

REPÚBLICA DOMINICANA

Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Vicerrectoría de posgrado y Educación continua
Facultad de Ciencias De la Salud
Escuela de Medicina
Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier
Residencia de Hematología Médica

ALTERACIONES ECOCARDIOGRÁFICAS EN PACIENTES ADULTOS CON
ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES QUE ASISTIERON A LA
CONSULTA DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL DOCTOR SALVADOR
BIENVENIDO GAUTIER OCTUBRE 2023-MARZO 2024.



UNPHU
Universidad Nacional
Pedro Henríquez Ureña

Tesis de posgrado para optar por el título de especialista en:

HEMATOLOGÍA MÉDICA

Sustentante:

Dra. Yenny Alexandra Ortiz Reyes

Los conceptos emitidos en el
presente trabajo son de la exclusiva
responsabilidad de su autora.

Asesores:

Dra. Minerva Cornelio

Dr. William Duke

Distrito Nacional 2024.

TITULO:

ALTERACIONES ECOCARDIOGRÁFICAS EN PACIENTES ADULTOS CON ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES QUE ASISTIERON A LA CONSULTA DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL DOCTOR SALVADOR BIENVENIDO GAUTIER OCTUBRE 2023-MARZO 2024.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	
DEDICATORIA	
RESUMEN	
ABSTRACT	
CAPÍTULO I.....	1
I.1 Introducción.....	2
I.1.2 Antecedentes.....	4
I.2 Justificación.....	6
I.3 Planteamiento Del Problema.....	7
I.4 Objetivos.....	8
I.4.1 Odjetivo general.....	8
I.4.2 Odjetivo específicos.....	8
CAPÍTULO II.....	9
II. 1 Marco Teórico.....	10
II.1.1. Anemia De Células Falciformes.....	10
II.1.1.1 Historia.....	10
II.1.1.2 Anemia Falciforme.....	11
II.1.1.3 Genética	12
II. 1.1.4 Fisiopatología	15
II.1.1.5 Manifestaciones clínicas y complicaciones de la anemia falciforme	19
II.1.1.6 Etapas clínicas de las crisis dolorosas	20
II.1.1.6 Diagnóstico.....	33
II.1.1.7 Tratamiento	35
II.1.7.1 Terapéutica	36
II.1.7.3 Terapia transfusional.....	38
CAPÍTULO III.....	42
III.1 Variables	43

III.2 Operacionalización de las variables	43
III.3 Diseño metodológico	46
III.3.1 Tipo de estudio	46
III.3.2 Área del estudio	46
III.3.3 Tiempo de realización	46
III.3.4 Población y muestra	46
III.3.5 Criterios de Inclusión	47
III.3.6 Criterios de exclusión	47
III.3.7 Fuente de información.....	47
III.3.8 Método, técnica y procedimiento de recolección de datos	47
III.3.9 Validez y confiabilidad de los instrumentos	47
III.3.10 Procesamiento y análisis de los datos.....	47
III.3.11 Tabulación.....	48
III.3.13 Principios éticos	48
CAPÍTULO IV	49
IV.1 Resultados.....	50
IV.2 Discusión.....	61
IV.3 Conclusión.....	64
IV.4 Recomendaciones.....	65
IV.5 Referencias bibliográficas	66
CAPÍTULO V	68
V.1 Anexos.....	68
V.1.2 Cronograma.....	69
V.1.3 Instrumento de recolección de datos.....	70
V.1.4 Presupuesto.....	72

AGRADECIMIENTOS

A Dios, porque con el todo y sin el nada, dador de fortaleza, por permitirme demostrar su amor a los pacientes a pesar de sus condiciones, por ser quien tiene la última palabra.

A mi esposo, Luis Alfredo Abreu Rodríguez, por ser un bastón cada vez que parezco caer, por su apoyo incondicional en cada etapa de mi vida.

A mis compañeras de promoción, Yessika Álvarez Díaz y Ana Yeisy González Ramírez, nos conocimos aquí, pero siento que estarán en mi corazón por siempre, sentir su compañía en este camino y poder ser yo misma con ustedes, aceptarnos cada una con nuestras distintas personalidades. saben que siempre estaré para ustedes.

Al equipo de médicos colaboradores de residencia de hematología del Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, Dra. Esmedaly Romero, Dr. Cesar Matos, Dra. Deniss Díaz, Dra. Minerva Cornelio, quienes con su experiencia y dedicación nos ayudaron a formarnos, a crecer, amar esta carrera y nunca rendirnos.

Yenny A. Ortiz Reyes

DEDICATORIA

A mi madre, María Magdalena Guerrero Reyes, quien desde el cielo continúa protegiéndome y amándome, porque sé que estas feliz por mí por cada escalón que subo, te amo y te extraño cada día.

A mis Hijas, Naia María Abreu Ortiz y mi pequeñita que llevo dentro de mí, esperando que esto sea para ustedes impulso para estudiar, crecer, luchar por sus sueños y ser personas de bien en nuestra sociedad, con amor su mami.

Yenny A. Ortiz Reyes

RESUMEN

Con el objetivo de identificar las alteraciones ecocardiográficas en la población de estudio, se realizó una investigación de tipo descriptiva, de colección retrospectiva y corte transversal en 55 pacientes que asistieron a la consulta de Hematología del Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, durante el período octubre 2023 y marzo 2024. Se aplicó un formulario de preguntas abiertas y cerradas a los expedientes clínicos. Dentro de los hallazgos más relevantes se determinó que el 47.27 por ciento de los pacientes tuvo edades comprendidas entre los 18 y 28 años. La mayoría de los pacientes fue de sexo femenino, representado por el 56.36 por ciento. El Café fue el hábito tóxico más frecuentemente utilizado en el 35.48 por ciento. El 19.70 por ciento de los pacientes presentó como comorbilidad más frecuente Insuficiencia Vascul ar Periférica. 70.91 por ciento de los pacientes tuvo un patrón electroforético HBSS. El 83.64 por ciento de los pacientes tenía un tratamiento combinado, siendo, siendo Ácido Fólico, Hidroxiurea, L-Glutamina, Antiagregantes plaquetarios y Anticoagulantes las combinaciones más frecuentes. El 58.18 por ciento asistía regularmente a la consulta. En cuanto a los valores de hemoglobina, el 50.91 por ciento de los pacientes reportó niveles entre 7 y 9 g/dL. La mayoría de los pacientes presentó alteraciones ecocardiográficas, en un 87.76 por ciento, siendo la Dilatación ventricular la alteración de mayor frecuencia en un 19.39 por ciento. El 73% de los pacientes con hallazgo de dilatación ventricular fue visto en el grupo de pacientes con niveles de hemoglobina entre 7 y 9 g/dL.

Palabras Clave: Anemia Falciformes, Ecocardiograma, Dilatación ventricular.

ABSTRACT

With the objective of identifying echocardiographic alterations in the study population, a descriptive, retrospective collection and cross-sectional investigation was carried out in 55 patients who attended the Hematology consultation of the Doctor Salvador Bienvenido Gautier Hospital, during October 2023 and March 2024. A form of open and closed questions was applied to the clinical records. Among the most relevant findings, it is important that 47.27 percent of the patients were between 18 and 28 years old. The majority of patients were female, represented by 56.36 percent. Coffee was the most frequently used toxic habit at 35.48 percent. 19.70 percent of patients presented Peripheral Vascular Insufficiency as the most common comorbidity. 70.91 percent of patients had an HBSS electrophoretic pattern. 83.64 percent of the patients had a combined treatment, with Folic Acid, Hydroxyurea, L-Glutamine, Antiplatelet Agents and Anticoagulants being the most frequent combinations. 58.18 percent regularly attended the consultation. Regarding hemoglobin values, 50.91 percent of patients reported levels between 7 and 9g/dL. The majority of patients presented echocardiographic alterations, in 87.76 percent, with ventricular dilation being the most frequent alterations in 19.39 percent. 73% of patients with a finding of ventricular dilation were seen in the group of patients with hemoglobin levels between 7 and 9 g/dL.

Keywords: Sickle cell anemia, Echocardiogram, Ventricular dilation.

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN, ANTECEDENTES, PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y
OBJETIVOS

I.1 INTRODUCCIÓN

La anemia de células falciformes (ACF) es una de las hemoglobinopatías más importantes y frecuentes a nivel mundial, y se considera la enfermedad genética más prevalente entre los afroamericanos. Su patrón de herencia es autosómico recesivo, y su etiología proviene de la sustitución del ácido glutámico por valina en el codón 6 del gen de la β -globina, ubicado en el cromosoma 11 que da lugar a la formación de hemoglobina S. Se manifiesta por lo común en la infancia, pero los síntomas pueden aparecer en cualquier época de la vida¹.

La anemia de células falciformes es una enfermedad hemolítica crónica. Debe su nombre a que los eritrocitos de estos pacientes contienen la hemoglobina S, y adoptan forma de hoz o medialuna, con extremos puntiagudos cuando se les priva de oxígeno. Es una enfermedad crónica que cursa con exacerbaciones y remisiones temporarias, que se acompaña de dolores de tipo reumatoide en las extremidades, de dolor abdominal y úlceras crónicas en miembros inferiores. Esta es también llamada hemoglobinopatía S, drepanocitosis o enfermedad de células falciformes².

La hemoglobina S, producto de la mutación, es una proteína alterada, la cual forma polímeros o agregados fibrilares cuando se encuentra desoxigenada, incrementando la rigidez de la membrana eritrocitaria y generando las células dismórficas en forma de hoz “drepanocitos”. Su elevada rigidez impide el tránsito adecuado a través de la microcirculación, lo que conlleva a hemólisis y aumento de la viscosidad sanguínea que favorece la trombogénesis y oclusión vascular. Como consecuencia de la disfunción endotelial, proliferación vascular, estrés inflamatorio y oxidativo, se desarrolla una vasculopatía proliferativa que, junto a la aparición de isquemia y microinfartos, produce daños en la circulación cerebral, renal, esplénica y cardiopulmonar.

Existen diversos estudios que centran su atención en las implicaciones cardiovasculares y pulmonares de la ACF como puntos críticos de la evolución

¹ Varela, M. Hematología clínica, 4ta Ed. Librería Ateneo, Buenos Aires, Argentina, Anemia drepanocítica 2015, página 214.

² Sans Sabrafén J., Besses Raebel C., Vives Corrons J.L. Hematología clínica 5ta Ed. Madrid: Elsevier España 2015.

crónica de esta entidad, y factores determinantes del pronóstico. Con los avances en el estudio de esta enfermedad se ha adquirido un mayor conocimiento de las características clínicas, hemodinámicas y ecocardiográficas de aquellas complicaciones; sin embargo, no existen aún parámetros bien definidos para el diagnóstico temprano de las mismas, de manera que pueda impactarse adecuadamente la mortalidad de los pacientes.

Diversos factores influyen en la aparición de las complicaciones características de esta patología, que pueden ser externos e internos, y además existen tratamientos que evitan la aparición de las mismas, que marcan la diferencia en el desarrollo de la enfermedad de cada paciente y condiciona su estilo y calidad de vida de estos. sin embargo, este hecho ha puesto en evidencia múltiples comorbilidades y complicaciones en los pacientes, que al llegar a la edad adulta y/o la vejez son víctimas de lesiones crónicas de órganos blanco, consecuencia del proceso de daño vascular sistémico y pulmonar progresivo³.

El objetivo de esta investigación es determinar las alteraciones ecocardiográficas en pacientes adultos con anemia de células falciformes que asistieron a la consulta de hematología del Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier octubre 2023-marzo 2024. Este estudio será de tipo descriptivo, de colección recolección retrospectiva y de corte transversal.

³Manzur, F., Ángel, K., & Corrales, H. (2015). Manifestaciones cardiovasculares de anemia de células falciformes. *Revista colombiana de cardiología*, 22(4), 187–196. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2015.03.011>

I.1.2 ANTECEDENTES

Álvarez Fabio M. realizó un estudio observacional, y transversal con recolección de datos prospectivo, con el objetivo de determinar los hallazgos ecocardiográficos en pacientes con anemia de células falciformes que asisten al departamento de hematología del Hospital Salvador Bienvenido Gautier octubre 2017 abril 2018. El 72 por ciento de los pacientes presento hallazgos ecocardiográficos y 27.8 por ciento presento estudio dentro de parámetros normales, El 55.6 por cientos de los pacientes con anemia de células falciformes tenían edades comprendidas entre 26 y 35 años. El 58.3 por ciento de los pacientes con anemia de células falciformes fueron de sexo masculino. El 61.1 por ciento de los pacientes con anemia de células falciformes estaban empleados, el 36.1 por ciento; desempleados. El 47.3 por ciento de los pacientes con anemia de células falciformes tenían hábitos tóxicos de Café. El 63.9 por ciento de los pacientes con anemia de células falciformes eran solteros casados. El 69.4 por ciento de los pacientes no tuvieron ninguna comorbilidad, el 19.4 por ciento; HTA. Haciendo referencia al tratamiento actual, el 50.0 por ciento de los pacientes recibieron ácido fólico.⁴

González, VN, Laura, GX, Díaz, ML, Sánchez, ET, Rodríguez, JB, & Caride., IM (2020). Realizaron un estudio de tipo transversal, descriptivo, realizado prospectivamente en la consulta de cardiología y hematología del Hospital Universitario Paquito González Cueto de Cienfuegos en el período del 1^{ro} de julio del 2017 al 31 de julio del 2018. El universo estuvo constituido por los 21 con diagnóstico de anemia drepanocítica seguidos en la consulta ambulatoria del centro. En el mismo se encontró que el grupo predominante con un 52,4 por ciento fue el sexo masculino, la hemoglobina basal entre 8 y 9,9 g/dl representó un 57 por ciento. El 85,7 por ciento presentaron hepatomegalia y en el 71,4 por ciento hubo danza arterial, 57,1 por ciento manifestaron soplo sistólico y el 23,8 por ciento latido supraesternal. El 100 por ciento de los casos presentaron electrocardiograma y ecocardiograma normales. La correlación entre la

⁴ Álvarez Fabio, M. E. (2018). *Hallazgos ecocardiográficos en pacientes con anemia de células falciformes que asisten Departamento de Hematología del Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, octubre 2017-abril 2018* (Doctoral dissertation, Santo Domingo: Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña).

hemoglobina basal y el estado nutricional demostró una prevalencia del 66,7 por ciento para los niños eutróficos, predominando la SB talasemia con 80 por ciento. El 57 por ciento presentó repercusión cardiovascular principalmente el grupo de 7 a 10 años con 63,6 por ciento. Se lograron identificar alteraciones cardiovasculares a través de la clínica, encontrándose repercusión ligera, donde se identificó la presencia de cardiomegalia grado I-II.⁵

En un estudio descriptivo prospectivo donde se estudiaron 31 pacientes con drepanocitosis y 52 controles atendidos en el Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular entre junio de 2017 a enero de 2018, por Torres SAJ y colaboradores a los que se evaluó la función cardiovascular. Se evaluaron variables sociodemográficas, clínicas y ecocardiográficas. En el 52 por ciento tuvo edades entre 41-60 años, el índice de masa corporal estuvo normal, así como las tensiones, arterial sistólica y diastólica. La hemoglobina media fue de $7,7 \pm 1,9$ g/dl y la saturación de oxígeno fue $95,6 \pm 4$ por ciento. La sicklemlia estuvo representada en un 77,4 por ciento. La media de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue $66,33 \pm 4,30$ por ciento, y tanto el volumen telediastólico como telesistólico fueron normales. El 58 por ciento de los drepanocíticos tuvo geometría ventricular normal, y el 25,9 por ciento hipertrofia excéntrica. Se determinó que la función diastólica estuvo conservada en el 74 por ciento, y la frecuencia cardíaca, gasto cardíaco e index cardíaco fueron normales.⁶

Moreno, Llanes, Castro y demás colaboradores realizaron un estudio descriptivo, longitudinal, prospectivo con el objetivo de determinar las alteraciones del sistema cardiovascular en pacientes adultos con diagnóstico de drepanocitosis atendidos en el Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular desde julio 2015 a julio 2017. En el cual la muestra quedó conformada por 69 pacientes, se cumplieron los criterios de inclusión y exclusión y se utilizó estadística descriptiva. Los resultados se presentaron en textos, tablas y

⁵ Vales, Nancy González, Graña, Ximena Laura, Morejón, Lucía Díaz, Estrada, Tamara Sánchez, Jorge, Belkis Rodríguez, Caride. Ifraín Machín. Caracterización cardiovascular pacientes con anemia drepanocítica. Rev. Finlay [Internet]. 2020 Mar [citado 2024 Mar 11]; 10(1): 22-32. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342020000100022&lng=es. Epub 30-Mar-2020.

⁶ Torres ZAJ, Montenegro TDF, Esteban AJ, et al. Evaluación ecocardiográfica en pacientes cubanos con drepanocitosis. Rev cubana Cardiol Cir Cardiovasc. 2018;24 (4).

gráficos. Se expusieron los siguientes resultados: El grupo de edad más afectado fue menor de 50 años en un 52,2 por ciento mientras el género femenino predominó en un 71 por ciento. El 33,3 por ciento de los pacientes presentaron alteraciones electrocardiográficas, de ellas la isquemia miocárdica se presentó en un 15,9 por ciento. Los valores de score de calcio fueron normales en 56 pacientes. El 39,1 por ciento presentó alteraciones en el ecocardiograma, donde la valvulopatía mitral se presentó en un 18,8 por ciento. Se concluyó el estudio afirmando que la mayor proporción de los pacientes con genotipo SS presentaron alteraciones ecocardiográficas⁷.

1.2 JUSTIFICACIÓN

La hemoglobinopatía S es la variante de hemoglobina más frecuente en el mundo. Alrededor de 20 millones de personas presentan la enfermedad y cada año nacen aproximadamente 300.000 niños con ECF, y en la actualidad esta población se ha extendido más allá de su lugar origen debido a la inmigración de sus principales portadores.

