

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS  
AMÉRICAS**

**ESCUELA DE FARMACIA**

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LAS TERAPIAS  
MEDICAMENTOSAS UTILIZADAS EN COSTA RICA  
PARA TRATAR LA DREPANOCITOSIS Y PODER  
DETERMINAR CÓMO SE ENCUENTRA COSTA RICA  
EN RELACION CON EL RESTO DEL MUNDO**

**STEPHANIE DE LOS ÁNGELES MARCHENA DAVILA**

**SAN JOSÉ, MARZO, 2018**

## CONTENIDO

CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN .....	7
Planteamiento del problema .....	7
Justificación.....	8
Objetivo General .....	10
Objetivos Específicos .....	11
Antecedentes .....	11
Internacionales.....	11
Nacionales .....	32
Proyecciones.....	42
CAPITULO II MARCO DE REFERENCIA .....	44
Historia de la drepanocitosis .....	44
Definición de la drepanocitosis .....	47
Características.....	48
Signos y síntomas .....	49
Complicaciones .....	53
Dolor musculo esquelético.....	53
Anemia Aguda que empeora (caída desde el inicio) .....	54
Síndrome de pecho agudo.....	55

	2
Hipertensión pulmonar.....	55
Las condiciones neurológicas .....	56
Mortalidad .....	57
Epidemiología.....	60
Epidemiología Clínica de la drepanocitosis en el nivel internacional .....	61
Tratamiento farmacológico.....	64
Hidroxiurea .....	65
Antibióticos.....	66
Desferasirox .....	67
Vitaminas .....	68
Antiinflamatorios .....	69
Antiinflamatorios esteroideos .....	70
Antiinflamatorios No esteroideos (AINE) .....	72
Opioides y Opiáceos .....	72
CAPITULO III. MARCO METODOLOGICO .....	75
Enfoque .....	75
Diseño.....	75
Fuentes de información .....	76
Criterios de inclusión y exclusión .....	76
Inclusión .....	76

Categoría de análisis.....	77
Categoría .....	77
Definición.....	77
Terapia farmacológica.....	77
Drepanocitosis.....	77
Categoría .....	78
Definición.....	78
Tratamiento de la drepanocitosis.....	78
Manifestaciones clínicas .....	78
Procedimiento de recolección y análisis de datos .....	79
<b>CAPITULO IV DISUSION .....</b>	<b>80</b>
Manifestaciones clínicas agudas.....	85
Vaso oclusión.....	85
Dolor Abdominal. Síndrome del cuadrante abdominal superior. Secuestro esplénico.....	87
Fiebre. Infección. Osteomielitis.....	89
Anemia transitoria. Crisis aplásica .....	92
Accidente vascular cerebral agudo .....	93
Crisis Hiperhemolíticas.....	95
Manifestaciones clínicas crónica.....	98
Hallazgos oculares .....	98

Afectación cardiovascular.....	102
Afectación renal.....	105
Afectación ósea y articular. Necrosis avascular ósea.....	107
<b>CAPITULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....</b>	<b>110</b>
Conclusiones.....	110
Recomendaciones .....	113
Cronograma .....	116
.....	116
<b>REFERENCIAS .....</b>	<b>117</b>

## Tabla de Ilustraciones

Ilustración 1 Forma de Eritrocito Normal y Drepanocítico	48
Ilustración 2 Causas de muerte en paciente Drepanocíticos	59

### Índice de tablas

Tabla 1. Criterios de Inclusión y Exclusión .....	76
Tabla 2. Categoría de Análisis .....	77
Tabla 3. Terapia Farmacológica de la Drepanocitosis en América del Sur .....	81
Tabla 4. Tratamiento Farmacológico para la drepanocitosis en América del Norte. ....	83
Tabla 5. Tratamiento para la Drepanocitosis en Europa .....	84

## CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN

### Planteamiento del problema

Los avances médicos y farmacéuticos en el contexto institucionalizado, han intentado mejorar la calidad de vida de los pacientes, que poseen drepanocitosis, poniendo enfocándose en las deficiencias que en ésta se genera y con el fin evaluar las necesidades que ellos tienen, tomando herramientas como la ciencia y la tecnología, en manos de poder aportar un avance hacia la erradicación, o bien poner en marcha las mejoras terapéuticas.

En Costa Rica se calcula que un 10% de la población tiene la hemoglobina S en forma heterocigota y un 4,43% de la población mestiza, mientras que en forma homocigota (enfermos), el porcentaje es un 0,2% en negros y un 0,04% en mestizos. (Abarca 2008, párrafo 4)

Todos los pacientes que son sometidos a una misma terapia, pueden generarles efectos distintos, sea por edad, sexo, cantidad de crisis en un tiempo determinado o bien problemas económicos, que hace imposible una evaluación y al mismo tiempo una atención integral en los centros de salud, esto puede estar causado por la poca información existente al alcance, tanto de lo que poseen la enfermedad, como de los centros de salud, debido a que no se cataloga como una enfermedad mortal.

La drepanocitosis, es una enfermedad, que consiste en una deformidad en los glóbulos rojos maduros, los cuales toman una forma de hoz, lo que obstaculiza una oxigenación adecuada. Esto está desencadenado por la poca existencia de hemoglobina, lo cual hace que los glóbulos rojos se vuelvan rígidos, generen las crisis vaso oclusiva, las cuales pueden la vez desencadenar complicaciones que pueden ser mortales para los pacientes (Tolosa 2017).

Por lo tanto, es de suma importancia que la información esté al alcance de todos, por igual, es decir que todos puedan conocer sobre la enfermedad, las complicaciones y lo más importante las distintas terapias con las que se cuentan, para el tratamiento de la drepanocitosis, ya sea preventivo, curativo, terapia de mantenimiento o bien terapia de ataque frente a una crisis de dolor.

En referencia a lo anterior surge la interrogante ¿Cuáles son las terapias medicamentosas para tratar la drepanocitosis en Costa Rica en comparación con el resto del mundo?

## **Justificación**

En una revisión de hemoglobinas anormales donde se cita que:

Es notorio que en Costa Rica la frecuencia de las variantes más comunes de la hemoglobina, puede ser trazada desde África. Estas hemoglobinas

son dos marcadores genéticos que han mantenido un equilibrado polimorfismo... Un breve repaso desde el punto de vista genético, clínico y epidemiológico deja en claro el verdadero problema de salud pública de estas enfermedades hereditarias de la hemoglobina, con énfasis en la drepanocitosis. (Sáenz-Renault 2015, párrafo1)

En referencia a lo anterior es conveniente el estudio progresivo de este tipo de enfermedades en especial de la drepanocitosis, para minimizar los casos que se puedan desarrollar en Costa Rica, ya que esta enfermedad como se mencionó es proveniente de la raza negra y en el país son muchos habitantes descendientes de esta etnia, lo que la hace una población más vulnerable al desarrollo de la enfermedad. Por lo tanto, obtener información concisa, precisa y actualizada podría generar grandes beneficios para ellos y sus familiares, como lo es los avances que se están teniendo acerca de medicamento innovadores para tratar la anemia falciforme (drepanocitosis).

Según el Centro de Investigación en Hemoglobinas Anormales y Trastorno Afines (CIHATA), en un estudio electroforético realizado en los años del 2011-2013 pudieron determinar, que la drepanocitosis es la segunda enfermedad hematológica con más prevalencia en el país, lo cual es respaldado por lo citado anteriormente por Sáenz-Renault.

Por lo tanto, esta investigación podría esclarecer algunas dudas existentes sobre lo que es la drepanocitosis de una forma más específica y detallada, para así obtener un mejor trato en las áreas de salud, que vaya de acuerdo con la gravedad de la situación, es decir, un manejo correcto

del dolor, o bien, por otro lado, para establecer nuevas terapias que sirvan para el control crónico de la enfermedad, y poder mantener al paciente en un estado estable para que pueda seguir con la vida de la manera más normal.

El valor teórico que se puede obtener con la investigación, es que a pesar de que se cuenta con el conocimiento de la existencia de la enfermedad y que esta va creciendo poco a poco. Al mismo tiempo existe poca noción de los desenlaces lamentables que pueda generar. Por lo tanto, la hacen caer en una categoría de poca importancia o sin ella.

Sin embargo, esto no es del todo correcto, ya que, si las complicaciones generadas por esta se tratan de manera inadecuada, podría ser una enfermedad mortal y la desinformación es una de las causas que genera estos impactos poco positivos en la salud de los drepanocíticos. Es por eso que esta investigación se podría llevar a otro nivel que genere una visión distinta sobre la práctica médica y al mismo conciencia sobre lo que esta enfermedad representa.

### **Objetivo General**

Analizar el estado de la terapia farmacológica para el tratamiento de la drepanocitosis en Costa Rica.

## **Objetivos Específicos**

Mencionar las terapias farmacológicas utilizadas actualmente para la drepanocitosis en Costa Rica.

Distinguir las terapias utilizadas en las demás regiones del mundo, para el tratamiento crónico de la drepanocitosis, que sean distintas a las utilizadas en Costa Rica.

Relacionar las manifestaciones clínicas agudas y crónicas que presentan los pacientes con drepanocitosis con el respectivo tratamiento farmacológico.

## **Antecedentes**

Para la recolección de los datos necesarios para la realización de los antecedentes, se utilizaron bases de datos como tripdatabase, binass, la biblioteca de la Universidad Internacional de las Américas (UIA), en donde se lograron obtener los artículos que recopilaran información de utilidad.

## **Internacionales**

En primer lugar, Quintero y Jiménez, presentaron la investigación “ Anemia de Células Falciformes en Colombia (2012)” donde hacen una extensa explicación, sobre lo que es la anemia drepanocítica o de células falciformes, cuál es la epidemiología, en la cual evidencia que alrededor

del 40% de la población, es de descendencia afroamericana, lo cual hace que la incidencia de la enfermedad vaya en ascenso, también ejemplifica la clínica de la enfermedad la cual, es caracterizada por una vaso oclusión e isquemia tisular.

La existencia de la alta incidencia de infecciones, donde el endotelio es el órgano más involucrado en las manifestaciones agudas y crónicas de las enfermedades, en el momento en que se activan las células inflamatorias, se adhieren los eritrocitos, glóbulos rojos y macrófagos, desencadenando ahí las crisis drepanocíticas, lo que también lleva a una activación del sistema de coagulación, elevando la actividad trombotica. Entre los signos que identifican a una persona drepanocítica son ictericia y palidez cutánea, el diagnóstico definitivo se da por el examen de sangre donde se pueden observar, eritrocitos en forma de oz, esto cuando están deshidratados.

Para el tratamiento, se usa el ácido fólico, la terapia transfusional, la hidroxiurea, por último, el trasplante de células madres hematopoyéticas donde aclaran que es la única terapia curativa, el cual se debe tener un donante con un antígeno leucocitario humano, compatible con el paciente que recibirá las células, Esta está indicada en niños de 12-16 años que sean portadores de la enfermedad y que además tengan complicaciones como un ACV.

El Instituto Nacional de Corazón, los pulmones y la sangre, Estados Unidos (2014), hace la publicación del artículo “Terapia con hidroxiurea en el tratamiento de la enfermedad de las células falciformes”, el cual es basado en la evidencia y deja ver que la hidroxiurea. Es hasta hace unos

meses la única terapia farmacológica existente. Es completamente efectiva, ya que ha podido mantener a los pacientes drepanocíticos, con crisis controladas a lo largo del tiempo.

Esto a la vez coloca a Costa Rica en una posición aceptable, ya que a pesar de que carece de las nuevas terapias farmacológicas, tiene una de las más efectivas

La Sociedad Española de Hematología, en el 2015 difundió una revisión de la “ Guía de práctica clínica sobre enfermedad de células falciformes pediátrica”, la cual fue elaborada por Elena Cela et Al, y junto a un comité exterior en donde básicamente querían realizar un aporte al diagnóstico, tratamiento y cuidado integral para los niños y adolescentes portadores de esta patología, tomando como base las complicaciones más severas y recurrentes que tienen los pacientes, tales como el dolor vaso oclusivo óseo, para el cual el tratamiento básico es hidratación, mascarilla de O<sub>2</sub> y la analgesia en donde principalmente se utiliza la morfina, para el dolor abdominal.

El tratamiento antibiótico empírico, utilizado para el tratamiento de las infecciones consta de la prescripción de cefotaxima, cuando es una fiebre sin foco, cuando se presenta una sepsis, meningitis y osteomielitis porque es importante mencionarlo. Debido a que los drepanocíticos, son pacientes que están sumamente susceptibles a la adquisición de infecciones, y como se puede observar, en este país, consideran ese factor tan importante, no es un tratamiento oficial y a pesar de que a los antibióticos se les debe dar un uso racional, para estos pacientes no hay que dar ningún tipo de ventaja.

