

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

RETINOPATÍA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CÉLULAS  
FALCIFORMES EN EL HOSPITAL DOCTOR SALVADOR BIENVENIDO  
GAUTIER NOVIEMBRE 2021 - ABRIL 2022



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

**HEMATOLOGÍA MÉDICA**

Sustentante:

Dr. José Ramón Fernández Solano

Asesores:

Dra. Claridania Rodríguez Berroa

Dra. Minerva Altagracia Cornelio Cruzeta

Los conceptos emitidos en el presente  
proyecto de posgrado son de la  
exclusiva responsabilidad del  
sustentante.

Distrito Nacional: 2022

RETINOPATÍA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CÉLULAS  
FALCIFORMES EN EL HOSPITAL DOCTOR SALVADOR BIENVENIDO  
GAUTIER NOVIEMBRE 2021 - ABRIL 2022

## **CONTENIDO**

AGRADECIMIENTOS

DEDICATORIA

RESUMEN

*ABSTRACT*

|  |    |
|--|----|
| I. INTRODUCCIÓN  | 10 |
| I.1. Antecedentes  | 12 |
| I.2. Justificación   | 14 |
| II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA                                 | 15 |
| III. OBJETIVOS   | 17 |
| III.1. General   | 17 |
| III.2. Específicos   | 17 |
| IV. MARCO TEÓRICO  | 18 |
| IV.1. Hemoglobinopatías humanas                                | 18 |
| IV.1.1. Propiedades de las hemoglobinopatías humanas           | 18 |
| IV.1.1.1. Estructura de la hemoglobina                         | 19 |
| IV.1.1.2. Función de la hemoglobina                            | 19 |
| IV.1.1.3. Genética y biosíntesis de la hemoglobina humana      | 21 |
| IV.1.1.4. Clasificación de las hemoglobinopatías               | 23 |
| IV.1.1.4.1. Enfermedad de Células Falciformes                  | 23 |
| IV.1.1.4.1.1. Epidemiología                                    | 24 |
| IV.1.1.4.1.2. Clasificación y Manifestaciones clínicas         | 25 |
| IV.1.1.4.1.2. Diagnóstico                                      | 26 |
| IV.1.1.4.1.5. Retinopatía en Enfermedad de Células Falciformes | 27 |
| IV.1.1.4.1.5.1. Epidemiología                                  | 27 |
| IV.1.1.4.1.5.2. Fisiopatología y Factores de Riesgo            | 30 |
| IV.1.1.4.1.5.3. Manifestaciones y Clasificación                | 31 |
| IV.1.1.4.1.5.4. Métodos diagnósticos                           | 34 |
| IV.1.1.4.1.5.5. Tratamiento y Pronóstico                       | 35 |
| V. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES                         | 36 |
| VI. DISEÑO METODOLÓGICO  | 37 |
| VI.1. Tipo de estudio  | 37 |
| VI.2. Demarcación geográfica                                   | 37 |

|   |    |
|---|----|
| VI.3. Universo y Muestra                      | 37 |
| VI.4. Criterios de inclusión                  | 38 |
| VI.5. Criterios de exclusión                  | 38 |
| VI.6. Instrumento de recolección de los datos | 38 |
| VI.7. Procedimiento                           | 38 |
| VI.8. Tabulación                              | 39 |
| VI.9. Análisis                                | 39 |
| VI.10. Aspectos éticos                        | 39 |
| VII. RESULTADOS                               | 40 |
| VIII. DISCUSIÓN                               | 45 |
| IX. CONCLUSIONES                              | 47 |
| X. RECOMENDACIONES                            | 48 |
| XI. REFERENCIAS                               | 49 |
| XII. ANEXOS                                   |    |
| XII.1. Cronograma                             |    |
| XII.2. Instrumento de recolección de datos    |    |
| XII.3. Costos y recursos                      |    |
| XII.4. Consentimiento Informado               |    |
| XII.5 Antiplagio                              |    |
| XII.6 Evaluación                              |    |

## **AGRADECIMIENTOS**

A Funiber por brindarme la oportunidad de formar parte de este programa de master a través del programa de Becas.

A mis madres Ana Dolores y Yudelka que han sido de mucho apoyo y motivación durante todo el trayecto.

A Ana Fernández que siempre es motivo de inspiración para mis crecimientos académicos.

A Waldina mi madre adoptiva, que siempre han sido una gran mano amiga en mis intereses académicos, así como al Dr. Demetrio De Dios que ahora en paz descansa y siempre tuvo interés por verme alcanzar mis metas.

A mis compañeras, Dra. Balcacer y Dra. Revi, "Hakuna Matata", "y llegaste tu...", hoy una meta más cumplida, ahora a planear nuevos objetivos.

A todos los que me han apoyado en mi formación profesional, les agradezco este nuevo logro.

## **DEDICATORIA**

A la Dra. Elita Sánchez, que en paz descansa, que sirvió de inspiración con su dedicación y entrega en el ejercicio de la hematología, a ella debo hoy haber elegido formarme en esta área del conocimiento, en la cual me siento con el compromiso de honrar la confianza que siempre tuvo en mi conocimiento y preocupación por los pacientes.

## RESUMEN

Con el objetivo de determinar la presencia de retinopatía en pacientes con enfermedad de células falciformes en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, noviembre 2021 – abril 2022, se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, de corte transversal en los pacientes asistidos en el periodo de estudio. En la investigación fueron incluidos 34 pacientes, los datos se recolectaron mediante un formulario con entrevista al paciente y estudios paraclínicos; tras el análisis se evidenció que el sexo femenino con 21 casos (61.7%) predominio con mayor afección del mismo entre la quinta y sexta década de la vida. Los tipos de enfermedad de células falciformes fueron hemoglobinopatía SS (76.5%), hemoglobinopatía T-talasemia (20.6%), hemoglobinopatía SC (2.9%). Los factores de riesgo asociados más frecuentes fueron tener HB menor de 7 gr/dl (20.6 %), más de 5 crisis en el último año (14.7%), HBF menor de 2 gr/dl (8.8%). En la evaluación de oftalmología se reportaron pacientes sin hallazgos (35.5%), retinopatía no proliferativa (61.8%) y proliferativa (2.9%), de los casos de retinopatía no proliferativa eran pacientes HBSS (50%), HBS-Talasemia (8.8%) y HBSC (2.9%). Conclusión: la retinopatía falcemia aumenta su incidencia directamente proporcional a la edad e independiente del sexo.

**Palabras Clave:** Falcemia, Drepanocitosis, Retina, Retinopatía.

## **ABSTRACT**

In order to determine the presence of retinopathy in patients with sickle cell disease at the Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, November 2021 - April 2022, a descriptive, prospective, cross-sectional study was carried out in patients assisted in the period of study. In the research form, 34 patients were included, the data was collected through a form with patient interview and paraclinical studies were carried out; After the analysis, it was evidenced that the female sex with 21 cases (61.7%) predominated with greater affection of the same between the fifth and sixth decade of life. The types of sickle cell disease were hemoglobinopathy SS (76.5%), hemoglobinopathy T-thalassemia (20.6%), hemoglobinopathy SC (2.9%). The most frequent associated risk factors were having HB less than 7 gr/dl (20.6%), more than 5 crises in the last year (14.7%), HBF less than 2 gr/dl (8.8%). In the ophthalmology evaluation, patients without determination (35.5%), non-proliferative (61.8%) and proliferative retinopathy (2.9%) were reported, of the cases of non-proliferative retinopathy were HBSS patients (50%), HBS-Thalassemia (8.8%) and HBSC (2.9%). Conclusion: falcemia retinopathy increases its incidence directly proportional to age and independent of sex.

**Keywords:** Falcemia, Sickle cell disease, Retina, Retinopathy.

## I. INTRODUCCIÓN

La hemoglobina es una proteína fijadora de oxígeno en los eritrocitos, encargada de su transporte a los tejidos; estructuralmente es un tetrámero formado por 4 cadenas de globinas y 1 grupo hemo, encontrándose en cada subunidad un ion de hierro en forma ferrosa, que será el responsable de la unión al oxígeno(1).

La producción normal de hemoglobina depende de genes Alfa y Beta, dos genes Beta y cuatro genes Alfa que codifican la síntesis de tres fracciones de hemoglobina, la hemoglobina A<sub>1</sub> ( $\alpha_2\beta_2$ ) representa aproximadamente el 96 por ciento, hemoglobina A<sub>2</sub> ( $\alpha_2\delta_2$ ) que constituye menos del 2,5 por ciento y hemoglobina F ( $\alpha_2\gamma_2$ ), que representa menos del 1,5 por ciento de la Hb total del individuo adulto normal(2,3).

Las alteraciones de la síntesis de la globina pueden dividirse en cuantitativas y/o cualitativas, siendo las primeras los síndromes talasémicos, y las segundas las hemoglobinopatías estructurales, dentro de las cuales se encuentra la enfermedad de células falciformes como entidad clínica de gran frecuencia. Hay que destacar que, dentro de estos trastornos también se encuentran las hemoglobinopatías talasémicas donde coexisten ambos trastornos y, los síndromes de persistencia de hemoglobina fetal(4).

Millones de personas en todo el mundo padecen enfermedad de células falciformes, reportándose mayor incidencia en África, América Central, Sur América, El Caribe, Mediterráneo e India. La enfermedad es predominante en individuos de raza negra; de las formas clínicas conocidas la HbSS y la HbS $\beta$ 0 representan las variedades con mayor gravedad clínica, la HbSC y HbS $\beta$ + presentan manifestaciones clínicas más leves, pero no están exentas de presentar complicaciones(5).

Se estima que la incidencia anual de recién nacidos con enfermedad de células falciformes es de 6000 recién nacidos/año en Latinoamérica. En New York en el periodo 2000-2008 se reportaron 1,916 recién nacidos con enfermedad de células falciformes, de los cuales 12 por ciento eran hispanos,

de los hispanos 64.5 por ciento tenían madres extranjeras de las cuales 2/3 eran dominicanas(6).

Las crisis vaso-oclusivas e hiperhemolíticas son las dos complicaciones más frecuentes. Las manifestaciones oculares, por lo general asintomáticas, van desde el signo de la drepanocitosis conjuntival, atrofia del iris, cambios en la coroides, el disco óptico y la retina, siendo las neovascularizaciones de la retina las que afectan la calidad de vida. La retinopatía de células falciformes se observa en aproximadamente 42 por ciento de los pacientes con enfermedad de células falciformes durante la segunda década de la vida, la retinopatía proliferativa contribuye a la pérdida y discapacidad visual en el 10-20 por ciento de los casos(7).

La retinopatía es la complicación ocular más frecuente en pacientes con enfermedad de células falciformes, suele ser asintomática durante el inicio de su cuadro evolutivo que inicia con una retinopatía no proliferativa, y luego con retinopatía proliferativa, esta última es la complicación más grave. Según se informa, se observa en el 0,5 por ciento en HBSS, y 2,5 por ciento de los pacientes con HBSC(8).

La retinopatía proliferativa tiene mayor prevalencia a mayor edad, dentro de los factores de riesgo descritos se encuentran: edad avanzada, el sexo masculino, antecedentes de secuestro esplénico o esplenectomía, fenotipo grave de la enfermedad definido por las crisis de dolor múltiples previas o los niveles más bajos de hemoglobina o hemoglobina fetal (HbF); en los pacientes con HBSC se describen también la afección pulmonar, la sordera o tinitus, VCM alto en hombres, recuento bajo de plaquetas y alto de reticulocitos (9).

Los exámenes oftalmológicos periódicos iniciando a los 12 años de edad están recomendados para la identificación de lesiones retinianas para minimizar el riesgo de retinopatía que amenace la visión(10). En la actualidad las modalidades de imágenes sensibles, como la angiografía con fluorescencia de campo ultra amplio, la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral, esta última proporciona una vista no invasiva de las capas vasculares de la retina que antes no se podían obtener en imágenes y se

pueden cuantificar para análisis comparativos o prospectivos. La angiografía proporciona una vista más completa de la retina periférica que las técnicas de imagen tradicionales. El uso de estas técnicas para el cribado identifica una prevalencia de 10 por ciento, y resalta el diagnóstico en niños que con los estudios convencionales no presentaban hallazgo(9).

La terapia innovadora de la actualidad incluye la inyección intravítrea de un factor de crecimiento endotelial anti vascular (Ranibizumab, Aflibercept) que parece comparativamente seguro y eficiente, y puede combinarse con fotocoagulación con láser para la retinopatía proliferativa. El efecto de fotocoagulación no conduce significativamente a la regresión de la retinopatía avanzada, aunque ayuda a evitar hemorragias y pérdida de visión(11).

