
<b>Sexo</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Femenino	17	65
Masculino	9	35
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>100</b>

Fuente: Directa

Se incluyeron un total de 26 pacientes en esta investigación, de los cuales 17 eran de sexo femenino, representando un 65 por ciento de la población estudiada, y 9 eran de sexo masculino, representando el 35 por ciento.

Gráfico 1



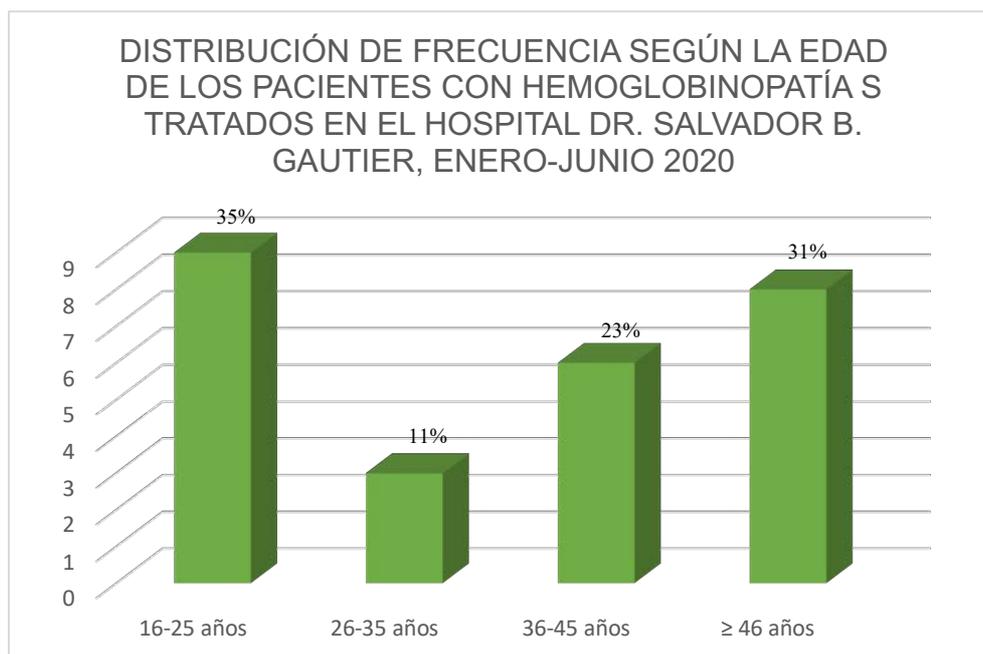
Cuadro No. 2

Distribución de frecuencia según la edad de los pacientes con hemoglobinopatía S tratados en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier, Enero-Junio 2020		
Rango de edad	Frecuencia	Porcentaje (%)
16-25 años	9	35
26-35 años	3	11
36-45 años	6	23
≥ 46 años	8	31
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>100</b>

Fuente: Directa

De la población estudiada, 35 por ciento estuvo incluida en el rango de edad entre 16 y 25 años, 11 por ciento entre 26 y 35 años, 23 por ciento entre 36 y 45 años y 31 por ciento era mayor de 46 años.

Gráfico 2



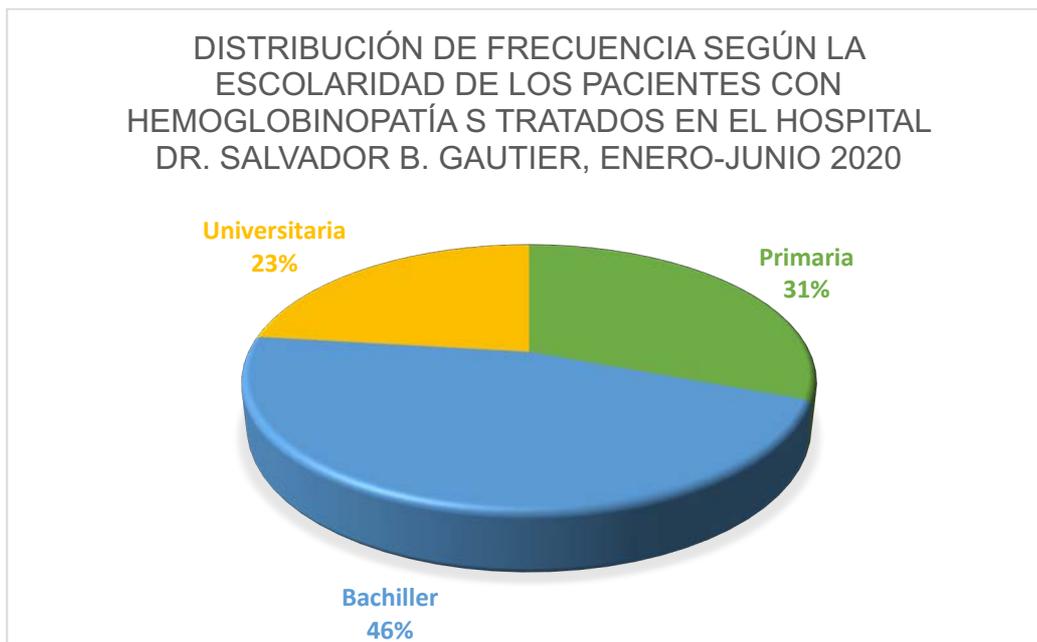
Cuadro No. 3

Distribución de frecuencia según la escolaridad de los pacientes con hemoglobinopatía S tratados en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier, Enero-Junio 2020		
Escolaridad	Frecuencia	Porcentaje (%)
Primaria	8	31
Bachiller	12	46
Universitaria	6	23
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>100</b>

Fuente: Directa

De los 26 pacientes incluidos en la investigación ocho (31%) habían completado la primaria, mientras que 12 (46%) habían completado el bachiller y seis (23%) tenía algún tipo de formación universitaria.

Gráfico 3



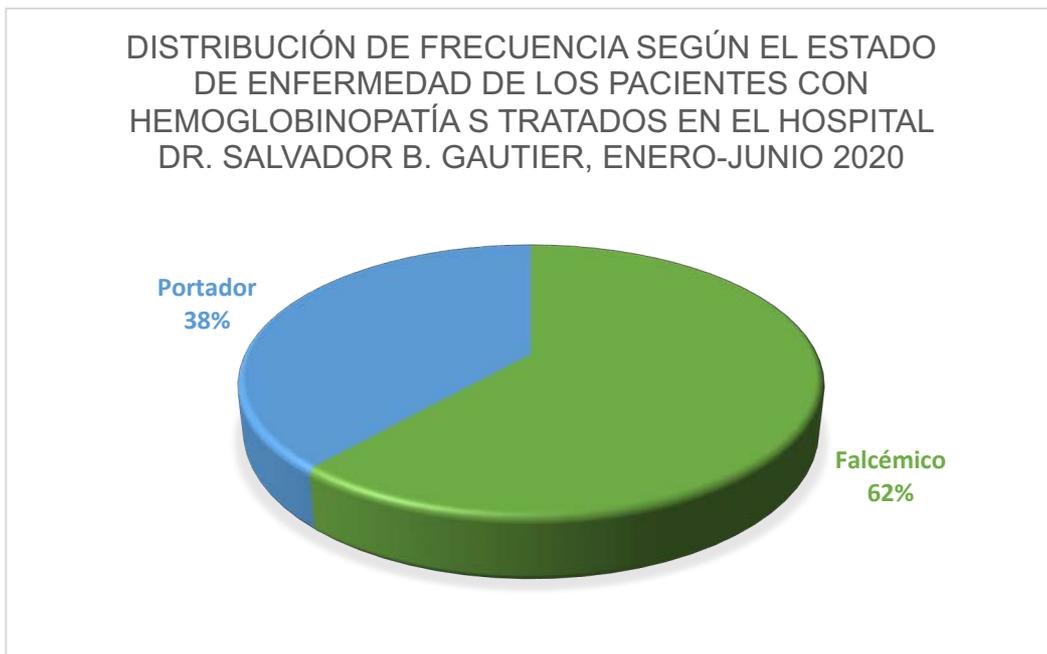
Cuadro No. 4

<b>Distribución de frecuencia según el estado de enfermedad de los pacientes con hemoglobinopatía S tratados en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier, Enero-Junio 2020</b>		
<b>Estado de enfermedad</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Falcémico	16	62
Portador	10	38
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>100</b>

Fuente: Directa

De los 26 pacientes afectados por hemoglobinopatía S estudiados, 16 de estos eran homocigotos para la mutación (falcémicos), representando un 62 por ciento, mientras que 10 era portadores, representado un 38 por ciento.