En el año 2015 la sociedad hematológica de argentina decide actualizar la “guía de diagnóstico y tratamiento” de las principales patologías que se desarrollan en su área de estudio, en su edición más reciente, para ese mismo año. La cual tiene como propósito ser una herramienta de acceso rápido para poder dar atención de manera más efectiva a los pacientes que llegan con crisis y tienen conocimiento previo de que portan la enfermedad, o si por el contrario que asistan al centro médico y desconozcan este padecimiento.

Se exponen, los síntomas más frecuentes, las características principales de cada patología y también exponen escalas y tratamiento según sea el tipo de dolor que se posee, por ejemplo, si el dolor es severo, en la guía está la opción de administrar un opioide fuerte, tales como la morfina, el fentanilo y la metadona, para un dolor un poco más intermedio se administra codeína y tramadol.

También proponen técnicas no farmacológicas, que se pueden tomar como una alternativa, para poder sobrellevar el dolor tanto en el servicio de salud como en la casa. Esto para brindar un bienestar físico, emocional, mental y espiritual, sin la utilización de medicinas, entre las cuales están, las técnicas sensoperceptivas como el Reiki, sonidos con cuencos, técnicas de respiración, visualización de imaginación guiada, bioenergética, meditación guiada y arte terapia, las cuales como se indicó antes van a ser un coayudante al tratamiento farmacológico.

Para el Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz, Rojas, Calderón, Vidal, Arroyo, García y Torres (2015) presentaron de nota clínica “Crisis drepanocítica y tratamiento del dolor”,

la cual dicta cifras de hasta 300000 nacimientos al año, con presencia de hemoglobinopatías, las cuales son posibles de disminuir con programas de prevención y tratamiento adecuado. También evidencia que existen en términos generales cuatro fases de la presentación clínica, las cuales son la fase prodrómica. Esta es la que ocurre previamente a la crisis, donde los síntomas de adormecimiento, dolor y parestesia, seguida de la fase de infarto, luego la fase posterior al infarto y por último la resolución, esto es de suma importancia para poder tratar a tiempo según la fase en la que se encuentre el paciente a la hora de llegar al servicio de salud.

Chisholm, 2015, evalúa una situación que es de suma importancia para las mujeres drepanocitosis que es el “manejo de la enfermedad de células falciformes en el embarazo”, debido a que la anemia falciforme en el embarazo se asocia con un mayor riesgo de complicaciones prenatales, intraparto y posparto, las complicaciones médicas más comunes incluyen anemia aguda crisis drepanocitosis dolorosas agudas que pueden incluir apoplejía, síndrome torácico agudo.

Las complicaciones relacionadas con el embarazo en pacientes con drepanocitosis, incluyen aborto espontáneo, parto prematuro, restricción del crecimiento intrauterino, preeclampsia y sufrimiento fetal, por esto la gestión previa a la concepción debe incluir, la detección y asesoramiento genético, a pacientes con alto riesgo de tener descendencia afectada, esta es una recomendación fuerte, para evitar futuras generaciones con esta patología.

La autora habla sobre la importancia de un cuidado prenatal, en el que se recomienda vitamina prenatal suplementada con ácido fólico, entre 4-5 mg al día, para reducir el riesgo de

defectos del tubo neural y para satisfacer la mayor necesidad de ácido fólico durante el embarazo, también se estipula la considerar la posibilidad de una dosis baja de aspirina, por vía oral una vez al día de 12 a las 28 semanas de gestación, para reducir el riesgo de preeclampsia.

También se debe considerar el uso de antibióticos profilácticos en todas las mujeres con anemia de células falciformes (ECF) durante el embarazo, el manejo de la crisis drepanocítica dolorosa durante el embarazo requiere el manejo del dolor y la atención de apoyo, para que el parto fluya de una manera más positiva para la madre y así poder evitar más complicaciones que puedan surgir sin imprevistos, debido a que el dolor es una compañía diaria en este tipo de personas.

La autora considera que un nacimiento programado mediante inducción del trabajo de parto o cesárea a las 38-40 semanas de gestación en mujeres con un crecimiento normal del feto para reducir el riesgo de complicaciones del embarazo tardío, la cesárea de rutina no está indicada para las mujeres con anemia falciforme, incluidas las mujeres con parto por cesárea en el nacimiento anterior, a menos que sea necesario por razones obstétricas.

El tratamiento del dolor durante el trabajo de parto, puede requerir dosis más altas de medicamentos para el dolor que las que se requiere en mujeres sanas debido a la mayor tolerancia a los opioides del tratamiento crónico del dolor de células falciformes, se recomienda anestesia regional para el control del dolor durante el parto, a menos que la emergencia obstétrica requiera el uso de anestesia general. El dolor debido a la crisis drepanocítica durante el parto debe manejarse de la misma manera que durante la crisis drepanocítica prenatal.

Algo que deja muy claro la autora, es que si bien el parto es una etapa muy crítica, el posparto no se debe dejar de lado, por lo cual se debe mantener un alto nivel de cuidado y observación debido al mayor riesgo de crisis drepanocíticas y otras complicaciones, una medida que se puede optar es la tromboprofilaxis posparto, la cual puede reducir el riesgo de enfermedad tromboembólica en estas pacientes, también se debe alentar a que las pacientes amamenten, que no existe ninguna evidencia que sugiera la lactancia materna asociada con un mayor riesgo de crisis drepanocítica.

Se debe considerar la transfusión profiláctica en mujeres con terapia transfusional continua antes del embarazo para la prevención del accidente cerebrovascular y para mujeres con alto riesgo de complicaciones relacionadas con el embarazo, como lo es el embarazo gemelar, mujeres severamente anémicas o antecedentes de mortalidad perinatal, pero profilaxis de rutina no se recomienda la transfusión.

Dentro de las complicaciones maternas que la autora especifica son de más cuidado durante el embarazo están las crisis drepanocítica aguda dolorosa que es más común durante el avance del embarazo y en el periodo de posparto, esta incluye las crisis vaso-oclusivas como la retinopatía de células falciformes, el síndrome de tórax agudo, la necrosis vascular y las ulceraciones de piernas, además de la anemia normal, existen también dos tipos que son la aguda que se puede generar por un virus y la anemia hemolítica intravascular crónica.

Dentro de este estudio se realizó una investigación sobre el mayor riesgo de mortalidad materna, preeclampsia y parto por cesárea, estuvo basada en una revisión sistémica en donde se observaron 21 estudios que evaluaban la asociación de la enfermedad y la salud materna, y se logró

llegar a varias conclusiones, la primera que si se compara el embarazo de mujeres con drepanocitosis con otras que no poseen la enfermedad, las primeras presentan un riesgo más elevado de mortalidad materna aproximadamente en un 95%, y si se compara el parto por cesárea el índice de mortalidad es mayor en las pacientes con anemia falciforme, y en el ensayo se informó que solo se presentó una muerte .

En este estudio interno que se realizó la autora explica que en la patogénesis de las complicaciones en el embarazo, los factores fisiológicos contribuyen a las complicaciones en las mujeres embarazadas con esta enfermedad, en donde se incluyen a la anemia fisiológica, donde el volumen de sangre aumenta para mejorar el suministro de oxígeno al feto, el aumento del volumen de plasma sanguíneo se produce en el contexto de una menor supervivencia de glóbulos rojos debido a la anemia hemolítica.

El aumento del consumo de oxígeno por la placenta y el feto puede reducir los estados de oxígeno y exacerbar el SDC, junto con el aumento de la tasa de filtración glomerular con un aumento de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, adicionalmente el aumento de la ventilación y un aumento del ritmo cardiaco son otros factores que pueden llegar a contribuir con el desarrollo de las complicaciones.

Chisholm contó con el apoyo de Perinat para hacer esta parte de la evaluación donde habla de la otra parte que en este caso son los hijos de las madres con drepanocitosis, porque los neonatos sufren varias complicaciones que pueden poner en riesgo la vida del pacientes, dentro de las cuales la autora detalla, el sufrimiento fetal, que de todos los niños tomados en cuenta (4262), aproximadamente el 18% de la población sufre esta complicación, seguida de la restricción del

crecimiento obtiene un 5,28% y por ultimo Perinat habla sobre la muerte fetal intrauterina, obtiene un 1,2 %.

Pareciera que fueran porcentajes que podrían pasar desapercibidos, pero todo lo contrario cómo se sabe , los neonatos, son muy vulnerables y si a eso le agregamos que muy probablemente sea un niño portador de la enfermedad, se debe tener cuidado cuando una mujer con anemia falciforme trata de concebir un hijo, porque además de las ya mencionadas complicaciones existen otras, como mortalidad perinatal, prematuridad, bajo peso molecular y el síndrome de abstinencia neonatal, esto ocurre cuando los neonatos son expuestos a opiáceos a largo plazo.

Otros de los puntos en lo que la autora se enfoca, es sobre la gestión que se debe hacer previo a la concepción, es decir antes de querer tener un hijo, todas las pautas que debe seguir una futura mamá, para que pueda concebir sin poner en riesgo, para lo cual debe seguir con un asesoramiento y evaluación previa a la concepción, ella estipula que es muy importante que se aliente a los pacientes adultos y las parejas afectadas por la enfermedad a tener un plan de vida reproductiva, esto para tener un poco más de orden y que el embarazo llegue de sorpresa.

Antes de la concepción, las mujeres con anemia drepanocítica deben recibir información y asesoramiento sobre como el embarazo afecta la anemia y cómo mejorar los resultados, para obtener un bienestar materno y fetal, para lo cual se deben evaluar riesgos, educar y promover ante todo la salud para, reducir el riesgo reproductivo y mejorar a la largo plazo los resultados del embarazo, las parejas deben saber que tiene que estar bien informados sobre la terapia

anticonceptiva, si se desea evitar un embarazo o por el contrario el consejo previo a la concepción si lo que se desea es el embarazo.

Otra información relevante para las mujeres con drepanocitosis que planean concebir debe incluir, la conciencia de la necesidad de un control vigilante y frecuente después del embarazo, los factores que aumentan el riesgo de crisis de células falciformes, riesgo de complicaciones maternas nuevas o que empeoran, riesgo de transmisión génica de la enfermedad al neonato, y la evaluación actual sobre las complicaciones crónicas de la enfermedad, es decir los futuros padres deben de pensar en todo, antes de concebir y después de tener al bebé.

Para la concepción, previamente se debe determinar y actualizar el estado de vacunación según sea necesario antes del embarazo, donde se incluyen la vacuna contra la influenza tipo, la vacuna contra la gripe porcina que debe ser administrada anualmente, *Haemophilus influenza* tipo b, la vacuna conjugada meningocócica C como dosis única si no la han recibido como parte de la vacunación primara, la vacuna antineumocócica debe administrarse cada 5 años y se recomienda la vacunación contra la hepatitis B y el estado inmune debe determinarse preconcepcionalmente, es decir que antes de que la mujer quede embarazada, primero debe cumplir con todo el régimen de vacunación, para asegurarse que está casi en su totalidad protegida.

La autora menciona que durante el periodo en el que se desea concebir se debe retirar por al menos tres meses el uso de hidroxuurea, si bien este medicamento no evita el dolor, si evita la crisis vaso-oclusivas, que a corto plazo generan dolor, por lo tanto se debe evaluar el manejo de las crisis drepanocíticas dolorosas en el periodo prenatal, para lo cual se debe hacer una evaluación

que, donde se controle el dolor del paciente, la sedación, los signos vitales, la saturación de oxígeno y la frecuencia cardíaca respiratoria cada 20 – 30 minutos hasta que se estabilice.

Las evaluaciones iniciales pueden incluir , el historial del paciente, incluida la gravedad del dolor y cualquier factor atípico y/o desencadenante, un examen físico centrado en el sitio de dolor, un conteo sanguíneo completo , recuento de reticulocitos para controlar la reticulocitopenia, es decir el conteo de glóbulos rojos inmaduros, las pruebas de función renal y cuando esté clínicamente indicado, la evaluación adicional puede incluir , un análisis de orina para evaluar infecciones urinaria, hemocultivo con perfil metabólico completo, radiografía de tórax, y la evaluación de gasometría arterial en pacientes con sospecha de hipoxia.

Además de la evaluación de la madre, si ya se concibió la evaluación del feto es muy importante, lo cual se debe hacer un perfil biofísico con monitoreo fetal continuo recomendado durante el tratamiento de la crisis drepanocítica, si el feto está en edad gestacional viable, los resultados de pruebas fetales sin estrés y perfiles biofísicos pueden ser anormales durante la crisis drepanocítica y volver a la normalidad después de la resolución de los síntomas , el parto no suele estar indicado a menos que la monitorización fetal revele hallazgos peligrosos, como la bradicardia terminal.

De las intervenciones iniciales que la doctora indica, está admitir al paciente en un lugar tranquilo en reposo en cama y asegurar un control adecuado del dolor, ya que si esto se hace adecuadamente, a través de una analgesia oral la mujer puede ser dada de alta en casa, siempre considerar el ingreso hospitalario para mujeres que requieren una terapia opiácea fuerte y / o

complicaciones médicas que requieren intervención como por ejemplo; sepsis, síndrome torácico agudo o la deshidratación .