A pesar de que las nuevas medidas terapéuticas han conseguido prolongar la vida, la mortalidad aumenta después de los 18-20 años y la supervivencia media de la ECF es de 50 años. A medida que los pacientes envejecen, desarrollan daño multiorgánico relacionado con la anemia hemolítica crónica (AHC) y las crisis vasooclusivas (CVO), apareciendo complicaciones vasculares. Por lo antes descrito es necesario la pesquisa, el seguimiento y el tratamiento oportuno de dichas complicaciones a través de los estudios de imágenes y análisis de laboratorios, siendo uno de los más importantes el ecocardiograma.

⁷ Moreno, Y. R. B., Moreno, Y. B., LLanes, O. A., Castro, A. M. J., Mirabal, G. G., Villalón, X. C., & Martín, A. V. (2018). Alteraciones cardiovasculares en pacientes adultos con drepanocitosis. *Revista cubana de cardiología y cirugía cardiovascular*, 24(3), 248–254. <https://revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/792/html>.

I.3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Anemia falciforme o drepanocitosis es la expresividad clínica característica de la forma homocigota de hemoglobinopatía "S", la cual a su vez es una de las dos hemoglobinopatías más frecuente y de mayor impacto sanitario.

Asimismo, es la enfermedad hereditaria más frecuente en el mundo reconocida por la Organización Mundial de la Salud como un problema prioritario de salud pública, la cual se estima que para el 2030 un 30% de la población mundial será portadora del gen de la falcemia.

En República dominicana los últimos años ha incrementado el número de casos y diagnósticos de esta entidad clínica, y a pesar de esto no existen cifras exactas de cuantas personas viven con esta enfermedad.

Es de gran importancia mencionar que a baja saturación de oxígeno ocurre la agregación de polímeros rígidos de hemoglobina S desoxigenada, otorgando forma de hoz al hematíe y dañando el endotelio vascular por medio de múltiples mecanismos, obstruyendo concomitantemente la microcirculación y produciendo daño a diferentes órganos, siendo de los principalmente afectados riñón y corazón, y siendo además los daños que más pueden afectar la calidad de vida de los pacientes.

En virtud de todo lo antes descrito nos planteamos la siguiente interrogante: ¿Cuáles son las alteraciones ecocardiográficas en pacientes adultos con anemia de células falciformes que asisten a la consulta de hematología del Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier octubre 2023-marzo 2024?

I.4 OBJETIVOS

I.4.1 Objetivo General

Identificar las alteraciones ecocardiográficas en pacientes con anemia de células falciformes que asistieron a la consulta de hematología del Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier octubre 2023-marzo 2024.

I.4.2. Objetivos Específicos

1. Identificar factores sociodemográficos como la edad, el sexo y hábitos tóxicos.
2. Reconocer presencia de otras comorbilidades.
3. Diferenciar los pacientes según el patrón electroforético.
4. Determinar tratamiento actual.
5. Evaluar la asistencia a consulta.
6. Determinar el nivel de hemoglobina.
7. Relacionar el nivel de hemoglobina de los pacientes con la alteración ecocardiográfica más frecuente.

CAPÍTULO II
MARCO TEORICO

II. MARCO TEORICO

II.1. ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES

II.1.2.1 HISTORIA

La enfermedad de células falciformes fue descrita por primera vez en 1910, en un estudiante de odontología que presento síntomas pulmonares, Herrick acuñó el término "en forma de hoz" para describir el aspecto peculiar de las células falciformes en este paciente. Sin embargo, teniendo en cuenta la sintomatología del paciente, que no aseguraba que en aquel tiempo si esta alteración celular estaba relacionada al cuadro clínico del paciente o era una manifestación de otra patología⁸.

En 1923, Hahn y Gillispie, fueron los primeros que observaron que "sickling" Ocurría solo cuando la tensión de oxígeno era baja. El hallazgo de la Hemoglobinopatía S, que sirvió de ejemplo, por el cual Linus Pauling en 1948, le permitió desarrollar el concepto de enfermedad molecular, Vernon e Ingram, uso esta molécula de la HbS para demostrar que la anomalía residía en la Sustitución de un simple aminoácido por otro en la cadena peptídica.

Después se evidenció que la hemoglobina S (HbS) resulta de la sustitución de un aminoácido con carga (ácido glutámico), situado en la sexta posición de la cadena beta, por otro neutro (valina). Esta modificación de la carga superficial de la hemoglobina disminuye la solubilidad de la Hemoglobina, especialmente en su estado reducido (desoxi-hemoglobina), y facilita la formación de agregados fibrilares o polímero de molécula de HB que alteran profundamente la morfología eritrocitaria y aumentan su rigidez.⁹

Chemof y Singer en 1951, comunicaron que los eritrocitos de los enfermos con Hb S, contenían una fracción de hemoglobina que era álcali-resistente (HbF).

⁸ Kliegman, Robert M., Bhman, Richard E., Staton, Bonita F., Shor Nina F., Geme III Joseph. W. Nelson, tratado de pediatría 19a Ed. Barcelona, España: Elsevier castellano 2015.

⁹ Golman, L., Ausiello, D. Tratado de medicina interna. 23 ed. Barcelona-España: Elsevier España, vol.1, 2014

En 1953 chemof (40), mediante el test con hemoglobina anti-fetal, demostró que esa hemoglobina álcali-resistente correspondía a hemoglobina fetal.

Varios años después de la primera descripción de Herric, se logró demostrar la presencia de la HbS, en el África y luego su mayor prevalencia en este continente.

Muchos avances se han realizado en estas últimas décadas, sobre la anemia drepanocítica o sickle cell anemia. Se han incrementado los conocimientos en la historia natural de la enfermedad tanto en su manejo y prevención de ciertas complicaciones, considerando las condiciones del polimorfismo del gen, como los factores medio ambientales que afectan el fenotipo de la enfermedad⁸.

II.1.3 ANEMIA FALCIFORME

La Anemia falciforme o drepanocitosis es la expresividad clínica característica de la forma homocigota de HbS (HbSS). Generalmente, la anemia se asocia con un conjunto de manifestaciones extra hematológicas (que confieren gravedad al defecto genético, y cuya intensidad varia ampliamente de un paciente a otro (Síndromes drepanocíticos). Aunque durante el período neonatal, la anemia falciforme es poco manifiesta debido al efecto protector de la HbF no es hasta pasados los primeros 4 a 6 primeros meses de vida cuando se inicia el cuadro clínico¹⁰.

En el desarrollo de la anemia falciforme pueden considerarse tres fases evolutivas con sintomatología característica: 1) fase estacionaria; 2) Tase de expresividad aguda, y 3) fase de expresividad crónica.

La fase estacionaria: corresponde generalmente a los primeros años de vida (1-4 años) y sus manifestaciones clínicas son las propias de un síndrome hemolítico crónico moderado o intenso (anemia, palidez cutáneo-mucosa, subictericia conjuntival, y retraso del crecimiento óseo y gonadal). En esta tase, es característica una intensa retención eritrocitaria esplénica (hiperesplenismo) con complicaciones vasooclusivas de carácter local y progresivo que conducen

¹⁰ Sans Sabrafen J., Besses Raebel C., Vives Corrons J.L. Hematología clínica 5ta Ed. Madrid: Elsevier España 2015.

a la pérdida de la función esplénica o autoesplenectomía. Esta puede ponerse fácilmente de manifiesto mediante la visualización de vacuolas eritrocitarias cuando se observa una suspensión de sangre con glutaraldehído mediante microscopía convencional y óptica de Nomarski.

Fase de expresividad aguda: Se inicia a partir de los 4 años de edad, con agravamiento del cuadro anémico ($Hb < 8$ g/dl) y aparición de diversas manifestaciones clínicas de carácter agudo debidas a las crisis vasoclusivas que afectan de forma importante a diversos órganos, aunque muy especialmente al pulmón, al riñón y al tejido óseo (drepanocitosis). Las crisis Vasoclusivas constituyen, de hecho, la manifestación clínica más característica y grave de la anemia falciforme y, muchas veces, el primer síntoma. Se trata de ataques, muy dolorosos y pasajeros, que pueden durar días o semanas.

Fase de expresividad crónica: es propia de los que han podido sobrevivir a la primera infancia, por lo que es característica de la adolescencia y la edad adulta. El carácter evolutivo crónico de la anemia falciforme afecta de forma importante al crecimiento y desarrollo corporal, al sistema nervioso central, cardiovascular, pulmonar, hepatobiliar y gastrointestinal. Asimismo, condiciona lesiones graves de la función renal y trastornos visuales que pueden conducir a la ceguera. Finalmente, otra complicación relativamente frecuente de la fase crónica, son las úlceras maleolares de evolución tórpida¹¹.

II.1.4 GENÉTICA

La anemia drepanocítica es considerada una enfermedad autosómica recesiva, autosómica: quiere decir que el gen se localiza en los primeros 22 pares de cromosomas que no determinan el género. Es por ello por lo que a enfermedad afecta por igual a hombre y mujeres. En ese mismo orden, recesiva quiere decir que son necesarias las dos copias del gen, una heredada de cada progenitor para padecer la enfermedad. Los pacientes con anemia drepanocítica son homocigotos en cuanto al gen respectivo y por lo tanto heredan un gen anormal de cada uno de los progenitores. Por otra parte, existe un efecto

¹¹ Kliegman, Robert M., Bhman, Richard E., Staton, Bonita F., Shor Nina F., Geme III Joseph. W. Nelson, tratado de pediatría 19a Ed. Barcelona, España: Elsevier castellano 2015.

protector de la hemoglobinopatía S contra a infección por el protozoo parásito *Plasmodium falciparum*, quizás por la destrucción preferencial de los eritrocitos parasitados. Esta es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la presencia de hemoglobinopatía S en el hematíe.

Esta enfermedad es consecuencia de la sustitución del ácido glutámico por valina en la cadena beta de la globina. Los heterocigotos con rasgo drepanocítico (Hemoglobina AS) son portadores asintomáticos¹².

Los enfermos pueden ser homocigotos o dobles heterocigotos cuando el gen normal de la Hemoglobina S se une al otro gen anormal que afecta la cadena Beta de globina. Esta enfermedad se transmite y padece por ambos sexos. Solo padecen la enfermedad los homocigóticos puros, es decir los que heredan el gen patológico solamente de uno de los padres y tienen el alelomorfo normal, son simplemente portadores del estigma drepanocítico, lo que se conoce como la presencia de la hemoglobina S en los eritrocitos.

Los heterocigóticos mixtos, es decir, los q que heredan de uno de los padres el gen para la hemoglobinopatía S y del otro uno para otra de las variantes patológicas de la hemoglobinopatía padece una forma atípica de la anemia falciforme. Cada descendiente de dos progenitores portadores tiene una probabilidad de 25% de ser afectado, un 50% de ser portador asintomático, y 25% de ser sano no portador.

Esta enfermedad resulta de la sustitución de un aminoácido con carga (a glutámico) situado en la sexta posición de la cadena B, por otro neutro (valina) esta modificación de la carga superficial de la hemoglobina disminuye a solubilidad de la hemoglobina específicamente en su estado reducido (de hemoglobina) facilita la formación de agregados fibrilares o polímeros de molécula de hemoglobina que alteran grandemente la morfología eritrocitaria y elevan su rigidez¹³.

¹²Sans Sabrafen J., Besses Raebel C., Vives Corrons J.L. Hematología clínica 5 Ed. Madrid: Elsevier, España 2015.

Los hematíes deformados por este método reciben el nombre de drepanocitos y por su elevada rigidez no pueden atravesar normalmente la microcirculación de los tejidos, por lo que son hemolizados y a la misma vez eliminados por los macrófagos del sistema mononuclear fagocítico. La hemoglobinopatía S puede existir bajo 4 formas diferentes:

Forma heterocigota o rasgo falciforme: (Hemoglobina AS) aparece cuando la mutación afecta a uno de los alelos que codifican B (Bs-Bs). En este caso el paciente tiene un 30-40% de hemoglobina S y no presenta manifestaciones clínicas.

Forma homocigota o anemia falciforme (Hbss): aparece cuando la mutación afecta a los dos alelos del gen correspondiente de la cadena B (BS-BS). En estos casos prácticamente toda la hemoglobina (75-95) es Hemoglobina S siendo el resto (5-15%) los que presentan graves síntomas clínicos.

Forma doble heterocigota Hemoglobina S talasemia: Aparece cuando el mismo paciente coexiste dos alelos anormales uno para la hemoglobinopatía S y otra la beta talasemia, si la síntesis del gen talasémico es nula, la cantidad Hemoglobina S es exactamente la misma en el estado homocigoto (70-90%) Si por el contrario solo se observa una disminución del gen talasémico se confirma la existencia de HBA (10-30%) HBS (60-85%) no son muy graves la forma homocigota Hemoglobina SS y predominan en el área mediterránea más que en la raza negra.

Forma doble heterocigota: se debe a la coexistencia de dos alelos anormales. Un alelo codifica la síntesis de Hemoglobina S y el otro la síntesis de la Hemoglobina C no existe la hemoglobina A y presencia de cantidades similares de Hemoglobina S y hemoglobina C (50%) la expresión clínica suele ser menos grave. La anemia drepanocítica como también se le conocen está causada por mutaciones puntuales en el gen HBB localizado en el brazo corto del cromosoma 11 locus 15,5¹⁴.

¹⁴ Quezada, N. texto de hematología clínica. 1era ed. Perú: fondo editorial comunicacional del colegio médico del Perú, 2017.

La variante alélica Bs se forma por la sustitución de adenina por timina en el codón del gen B de globina dando como resultado la causa más común de anemia falciforme. Siendo su prevalencia mayor en los africanos. Produciendo dicha sustitución la aparición de un residuo de valina en lugar de ácido glutámico, por lo que siendo este un aminoácido polar surge un parche hidrofóbico en la superficie de la molécula.

Teniendo esta alteración poco efecto en la solubilidad de la hemoglobina s oxigenada, pero si reduce significativamente en la molécula desoxigenada, se puede observar esta enfermedad en ambos sexos, pero es más frecuente en la mujer¹⁵.

II.5 FISIOPATOLOGÍA

La hemoglobinopatía S es consecuencia de la sustitución de la base timina por la adenina en el codón del gen B de globina con sustitución del glutámico. La sustitución del glutámico (residuo) mutado y sus diferentes cargas eléctricas nos explican que la hemoglobinopatía S puede distinguirse muy fácilmente de la hemoglobina A normal por su menor movilidad electroforética. Como resultado o esta mutación cuando la hemoglobina se desoxigenada sufre un proceso espontaneo de polimerización acogiendo la estructura de un gen paracrystalino, cual se conoce como cuerpo tactoide.

Esto altera su solubilidad distorsionando al hematíe que se torna rígido. Tornándose la forma de hoz (falciformación) lo que impide su circulación por la red microvascular (vasooclusión) y facilita su destrucción (anemia hemolítica). La estructura de este polímero ha disminuido a partir de estudios realizados mediante difracción de rayos x y microscopia electrónica de transmisión.

Cada polímero está constituido por 14 tetrámero de desoxi-hemoglobina que se disponen formando haces longitudinales unidos entre sí. El proceso de polimerización (drepanocitosis) no es inmediato, si no, que va precedido de un periodo de latencia en el cual las moléculas de desoxi-hemoglobina entran en

¹⁵ Cevera Bravo A. Revista pediátrica de atención primaria, vol XI, Madrid, España, 2015.

contacto (formación de pequeños agregados o nucleación) y finalmente polimerizar de manera explosiva en haces o fibras de cuerpos tactoides.¹⁶

Este proceso requiere un conjunto en el que la mezcla de cantidades proporcionales de hemoglobina S y hemoglobina A que disminuye la intensidad de polimerización al 50% o, por el contrario, que esta se anula, si en lugar de hemoglobina A existe hemoglobina fetal.

Además de que permite investigar opciones terapéuticas sobre la inducción de síntesis de hemoglobina fetal durante la edad adulta. El proceso de polimerización de la hemoglobina s cuenta con tres etapas: El tiempo que toma para que se realice el proceso en su totalidad se relaciona con la gravedad clínica de la enfermedad¹⁷.

La primera etapa, la nucleación se inicia con la agregación de casi 15 moléculas de hemoglobina en grupos. También se conoce esta etapa como fase de retardo, durante ese tiempo el eritrocito se comporta de manera normal sin cambios aparentes. El tiempo que tarda esta etapa varía considerablemente con el ambiente de la molécula (pH, tensión de oxígeno concentración de desoxihemoglobina temperatura) desde milisegundos hasta horas.

La segunda etapa de la polimerización incrementa la viscosidad del contenido intracelular al polimerizarse la desoxihemoglobina s en fibras de 14 tiras con el uso de los agregados nucleares de la primera etapa como puntos iniciales. Esta etapa tarda solo unos cuantos segundos.

La tercera etapa, el alineamiento tarda unos cuantos minutos mientras las fibras se alinean para formar fascículos. Es aquí cuando las células obtienen la forma de media luna.

La hemoglobina S es además una hemoglobina inestable, el depósito de la hemoglobina desnaturalizada en la membrana del hematíe la daña lo que afecta las bombas de iones y esto a su vez favorece la deshidratación celular incrementando la adherencia del hematíe al endotelio y la viscosidad sanguínea.

¹⁷ Sans Sabrafen J., Besses Raebel C., Vives Corrons J.L. Hematología clínica 5 Ed. Madrid: Elsevier, España 2015

Aunque el fenómeno de la falciformación es reversible entre el 5-50% los eritrocitos falciformes no recuperan su forma original¹⁸.

Por los que inmediatamente son eliminados de la circulación por el sistema mononuclear fagocítico la proporción entre drepanocitos reversible y drepanocitos irreversibles es variable de un paciente a otro, aunque ha existido de un predominio de drepanocitosis reversible en la que la recuperan su forma normal (disco bicóncavo) en presencia de oxígeno.