Gráfico 4



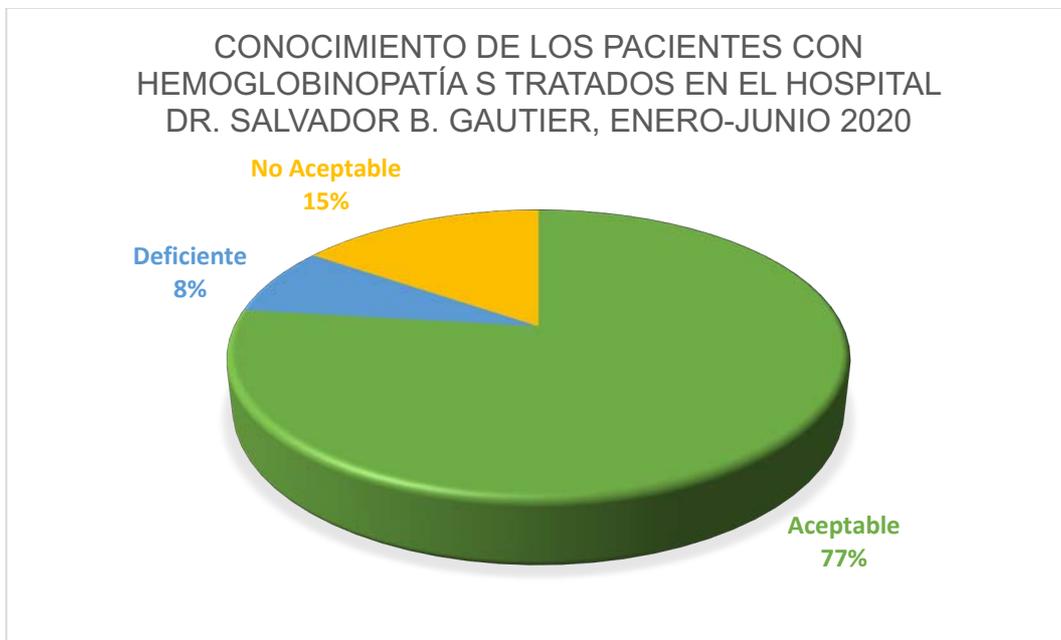
Cuadro No. 5

Conocimiento de los pacientes con hemoglobinopatía S tratados en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier, Enero-Junio 2020		
Nivel	Frecuencia	Porcentaje (%)
Aceptable	20	77
Deficiente	2	8
No Aceptable	4	15
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>100</b>

Fuente: Directa

Al evaluar los conocimientos de los individuos afectados por hemoglobinopatía S incluidos en la investigación se determinó que 20 cumplían con un conocimiento aceptable, representando el 77 por ciento de la población estudiada, dos tenían un nivel deficiente, lo que representó un ocho por ciento, y cuatro tenían un nivel no aceptable, lo que representó un 15 por ciento.

Gráfico 5



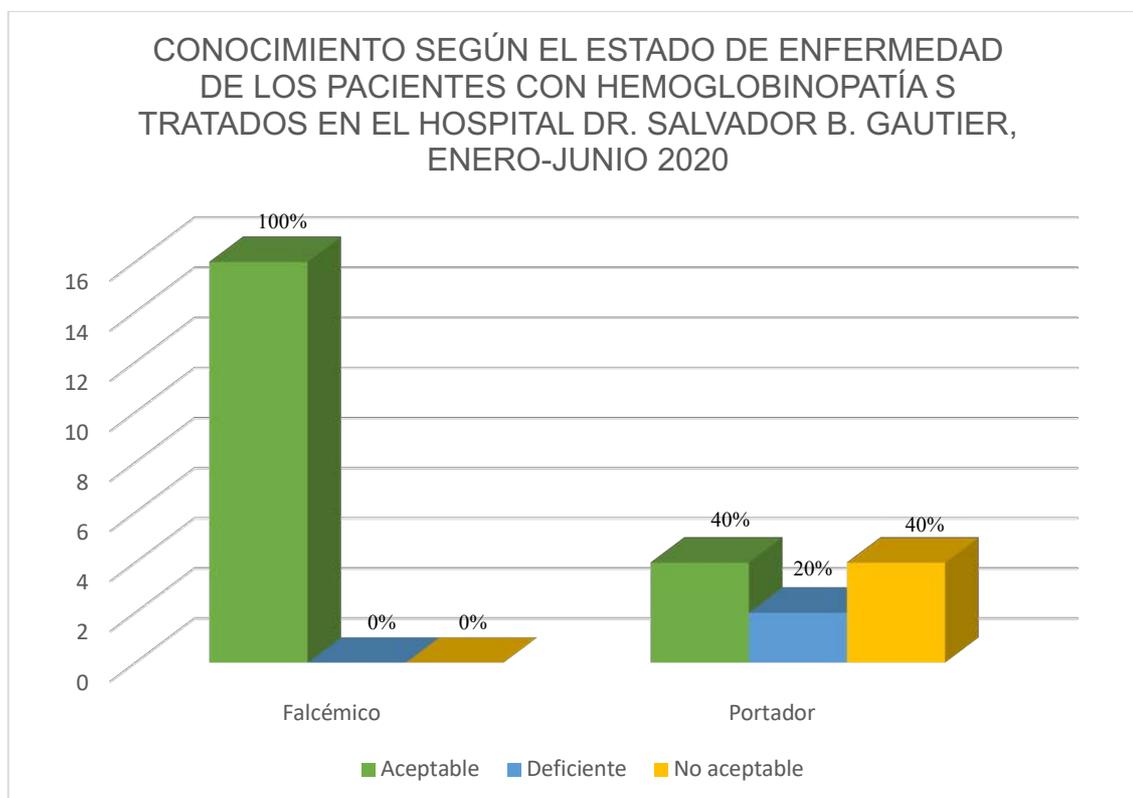
Cuadro No. 6

Conocimiento según el estado de enfermedad de los pacientes con hemoglobinopatía S tratados en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier, Enero-Junio 2020								
Estado	Conocimiento							
	Aceptable		Deficiente		No aceptable		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Falcémico	16	100	0	0	0	0	16	100
Portador	4	40	2	20	4	40	10	100

Fuente: Directa

Los 16 pacientes falcémicos incluidos en la investigación alcanzaron un conocimiento considerado como aceptable. De los 10 pacientes portadores de rasgo falcémico, cuatro obtuvieron un conocimiento aceptable, lo que representó un 40 por ciento, dos obtuvieron un conocimiento deficiente, lo que representó un 20 por ciento, y cuatro obtuvieron un conocimiento no aceptable, representando también un 40 por ciento.

Gráfico 6



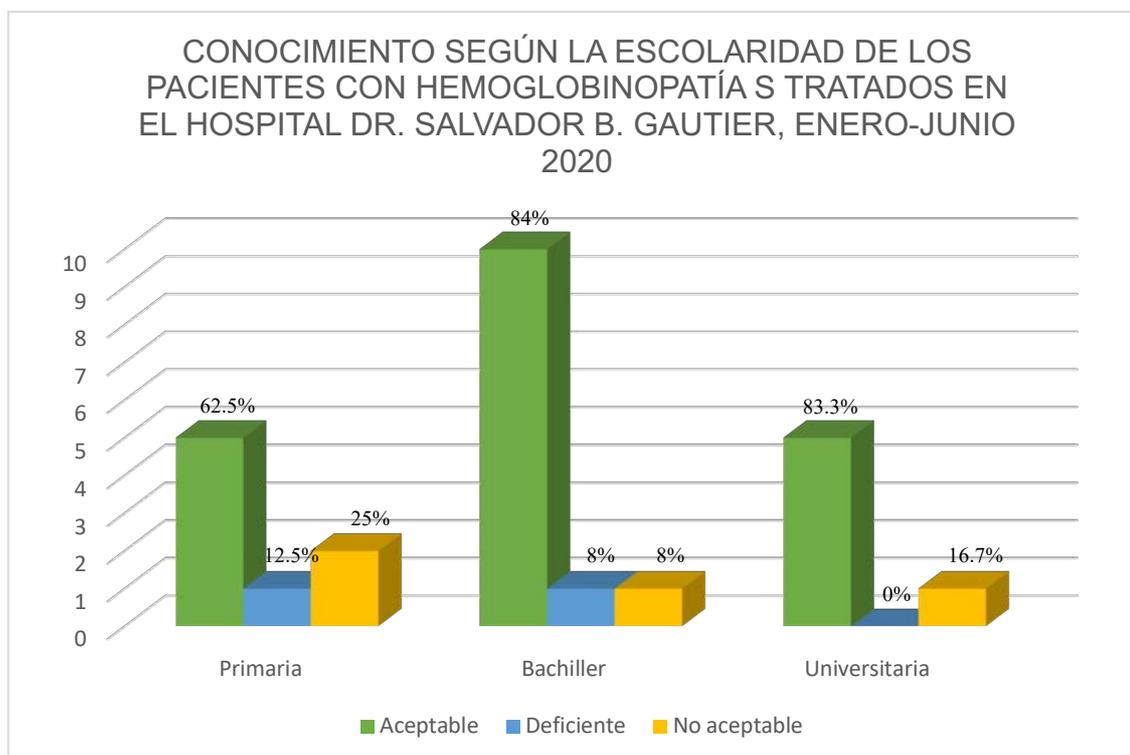
Cuadro No. 7

Conocimiento según la escolaridad de los pacientes con hemoglobinopatías tratados en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier, Enero-Junio 2020								
Escolaridad	Conocimiento							
	Aceptable		Deficiente		No aceptable		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Primaria	5	62.5	1	12.5	2	25	8	100
Bachiller	10	84	1	8	1	8	12	100
Universitaria	5	83.3	0	0	1	16.7	6	100

Fuente: Directa

De los pacientes que participaron en el estudio con escolaridad hasta primaria cinco alcanzaron un nivel aceptable (62.5%), uno alcanzó un nivel deficiente (12.5%) y dos alcanzaron un nivel no aceptable (25%). De los pacientes con un grado de bachiller diez lograron una puntuación aceptable (84%), uno alcanzó una puntuación deficiente (8%) y uno alcanzó una puntuación no aceptable. De aquellos con un grado universitario, cinco obtuvieron un nivel aceptable (83.3%), ninguno estuvo en el nivel deficiente y uno alcanzó un nivel no aceptable (16.7%).