La hidratación se recomienda, especialmente en pacientes que son febriles, si no existe evidencia de enfermedad cardiopulmonar, administre hidratación fisiológica normal 0.5-1 L durante la primera hora de 125 ml/hora, se debe monitorizar cuidadosamente la ingesta y excreta, pero se debe evitar el cateterismo urinario y la monitorización hemodinámica invasiva debido al riesgo de infección , administrar corticosteroides si el feto tiene una edad gestacional viable, debido a que existe un mayor riesgo de complicaciones neonatales en el parto prematuro.

Si existe sospecha de una infección, administrar antibióticos de amplio espectro, se considera la ceftriaxona para pacientes susceptibles a la infección con organismos encapsulados como *Streptococcus*, *Meningococcus* y *Haemophilus*, considerando la vancomicina en pacientes con sospecha de meningitis, clindamicina puede usarse en pacientes con alergias a las cefalosporinas.

Se tiene que, en marzo del 2016 fue presentado a la Universidad Thomas Jefferson en Estados Unidos, para el departamento de medicina, en la división de hematología, el artículo “tratamiento para prevenir la deshidratación de glóbulos rojos en personas con anemia falciforme”, por Ballas, Samir. En este documento se manejaron nuevos criterios sobre la utilización de nuevos medicamentos para la drepanocitosis.

La investigación, quiere evaluar que tan acertado es para la salud de los pacientes drepanocíticos el uso de estas nuevas terapias, como lo son la utilización de fármacos que rehidraten los glóbulos rojos como lo es el sulfato de zinc, y que a la vez puedan disminuir las crisis vaso oclusivas. Por otro lado, también se comparó, otro tipo de medicamento, que en este caso lo que hace es evitar que los glóbulos rojos se deshidraten y lo que se hizo fue comparar el medicamento original que es el senicapoc que es un bloqueador de los canales Gardos con un placebo, que es una sustancia que sin medicamento.

El estudio se fundamentó con la participación de 524 personas enfermas, entre las edades de 12 y 65 años. Se obtuvieron resultados favorables para el uso de ambos medicamentos, unos más alentadores que otros, pero con la misma importancia, ya que son nuevas ventanas de posibles medicamentos que sean de utilidad en el tratamiento efectivo de la drepanocitosis.

Se evidenció que existe la posibilidad de que los eritrocitos pierdan agua de dos maneras, muy distintas, una es la vía rápida, que se da en los glóbulos rojos inmaduros (reticulocitos) donde la pérdida de agua se da por iones de sodio y cloruro, una lenta que se da en los glóbulos rojos maduros, en la cual utiliza los canales Gardos y el enfoque terapéutico que se le quiere dar es la utilización de medicamentos bloqueen estos mecanismos.

También existe evidencia in vitro, en donde se está analizando la hidroxurea, que es el medicamento que se utiliza actualmente para la drepanocitosis, y que ayuda a elevar la hidratación

de los glóbulos rojos falciformes, pero la investigación revela dudas acerca de si esto es un efecto directo o una consecuencia del aumento de la hemoglobina fetal.

Existe también la posibilidad de utilizar plantas medicinales que ayudan a generar el mismo efecto o uno similar a los fármacos utilizados en la investigación, como posibilidades de coayudante a la rehidratación de los glóbulos rojos, en la que se ha evidenciado una mejoría y de una manera menos abrasiva.

Los analistas Than, Htoo, Senthil , Adinegara y Franceschi(2017), presentaron al departamento de fibrosis quística y desórdenes genéticos, en Canadá, el estudio de “el Magnesio para tratar la enfermedad de células falciformes”, en el cual explica que se hicieron 5 estudios aleatorios, controlados con placebo, con un total de 385 pacientes con un rango de edades desde los 3 años hasta los 53 años, a quienes se les administró, para los dos primeros estudios, sulfato de magnesio intravenoso, versus una solución salina (placebo). Esto para pacientes hospitalizados, por una crisis vaso oclusiva, en el tercer estudio es de característica factorial paralelo, en el cual se comparó a la hidroxuurea y el magnesio entre sí, y con un placebo.

Al recibir los resultados, brindados por los pacientes a la hora de ser evaluados, mientras se les administraron los medicamentos, pudieron evaluar que no existieron, resultados alentadores que pudieran, abrir una ventana para el tratamiento del dolor de las crisis vaso-oclusivas que los pacientes presentan, a largo plazo. Sin embargo, a corto plazo, el resultado es un poco más alentador, ya que, para este caso, sí se notó un cambio significativo en la intensidad del dolor que

los pacientes presentaban, y que además el uso de este pudo disminuir considerablemente los dolores presentados. Se dice que todavía faltan más estudios, que puedan respaldar aún más las teorías y establecer el magnesio oral como una alternativa en el tratamiento del dolor moderado generado por las crisis drepanocíticas.

Nevitt, Jones y Howard 2017, presentaron al departamento, de fibrosis quística y desordenes genéticos en Estados Unidos, el estudio sobre la “hidroxiurea para la enfermedad de células falciformes”, en todos los genotipos, en el estudio participaron alrededor de 899 adultos y niños. Algunos eran portadores de hemoglobina drepanocítica y otros con hemoglobina talasémica. El estudio se basó en la comparación de la hidroxiurea con un placebo, en todos los casos, como lo fue en pacientes que tenían posibilidad de presentar diversas complicaciones, como los accidentes cerebrovasculares. Aquí la comparación de la hidroxiurea y la flebotomía con la transfusión y la quelación, donde hubo una mejoría en los pacientes que se trataron con hidroxiurea, a la hora de analizar los niveles de dolor, ya que los niveles de hemoglobina fetal aumentaron considerablemente.

En el caso de la comparación de la hidroxiurea con la observación, es decir con pacientes a quienes no se les dio ningún tipo de placebo, si no que se dejó que el cuerpo reaccionara por sí solo, la mejoría evidenciada fue mayor con el medicamento a la hora de comparar los niveles de hemoglobina fetal y el recuento de neutrófilos, dando luz verde para optar la terapia para esta patología.

Aunque sí aclararon que la efectividad de la hidroxiurea se basa en disminuir la frecuencia de los episodios de dolor y otras complicaciones, agudas en niños y adultos, con drepanocitosis o talasemia, para profilaxis de accidentes cerebrovascular, pero dejando en claro que no existe la evidencia de que este fármaco sea efectivo a largo plazo, porque las pruebas para asegurarlo son escasas.

En el 2017 en Londres, Inglaterra las analistas Estcourt, Fortin, Hopewell, Trivella y Wang presentaron el estudio “Transfusión de sangre para prevenir el accidente cerebrovascular primario y secundario en personas con enfermedad de células falciformes”, el cual tiene como objetivo evaluar los riesgos y beneficios de los regímenes de transfusión, para el cual se buscaron ensayos relevantes, que ayudan a dar evidencia de la cantidad de accidentes cerebrovasculares que podrían tener en una crisis, si se llegan a hemoglobinas muy bajas.

En el estudio específico participaron alrededor de 660 participantes, se tenía una población de niños y adultos donde se compararon primeramente los niños que nunca habían tenido transfusiones a largo plazo con niños con niños que si habían recibido esa terapia, donde las transfusiones si logran elevar la hemoglobina, y reducir a gran escala el riesgo de ictus, y en adultos los resultados fueron similares, donde sí se pudo evidenciar y asegurar de que las transfusiones si reducen a gran escala el síndrome torácico agudo y los accidentes cerebrovasculares. Lo que evidencia que una terapia de esta índole, sería una opción para tomar en cuenta, siempre y cuando se cuente con todas las medidas necesaria.

Según la publicación de la revista Ciencias Médicas de Pinar del Rio, Cuba 2017, Cruz, Díaz y Moreno, hicieron el estudio “Autovaloración en adolescentes diagnosticados con drepanocitosis”, el cual se eligieron alrededor de 20 pacientes pediátricos, los cuales no debían de estar en etapa de crisis para que pudieran responder, asertivamente. El fondo del estudio era evaluar que tanto conocían de la enfermedad y lo más importante que tanto les afecta a ellos el portar esta enfermedad, donde tristemente se evidencia que ellos tienen una valoración pequeña es decir que la mayoría se subvalora, donde las principales razones del porque esto pasa es la calidad de vida.

Deja en claro que desde tempranas edades se debe educar a los pacientes diagnosticados con drepanocitosis, que el camino no será fácil, pero que, con la ayuda correcta, el uso racional de medicamentos, se puede llevar una vida prácticamente normal, pero esto debe ser un trabajo en conjunto, con todas las personas que los rodean. De ahí la importancia que la sociedad esté informada.

Investigadores del Necker Children’s Hospital publicaron en la revista Génica Médica 2017”. La terapia génica cura la anemia falciforme en un paciente”. El estudio se trató básicamente en la extracción de células dañadas, se les trató en el laboratorio y se modificaron genéticamente para hacerlas sanas y posteriormente volver a inyectarlas al paciente, donde los resultados fueron alentadores, porque la multiplicación de las células tratadas genéticamente era capaz de mantenerse replicando por un plazo mucho más largo, lo que genera que el paciente esté libre de medicación anterior. El aporte es sumamente, ambicioso, que puede generar una entrada a la nueva era de la

terapia, ya no farmacológica si no genética, en donde los pacientes puedan curarse del todo, sin tener que esperar a conseguir un donador compatible de medula ósea.

La FDA 2017 fomenta nuevos tratamientos para la enfermedad de células falciformes y finalmente este es uno de los mayores avances que se obtuvo este año, para el tratamiento de la drepanocitosis, y es que la FDA aprueba al Enderil, como tratamiento para reducir las complicaciones, que tiene la enfermedad, así como los posibles ataques de dolor, es un medicamento que podrá ser usado por niños mayores de 5 años y que va a ayudar junto con la hidroxiurea una terapia más completa y efectiva.

En el año 2017 el Doctor Strouse, quiere dar recalcar la importancia del conocimiento de esta enfermedad, enfocándose en las primeras etapas del desarrollo de los pacientes, es decir para este estudio, él se enfocó en bebés y niños, el empieza explicando generalidades básicas de la drepanocitosis como que es un trastorno genético recesivo, que la anemia de celular falciformes es más común en individuos de África, India, Medio Oriente, el Mediterráneo, el Caribe y América Central y Sudamérica y que la mayor prevalencia se encuentra en personas de África o de ascendencia africana.

Es importante dar a conocer que los bebés con anemia de células falciformes nacen sanos, pero las manifestaciones clínicas comienzan a aparecer durante el primer año a medida que disminuyen las concentraciones de hemoglobina fetal. Los pacientes pueden presentar fiebre, complicaciones aguda o crónicas de la enfermedad, como por ejemplo episodios de dolor vaso-

oclusivo comúnmente en tórax, extremidades y espalda; síndrome torácico agudo manifestándose con fiebre, tos, producción de esputo y respiración rápida; crisis aplásica y secuestro esplénico. Lo que se puede determinar de este apartado es que los niños sufren los mismos síntomas que una persona adulta, y por eso es tan importante la detección temprana, pero más aún el inicio del tratamiento.

Debido a que los bebés afectados no identificados a través de la detección neonatal a menudo se presentan clínicamente durante la infancia o la primera infancia con, hinchazón dolorosa de manos y pies, sepsis neumocócica o meningitis, anemia severa y agrandamiento esplénico agudo, síndrome de pecho agudo, palidez, ictericia, esplenomegalia, dolor musculoesquelético, tos, fiebre, dolor abdominal.

El autor determina que la anemia de celular falciformes es el subtipo más grave. Incluye la enfermedad de celular falciforme homocigota, la beta talasemia, y que además de estos dos tipos existen otros subtipos, como por ejemplo la hemoglobina C de la hoz, a la que se le denomina, heterocigota compuesta, la detección de esta enfermedad se hace mediante e cribado neonatal y requiere un tratamiento de por vida.

Las causas más importantes que el doctor Strouse determina para la manifestación clínica de la enfermedad, son el trastorno genético autosómico recesivo, donde existe la sustitución del ácido glutámico por la valina, en la cadena beta de la globina; los pacientes con el mismo genotipo pueden tener fenotipos muy variables, que van desde ningún problema hasta complicaciones

potencialmente mortales ; la interacción de factores con polimorfismos genéticos pueden explicar la variabilidad de la enfermedad.

Una de las etapas más importantes según el autor, es la evaluación, como antes se mencionó, la identificación de estos pacientes se hace mediante el criado neonatal, con el uso de métodos cromatográficos que evalúan el tipo y las cantidades relativas de los tipos de hemoglobina normal y anormal, incluida la hemoglobina S. El diagnóstico prenatal se puede realizar utilizando métodos de ADN específicos de la mutación.