#### I.1. Antecedentes

En el estudio realizado por Aguiar EE(12), sobre las manifestaciones oftalmológicas en pacientes pediátricos mestizos mexicanos con enfermedad drepanocítica, se incluyeron 9 pacientes, con Hb SS 7 niños y Hb AS 2 niños. El 77.7 por ciento presentaron alguna manifestación oftalmológica y el 22.2 por ciento ninguna manifestación. Las manifestaciones encontradas fueron: vasos en coma 77.7 por ciento, atrofia de iris 33.3 por ciento y retinopatía drepanocítica no proliferativa 33.3 por ciento. No se encontraron casos de retinopatía drepanocítica proliferativa.

En el estudio prospectivo realizado por Mumbi BW(13), para evaluar las manifestaciones oculares en pacientes con enfermedad de células falciformes en la Hospital Docente Universitario Lusaka (África), se estudiaron 94 pacientes con edad comprendida entre 6 a 61 años, de los cuales 69.15 por ciento presentaron anomalías oculares. Todos los pacientes tenían HBSS. Se obtuvieron los siguientes resultados en el segmento posterior: 40.43 por ciento tortuosidades venosas, 4.30 por ciento soles negros, 1.08 por ciento racha angioide, 2.15 por ciento retinoesquisis, 1.08 por ciento agujero macular, 1 por ciento desprendimientos de retina. Se observó una relación estadísticamente significativa entre las manifestaciones oculares y la edad mayor a 26 años.

Abo-Zied *et al*(7) realizaron un estudio en EEUU determinando los cambios en la retina y su correlación con los parámetros hematológicos en 30 pacientes con hemoglobinopatía SS, 17 pacientes pertenecieron al sexo femenino y 13 al masculino, siendo las mujeres predominantes en la afección de la retina. Los pacientes presentaron cambios en la agudeza visual relacionado con errores de refracción. No se observó atrofia óptica u oclusión central de la retina. La evaluación del fondo de ojo descartó la presencia de retinopatía proliferativa y se observaron 5 casos de retinopatía no proliferativa. Los pacientes con hemoglobina menor a 7 gr/dL presentaron en su mayoría cambios oculares como ictericia, palidez y cambios vasculares en la conjuntiva, los cambios vasculares fueron de tipo I en forma de coma / sacacorchos, dilataciones lineales anormalmente largas de los vasos. Los principales vasos de la retina presentaron cambios significativos en 29 por ciento, apareciendo dilatados y tortuosos, con mayor afección de las venas que las arterias, en algunos pacientes estas últimas estaban pálidas y estrechas; los vasos periféricos eran tortuosos y algunas veces estaban ocluidos, en otros las arteriolas eran de color blanco, asociadas con revestimiento perivascular, oclusión y tortuosidad. La mayoría de los casos con afectación ocular se encontraban dentro de la tercera década de la vida.

Ghamrawy, MK. *et al* en Egipto(10) estudiaron la frecuencia y tipo de manifestaciones oculares en niños y adultos jóvenes con enfermedad de células falciformes, un total de 40 pacientes fueron evaluados, con edad comprendida entre 2 y 28 años, 26 pacientes tenían HB SS y 14 HB S/ $\beta$  talasemia, fueron sometidos a evaluación de fondo de ojo con dilatación de pupila, y se realizó angiografía fluorescente en los pacientes mayores de 12 años. La frecuencia de lesiones de retina fue de 47.5 por ciento con mayor afección en los pacientes con HBS/ $\beta$  talasemia. La retinopatía proliferativa y no proliferativa se presentó en 32.5 y 27.5 por ciento de los pacientes respectivamente. La oclusión retiniana periférica fue un hallazgo frecuente, el paciente más joven con retinopatía proliferativa tenía 15 años. En los pacientes con retinopatía proliferativa fue más prevalente la esplenectomía, y los pacientes de mayor edad.

## I.2. Justificación

En la actualidad los pacientes con enfermedad de células falciformes presentan mejor sobrevida y nuevas modalidades terapéuticas para mejorar la calidad de vida y disminuir la incidencia de complicaciones. Son pocos los estudios destinados en el país a la evaluación de la retinopatía en pacientes con enfermedad de células falciformes.

La retinopatía en pacientes con enfermedad de células falciformes presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas que pueden llevar a la pérdida de la visión si no se diagnostican y tratan a tiempo. El presente estudio servirá junto con otras evaluaciones realizadas a nivel nacional para poder hacer revisiones a gran escala para establecer el comportamiento de la retinopatía en pacientes con enfermedad de células falciformes dominicanos, a su vez esto servirá para la creación de estrategias de promoción y prevención para evitar complicaciones como la ceguera que afectan la calidad de vida de estos pacientes.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las hemoglobinopatías son afecciones hereditarias, dentro de las que destacan la enfermedad de células falciformes y las talasemias. Aproximadamente el 5 por ciento de la población mundial tiene una mutación en los genes que codifican la globina, casi 300.000 niños/año nacen con estos tipos de afección, siendo la mayoría de los casos, aproximadamente 70 por ciento, enfermedad de células falciformes. Estas enfermedades exigen un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno para evitar las altas tasas de morbilidad y mortalidad(14).

Se estima que la incidencia anual de falcemia es de 6000 recién nacidos/año en Latinoamérica(6), se estima que más del 80 por ciento de los 300.000 bebés que nacen con una enfermedad hereditaria grave de la hemoglobina son de países de ingresos bajos o medianos, por lo que esta condición tiene importante consideración en las medidas empleadas para reducir la mortalidad infantil, las políticas de salud aplicadas en la actualidad han mejorado la sobrevivencia debido al diagnóstico y el tratamiento oportuno(15).

En la República Dominicana(16) estudios piloto en maternidades, estiman una frecuencia entre 7 a 10 por ciento de incidencia de hemoglobinopatía S en recién nacidos. Esta enfermedad afecta a más de 100.000 estadounidenses, en New York en 2000-2008 se reportaron 1,916 recién nacidos con enfermedad de células falciformes, de los cuales 12 por ciento eran hispanos, de los hispanos 64.5 por ciento tenían madres extranjeras de las cuales 2/3 eran dominicanas(6). La afección multisistémica sino se realiza tratamiento adecuado, se asocia a disminución en la calidad y esperanza de vida(17). La prevalencia de retinopatía pacientes estadounidenses con enfermedad de células falciformes es de aproximadamente 15-20 por ciento en genotipo SS y 33-40 por ciento en genotipo SC, siendo la retinopatía proliferativa más frecuente en estos últimos con un 33 por ciento de casos. Comparado con pacientes HBSS que tienen una incidencia del 3 por ciento; la incidencia de

retinopatía aumenta con la edad, presentado en la segunda y tercera década de la vida en pacientes SS y entre la primera y tercera década en SC(11).

Se estudiarán los pacientes con enfermedad de células falciformes, tomando en cuenta las variables, edad, sexo, patrón electroforético, factores de riesgo de retinopatía y grados de retinopatía en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, se elige este centro ya que es un centro de referencia con pacientes con diagnóstico de enfermedad de células falciformes y unos de los lugares que cuenta con servicio de hematología y oftalmología.

Es debido al aumento en la sobrevida de los pacientes con enfermedad de células falciformes y la necesidad de mejorar su calidad de vida que nos formulamos la siguiente interrogante: ¿Cuál es la frecuencia de retinopatía en pacientes con enfermedad de células falciformes en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, noviembre 2021 – abril 2022?

### **III. OBJETIVOS**

#### III.1. General

- Determinar la presencia de retinopatía en pacientes con enfermedad de células falciformes en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, noviembre 2021 – abril 2022.

#### III.2. Específicos.

1. Identificar el sexo y edad de los pacientes con enfermedad de células falciformes.
2. Especificar el patrón electroforético de los pacientes con enfermedad de células falciformes.
3. Indicar los factores de riesgo para retinopatía de los pacientes con enfermedad de células falciformes.
4. Categorizar los pacientes con enfermedad de células falciformes según el tipo de retinopatía.
5. Relacionar de tipo de enfermedad de células falciformes y retinopatía.
6. Relacionar sexo y edad con el tipo de retinopatía en los pacientes con enfermedad de células falciformes.

## IV. MARCO TEÓRICO

### IV.1. Hemoglobinas humanas

Los glóbulos rojos representan los elementos formes más números en la sangre periférica, poseen una vida media de 120 días cuando su estructura y composición es normal. Estructuralmente es un disco bicóncavo con medidas de  $7\mu$  de diámetro, se considera un corpúsculo ya que no posee núcleo, lo cual lo hace incapaz de dividirse, tampoco posee mitocondrias o ribosomas, ADN o ARN. El metabolismo del eritrocito se produce por vía anaerobio, no posee mitocondrias por lo tanto no obtiene energía a partir del ciclo de Krebs, tampoco posee sistema de transporte de electrones. Es una célula compleja y metabólicamente activa; se encuentra expuesta a estrés y por tanto a cambios metabólicos y estructurales que pueden afectar su integridad, esta última depende de la interacción de tres estructuras: hemoglobina, membrana eritrocitaria y elementos solubles intracelulares(18,19).

#### IV.1.1. Propiedades de las hemoglobinas humanas

##### IV.1.1.1. Estructura de la hemoglobina

La hemoglobina humana es una estructura proteica con capacidad de unión al oxígeno en los eritrocitos, sirviendo como medio de transporte para el mismo desde los pulmones a los tejidos. Una molécula de hemoglobina es una estructura tetramérica formada por 4 cadenas polipeptídicas de globina, cada una de las cuales posee un grupo hemo, cada grupo hemo está conformado esta da por un anillo de protoporfirina orgánica y un ion ferroso ( $Fe^{2+}$ ). El grupo hemo de la molécula de hemoglobina es el sitio de unión del oxígeno, al cual puede unirse con diversa afinidad para permitir su transporte y liberación. (1)

#### IV.1.2. Función de la hemoglobina

La hemoglobina tiene múltiples funciones(20):

- Transporte de oxígeno desde los pulmones a los tejidos, principalmente para facilitar la fosforilación oxidativa en las mitocondrias.
- Transporte de dióxido de carbono de los tejidos a los pulmones como carbaminohemoglobina.
- Amortiguación de los iones de hidrógeno formados en el eritrocito a partir de la conversión de dióxido de carbono en bicarbonato.
- Metabolismo del óxido nítrico.

Transporte de oxígeno. El oxígeno se une de forma reversible al hemo, por lo que cada molécula de hemoglobina puede transportar hasta cuatro moléculas de oxígeno. La hemoglobina es una proteína alostérica; la unión de oxígeno a un grupo hemo aumenta la afinidad por el oxígeno dentro de los grupos hemo restantes, esto significa que la oxihemoglobina tiene una estructura cuaternaria sustancialmente diferente a la de la desoxihemoglobina. Cuando una molécula de oxígeno se une al hemo, atrae el ion  $Fe^{2+}$  hacia el plano del anillo de protoporfirina, aplanando ligeramente el anillo y cambiando así su forma. Este pequeño movimiento dentro del centro de la cadena de globina se transmite a la superficie de la molécula. Las interacciones iónicas que mantienen unidas las cuatro cadenas de globina se distraen y, a medida que se vuelven a formar en una posición diferente, se altera la estructura cuaternaria, lo que aumenta la afinidad de unión de oxígeno de las otras cadenas de globina(20).

En cada cadena de globina, la molécula de hemo está ubicada en un surco profundo en el lado de la molécula de globina. La forma del surco lo determina la facilidad con que una molécula de oxígeno puede acceder a su sitio de unión.

En la hemoglobina completamente desoxigenada, la estructura cuaternaria de la molécula se describe como la forma "T" o "tensa" en la que las grietas son pequeñas, lo que dificulta que el oxígeno acceda al hemo. A medida que cada oxígeno sucesivo se une a la molécula, los cambios estructurales descritos anteriormente dan como resultado que la molécula se relaje, agrandando la grieta en las cadenas adyacentes de globina con lo cual aumenta su afinidad por el oxígeno. Cuando está completamente oxigenada con cuatro moléculas de oxígeno, la hemoglobina alcanza su estructura cuaternaria o relajada (20).