Gráfico 7



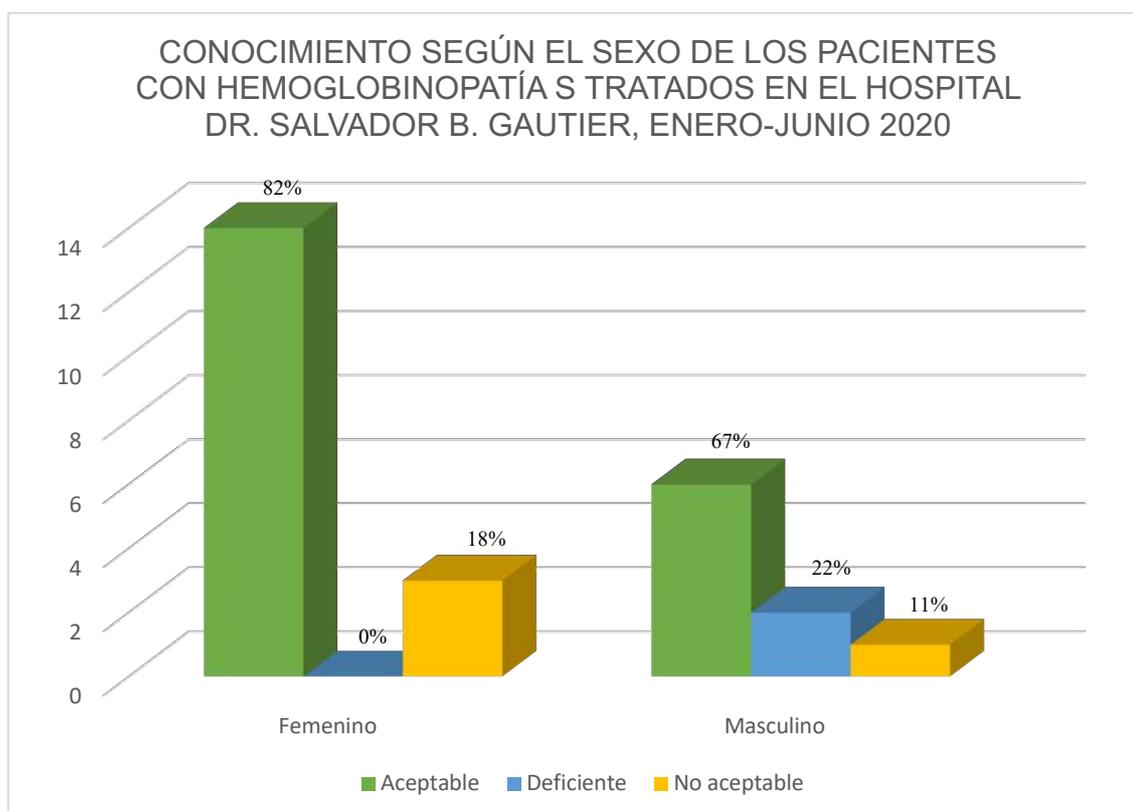
Cuadro No. 8

Conocimiento según el sexo de los pacientes con hemoglobinopatía S tratados en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier, Enero-Junio 2020								
Sexo	Conocimiento							
	Aceptable		Deficiente		No aceptable		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Femenino	14	82	0	0	3	18	17	100
Masculino	6	67	2	22	1	11	9	100

Fuente: Directa

Al evaluar las mujeres incluidas en el estudio se determinó que 14 alcanzaron un nivel aceptable (82%), ninguna quedó en un nivel deficiente, y tres alcanzaron un nivel no aceptable, representando el 18 por ciento de estas. Al evaluar a los hombres, seis alcanzaron un nivel aceptable (67%), dos un nivel deficiente (22%) y uno un nivel no aceptable (11%).

Gráfico 8



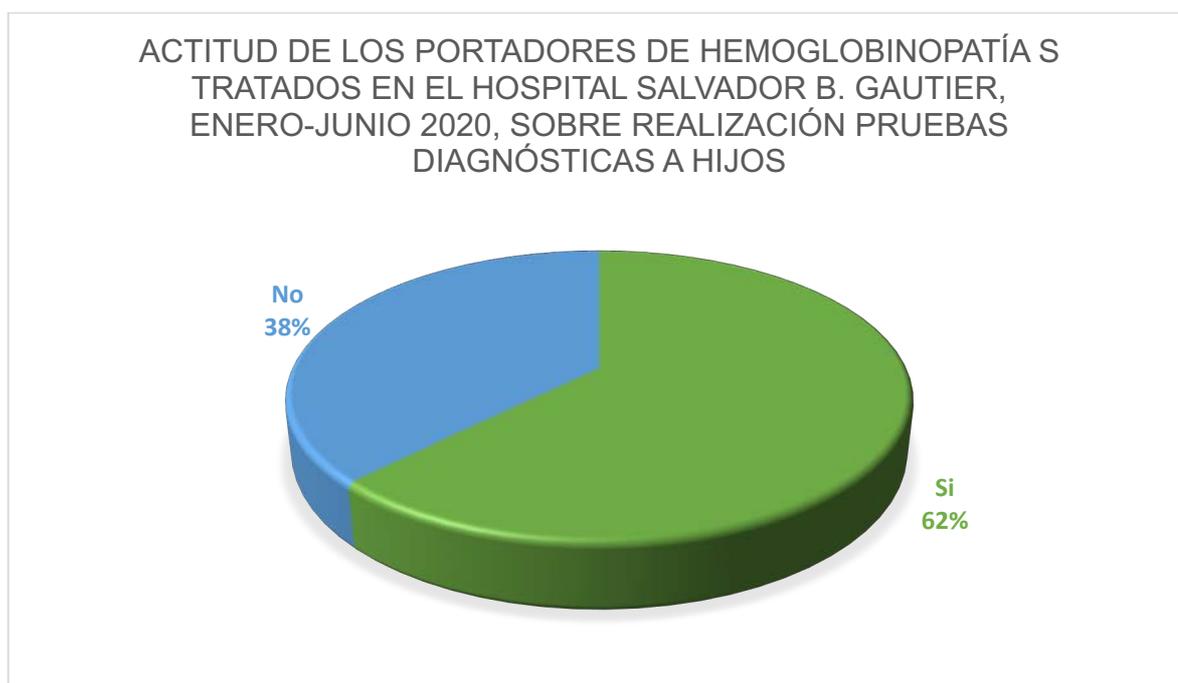
Cuadro No. 9

<b>Actitud portadores de hemoglobinopatía S tratados en el Hospital Salvador B. Gautier, Enero-Junio 2020, sobre realización pruebas diagnósticas a hijos</b>		
<b>Realización prueba</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Si	5	62
No	3	38
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>100</b>

Fuente: Directa

Al cuestionar a los pacientes portadores ocho afirmaron tener hijos, y al indagar sobre la realización de pruebas diagnósticas con fines de descartar hemoglobinopatías en sus hijos, cinco aseguraron habérselas realizado, representando un 62 por ciento, mientras que tres contestaron no habérselas realizado, siendo estos un 38 por ciento.