Para cuando la detección es positiva, se debe iniciar lo antes posible la administración de penicilina profiláctica por vía oral dos veces al día hasta los 3 años, luego se administra dos veces al día hasta al menos 5 años o más si existe antecedentes de infección neumocócica invasiva o esplenectomía. El programa de vacunación recomendado para bebés y niños con anemia de células falciformes incluye las vacunas de rutina más la vacuna neumocócica polisacárida 23 valentes (esto además de la vacuna antineumocócica conjugada 13 valente), *Haemophilus influenzae* tipo b para niños no vacunado y que sean mayores de 5 años.

Se debe de iniciar la administración de hidroxiurea a niños  $\geq 9$  meses de edad con este tipo de anemia para reducir las complicaciones relacionadas con la drepanocitosis, incluidos el dolor, dactilitis, síndrome torácico agudo y la anemia, se considera este fármaco como profilaxis del accidente cerebro vascular. Otra opción es la utilización de las transfusiones de intercambio urgente

en todos los pacientes con enfermedad de células falciformes si hay una rápida progresión del síndrome torácico agudo con una saturación de oxígeno inferior al 90%.

Por lo anterior mencionado, se menciona una comparación que se hizo entre la hidroxiurea y las transfusiones para la prevención del accidente cerebrovascular, en el cual participaron alrededor de 121 niños de 4 a 16 años de edad, que presentaban esa patología, la selección de los niños se hizo bajo varias circunstancias, la primera es que tuvieran al menos 12 meses de transfusiones crónicas, ningún accidente cerebrovascular documentado, ataque isquémico o vasculopatía seguidamente se dividió el grupo en dos, estos fueron aleatorizados a hidroxiurea 20 mg /kg/ día ajustada a la dosis máxima tolerada, frente al otro grupo al que se le administró transfusiones estándares una vez al mes durante 24 meses.

Los resultados obtenidos al finalizar este estudio fueron que la velocidad de malformación de eritrocito con la hidroxiurea fue de 13,8 % mientras que con la transfusión fue de 14,3%, si bien no es una distancia muy grande, a nivel visual, para los pacientes esta diferencia en la velocidad en la que glóbulos rojos toman la forma de hoz, es vital, porque gracias a eso la oxigenación se reduce mucho; con respecto a que si el paciente presentó efectos adversos graves, con la hidroxiurea fue de un 15% a diferencia de las transfusiones que fue de un 10 %. El dolor vaso-oclusivo con el uso de la hidroxiurea fue de un 8% frente a un 2% con las transfusiones y finalmente el síndrome de tórax agudo en 7% frente a un 3%.

Sin embargo, el doctor también explica que si se evalúa el beneficio-coste de ambos tratamientos, basándose en un análisis retrospectivo de costo-efectividad, los gastos estimados en los pacientes que utilizan ambulatoriamente las transfusiones fueron más alto esto debido a que a pesar de que son ambulatorios, deben de ser hospitalizados s en comparación con los pacientes a los que se les administra hidroxiurea, para la cual el costo anual estimado fue de un 21% menor que el costo anual para pacientes transfundidos, por lo cual la primera es la opción más recomendada, y la que menos complicaciones hasta ahora presenta.

## **Nacionales**

Contreras, Carvajal, Murillo, Schreinfurth y Escalante (2014) determinaron la importancia del estudio “Incompatibilidad sanguínea materno fetal severa por anti duffy y anti Rh en una madre con drepanocitosis”, donde ellos evidenciaron que los casos de incompatibilidad son poco frecuentes pero que eso no quiere decir que sea menos grave, ya que se pueden evidenciar en la sangre de la madre ambos anticuerpos, lo cual genera que sea más difícil encontrar sangre compatible, para preservar la vida de la madre ante la presencia de una crisis durante el periodo de gestación.

Por ello es muy importante mejorar los protocolos de transfusión y manejo prenatal sobre todo en las pacientes que hayan recibido transfusiones previas, implementando el control Coombs, sea cual sea el Rh de la madre, que se quiere decir con una prueba de control Coombs es aquella que permite evaluar el grado de anticuerpos que posee el paciente.

Es importante recalcar que en nuestro país no existe un protocolo de transfusión para los pacientes con drepanocitosis, especialmente para las mujeres en edad de procreación, donde se garantice una medida profiláctica contra la aloinmunización para los antígenos sanguíneos K y E, Jka y Duffy, el cual ahorraría mucho tiempo y reduciría los costos de hospitalización. (Contreras, Carvajal, Murillo, Scheweinfurt y Escalante, 2017)

Lo anterior ayuda a evidenciar, lo importante de actualizarnos en materia de nuevas terapias, como esta que ayudaría de manera importante a aquellas mujeres que poseen esta enfermedad, pero que por alguna razón se les complica tener hijos o, por el contrario, les prohíben tener. Esta sería una puerta de entrada para minimizar las consecuencias negativas que puedan llegar a tener, las madres drepanocíticas.

En Costa Rica Sáenz, Chaves y Quintana (2012) lograron evidenciar gracias a la investigación “Las hemoglobinopatías en Costa Rica, aspecto históricos, culturales y epidemiológicos”, cuáles fueron las razones del desarrollo de la drepanocitosis en nuestro país y cuál el primer caso, queda en evidencia la base, de cómo empezó, la evolución epidemiológica y se puede tomar esto como referencia para poder compararla con la actual.

Ellos consideraron todo tipo de aspectos que pudieran servirles como plataforma para que cronológicamente todo tuviera sentido, donde incluyeron aspectos culturales como la conquista de

Costa Rica, donde se puede saber que los indígenas no poseen ningún tipo de estas hemoglobinopatías, pero que, a la hora de mezclarse con las personas procedentes de otras razas, como la negra fue donde empezaron a desarrollarse estas enfermedades. Esto ayuda a la investigación porque se puede evidenciar como ha ido evolucionado la enfermedad y los tratamientos utilizados.

Carvajal, Diaz y Chacón (2014), publicaron para la Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica, el artículo. “Manejo del dolor en la drepanocitosis”, el cual deja en claro los tipos de dolor según la distribución anatómica, y cual es más frecuente, para este tipo de pacientes, cuáles son las prevenciones que se puede tener, para evitar en gran medida las crisis y en el caso de que se desarrolle, se tiene el tratamiento farmacológico para minimizar el dolor.

Para el cual se debe dar un manejo óptimo del paciente, se debe monitorear y evitar la mayor aparición de efectos adversos asociados a la terapia. Se rescata primeramente que, si existe información acerca de la drepanocitosis, pero que puede ser que no se esté, utilizando de la mejor manera y es por esto que es de mucha utilidad, ya que se puede comenzar desde aquí, para fomentar la educación de primera línea de la enfermedad.

Hurtado, Jiménez y Rodríguez, en el año (2017), publicaron el artículo “síndrome torácico agudo en una paciente con drepanocitosis”, en donde ellas reportan el caso de una paciente que ingresa al hospital de niños, referida de otro hospital rural, con un cuadro de crisis vaso-oclusiva

esternal y vertebral que ameritó tratamiento con opioides, a lo cual asocia cuadro de dificultad respiratoria y fiebre.

Ellos exponen que dentro de las causas frecuentes y conocidas se puede encontrar la neumonía bacteriana, atípica o viral, oclusión vascular pulmonar, por ejemplo; (embolismo graso, trombosis pulmonar “in situ” y tromboembolismo periférico), hipoventilación/atelectasias (infarto de algún hueso torácico, opioides y dolor abdominal), edema pulmonar (producido por el mal manejo de líquidos y opioides) y broncoespasmo.

Por lo tanto, declaran que el manejo de esta complicación es un monitoreo no invasivo, oximetría de pulso, oxígeno y el uso adecuado de líquidos y opioides para no empeorar el cuadro. También se debe cubrir con antibióticos de amplio espectro como eritromicina y cefotaxime. Varios autores concuerdan con el hecho de que las transfusiones simples con glóbulos rojos empacados mejoran el cuadro.

El tratamiento agresivo de la fiebre en estos pacientes y diagnóstico temprano del STA mejoran la calidad de vida y pronóstico en estos pacientes. El tratamiento preventivo de la anemia falciforme incluye un estudio de la familia, el asesoramiento familiar y diagnóstico prenatal. La morbimortalidad se disminuye con un esquema de vacunación completo, el uso de penicilina profiláctica y evitando factores desencadenantes. En las medidas generales los investigadores determinan que es fundamental una buena hidratación, el control de dolor y tratamientos transfusional crónico.

Otro punto importante que ellos toman en cuenta es el uso de la radiografía de tórax, en donde generalmente se encuentran “infiltrados”, en los lóbulos basales y medios. En los niños es más frecuente encontrar esta afectación de un lóbulo superior que en adultos. Entre más difuso y bilateral sea el infiltrado peor es el pronóstico, se explica también que algunos pacientes con STA, pueden presentar al inicio radiografías de tórax sin alteraciones.

Aunque frecuentemente se pueden encontrar derrames pleurales, que no necesariamente tiene una correlación con la infección. En los exámenes de laboratorio se puede llegar a encontrar hipoxemia, disminución de la hemoglobina, leucocitosis, aumento de reticulocitos y un recuento menor de plaquetas que a la larga se llega a convertir en trombocitosis en el periodo de convalecencia.

Valverde (2012), publica un artículo llamado “Drepanocitosis. Terapia actual”, en este ella toca varios puntos como haciendo un breve resumen sobre la enfermedad, de los que casi no se toman en cuenta para explicar más a profundidad las bases sobre donde se desarrolla esta patología, primero da una breve pincelada de la genética que rodea a la drepanocitosis, explican cómo es que surge la mutación.

Lo primero que explica es sobre la aparición del gen de la drepanocitosis, es debido a una mutación espontánea en el cromosoma 11, donde se da la sustitución de una valina por un ácido glutámico. Este cambio produce una alteración en la forma de la molécula de la hemoglobina, en

especial en situaciones de desoxigenación. Este fenómeno se conoce como polimerización y produce una deformación de la molécula de la hemoglobina hasta su característica forma de media luna.

La transmisión de la drepanocitosis se da por medio de un rasgo incompleto autosómico dominante. La forma homocigota (dos genes anormales) no sintetiza hemoglobina (HbA), y los glóbulos rojos contienen hemoglobina S en un 90 a un 100%. Las formas heterocigotas (un gen anormal), tiene glóbulos rojos con un 20 a 40 % d Hb S.

Luego explica un poco sobre la fisiopatología en donde determina que las moléculas de Hb S se polimerizan ante la desoxigenación aumentando la viscosidad del glóbulo rojo, produciendo cambios en la membrana y deformando la célula. Estos glóbulos rojos tienen mayor dificultad para pasar los pequeños capilares por lo que son destruidos prematuramente (hemolisis), lo que produce, además, oclusión de los vasos sanguíneos.

Según lo que Valverde deja en claro, en el artículo las hemolisis y la vaso-oclusión son las principales razones de las manifestaciones clínicas de los pacientes drepanocíticos. La sobrevivencia de los glóbulos rojos con Hb SS es de 10 a 15 días comparada con los 120 días de sobrevivencia, que tienen los glóbulos con una sobrevivencia normal. Un aumento en la hemoglobina fetal (HbF) disminuye la polimerización de la HbS, debido a la afinidad de la HbF por el oxígeno, lo que disminuye la posibilidad de la polimerización.

Con respecto a la terapia actual la autora hace un análisis general de cada uno de los tratamientos que se deberían utilizar para dar un completo manejo de la enfermedad, primero empieza por el medicamento que se utiliza desde hace mucho tiempo, y que ha funcionado de manera exitosa, la hidroxiurea, como se mencionó anteriormente es una de las terapias más utilizada, en general va a inducir la síntesis de HbF al disminuir la diferenciación terminal de las células madres eritroides.

Sin embargo, la doctora también explica que aún existen interrogantes sobre el uso de este medicamento en la población pediátrica, esto debido a que en tempranas edades los pacientes tienen altos niveles de HbF en el organismo, la primera interrogante que le surgió fue, cuál sería la edad ideal para su empleo, y estudios recientes logran contestar de manera satisfactoria, explicando que la seguridad de la hidroxiurea está en poblaciones con edades entre 2 y 5 años. Dichos estudios mostraron elevación de la Hb total, así como la HbF, también una disminución en el número de hospitalizaciones y la existencia de una toxicidad inesperada fue casi inexistente, por el contrario, el crecimiento y desarrollo mejoraron en la mayoría de los pacientes.

La segunda interrogante sobre la hidroxiurea , es sobre cuando iniciar su uso, como la finalidad de este medicamento es disminuir las complicaciones clínicas de la enfermedad tales como sepsis, dactilitis, secuestro esplénico, las crisis vaso-oclusivas, necrosis avascular , proteinuria, úlceras de miembros inferiores y colelitiasis, así como las disfunciones orgánicas del bazo, riñón y cerebro, la decisión del inicio del tratamiento va a depender de cada caso en forma

individual y básicamente del criterio médico, con el fin de que los pacientes tengan un curso estable con un mínimo de hospitalizaciones.