Las drepanocitosis irreversibles no obtienen su forma normal ni en presencia de oxígeno ni la alta concentración. Es por ello por lo que se caracterizan por presentar una gran disminución del volumen corpuscular medio (menos de 70 fentolitros) y una elevación de la concentración de hemoglobina corpuscular media (más de 370g/dl).

Esta alteración de la concentración de hemoglobina corpuscular media pone de manifiesto un grado extremo de deshidratación celular que se explica por las alteraciones que la polimerización irreversible de la desoxi-hemoglobina ejerce sobre la membrana eritrocitaria.

Una de estas es la alteración de sus propiedades fisicoquímicas, así como también la formación de cuerpos tactoides intraeritrocitaria la cual va acompañada de la formación de sustancias oxidantes (ion superóxido, peróxido de hidrogeno y radicales libres) estos alteran la estructura de la membrana (modificación de la composición y distribución de fosfolípidos en la bicapa).

Otras alteraciones de la membrana del drepanocito son una alta tendencia al adherirse al endotelio vascular y una mayor sensibilidad al efecto de los fagocitos. Dicha adherencia de los drepanocitos al endotelio vascular esta por sustancias como la trombospondina lo que resulta de la activación plaquetaria y fibronectina¹⁹.

La trombospondina es un agente de adhesión especialmente activo por su finalidad en el antígeno CD36 que está presente en la membrana de los

¹⁸Kliegman, Robert M., Bhman, Richard E., Staton, Bonita F., Shor Nina F., Geme III Joseph. W. Nelson, tratado de pediatría 19a Ed. Barcelona, España: Elsevier castellano 2015.

¹⁹ Rees, David C, Thomas N. Williams, and Mark T. Gladwin. "Sickle cell disease". The Lancet 376(9757) (2010):2018-31

reticulocitos muy abundantes en la crisis de anemia falciforme. También sucede con la fibronectina debido al mayor contenido de los eritrocitos en los receptores alfa4 B1(VLA4) el daño endotelial activa la coagulación sanguínea y favorece la hiperplasia intimal favoreciendo la vasooclusión.

Además, debido al daño endotelial y la isquemia originada se liberan mediadores inflamatorios que interaccionan con los leucocitos y macrófagos por lo modulan respuesta local en su totalidad y podrían explicar en parte la enorme visibilidad clínica en la expresión de la enfermedad.

En el bazo el exceso de hematíes dañados supera su capacidad de filtro lo que impide su función inmunológica (asplenia funcional) como consecuencia se produce una fibrosis progresiva (autoesplenectomía). Lo que aumenta la susceptibilidad a infecciones por gérmenes capsulados por lo tanto la vasooclusión orgánica aguda y crónica, la anemia hemolítica y la susceptibilidad a infecciones son los problemas que condicionan la clínica de la enfermedad.

La hemolisis de la anemia falciforme es a la vez intravascular y extravascular. La forma intravascular es el resultado de la lisis de drepanocitos por acción del complemento (mayor sensibilidad al complemento) y la pérdida de deformabilidad por la falciformación (mayor fragilidad al cizallamiento de la circulación sanguínea).

La forma extravascular es el resultado de la mayor sensibilidad de los drepanocitos al efecto macrofóbico de los monocitos.

La crisis de vasooclusión tienen un origen multifactorial y su aparición puede intervenir con factores tan diferentes tales como la polimerización de la desoxihemoglobina, pérdidas de deformabilidad y el incremento de la viscosidad sanguínea, la mayor adherencia al endotelio vascular, y la activación de la homeostasia, variaciones de la tonicidad vascular, efecto directo de los granulocitos o plaquetas, al igual que factores facilitadores del estado ambiental²⁰.

²⁰ Quezada, N. texto de hematología clínica. 1era ed. Perú: fondo editorial comunicacional del colegio médico del Perú, 2017.

Dentro de todos estos el más importante es la adherencia de los drepanocitos al endotelio vascular. Este es un proceso que está desencadenado por un proceso infeccioso o inflamatorio con activación de los granulocitos y plaquetas que incrementan la adhesión de los eritrocitos al endotelio vascular junto al descenso de deformabilidad se facilita la destrucción y aparición de crisis vasooclusiva. Cabe destacar que la vasooclusión constituye un factor local que implica por efecto la hipoxia, el proceso de falciformación y enlentecimiento de la circulación sanguínea.

La vasooclusión en la drepanocitosis se produce cuando producto del estrés ocasionado por la anemia entran en la circulación sanguínea, los reticulocitos más jóvenes deformados y menos densos portadores de moléculas de adhesión celular y agregados de banda tres formados por la oxidación de la hemoglobina. Estos reticulocitos se adhieren al endotelio de las vénulas post-capilares y producen el enlentecimiento del flujo sanguíneo²¹.

II.6 MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y COMPLICACIONES

La hemoglobinopatía S se caracteriza por una elevada heterogeneidad clínica, observándose formas graves y otras muchas veces asintomáticas. Esto se debe a la existencia de moduladores de la expresión clínica, como son la concentración de hemoglobina fetal, el sexo y la coexistencia de otras mutaciones.

La forma clínica más frecuente de hemoglobinopatía es el rasgo falciforme (hemoglobina SA), generalmente asintomático y del que se creen existen en el mundo más de 35 millones de personas afectadas. Los restantes fenotipos presentan una expresividad clínica variable, su intensidad depende de la combinación de la hemoglobinopatía S consigo misma, bajo forma homocigota o con otras hemoglobinopatías²².

²¹ Kliegman, Robert M., Bhman, Richard E., Stalon, Bonita F., Shor Nina F., Geme III Joseph. W. Nelson tratado de pediatría 19a Ed. Barcelona, España: Elsevier castellano 2015.

²² Varela, M. Hematología clínica, 4ta Ed. Librería Ateneo, Buenos Aires, Argentina, Anemia drepanocítica 2015, página 214.

En el desarrollo de la anemia falciforme pueden considerarse tres fases evolutivas con manifestaciones clínicas características: 1) fase estacionaria, 2) fase de expresividad aguda 3) fase de expresividad crónica.

Fase estacionaria: corresponde, generalmente a los primeros 4 años de vida (1-4 años), Y sus manifestaciones clínicas son las propias de un síndrome hemolítico crónico moderado o intenso: Anemia, palidez cutáneo-mucosa, subictericia conjuntival y retraso del crecimiento óseo y gonadal. Esta fase se caracteriza por una intensa retención eritrocitaria esplénica.

Fase de expresividad aguda: se inicia a partir de los 4 años, con agravamiento del cuadro anémico y aparición de diversas manifestaciones clínicas: crisis vasooclusivas que dan lugar al síndrome torácico agudo, crisis de dolor abdominal, dactilitis a la cual da lugar al conocido síndrome mano-pie²³.

Crisis vasooclusiva o de dolor: Constituyen las manifestaciones clínicas más características y graves de la anemia falciforme y, muchas veces, el primer síntoma, se trata de ataques, muy dolorosos y pasajeros que pueden durar horas, días o semanas el dolor es continuo y puede presentarse en cualquier parte del cuerpo, pero afecta mayormente al tórax, abdomen y extremidades generalmente acompañadas de infecciones, que suelen ser recidivantes.

Los episodios dolorosos a menudo son repentinos y pueden alterar las actividades cotidianas y producir angustia tanto al niño como a su familia.

II.7. ETAPAS CLÍNICAS DE LAS CRISIS DOLOROSAS

Etapa prodrómica (0 a 2 días). Caracterizada por parestesia, entumecimiento y dolores. El dolor se sitúa (en escala categoría) entre 0 y 2.

Etapa inicial (1 a 3 días), con problemas de ansiedad y miedo. En el laboratorio se observan aumento en el número de hematíes densos; a la vez que disminuyen en las plaquetas y el número de glóbulos rojos. El dolor va incrementándose, pasando de 2 a 10 en la escala categoría.

²³ Sans Sabrafen J., Besses Raebel C., Vives Corrons J.L. Hematología clínica 5ta Ed. Madrid: Elsevier España 2015.

Etapa estable (3 a 7 días), el dolor se mantiene en la parte más elevada de la escala categórica (meseta del dolor). En esta fase hay un aumento de la temperatura, los leucocitos, la proteína C reactiva y la sustancia amiloide A. Después hacia el final de la fase aumentan los reticulocitos, la deshidrogenasa láctica y la creatinfosfocinasa.

Etapa de resolución (7 a 10 días) el dolor va disminuyendo paulatinamente y se recuperan las cifras hasta sus valores basales, se observa la desaparición de las células densas y de las cédulas irreversiblemente falciformes.

La etiología exacta de las crisis de dolor es desconocida, pero la patogenia de este se inicia por la isquemia tisular debida a la interrupción del flujo sanguíneo en la microvasculatura por las células falciformes. Los factores precipitantes de las crisis dolorosas son el estrés físico, la infección, la deshidratación, la hiperoxia, la acidosis sistémica o local, la exposición al frío y la natación durante periodos prolongados²⁴.

Cuando la crisis de dolor afecta el tórax se denomina síndrome torácico agudo que se caracteriza por dolor torácico de tipo pleural, fiebre, estertores en campos pulmonares y la demostración de infiltrados radiográficos. Los episodios repetidos del síndrome torácico agudo pueden predisponer al desarrollo de neumopatía crónica e hipertensión pulmonar.

Las crisis de dolor abdominal se inician súbitamente, pueden durar de 4 a 5 días, suele acompañarse de signos de irritación peritoneal y se relaciona con pequeños infartos del mesenterio y de las vísceras abdominales. Esta crisis produce dactilitis el dolor óseo de inicio brusco difuso o localizado, cuando es localizado afecta a mano y pie y se denomina síndrome mano-pie: consiste en un dolor agudo y muy intenso con tumefacción cutánea de la superficie dorsal de las manos y pies acompañados de impotencia funcional y este puede ser una de las primeras manifestaciones, a los 2 años de edad la mitad de los niños homocigotos SS, han padecido cuando menos un episodio de dactilitis, en las

²⁴Sans Sabrafen J., Besses Raebel C., Vives Corrons J.L. Hematología clínica 5ta Ed. Madrid: Elsevier, España 2015

crisis dolorosas los cambios radiográficos óseos se pueden observar a los 7-10 días de evolución²⁵.

Hay lesiones óseas en metacarpo, metatarso y falanges. Otras regiones que también suelen afectarse en las crisis dolorosas son la condrocostal, vertebral (dolor dorsolumbar).

Crisis hemolítica: se debe a un aumento en la tasa de hemolisis por diferentes razones: el síndrome torácico agudo cuya repetición predispone a la hipertensión pulmonar, infecciones diversas y la embolia grasa, posterior a la necrosis de medula ósea.

El crecimiento de los niños afectados es más lento. Se reconoce un engrosamiento de los huesos a expensa de la cavidad medular, dactilitis, y daño de la medula con pérdida de la capacidad de concentración. Cuando se presenta priapismo a veces se necesita descompresión quirúrgica que ocasiona impotencia.

Crisis aplásicas: son muy frecuentes siguiendo infecciones virales sobre todo por parvovirus B19 o por exposición a fármacos, también pueden ser precedida de un proceso febril acompañada de aplasia pura de serie roja, con un descenso rápido de hemoglobina; dura de 5 a 10 y la eritropoyesis se reinicia espontáneamente, hay reticulocitosis y normoblastemia en sangre periférica y la hemoglobina aumenta a los niveles precrisis.

Crisis infecciosas: son muy frecuentes y es la causa más habitual de muerte. A la infección contribuye la pérdida de función del bazo o esplenectomía funcional, que puede producirse ya desde los 5 meses. Como consecuencia del hipoesplenismo, son preponderantes las infecciones por gérmenes encapsulados. Son frecuentes la osteomielitis por salmonella y las neumonías y septicemias por neumococo, haemophilus influenzae o neisseria meningitidis.

²⁵Golman, L, Ausiello, D. Tratado de medicina interna. 23 ed. Barcelona-España: Elsevier España, vol.1, 2014.

Fase de expresividad crónica

El carácter evolutivo crónico de la anemia falciforme afecta de forma importante al crecimiento y desarrollo corporal, al sistema nervioso central, cardiovascular, pulmonar, hepatobiliar y gastrointestinal. También produce lesiones graves de la función renal y trastorno visuales que pueden conducir a la ceguera, también puede producir úlceras maleolares de evolución tórpida.

Complicaciones neurológicas: los niños diagnosticados con anemia falciforme pueden sufrir un amplio espectro de complicaciones neurológicas asociadas a su enfermedad²⁶.

El accidente cerebrovascular es la complicación más discapacitante de la anemia falciforme. La forma de presentación más frecuente es el daño isquémico (80%). La edad media de aparición de un accidente cerebrovascular es entre los 7 y 8 años (cuanto más joven, peor pronóstico).

La patogenia fundamental de los accidentes cerebrovasculares es la oclusión de los grandes vasos en el polígono de Willis. Además, de la polimerización de la hemoglobina S, se han identificado diversas alteraciones que afectan la relación entre eritrocitos y células endoteliales, así como anomalías en el metabolismo del óxido nítrico.

Los fenómenos trombóticos de los vasos cerebrales pueden producir lesiones graves del sistema nervioso central; coexistir con la hemorragia subaracnoidea, y son de pronóstico desfavorable²⁷.

Estos accidentes cerebrovasculares tienen un alto índice de recurrencia, que se previenen con un programa de hipertransfusión apropiado al problema²⁸.

²⁶ Sans Sabrafen J., Besses Raebel C., Vives Corrons J.L. Hematología clínica 5ta Ed. Madrid: Elsevier España 2015.

²⁷ Rees, David C, Thomas N. Williams, and Mark T. Gladwin. "Sickle cell disease". The Lancet 376(9757) (2010):2018-31

²⁸ Sans Sabrafen J., Besses Raebel C., Vives Corrons J.L. Hematología clínica 5ta Ed. Madrid: Elsevier España 2015.

El estudio de los vasos cerebrales en estos pacientes muestra numerosas anormalidades.²⁹ La tomografía computarizada demuestra lesiones después de una semana de episodio, aun cuando sea negativa los primeros días.

Cuando el evento isquémico se resuelve en menos de 24 horas, sin secuelas, se habla de accidente isquémico transitorio. Los accidentes isquémicos transitorios son predictores de accidentes cerebrovasculares por lo que los pacientes afectados deben recibir tratamiento preventivo. La forma hemorrágica es menos frecuente, se asocia a mayor tasa de mortalidad. El infarto silente se define como daño cerebral tomografía computarizada, sin clínica evidente.

Retraso del crecimiento y lesiones osteoarticulares: El retraso en el crecimiento es una de las manifestaciones más evidentes y se pone de manifiesto por un peso y una altura inferiores a los que corresponden a la edad cronológica. Esto se acompaña de un retraso del desarrollo gonadal. También la cronificación de los episodios agudos de dolor conduce a una destrucción progresiva de los huesos y articulaciones afectadas, con aparición de osteonecrosis en la epífisis de los huesos largos (cabeza de fémur).

Y en las vértebras (aplastamiento vertebral), junto con derrames articulares que pueden ir acompañados de dolor intenso, fiebre y leucocitosis.

Puede observarse también con menos frecuencia afectación de la calota craneal y engrosamiento del diploe (el denominado síndrome en borde de cepillo).

Durante la fase crónica los trastornos más comunes son la existencia de un cierto retraso psicomotor que explica las dificultades de aprendizaje y el déficit neuropsicológico que suelen presentar estos pacientes durante la edad escolar.

Sistema hepatobiliar: En la anemia falciforme la hepatomegalia constituye un signo clínico constante, casi siempre consecuencia del proceso hemolítico crónico y de infecciones víricas postransfusionales³⁰.

²⁹ Rees, David C, Thomas N. Williams, and Mark T. Gladwin. "Sickle cell disease". *The Lancet* 376(9757) (2010):2018-31.

³⁰ Sans Sabrafen J., Besses Raebel C., Vives Corrons J.L. *Hematología clínica* 5ta Ed. Madrid: Elsevier España 2015.

Esta hepatopatía va acompañada de signos biológicos de afectación hepatobiliar (aumento moderado de transaminasas o fosfatasa alcalina del plasma) e histológicos de eritrofagocitosis, con aumento de pigmentos de hemosiderina y un grado variable de fibrosis periportal. La litiasis pililar es otra consecuencia hepatobiliar de la hemolisis crónica e hipercatabolismo de la hemoglobina, la cual afecta al 10-15 por ciento de los pacientes³¹.

Compromiso cardiovascular en anemia de células falciformes

La cronicidad de la anemia falciforme generalmente suele ir acompañada de cardiomegalia e insuficiencia ventricular izquierda en cuyo desarrollo pueden intervenir varios factores, como infartos múltiples de arteriolas pulmonares y miocárdicas, hemosiderosis miocárdica postransfusional e hipertensión arterial secundaria a insuficiencia renal.

Historia

Las alteraciones en la morfología y función cardíacas fueron identificadas desde los primeros casos descritos de ACF. La cardiomegalia fue la principal alteración cardiovascular encontrada en la primera descripción realizada por Herrick en 1910. Otros autores hallaron también dilatación e hipertrofia como manifestaciones importantes de la anemia crónica. Klinefelter, en la primera revisión sistemática de los resultados cardiovasculares, concluyó que estos cambios morfológicos y funcionales son más severos que los encontrados en otras anemias, debido a los largos períodos de anemia severa que experimentan las personas con ACF. Además, la dilatación y disfunción ventricular izquierda han sido descritas tanto en adultos como en población pediátrica, siendo considerados riesgo independiente de mortalidad. Se ha estimado la prevalencia de compromiso cardíaco en pacientes adultos con ACF hasta en un 82 por ciento.

Hallazgos cardiovasculares.