Gráfico 9



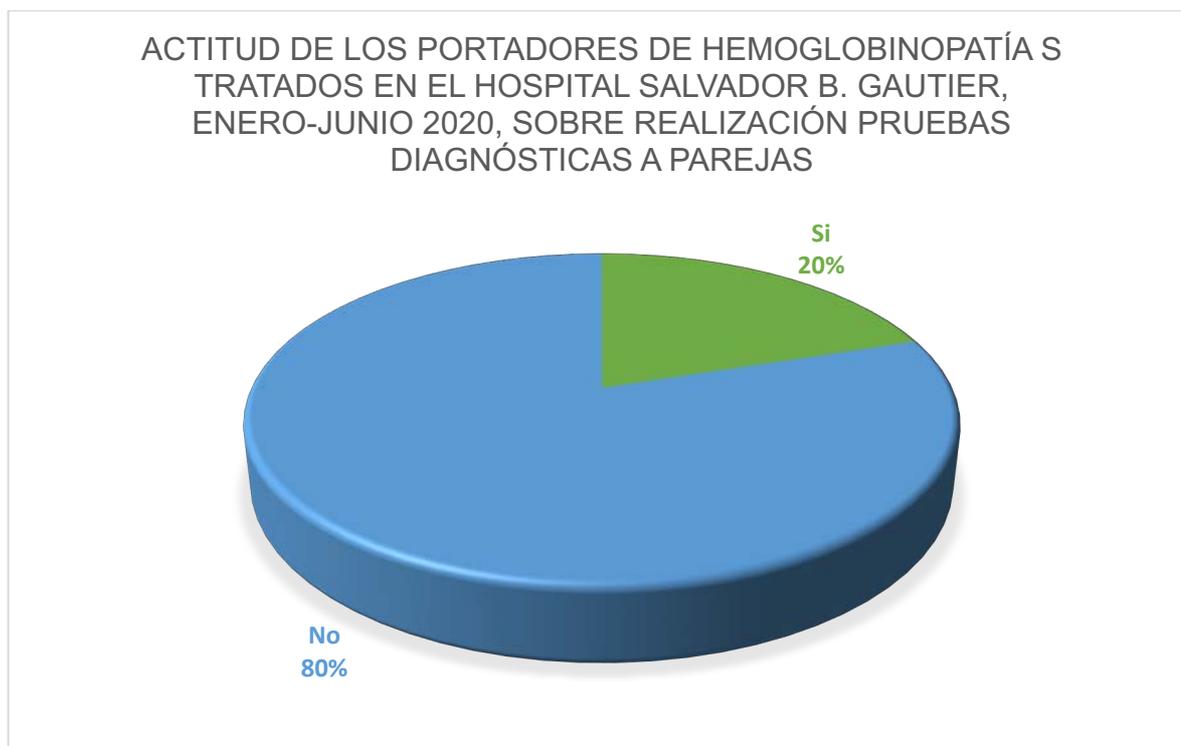
Cuadro No. 10

Actitud portadores de hemoglobinopatía S tratados en el Hospital Salvador B. Gautier, Enero-Junio 2020, sobre realización pruebas diagnósticas a parejas		
Realización prueba	Frecuencia	Porcentaje (%)
Si	2	20
No	8	80
<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>100</b>

Fuente: Directa

Al cuestionar a los pacientes portadores 10 afirmaron tener o haber tenido pareja estable, y al indagar sobre la realización de pruebas diagnósticas con fines de descartar hemoglobinopatías en sus parejas, dos aseguraron habérselas realizado, representando un 20 por ciento, mientras que ocho contestaron no habérselas realizado, siendo estos un 80 por ciento.

Gráfico 10



Cuadro No. 11

Actitud de los falcémicos tratados en el Hospital Salvador B. Gautier, Enero-Junio 2020, sobre realización pruebas diagnósticas a hijos		
Realización Prueba	Frecuencia	Porcentaje (%)
Si	5	100
No	0	0
<b>Total</b>	<b>5</b>	<b>100</b>

Fuente: Directa

Al cuestionar a los pacientes falcémicos cinco afirmaron tener hijos, y al indagar sobre la realización de pruebas diagnósticas con fines de descartar hemoglobinopatías en sus hijos, todos afirmaron habérselas realizado, lo que representa un 100 por ciento de la población.

Gráfico 11



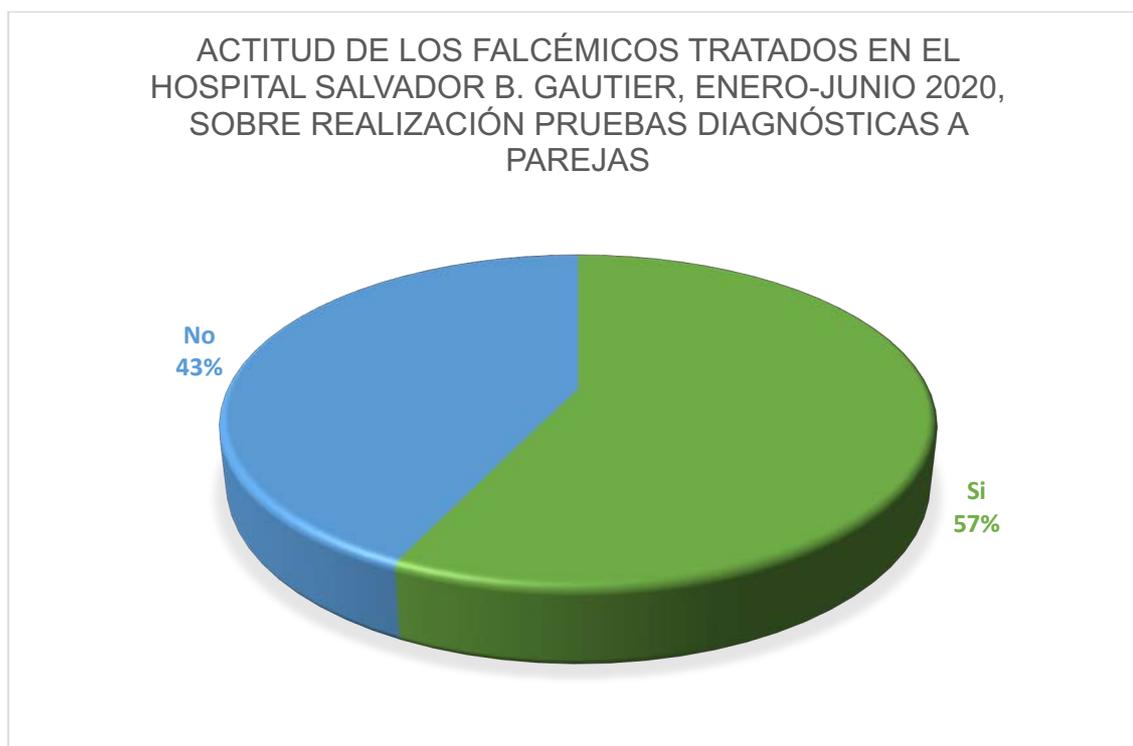
Cuadro No. 12

Actitud de los falcémicos tratados en el Hospital Salvador B. Gautier, Enero-Junio 2020, sobre realización pruebas diagnósticas a parejas		
Realización Prueba	Frecuencia	Porcentaje (%)
Si	8	57
No	6	43
<b>Total</b>	<b>14</b>	<b>100</b>

Fuente: Directa

Al cuestionar a los pacientes falcémicos 14 afirmaron tener o haber tenido pareja estable, y al indagar sobre la realización de pruebas diagnósticas con fines de descartar hemoglobinopatías en sus parejas, ocho afirmaron habérselas realizado (57%) y seis afirmaron no habérselas realizado (43%).

Gráfico 12



## VIII. DISCUSIÓN

Al realizar esta investigación con fines de determinar los conocimientos y actitudes de los pacientes afectados por hemoglobinopatía S sobre esta patología, se evidenció que la mayoría de los individuos estudiados pertenecía al sexo femenino y que el mayor porcentaje eran homocigotos para esta enfermedad, al igual que los datos obtenidos por Bhatt y colaboradores en su investigación realizada en Jamaica en adolescentes afectados por hemoglobinopatía.<sup>12</sup>

En cuanto al conocimiento y su relación con el estado de falcémico o portador, el conocimiento de los pacientes falcémicos fue considerado aceptable en un 100 por ciento de los casos, mientras que los pacientes portadores mostraron tener deficiencia en el manejo de los acápites considerado como básicos. Lo anterior expuesto va en discrepancia con lo reportado por Bhatt y colaboradores, quienes no encontraron relación en cuanto al genotipo de la enfermedad y el conocimiento de la misma.<sup>12</sup>

Al analizar el grado de conocimiento obtenido y el nivel educacional, se constató que los individuos que habían completado el bachiller o completado un estudio universitario obtuvieron un mayor grado de conocimiento, alcanzando en su mayoría el nivel aceptable. Esto difiere por lo observado por Bhatt y colaboradores quienes no evidenciaron diferencia en cuanto al conocimiento sobre hemoglobinopatía S y el estatus educacional.<sup>12</sup>

Similar a la actitudes de los pacientes estudiados afectados por hemoglobinopatía S en cuanto a la realización de pruebas diagnósticas a sus hijos, al afirmar que la mayoría ha realizado pruebas diagnósticas a su descendencia; Bhatt y colaboradores observaron que el 81 por ciento de los individuos estudiados conocen que sus hijos están en riesgo de ser afectados por la enfermedad.<sup>12</sup>

En cuanto a la realización de pruebas diagnósticas a la pareja de los pacientes afectados, el 80 por ciento de los pacientes portadores incluidos en la investigación afirmó no haber realizado pruebas con fines de descartar hemoglobinopatía en sus parejas. Estos resultados se relacionan a los obtenidos por Kambale-Kombi y colaboradores, quienes reportaron que el 85.6 por ciento de los individuos estudiados desconocían el riesgo los hijos de padecer enfermedad de células falciformes cuando ambos padres padecen esta entidad.<sup>7</sup>

## **IX. CONCLUSIONES**

Se incluyeron 26 pacientes afectados por hemoglobinopatía S que fueron tratados en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier durante el periodo de recolección de datos. De estos, 16 eran falcémicos, lo que representa un 62 por ciento de la población, y 10 eran portadores de rasgo falcémico, representando un 38 por ciento.

El sexo femenino fue el más frecuente con 17 pacientes (65%), mientras que nueve eran de sexo masculino, lo que representó un 35% de la población.

El grupo etario más frecuente fue el que comprendía las edades entre 16 y 25 años, representando un 35 por ciento de la población estudiada, seguido del comprendido por los pacientes con 46 años o más, quienes representaron un 31 por ciento de la población. Los grupos etarios de 26 a 35 años y de 36 a 45 años representaron un 11 y un 23 por ciento de la población, respectivamente.