Valverde, explica que otro factor importante a considerar con este medicamento son los efectos secundarios, esto porque la hidroxiurea es un agente quimioterapéutico, que va a interferir en la síntesis y reparación de ADN, por lo que no se conoce su efecto carcinogénico en pacientes drepanocíticos. Se ha demostrado que de 30 niños nacidos de pacientes con drepanocitosis tratados con hidroxiurea, ninguno presentó algún efecto teratogénico. Por el contrario, el uso de este tratamiento ha disminuido la mortalidad del paciente en un 40% y ha mejorado las tasas de crecimiento y desarrollo en estos pequeños.

La Doctora Valverde aclara que se debe recordar que un 40% de los pacientes no responden o presentan fallo orgánico progresivo a pesar del uso de hidroxiurea, por lo que, en estos casos se deben utilizar otras opciones terapéuticas, el ácido valproico, la 5-azacitidina y la decitabina, el primero es un fármaco que aumenta la Hb F, al afectar la expresión génica de la globina y su gran ventaja con respecto a la hidroxiurea, es que no produce mielosupresión, sin embargo inhibe la proliferación de las células madres.

La segunda que se menciona va a aumentar la Hb F por generar una alteración del gen promotor gama, pero presenta serios problemas al demostrarse el efecto teratogénico, y la decitabina, es un análogo de la Azacitidina, por lo que aumenta la Hb total y la Hb F. Por lo anterior, esta droga es utilizada como la mejor alternativa en pacientes resistentes a la hidroxiurea.

También se mencionan medicamentos como el clotrimazol, que es un bloqueador del canal de Gardos o canal activado de transporte Ca-K, lo que disminuye la polimerización. Al prevenir la polimerización inducida por el daño de la membrana del glóbulo rojo se evita la deshidratación y por ende los procesos de vaso-oclusión. De similar forma actúa el pidolato de magnesio, el cual es un inhibidor del sistema del cotransporte K: Cl

Con respecto a la sulfasalazina la autora explica que estudios en vivo han demostrado que la adhesión endotelial del drepanocito activa las crisis vaso-oclusivas, y este medicamento es un inhibidor del factor nuclear kappa-b que modifica la activación endotelial y que en estudios pilotos reduce la adhesión molecular. El uso de anticoagulantes se ha considerado que juega un papel importante en la patofisiología de la drepanocitosis, esto porque células drepanocíticas estimulan el sistema de coagulación al aumentar la activación plaquetaria, aumentan la generación de trombina y la fibrinólisis.

Valverde habla de manera muy general, sobre unas de las terapias que se desearía fuera las más utilizadas, pero que por la falta de recursos no es posible realizarlo en nuestro país y es el trasplante de medula ósea, el cual actualmente es aceptado por niños sintomáticos, ya que puede curar y/o dramáticamente disminuir la severidad de las crisis en pacientes drepanocíticos. Ella explica que la supervivencia post-trasplante de donadores de hermanos haploidenticos es de un 93%.

El trasplante de médula ósea (TMO), inicialmente se reservó para pacientes drepanocíticos que presentaban daño cerebral, síndrome torácico recurrente, pero actualmente se trata de ofrecerlo como una opción terapéutica para aquellos pacientes que estiman van a tener un curso de la enfermedad muy agresivo. Para ayudar a predecir la posibilidad de drepanocitosis severa a largo plazo, se han descrito tres manifestaciones estadísticamente significativas; los episodios de dactilitis antes del año de edad, el nivel de hemoglobina a menor de 7g/dl en el segundo año de vida y leucocitosis en ausencia de infección.

Hasta la fecha según lo que indica Valverde se han trasplantado 201 pacientes con donador de hermano con un gen HLA idéntico, logrando una sobrevida del 91%. De estos pacientes un 9% murieron por complicaciones relacionadas al TMO, siendo la enfermedad de injerto versus huésped la principal causa de muerte. En la actualidad, los criterios de selección para TMO, son pacientes de HbSS, HbSC, HbS-talasémica.

Deben ser pacientes menores de 16 años, tener un donador relacionado HLA idéntico; y deben haber presentado al menos uno de los siguientes efectos adversos clínicos: infarto cerebral, síndrome torácico agudo, episodios de crisis vaso-oclusivas. Además de disfunción neuropsicológica parcial, enfermedad pulmonar, filtración glomerular menor al 30%, retinopatía proliferativa parcial, osteonecrosis en varias articulaciones, y aloinmunización de glóbulos rojos por transfusión crónica.

La trasfusión sanguínea es una alternativa, que, si bien deja de ser una terapia farmacológica, es una opción que desde los años 40 se ha aceptado, porque previenen las complicaciones de las crisis vaso-oclusivas, al disminuir la concentración de Hb S por hemoglobina normal. Actualmente se acepta que las transfusiones crónicas pueden prevenir las isquemias cerebrales, el síndrome torácico agudo, la falla para progresar y la disfunción esplénica.

Existen diferentes opciones de transfusión, la esporádica en donde su principal objetivo es aumentar el nivel de hemoglobina y disminuir el porcentaje de células drepanocíticas, por otro lado, el programa de transfusión crónica tiene como objetivo disminuir el porcentaje de células con Hb a una fracción total Hb, mantener el nivel de Hb superior a 10 g/dl y especialmente, después de un accidente vascular cerebral mantener un Hb S menor al 30%. La gran desventaja de realizar transfusiones es la sobrecarga de hierro, lo cual ocurre en pacientes transfundidos por más de un año. En la actualidad se pueden mejorar los depósitos de hierro con el uso de desferroxamina, sin embargo, esta terapia es muy costosa.

### **Proyecciones**

La drepanocitosis, es una enfermedad en la que los casos aumentan cada año, y muchas veces es por la poca información que se tiene sobre esta, desde la parte clínica hasta los mismos pacientes, a pesar de que ahora la mayoría de los habitantes tienen acceso a internet, en algunos casos ni ellos mismos saben cómo buscar, la información correcta y que les sea de utilidad. Por lo

tanto, tomando en cuenta eso, me gustaría poder hacer un blog, donde periódicamente, pueda subir actualizaciones de la investigación científica de la enfermedad, así como tener la opción de aclarar dudas, sobre el manejo diario de los medicamentos que ellos utilizan, sin ser exclusivamente para la drepanocitosis, si no en conjunto con las patologías más comunes que ellos desarrollan.

Es decir, ser una ventana de oportunidad más accesible, que ir a hacer filas enormes a los servicios de salud, los cuales por la cantidad de pacientes que los visitan en su mayoría se encuentran muy congestionados, por lo cual se dificulta acceder a la información al respecto, y así ellos tengan la certeza de que están recibiendo información verídica y de calidad, que los pacientes pueden tener a mano y que sea de mucha utilidad. Sería oportuno imprimir boletines de información, que se puedan repartir por los centros de salud, para que la drepanocitosis deje de ser una enfermedad fantasma.

## **CAPITULO II MARCO DE REFERENCIA**

En el siguiente capítulo se van a desarrollar todas las definiciones, que giran alrededor de lo que es la drepanocitosis, los signos y síntomas más importantes, así como las complicaciones y tratamientos. Para así poder aclarar de la manera completa lo que es esta enfermedad.

### **Historia de la drepanocitosis**

El año 1910 aproximadamente, es el año que se considera como la fecha en la cual se descubrió esta enfermedad, pero si nos detenemos y preguntamos que es en realidad un descubrimiento, tenemos que remontarnos al trastorno en sí, es decir al que se le llama enfermedad de células falciformes, que generalmente se le conoce o se abrevia como SCD, siempre se tuvo la noción de que estuvo presente en África, y en realidad así es, porque a este país se le atribuyen los inicios.

Sin embargo, a lo que se le llama el descubrimiento de la drepanocitosis ocurrió, en Estados Unidos, extraño sí, pero como es bien sabido en África, la solvencia económica era muy escasa, para realizar un descubrimiento de suma importancia, aunque estuviera, desde hace muchos años, cinco mil aproximadamente, en las tribus y por lo cual muchas personas fallecían.

Continuando con el hallazgo de este síndrome, existe evidencia de que en 1910 un joven llamado Walter, que procedía de la isla de Granada, era estudiante y se quejaba de episodios de dolor y anemia. Fue a hacerse un chequeo, para el cual fue necesario hacerle exámenes de sangre y ahí el doctor, examinó la sangre de este joven y al analizarla en el microscopio y pudo ver la forma de estos y eran en forma de una hoz, y después de eso se realizó la primera publicación acerca de la drepanocitosis.

Cuando empezaron a surgir más casos, el misterio de lo que esta enfermedad significaría para la medicina se esclareció muy poco, se logró profundizar que por cualquier razón que fuera, esta se producía solo o principalmente en personas de origen africano. Para 1927, aproximadamente, dos médicos de apellidos Hahn y Gillespie divulgaron el “rasgo falciforme”, el cual se daba generalmente en familiares del paciente, se caracterizaba porque en la sangre de estos existían glóbulos rojos en forma de hoz, que se transforman así al carecer de oxígeno, en estos se mantiene la enfermedad sin avances significativos.

A finales de la década de 1940 y 1950, empezó a ser más clara cuál era la naturaleza de esta enfermedad, aproximadamente en 1949 aparecieron artículos que demostraban de manera concluyente que la enfermedad de células falciformes era una enfermedad que se hereda, también se esclareció mucho más a fondo que los que eran portadores eran a los que tenían el rasgo falciforme mencionado anteriormente, a los que

también se menciona que se les podía llamar paciente heterocigoto y a los portadores se le llama paciente homocigoto.

Fue en el año 1951 donde hubo un nuevo descubrimiento bastante interesante hecho por el Dr. Luis Pauling y el colega, el Dr. Harvey Itano en donde se dieron cuenta que además de la forma distinta del eritrocito, la hemoglobina también poseía una estructura química diferente, lo que los llevo a asignar el término “enfermedad molecular” para los trastornos que resultan de proteína con estructura química anormales.

En los siguientes años aparecieron mejores formas de tratar a los pacientes con drepanocitosis y posibles tratamientos. La vida y la calidad de vida de los pacientes mejoraron. El asesoramiento genético se convirtió en una herramienta importante para informar a las personas sobre los riesgos de tener un hijo con drepanocitosis” (Winter, 2015, parr.6)

Lo anterior logra evidenciar que, la drepanocitosis no es una enfermedad reciente, si no que al contrario es bastante longeva, y que es de suma importancia tener el conocimiento base para evitar que estos trastornos genéticos sean cada vez más recurrentes y más personas se vean afectados por una enfermedad que se puede evitar, si se tiene la información correcta a mano.

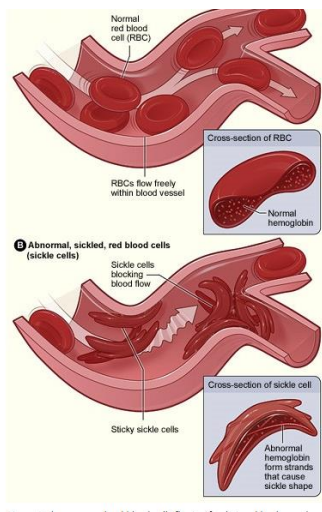
## **Definición de la drepanocitosis**

La drepanocitosis o la enfermedad de células falciformes “describe un grupo de trastornos hereditarios de glóbulos rojos. Las personas tienen hemoglobina anormal, llamada hemoglobina S” (NIH.2017, párrafo 1). En pocas palabras la drepanocitosis es una anomalía en los glóbulos rojos, los cuales transportan hemoglobina, que es una proteína que transporta oxígeno, como bien lo se dice anteriormente, esta es de carácter hereditario, es decir que se da por combinaciones de genes de ambos padres.

Por lo tanto, “Estas moléculas defectuosas hacen que algunos glóbulos rojos cambien de forma y tomen una forma de hoz. Estas células sanguíneas de forma anormal son la fuente de la anemia y el dolor” (Kugler, 2017)

Como Kugler menciona, existe una deformación importante en el glóbulo rojo, ya que normalmente son de forma ovoide, y en la drepanocitosis se transforman a una forma de hoz, o como popularmente lo llaman una forma de “bananito”, por esta forma peculiar es que se pueden unir unos con otros hacer una oclusión y que a la larga provocar el dolor, tan agudo que presentan estos pacientes en una crisis drepanocítica.