La afinidad por el oxígeno de la hemoglobina se caracteriza por  $p_{50}$ , presión parcial de oxígeno requerida para saturar la hemoglobina en un 50%. En general,  $p_{50}$  depende de la estructura cuaternaria de la molécula de hemoglobina, el pH, la temperatura y la concentración de 2,3 difosfoglicerato (2,3-DPG), un regulador alostérico.  $p_{50}$  de HbA en presencia de una cantidad equimolar de 2,3-DPG a 37 °C es de 26,6 mmHg con un coeficiente de Hill  $n = 2,5$ , que mide las interacciones hemo-hem entre tetrámeros. Para las variantes de hemoglobina, una disminución de  $p_{50}$  indica un aumento de la afinidad por el oxígeno, mientras que un aumento de  $p_{50}$  implica una disminución de la afinidad por el oxígeno. Se observó que  $p_{50}$  y  $n$  para HbS eran 27,3 mmHg y 3,0, respectivamente. En comparación con los voluntarios sanos, los glóbulos rojos en la enfermedad de células falciformes tienen una afinidad por el oxígeno reducida. A esta disminución de la afinidad por el oxígeno contribuye, al menos en parte, el aumento de la concentración intracelular de 2,3-DPG, que es un mecanismo compensatorio comúnmente observado en todas las formas de anemia para facilitar la liberación de oxígeno en los tejidos. Tanto  $p_{50}$  como la concentración de 2,3-DPG varían ampliamente en pacientes con anemia de células falciformes. Esto, a su vez, contribuye a la disminución de la solubilidad de la HbS y, posteriormente, a la falciformación de los glóbulos rojos en condiciones hipóxicas(21).

La hemoglobina tiene un importante papel en el transporte de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>). El dióxido de carbono se transporta en la sangre en tres formas: como bicarbonato, como compuestos carbamino y en solución; un aproximado

de 80 por ciento del CO<sub>2</sub> sanguíneo se encuentra en forma de iones de bicarbonato. A medida que pasa a través de un capilar sistémico, la Pco<sub>2</sub> dentro de un eritrocito aumenta progresivamente y se forma bicarbonato, una reacción que es facilitada por la enzima anhidrasa carbónica. Algunos de los iones de hidrógeno formados por esta reacción son amortiguados por la hemoglobina, mientras que el resto son transportados activamente desde la célula por una proteína transportadora unida a la membrana llamada Banda 3. Esta proteína de intercambio iónico importa simultáneamente un ion cloruro para mantener la neutralidad electroquímica. Este intercambio se conoce como el efecto hamburguesa o el cambio de cloruro(21).

#### IV.1.3. Genética y biosíntesis de la hemoglobina humana

La hemoglobina se compone de dos componentes, el grupo hemo y la globina. La biosíntesis de las cadenas de globinas ocurre en el citoplasma de los hematíes, luego de un proceso de transcripción/transducción de señales genéticas; hoy en día se sabe que la presencia del grupo hemo induce la transcripción del gen de la globina. Los genes implicados en la biosíntesis de los distintos tipos de globinas, se encuentran en el cromosoma 16 para los genes alfa y en el cromosoma 11 los genes Beta. El hemo se sintetiza en dos compartimentos celulares, en el citosol y en las mitocondrias de los eritrocitos; es el resultado de la unión de glicina y Succinil coA que luego se une a un anillo de protoporfirina IX; el paso final es la incorporación de hierro en forma ferrosa (Fe<sup>2+</sup>), siendo el resultado final la molécula Hemo. (1)

En el desarrollo de la vida humana se producen diversos tipos de hemoglobina, que estarán presentes o ausentes, en mayor o menor porcentaje de acuerdo al momento de desarrollo en que se encuentre el organismo. La hemoglobina fetal está presente durante el embarazo, está constituida por 2 subunidades de globinas Gamma y Alfa; es una hemoglobina con más afinidad por el oxígeno que la hemoglobina del Adulto (HbA), permitiendo así buen suministro de oxígeno en la circulación feto placentaria. Los niveles de esta hemoglobina comienzan a disminuir luego del nacimiento, hasta alcanzar

niveles de 2 a 3 por ciento en la composición de las hemoglobinas del adulto. La hemoglobina A representa 95 a 98 por ciento en el adulto, estructuralmente compuesta por pares de subunidades de alfa y beta; la hemoglobina A2 es menos común, se compone de dos subunidades alfa y dos deltas, representa de 1 a 2 % de la hemoglobina total en adultos. (1)

Como mencionamos anterior la síntesis del grupo Hemo se realiza en la mitocondria y en el citosol, a través de múltiples enzimas, los pasos de la síntesis ocurren de la manera siguientes(1):

- El ácido aminolevulínico sintasa une la glicina y la succinil coA para formar ALA (Mitocondrias). Este proceso ocurre a nivel mitocondrial.
- La ALA deshidratasa toma dos moléculas de ALA y produce porfobilinógeno (PBG).
- La porfobilinógeno desaminasa toma cuatro moléculas de PBG y produce hidroximetilbilano.
- La uroporfirinógeno III cosintasa toma hidroximetilbilano y produce uroporfirinógeno III.
- La uroporfirinógeno descarboxilasa toma el uroporfirinógeno III y produce el coproporfirinógeno III.
- Luego a nivel mitocondrial ocurren los 3 siguientes pasos: el coproporfirinógeno III se transforma en protoporfirinógeno IX mediante la coproporfirinógeno oxidasa, la protoporfirinógeno oxidasa convierte el protoporfirinógeno IX en protoporfirina IX, y último paso de la síntesis de hemo es la adición de Fe a la protoporfirina IX por ferroquelatasa, produciendo una molécula de hemo.

#### IV.1.4. Clasificación de las hemoglobinopatías

Las hemoglobinopatías son trastornos genéticos de las hemoglobinas, que se pueden dividir en trastornos estructurales, talasemias, hemoglobinopatía talasémicas y persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal. La clasificación se hace la siguiente manera(22):

- Estructurales:
  - Disminución solubilidad ej. (HbS; HbC; HbO-Arab; HbD-Punjab; HbI)
  - Disminución estabilidad con precipitación intraeritrocitaria de Hb (Hb inestable). Ejemplo: Hb-Köln; HbZurich; Hb-Fannin-Lubbock.
  - Alteración función afinidad Hb por O<sub>2</sub>. (Hb funcionales) o por transformación. Ejemplo: Aumentada (Hb-Chesapeake), Disminuida (Hb-Kansas), Metahemoglobinas (HbM-Boston, HbM-Iwate; HbM-Saskatoon)
  
- Síndromes de talasemia:
  - Talasemias  $\alpha$ .
  - Talasemias  $\beta$ .
  - Resto de talasemias.
  
- Hemoglobina talasémicas: Hb estructuralmente anormal asociada con la herencia de un fenotipo talasémico:
  - S-Talasemia
  - D-Talasemia
  - C-Talasemia
  
- Persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal.

##### IV.1.4.1. Enfermedad de Células Falciformes

La enfermedad de células falciformes, también conocida como drepanocitosis es la hemoglobinopatía estructural más prevalente a nivel

mundial, se hereda de autosómica recesiva. Esta hemoglobinopatía es resultado de una sustitución en la cadena beta de la globina de ácido glutámico por valina, cuyo producto, denominado hemoglobina S, es menos soluble que las hemoglobinas del adulto normal. Es una enfermedad heterogénea, dentro del término drepanocitosis se incluyen pacientes con hemoglobina S en homocigosis (HbSS) o coheredado con una mutación en el otro alelo de la beta globina, por ejemplo, hemoglobina C, hemoglobina E, talasemia (alfa o Beta), etc. (1)

La enfermedad de células falciformes es una variante genética de la hemoglobina humana, donde se produce una mutación sin sentido, que conlleva a la sustitución de ácido glutámico por valina en la sexta posición de la cadena de globina  $\beta$ , lo cual cambia la molécula de hemoglobina a una estructura hidrofóbica; molecularmente el cambio que se produce es de un nucleótido, AA o GAG (codones de ácido glutámico), a GUA o GUG, (codones de valina) (21). Este cambio a un aminoácido con características hidrófoba hace de la molécula de hemoglobina menos soluble y esto favorece la polimerización en condiciones de bajas presiones parciales de oxígeno, con formación de cuerpos tactoides y la consiguiente falciformación de los hematíes(21). La presencia de las células en hoz a nivel de microcirculación produce fenómenos vaso-oclusivos y cuadros de hemolisis, responsables de las principales complicaciones de la enfermedad, entre las que se encuentra el síndrome torácico agudo, ictus, crisis de dolor o vaso-oclusivas, hipoesplenismo, retinopatía(23).

#### IV.1.4. 1. 1. Epidemiología

La enfermedad de células falciformes o drepanocitosis es la hemoglobinopatía estructural de herencia autosómica recesiva más prevalente a nivel mundial(23), se encuentra entre los trastornos monogénicos graves más comunes; tres cuartas partes de los nacimientos afectados por la enfermedad de células falciformes ocurren en el África subsahariana, existe una gran

variación en la distribución geográfica por la globalización y la migración internacionales(24).

Estimaciones recientes sugieren que 2 a 3 millones de estadounidenses y 1 a 2 millones de brasileños son portadores del rasgo drepanocítico. La alteración genética que produce la enfermedad de células falciformes se promulgó en las poblaciones latinas (hispanas) del hemisferio occidental principalmente a través de la trata transatlántica de esclavos, que finalizó en el siglo XIX. El mayor número de africanos llevados por la fuerza a las Américas se distribuyó a los EE. UU., Brasil y el Caribe. Se prevé que la continua migración de la población fuera del continente africano aumente estas cifras. Estas tendencias subrayan la dinámica humana, más que la presión de la malaria, que afecta la distribución del gen falciforme entre las Américas(24).

El estado de Nueva York informó el mayor número de recién nacidos con SCD: 1916 entre 2000 y 2008, de los cuales el 12 % eran hispanos (definidos como de madre hispana). De estos recién nacidos hispanos, el 64,5 por ciento tenían madres nacidas en el extranjero, con casi dos tercios de la República Dominicana, alrededor del 30 por ciento de América Central y el 4 % de Puerto Rico. Los estados con poblaciones latinas considerables con enfermedad de células falciformes también incluyen California, Florida y Texas. Las bajas tasas de enfermedad de células falciformes y rasgo falciforme en los recién nacidos estadounidenses de ascendencia mexicana son consistentes con las bajas tasas de prevalencia reportadas en México. Los nacimientos en Puerto Rico afectados por enfermedad de células falciformes contribuyen con menos de 10 por año a la población de los EE. UU(24).

#### IV. 1.4. 1. 2. Clasificación y Manifestaciones clínicas

La enfermedad de células falciformes es un término para un grupo heterogéneo de condiciones que resultan de la herencia de la hemoglobina S en una concentración mayor al 50 por ciento. La forma más prevalente es la

HbSS con homocigosidad para el alelo S en el gen de la globina  $\beta$ . Los síndromes variantes incluyen hemoglobinopatías en las que la mutación falciforme en el gen de la globina  $\beta$  se hereda en combinación con otra mutación del gen de la globina  $\beta$  (enfermedad de células falciformes heterocigota compuesta), como la hemoglobina C (HbSC), la segunda forma más común de células falciformes. enfermedad, hemoglobina D (HbSD), hemoglobina E (HbSE) o diversas formas con una mutación de  $\beta$ -talasemia (HbS $\beta$ 0 o HbS $\beta$ +talasemia)(25).

Los síntomas de la enfermedad de células falciformes comienzan antes del año de edad, con anemia hemolítica crónica y trastornos del desarrollo. Los principales problemas son las crisis de dolor (vaso-oclusivas) que pueden afectar la espalda, las extremidades, el tórax, el abdomen y el sistema nervioso central. Los pacientes también son peligrosamente susceptibles a la infección, en particular por Neumococos, *Haemophilus*, *Salmonella*, *Klebsiellae* Y *Mycoplasmae*. La sepsis, la osteomielitis y los episodios meníngeos, a veces con afectación cardíaca, suelen provocar la muerte. Las crisis de secuestro esplénico, el síndrome torácico agudo y los accidentes cerebrovasculares también son fatales en más de unos pocos casos. Estos problemas causan daños graves en los órganos(24).

#### IV.1. 4. 1. 2. Diagnóstico

El diagnóstico de las hemoglobinopatías se basa en la detección de la HbS en relación con la Hemoglobina A y la Hemoglobina F. Los métodos más utilizados son la electroforesis en gel o capilar, la cromatografía líquida de alta presión, el enfoque isoeléctrico y enfoques moleculares como la PCR. En muchos entornos africanos, la prueba de solubilidad falciforme (Sicklelex) es la única técnica disponible, pero esta prueba no puede distinguir la enfermedad de células falciformes del rasgo drepanocítico (HbAS). Recientemente, sin embargo, se han desarrollado métodos de diagnóstico prometedores para la determinación rápida y confiable de las fracciones de hemoglobina en el punto

de atención en entornos de bajos recursos, como HemoTypeSC™ y Sickle SCAN™.(25)

#### IV. 1. 5. Retinopatía en Enfermedad de Células Falciformes

La retinopatía es la manifestación más grave y que amenaza la visión de la enfermedad de células falciformes, esta se clasifica en no proliferativa o retinopatía proliferativa) (8).