En cuanto al grado de escolaridad, 12 de los individuos eran bachiller, siendo este el nivel académico más frecuente (46%), mientras que un 31 por ciento tenía una escolaridad primaria y un 23 por ciento un grado universitario.

Al evaluar los conocimientos el rango que se obtuvo con más frecuencia fue el aceptable, con 20 individuos obteniendo este nivel, lo que representó el 77% de la población. El nivel deficiente fue obtenido por dos individuos (8%) y cuatro obtuvieron un nivel no aceptable (15%).

Al relacionar este conocimiento con el estado de falcémico o portador se evidenció que el 100 por ciento de los pacientes falcémicos alcanzaron un nivel aceptable, mientras que de los portadores cuatro obtuvieron un conocimiento aceptable (40%), dos obtuvieron un conocimiento deficiente (20%) y cuatro obtuvieron un conocimiento no aceptable (40%).

Al relacionar el conocimiento con el grado de escolaridad, el nivel aceptable fue el obtenido con mayor frecuencia, evidenciándose en un 62 por ciento de aquellos con escolaridad hasta primaria, 84 por ciento de los bachiller y 83.3 por ciento de los universitarios. En cuando al nivel deficiente, este fue alcanzado por 12.5 por ciento de aquellos con escolaridad primaria, 8 por ciento de los bachiller y ninguno de los universitarios. El nivel no aceptable se evidenció en 25 por ciento de los que tenían un nivel primario, 12 por ciento de los bachilleres y seis por ciento de los universitarios.

En cuanto a la relación del sexo con el conocimiento sobre hemoglobinopatía S se determinó que 62 por ciento de las mujeres incluidas en la investigación obtuvieron un nivel aceptable y un 18 por ciento un nivel no aceptable. Entre el sexo masculino se evidenció que el 67 por ciento obtuvo un nivel aceptable, un 22 por ciento un nivel deficiente y un 11 por ciento un nivel no aceptable.

Un 62 por ciento de los pacientes portadores con hijos afirmó haberles realizado la prueba a sus hijos con fines de descartar la presencia de hemoglobinopatía S, mientras que un 38 por ciento afirmó que a pesar de tener hijos, no le han realizado la prueba. Contrariamente, un 100 por ciento de los pacientes falcémicos afirmaron haberles realizado la prueba a sus hijos.

Un 20 por ciento de los pacientes portadores afirmó haberle realizado la prueba a sus parejas, en caso de haber tenido una pareja estable, mientras que los pacientes falcémicos un 57 por ciento afirmó haber realizado la prueba a su pareja.

## **X. LIMITACIONES**

Durante el periodo de recolección de datos de esta investigación se presentó la pandemia mundial ocasionada por la infección por el virus SARS-CoV-2, lo que ocasionó que a partir del mes de marzo las consultas fueran suspendidas en el Hospital Dr. Salvador B. Gautier, con fines de optimizar la atención de pacientes críticos y de las áreas de emergencia, así como de disminuir la exposición.

De igual manera el flujo de pacientes no críticos disminuyó notablemente, al considerarse los hospitales como áreas de mayor riesgo para contraer la infección.

Por lo anterior expuesto, se considera que la muestra de pacientes incluidos en este estudio se vio marcadamente afectada, abarcándose un menor número de paciente del esperado.

## **XI. RECOMENDACIONES**

La educación y la consejería genética en esta patología deben de considerarse como piedra angular en el seguimiento de los individuos afectados por todo tipo de hemoglobinopatía.

Se debe de hacer énfasis en la educación de las personas portadoras de estas enfermedades, quienes al no presentar (en su mayoría) ninguna manifestación clínica, pudieran llegar a tener la falsa creencia de que no están en riesgo de transmitir la enfermedad a su descendencia.

La educación sexual y la orientación sobre métodos anticonceptivos debe de formar parte de la consulta brindada por el personal de salud a estos pacientes.

## XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Suzin L, Bach S. Hemoglobinopatias: distúrbios da hemoglobina no Brasil e diagnósticos laboratoriais. *Biociências, biotecnología e saúde*. 2018;20:56-66.
2. González F, Martín G. Hemoglobinopatías. Talasemias. En: Moraleda J. *Pregrado de hematología*. 4ta edición. Madrid: Luzán 5; 2017. p.125-157.
3. Modell B, Darlison M. Epidemiología mundial de las hemoglobinopatías e indicadores de los servicios correspondientes. *Boletín Organización Mundial de la Salud*. Recopilación de artículos. 2008;86:419-496.
4. Vives J. Hemoglobinopatías estructurales. En: Sans-Sabrafren J. *Hematología Clínica*. 5ta edición. España: Elsevier: 2007. p.223-238.
5. Petrie KJ, Weinman J. Why illness perceptions matter. *Clin Med (Lond)*. 2006;6:536-539.
6. World Health Organization. Recognition of sickle cell anaemia as a public health problem. Geneva: United Nations General Assembly. Sixty-Third Session: A/RES/63/237; 2009. p.1-2.
7. Kambale-Kombi P, Marini R, Alworong'a J, Tonen-Wolyec S, Kayembe C, Batina-Agasa S. Students' knowledge on sickle cell disease in Kisangani, Democratic Republic of the Congo. *Hematology*. 2020;25:91-94.
8. Akwiwu E, Akpotuzor J, Okafor A. Knowledge of haemoglobin types at union among couples and impact on offspring; a cross-sectional study in Southern Nigeria. *Asian Hematology Research Journal*. 2019;2(1):1-6.
9. Speller-Brown B, Varty M, Thaniel L, Jacobs M. Assessing disease knowledge and self-management in youth with sickle cell disease prior to transition. *Journal of pediatric oncology nursing*. 2018;00:1-7.
10. Bemrich-Stolz C, Halanych J, Howard T, Hilliard L, Lebensburger J. Exploring adult care experiences and barriers to transition in adult patients with sickle cell disease. *Int J Hematol Ther*. 2015;1(1):1-5.
11. Rani M, Barton-Gooden A, Grindley M, Knight-Madden J. Disease knowledge, illness perceptions and quality of life in adolescents with sickle cell disease: is there a link? *Global Pediatric Health*. 2017;4:1-10.

12. Bhatt K, Reid M, Lewis N, Asnani M. Knowledge and health beliefs of Jamaican adolescents with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57: 1044-1048.
13. De Castro N. La anemia falciforme en República Dominicana. *Revista Médica Dominicana*. 1981;41:94-105.
14. Saint-Martin C, Romana M, Bibrac A, Brudey K, Tarer V, Divialle-Doumdo L, Petras M, Keclard-Christophe L, Lamothe S, Broquere C, Etienne-Julan M. Universal newborn screening for haemoglobinopathies in Guadelupe (French West Indies): a 27-year experience. *J Med Screen*. 2013;20(4):177-182.
15. Ojudo J, Huliham M, Pope S, Grant A. Incidence of sickle cell trait-United States 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63(49):1155.
16. Lobo C, Ballas S, Domingos A, Moura P, do Nascimento E, Cardoso G, de Carvalho S. Newborn screening program for hemoglobinopathies in Rio de Janeiro, Brazil. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(1):34-39.
17. Herrick J. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. *Arch Intern Med (Chic)*. 1910;VI(5):517-521.
18. Washburn R. Peculiar elongated and sickle shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. *Virginia Med Semi-monthly*. 1911;15:490.
19. Cook J, Meyer J. Severe anemia with remarkable elongated and sickle-shaped red blood cells and chronic leg ulcer. *Ama Arch Intern Med*. 1915;15:644.
20. Emmel V. A study of the erythrocytes in a case of severe anemia with elongated and sickle-shaped red blood corpuscles. *Arch Intern Med*. 1917;XX(4):586-598.
21. Daland G, Castle W. A simple and rapid method for demonstrating sickling of the red blood cells; the use of reducing agents. *J Lab Clin Med*. 1948;33(9):1082-1088.
22. Diggs L, Ahmann C, Bibb J. The incidence and significance of the sickle cell trait. *Ann Intern Med*. 1933;7:769-778.
23. Winsor T, Burch G. Sickle cell anemia, a great masquerader, easily recognizable with routine use of diagnostic parameter. *JAMA*. 1945;129(12):793-796.
24. Pauling L, Itano H, Singer S, Wells I. Sickle cell anemia, a molecular disease. *Science*. 1949;110(2865):543-548.