## Ilustración 1 Forma de Eritrocito Normal y Drepanocítico



Fuente. National Heart, Lung and Blood Institute (2017)

### Características

La fisiopatología de la drepanocitosis se caracteriza por,

La hemoglobina S (Hb) es la consecuencia de una mutación puntual en la posición de la cadena betha de la globina que produce la sustitución del ácido glutámico por la valina. HB S polimeriza en condiciones de baja tensión de oxígeno deformando el eritrocito, este último con la Hb polimerizada, tiene una supervivencia acortada ocluyendo la microcirculación, provocando anemia hemolítica crónica y crisis vasoconstrictoras dolorosas que apuntan en gran medida al cuadro clínico de la enfermedad. (Svarach ,2017, párr.1)

El autor deja en claro que cual es la característica más representativa en el nivel sanguíneo de esta enfermedad es la aparición de la hemoglobina S, la cual se da por una sustitución del ácido glutámico en la cadena de ADN de los glóbulos rojos por una valina, lo que hace que este se deforme y tome la forma de hoz antes mencionada, esto a la vez va generando crisis de dolor, porque los eritrocitos se quedan adherido a las paredes de los vasos sanguíneos. Esto es una característica fundamental del cuadro clínico de la enfermedad.

En tanto a las características físicas que generalmente se pueden evidenciar, se tiene un color pálido generalizado, o más bien una falta de color, que como son personas generalmente morenas, se pueden llegar a observar amarillentas.

### Signos y síntomas

De los síntomas más importantes que puede presentar esta enfermedad están, el dolor el cual se presenta porque “los glóbulos rojos en forma de hoz son pegajosos y tienen problemas para atravesar pequeños vasos sanguíneos en el cuerpo. Las células se atascan, se agrupan y bloquean el flujo de sangre. El bloqueo de la sangre causa dolor. Esto se llama crisis drepanocítica”. (Kugler 2017, párr. 6).

Las crisis drepanocíticas es la falta de tránsito de la sangre por el organismo, esto se debe a las formas de los glóbulos rojos, porque al ser tan pegajosos se unen entre sí. Esto ocasiona el dolor, pero debe quedar claro que el dolor no es por la forma del eritrocito, sino que, por el bloqueo del flujo de sangre, al no permitir que la misma pueda seguir el curso y llegar a irrigar de manera correcta los órganos.

Otro signo muy importante característico de la enfermedad es la anemia la cual se da porque “los glóbulos rojos en forma de hoz, mueren rápidamente. Entonces no hay suficientes para transportar oxígeno por todo el cuerpo. El resultado de esto es fatiga, palidez y dificultad para respirar”. (Kugler, 2017, párr.6).

Una de las denominaciones que tiene esta enfermedad es anemia drepanocítica y precisamente del síntoma anterior es que se le puede atribuir este nombre, porque la anemia es una pérdida consecutiva de la capacidad de transportar oxígeno y esto sucede por el motivo que los eritrocitos que son los encargados de transportar el mismo, mueren con mucha facilidad, ocasionando uno de los signos externos más notorio como es la palidez, que caracteriza a estos pacientes.

La afectación del crecimiento y desarrollo en pacientes con drepanocitosis ha sido un tema debatido, por el cual se consideran muchas las causas con las que se puede relacionar esta alteración, empezando primeramente con las disfunciones hormonales en pacientes con drepanocitosis con diferentes haplotipos, se encontraron concentraciones séricas disminuidas del

factor del crecimiento parecido a la insulina 1 y la proteína transportadora, lo que sugiere que esta disminución es secundaria a la severidad de la enfermedad. (González 2017, párr. 20)

Como se puede observar, la drepanocitosis es una enfermedad de alteración genética, puede estar influenciada de varias maneras y esta desde el punto de vista hormonal es una de ellas, por lo cual no solo produce alteraciones a nivel interno del paciente sino también externos, como son deficiencias de crecimiento, en donde según González se debe a las disminuciones en sangre del factor del crecimiento.

Por ello se evita atribuir solo a una consecuencia de la mala alimentación, el bajo peso que puede presentar este tipo de pacientes, porque como lo cita Barden “al estudiar una población representativa de pacientes afroamericanos entre 5 y 18 años con drepanocitosis se encontró un deterioro del crecimiento, pubertad retrasada y pobre estado nutricional” (González 2017, párr. 22)

Lo que se trata de dar a entender es que existe la posibilidad de que, por una deficiente nutrición los pacientes desarrollan un crecimiento retrasado, o por otro lado que por su condición una incorrecta alimentación pueda afectarlos mayormente que a una persona que sin esta alteración genética, de ahí que se le puede atribuir, que los pacientes drepanocíticos necesitan una mejor alimentación, debido a que su estado genera más gasto energético, y más en edades tempranas es donde se tiene bien sabido que los niños utilizan mucha más energía.

Los problemas oculares que presentan los pacientes con drepanocitosis son un síntoma que se debe “al crecimiento excesivo de vasos sanguíneos en la retina que se conoce con retinopatía proliferativa por drepanocitosis”. (Myint, Sahoo, Thein, Moe y Ni, 2015, Reino Unido)

Por lo anterior se puede explicar por qué los pacientes con drepanocitosis son sometidos a exámenes oftálmicos. Esto para poder tener un control adecuado de la visión y notar si existe un aumento significativo de vasos sanguíneos en el nivel ocular, lo que puede generar a largo plazo ceguera en esta población. Es por esto que es de suma importancia las revisiones continuas, pero cuál es el examen que se les practica periódicamente a los pacientes de anemia falciforme o drepanocítica y es el examen de fondo de ojo. Es una técnica que permite observar el interior del globo ocular, y en este caso es para observar si existe un crecimiento desmedido de los vasos sanguíneos, por lo tanto, es de un examen de suma importancia.

El síndrome de tórax agudo es uno de los síntomas que presentan estos pacientes, el cual es caracterizado por un “dolor de pecho y fiebre causada por la anemia drepanocítica pueden convertirse en una complicación potencialmente mortal.” (Kugler 2017, parr.7).

Estos dos síntomas son los característicos y claro ejemplo de lo que una crisis drepanocítica significa, el dolor es en el nivel del pecho y abdomen, porque es ahí donde los glóbulos rojos se unen unos con otros como antes se ha mencionado, generalmente se refiere a un dolor agudo e intenso, el cual lo torna insoportable, y por otro lado, la fiebre, en la cual se podría confundir con

una infección, pero esto se debe descartar ya con un examen, ya que la fiebre es definida por la anemia que está presente siempre en los portadores de la enfermedad.

## **Complicaciones**

Las complicaciones son los mecanismos por el cual la enfermedad se defiende a sí misma, y que por alguna u otra razón elevan en intensidad los síntomas que presentan estas personas con una alta frecuencia, pero que en la vida cotidiana les permite tener una vida normal, sin embargo, al momento de presentar una crisis las complicaciones salen a relucir y deterioran de manera significativa la salud, que ya está disminuida.

### **Dolor musculo esquelético**

Según Familypracticesnotebook (2017), el episodio vaso oclusivo agudo en la anemia de células falciformes es complicación afecta a casi todos los pacientes con anemia falciforme. Puede ocurrir desde los 6 meses de edad, lo que sucede es que la hemoglobina que, como se sabe, es la proteína que transporta oxígeno, se transforma en una cadena de triple hélice es decir pasa de dos hélices que normalmente es a tres hélices, lo que a la larga genera el vaso oclusión.

Entre los factores que predisponen este episodio están las infecciones en donde el principal microorganismo presente es el parvovirus. Otro factor es el clima frío, debido a que este clima

produce vaso espasmo reflejo y, por último, la deshidratación es uno de los factores que los pacientes deben de aprender y aunque parezca sencillo. Es un factor de suma importancia, porque si el paciente se deshidrata, los glóbulos rojos tienden a pegarse a un más.

Según Familypracticesnotebook 2017 la osteomielitis en la anemia falciformes se da principalmente por la infección de un hueso infartado. Es decir que la sangre es incapaz de irrigar todo el hueso, los dos microorganismos que desarrollan esta complicación son la salmonela y el *Staphylococcus aureus*. Las señales más importantes que genera esta complicación son la fiebre, la inflamación donde aumenta en 8,4 veces y el dolor de huesos donde en la aparición de la osteomielitis aumenta en un 20% que se produzca.

#### Anemia Aguda que empeora (caída desde el inicio)

En esta categoría se puede evidenciar una complicación llamada secuestro esplénico el cual es común en edades de 12 a 15 años. Consiste en la muerte del tejido porque la irrigación de sangre es insuficiente. Por lo general se presenta en la pubertad en pacientes con la hemoglobina SS, las señales por la que se puede identificar esta complicación es la anemia, pero esta es característica normal de enfermedad. Además, se puede agregar el dolor abdominal y la esplenomegalia que es el “agrandamiento de bazo que es el encargado de filtrar la sangre y mantener los glóbulos rojos y plaquetas saludables” (Medline plus 2017, párr.1)

Aplasia transitoria de células rojas, en donde se da por la aparición del parvovirus B19, que se encarga de interrumpir la producción de glóbulos rojos, por lo cual se da una retroalimentación

de glóbulos rojos, que ya desde un inicio los glóbulos rojos son de baja calidad, sino que ya vienen dañados, por lo tanto, el recuento de los reticulocitos se acerca a cero y hemoglobina disminuye de manera súbita.

### Síndrome de pecho agudo

El síndrome de pecho agudo que es la reducción de la tensión de oxígeno en los vasos pequeños de los pulmones, y el endotelio vascular sufre una lesión que provoca agregación plaquetaria y trombosis, para los cuales se van a observar los siguientes síntomas como lo es la tos, el propio dolor en el pecho, sibilancias y disnea, por lo tanto, hay que estar muy atento cuando el paciente está con crisis, (Familypracticesnotebook 2017).

Entre los factores precipitantes están pacientes menores de 4 años, que sean diagnosticados con asma como enfermedad concomitante y en los adultos que hayan tenido un infarto pulmonar anterior o que hayan presentado alguna infección respiratoria por chlamydia pneumoniae, legionella y neumonía por micoplasma.

### Hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar es otra complicación que los pacientes con drepanocitosis pueden tener, en una crisis va a tener “una presión sistólica mayor a 30mmHg,” (Familypracticesnotebook, (2017), donde va a generar cambios en la vasculatura pulmonar en respuesta a mayor presión se

pueden formar hipertrofia medial, fibrosis intimal y formación de trombo intravascular, generalmente se pueden observar tres categorías de síntomas desde las más comunes como son las disnea, fatiga y síncope, hasta los más extraños como los son os, hemoptisis y el fenómeno de Raynaud.

### Las condiciones neurológicas

Accidente cerebrovascular en la anemia de células falciformes, para el cual existen el infarto cerebral. El accidente cerebrovascular isquémico y un ataque hemorrágico, este último es el más común en pacientes entre las edades de 20 a 30 años, donde los factores de riesgo que pueden presentar los pacientes son; una hemoglobina basa, baja, un síndrome de dolor de pecho agudo reciente y velocidades arteriales cerebrales medias, para los cuales el síntoma más predominante va a ser un dolor de cabeza persistente y se tienen señales clara de esta complicación, como la marcha anormal o ataxia, cambio de visión, debilidad focal y por último la dificultad de habla.

Además, está la Encefalopatía hipertensiva, en donde la perfusión cerebral se autorregula a través de la constricción y dilatación de las arteriolas, donde la presión arterial puede exceder la autorregulación y permitir que el líquido y la sangre se filtren a través de la barrera hematoencefálica. Familypracticesnotebook (2017).

En estos casos se presentan síntomas como el dolor de cabeza, vómitos y mareos, señales que dejan en claro un aumento extremo de la presión arterial, una disminución del nivel de conciencia y hasta convulsiones. Por lo anterior, se puede resumir que la encefalopatía se da

primero por la forma como presentan los glóbulos rojos, los cuales, con la contracción de las arteriolas, son un conjunto de dos factores que predisponen la complicación de manera importante. Por lo tanto, el autor indica de manera sutil que se debe tener sumo cuidado con la presión de los pacientes con drepanocitosis.

## **Mortalidad**

### Definición

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la mortalidad se define como “el número de defunciones por lugar, intervalo de tiempo y causa.” (OMS, 2018).

Es decir, que la relación que existe entre un espacio o lugar y la cantidad de personas que fallecen, ya sea por alguna causa específica como lo es la enfermedad o una lesión que puede llegar a desencadenar sucesos que pudieron tener como resultado la muerte o por causas poco naturales, como puede ser un accidente.

Como anteriormente se menciona la crisis vasoclusiva dolorosa representa un porcentaje elevado de los ingresos a emergencia u hospitalización, en los niños y aún más en los adultos, devalúan de manera considerable al dolor, por lo cual no se acercan al hospital, a menos que sea y un dolor sumamente intenso, lo cual llega a ser más complicado, llevar el dolor a un nivel que sea apto o más o menos tolerable.