La cardiomegalia es el hallazgo cardiovascular más frecuente en los pacientes con ACF, y generalmente se debe a dilataciones auriculoventriculares

³¹ Golman, L, Ausiello, D. Tratado de medicina interna. 23 ed. Barcelona-España: Elsevier España, vol.1, 2014.

izquierdas. Se ha encontrado un aumento en el índice de masa ventricular derecho en el 28 por ciento de los pacientes, en contraste con el 80 por ciento de aumento en el índice de masa ventricular izquierdo. Además, se ha identificado que el agrandamiento del ventrículo derecho ocurre más tardíamente que el izquierdo. La menor frecuencia de ampliación del ventrículo derecho permite pensar que las alteraciones encontradas no son efecto único de la sobrecarga volumétrica de la anemia crónica, ya que si así fuera las cavidades derechas se afectarían en un mayor número de pacientes. La isquemia crónica del ventrículo hipertrofiado podría ser uno de los factores que favorece la afección específica del ventrículo izquierdo. Además de la cardiomegalia, se ha encontrado aumento del grosor del tabique interventricular y contractilidad anormal.

Son hallazgos habituales el latido hiperkinético, soplo sistólico grado II a III/IV ampliamente irradiado y contracciones prematuras, en conjunto con síntomas sugestivos de compromiso a este nivel como disnea, ortopnea, entre otros; hasta un 10 por ciento de los pacientes pueden presentar derrame pericárdico. Durante la adultez, la sobrecarga volumétrica y los cambios cardiovasculares de larga data facilitan el desarrollo eventual de disfunción ventricular izquierda con disminución de la fracción de eyección.

El desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en niños y jóvenes adultos se explica primordialmente por las complicaciones derivadas del daño de las células falciformes y no por el efecto hemodinámico de la anemia en sí; incluso, algunos autores afirman que la ICC en la infancia se relaciona con enfermedad miocárdica de base. Se han descrito anomalías en el llenado ventricular y la fracción de eyección durante el ejercicio en niños con ACF, además de infarto de miocardio secundario a embolia grasa derivada de complicaciones durante una crisis dolorosa. Sin embargo, es poco frecuente la cardiopatía isquémica en la población pediátrica. Los adultos por su parte, a pesar de las frecuentes sospechas de infarto de miocardio como posible causante del síndrome torácico agudo, el infarto rara vez es confirmado, y puede deberse más frecuentemente a enfermedad de pequeño vaso que a oclusión arterial.

En cuanto a la presión arterial, en comparación con otros tipos de anemias, los pacientes con ACF suelen tener cifras altas para el grado de hemoglobinemia. Esta particularidad se ha denominado hipertensión arterial «relativa», y puede deberse al daño generado por las células endoteliales y el óxido nítrico. Se sabe que, a mayor presión arterial en estos pacientes, mayor es el riesgo de infarto cerebral y menor es la supervivencia general. La muerte súbita e inexplicable es frecuente en adultos con ACF y podría tener su origen en la inestabilidad eléctrica.³²

Estudios ecocardiográficos

Técnicas de imagen no invasivas han contribuido a la evaluación de pacientes con ACF. En un estudio realizado en Nigeria por Animasahun et al., se encontró que las medias de la dimensión de la aurícula izquierda, del diámetro del ventrículo izquierdo al final de la sístole y de la diástole, el grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo y del tabique interventricular, además de la masa ventricular izquierda, fueron significativamente mayores en 60 pacientes con ACF entre los uno y los 15 años de edad en comparación a los controles, hallazgos que aumentaron con la edad. De la misma forma, Eddine et al. encontraron que un tercio de los niños con ACF tenía evidencia, según estudio ecocardiográfico, de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, lo cual se correlacionó con los niveles de hemoglobina. Este estudio se realizó en 54 niños con ACF, quienes presentaron mayor masa del ventrículo izquierdo. En pacientes adultos la ecocardiografía evidencia la dilatación de cavidades derechas e izquierdas, disfunción ventricular sistodiastólica y GC elevado. En 1985, Lippman et al. encontraron prolapso valvular mitral (PVM) en el 25% de los pacientes con ACF evaluados, quienes tenían un clic y/o soplo sistólico. Los autores postularon que esta inesperada alta prevalencia de PVM se debe a anomalías de base en el colágeno o tejido elástico. Sin embargo, una década más tarde, Husain et al. demostraron que la prevalencia de PVM por criterios ecocardiográficos en pacientes con ACF es la misma que en la población general. Las técnicas ecocardiográficas utilizadas en el estudio de

³² Knight-Perry JE, de las Fuentes L, Waggoner AD, et al. Abnormalities in cardiac structure and function in adults with sickle cell disease are not associated with pulmonary hypertension. J Am Soc Echocardiogr. 2011;24:1285-90.

estos pacientes incluyen el estudio bidimensional, modo M, Doppler, Doppler tisular, ecocardiografía tridimensional y detección automatizada de bordes endocárdicos, para obtener datos volumétricos y tasas de llenado del ventrículo izquierdo³³.

Compromiso pulmonar en la anemia de células falciformes

Sistema pulmonar: En la fase crónica de la anemia falciforme es frecuente observar signos de insuficiencia respiratoria obstructiva secundaria a la afectación pulmonar por microinfartos de repetición y sobreinfecciones, que desembocan con el tiempo en una fibrosis pulmonar progresiva. Este fenómeno, al favorecer la hipoxia contribuye al incremento de la frecuencia de las crisis drepanocíticas y con ello, la gravedad del cuadro clínico.

Las complicaciones pulmonares agudas y crónicas, tanto en adultos como en niños, son las principales causas de morbimortalidad en personas con ACF. Las manifestaciones pulmonares incluyen el síndrome torácico agudo, la obstrucción de las vías respiratorias, la enfermedad pulmonar restrictiva, la de saturación de la oxihemoglobina, la tromboembolia y la enfermedad pulmonar crónica, que en su forma más severa conduce a la hipertensión arterial pulmonar (HAP).

Las complicaciones pulmonares, además de alterar el proceso de oxigenación, conllevan mayor deformación de los eritrocitos.

Hipertensión arterial pulmonar

Aunque fue poco reconocida en el pasado, la HAP es una complicación importante en la ACF, debido a su alta prevalencia y su asociación directa con un mayor riesgo de muerte. Esta se ha encontrado entre el 20-30 por ciento y el 63 por ciento de los pacientes con ACF, y aunque aparece tempranamente, su detección es realizada de forma tardía luego de la aparición de los síntomas sugestivos. A pesar del alto riesgo de muerte, solo al 10 por ciento de los pacientes se les realiza la monitorización para enfermedades pulmonares según las directrices y guías del National Institute of Health. Además, únicamente el 52

³³ Knight-Perry JE, de las Fuentes L, Waggoner AD, et al. Abnormalities in cardiac structure and function in adults with sickle cell disease are not associated with pulmonary hypertension. J Am Soc Echocardiogr. 2011; 24:1285-90.

por ciento de los pacientes con HAP diagnosticada según criterios ecocardiográficos tuvieron sospecha clínica previa por parte del médico tratante. Esto podría deberse a los leves incrementos en las presiones en estos pacientes en comparación a otros tipos de HAP secundaria, lo que genera una sintomatología menos evidente en los estadios iniciales. Aunque el intervalo de prevalencia determinado con ecocardiografía abarca la HAP muy leve, los pacientes con jet de velocidad de regurgitación tricuspídea mayor al límite tienen un riesgo de muerte 9-10 veces mayor que los que poseen mediciones inferiores. Esto podría demostrar que los individuos con ACF están muriendo antes de que las presiones lleguen a los niveles evidenciados en las fases terminales de la HAP. De hecho, la mortalidad en este tipo de pacientes es mayor que la demostrada en la HAP idiopática y otras formas secundarias, a pesar de la moderada elevación de la presión pulmonar, la menor resistencia vascular en este lecho y el mayor GC. Este fenómeno probablemente se debe a la alta mortalidad derivada de la suma de las complicaciones inherentes a la ACF, y no a la presentación de HAP de forma aislada.

Fisiopatología de la hipertensión arterial pulmonar

La fisiopatología de la HAP en las hemoglobinopatías es sin duda de carácter multifactorial; no se ha podido determinar si es una manifestación de enfermedad multiorgánica o una causa de muerte directa en ACF. Además de los mecanismos fisiopatológicos propios de la enfermedad, otros factores implicados, como la tromboembolia pulmonar, el daño endotelial progresivo con hiperplasia intimal de la vasculatura pulmonar y la trombosis in situ, pueden contribuir en la patogénesis de esta complicación.

Daños adicionales que predisponen a HAP y a disfunción orgánica son la deposición de hierro, la cirrosis, la anemia con un estado de alto GC y la asplenia. En adición, parece que el compromiso basal en el transporte de oxígeno y la disfunción orgánica disminuyen la reserva fisiológica que permite tolerar los aumentos moderados en la presión arterial pulmonar. Es por ello que los pacientes pueden desarrollar los síntomas y manifestaciones clínicas leves elevaciones de las presiones. En el grupo pediátrico aparece como asociación causal importante el grado de hemólisis, pero se ha visto una relación existente con otros cuadros clínicos como sepsis, vasculopatía cerebral, asma, episodios

de síndrome torácico agudo y el síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño.

Presentación clínica de la hipertensión arterial pulmonar

Los síntomas de presentación más comunes de la HAP son la disnea de grandes esfuerzos y la fatiga, y puede relacionarse también con hipertensión sistólica, edema periférico y acropaquias digitales. Los síntomas no son específicos, y en muchos casos se atribuyen al transcurso predecible de la anemia, retrasando el estudio profundo de la alteración pulmonar; además, puede que los hallazgos ecocardiográficos alterados se encuentren en pacientes asintomáticos, lo cual es bastante frecuente. Un intervalo variable de individuos, del 10-40 por ciento, tienen concomitantemente asma y/o hiperreactividad bronquial podrían condicionar la aparición de síndromes torácicos agudos recurrentes. Sin embargo, se ha comprobado que hallazgos como síndrome torácico agudo, el uso de hidroxiurea, y niveles elevados de hemoglobina fetal, células blancas y plaquetas, no tienen relación directa con la HAP. Se han descrito algunos factores de riesgo asociados a esta complicación como la mayor edad, la elevación de la presión arterial sistólica, la insuficiencia renal, las úlceras en piernas, el priapismo, el genotipo SS y, posiblemente, la enfermedad vascular cerebral. En autopsias, aproximadamente el 75 por ciento de los pacientes con ACF presentan evidencia histológica de HAP, siendo la causa más común de muerte hallada en este tipo de estudios. Se ha encontrado que los pacientes con dicha complicación tienen una mortalidad del 50 por ciento a los 2 años, y del 40 por ciento a los 22 y 40 meses, con una media de supervivencia de 2.5 años; la mortalidad en las personas sin esta alteración es menor del 2 por ciento. Asimismo, cada aumento de 10mmHg en la presión arterial pulmonar media se ha asociado con un aumento de 1-7 veces en la tasa de mortalidad. Este incremento del riesgo de muerte se produce a pesar de alteraciones más significativas que se desarrollan en pacientes con HAP idiopática o secundaria a otras causas.

En la población pediátrica, la prevalencia es aparentemente similar a la del adulto, asociándose de igual forma a causas similares. Estudios basados en análisis ecocardiográficos han demostrado que la tasa de mortalidad asociada a

la HAP en niños con ACF no es tan alta como la reconocida en la adultez, e incluso ciertos estudios no han encontrado asociación alguna.

Diversas pruebas de laboratorio permiten identificar a los pacientes con posible riesgo de HAP, y entre los hallazgos de dichas pruebas se enuncian: baja cantidad de hemoglobina y transferrina séricas, aumento en el recuento de reticulocitos, proteinuria, y mayores niveles de deshidrogenasa láctica sérica, aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina, creatinina y ferritina. La relación arginina: ornitina plasmática es a menudo menor de 0,7. Los pacientes sintomáticos tienen generalmente un jet de velocidad de regurgitación tricuspídea 3 m/s. La radiografía y la tomografía computarizada del tórax pueden mostrar vascularidad prominente y dilatación de la arteria pulmonar. En casos más avanzados, las exploraciones basadas en la tomografía computarizada pueden demostrar fibrosis intersticial bibasal y un patrón de perfusión en mosaico.

Estudio ecocardiográfico

Las variables encontradas mediante la ecocardiografía en estos pacientes muestran un compromiso diferente a otras formas de HAP. El GC basal es mayor de 8 L/min, lo que impide la elevación marcada de la resistencia vascular pulmonar. El cual es indicativo de enfermedad cardíaca izquierda como posible causa de la HAP. La presión pulmonar varía entre 30-40 mmHg, niveles bajos en comparación a otras formas de HAP (50-60 mmHg). Las alteraciones determinadas a través del estudio ecocardiográfico demuestran que, a pesar de la leve elevación de la presión arterial pulmonar, estos pacientes tienen una reducción sustancial en la capacidad funcional. La presión puede elevarse significativamente durante crisis vasooclusivas o tras el ejercicio, asociándose en algunos casos a edema periférico o periorbital. Posiblemente, la muerte súbita sea el resultado de insuficiencia cardíaca aguda y arritmias producto de la elevación de las presiones pulmonares y la limitada reserva cardíaca. El diagnóstico debe ser confirmado con cateterismo cardíaco derecho. En la minoría puede encontrarse insuficiencia mitral o disfunción diastólica del ventrículo izquierdo como posibles contribuyentes en el desarrollo de la HAP. La mayoría de los pacientes son asintomáticos durante la etapa leve de la HAP, únicamente demuestran elevaciones sutiles del jet de velocidad de regurgitación

tricuspídea (entre 2.5---2.9 m/s), lo cual no aparece en el informe ecocardiográfico en muchas ocasiones ya que se subestima su implicación clínica. En contraste, los pacientes de edad avanzada, que han estado expuestos con mayor cronicidad a los efectos de la anemia, las elevaciones pequeñas de las presiones pulmonares se asocian a síntomas y aumento en la mortalidad.

Hallazgos Ecocardiográficos y electrocardiográficos en pacientes con anemia

Recientes estudios ecocardiográficos de pacientes con drepanocitosis han demostrado la presencia de agrandamiento de la cámara cardíaca en algunos pacientes y han presentado evidencia de aumento de la masa ventricular izquierda y aumento del ancho del tabique interventricular. Evidencia ecocardiográfica de disfunción contráctil (eyección anormal). fracción o velocidad del acortamiento circunferencial de la fibra) es inusual; sin embargo, los estudios gamma gráficos de pequeñas poblaciones de pacientes sugieren que la hemoglobinopatía drepanocítica puede estar asociada con la disfunción ventricular izquierda o derecha inducida por el ejercicio. Los estudios post mortem han demostrado anormalidades anatómicas cardíacas macroscópicas y cambios microscópicos sugestivos de microinfarto y fibrosis miocárdica, presumiblemente la resultado de oclusión microvascular por eritrocitos falciformes; sin embargo, tales estudios postmortem se limitan a un subconjunto seleccionado de pacientes con enfermedad de células falciformes, es decir, aquellos con la enfermedad más grave, aquellos con complicaciones letales y aquellos con enfermedades letales asociadas no relacionado con la hemoglobinopatía de células falciformes. Sin embargo, tales estudios han dado lugar al término "miocardiopatía de células falciformes".

Los pacientes con enfermedad de células falciformes que tienen ondas Q prominentes con frecuencia se derivan para la evaluación de la enfermedad cardíaca isquémica, "enfermedad cardíaca orgánica", o la llamada anemia falciforme cardiomiopatía celular. Hasta donde sabemos, solo un estudio previo informó específicamente los hallazgos de onda Q en una gran serie de pacientes con hemoglobinopatía drepanocítica. Se observaron amplitudes de onda Q de hasta 0,52 mV en las derivaciones precordiales laterales, pero los autores no abordaron su origen o significado clínico. Las ondas Q de gran amplitud de corta duración (≤ 40 msec) también se encuentran con frecuencia en la miocardiopatía

hipertrófica y se han atribuido a la despolarización del tabique interventricular hipertrofiado. El término "ondas Q septales" se ha utilizado para describir tales ondas Q.

Disfunción ventricular izquierda

Las complicaciones cardíacas son comunes en pacientes con anemia de células falciformes. Los cambios estructurales en el área ventricular son consecuencia de mecanismos compensadores presentes como resultado de un estado de hipoxemia crónica, entre ellos, mayor volumen de plasma, incremento del gasto cardíaco con ligero aumento en la frecuencia cardíaca y cardiomegalia consecuente. El volumen de sangre que recibe el ventrículo izquierdo aumenta, lo que lleva a dilatación de esta cámara y somete a un gran estrés hemodinámico a la pared miocárdica, al tiempo que desarrolla hipertrofia excéntrica, con adelgazamiento y elongación de miofibrillas. A medida que la dilatación progresa, incrementa la masa miocárdica ventricular y se induce a hipertrofia muscular y aumento de grosor de la matriz colágena, provocándose alteración en las propiedades de relajación, distensibilidad y llenado del ventrículo izquierdo.

Las condiciones de carga anormales llevan a dilatación de las cámaras y remodelación del miocardio con posterior progreso a disfunción ventricular. La contractilidad puede evaluarse a través de los índices de fase de eyección fracción de acortamiento, fracción de eyección, velocidad de acortamiento circunferencial o intervalos de tiempo sistólicos. La disfunción sistólica ventricular es rara. Los cribados ecocardiográficos en la mayoría de pacientes con anemia de células falciformes muestran función sistólica conservada. La disfunción generalmente se observa en ancianos con comorbilidades asociadas, como hipertensión arterial e insuficiencia renal. Nuevos estudios, como el de Denenberg et al. y el de Lamers et al., mostraron que sí hay disfunción contráctil miocárdica en pacientes con anemia de células falciformes. Hasta la fecha no existe consenso respecto a la proporción en la que se ve afectada la contractilidad por efectos inherentes de anemia severa de larga data o simplemente está alterada por sobrecarga de volumen crónico. Braga et al. recientemente llevaron a cabo un estudio para determinar marcadores tempranos de disfunción cardíaca en pacientes con anemia de células

falciformes a través de los índices de acortamiento (strain) y rotación (twist) ventricular, con el fin de determinar su relación con otros marcadores de riesgo cardiovascular.