25. Siddiqi A, Jordan L, Parker C. Sickle cell disease – The American Saga. *Ethn Dis.* 2013;23(2):245-248.
26. Kan Y, Dozy A. Antenatal diagnosis of sickle cell anaemia by DNA analysis of amniotic-fluid cells. *Lancet.* 1978;2:910-912.
27. Leshmann H. Origin of the sickle cell. *S Agr J Sci.* 1964;50:140.
28. Shriner D, Rotimi C. Whole genome sequence based haplotypes reveal single origin of sickle allele during the Holocene wet phase. *Am J Hum Genet.* 2018;102(4):547-552.
29. Wainscoat J, Bell J, Higgs D, Sarjeant G, Peto T, Weatherall D. Multiple origins of the sickle cell mutation; evidence from beta S globin gene cluster polymorphism. *Mol Bio Med.* 1983;1:191-197.
30. Antonarakis S, Boehm C, Sarjeant G, Theisen C, Dover G, Kazazian H. Origin of the sickle beta globin gene in blacks: the contribution of recurrent mutation or gene conversion or both. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1984;81:853-856.
31. Kurnit D. Evolution of sickle variant gene. *Lancet.* 1979;1:104.
32. Soloman E, Bodmer W. Evolution of sickle variant gene. *Lancet.* 1979;1:923.
33. Nagel R, Fabry M, Pagnier J. Hematologically and genetically distinct forms of sickle cell anemia in Africa. *N Engl J Med.* 1985;312:880-884.
34. Pagnier J, Mears J, Dunda-Belkhodja O, Schaefer-Rego K, Beldjord C, Labie D. Evidence for the multicentric origin of the sickle cell hemoglobin gene in Africa. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1984;81(6):1771-1773.
35. Nagel R, Fabry M. The many pathophysiologies of sickle cell anemia. *Am J Hematol.* 1985;20:195-199.
36. Carlson J, Nash G, Gabutti V, al-Yaman F, Wahlgren M. Natural protection against severe *Plasmodium falciparum* malaria due to impaired rosette formation. *Blood.* 1994;84:3909-3914.
37. Friedman M. Erythrocytic mechanism of sickle cell resistance to malaria. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1978;75:1994-1997.
38. Luzzato L, Reddy S. Increased sickling of parasitized erythrocytes as mechanism of resistance against malaria in the sickle cell trait. *Lancet.* 1970;1:319-321.
39. Reis F, Castelo R, Conceição A, Trajano L, Vieira J, Ferreira P, Araujo E. Incidência de hemoglobinas variantes em neonatos assistidos por um laboratório de saúde pública. *Einstein.* 2018;16.

40. Wailoo K. Sick cell disease – A history of progress and peril. *N Engl J Med.* 2017;376(9):805-807.
41. Vives J. Introducción al estudio de la patología eritrocitaria. En: Sans-Sabrafren J. *Hematología Clínica*. 5ta edición. España: Elsevier: 2007. p.81-107.
42. Bronté-Hall L, Parkin M, Green C, Tchouambou E, Huynh L, Puri-Sharma C, Chang R, Chawla A, Signorovitch J, Blyden G. Real-World clinical burden of sickle cell disease in the US community-practice setting: A single center experience from the foundation for sickle cell disease research. 2019;134:5856.
43. Zúñiga P, Martínez C, González L, Rendón D, Rojas N, Barriga F, Angélica M. Enfermedad de células falciformes: Un diagnóstico para tener presente. *Rev Chil Periatr.* 2018;89(4):1-5.
44. Natrajan K, Kutlar A. Disorders of hemoglobin structure: Sick cell anemia and related abnormalities. En: *Williams Hematology*. 9na edición. United States. McGraw-Hill: 2016. p.759-788.
45. Kato G, Wang Z, Machado R. Endogenous nitric oxide synthase inhibitors in sickle cell disease: Abnormal levels and correlations with pulmonary hypertension, desaturation, haemolysis, organ dysfunction and death. *Br J Haematol.* 2009;145(4):506-513.
46. Wajih N, Basu S, Jailwala A, Won Kim H, Ostrowski D, Perlegas A, Bolden C, Buechler N, Gladwin M, Caudell D, Rahbar E, Alexander-Miller M, Vachharajani V, Kim-Shapiro D. Potential therapeutic action of nitrite in sickle cell disease. *Elsevier.* 2017;12:1026-1039.
47. Ballas S, Mohandas N. Sick red cell microrheology and sick blood rheology. *Microcirculation.* 2004;11(2):209-225.
48. Kucukal E, Man Y, Quinn E, Tewari N, An R, Ilich A, Key N, Little J, Gurkan U. Red blood cell adhesion to ICAM-1 is mediated by fibrinogen and is associated with right-to-left shunts in sickle cell disease. *Blood Adv.* 2020;4(15):3688-3698.
49. Zhang D, Xu C, Manwani D, Frenette P. Neutrophils, platelets, and inflammatory pathways at the nexus of sickle cell disease pathophysiology. *Blood.* 2016; 127(7):801-809.

50. Kalra V, Zhang S, Malik P, Tahara S. Placenta growth factor mediated gene regulation in sickle cell disease. Elsevier. 2018; 32:61-70.
51. Kapetanaki M, Gbotosho O, Sharma D, Weidert F, Ofori-Acquah S, Kato G. Free heme regulates placenta growth factor through NRF2-antioxidant response signaling. Elsevier. 2019; 143:300-308.
52. Sundd P, Gladwin M, Novelli E. Pathophysiology of sickle cell disease. Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis. 2019; 14:263-292.
53. Field J, Nathan D, Linden J. Targeting iNKT cells for the treatment of sickle cell disease. Clin Immunol. 2011; 140:177-183.
54. Chantrathammachart P, Pawlinski R. Tissue factor and thrombin in sickle cell anemia. Thromb Res. 2012; 129:70-72.
55. Sparkenbaugh E, Pawlinski R. Interplay between coagulation and vascular inflammation in sickle cell disease. Br J Haematol. 2013; 162(1):3-14.
56. Naik R, Smith-Whitley K, Hassell K, Umeh N, de Montalembert M, Sahota P, Haywood C, Jenkins J, Lloyd-Puryear M, Joiner C, Bonham V, Kato G. Clinical outcomes associated with sickle cell trait. A systematic review. Annals of Internal Medicine. 2018; 169(9):619-627.
57. Key N, Derebail V. Sickle cell trait: Novel clinical significance. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2010; 218-422.
58. Rajaratnam J, Marcus J, Flaxman A. Neonatal, postneonatal, childhood, and under-5 mortality for 187 countries, 1970-2010: a systematic analysis of progress towards millennium development goal 4. Lancet. 2010; 375:1988-2008.
59. Williams T, Uyoga S, Macharia A. Bacteraemia in Kenyan children with sickle cell anaemia: a retrospective cohort and case-control study. Lancet. 2009; 374:1364-1370.
60. Ruta N, Ballas S. The opioid drug epidemic and sickle cell disease: guilt by association. Pain Medicine. 2016; 17(10):1793-1798.
61. Lippi G, Mattiuzzi C. Updated worldwide epidemiology of inherited erythrocyte disorders. Acta Haematol. 2019; 1-7.
62. Hirsch R, Raventos-Suarez C, Olson J, Nagel R. Ligand state of intraerythrocytic circulating HbC crystal in homozygote CC patients. Blood. 1985; 66:775-778.

63. West M, Wethers D, Smith J, Steinberg M. Laboratory profile of sickle cell disease: a cross-sectional analysis. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *J Clin Epidemiol.* 1992; 45:893-897.
64. Ohene-Frempong K, Weiner S, Sleeper L. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood.* 1998; 91:288.
65. Platt O, Brambilla D, Rosse W. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med.* 1994; 330:1693.
66. Scheifer C, Lionnet F, Bachmeyer C. Cerebral fat embolism in Hemoglobin SC Disease. *Am J Med.* 2017; 130:187.
67. Oteng-Ntim E, Meeds D, Seed P. Adverse maternal and perinatal outcomes in pregnant women with sickle cell disease: systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2015; 125:3316.
68. Draws P, Ayyappan S, Nourai M. Kidney disease among patients with Sickle Cell Disease, Hemoglobin SS and SC. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11:207.
69. Colella M, de Paula E, Machado-Neto J. Elevated hypercoagulability markers in hemoglobin SC disease. *Haematologica.* 2015; 100:466.
70. Thame M, Singh-Minott I, Osmond C. Pregnancy in sickle cell-haemoglobin C (SC) disease. A retrospective study of birth size and maternal weight gain. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016; 203:16.
71. Voskaridou E, Tsetsos G, Tsoutsias A. Pulmonary hypertension in patients with sickle cell/beta thalassemia: incidence and correlation with serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations. *Haematologica.* 2007; 92:738.
72. Rigano P, Pecoraro A, Calaruso G. Cerebrovascular events in sickle cell-beta thalassemia treated with hydroxyurea: a single center prospective survey in adult Italians. *Am J Hematol.* 2013; 88:261.
73. Embury S, Dozy A, Miller J. Concurrent sickle cell anemia and alpha thalassemia: effect on severity of anemia. *N Engl J Med.* 1982; 306: 270.
74. Ngo D, Aygun B, Akinsheye I. Fetal haemoglobin level and haematological characteristics of compound heterozygotes for haemoglobin S and deletional hereditary persistence of fetal haemoglobin. *Br J Haematol.* 2012; 156:259.
75. Matta A, Tandra P, Berim L. Priapism in a patient with sickle cell trait using marijuana. *BMJ Case Rep.* 2014; 2014.