En el estudio realizado por el Instituto de Hematología (2015) “el síndrome torácico agudo es la segunda causa de hospitalización y la primera de muerte en pacientes con anemia drepanocítica”. Lo anterior deja una visión más clara de que a pesar que el dolor muchas veces puede ser tolerable, para este tipo de pacientes específicamente, no es conveniente que ellos aguanten dolor, es decir que, con el mínimo indicio de dolor, ellos deben recurrir al centro hospitalario, por como los doctores que realizaron el estudio, el dolor puede ser una causa fuerte, de mortalidad en estos pacientes.

En el mismo estudio el instituto de hematología dice que “el accidente cerebrovascular se debe a la oclusión de una arteria causada por una hemorragia. Es más frecuente en la primera década de la vida; en el niño la causa muerte muy frecuente es el infarto cerebral” (Instituto de Hematología,2015). Por lo tanto, podemos conocer que a pesar de que existen muchas complicaciones en esta enfermedad que pueden ser controladas.

Y en algunos casos no se establece que sea una enfermedad la cual se considere mortal, anteriormente se deja en claro que sí y que, si no se maneja correctamente, tanto por el paciente que debe acudir al centro hospitalario, como por los médicos, que deben tener consideraciones, por las personas drepanocíticas al momento de estar en una crisis, porque el desenlace puede ser fatal.

Dentro de las causas de muerte para los pacientes drepanocíticos, como segunda opción se encuentran las complicaciones hepáticas, seguido por las infecciones generalmente por *Streptococcus pneumoniae*, y algunos patógenos que se obtienen en los hospitales, pudiendo ser bacterias multirresistentes, lo cual en algunos casos pueden complicar la resolución de la crisis, y finalmente una de las causas menos frecuente, pero que tampoco se puede desestimar es el sangrado masivo, es decir una hemorragia interna, que no pueda llegar a ser controlada. (Instituto de Hematología,2015)

Ilustración 2 Causas de muerte en paciente Drepanocíticos

Causas de muerte	n	%
Complicaciones hepáticas	10	19,6
Accidente vascular encefálico	9	17,6
Afectaciones cardiacas	7	13,7
Infecciosas	4	7,8
Desconocida	8	15,7
Síndrome torácico agudo	2	3,8
Secuestro masivo	2	3,8
Tromboembolismo pulmonar	1	2,0
Reacción hemolítica postranfusional	1	2,0
Síndrome hiperhemolítico	1	2,0
Síndrome hepato-renal agudo	1	2,0
Obstrucción abdominal	1	2,0
Muerte súbita	1	2,0
Fallo multiorgánico	1	2,0
Insuficiencia renal crónica	1	2,0
Sangramiento masivo	1	2,0
<i>Total</i>	<b>51</b>	<b>100</b>

Fuente. Revista Cubana Hematol.

Al tener frecuentes visitas al hospital, por las crisis de dolor recurrentes que presentan, estos pacientes se vuelven susceptibles al contagio de bacterias, que, en la mayoría de los casos, podrían ser bacterias resistentes a muchos antibióticos, lo que a su vez puede complicar de manera significativa evolución del paciente hacia una resolución favorable de la crisis.

## **Epidemiología**

Según la Organización Mundial de la Salud la epidemiología se define como,

“El estudio de las distribuciones y los determinantes de estados o eventos (en particular de enfermedades) relacionadas con la salud y a la aplicación de esos estudios al control de enfermedades y otros problemas de salud. Hay diversos métodos para llevar a cabo investigaciones epidemiológicas: la vigilancia y los estudios descriptivos se pueden utilizar para analizar la distribución, y los estudios analíticos permiten analizar los factores determinantes (OMS, 2018).

Lo anterior nos permite tener un panorama más claro de lo que es epidemiología y cuál es el impacto que tiene en los estudios, de cualquier tipo de tópicos, para los cuales se necesite tener conocimientos estadísticos, descriptivos para ejercer un mejor control, que pueden ayudar a determinar cuáles son las variables que definen el desarrollo de una enfermedad o patología.

#### Epidemiología Clínica de la drepanocitosis en el nivel internacional

La mayor incidencia de anemia falciforme corresponde a África tropical, donde hasta un 45 % de la población es portadora de la de la mutación. El gen Beta S presenta tres haplotipos prevalentes: Benín, Senegal y Bantú presentes también en la población negra de Estados Unidos y Jamaica. Los haplotipos Benín y Senegal son también prevalente en la población norte de África y litoral mediterráneo, en especial Grecia; Italia y parte de la Península Ibérica, lo que pone de manifiesto la expansión de la población africana en estas áreas de raza blanca. (Machí et al, 2015)

Como se mencionó en el apartado anterior, la drepanocitosis es una enfermedad genética que es características de la raza negra, de forma específica de la población que vive en África y se puede ver reflejado en lo estipulado anteriormente, en donde esta patología es muy frecuente, alcanzando un porcentaje bastante significativo y queda más claro que poco a poco es una enfermedad que se va expandiendo. Es decir que va saliendo del área limítrofe de donde es más

incidente y que además se trata de una enfermedad de personas de raza negra, sino que también está siendo presente en personas de raza blanca.

La anemia de celular falciformes es el trastorno monogénico severo más común en los humanos, y ha sido altamente caracterizada en los países altos ingresos, excepto en el África subsahariana, donde la drepanocitosis es más prevalente. Con el fin de dejar esta situación se llevó a cabo un estudio realizado para el American Journal Of Hematology, 2016 donde se trata de hacer de una manera coherente y retrospectivo, principalmente en cuyas edades oscilan entre 0-13 años, que estaba hospitalizada en una sección específica del Hospital.

Esta población fue seleccionada según su genotipo, que anteriormente fueron mencionados, y las tasas de incidencias de cada genotipo se calcularon con referencia a los datos de población. Aunque la epidemiología clínica de drepanocitosis ha sido bien descrita en regiones ricas en recursos, especialmente a través del Estudio Cooperativo de Enfermedad de Falciformes en los Estados Unidos, pero se han realizado muy poco en África subsahariana.

Lo que hace que sea de suma importancia la realización de estos estudios en estas áreas, es porque la historia natural de la drepanocitosis es probable que diera en el contexto africano, o más bien porque los orígenes pudiesen haber nacido aquí, ya que por mucho tiempo hubo malaria y otras infecciones y un acceso más limitado a la atención médica y unas altas tasas de desnutrición, que pudieron ser factores importantes que ayudaran a darle una posición o lugar muy elevado a la drepanocitosis.

La prevalencia del tipo de hemoglobina, que es característica de la anemia falciforme en la población negra y negroide de América Latina es variable, para el caso en Brasil es de 6.2 %, Colombia 11.9%, Costa Rica 8.1%, Cuba 6.1%, México 11.2%, Panamá 16.0% y Honduras 10% (German, L et al, 2013).

La respuesta a esta variabilidad se debe a que dentro de un mismo país se encuentran diferencias étnicas y esto se relaciona a la vez con la procedencia de migraciones, algunos grupos humanos proceden de lugares donde existe un alto indicio del haplotipo o, en caso contrario, a una baja prevalencia. Por tanto, se establecían en el país diferencias en cuanto a la prevalencia de la hemoglobina S, por el fenómeno de la migración.

También se puede notar que, aunque la patología es procedente de África, por la situación de la migración, es que también ha empezado a ser más incidente en América Latina, como se puede ver, en los casos de Brasil, Cuba, México, Panamá la prevalencia de la hemoglobina S es bastante considerable , ya que al ser países de gran tamaño, quiere decir que la enfermedad nunca pasa inadvertida, y hablando en materia de nuestro país, se puede considerar una patología que va en aumento, respecto de años atrás en donde el porcentaje de prevalencia de este tipo de hemoglobina.

Como anteriormente se ha visto, la evolución clínica de la anemia de celular falciforme, puede seguir cursos distintos, es decir que personas diferentes pueden variadas sintomatologías, porque como pudimos observar y conocer no solo existe un síntoma, sino todo lo contrario, porque existen unos muy leves y otros muy serios; pero que a la larga el problema es el mismo: los glóbulos rojos de forma alargada y encovada, que tienden a quedarse atascados en los estrechos vasos y por eso es que ocasionan tanto dolor a la hora de las crisis.

### **Guías o esquemas de tratamiento**

Para la elaboración de las guías, generalmente se utiliza el método de la Medicina Basada en Evidencia (MBE), lo que la mayoría de veces significa que hay una gran inversión, de tiempo y recursos, que a la larga significaría que la investigación sea más compleja, por lo que existe otra alternativa, que puede ser de utilidad en estos casos en los que escasean los instrumentos necesarios y es la adaptación local de esas guías MBE, que hayan sido anteriormente validadas.

Para la elaboración de las Guías de Práctica Clínica (GPC), que son las que se toman de las MBE, donde se busca tener una orientación hacia los resultados que se deseen obtener y el alcance que la guía tendrá. Dependerá de la definición de la población a la que esté dirigida y a los objetivos que se persigue con la aplicación de la guía. (Román, 2012), por lo que los pacientes y el bienestar será el norte esencial que las guías de tratamiento deben tener.

### **Tratamiento farmacológico**

## Hidroxiurea

La hidroxiurea es un fármaco de quimioterapia antineoplásico, el cual se clasifica como un anti metabolito, específicamente para el ciclo celular en la fase S de división celular. Se desconoce el exacto mecanismo de actividad antineoplásica, pero se cree que abarca la interferencia con la síntesis de DNA. Si el efecto sobre la síntesis de RNA o proteína, generalmente se utiliza para la leucemia mieloide crónica, trombocitosis esencial y policitemia verdadera, cáncer de cabeza y cuello, melanoma y cáncer de ovario refractario y es el principal medicamento para la drepanocitosis. (Formulario de medicamentos, 2016)

La mayoría de las personas no experimentan todos los efectos secundarios de la hidroxiurea. Casi siempre son reversibles y desaparecerán cuando se finalice el tratamiento. Existen muchas opciones para ayudar a minimizar o prevenir los efectos secundarios, y no existe ninguna relación entre la manifestación o la gravedad de los efectos secundarios y la eficacia del medicamento. La gravedad dependerá de la cantidad de fármaco administrada. En otras palabras, las dosis elevadas pueden producir efectos adversos más graves.

Dentro de los efectos secundarios más frecuentes o comunes son náuseas y vómitos. Esto si el paciente toma este medicamento con el estómago vacío, erupción de la piel, puede tratarse de una erupción inespecífica que desaparece incluso si continúa con la medicación, pérdida del cabello, puede haber un adelgazamiento del cabello, aunque sin llegar a ser tan el daño que produzca calvicie.

Como se puede observar la hidroxiurea es un medicamento que, se utiliza para muchas patologías entre esas incluidas la drepanocitosis y sirve de mucha ayuda para controlar las crisis de dolor, aunque sea efectivo posee efectos perjudiciales, que a la larga van a deteriorar la calidad de vida de los pacientes, aquí es donde se debe evaluar un riesgo beneficio, en donde el beneficio es mayor y los efectos secundarios son tratables.

### Antibióticos

Las personas con enfermedad de células falciformes son particulares susceptibles a infección. Los bebés y los niños muy pequeños son especialmente vulnerables. Debido a que se observó una incidencia de septicemia neumocócica. Las vacunas, incluidas las antineumocócica habituales, pueden ser de uso de limitado en este grupo de edad. Por lo tanto, los regímenes profilácticos de penicilina pueden ser aconsejables para esta población.

Por lo tanto, la antibioticoterapia es de suma importancia, ya que son medicamentos que combaten las infecciones bacterianas. El uso correcto es estos puede salvar vidas. Actúan eliminando las bacterias y limitan su aparición. Después de tomarlos, las defensas naturales del cuerpo son suficientes para contrarrestar las infecciones a los cuales como se mencionó anteriormente los pacientes con drepanocitosis son muy susceptibles.

Se debe tener un claro conocimiento, de que “los antibióticos no combaten las infecciones causadas por virus, como por ejemplo resfriados, gripe, las mayorías de las causas de tos y bronquitis, dolores de garganta, excepto que el causante sea una infección por estreptococo”. (Medlineplus,2017, párr. 1). Si un virus es la causante de una enfermedad, tomar antibióticos puede provocar más daños que beneficios. El uso de los mismos cuando sin necesidad puede causar resistencia a estos. Esto sucede cuando la bacteria cambia y puede resistir los efectos de estos medicamentos.

Por tanto, es de suma importancia que cuando se le indique un antibiótico, seguir cuidadosamente las instrucciones, y que, aunque la persona se sienta mejor, se le debe recordar que termine con el tratamiento. Ya que, si se deja de usar antes de lo recomendado por el médico, algunas bacterias pueden sobrevivir en el cuerpo del individuo y puede reinfectarlo, también es de suma importancia que se le aclare al paciente que no debe guardar los antibióticos, ni dárselos a otra persona.