##### IV. 1. 5. 1. Epidemiología

La prevalencia de la retinopatía proliferativa es mayor en el genotipo HbSC en comparación con la enfermedad de células falciformes homocigota, con incidencias notificadas del 33 por ciento y el 14 por ciento, respectivamente. La investigación actual aún no ha podido explicar la razón de esta profunda discrepancia. La prevalencia máxima de retinopatía proliferativa en pacientes con HbSS ocurre entre los 25 y los 39 años, mientras que en el genotipo HbSC ocurre entre los 15 y los 24 años en hombres y entre los 20 y los 39 años en mujeres. Ni el sexo ni la presencia de manifestaciones sistémicas son predictivos de la prevalencia o la edad de aparición de la retinopatía(25).

En el estudio realizado por Downes SM *et al.* (26) en Jamaica para Describir la incidencia, prevalencia e historia natural de la retinopatía falciforme proliferativa, el estudio fue longitudinal prospectivo durante 20 años. La evaluación de recién nacidos de 100 000 partos consecutivos entre 1973 y 1981 identificó a 315 niños con enfermedad de células falciformes homocigota y 201 con enfermedad de hemoglobina SC. A la edad de 5 años, 307 pacientes con SS y 166 pacientes con SC estaban vivos y vivían en Jamaica y fueron reclutados para este estudio. En la última revisión realizada en enero de 2000, la retinopatía falcémica proliferativa se había desarrollado en 59 pacientes (14 SS, 45 SC), unilateralmente en 36 pacientes y bilateralmente en 23. La incidencia aumentó con la edad en ambos genotipos, con tasas brutas de incidencia anual de 0,5 casos. La prevalencia fue mayor en la enfermedad SC,

y para las edades de 24 a 26 años, la PSR había ocurrido en el 43 % de los sujetos con enfermedad SC y en el 14 % de los sujetos con enfermedad SS. La pérdida visual irreparable ocurrió en solo 1 de 82 ojos afectados por retinopatía falcémica proliferativa, y 1 requirió cirugía de desprendimiento y recuperó la agudeza visual normal(26).

Saidkasimova *et al.* (27) realizaron un estudio en Londres para determinar los factores de riesgo para la discapacidad visual en pacientes con células falciformes 4 décadas después de los estudios seminales de Goldberg. En total, se incluyeron 182 ojos de 182 pacientes, edad media  $37,2 \pm 12,8$  años. Las mujeres eran significativamente mayores que los hombres, edad media 38, frente a 34,2. No hubo diferencia en la edad media de cada grupo de genotipos. Los factores de riesgo para la retinopatía falciforme proliferativa que amenazan la vista fueron la edad mayor de 35 años y el genotipo HbSC. Aunque la discapacidad visual se relacionó con la presencia de PSR que amenaza la visión, no se relacionó con el genotipo de hemoglobina.

Osafo-Kwaako *et al.*(28) en Kenya realizaron un estudio para determinar la magnitud y el patrón de las manifestaciones oculares en la enfermedad de células falciformes en el Hospital Korle-bu. Se incluyeron un total de 201 pacientes con enfermedad de células falciformes (67 hombres y 134 mujeres), incluidos 114 sujetos con genotipo HbSS, de 6 a 58 años de edad, con una media de 19,26, y 87 con genotipo HbSC, de 6 a 65 años de edad, con una media de 31,4. Se encontró discapacidad visual en el 5,6 por ciento de los ojos. Los hallazgos de retinopatía falcémica no proliferativa fueron un 8 por ciento aumento de la tortuosidad de los principales vasos retinianos, 51 por ciento retina periférica pálida, Hemorragia en parche salmón 8 por ciento, Signo de rayos de sol negros 33 por ciento, Estrías angioides 12 por ciento, oclusión de la vena central de la retina 1 por ciento. Algunos hallazgos de este estudio difieren por el realizado por Obikili AG 1, Oji EO, Onwukeme KE, en Nigeria(29) para determinar los hallazgos oculares en la enfermedad de células falciformes homocigotas; Se realizaron exámenes oftalmológicos en 78 pacientes homocigóticos de células falciformes (Hb SS), de 4 a 42 años de edad. El la palidez retiniana presente en el 62,8 por ciento de los casos fue el signo

retiniano más frecuente y en el 56,3 por ciento de los casos se asoció a enfermedad de los vasos retinianos periféricos. Manchas de color salmón (6,4 %), manchas iridiscentes (10,3 %), áreas marrones moteadas (16,7 %) y rayos de sol negros (7,7 %) se observaron desde los 10 años de edad, pero mostraron una tendencia ascendente con la edad. La enfermedad de los vasos retinianos periféricos presente en el 52,5 por ciento de los casos fue el segundo signo retiniano más común y, con la excepción de la oclusión arteriolar, no mostró predilección por el sexo, sino una tendencia ascendente con la edad. Las anastomosis arteriovenosas (7,7 %), las hemorragias vítreas y los velos (3,8 %) fueron los únicos signos proliferativos graves observados. No hubo casos de neovascularización retiniana, desprendimiento de retina ni estrías angioide, y los polos posteriores eran normales. Los signos retinales estaban presentes desde los 8 años de edad y mostraban una tendencia ascendente con la edad.

Hassan *et al.* (30) realizaron un estudio en pacientes egipcios para evaluar las manifestaciones oculares y detectar la frecuencia de retinopatía en pacientes con enfermedad de células falciformes. Fue un estudio transversal en 32 pacientes. Eran 22 varones y 10 mujeres con una edad media de 12 años. Se realizaron investigaciones de rutina, así como exámenes oftalmológicos que incluyeron agudeza visual, angiografía con fluoresceína y tomografía de coherencia óptica. Se Encontraron que 8 pacientes (25%) padecían retinopatía proliferativa, 10 pacientes (31%) presentaban venas retinianas tortuosas, mientras que 14 pacientes (44%) eran normales. Todos los pacientes mostraron adelgazamiento macular en el examen de tomografía de coherencia óptica. Se concluyó que la frecuencia de retinopatía en pacientes con enfermedad de células falciformes es mayor a la esperada y fue mayor en pacientes que iniciaron la transfusión a una edad más avanzada.

#### IV.1.5.2. Fisiopatología y Factores de Riesgo

En la enfermedad de células falciformes, la polimerización de la hemoglobina S (HbS) se produce en condiciones de hipoxia, lo que lleva a la agregación de las moléculas rígidas de HbS, lo que daña la membrana de los glóbulos rojos y el citoesqueleto y produce los glóbulos rojos característicos en forma de hoz. Estos glóbulos rojos en forma de hoz son rígidos y menos deformables. Tienen un tiempo de tránsito más prolongado a través de los capilares de la retina y la coroides y una mayor adhesión endotelial, lo que provoca daños en los vasos sanguíneos. Se piensa que el endotelio produce moléculas de adhesión, y también hay liberación de mediadores inflamatorios, todos los cuales producen oclusión vascular. Los episodios vaso-oclusivos repetidos presumiblemente conducen a la producción de factores angiogénicos como el factor de crecimiento del endotelio vascular y el factor de crecimiento de fibroblastos, que posteriormente dan lugar a la retinopatía proliferativa. Otros factores que se asocia al daño ocular son: la eritropoyesis ineficiente, la sobrecarga de hierro debido a transfusiones repetidas y quelantes de hierro(8).

Las hemorragias en parche de salmón son causadas por la oclusión repentina y la ruptura de una arteriola de tamaño mediano por glóbulos rojos falciformes. La hemorragia se localiza entre las capas de la retina y la membrana limitante interna, con el tiempo, el color cambia de rojo brillante a naranja y luego a amarillo o blanco. En última instancia, el parche de salmón se resuelve, dando lugar a un área de la retina atrófica o una cicatriz o una cavidad de esquisis que contiene manchas iridiscentes. Se cree que una mancha iridiscente representa macrófagos cargados de hemosiderina que son un remanente de la absorción de la hemorragia. Los rayos solares negros son cicatrices coriorretinianas circulares caracterizadas por hipertrofia del epitelio pigmentario de la retina que se produce como respuesta a una hemorragia o una neovascularización coroidea(8).

Todos los signos mencionados anteriormente se ven en la retina periférica, pero se pueden ver ciertos cambios en el polo posterior que incluyen tortuosidad venosa, zona avascular foveal agrandada, adelgazamiento macular, oclusión de la arteria central de la retina, oclusión de arteriolas peri

papilar y perivascular. También se ha informado que los pacientes con hemoglobinopatías talasémicas pueden presentar estrías angioides que se producen probablemente debido a la anemia hemolítica crónica que conduce a la deposición de hierro en la membrana de Bruch y la posterior formación de grietas(8).

Un rasgo característico de la retinopatía falciforme proliferativa es el fenómeno del auto infarto de los abanicos de mar, que se observa hasta en un 20% a 60% de los casos. Es causada por oclusiones vasculares crónicas y repetitivas en los vasos sanguíneos de la gorgonia. Esto puede conducir a la resolución espontánea de la neovascularización sin secuelas(8).

Las arteriolas precapilares están predominantemente involucradas en la oclusión vascular retiniana, más que los capilares y las venas. En la SCD, se cree que estas obstrucciones involucran varios mecanismos, incluida la adhesión endotelial aberrante de los eritrocitos falciformes, la activación de la coagulación, la trombosis de los *vasa vasorum* y la proliferación secundaria de la íntima. La biodisponibilidad reducida del óxido nítrico también causa vasoconstricción, disminución del flujo sanguíneo, activación plaquetaria y aumento de la expresión de endotelina-1, lo que da como resultado una mayor lesión de las arteriolas precapilares(31).

Dentro de los factores de riesgo hematológicos asociados con la retinopatía falcémica proliferativa en la enfermedad SS están una hemoglobina alta en los hombres y una hemoglobina fetal baja en ambos sexos y en la enfermedad SC, un volumen celular medio alto y una hemoglobina fetal baja en las mujeres(32).

#### IV.1.5.3. Manifestaciones y Clasificación

La mayoría de los pacientes con enfermedad de células falciformes son asintomáticos, ya que la retinopatía de células falciformes tiende a afectar la periferia de la retina. Los hallazgos clínicos descritos que se encuentran en la retinopatía no proliferativa incluyen hemorragias en parches de salmón,

manchas iridiscentes y rayos de sol negros, todos los cuales resultan de la oclusión arterial periférica. Estas lesiones no suelen estar asociadas con la pérdida de la visión, ya que ocurren en la periferia. Otros hallazgos incluyen estrías angioides, signo de disco falciforme, signo de depresión retiniana, tortuosidad vascular posterior y retinosquisis. La neovascularización periférica que se observa en la retinopatía proliferativa puede conducir a una pérdida visual grave debido a sus secuelas como hemorragia vítrea y desprendimiento de retina. La escala más utilizada para clasificar los cambios en la retina es la clasificación de Goldberg(8,33).

La clasificación de Goldberg todavía se usa para clasificar la gravedad de la retinopatía (etapas I–V) de la retinopatía, se basa en alteraciones clínicamente significativas de la vasculatura de la retina con progresión de la enfermedad(34). Este esquema de clasificación fue actualizado más tarde por Penman, donde definió de manera más estricta la retinopatía proliferativa como la que requiere la presencia de neovascularización (Goldberg Etapa III–V), hizo más posible la detección temprana y el cribado de la retinopatía. Si bien los hallazgos del examen clínico son esenciales para detectar signos de retinopatía y prevenir la pérdida visual, las nuevas modalidades de diagnóstico por imágenes han hecho más posible la detección y detección temprana de la retinopatía.(33,34):

Etapa I: Oclusión arterial periférica. Esto es causado por la agregación de hemoglobina patológica dentro de los eritrocitos en condiciones tales como hipoxia, acidosis e hiperosmolaridad, lo que conduce a una menor deformabilidad de los eritrocitos, estancamiento del flujo y trombosis.

Etapa II. Anastomosis arteriovenosas periféricas. Representa la etapa inicial de la remodelación vascular que tiene lugar como respuesta a las alteraciones circulatorias que ocurren en la etapa I.

Etapa III. Neovascularización. Esto ocurre en el borde posterior de no perfusión, posiblemente como resultado de la liberación de factores angiogénicos de la retina isquémica periférica. Una apariencia de abanico de mar blanco puede resultar de un auto infarto de la neovascularización. El estadio

III se subdividió posteriormente, con base en un ensayo clínico prospectivo de observación (35 ojos) versus fotocoagulación retiniana (38 ojos)(35), considerando el tamaño del abanico de mar, la hemorragia, la fibrosis y la visibilidad de los vasos en el grado A: plano abanico de mar con fuga < 1 área del disco; grado B: abanico de mar elevado con hemorragia; grado C: abanico de mar elevado con fibrosis parcial; grado D: fibrosis completa en abanico de mar sin vasos bien delimitados; grado E: fibrosis completa en abanico de mar con vasos bien delimitados. Se observaron nueve complicaciones (13%) que solo ocurrieron en ojos no tratados con gorgonia elevada y hemorragia (grado B) o gorgonia completa fibrosada con vasos bien definidos (grado E). El curso clínico no difirió entre los grupos tratados y no tratados con respecto a las gorgonias planas < 1 área del disco (grado A) o gorgonias elevadas con fibrosis parcial (grado C), lo que sugiere que los pacientes con grado A o C pueden observar una nueva clasificación de gorgonias marinas. inicialmente.