La muestra de 40 pacientes con anemia de células falciformes y 40 controles sanos, a quienes se les realizó un análisis ecocardiográfico convencional, demostró aumentos significativos de volúmenes de masa ventricular y cámara cardiaca, así como en las presiones de llenado ventricular en el primer grupo de pacientes. Contra todas las hipótesis y expectativas, al someter a ambos grupos a ecocardiografía bidimensional con técnica speckle-tracking, la fracción de eyección estaba conservada en ambos grupos, y adicionalmente no hubo diferencia entre los valores de deformidad (longitudinal, radial y circunferencial) del ventrículo izquierdo ni de deformidad longitudinal del ventrículo derecho entre estos. Sin embargo, la rotación del ventrículo izquierdo se vio disminuida en comparación con el grupo control. De igual forma, se establecieron correlaciones estadísticas entre la disminución en la rotación ventricular e índices de gravedad clínica altos, índice de volumen telediastólico del ventrículo izquierdo mayores, así como elevaciones de PsAP.

Finalmente, puede concluirse que la rotación del ventrículo izquierdo podría considerarse como un parámetro de riesgo cardiovascular y herramienta útil en la detección temprana de los cambios incipientes en la función contráctil del miocardio en esta población.

II.8. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la drepanocitosis, independientemente de sus diferentes formas clínicas requiere la realización de las siguientes pruebas de laboratorio: hemograma completo con recuento de reticulocitos, examen de la morfología eritrocitaria, pruebas de solubilidad o falciformación, electroforesis de hemoglobinas y el análisis del gen HBS mediante PCR.

La sospecha clínica es fundamental para poder hacer el diagnóstico, ya que el hemograma no siempre es característico. Se puede observar anemia normocítica normocrómica, con o sin reticulocitosis. En el frotis pueden no ser evidentes los glóbulos rojos en forma de hoz y para verlos será necesario

someterlos a hipoxia en el “Test de Sickling”, que consiste en exponer las células sanguíneas a un reductor de oxígeno (metabi-sulfito de sodio) para desoxigenar hemoglobina e inducir la formación de células falciformes. La prueba es positiva si se observan drepanocitos al microscopio después de 24 horas.

El Hemograma se caracteriza por anemia generalmente intensa (HB entre 7 y 9 g/dl), moderada leucocitosis neutrofílica ($15-30 \times 10^9/L$) y trombocitosis. La anemia es normocítica o moderadamente macrocítica debido a la intensa reticulocitosis. El volumen corpuscular medio (VCM) tiene especial importancia en el estudio inicial de la anemia falciforme³⁴.

En el frotis de sangre periférica se observa un número variable de hematíes en forma de hoz, junto con otras alteraciones como punteado basófilo y eritroblastos circulantes, además de cuerpos de Howell-Jolly (reflejo del bazo atrófico). El recuento de reticulocitos es alto. Suele haber leucocitosis y trombocitosis discreta.

La elevación de lactato deshidrogenasa (LDH) refleja la hemólisis crónica. Los métodos electroforéticos y cromatográficos de alta resolución (HPLC) son los utilizados para el diagnóstico³⁵.

En la electroforesis de Hb se muestra la banda de Hb S, que emigra más lentamente que la Hb F, representando el 75-95 por ciento. La concentración de Hb A2 es normal o ligeramente incrementada. La Hb F es variable. No hay Hb A.

La prueba de falciformación añadiendo agentes reductores a una gota de sangre del paciente, descrita por Emmel en 1917, continúa siendo útil para confirmar los hallazgos electroforéticos. Los métodos basados en el estudio de ADN se usan para el diagnóstico prenatal.

³⁴ Varela, M. Hematología clínica, 4ta Ed. Librería Ateneo, Buenos Aires, Argentina, Anemia drepanocítica 2015, página 214.

³⁵ Sans Sabrafen J., Besses Raebel C., Vives Corrons J.L. Hematología clínica 5ta Ed. Madrid: Elsevier España 2015.

II.9 TRATAMIENTO

La supervivencia de los pacientes con enfermedad falciforme es menor que la de la población general, pero merced al diagnóstico precoz y a los nuevos tratamientos el pronóstico ha mejorado y los pacientes superan la sexta década de la vida. El manejo desde el nacimiento debe ser multidisciplinar a cargo de equipos de hematólogos, pediatras, médicos.

Es fundamental la educación del paciente y sus familiares. Debe extremarse la vigilancia en el paso de la edad pediátrica a la de adulto para evitar disfunciones en los cuidados.

El manejo general de los pacientes con enfermedad falciforme se basa en la prevención de las complicaciones (profilaxis con penicilina, inmunizaciones, hidroxiurea y transfusiones), el tratamiento de las mismas e intentar la curación definitiva, con el trasplante de progenitores hematopoyéticos o con la terapia génica. A continuación, se describe brevemente cada una de las posibilidades terapéuticas.

II.10 TERAPÉUTICA

-Antibióticos: todos los niños con enfermedad falciforme deben comenzar el tratamiento con penicilina (125 a 250 mg de penicilina V/dos veces al día) o eritromicina, en los primeros 3 meses de vida y continuar al menos hasta los 5 años.

-Vacunaciones: todos los pacientes deben recibir vacunaciones para *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, antigripal con virus inactivados y de la hepatitis B.

-Manejo del síndrome febril: Hay que recordar a pacientes y familiares que la fiebre debe ser considerada una emergencia médica, y si el paciente tiene más de 38,5 °C deben acudir a un servicio de urgencias, en el que, tras la evaluación clínica y la extracción de cultivos, debe iniciarse inmediatamente la administración de antibióticos parenterales empíricos, sin retrasos por la realización de radiología u otras pruebas.

-Suplementos vitamínicos: Deben recibir ácido fólico (1 mg/día), vitamina D y calcio si se requieren, así como suplementos vitamínicos sin hierro a menos que tengan ferropenia.

-Hidroxiurea: Actualmente, las opciones de tratamiento y prevención para las crisis vasooclusivas son limitadas. No fue hasta la década de 1990 que la eficacia de la hidroxiurea (HU) se demostró por primera vez en la prevención de las crisis vasooclusivas³⁶. En los EE. UU., la hidroxiurea fue aprobado por primera vez por la FDA para su uso en la población adulta en 1998, y recientemente fue aprobado para su uso en la población pediátrica en 2017³⁷.

La hidroxiurea afecta ciertas células del cuerpo, como las células cancerosas y los glóbulos rojos falciformes. Se usa para tratar cánceres que incluyen leucemia mieloide crónica, cáncer de ovario y ciertos tipos de cáncer de piel, como el cáncer de células escamosas de cabeza y cuello. HU también se usa paliativamente para reducir los episodios de dolor y la necesidad de transfusiones de sangre en personas con anemia falciforme, aunque no curará la anemia falciforme³⁸. El mecanismo de acción de hidroxiurea (MOA) incluye aumentar la concentración de hemoglobina fetal, disminuir el número de leucocitos y reticulocitos circulantes, y disminuir su expresión de moléculas de adhesión, disminuyendo así la oclusión vascular. Otros MOA incluyen aumentar el tamaño de los reticulocitos y mejorar la deformabilidad celular, lo que aumenta el flujo sanguíneo y reduce la vasooclusión y sus complicaciones asociadas. Además, el metabolismo de hidroxiurea libera óxido nítrico, que puede causar vasodilatación local³⁹.

Se ha demostrado que hidroxiurea disminuye eficazmente la frecuencia de los episodios de dolor y otras complicaciones agudas en múltiples ensayos

³⁶ Chaine B, Neonato MG, Girot R, Aractingi S. Reacciones adversas cutáneas a la hidroxiurea en pacientes con anemia falciforme. *Arch Dermatol.* 2001; 137 (4): 467–70.

³⁷ La FDA aprueba la hidroxiurea para el tratamiento de pacientes pediátricos con anemia falciforme. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm590096.htm>.

³⁸ Jinna S, Khandhar PB. Toxicidad por hidroxiurea. [Actualizado el 4 de abril de 2019]. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019.

³⁹ Ware RE. Cómo uso la hidroxiurea para tratar a pacientes jóvenes con anemia falciforme. *Sangre.* 2010; 115 (26): 5300–11.

controlados aleatorios. Los estudios han demostrado que la hidroxiurea se puede utilizar como un sustituto de las transfusiones crónicas para la prevención del accidente cerebrovascular primario en pacientes pediátricos con SCD de alto riesgo con velocidad de flujo de Doppler transcraneal anormal (TCD).

Además, los estudios observacionales han demostrado una relación entre el uso de hidroxiurea y la disminución de las tasas de hospitalización y transfusiones de sangre.

Los eventos adversos asociados con hidroxiurea incluyen síntomas gastrointestinales como pérdida de apetito, náuseas, estreñimiento y diarrea; Otros síntomas incluyen infección y sangrado⁴⁰.

La hidroxiurea demostrado su beneficio para disminuir los eventos clínicos graves a cualquier edad, con buena tolerancia y baja mutagenicidad. También ha probado su eficacia en el incremento de Hb F y en la disminución del número de neutrófilos y su activación. Los niños de entre 18 y 24 meses y los adultos con enfermedad falciforme sintomáticos deben recibir hidroxiurea. Se aconseja una dosis inicial de 10 a 15 mg/ kg al día, con un incremento posterior según la toxicidad y eficacia, y mantenerla, con la monitorización adecuada, mientras el tratamiento sea efectivo. También son candidatos a tratamiento los niños de entre 9 y 18 meses con enfermedad falciforme independientemente de la gravedad de la enfermedad. No se aconseja su uso durante el embarazo por el posible efecto teratogénico⁴¹.

-Terapia transfusional: Mejora la oxigenación y disminuye el porcentaje de Hb S, y por tanto los fenómenos vasooclusivos, reduciendo la morbilidad de algunas complicaciones graves como el ictus o el síndrome torácico agudo, y de otras crisis como el priapismo o las úlceras cutáneas. Asimismo, es útil para preparar al paciente para la cirugía. Dada la elevada posibilidad de que estos pacientes tengan que ser transfundidos en alguna ocasión en su vida, deben ser correctamente fenotipados para intentar transfundir los hematíes más

⁴⁰ Nevitt SJ, Jones AP, Howard J. Hydroxyurea (hidroxicarbamida) para la enfermedad de células falciformes. Cochrane Database Syts Rev.2017; 4: CD002202

⁴¹ Yawn Barbara P, et al. "Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members". Jama 312(10), (2014):1033-48.

compatibles para los antígenos más inmunógenos, evitando así el desarrollo de aloanticuerpos. La transfusión regular profiláctica es útil, y está indicada para reducir la morbilidad de la mayoría de las complicaciones de la enfermedad falciforme⁴².

Se utiliza para la prevención primaria del ictus, en aquellos niños con velocidades de circulación cerebral elevadas y en la prevención secundaria del ictus, los infartos cerebrales silentes, el síndrome torácico, las crisis dolorosas, el priapismo y la hipertensión pulmonar. En enfermos críticos la exanguinotransfusión proporciona mayores beneficios, al descender la Hb sin aumentar la viscosidad con menor sobrecarga férrica. Los pacientes politransfundidos deben recibir tratamiento quelante.

-Trombopprofilaxis. Los pacientes con enfermedad falciforme que requieran reposo deben recibir profilaxis antitrombótica adecuada, a menos que tengan alguna contraindicación.

-El uso de factores estimulares de crecimiento de granulocitos (G-CSF) está contraindicado debido al riesgo de fallo multiorgánico y muerte.

-Trasplante de progenitores hematopoyéticos. Es el único tratamiento curativo (supervivencia mayor del 95 por ciento a los 15 años), pero es un procedimiento de alto riesgo, aunque este va disminuyendo con los adelantos técnicos y con la experiencia de los centros. La variabilidad de la enfermedad, la carencia de factores pronósticos bien establecidos que compensen el riesgo del procedimiento, así como los buenos resultados de la hidroxiurea y los nuevos fármacos experimentales, hacen que las indicaciones estén muy restringidas, y actualmente solo se indica para la enfermedad falciforme grave en pacientes menores de 16 años con intensa anemia, crisis vasooclusivas repetidas e infecciones graves, que tengan donante sano histocompatible⁴³.

⁴²Simon, Erica, Brit Long, Alex Koyfman. "Emergency medicine management of sickle cell disease complications: an evidence-based update". *The Journal of Emergency Medicine* 51(4), (2016):370-81.

⁴³Brousse V, Buffet P, Rees D. The spleen and sickle cell disease: The sick(led) spleen. *British journal of hematology* 2014;166:165.

-Nuevas estrategias terapéuticas. Se investiga incrementar la Hb F con pomalidomida. También el uso de inhibidores de moléculas de adhesión, derivados de las heparinas (sepuvarina), o medicamentos dirigidos contra las vías inflamatorias.

-La terapia génica es otro enfoque terapéutico de corrección definitiva de la enfermedad. Recientemente se están ensayando nuevos protocolos con resultados muy esperanzadores⁴⁴.

-L-Glutamina: es un aminoácido que se piensa que es antioxidante, puede ayudar a reducir el daño causado a los glóbulos rojos de la falcemia. La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó en julio 2017, el uso de esta en polvo oral, para los pacientes de cinco años de edad en adelante que padecen anemia falciforme, a fin de paliar las graves complicaciones que conlleva esta enfermedad. Entre los posibles efectos secundarios se incluyen el dolor de estómago, estreñimiento, náuseas, dolor de cabeza o tos. En raras ocasiones, alguien puede sentir dolor en la espalda, el pecho, las piernas o los brazos. La L-glutamina debe ser utilizada con especial precaución en pacientes con deterioro de la función renal o hepática.⁴⁵

-Crizanlizumab: es un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe de forma selectiva la P-selectina. El ensayo SUSTAIN fase II evaluó la eficacia de dos dosis de este fármaco (2,5 mg/kg o 5 mg/kg) administradas mensualmente por vía intravenosa en 198 pacientes con varios fenotipos falciformes, frente a placebo. Crizanlizumab a dosis altas redujo de forma significativa la tasa anual de CVO un 45,3 por ciento (62,9 por ciento si no eran complicadas) duplicando el tiempo hasta tener una segunda y una tercera crisis¹⁰. Este fármaco ha sido autorizado en 2019 por la FDA para la reducción de CVO en pacientes con ECF mayores de 16 años. En Europa, la EMA lo ha autorizado en 2020. Actualmente

⁴⁴ Nevitt SJ, Jones AP, Howard J. Hydroxyurea (hidroxicarbamida) para la enfermedad de células falciformes. Cochrane Database Syts Rev.2017; 4: CD002202

⁴⁵ Consistent Benefit of L-Glutamine Observed Across Patients with Low, Medium and High Number of Crises Reported in the Year Prior to Screening—Analysis from the Phase 3 Study of L-Glutamine in Sickle Cell Anemia. Abstract 1065. 2018 Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH). SAN DIEGO – December 6, 2018. DG News Pediatrics.

están en marcha a nivel mundial un EC fase III (STAND) que explora dos dosis (5 y 7,5 mg/kg), un EC fase II en pacientes con insuficiencia renal crónica (STEADFAST), dos EC fase II de farmacocinética y efectos adversos en adultos y niños (SOLACE y SOLACE-KIDS) y un EC fase II en pacientes con priapismo (SPARTAN).

-Voxelotor o GBT-440: Es una molécula capaz de estabilizar la Hb en fase oxigenada formando un enlace covalente con la valina amino-terminal de la cadena β -globina, lo que impide la polimerización. Los resultados del ensayo HOPE (EC fase III, aleatorizado con dos dosis frente a placebo) en 274 pacientes, demostraron que administrado oral a dosis altas (1500 mg/día) era capaz de incrementar un mínimo de 1,1 g/dl la Hb en el 51 por ciento de los pacientes, frente al 7 por ciento del grupo placebo. A pesar de la mejoría de la anemia, las tasas de crisis vasooclusivas (CVO) fueron similares al grupo placebo. Este fármaco ha sido autorizado en 2019 por la FDA para el tratamiento de pacientes con ECF mayores de 12 años.⁴⁶

⁴⁶ Vichinsky E, Hoppe CC, Ataga KI, et al. A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med.* 2019; 381(6):509-19. DOI: 10.1056/NEJMoa1903212.

CAPÍTULO III
VARIABLES, OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES Y DISEÑO
METODOLÓGICO

III.1 VARIABLES

- Edad.
- Sexo.
- Hábitos tóxicos.
- Comorbilidades.
- Patrón Electroforético.
- Tratamiento.
- Asistencia a consulta.
- Nivel de hemoglobina.
- Alteración ecocardiográfica.