76. Kaplowitz K, Nobe M, Abazari A, Honkanen R. Trabeculectomy for traumatic hyphema in sickle cell trait. *Semin Ophthalmol.* 2015; 30:297.
77. Kato G. Sickle cells and sickle trait in thrombosis. *Blood.* 2019; 133:2463.
78. Rees D, Williams T, Gladwin M. Sickle cell disease. *Lancet.* 2010; 376:2018.
79. Pujadas X, Viñals L. Enfermedad de células falciformes en el embarazo. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología.* 2016;42(2):239-253.
80. Martinhago C, Endo K, Oliveira M. The first South American case of pre-implantation genetic diagnosis to select compatible embryo for cord blood transplantation as treatment for sickle cell anemia. *JBRA Assist Reprod.* 2018; 22:71.
81. Shook L, Ware R. Effective screening leads to better outcomes in sickle cell disease. *Arch Dis Child.* 2018; 103:628.
82. Peters M, Fijnvandraat K, van den Tweel X. One-third of the new paediatric patients with sickle cell disease in The Netherlands are immigrants and do not benefit from neonatal screenings. *Arch Dis Child.* 2010; 95:822.
83. Michlitsch J, Azimi M, Hoppe C, Walters M, Lubin B, Lorey F, Vichinsky E. Newborn screening for hemoglobinopathies in California. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;52(4):486.
84. Archer N, Galacteros F, Brugnara C. 2015 Clinical trials update in sickle cell anemia. *Am J Hematol.* 2015;90(10):934-950.
85. Kosaraju V, Harwani A, Partovi S, Bhojwani N, Garg V, Ayyappan S, et al. Imaging of musculoskeletal manifestations in sickle cell disease patients. *Br J Radiol.* 2017;42:500-510.
86. Meschia J, Bushnell C, Boden-Albala B, et al. Guidelines for primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014;45(12):3754-3832.
87. Cerci S, Suslu H, Cerci C, Yildiz M, Ozbek F, Balci T. Different findings in TC-99m MDP bone scintigraphy of patients with sickle cell disease: report of three cases. *Ann Nucl Med.* 2007;21(5):311-314.
88. Hammoudi N, Lionnet F, Redheuil A, Montalescot G. Cardiovascular manifestations of sickle cell disease. *Eur Heart J.* 2020;41(13):1365-1373.
89. Brawley O, Cornelius L, Edwards L, Gamble V, Green B, Inturrisi C, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement:

- hydroxyurea treatment for sickle cell disease. *Ann Intern Med.* 2008;148(2):932-938.
90. Centre for Clinical Practice at NICE (UK). Guidelines for the management of acute painful crisis in sickle cell disease. *BR J Haematol.* 2012; 120(5):744-752.
91. Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease: Expert Panel Report, 2014. National Heart, Lung and Blood Institute. 2014. Disponible en: [https://www.nhlbi.nih.gov/sites/default/files/media/docs/Evd-Bsd\\_SickleCellDis\\_Rep2014.pdf](https://www.nhlbi.nih.gov/sites/default/files/media/docs/Evd-Bsd_SickleCellDis_Rep2014.pdf).
92. Hand L. Sickle Cell Treatment Guideline Released. *Medscape Medical News.* 2014. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/831603>
93. Yawn B, Buchanan G, Afenyi-Annan A, Ballas S, Hassell K, James A, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA.* 2014; 312(10):1033-1048.
94. Brown T. FDA Oks First New Treatment for Sickle Cell in Almost 20 Years. *Medscape Medical News.* 2017. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/882617>
95. Nihara Y. Investigators of the phase 3 trial of L-Glutamine in Sickle Cell Disease. A phase 3 Trial of L-Glutamine in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med.* 2018; 379(3):226-235.
96. Ataga K, Kutlar J, Liles D, Cancado R, Friedrisch J, et al. Crizanlizumab for the prevention of pain crises in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med.* 2017; 376(5):249-439.
97. Vichinsky E, Hoppe C, Ataga K, et al and the HOPE Trail Investigators. A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sickle Cell Disease. *N Engl Med.* 2019; 381(6):509-519.
98. Orkin S, Bauer D. Emerging Genetic Therapy for Sickle Cell Disease. *Annu Rev Med.* 2018.
99. Ribeil J, Hacein-Bey-Abina S, Payen E. Gene therapy in a patient with sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2017; 376(9):848-855.
100. McGann P, Ware R. Hydroxyurea therapy for sickle cell anemia. *Expert Opin Drug Saf.* 2015: 1-10.
101. Heeney M, Ware R. Hydroxyurea for children with sickle cell disease. *Pediatr Clin North Am.* 2008; 55(2):483-501.

102. Hilliard L, Kulkarni V, Sen B, Caldwell C, Bemrich-Stolz, Howard T, et al. Red blood cell transfusion therapy for sickle cell patients with frequent painful events. *Pediatr Blood Cancer*. 2018.e27423.
103. Firth P, Head C. Sickle cell disease and anesthesia. *Anesthesiology*. 2004. 101(3):766-785.
104. Cappellini M, Piga A. Current status in iron chelation in hemoglobinopathies. *Curr Mol Med*. 2008. 8(7):633-674.
105. Rienhoff H, Viprakasit V, Tay L, et al. A phase 1 dose-escalation study: safety, tolerability, and pharmacokinetics of FBS0701, a novel oral iron chelator for the treatment of transfusional iron overload. *Haematologica*. 2011. 96(4):521-525.
106. Das B, Sobczyk W, Bertolone S, Raj A. Cardiopulmonary stress testing in children with sickle cell disease who are on long-term erythrocytapheresis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008; 30(5):373-377.
107. Rogovik A, Li Y, Kirby M, Friedman J, Goldman R. Admission and length of stay due to painful vasoocclusive crisis in children. *Am J Emerg Med*. 2009; 27(7):797-801.
108. Wang W, Ware R, Miller S, et al. Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG). *Lancet*. 2011; 377(9778):1663-1672.
109. Gladwin M, Kato G, Weiner D, et al. Nitric oxide for inhalation in the acute treatment of sickle cell pain crisis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2011; 305(9): 893-902.
110. Howard J, Hart N, Roberts-Harewood M, Cummins M, Awogbade M, Davis B, et al. Guideline on the management of acute chest syndrome in sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2015; 169(4):492-505.
111. Styles L, Wager C, Labotka R, Smith-Whitley K, Thompson A, Lane P, et al. Refining the value of secretory phospholipase A2 as a predictor of acute chest syndrome in sickle cell disease: results of a feasibility study (PROACTIVE). *Br J Haematol*. 2012; 257(5):627-636.
112. Ogunlesi D, Heeney M, Koumbourlis A. Systemic corticosteroids in acute chest syndrome: friend or foe?. *Paediatr Respir Rev*. 2014; 15(1):24-27.

113. Goodwin E, Partain P, Lebensburguer J, Fineberg N, Howard T. Elective cholecystectomy reduces morbidity of cholelithiasis in pediatric sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2016.
114. Rogers Z. Priapism in sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2005; 19(5):917-928.
115. Burnett A, Anele U, Trueheart I, Strouse J, Casella J. Randomized controlled trial of sildenafil for preventing recurrent ischemic priapism in sickle cell disease. *Am J Med*. 2014; 127(7):644-648.
116. García M, Cela E, Garrido C, Bardón E, Aguado A, Pascual C, Pérez-Corral A, Beléndez C. Trasplante de médula ósea en pacientes con anemia falciforme. Experiencia en un centro. *Anales de Pediatría*. 2017; 86(3):142-150.
117. Rogers Z, Wang W, Luo Z, Lyer R, Shalaby-Rana E, Dertinger S, Shulkin B, Miller J, Files B, Lane P, Thompson B, Miller S, Ware R. Biomarkers of splenic function in infants with sickle cell anemia: baseline data from the BABY HUG trial. *Blood*. 2011; 117(9):2614-2618.
118. Arzurza-Ortega L, Polo A, Pérez-Tatis G, López-García H, Parra E, Pardo-Herrera L, Rico-Turca A, Villamil-Gómez W, Rodríguez-Morales A. Fatal Sickle Cell Disease and Zika Virus Infection in Girl from Colombia. *Emerg Infect Dis*. 2016; 22(5):925-927.
119. Vichinsky E, Neumayr L, Earles A, Williams R, Lennette E, Dean D, Nickerson B, Orringer E, McKie V, Bellevue B, Daeschner C, Mancini E. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. *N Engl J Med*. 2000; 342(25):1855-1862.
120. Jacobs J, Quirolo K, Vichinsky E. Novel influenza A (H1N1) viral infection in pediatric patients with sickle-cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2011; 56(1):95-101.
121. Halasana N, Shankar S, Talbot T, Arbogast P, Mitchel E, Wang W, Schaffner W, Craig A, Griffin M. Incidence of invasive pneumococcal disease among individuals with sickle cell disease before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2007; 44(11):1428-1435.