IV. Hemorragia vítrea (HV). Esto es comúnmente el resultado del sangrado de las neovascularizaciones.

V. Desprendimiento de retina traccional y desprendimiento de retina regmatógeno. Esto es el resultado de cambios degenerativos en el vítreo sobre las neovascularizaciones con fugas, lo que lleva a la formación y tracción de la membrana.

La retinopatía falciforme proliferativa es la principal causa de pérdida visual en pacientes con enfermedad de células falciformes. Se caracteriza por una neovascularización, que puede ser activa o inactiva y fibrótica. La neovascularización generalmente se limita a la retina periférica y Goldberg ha descrito que con frecuencia se limita a un cuadrante. La neovascularización puede complicarse con hemorragia vítrea y desprendimiento de retina. Goldberg ha definido cinco etapas de la retinopatía falciforme proliferativa(8):

La retinopatía falcemica no proliferativa es frecuente en pacientes con hemoglobinopatía SS. Los hallazgos clínicos incluyen cierre/anastomosis vascular retiniana periférica, hemorragias en parche de salmón, manchas iridiscentes y rayos de sol negros. Los cambios en la retina central consisten

en tortuosidad arteriovenosa, agrandamiento de la zona avascular foveal y oclusiones arteriales. Los eventos oclusivos maculares bilaterales pueden presentarse con defectos del campo binasal(34).

Las manifestaciones de la retinopatía falcemica proliferativa se manifiesta con mayor frecuencia en pacientes con HbSC que en otros genotipos, y se produce algún grado de pérdida visual en el 5-20 por ciento de los ojos. Se asocia con el adelgazamiento de las capas retinales maculares temporales causado por la maculopatía media paracentral aguda, que resulta de las oclusiones de los plexos capilares superficiales y profundos(34).

El sello distintivo en los pacientes con retinopatía falcemica proliferativa es la configuración en abanico de mar que ocurre cuando la neovascularización crece anteriormente desde la retina vascularizada a la avascular. Estas estructuras tienen una alta propensión a la regresión (20-60 por ciento) por autoinfarto(34).

#### IV. 1. 5. 4. Métodos diagnósticos

En la actualidad existen técnicas para la evaluación de la retina que permiten un mejor estudio de la cámara posterior, estos incluyen la angiografía con fluoresceína de campo ultra ancho, la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral y la angiografía por tomografía de coherencia óptica. La Angiografía con fluoresceína de campo ultra amplio ha servido como el estándar de oro para el diagnóstico de retinopatía proliferativa durante más de 40 años, esta permite la observación de áreas de acumulación de colorante, fugas y tinción, así como la visualización dinámica del flujo sanguíneo. Esto permite la documentación de los cambios de la retinopatía de células falciformes en la periferia y la clasificación adecuada en la escala de Goldberg(33).

La Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) de dominio espectral y angiografía OCT SD-OCT es una modalidad de imagen no invasiva que utiliza la luz reflejada para producir imágenes transversales y frontales casi

histológicas de la retina. Puede resaltar áreas de pérdida de fotorreceptores, cambios en la capa de fibras nerviosas y adelgazamiento o engrosamiento de la retina en respuesta a lesiones isquémicas y neovascularización. El uso de SD-OCT en el diagnóstico temprano y la detección de retinopatía podría ser útil debido a la asociación entre adelgazamiento macular y retinopatía proliferativa. Aunque la etiología detrás del adelgazamiento macular en pacientes con retinopatía proliferativa no se comprende por completo, los estudios han sugerido que podría deberse a la isquemia del plexo capilar profundo. Es probable que la OCT-A sea más sensible para detectar áreas tempranas de isquemia macular en comparación con la AF tradicional.(33)

#### IV. 1. 5. 5. Tratamiento y Pronóstico

La intervención terapéutica generalmente se recomienda en casos de enfermedad proliferativa bilateral, hemorragia espontánea, grandes frondas neovasculares elevadas y rápido crecimiento de la neovascularización. La fotocoagulación con láser ayuda a evitar la hemorragia y la pérdida de visión, sin embargo, no conduce significativamente a la regresión de la retinopatía proliferativa avanzada. La terapia innovadora incluye la inyección intravítrea de un factor de crecimiento endotelial antivascular que parece comparativamente seguro y eficaz (25).

## V. OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

| Variable   | Concepto  | Dimensión                              | Indicador   | Escala   |
|--|---|--|---|----------|
| Características Demográficas   | Son elementos que identifican a una población en un momento específico.   | - Edad                                 | - 0 - 20<br>- 21 - 40<br>- 41 - 60<br>- Mayor de 61   | Numérica |
|  |   | - Sexo                                 | - Masculino<br>- Femenino   | Nominal  |
| Factor de Riesgo para retinopatía en enfermedad de células falciformes | Es una condición que cuando está presente en un paciente aumenta la probabilidad de padecer una complicación visual.              | - Presente<br>- Ausente                | - Secuestro esplénico<br>- Esplenectomía<br>- Más de 5 crisis de dolor en el último año.<br>- Hb $\leq$ 7 gr/dL<br>- HbF $<$ 2 gr/dL<br>- Hipertensión pulmonar<br>- Sordera o tinitus<br>- VCM elevado<br>- Trombocitopenia ( $<100 \times 10^9/L$ ) | Ordinal  |
| Patrón Electroforético   | Es el resultado de la electroforesis de hemoglobina donde se detectan los diferentes tipos de hemoglobina presentes en la sangre. | - Patrón normal<br>- Hemoglobinopatías | - HBSS<br>- HbSC<br>- HbSD<br>- HbS/Talasemia   | Nominal  |
| Tipo de Retinopatía  | Cambios en el fondo de ojo a la evaluación por oftalmología, reportados según la escala de Goldberg para retinopatía falcémica.   | - Presente<br>- Ausente                | - Sin Retinopatía<br>- No proliferativa.<br>- Proliferativas según escala de Goldberg   | Nominal  |

## VI. DISEÑO METODOLÓGICO

### VI.1. Tipo de estudio.

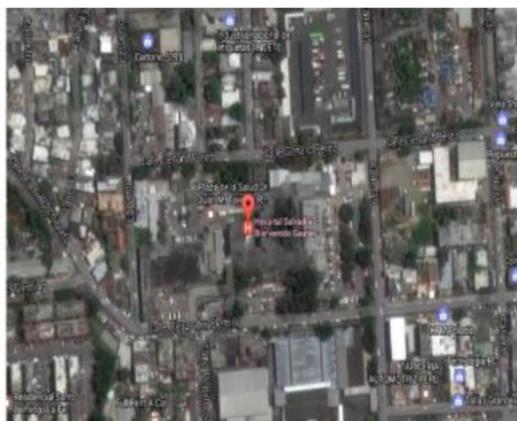
Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, de corte trasversal mediante el llenado de un formulario.

### VI.2. Demarcación geográfica.

El estudio tuvo como escenario el Hospital Dr. Salvador B. Gautier, este se encuentra ubicado en, Av. Alexander Fleming Alexander Fleming esq. Pepillo Salcedo, Santo Domingo el cual está delimitado al norte por calle Gernard Pérez, al Sur la calle Alexander Fleming, al Este la calle 23, y al Oeste la 39, en el Ensanche La Fe, el mismo pertenece a el Área IV de Salud de la Región Metropolitana. (Ver Mapa cartográfico y vista aérea).



Mapa cartográfico



Vista aérea

### VI.3. Universo y Muestra.

El departamento de hematología del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier, según el último censo de los pacientes de hematología realizado en septiembre del 2020 contaba con un total de 75 pacientes con enfermedad de células falciformes. Además, se incluyeron cinco (5) pacientes de nuevo ingreso al departamento. La población de referencia para este estudio estuvo constituida por los pacientes que acudieron a la consulta de hematología del

Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier durante el período octubre 2021 – marzo 2022. Se reclutaron 34 pacientes, lo que corresponde a un 27.2 por ciento del total.

#### **VI.4. Criterios de inclusión.**

Todos los pacientes con enfermedad de células falciformes asistidos por el departamento de hematología del Hospital Dr. Salvador B. Gautier en el período noviembre 2021 – abril 2022 que llenen el consentimiento informado.

#### **VI.5. Criterios de exclusión.**

1. Pacientes que se nieguen a participar en el estudio.
2. Pacientes portadores.

#### **VI.6. Instrumento de recolección de los datos.**

Con fines de recolección de la información necesaria, se utilizó la técnica de llenado de formulario con entrevista al paciente y estudios paraclínicos, realizado por el investigador y con la evaluación del departamento de oftalmología del hospital.

El cuestionario cuenta con 5 ítems distribuidos de la siguiente forma: datos demográficos del paciente (ítem 1), tipo de enfermedad de células falciformes (ítem 2), factores de riesgo relacionados al desarrollo de retinopatía en paciente con anemia de células falciformes (ítem 3), Tipo de retinopatía (ítem 4). (Ver anexo XII.2. Instrumento de recolección de datos).

#### **VI.7. Procedimiento**

El formulario será llenado con entrevista al paciente y estudios paraclínicos, realizado por el investigador y con la evaluación del departamento de

oftalmología del hospital (informe de evaluación ocular). Los datos recolectados en los formularios fueron llenados por el sustentante durante el período de la investigación bajo la supervisión de un asesor.

#### **VI.8. Tabulación**

Los datos obtenidos fueron procesados por medio del programa de tabulación y análisis de datos en Microsoft Excel.

#### **VI.9. Análisis**

Se analizó por medio de frecuencias simples. La información se presenta en forma de frecuencia simple, porcentajes y analíticas de correlación.

#### **VI.10. Aspectos éticos.**

El presente estudio fue ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki<sup>30</sup> y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).<sup>31</sup> El protocolo de estudio y los instrumentos diseñados para el mismo fueron sometidos a la revisión del Comité de Ética del hospital, a través del departamento de investigación y enseñanza, así como del departamento de hematología del hospital, cuya aprobación fue el requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos.

Los datos recolectados, luego del consentimiento informado de los pacientes, fueron introducidos en la base de datos creada y protegidas por clave asignada y manejada únicamente por el investigador.

Se respetará el principio de la confidencialidad.

Finalmente, toda información incluida en el texto del presente proyecto, tomada en otros autores, fue justificada por su llamada correspondiente.

## VII. RESULTADOS

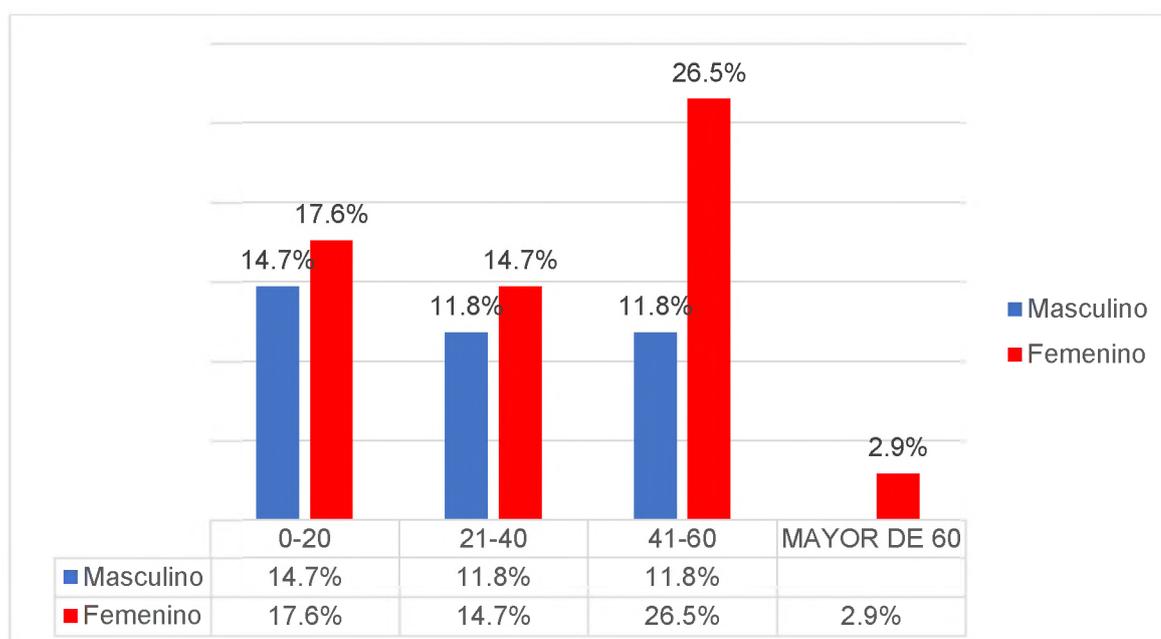
**Cuadro 1.** Sexo y edad de los pacientes con enfermedad de células falciformes en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier noviembre 2021 - abril 2022

| Edad         | Sexo             | Valor N=34 | %           |
|--------------|------------------|------------|-------------|
| 0-20         | Masculino        | 5          | 14.7        |
|              | Femenino         | 6          | 17.6        |
| 21-40        | Masculino        | 4          | 11.8        |
|              | Femenino         | 5          | 14.7        |
| 41-60        | Masculino        | 4          | 11.8        |
|              | Femenino         | 9          | 26.5        |
| Mayor de 60  | Femenino         | 1          | 2.9         |
| <b>Total</b> | <b>Masculino</b> | <b>13</b>  | <b>38.3</b> |
|              | <b>Femenino</b>  | <b>21</b>  | <b>61.7</b> |

Fuente: instrumento de recolección de datos ítem 1.