III.2 OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

Variable	Concepto	Indicador	Escala
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento.	Años cumplidos	Intervalo
Sexo	Características genóticas y fenotípicas de un individuo.	Femenino Masculino	Nominal
Hábito Tóxico	Consumo frecuente de alguna sustancia dañina para la salud y que resulta a veces difícil de superar.	Café Té Tabaco Hookah o Vape Alcohol Sustancias Psicoactivas Ninguno	Nominal
Comorbilidad	Presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario. El efecto de estos trastornos o enfermedades adicionales.	HTA ICC IVP Diabetes Mellitus EVC Hepatopatía Otro Ninguno	Nominal
Patrón Electroforético	Resultado de la electroforesis de hemoglobina donde se evidencia los diferentes tipos de esta.	HBSS HBAS HBSC S-Talasemia	Nominal
Tratamiento	Conjunto de medios (farmacológicos, quir	Ácido Fólico Hidroxiurea	Nominal

	úrgicos u otros) cuya finalidad es la curación o el alivio (paliación) de las enfermedades o síntomas.	L- Glutamina Antiagregación plaquetaria Otro	
Asistencia a consulta	Acción de estar o hallarse presente a cita en un centro de salud.	Habitual Ocasional Rara Vez	Nominal
Nivel de hemoglobina	Medida de hemoglobina, proteína intraeritrocitaria con principal función de transporte de oxígeno.	<5 g/dl 5-6 g/dl 7-8 g/dl 9-10 g/dl >10 g/dl	Intervalo
Alteración ecocardiográfica	Hallazgos anormales encontrados a nivel cardiaco mediante estudio ecocardiográfico.	Normal Dilatación ventricular Dilatación auricular Hipertrofia del septum Insuficiencia valvular Disfunción diastólica ventricular Izquierda Disminución de la fracción de eyección (FEVI) Otro	Nominal

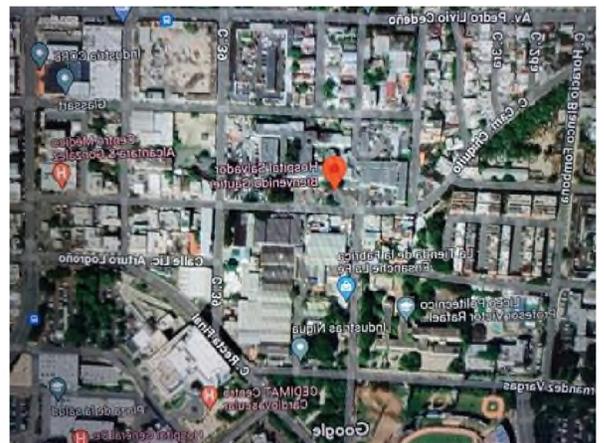
III.3 DISEÑO METODOLOGICO

III.3.1 Tipo de estudio.

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, de colección retrospectiva y corte transversal, con la finalidad de determinar cuáles son las alteraciones ecocardiográficas en pacientes adultos con anemia de células falciformes que asistieron a la consulta de hematología del Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier octubre 2023-marzo 2024.

III.3.2 Área de estudio.

Este estudio se realizó en el área de Hematología del Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier. Este se encuentra ubicado en la calle Alexander Fleming No. 177 esquina pepillo salcedo, Santo Domingo, Distrito Nacional, Republica Dominicana. Delimitado al norte, por la calle Gernard Pérez; al sur por la calle Alexander Fleming, Al oeste la calle 39, en el Ensanche la fe, el mismo pertenece al área IV de salud de la región metropolitana.



Mapa Cartográfico y vista aérea.

III.3.3 Universo.

El universo está compuesto por todos los pacientes adultos con Enfermedad de células falciformes en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, octubre 2023-marzo 2024, siendo un total de 90 pacientes.

III.3.4 Muestra.

La muestra está compuesta por 55 pacientes adultos con anemia de células falciformes en el Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier que se realizaron ecocardiograma en el periodo octubre 2023-marzo 2024.

III.3.5 Criterios de inclusión.

Todos los pacientes adultos con enfermedad de células falciformes vistos en la consulta de hematología del Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, octubre 2023-marzo 2024.

III.3.6 Criterios de exclusión.

Pacientes que no se realicen el estudio ecocardiográfico en el periodo del estudio.

III.3.7 Instrumento de recolección de datos.

Se creó un cuestionario como instrumento para la recolección de datos con 9 preguntas. El cual contiene datos demográficos como edad y sexo, además hábitos tóxicos, patrón electroforético, uso de tratamiento, comorbilidades presentes en cada paciente, niveles hemáticos, seguimiento habitual por consulta y presencia de alteración ecocardiográfica.

III.3.8 Procedimiento.

Luego de la aprobación por parte de la unidad de investigación de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña, se procedió a llevar al departamento de enseñanza del Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier los requisitos para obtener el permiso. El instrumento de recolección de datos es llenado a través de la revisión de expedientes clínicos por la sustentante.

III.3.9 Tabulación.

La información obtenida fue sometida a revisión sistemática y procesamiento que luego serán presentados en tablas y gráficos, para su mejor comprensión, en los programas de procesamiento informáticos Microsoft Word y Microsoft Excel.

III.3.10 Análisis.

Los datos fueron recopilados a partir de la recolección de información y estudiados mediante medidas de frecuencia simple.

III.2.11 Aspectos éticos.

Se cumplió con los principios éticos requeridos de discreción, respetando la información contenida en los libros de récords estadísticos y expedientes clínicos. Se ejecuta con apego a las normativas 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 de estudio y los instrumentos diseñados para el mismo fueron sometidos a la revisión del Comité de investigación del hospital a través de la unidad de enseñanza y a la coordinación de la oficina de residencias médicas de la universidad, así como a la unidad de enseñanza del Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier cuya aprobación fue el requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos.

Todos los datos recopilados en este estudio fueron manejados con el estricto apego a la confidencialidad. A la vez, la identidad de los/las contenida en los expedientes clínicos es protegida en todo momento, manejándose los datos que potencialmente puedan identificar a cada persona de manera desvinculada del resto de la información contenida en el instrumento.

CAPÍTULO IV
RESULTADOS, DISCUSIÓN, CONCLUSIÓN, RECOMENDACIONES Y
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

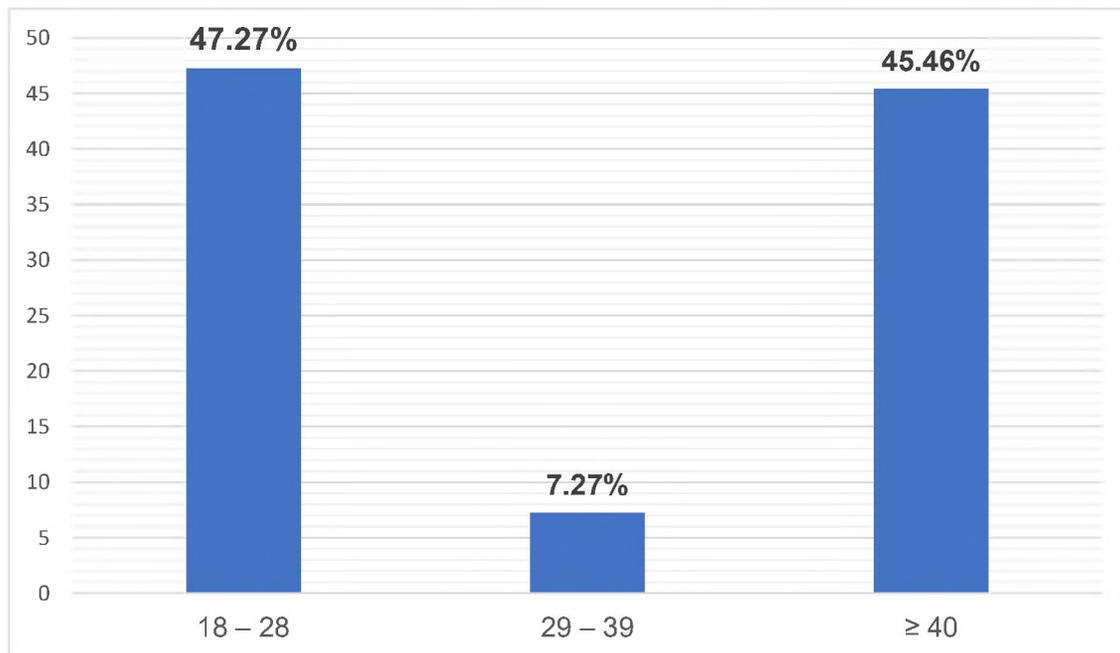
IV.1 RESULTADOS

Cuadro 1. Edad de los pacientes con Anemia de Células Falciformes que asisten a la Consulta de Hematología del Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier. Octubre 2023 – marzo 2024.

Edad	Frecuencia	Porcentaje
18 – 28	26	47.27
29 – 39	4	7.27
≥ 40	25	45.46
Total	55	100

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Gráfico 1. Edad de los pacientes con Anemia de Células Falciformes que asisten a la Consulta de Hematología del Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier. Octubre 2023 – marzo 2024.



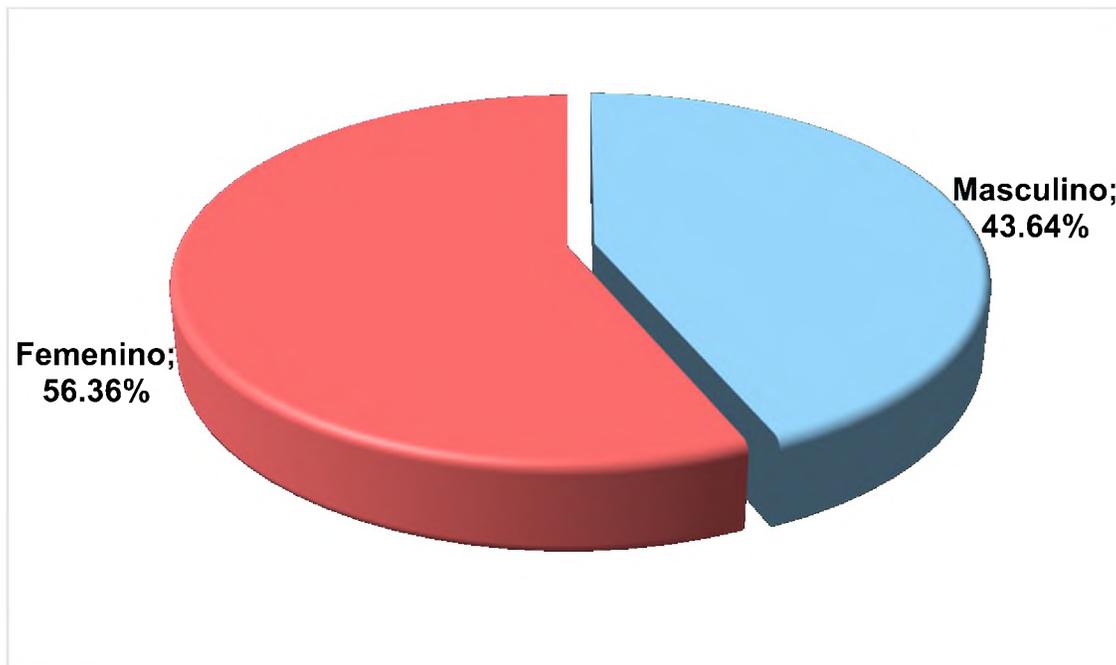
Fuente: Cuadro 1.

Cuadro 2. Sexo de los pacientes con Anemia de Células Falciformes que asisten a la Consulta de Hematología del Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier. Octubre 2023 – marzo 2024.

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	24	43.64
Femenino	31	56.36
Total	55	100

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Gráfico 2. Sexo de los pacientes con Anemia de Células Falciformes que asisten a la Consulta de Hematología del Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier. Octubre 2023 – marzo 2024.



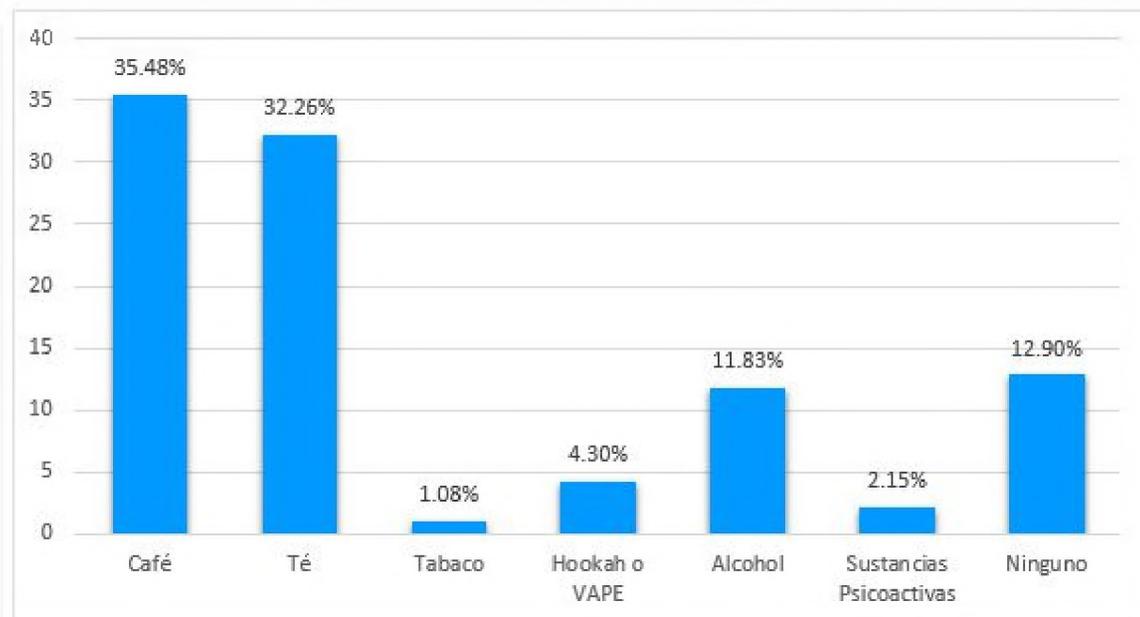
Fuente: Cuadro 2.

Cuadro 3. Hábitos Tóxicos de los pacientes con Anemia de Células Falciformes que asisten a la Consulta de Hematología del Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier. Octubre 2023 – marzo 2024.

Hábitos Tóxicos	Frecuencia	Porcentaje
Café	33	35.48
Té	30	32.26
Tabaco	1	1.08
Hookah o VAPE	4	4.30
Alcohol	11	11.83
Sustancias Psicoactivas	2	2.15
Ninguno	12	12.90
Total	93	100

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Gráfico 3. Hábitos Tóxicos de los pacientes con Anemia de Células Falciformes que asisten a la Consulta de Hematología del Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier. Octubre 2023 – marzo 2024.



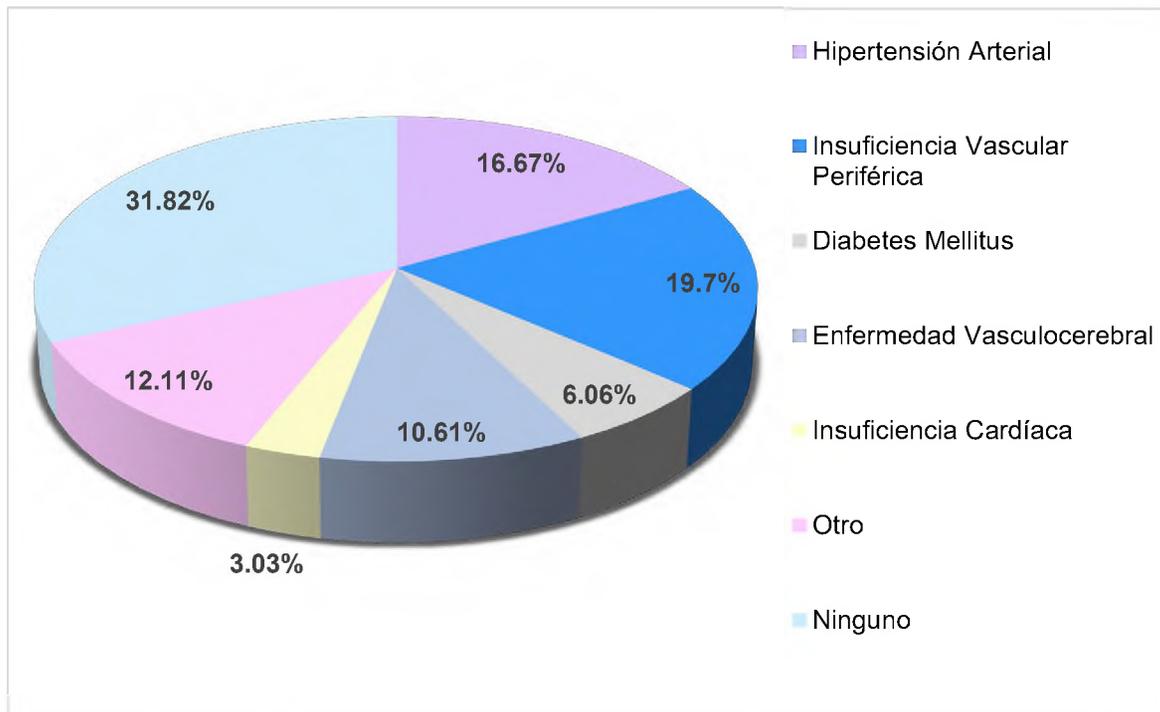
Fuente: Cuadro 3.

Cuadro 4. Comorbilidades de los pacientes con Anemia de Células Falciformes que asisten a la Consulta de Hematología del Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, octubre 2023 – marzo 2024.

Comorbilidades	Frecuencia	Porcentaje
Hipertensión Arterial	11	16.67
Insuficiencia Vascular Periférica	13	19.70
Diabetes Mellitus	4	6.06
Enfermedad Vasculocerebral	7	10.61
Insuficiencia Cardíaca	2	3.03
Otro	8	12.11
Ninguno	21	31.82
Total	66	100

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Gráfico 4. Comorbilidades de los pacientes con Anemia de Células Falciformes que asisten a la Consulta de Hematología del Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier. Octubre 2023 – marzo 2024.