122. Sani M, Adewuyi J, Babatunde A, Olawumi H, Shittu R. The Iron Status Sickle Cell Anaemia Patients in Ilorin, North Central Nigeria. *Adv Hematol*. 2015.
123. Kassim A, Thabet S, Al-Kabban M, Al-Nihari K. Iron deficiency in Yemeni patients with sickle-cell disease.
124. Win N, New H, Lee E, de la Fuente J. Hyperhemolysis syndrome in sickle cell disease: case report (recurrent episode) and literature review. *Transfusion*. 2008; 48(6):1231-1242.
125. de Montalembert M, Dumont M, Heilbronner C, Brousse V, Charrara O, Pellegrino B, Piguët C, Soussan V, Noizat-Pirenne F. *Haematologica*. 2011; 96(6):801-810.
126. Smith W, Penberthy L, Bovbjerg V, McClish D, Roberts J, Dahman B, Aisiku I, Levenson J, Roseff S. Daily assessment of pain in adults with sickle cell disease. *Ann Intern Med*. 2008; 148(2):94-100.
127. DeBaun M, Jordan L, King A, Schatz J, Vichinsky E, Fox C, McKinstry R, Telfer P, Kraut M, Daraz L, Kirkham F, Murad M. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: prevention, diagnosis, and treatment of cerebrovascular disease in children and adults. *Blood Adv*. 2020; 4(8):1554-1570.
128. Mehari A, Klings E. Chronic Pulmonary Complications of Sickle Cell Disease. *Chest*. 2016; 149(5):1313-1318.
129. Mascarenhas M, Loureiro H, Ferreira T, Dias A. Sleep pathology characterization in sickle cell disease: case-control study. *Pediatr Pulmonol*. 2015; 50(4):396-401.
130. Whitesell P, Owoyemi O, Oneal P, Nourai M, Klings E, Rock A, Mellman T, Berihum T, Lavella J, Taylor R, Perrine S. Sleep-disordered breathing and nocturnal hypoxemia in young adults with sickle cell disease. *Sleep Med*. 2016; 22:47-49.
131. Lal A, Fung E, Pakbaz Z, Hackney-Stephens E, Vichinsky E. Bone mineral density in children with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2006; 47(7):901-909.
132. Fitzhugh C, Lauder N, Jonassaint J, Telen M, Zhao X, Wright E, Gilliam F, De Castro L. Cardiopulmonary complications leading to premature deaths in adults patients with sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2010;85(1):36-45.

133. Gladwin M, Sachdev V. Cardiovascular abnormalities in sickle cell disease. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59(13):1123-1130.
134. Jitratuch S, Fitzpatrick E, Deheragoda M, Deganello A, Mieli-Vergani G, Height S, Rees D, Hadzic N, Samyn M. Autoimmune Liver Disease in Children with Sickle Cell Disease. *J Pediatr*. 2017;189:79-83.
135. Pinto V, Gianesin B, Balocco M, Bacigalupo L, Forni G. Noninvasive monitoring of liver fibrosis in sickle cell disease: Longitudinal observation of a cohort of adult patients. *Am J Hematol*. 2017; 92(12):E666-670.
136. Minniti C, Delaney K, Gorbach A, Lee C, Malik N, Koroulakis A, Antalek M, Maivelett J, Peters-Lawrence M, Novelli E, Lanzkron S, Axelrod K, Kato G. Vasculopathy, inflammation, and blood flow in leg ulcers of patients with sickle cell anemia. 2014; 89(1):1-6.
137. Ndiaye M, Niang S, Diop A, Diallo M, Díaz K, Ly F, Dioussé P, Diatta N, Dieng M, Kane A. Leg ulcers in sickle disease: A retrospective study of 40 cases. *Ann Dermatol Venereol*. 2016; 143(2):103-109.
138. Downes S, Hambleton I, Chuang E, Lois N, Serjeant G, Bird A. Incidence and natural history of proliferative sickle cell retinopathy: observations from a cohort study. *Ophthalmology*. 2005; 112(11):1869-1875.
139. Manzini J. Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. *Acta Bioethica*. 2015; VI(2):321.
140. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Prepared by Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). Genova, 2017.

### XIII. ANEXOS

#### XIII. 1. Cronograma

Variables		Tiempo: 2019
Selección del tema	2019	Septiembre
Búsqueda de referencias		Octubre - Diciembre
Elaboración del anteproyecto		Enero
Sometimiento y aprobación	2020	Enero - Junio
Ejecución de las encuestas		
Tabulación y análisis de la información		Julio - Septiembre
Redacción del informe		
Revisión del informe		Octubre
Encuadernación		Noviembre
Presentación		Diciembre

### XIII. 2. Instrumento de recolección de datos

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS  
TESIS DE POSGRADO  
CONOCIMIENTOS Y ACTITUDES SOBRE LA HEMOGLOBINOPATIAS DE LOS  
PACIENTES AFECTADOS POR ESTA PATOLOGÍA TRATADOS EN EL  
HOSPITAL DR. SALVADOR B. GAUTIER ENERO-JUNIO 2020

1. Sexo: F / M
2. Edad: \_\_\_\_\_
3. Escolaridad: Primaria / Bachiller / Universitaria
4. Es usted falcémico o portador (rasgo) de falcemia:
  - a. Portador \_\_\_\_\_
  - b. Falcémico \_\_\_\_\_

Favor responder las siguiente preguntas, eligiendo sólo una de las opciones como respuesta correcta:

5. La Falcemia es una enfermedad que se adquiere:
  - a. Es una enfermedad genética que se adquiere de forma hereditaria
  - b. Es una enfermedad contagiosa que se transmite de madre a hijo durante el parto.
  - c. Es una enfermedad que se desarrolla de forma espontánea en la sangre de los afectados luego de exponerse a factores de riesgo.
  - d. No se
6. Cuál prueba se utilizan para el diagnóstico de la falcemia:
  - a. Prueba de orina
  - b. Electroforesis de hemoglobina
  - c. Conteo de plaquetas
  - d. No se
7. Es necesario realizar prueba diagnóstica de falcemia a la pareja de un paciente afectado por esta enfermedad?
  - a. Si
  - b. No
  - c. No se
8. Es necesario realizar prueba diagnóstica de falcemia a la pareja de un paciente portador o con rasgos falcémicos?
  - a. Si
  - b. No
  - c. No se
9. Es necesario realizar prueba diagnóstica de falcemia a los hijos de una persona afectado por esta enfermedad?:
  - a. Si

- b. No
  - c. No se
10. Es necesario realizar prueba diagnóstica de falcemia a los hijos de una persona portador o con rasgos falcémicos?
- a. Si
  - b. No
  - c. No se
11. En el caso de tener o de haber tenido pareja estable, le ha pedido alguna vez a su pareja que se realice la prueba para diagnóstico de falcemia?
- a. Si
  - b. No
  - c. No he tenido pareja estable
12. En el caso de tener hijos, le ha realizado la prueba para el diagnóstico de falcemia:
- a. Si
  - b. No
  - c. No tengo hijos

### XIII. 3. Costos y recursos

XIII.3.1. Humanos			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 sustentante</li> <li>• 2 asesores (metodológico y clínico)</li> <li>• Personal médico calificado en número de cinco</li> <li>• Personas que participaron en el estudio</li> </ul>			
XIII.3.2. Equipos y materiales			
	Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)	1 resmas	80.00	240.00
Papel Mistique	1 resmas	180.00	540.00
Lápices	2 unidades	3.00	36.00
Borras	2 unidades	4.00	24.00
Bolígrafos	2 unidades	3.00	36.00
Sacapuntas	2 unidades	3.00	18.00
Computador Hardware:			
Pentium III 700 Mhz; 128 MB RAM;			
20 GB H.D.;CD-ROM 52x			
Impresora HP 932c			
Scanner: Microteck 3700			
Software:			
Microsoft Windows XP			
Microsoft Office XP			
MSN internet service			
Omnipage Pro 10			
Dragon Naturally Speaking			
Easy CD Creator 2.0			
Presentación:			
Sony SVGA VPL-SC2 Digital data projector			
Cartuchos HP 45 A y 78 D	2 unidades	600.00	1,200.00
Calculadoras	2 unidades	75.00	150.00
XIII.3.3. Información			
Adquisición de libros			
Revistas			
Otros documentos			
Referencias bibliográficas (ver listado de referencias)			
XIII.3.4. Económicos*			
Papelería (copias )	1200 copias	00.35	420.00
Encuadernación	12 informes	80.00	960.00
Alimentación			1,200.00
Transporte			5,000.00
Inscripción al curso			2,000.00
Inscripción del anteproyecto			
Inscripción de la tesis			
Imprevistos 10%			
			Total
			\$11,824.00

\*Los costos totales de la investigación fueron cubiertos por el sustentante.

### XIII. 4. Evaluación

Sustentante:

\_\_\_\_\_  
Dra. Amaya Lucía Henríquez Tavárez

Asesores:

\_\_\_\_\_  
Dra. Claridania Rodríguez Berroa  
(Metodológico)

\_\_\_\_\_  
Dra. Esmedalys Romero  
(Clínico)

Jurado:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Autoridades:

\_\_\_\_\_  
Dr. César Matos  
Jefe Departamento de Hematología HSBG

\_\_\_\_\_  
Dra. Esmedalys Romero  
Coordinadora Residencia Hematología

\_\_\_\_\_  
Dr. John González  
Gerente de Enseñanza e Investigaciones Científicas HSBG

\_\_\_\_\_  
Dra. Claridania Rodríguez  
Coordinadora de Unidad Posgrado y  
Residencias Médicas UNPHU

\_\_\_\_\_  
Dr. William Duke  
Decano Facultad de Ciencias de la  
Salud UNPHU

Fecha de presentación: \_\_\_\_\_

Calificación: \_\_\_\_\_