Dentro de los 34 pacientes encuestados, la mediana de edad fue de 33 años con una edad mínima de 18 años y una máxima de 61 años. El sexo fue predominantemente femenino, con un 61.7 por ciento, donde el mayor grupo se encontraba entre la quinta y sexta década de la vida.

**Figura 1.** Sexo y edad de los pacientes con enfermedad de células falciformes en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier noviembre 2021 - abril 2022



Fuente: Cuadro 1.

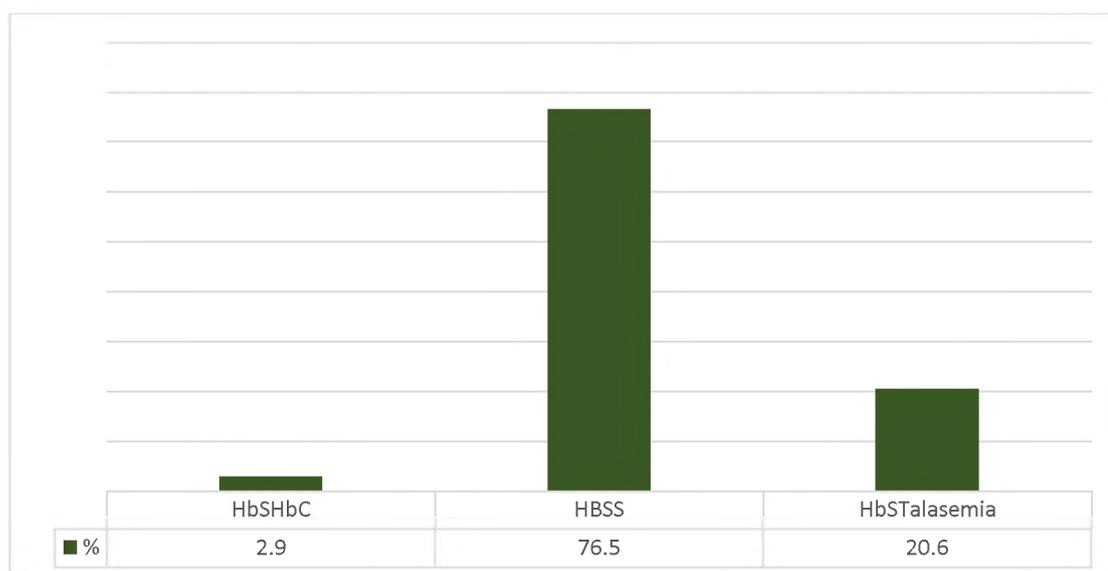
**Cuadro 2.** Tipo de Retinopatía según patrón electroforético de los pacientes con enfermedad de células falciformes en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier noviembre 2021 - abril 2022

| Patron Electroforético | Valores (n=34) | %          |
|------------------------|----------------|------------|
| HBSS                   | 26             | 76.5       |
| HbS-Talasemica         | 7              | 20.6       |
| HbSC                   | 1              | 2.9        |
| <b>Total</b>           | <b>34</b>      | <b>100</b> |

Fuente: Instrumento de recolección de datos ítem 2.

La clasificación de la enfermedad de células falciformes según el patrón electroforético reporto 76.5 por ciento Hemoglobinopatía SS, 20.6 por ciento Hemoglobinopatía S-Talasemia, 2.9 por ciento hemoglobinopatía SC.

**Figura 2.** Tipo de Retinopatía según patrón electroforético de los pacientes con enfermedad de células falciformes en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier noviembre 2021 - abril 2022



Fuente: Cuadro 1.

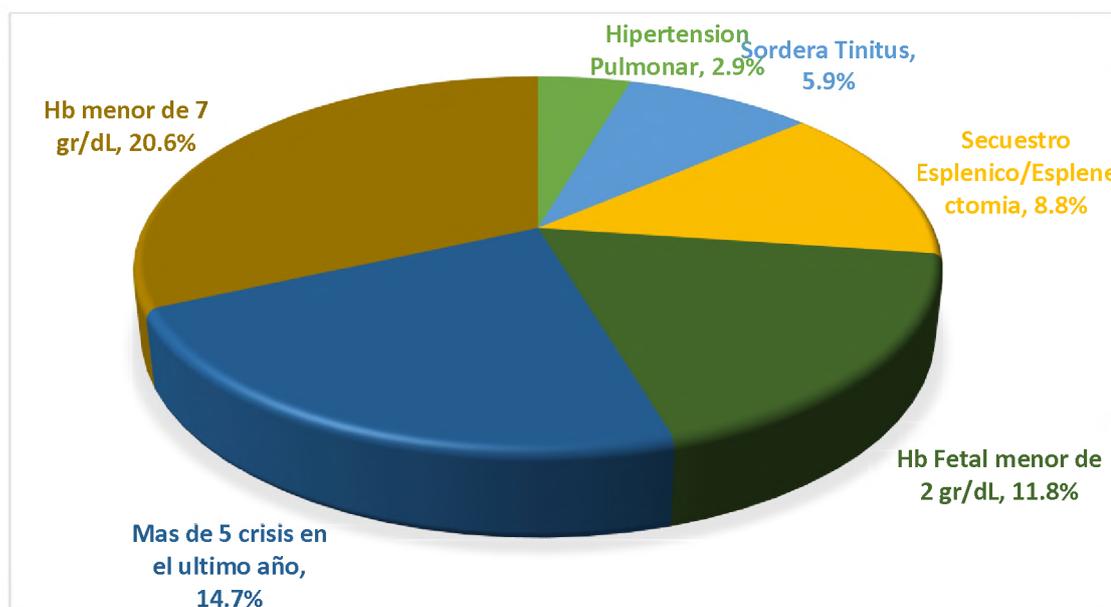
**Cuadro 3.** Factores de riesgo para retinopatía de los pacientes con enfermedad de células falciformes en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier noviembre 2021 - abril 2022

| Factor de Riesgo                  | Valores | %    |
|-----------------------------------|---------|------|
| Hipertensión Pulmonar             | 1       | 2.9  |
| Sordera Tinitus                   | 2       | 5.9  |
| Secuestro Esplénico/Esplenectomía | 3       | 8.8  |
| Hb Fetal menor de 2 gr/dL         | 4       | 11.8 |
| Mas de 5 crisis en el último año  | 5       | 14.7 |
| Hb menor de 7 gr/dL               | 7       | 20.6 |

Fuente: Instrumento de recolección de datos ítem 3.

Los factores de riesgo asociados en este estudio fueron en orden de menor a mayor frecuencia: la presencia de HbF menor de 2 gr/dL en 2.9 por ciento, Hipertensión Pulmonar 2.9 por ciento, Sordera o tinitus 5.9 por ciento, Secuestro esplénico o Esplenectomía 8.8 por ciento, HbF menor de 2 gr/dl 8.8 por ciento, Mas de 5 crisis en el último año 14.7 por ciento, Hb menor de 7 gr/dL 20.6 por ciento.

**Figura 3.** Factores de riesgo para retinopatía de los pacientes con enfermedad de células falciformes en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier noviembre 2021 - abril 2022



Fuente: Cuadro 3.

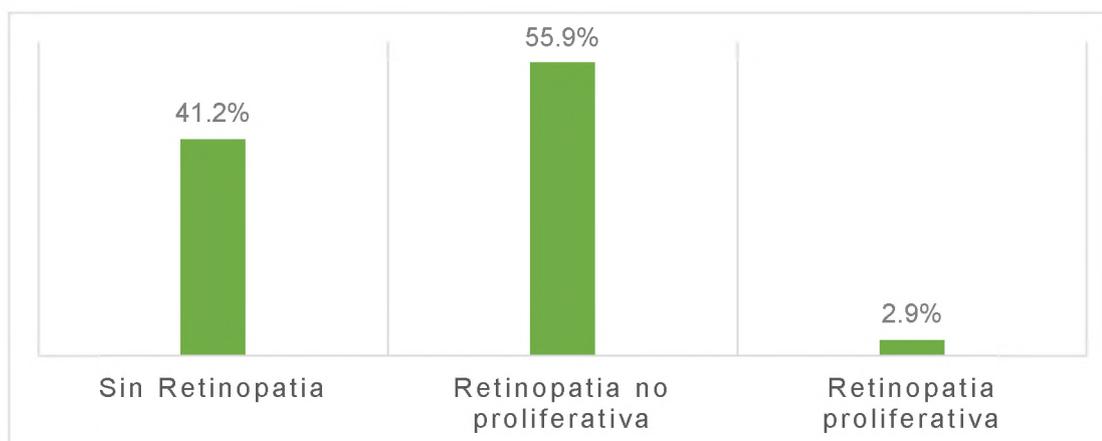
**Cuadro 4.** Tipo de retinopatía en pacientes con enfermedad de células falciformes en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier noviembre 2021 - abril 2022

| Tipo de Retinopatía          | Valores (n=34) | %           |
|------------------------------|----------------|-------------|
| Sin Retinopatía              | 12             | 35.3%       |
| Retinopatía no Proliferativa | 21             | 61.8%       |
| Retinopatía Proliferativa    | 1              | 2.9%        |
| <b>Total</b>                 | <b>34</b>      | <b>100%</b> |

Fuente: instrumento de recolección de datos ítem 4.

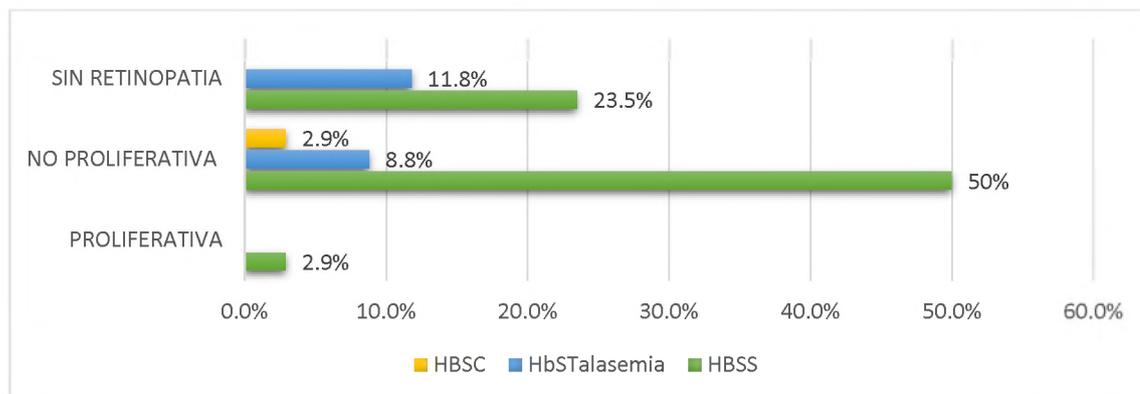
En la evaluación de oftalmología se observó que un 35.5 por ciento presentaron un fondo de ojo normal, 61.8 por ciento retinopatía no proliferativa, siendo los hallazgos los siguientes: Cambios Venosos 14 (41.2 por ciento), Cambios Arteriolares 10 (29.4 por ciento), Parches Salmón 1 (2.9 por ciento), Soles Negros 1 (2.9 por ciento), Signos de depresión macular 1 (2.9 por ciento). Signo falciforme 1 (2.9 por ciento), Arcadas vasculares anómalas 1 (2.9 por ciento). Solo 1 caso (2.9 por ciento) de retinopatía proliferativa grado V que se presentó con desprendimiento de retina.