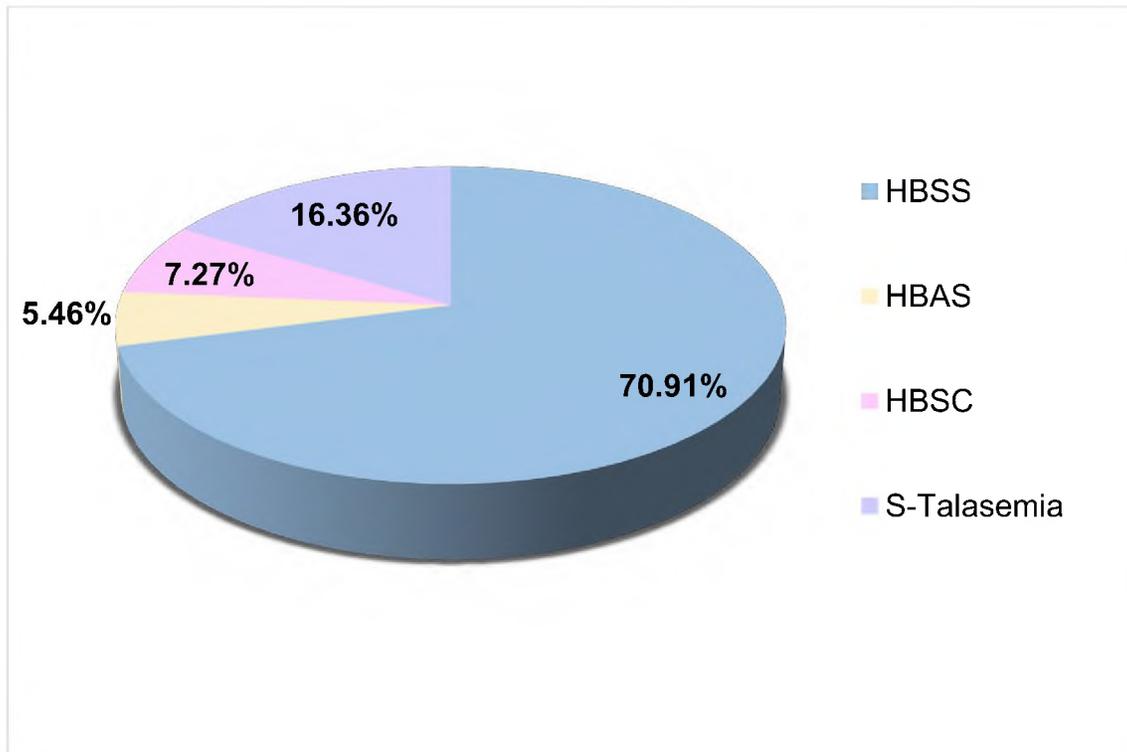
Fuente: Cuadro 4.

Cuadro 5. Patrón Electroforético de los pacientes con Anemia de Células Falciformes que asisten a la Consulta de Hematología del Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier. Octubre 2023 – marzo 2024.

Patrón Electroforético	Frecuencia	Porcentaje
HBSS	39	70.91
HBAS	3	5.46
HBSC	4	7.27
S-Talasemia	9	16.36
Total	55	100

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Gráfico 5. Patrón Electroforético de los pacientes con Anemia de Células Falciformes que asisten a la Consulta de Hematología del Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier. Octubre 2023 – marzo 2024.



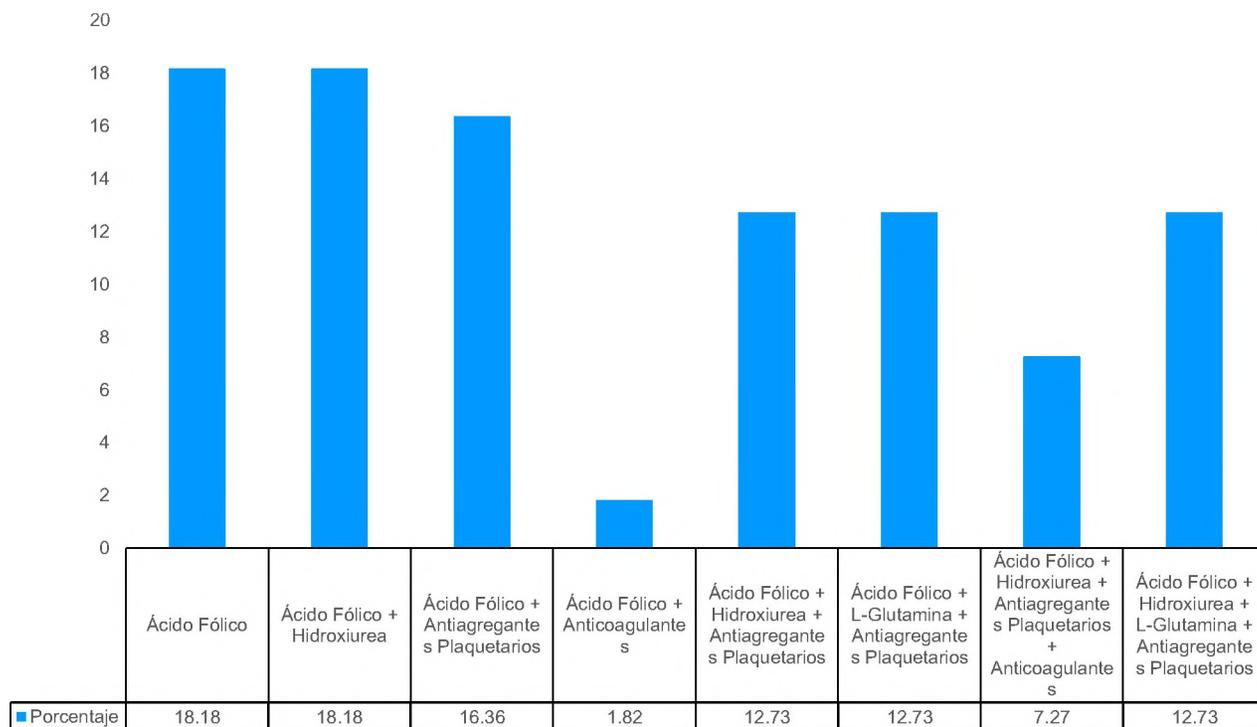
Fuente: Cuadro 5.

Cuadro 6. Tratamiento de los pacientes con Anemia de Células Falciformes que asisten a la Consulta de Hematología del Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier. Octubre 2023 – marzo 2024.

Tratamiento	Frecuencia	Porcentaje
Ácido Fólico	10	18.18
Ácido Fólico + Hidroxiurea	10	18.18
Ácido Fólico + Antiagregantes Plaquetarios	14	16.36
Ácido Fólico + Anticoagulantes	1	1.82
Ácido Fólico + Hidroxiurea + Antiagregantes Plaquetarios	7	12.73
Ácido Fólico + L-Glutamina + Antiagregantes Plaquetarios	7	12.73
Ácido Fólico + Hidroxiurea + Antiagregantes Plaquetarios + Anticoagulantes	4	7.27
Ácido Fólico + Hidroxiurea + L-Glutamina + Antiagregantes Plaquetarios	7	12.73
Total	60	100

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Gráfico 6. Tratamiento de los pacientes con Anemia de Células Falciformes que asisten a la Consulta de Hematología del Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier. Octubre 2023 – marzo 2024.



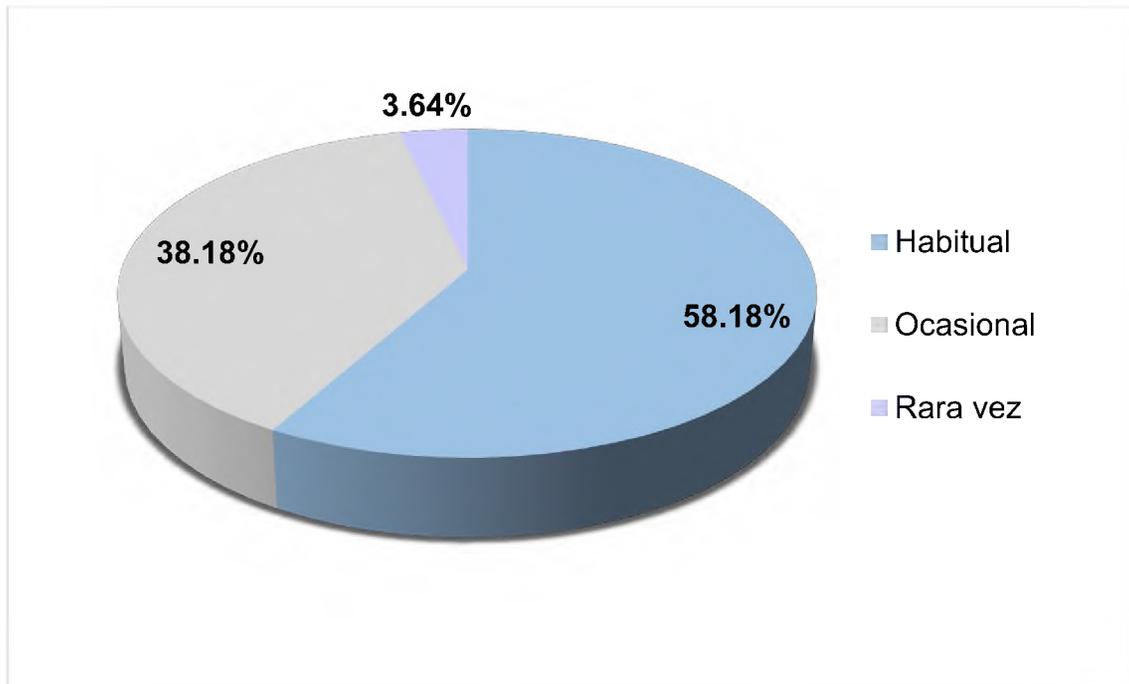
Fuente: Cuadro 6.

Cuadro 7. Asistencia a consulta de los pacientes con Anemia de Células Falciformes que asisten a la Consulta de Hematología del Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier. Octubre 2023 – marzo 2024.

Asistencia a consulta	Frecuencia	Porcentaje
Habitual	32	58.18
Ocasional	21	38.18
Rara vez	2	3.64
Total	55	100

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Gráfico 7. Asistencia a consulta de los pacientes con Anemia de Células Falciformes que asisten a la Consulta de Hematología del Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier. Octubre 2023 – marzo 2024.



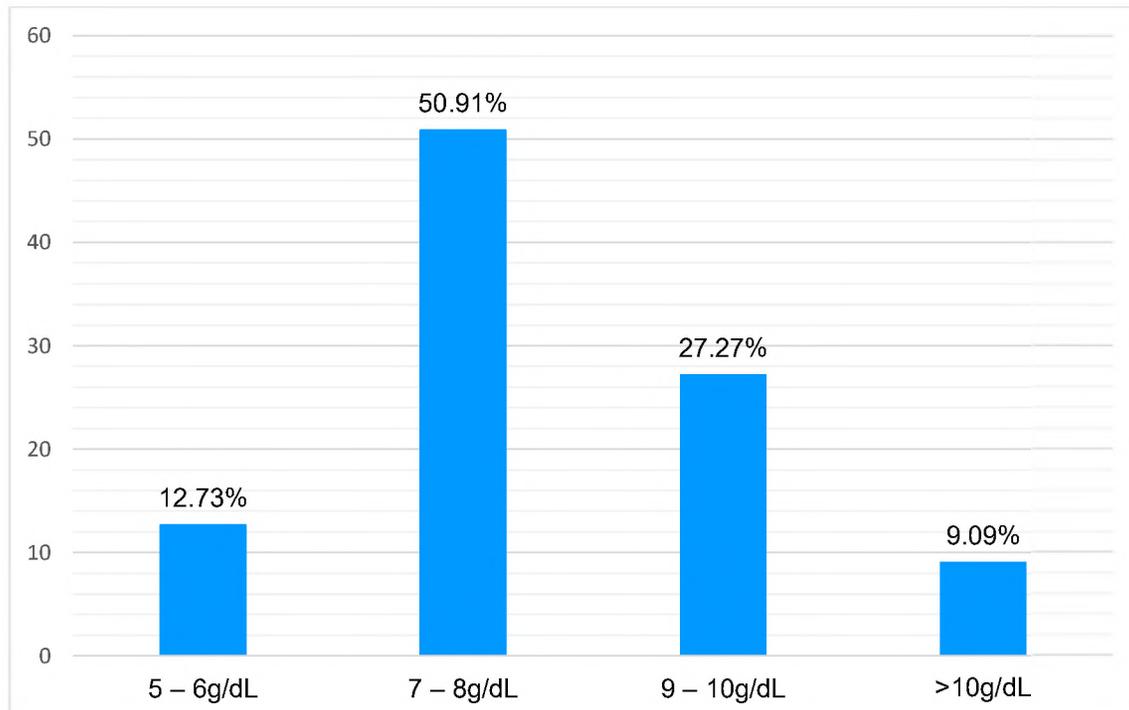
Fuente: Cuadro 7.

Cuadro 8. Nivel de Hemoglobina de los pacientes con Anemia de Células Falciformes que asisten a la Consulta de Hematología del Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier. Octubre 2023 – marzo 2024.

Nivel de Hemoglobina	Frecuencia	Porcentaje
5 – 6g/dL	7	12.73
7 – 8g/dL	28	50.91
9 – 10g/dL	15	27.27
>10g/dL	5	9.09
Total	55	100

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Gráfico 8. Nivel de Hemoglobina de los pacientes con Anemia de Células Falciformes que asisten a la Consulta de Hematología del Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier. Octubre 2023 – marzo 2024.



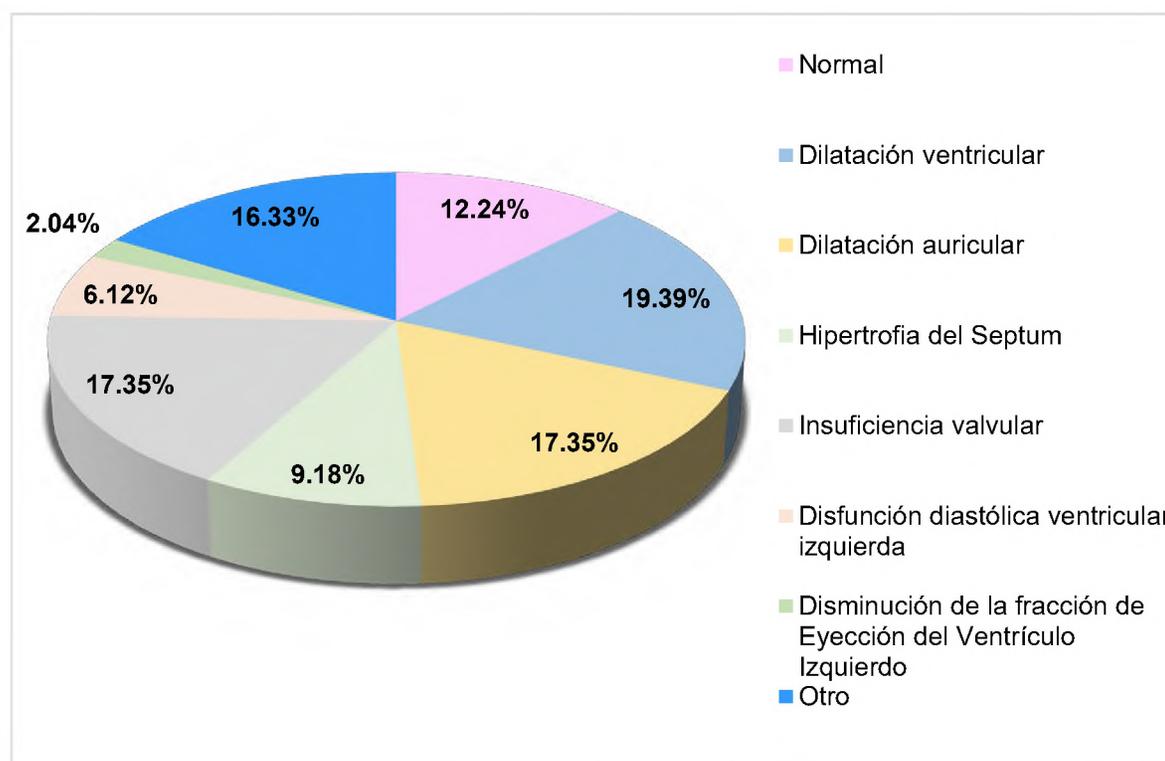
Fuente: Cuadro 8.

Cuadro 9. Alteraciones Ecocardiográficas de los pacientes con Anemia de Células Falciformes que asisten a la Consulta de Hematología del Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier. Octubre 2023 – marzo 2024.

Alteraciones Ecocardiográficas	Frecuencia	Porcentaje
Normal	12	12.24
Dilatación ventricular	19	19.39
Dilatación auricular	17	17.35
Hipertrofia del Septum	9	9.18
Insuficiencia valvular	17	17.35
Disfunción diastólica ventricular izquierda	6	6.12
Disminución de la fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo	2	2.04
Otro	16	16.33
Total	98	100

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Gráfico 9. Alteraciones Ecocardiográficas de los pacientes con Anemia de Células Falciformes que asisten a la Consulta de Hematología del Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier. Octubre 2023 – marzo 2024.