**Figura 4.** Tipo de retinopatía en pacientes con enfermedad de células falciformes en el Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier noviembre 2021 - abril 2022



Fuente: Cuadro 4.

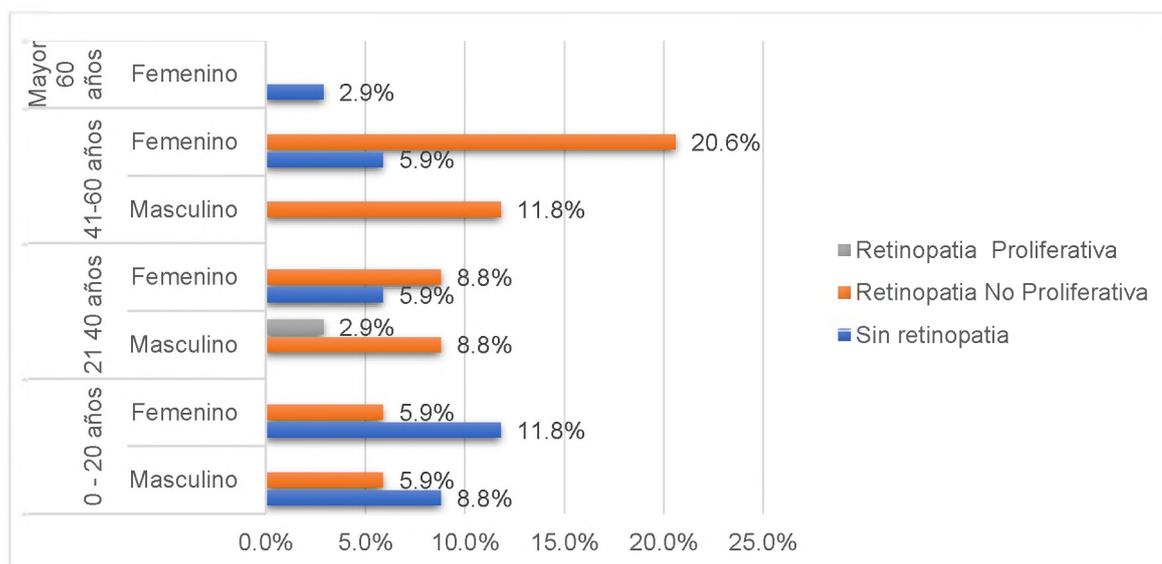
**Figura 5.** Relación de tipo de enfermedad de células falciformes y retinopatía en los pacientes del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier noviembre 2021 - abril 2022



Cuadro No. 2 y 4

Se observó que 35.3 por ciento no presento retinopatía (HBSS 23.5.5% y HBS-Talasemia 11.8%), 61.8 por ciento retinopatía no proliferativa (HBSS 50% y HBS-Talasemia 8.8%, HBSC 2.9%), y un 2.9 por ciento retinopatía falcemica proliferativa (HBSS).

**Figura 6.** Relación sexo y edad con el tipo de retinopatía en los pacientes con enfermedad de células falciformes del Hospital Dr. Salvador Bienvenido Gautier noviembre 2021 - abril 2022



Cuadro No. 1 y 4

Se observa incremento de la incidencia de retinopatía falcemia con la edad independiente del sexo afectado, con mayor incidencia en el grupo de edad comprendido entre 41 – 60 años para sexo masculino y femenino (11.8% y 20.6% respectivamente).

## VIII. DISCUSIÓN

Se estudiaron un total de 34 pacientes, la mediana de edad fue de 33 años con una mínima de 18 años y una máxima de 61 años. El sexo fue predominantemente femenino, con un 61.8 por ciento. La clasificación de la enfermedad de células falciformes según el patrón electroforético reporto 76.5 por ciento Hemoglobinopatía SS, 20.6 por ciento Hemoglobinopatía S-Talasemia, 2.9 por ciento hemoglobinopatías SC.

Los factores de riesgo asociados en este estudio fueron en orden de menor a mayor frecuencia: la presencia de HbF menor de 2 gr/dL en 2.9 por ciento, Hipertensión Pulmonar 2.9 por ciento, Sordera o tinutus 5.9 por ciento, Secuestro esplénico o Esplenectomía 8.8 por ciento, HbF menor de 2 gr/dl 8.8 por ciento, Mas de 5 crisis en el último año 14.7 por ciento, Hb menor de 7 gr/dL 20.6 por ciento. Se observo como se ha descrito con anterioridad que los pacientes con niveles de hemoglobina menor de 7 gr/dL y pacientes con fenotipo grave presentan más riesgo del desarrollo de retinopatía, al igual que hemoglobina fetal menor de 2 gr/dL y la realización de esplenectomía(9,10). Aunque se ha asociado la hemoglobinopatía SC(27,28) con mayor riesgo de retinopatía, solo se incluyeron 2 pacientes en estudio, por lo cual no se puede prestar a comparación según el patrón electroforético.

En la evaluación realizada por el departamento de oftalmología se observó que un 35.3 por ciento de los pacientes presentaron un fondo de ojo normal, 61.8 por ciento retinopatía no proliferativa, siendo hallazgos los siguientes: Cambios Venosos 14 (41.2%), Cambios Arteriolares 10 (29.4%), Parches Salmon 1 (2.9%), Soles Negros 1 (2.9%), Signos de depresión macular 1 (2.9%). Signo falciforme 1 (2.9%), Arcadas vasculares anómalas 1 (2.9%). Solo 1 caso (2.9 por ciento) de retinopatía proliferativa grado V.

En estudios realizados Mumbi BW(13) Osafo-Kwaako et al(26) se observaron que los principales hallazgos de retinopatía no proliferativa fueron la tortuosidad de los principales vasos, manchas color salmón y rayos de sol negros lo que cual se asemeja a los resultados de este estudio; al igual que en

el estudio de a por Obikili AG 1, Oji EO, Onwukeme KE, en Nigeria(29) no hubo casos de neovascularización retiniana, esta población de pacientes estudiado fue de menor edad siendo el paciente de mayor edad de 40 años, si igual revisamos el realizado por Aguiar EE(12), se incluyeron 9 pacientes, con Hb SS 7 niños y Hb AS 2 niños, se observó que un 12.3 por ciento no presentaron retinopatía y en el 77.7% las manifestaciones encontradas fueron: vasos en coma 77.7 por ciento, atrofia de iris 33.3 por ciento y retinopatía drepanocítica no proliferativa 33.3 por ciento.

Al evaluar los hallazgos por el departamento de oftalmología y relacionarlos al tipo de enfermedad de células falciformes según el patrón electroforético, se observó que 35.3 por ciento no presento retinopatía (HBSS 23.5% y HBS-Talasemia 11.8%), 61.8 por ciento retinopatía falcemica no proliferativa (HBSS 50% y HBS-Talasemia 8.8%, HBSC 2.9%), y un 2.9 por ciento retinopatía falcemica proliferativa (HBSS) estos hallazgos son similares por Ghamrawy, MK. *et al* en Egipto(10).

Diversos estudios (7,13) han reportado 40% de afección por retinopatía en pacientes falcemicos, reportándose en la presente investigación un mayor nivel de afección ocular. Igual al estudio realizado por Mena *et al.* (11) la incidencia de retinopatía aumenta con la edad independiente del sexo(27), aunque difiere en este estudio en que la edad de presentación para la HBSS es en la segunda y tercera década de la vida en pacientes; en cambio al comparar con Abo-Zied *et al*(7) y Houwing (25); en las pacientes femeninas se observa mayor incidencia en los grupos de 0 -20 años y 41-60 años. Solo se presentó un caso de retinopatía proliferativa en un hombre de 21-40 años con hemoglobinopatía SS.

## IX. CONCLUSIONES

1. Las formas predominantes enfermedad de células falciformes fue la hemoglobinopatía SS con 26 casos (76.4%).
2. Los factores de riesgo asociados fueron: Hb menor de 7 gr/dL, Mas de 5 crisis en el último año, HbF menor de 2 gr/dl, Secuestro esplénico o Esplenectomía, Sordera o tinutus, Hipertensión Pulmonar, HbF menor de 2 gr/dL.
3. 61.8 por ciento de los pacientes presentó retinopatía no proliferativa y 2.9% retinopatía proliferativa.
4. Los casos de retinopatía no proliferativa estuvieron representados por 50 por ciento HBSS y 8.8 por ciento HBS-Talasemia, el 2.9% de retinopatía proliferativa fue HBSS.
5. Existe un aumento en la incidencia de la retinopatía de anemia de células falciformes a mayor edad, independiente del sexo.

## **X. RECOMENDACIONES**

1. Realizar las pruebas de detección bajo un protocolo que inicie en la adolescencia por parte del departamento de oftalmología, para poder establecer medidas preventivas adecuadas.
2. Realizar estudios con mayor número de pacientes y métodos diagnosticados actualizados para poder fortalecer este estudio.
3. Orientar a los pacientes sobre la importancia del chequeo oftalmología y la visita a la consulta hematológica con regularidad para control de su enfermedad y prevención de complicaciones.

## XI. REFERENCIAS

1. Farid Y, Bowman NS, Lecat P. Biochemistry, Hemoglobin Synthesis. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado 28 de octubre de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536912/>
2. Vives Corrons J Iluis. Anemias por defectos congénitos de la hemoglobina. hemoglobinopatías estructurales y talasemias. Med - Programa Form Médica Contin Acreditado. 31 de diciembre de 2001;8:2684–2693.
3. Zúñiga C. P, Martínez G. C, González R. LM, Rendón C. DS, Rojas R. N, Barriga C. F, et al. Enfermedad de células falciformes: Un diagnóstico para tener presente. Rev Chil Pediatría. 2018;(ahead):0-0.
4. Cobo CJ, Pérez ES, Navarro JS. Hemoglobinopatías: talasemia y drepanocitosis. julio de 2021;XXV(2):14.
5. Tanabe P, Spratling R, Smith D, Grissom P, Hulihan M. CE: Understanding the Complications of Sickle Cell Disease. AJN Am J Nurs. junio de 2019;119(6):26-35.
6. Huttle A, Maestre GE, Lantigua R, Green NS. Sickle cell in sickle cell disease in Latin America and the United States. Pediatr Blood Cancer. 2015;62(7):1131-6.
7. Abo-Zied S, Elgemaey HE, Abd-Aal H. Ocular manifestations in children and adolescents with sickle cell disease attending a Pediatric Hematology Unit in Damanhur Teaching Hospital. Alex J Pediatr. 1 de enero de 2020;33:88.
8. Feroze KB, Azevedo AM. Retinopathy Hemoglobinopathies. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado 31 de octubre de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441850/>
9. Pahl DA, Green NS, Bhatia M, Chen RWS. New Ways to Detect Pediatric Sickle Cell Retinopathy: A Comprehensive Review. J Pediatr Hematol Oncol. noviembre de 2017;39(8):618-25.
10. El-Ghamrawy MK, El Behairy HF, El Menshawy A, Awad SA, Ismail A, Gabal MS. Ocular manifestations in egyptian children and young adults with sickle cell disease. Indian J Hematol Blood Transfus Off J Indian Soc Hematol Blood Transfus. diciembre de 2014;30(4):275-80.
11. Mena F, Khan BA, Uzair B, Mena A. Sickle cell retinopathy: improving care with a multidisciplinary approach. J Multidiscip Healthc. 30 de agosto de 2017;10:335-46.

12. Aguiar DEE. Manifestaciones Oftalmológicas en Pacientes Pediátricos Mestizos con Anemia Drepanocítica. [Veracruz]: Universidad Veracruzana; 2014.
13. Mumbi BW. OCULAR MANIFESTATIONS OF SICKLE CELL DISEASE AT THE UNIVERSITY TEACHING HOSPITAL, LUSAKA, ZAMBIA. [Zambia]: Universidad de Nairobi; 2014.
14. Mukinayi Mbiya B, Tumba Disashi G, Gulbis B. Sickle Cell Disease in the Democratic Republic of Congo: Assessing Physicians' Knowledge and Practices. *Trop Med Infect Dis.* septiembre de 2020;5(3):127.
15. Weatherall D. The inherited disorders of haemoglobin: An increasingly neglected global health burden. *Indian J Med Res.* 1 de octubre de 2011;134:493-7.
16. MISPAS. Protocolo diagnóstico y manejo de la anemia falciforme en paciente pediátrico [Internet]. MSP; 2020 [citado 21 de noviembre de 2021]. Disponible en: <http://repositorio.ministeriodesalud.gob.do/handle/123456789/2035>
17. Power-Hays A, McGann PT. When Actions Speak Louder Than Words — Racism and Sickle Cell Disease. *N Engl J Med.* 12 de noviembre de 2020;383(20):1902-3.
18. Fisiología del eritrocito | Fisiología humana, 4e | AccessMedicina | McGraw Hill Medical [Internet]. [citado 26 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1858&sectionid=134364550>
19. Hoffman JF. Biconcave shape of human red-blood-cell ghosts relies on density differences between the rim and dimple of the ghost's plasma membrane. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 20 de diciembre de 2016;113(51):14847-51.
20. Thomas C, Lumb AB. Physiology of haemoglobin. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain.* 1 de octubre de 2012;12(5):251-6.
21. Mandal AK, Mitra A, Das R. Sickle Cell Hemoglobin. En: Hoeger U, Harris JR, editores. *Vertebrate and Invertebrate Respiratory Proteins, Lipoproteins and other Body Fluid Proteins* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [citado 21 de mayo de 2022]. p. 297-322. (Subcellular Biochemistry; vol. 94). Disponible en: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-41769-7\\_12](http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-41769-7_12)
22. Kohne E. Hemoglobinopathies. *Dtsch Ärztebl Int.* agosto de 2011;108(31-32):532-40.
23. Reparaz P, Serrano I, Adan-Pedroso R, Astigarraga I, Pedro Olabari J de, Echebarria-Barona A, et al. Manejo clínico de las complicaciones agudas de la anemia falciforme: 11 años de experiencia en un hospital

terciario. An Pediatría [Internet]. 5 de octubre de 2021 [citado 21 de mayo de 2022]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403321002599>

24. Huttler A, Maestre GE, Lantigua R, Green NS. Sick cell in sickle cell disease in Latin America and the United States: Sick Cell Among Latinos. *Pediatr Blood Cancer*. julio de 2015;62(7):1131-6.
25. Houwing ME, de Pagter PJ, van Beers EJ, Biemond BJ, Rettenbacher E, Rijnveld AW, et al. Sick cell disease: Clinical presentation and management of a global health challenge. *Blood Rev*. septiembre de 2019;37:100580.
26. Downes SM, Hambleton IR, Chuang EL, Lois N, Serjeant GR, Bird AC. Incidence and Natural History of Proliferative Sick Cell Retinopathy. *Ophthalmology*. noviembre de 2005;112(11):1869-75.
27. Saidkasimova S, Shalchi Z, Mahroo OA, Shunmugam M, Laidlaw DAH, Williamson TH, et al. Risk Factors for Visual Impairment in Patients with Sick Cell Disease in London. *Eur J Ophthalmol*. 1 de septiembre de 2016;26(5):431-5.
28. Osafo-Kwaako A, Kimani K, Ilako D, Akafo S, Ekem I, Rodhgues O, et al. Ocular Manifestations of Sick Cell Disease at the Korlebu Hospital, Accra, Ghana. *Eur J Ophthalmol*. julio de 2011;21(4):484-9.
29. Obikili AG, Oji EO, Onwukeme KE. Ocular findings in homozygous sickle cell disease in Jos, Nigeria. *Afr J Med Med Sci*. diciembre de 1990;19(4):245-50.
30. Hassan T, Badr M, Hanna D, Arafa M, Elhewala A, Dabour S, et al. Retinopathy in Egyptian patients with sickle cell disease: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 23 de diciembre de 2021;100(51):e28355.
31. Elagouz M, Jyothi S, Gupta B, Sivaprasad S. Sick Cell Disease and the Eye: Old and New Concepts. *Surv Ophthalmol*. julio de 2010;55(4):359-77.
32. Fox PD, Dunn DT, Morris JS, Serjeant GR. Risk factors for proliferative sickle retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 1 de marzo de 1990;74(3):172-6.
33. Moussa O, Chen RWS. Hemoglobinopathies: ocular manifestations in children and adolescents. *Ther Adv Ophthalmol*. enero de 2021;13:251584142110228.
34. Abdalla Elsayed MEA, Mura M, Al Dhibi H, Schellini S, Malik R, Kozak I, et al. Sick cell retinopathy. A focused review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1 de julio de 2019;257(7):1353-64.
35. Sayag D, Binaghi M, Souied EH, Querques G, Galacteros F, Coscas G, et al. Retinal Photocoagulation for Proliferative Sick Cell Retinopathy: A

Prospective Clinical Trial with New Sea Fan Classification. Eur J Ophthalmol. 1 de marzo de 2008;18(2):248-54.

## XII.ANEXOS

### XII. 1. Cronograma de Actividades

| Actividades                             | Tiempo: octubre 2021-junio 2022 |
|---|---------------------------------|
| Selección del tema                      | Octubre 2021                    |
| Búsqueda de referencias                 | Octubre 2021                    |
| Elaboración del anteproyecto            | Noviembre 2021                  |
| Sometimiento y aprobación               | Noviembre 2021-abril 2022       |
| Recolección de la información           |                                 |
| Tabulación y análisis de la información | Mayo 2022                       |
| Redacción del informe                   |                                 |
| Revisión del informe                    | Mayo 2022                       |
| Encuadernación                          | Mayo 2022                       |
| Presentación                            | Junio 2022                      |

## XII.2. Instrumento de Recolección de Datos

RETINOPATÍA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES EN  
EL HOSPITAL DOCTOR SALVADOR BIENVENIDO GAUTIER NOVIEMBRE 2021 – ABRIL  
2022

NUMERO DE EXPEDIENTE CLINICO: \_\_\_\_\_

### ÍTEM 1: DATOS DEMOGRAFICOS

#### 1.1 Sexo

Masculino

Femenino

#### 1.2 Edad (Años cumplidos)

0 – 20

41- 60

21 – 40

≥61

### ÍTEM 2: PATRON ELECTROFORÉTICO

| Patrón electroforético | Tipo de hemoglobina |    |   |   |   |   |   |
|------------------------|---------------------|----|---|---|---|---|---|
|                        | A                   | A2 | F | S | C | D | E |
| HBSS                   |                     |    |   |   |   |   |   |
| HBSC                   |                     |    |   |   |   |   |   |
| HBS-Talasemia          |                     |    |   |   |   |   |   |
| HBSD                   |                     |    |   |   |   |   |   |
| HBSE                   |                     |    |   |   |   |   |   |

### ÍTEM 3: FACTORES DE RIESGO PARA RETINOPATÍA

Secuestro esplénico

Hipertensión pulmonar

Esplenectomía

Sordera o tinnitus

≥ 5 crisis de dolor en el último año

VCM elevado

Hb ≤ 7 gr/dL

Trombocitopenia (<100X10<sup>3</sup>/L)

HbF < 2 gr/dL

#### ÍTEM 4. TIPO DE RETINOPATÍA:

Sin retinopatía

##### No proliferativa

Cambios venosos.

Cambios arteriolares.

Parches salmón.

Puntos iridescentes.

Soles negros.

Estrías angiodes.

Alteración en la visión de los colores.

Signo de depresión macular.

Anomalía en la cabeza del nervio óptico (signo falciforme).

Arcadas vasculares anormales, en forma de rizos y áreas de blanqueamiento u oscurecimiento.

##### Proliferativas según Goldberg

Etapa 1: Oclusión arteriolar periférica.  Etapa 4: Hemorragia vítrea.

Etapa 2: Anostamosis arteriovenosa.  Etapa 5: Desprendimiento de retina.

Etapa 3: Neovascularización.

### XII.3. Presupuesto

| Humanos   |            |          |          |
|---|------------|----------|----------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Un investigador o sustentante</li> <li>• Dos asesores</li> <li>• Archivistas y digitadores</li> </ul>  |            |          |          |
| Equipos y materiales  | Cantidad   | Precio   | Total    |
| Papel bond 20 (8 1/2 x 11)  | 3 resmas   | 170.00   | 510.00   |
| Papel Mistique  | 1 resma    | 480.00   | 480.00   |
| Borras  | 1 unidad   | 20.00    | 20.00    |
| Bolígrafos  | 1 docena   | 15.00    | 15.00    |
| Sacapuntas  | 1 unidad   | 5.00     | 5.00     |
| Computador Hardware:<br>Pentium III 700 Mhz; 128 MB RAM; 20 GB<br>H.D.;CD-ROM 52x<br>Impresora HP 932c<br>Scanner: Microteach 3700<br>Software:<br>Microsoft Windows XP<br>Microsoft Office XP<br>MSN internet service<br>Omnipage Pro 10<br>Dragon Naturally Speaking<br>Easy CD Creator 2.0<br>Presentación:<br>Sony SVGA VPL-SC2 Digital data<br>proyector<br>Cartuchos HP 45 A y 78 D<br>Calculadoras |            |          |          |
|   | 1 unidad   | 1,600.00 | 1,600.00 |
|   | 2 unidades | 600.00   | 1,200.00 |
|   | 1 unidad   | 75.00    | 75.00    |
| Información   |            |          |          |
| Adquisición de libros   |            |          |          |
| Revistas  |            |          |          |

|  |               |           |             |
|--|---------------|-----------|-------------|
| Otros documentos<br>Referencias bibliográficas<br>(ver listado de referencias) |               |           |             |
| Económicos   |               |           |             |
| Papelería (copias)   | 500 copias    | 0.35      | 175.00      |
| Encuadernación   | 12 informes   | 80.00     | 960.00      |
| Inscripción  | 1 inscripción | 15,000.00 | 15,000.00   |
| Alimentación   |               |           | 2,000.00    |
| Transporte   |               |           | 2,000.00    |
| Imprevistos  |               |           | 1,000.00    |
| Total  |               |           | \$25,040.00 |

## **XII.4. Consentimiento Informado**

Yo: \_\_\_\_\_

Con documento de identidad: \_\_\_\_\_ Domiciliado en: \_\_\_\_\_

Ciudad: \_\_\_\_\_ País: \_\_\_\_\_

Correo electrónico \_\_\_\_\_

Declaro que:

1. He comprendido la información contenida en la hoja de información del proyecto de investigación "Retinopatía En Pacientes Con Enfermedad De Células Falciformes En El Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier noviembre 2021 - abril 2022" que me ha sido entregada y he tenido la posibilidad de resolver todas las dudas que se me hubieran planteado acerca de la participación en dicho estudio.
  
2. Que los datos personales que se recojan en el estudio van a ser utilizados únicamente a los efectos que persiguen los objetivos del proyecto previamente mencionado.
  
3. Que puedo retirarme del estudio en cualquier momento:
  - Cuando quiera.
  - Sin tener que dar explicaciones.
  - Sin que esto repercuta negativamente.

Le informamos que sus datos personales se incorporarán a un fichero cuyo responsable es José Ramon Fernández Solano con quién podrá ponerse en contacto a través del correo electrónico [Joseferso92@gmail.com](mailto:Joseferso92@gmail.com) o por vía telefónica llamando al 849 636-6666. Asimismo, le informamos que, en todo momento, usted puede acceder, rectificar, oponerse y/o cancelar los datos personales existentes en nuestras bases de datos, para lo cual podrá ponerse en contacto con el responsable del fichero.

Por último, le informamos que ocasionalmente se realizan grabaciones o fotografías que se utilizan como evidencia de justificación del proyecto en las que es posible que aparezca usted como participante, consintiendo expresamente que así sea mediante la firma de este documento.

Deseo manifestar mi voluntad de participar en el estudio titulado “Retinopatía En Pacientes Con Enfermedad De Células Falciformes En El Hospital Doctor Salvador Bienvenido Gautier noviembre 2021 - abril 2022.” y para ello firmo por duplicado el presente documento de Consentimiento Informado el día \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 202\_\_, quedándome con una de las copias.

Firma: \_\_\_\_\_

## **XII. 5 Antiplagio**

## XII.6. Evaluación

Sustentante:

\_\_\_\_\_  
José Ramón Fernández Solano

Asesores:

\_\_\_\_\_  
Dra. Minerva Altagracia Cornelio Cruzeta  
(Clínico)

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

Jurado:

\_\_\_\_\_  
Dra. Denisse Diaz

\_\_\_\_\_  
Dra. Esmedaly Romero

Autoridades:

\_\_\_\_\_  
Dra. Esmedaly Romero  
Coordinadora de la Residencia

\_\_\_\_\_  
Dr. Cesar Matos  
Jefe Departamento de Hematología

\_\_\_\_\_  
Dr. Pascal Núñez  
Gerente de Enseñanza e Investigación

\_\_\_\_\_  
Dra. Claridania Rodríguez Berroa  
Coordinadora de la Unidad de Pos  
Grado y Residencias Medicas

\_\_\_\_\_  
Dr. Wilian Duke  
Decano Facultad de Ciencias de la  
Salud

Fecha de presentación: \_\_\_\_\_

Calificación: \_\_\_\_\_