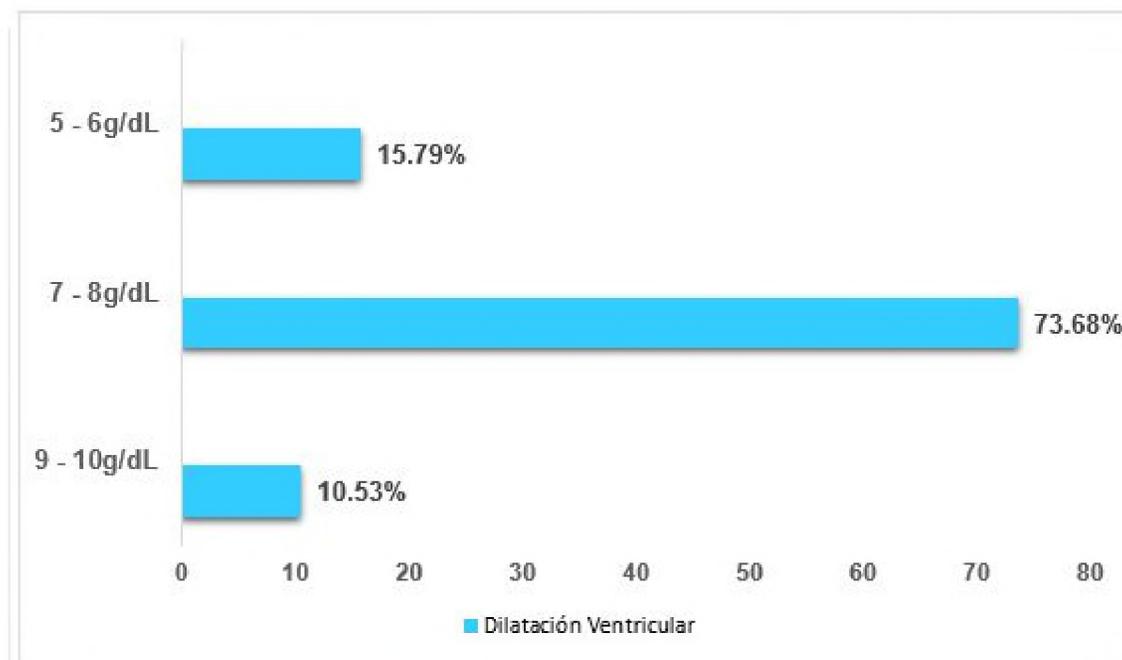


Fuente: Cuadro 9.

Cuadro 10. Relación entre el nivel de Hemoglobina y la Alteraciones Ecocardiográficas más frecuente de los pacientes con Anemia de Células Falciformes que asisten a la Consulta de Hematología del Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier. Octubre 2023 – marzo 2024.

Nivel de Hemoglobina	Dilatación Ventricular	Porcentaje
5 – 6g/dL	3	15.79
7 – 8g/dL	14	73.68
9 – 10g/dL	2	10.53

Gráfico 10. Relación entre el nivel de Hemoglobina y la Alteraciones Ecocardiográficas más frecuente de los pacientes con Anemia de Células Falciformes que asisten a la Consulta de Hematología del Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier. Octubre 2023 – marzo 2024.



Fuente: Cuadro 10.

IV.2 DISCUSIÓN

Luego de analizar y tabular los resultados obtenidos en este proyecto de investigación, se discutirán los resultados de 55 pacientes adultos con Anemia de Células Falciformes que asistieron a la consulta de Hematología del Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier durante los meses de octubre a marzo del año 2024.

La mayoría de los pacientes contaban con un rango de edad entre 18 y 28 años, con un 47.27 por ciento, datos que difieren con los de Álvarez Fabio M., en el 2018 donde la mayoría de los pacientes tenía edades comprendidas entre los 26 y 35 años en un 55.60 por ciento. También difiere con el realizado por Torres SAJ y colaboradores en el que el 52 por ciento de los pacientes tuvo edades comprendidas entre los 41 y 60 años.

El sexo femenino predominó en el 56.36 por ciento de los casos, datos que difieren con los de Álvarez Fabio M, quien determinó en su estudio que la mayoría de los pacientes correspondían al sexo masculino, siendo este un 58.30 por ciento de los casos; tampoco se corresponden con los de González VN, Laura GX, Díaz ML et al, quienes en el 2018 reportaron en su estudio que el sexo masculino fue el más frecuente en el 52.4 por ciento de sus pacientes. Sin embargo, se corresponden con los de Moreno, Llanes, Castro et al, quienes en el 2017 realizaron un estudio con la finalidad de determinar las alteraciones del Sistema Cardiovascular en pacientes adultos con diagnóstico de Anemia Falciformes en el Instituto de Cardiología y Cirugía Vascular de Cuba, donde el sexo femenino predominó en el 71 por ciento.

En cuanto a los hábitos tóxicos el predominante en este estudio fue el café con un 35.48 por ciento, este dato se asemeja con el de Álvarez Fabio M., quién reportó el café como hábito tóxico de mayor relevancia en un 47.3 por ciento de sus pacientes.

La Anemia de Células Falciformes se hace acompañar de otras comorbilidades, algunas propias de la enfermedad, otras no. En esta

investigación la Insuficiencia Vascular Periférica fue la comorbilidad asociada con mayor frecuencia, representada por el 19.70 por ciento de los casos, este valor no se relaciona con el encontrado por Álvarez Fabio M., donde el 69.4 por ciento de los pacientes no presentó ninguna comorbilidad.

El patrón electroforético que predominó en este estudio fue HBSS (Genotipo Homocigoto) con un 70.91 por ciento, este resultado difiere con el reportado por González VN, Lara GX, Díaz ML et al, donde el 80 por ciento de los pacientes fue reportado con S-BTalasemia y se asemeja al reportado por Torres SAJ donde el 77.5 por ciento de los pacientes fue Homocigoto para HBSS.

El tratamiento utilizado con mayor frecuencia fue combinado en un 83.64 por ciento, utilizando combinaciones entre Ácido Fólico, Hidroxiurea, L-Glutamina, Antiagregantes plaquetarios y Anticoagulantes. Datos que no corresponden con los de Álvarez Fabio M., quién arrojó que la mayoría de sus pacientes solo utilizaban ácido Fólico como tratamiento.

El seguimiento de los pacientes que padecen Anemia de Células Falciformes debe ser un acto frecuente. El 58.28 por ciento de los pacientes de este estudio acude a consulta de forma habitual.

En cuanto al nivel de hemoglobina, el 50.91 por ciento de los pacientes, lo que representa la mayoría, tuvieron un valor de hemoglobina entre 7 y 8 g/dL, estos valores difieren con los reportados por González VN, Lara GX, Díaz ML et al, donde el 57 por ciento de los pacientes tenían una hemoglobina entre 8 y 9 g/dL. Por otro lado, se asemejan con los de Torres SAJ y colaboradores, donde la hemoglobina tuvo un valor de 7.7 ± 1.9 g/dL en la mayoría de los pacientes.

Las Alteraciones ecocardiográficas se presentaron en la mayoría de los pacientes, correspondiendo a un 87.76 por ciento, solo 12.24 por ciento de los pacientes presentó un ecocardiograma normal. Siendo la Dilatación ventricular la alteración de mayor frecuencia en un 19.39 por ciento de los casos, seguida muy de cerca con la Dilatación auricular y la Insuficiencia valvular en un 17.35 por ciento de los casos, cada una respectivamente. Estos datos hacen

semejanza a los obtenidos por Álvarez Fabio M., quien reportó en su estudio que la mayoría de los pacientes presentó alguna alteración ecocardiográfica en un 72 por ciento. Difieren con los de González VN, Lara GX, Díaz ML et al, donde el 100 por ciento de los casos reportó un ecocardiograma normal, también se asemejan con los de Torres SAJ y colaboradores donde el 25.9 por ciento de los pacientes reportó hipertrofia excéntrica y por otro lado difieren con los de Moreno, Llanes, Castro y colaboradores, donde el 39.1 por ciento presentó alteraciones en el ecocardiograma y la valvulopatía mitral representó el 18.8 por ciento de los casos.

Con respecto a la relación entre el nivel de hemoglobina y la presencia de alteración ecocardiográfica más frecuente asociada, la dilatación de ventrículo izquierdo fue observada mayormente en el grupo de pacientes con niveles de hemoglobina entre 7 y 8 g/dL en un 73.8 por ciento.

IV.3 CONCLUSIONES

1. El 47.27 por ciento de los pacientes tuvo edades comprendidas entre los 18 y 28 años.
2. La mayoría de los pacientes fue de sexo femenino, representado por el 56.36 por ciento.
3. El Café fue el hábito tóxico más frecuentemente utilizado en el 35.48 por ciento.
4. El 19.70 por ciento de los pacientes presentó como comorbilidad más frecuente Insuficiencia Vascular Periférica.
5. 70.91 por ciento de los pacientes tuvo un patrón electroforético HBSS.
6. El 83.64 por ciento de los pacientes tenía un tratamiento combinado, siendo, Ácido Fólico, Hidroxiurea, L-Glutamina, Antiagregantes plaquetarios y Anticoagulantes las combinaciones más frecuentes.
7. El 58.18 por ciento asistía regularmente a consulta.
8. En cuanto a los valores de hemoglobina, el 50.91 por ciento de los pacientes reportó niveles entre 7 y 9 g/dL.
9. La mayoría de los pacientes presentó alteraciones ecocardiográficas, en un 87.76 por ciento, siendo la Dilatación ventricular la alteración de mayor frecuencia en un 19.39 por ciento.
10. El 73% de los pacientes con hallazgo de dilatación ventricular fue visto en el grupo de pacientes con niveles de hemoglobina entre 7 y 9 g/dL.

IV.4 RECOMENDACIONES

Al ministerio de salud pública:

Realizar más charlas y promoción de información para la concientización de los pacientes y familiares sobre la importancia de seguir los protocolos de Anemia de células falciformes (ACF), para la detección temprana y el seguimiento de cardiopatías en estos pacientes.

A los médicos en general:

Enfatizar en el diagnóstico temprano de cardiopatías, especialmente Hipertensión pulmonar y hemosiderosis miocárdica para referir y tratar oportunamente dichas entidades.

Al Departamento de Hematología:

Continuar practicando el protocolo de ACF, el tamizaje de enfermedades cardiovasculares a los pacientes con esta enfermedad desde su primera visita al centro y mantener en seguimiento cada 1 a 3 años según hallazgos.

Insistir en la permanencia de los pacientes con ACF a su seguimiento en consulta, así como la adherencia al tratamiento sobre todo los que promueven el incremento de la hemoglobina fetal.

A los centros de imágenes médicas y de laboratorios:

Facilitar el acceso de los estudios de gabinete que los pacientes con ACF necesitan para el control y seguimiento de su enfermedad.

IV.5 REFERENCIAS

1. Varela, M. Hematología clínica, 4ta Ed. Librería Ateneo, Buenos Aires, Argentina, Anemia drepanocítica 2015, página 214.
2. Sans Sabrafen J., Besses Raebel C., Vives Corrons J.L. Hematología clínica 5ta Ed. Madrid: Elsevier España 2015.
3. Manzur, F., Ángel, K., & Corrales, H. (2015). Manifestaciones cardiovasculares de anemia de células falciformes. *Revista colombiana de cardiología*, 22, 187–196. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2015.03.011>.
4. Álvarez Fabio, M. E. (2018). *Hallazgos ecocardiográficos en pacientes con anemia de células falciformes que asisten Departamento de Hematología del Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier, octubre 2017-abril 2018* (Doctoral dissertation, Santo Domingo: Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña).
5. Vales, Nancy González, Graña, Ximena Laura, Morejón, Lucía Díaz, Estrada, Tamara Sánchez, Jorge, Belkis Rodríguez, Caride. Ifraín Machín. Caracterización cardiovascular en pacientes con anemia drepanocítica. *Rev. Finlay [Internet]*. 2020 Mar [citado 2024 Mar 11]; 10(1): 22-32. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S222124342020000100022&lng=es. Epub 30-Mar-2020.
6. Torres ZAJ, Montenegro TDF, Esteban AJ, et al. Evaluación ecocardiográfica en pacientes cubanos con drepanocitosis. *Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc*. 2018;24 (4).
7. Kliegman, Robert M., Bhman, Richard E., Staton, Bonita F., Shor Nina F., Geme III Joseph. W. Nelson, tratado de pediatría 19a Ed. Barcelona, España: Elsevier castellano 2015.
8. Golman, L., Ausiello, D. Tratado de medicina interna. 23 ed. Barcelona-España: Elsevier España, vol.1, 2014.
9. Quezada, N. texto de hematología clínica. 1era ed. Perú: fondo editorial comunicacional del colegio médico del Perú, 2017.
10. Cevera Bravo A. *Revista pediátrica de atención primaria*, vol XI, Madrid, España, 2015.

11. Yawn Barbara P, et al. "Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members". *Jama* 312(10), (2014):1033-48.
12. Simon, Erica, Brit Long, Alex Koyfman. "Emergency medicine management of sickle cell disease complications: an evidence-based update". *The Journal of Emergency Medicine* 51(4), (2016):370-81.
13. Rees, David C, Thomas N. Williams, and Mark T. Gladwin. "Sickle cell disease". *The Lancet* 376(9757) (2010):2018-31
14. Brousse V, Buffet P, Rees D. The spleen and sickle cell disease: The sick(led) spleen. *British journal of hematology* 2014;166:165.
15. Nevitt SJ, Jones AP, Howard J. Hydroxyurea (hidroxicarbamida) para la enfermedad de células falciformes. *Cochrane Database Syts Rev.*2017; 4: CD002202
16. Braga JC, Assef JS, Waib PH, Moraes AG, de Mattos RB, Guimaraes FB, et al. Altered left ventricular twist is associated with clinical severity in adults and adolescents with homozygous sickle cell anemia. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28: 692.
17. Borges-Moreno Y, Borges-Moreno Y, Agramonte-LLanes O, Jerez-Castro A, Guevara-Mirabal G, Castelo-Villalón X, Valdés-Martín A. Alteraciones cardiovasculares en pacientes adultos con drepanocitosis. *Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.*2018 [citado 2 Abr 2024]; 24(3).<https://revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/792>.
18. Knight-Perry JE, de las Fuentes L, Waggoner AD, et al. Abnormalities in cardiac structure and function in adults with sickle cell disease are not associated with pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011; 24:1285-90.
19. Animasahun, S.I. Omokhodion, C.A. Okoromah Echocardiographic findings among children with sickle cell anaemia at the Lagos University Teaching Hospital Niger *Postgrad Med J,* 17 (2010), pp. 107-112
Medline E. Voskaridou, D. Christoulas, E. Terpos.
20. Vichinsky E, Hoppe CC, Ataga KI, et al. A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med.* 2019; 381(6):509-19. DOI: 10.1056/NEJMoa1903212.

CAPÍTULO V

ANEXOS

V.1 Cronograma

Variables	Tiempo: octubre 2023- marzo 2024.	
Selección del tema		Octubre 2023
Búsqueda de referencias		Octubre 2023
Elaboración del anteproyecto		Noviembre 2023
Sometimiento y aprobación del anteproyecto		Febrero- marzo 2024
Tabulación y análisis de la información		Marzo–abril 2024
Redacción del informe		
Revisión del informe		Abril 2024
Encuadernación		Mayo 2024
Presentación		Junio 2024

V.2 Instrumento de recolección de datos



Alteraciones ecocardiográficas en pacientes adultos con Enfermedad de células falciformes que asisten a la consulta de hematología del Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier octubre 2023-marzo 2024.

Número de expediente clínico _____

1) DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

1.1. Edad (Años cumplidos)

- a) 18-28 _____
- b) 29-39 _____
- c) ≤40 _____

1.2. Sexo

- a) Masculino _____
- b) Femenino _____

1.3 Hábitos tóxicos

- a) Café _____
- b) Té _____
- c) Tabaco _____
- d) Hookah o VAPE _____
- e) Alcohol _____
- f) Sustancias Psicoactivas _____
- g) Ninguno _____

2) Comorbilidades

- a) HTA _____
- b) Insuficiencia renal _____
- c) IVP _____
- d) Diabetes Mellitus _____
- e) EVC _____
- f) Hepatopatía _____
- g) Otro _____
- h) Ninguno _____

3) Patrón Electroforético:

- a) HBSS _____
- b) HBAS _____
- c) HBSC _____

d) S-Talasemia_____

4) Tratamiento actual

- a) Ácido Fólico_____
- b) Hidroxiurea_____
- c) L- Glutamina_____
- d) Antiagregación plaquetaria_____
- e) Otro_____

5) Asistencia Habitual a consulta según indicación por el medico

- a) Habitual_____
- b) Ocasional_____
- c) Rara Vez_____

6) Nivel de hemoglobina

- a) <5 g/ dl_____
- b) 5-6 g/dl_____
- c) 7-8 g/dl_____
- d) 9-10 g/dl_____
- e) >10 g/dl_____

7) Presenta alguna alteración ecocardiográfica, menciónela:

- a) Normal_____
- b) Dilatación ventricular_____
- c) Dilatación auricular_____
- d) Hipertrofia del septum_____
- e) Insuficiencia valvular_____
- f) Disfunción diastólica ventricular Izquierda_____
- g) Disminución de la fracción de eyección (FEVI)_____
- h) Otro_____

V.3 Presupuesto

Tipo	Cantidad	Precio	Total
<i>Equipos y materiales</i>			
Papel Bond	3 resmas	330.0	990
Lápices	10	11.0	110
Cartucho impresión Negro	2	850.0	1,700
Cartucho impresión Color	1	850.0	850
<i>Económicos</i>			
Transcripción y formato	2	3,000	6,000
Impresión	560	10.0	5,600
Encuadernación	5	350.0	1,750.0
Transporte	3,000.0	1.0	3,000.0
Dieta	1,500		1,500.0
Total			21,500.0

Evaluación

Sustentante:

Yenny Ortiz Reyes

Dra. Yenny Alexandra Ortiz Reyes

Asesores:

Minerva Cornelio

Dra. Minerva Cornelio

(Clínico)

Rosy Carvajal

Dra. Rosy Carvajal

William Duke

Dr. William Duke

(Metodológico)

Jurado:

Deniss Diaz

Dra. Deniss Diaz

Autoridades:

Esmedaly Romero
Dra. Esmedaly Romero
Coordinadora de la residencia

Cesar Matos
Dr. Cesar Matos
Gerente departamento de hematología

Pascal Nuñez
Dr. Pascal Nuñez
Gerente de enseñanza e investigación

Claridania Rodriguez
Dra. Claridania Rodriguez
Coordinadora unidad de posgrado
y residencias medicas

William Duke
Dr. William Duke
Decano de la facultad de ciencias
de la salud

98
Calificación final

21/6/2024
Fecha