### Desferasirox

El Desferasirox es un agente que se une al hierro y lo remueve de la sangre, generalmente se usa en el tratamiento de la sobrecarga de hierro causada por las transfusiones de sangre en los adultos y los niños de al menos 2 años de edad. También se utiliza para tratar el síndrome de sobrecarga crónica de hierro causado por un desorden genético de la sangre en adultos y niños que tienen al menos 10 años de edad. (Drugs,2014, párr, 2)

Como es bien conocido, los pacientes con drepanocitosis sufren a lo largo con las de toda la vida empezando claramente desde de la niñez, a recurrentes transfusiones de sangre, que van a generar un aumento de la cantidad de hierro en sangre, que es poco probable que se vaya a disminuir de forma natural, y es ahí donde se debe tomar la decisión de incluir al Desferasirox, dentro del tratamiento básico de los pacientes con enfermedad falciforme.

### Vitaminas

Si bien es cierto el uso de vitaminas como el ácido fólico, se administra a pacientes que tienen deficiencia de folato, la relación que existe de este medicamento con los pacientes drepanocíticos es que los enfermos con esta patología, tiene muy pocos glóbulos rojos sanos, lo que el transporte oxígeno se ve disminuido.

Por lo tanto, el uso de este medicamento, como ayudante a mantener al paciente más oxigenado que a la larga se evitaría unas de las principales complicaciones que tiene estos pacientes y que como se ha mencionado es la vasooclusión, que en este caso no es solo por la forma de hoz que los glóbulos rojos presentan en este tipo de anemia, sino que también se hacen más grandes a los que se les llama megaloblastos, y como el cuerpo almacena en pocas cantidades al folato que ayuden a revertir este tipo de complicación, es necesario que los pacientes lo consuman de manera externa.

“El ácido fólico es un compuesto bioquímicamente inactivo, precursor tetrahidrofólico y metiltetrahidrofólico, donde estos dos compuestos y otros similares son esenciales para la eritropoyesis normal y también con cofactores para la síntesis de ácidos nucleicos derivados de purina y timidina.” (Dixit, Nettem, Madan, Soe, Abas, Vance, Stover, 2016)

Es decir, es que el ácido fólico es un potente precursor de la formación de glóbulos rojos, lo que se va a ver reflejado es un aumento significativo de la hemoglobina, o bien una estabilidad constante en materia de medición de hemoglobina, lo que va a evitar que esta baje a niveles perjudiciales para estos pacientes.

### Antiinflamatorios

Los antiinflamatorios que se utilizan para prevenir o disminuir la inflamación de los tejidos. “El mecanismo mediante el cual actúan es el de impedir o inhibir la biosíntesis de sus agentes, conocidos como eicosanoides o derivados del ácido araquidónico.” (Perez,2016) Los procedimientos antiinflamatorios son en general medidas físicas como reposo e inmovilización, hipotermia o crioterapia localizada, elevación y compresión de la extremidad afectada, y que generalmente se recomienda aplicar en forma primaria e inmediata y de uso muy común para tratamiento de lesiones. Fundamentalmente, existen dos tipos de dos grandes grupos de fármacos antiinflamatorios: los esteroideos y los no esteroideos

## Antiinflamatorios esteroideos

Son los fármacos llamados corticoides, hormonas que se producen por la corteza adrenal o “corticoides naturales (sobre todo de los glucocorticoides)” (Sierra, Roganovich y Rizzo, 2012). El uso de estos es limitado, principalmente por los efectos adversos o secundarios, en especial cuando son administrados por vía oral o parenteral. El cortisol y la cortisona son glucocorticoides humanos, donde la última es en realidad una prohormona, a los glucocorticoides suelen atribuirse dos mecanismos de acción, uno genómico, lento con latencia y persistencia del efecto por horas o meses y otro no genómico, rápido, de inicio y persistencia fugaces.

El primero se debe a proteínas que modifican, la transcripción génica que pertenecen a la familia de receptores nucleares. Los receptores clásicos de son el glucocorticoide y los mineralocorticoides que muestran gran homología estructural pero diferente distribución tisular y gran afinidad por los fármacos. El segundo se debe a moléculas diferentes poco caracterizadas, donde se modula la velocidad de descarga neuronal, modificando la recaptación extraneuronal de neurotransmisores. Este mecanismo explica los cambios conductuales agudos inducidos por corticoides.

Dentro de las acciones farmacológicas están los efectos antiinflamatorios, antialérgicos e inmunosupresores que constituyen una de las bases terapéuticas para el manejo del dolor causado por las complicaciones crónicas que los pacientes con drepanocitosis poseen, debido a que estos inhiben la producción y secreción de citocinas proinflamatorias como las interleucinas, el factor de

necrosis tumoral, el interferón gamma y factores estimulantes de colonias granulocíticas y macrofágica.

Además, “inhiben la acumulación de macrófagos y neutrófilos en focos de infección, por reprimir la expresión de las moléculas de adhesión endoteliales y la síntesis del activados de plasminógeno” (Rojas, Calderón, Vidal, Arroyo, 2015), al mismo tiempo inhiben la síntesis y liberación de autacoides que se les conoce como hormonas locales, y de enzimas lisosomales en las reacciones de fase aguda. Esto los clasifica como los más eficaces.

Según, Sierra, Roganovich, Rizzo, 2012, son las únicas drogas activas en todas las etapas del dolor y en todo tipo de reacciones alérgicas, pero que, sin embargo, también favorecen la diseminación de infecciones y por ellos se debe de reservas para aquellos casos en que otros fármacos son probablemente ineficaces o están contraindicados. De ahí que, a los pacientes con drepanocitosis en algunos casos, después de tomar por mucho tiempo los antiinflamatorios no esteroideos, sufran de la formación de ulcera, esta es una alternativa altamente utilizada.



relacionados. Los productos de hidrocodona son los más comúnmente prescritos para una variedad de afecciones dolorosas. La morfina se utiliza a menudo antes y después de procedimientos quirúrgicos para aliviar el dolor.

Aunque con los pacientes drepanocíticos, muchas veces es un tratamiento que se debe utilizar de manera un poco más extensa, sobre todo cuando estos tienen complicaciones crónicas, que muchas evitan que, por el dolor, los pacientes puedan hacer su vida cotidiana, pero se debe de suspender o cambiar por otro tipo de analgésico, aunque igual de potente, para evitar la dependencia, porque es de las situaciones adversas más comunes.

Así mismo, la codeína a menudo se receta para tratar el dolor leve. Además de las propiedades analgésicas, algunos de estos medicamentos como la codeína y el difenoxilato, pueden utilizarse, a la vez para tratar la tos y la diarrea severa. Los opioides actúan adhiriéndose a proteínas específicas llamadas receptores opioides que se encuentran en el cerebro, la médula espinal y el tracto gastrointestinal y a otros órganos, lo que hacen que sean muy bien aceptados por el organismo.

Los opioides, “pueden producir somnolencia, confusión mental, náuseas, estreñimiento y según de la cantidad de droga consumida, puede deprimir la respiración” (National Institute on Drug Abuse, 2012), por lo cual como antes se mencionó es muy importante primero que el paciente tenga en conocimiento de que es una terapia que puede generarle efectos adversos bastante graves

y segundo que siempre cuente con apoyo médico, para que el evalúe la evolución del dolor y trate esos síntomas que pueden hacer de la vida cotidiana del paciente poco llevadera.

### **CAPITULO III. MARCO METODOLOGICO**

Este capítulo se trata sobre la metodología a utilizar para fundamentar los objetivos de la presente investigación.

#### **Enfoque**

El enfoque cualitativo “utiliza la recolección y análisis de los datos para afinar las preguntas de investigación o revelar nuevas interrogantes en el proceso de interpretación”. (Hernández, Fernández y Baptista, 2014, p.7).

La presente investigación muestra en el enfoque anterior, que tiene como objetivo general analizar el estado de la terapia farmacológica para el tratamiento de la drepanocitosis en Costa Rica.

#### **Diseño**

Respecto del diseño, en la presente investigación, de tipo bibliográfico, se da respuesta al planteamiento del problema, por lo tanto, se está utilizando el diseño fenomenológico, en donde, “Su propósito principal es explorar, describir y comprender las experiencias de las personas con drepanocitosis con respecto al tratamiento que han recibido y descubrir los elementos en común de tales vivencias”. (Hernández et al 2014, p. 493)

### Fuentes de información

Para recolectar la información necesaria para la investigación, se utilizaron bases de datos como tripdatabase, binass, la biblioteca de la Universidad Internacional de las Américas, donde se lograron obtener los artículos de los cuales se recopilará información de utilidad, para la misma se tienen 2 artículos nacionales y 18 artículos internacionales.

### Criterios de inclusión y exclusión

Existen diversas características que hacen una fuente de información de suma importancia o, por el contrario, material, sin mucha relevancia y por eso es que se omiten en una investigación. A continuación, se presentan las características que debe tener una fuente bibliográfica para tomarse en cuenta.

*Tabla 1. Criterios de Inclusión y Exclusión*

<b>Inclusión</b>	<b>Exclusión</b>
Artículos científicos que sean superiores al año 2012	Artículos inferiores al año 2012
Artículos en español e inglés que traten sobre tratamiento de la drepanocitosis	Artículos en español e inglés que no traten el tratamiento de la drepanocitosis.

Guías y Artículos Nacionales e Internacionales que hablen sobre la drepanocitosis y sus complicaciones	Artículos y Guías nacionales e internacionales que no hablen sobre la drepanocitosis y sus complicaciones
Artículo o Guías nacionales que hablen sobre el tratamiento diario para la drepanocitosis.	Guías o artículos nacionales que no hablen sobre el tratamiento diario de la drepanocitosis

### Categoría de análisis

Las siguientes son las categorías de análisis para esta investigación.

*Tabla 2. Categoría de Análisis*

<b>Categoría</b>	<b>Definición</b>
Terapia farmacológica	Es la ciencia y aplicación de los medicamentos para la prevención y tratamiento de las enfermedades
Drepanocitosis	

	La drepanocitosis o la enfermedad de células falciformes “describe un grupo de trastornos hereditarios de glóbulos rojos.
<b>Categoría</b>	<b>Definición</b>
Tratamiento de la drepanocitosis	Como tratamiento principal se utiliza la hidroxiurea las transfusiones y la única cura que existe es el trasplante de médula ósea donde se introducen células madre al paciente.
Manifestaciones clínicas	Son los signos más objetivos, es decir clínicamente fiables y observadas en la exploración médica.
Crónicas	Dentro de las manifestaciones crónicas se encuentra, la anemia.
Agudas	Y dentro de los agudos se encuentran el dolor, que aparece cuando el paciente tiene crisis.

## **Procedimiento de recolección y análisis de datos**

Fases que necesaria para hacer una investigación correcta.

Fase 1: Se recolectaron los datos, de forma minuciosa en bases de datos, también se buscaron documentos en bibliotecas como la de la Universidad Internacional de las Américas.

Fase 2: Con la información recolectada, primero se separó por categorías, por ejemplo, documentos sobre la terapia farmacológica para la drepanocitosis. También se organizó en orden cronológico.

Fase 3: Analizar la información obtenida en la recolección, según los objetivos de la investigación

Fase 4: Según la información obtenida y extraída de las fuentes de información que se tomaron como referencia y, además, la teoría, los objetivos y la pregunta se redactan se pueden redactar los resultados de manera clara.

Fase 5: En esta fase cuando se poseen todos los resultados obtenidos se realizan tablas o gráficos para tener una mejor visualización de estos.

Fase 6: redactar conclusiones de la investigación

## CAPITULO IV DISUSION

Para los Doctores, Ulate, Chaverri, Garita y Navarrete en el 2017, explican que el tema del tratamiento en Costa Rica, es bastante complicado porque el país carece un protocolo establecido que guíe y oriente a los profesionales, a tomar decisiones más concretas con sobre la salud del paciente. Entrando en materia de tratamiento diario, las opciones son casi las más básicas, es decir hidroxurea y ácido fólico, hay una inexistencia de un protocolo de vacunación, ni uno de profilaxis de antibióticos.

El servicio de salud solo se centra en la mantener la hemoglobina de los pacientes elevada que, si bien es un factor fundamental para el desarrollo normal del paciente, no es el único, sino que al contrario existen muchos puntos de la salud de estos que son de suma importancia, porque hacen que el paciente sea más vulnerable, por ejemplo, proteger al paciente desde muy temprana edad.

Y no solo basándose en mantener los niveles de hemoglobina elevado, sino que también puedan, manejar el dolor en las primeras fases de manera efectiva, para que les de él tiempo prudencial de llegar al servicio de salud y que sean controlados de manera específica, pero como antes se mencionó, la existencia de un protocolo actualizado de atención a pacientes con

drepanocitosis en crisis de dolor es nula. Por lo tanto, se hizo una investigación de campo, en donde se les consultó a los pacientes cuales eran los medicamentos que se les administraba.

Al respecto ellos determinaron que, como tratamiento diario, solo se toman entre 500 mg y 1000mg de hidroxuurea al día, junto a 5 mg de ácido fólico, ibuprofeno en caso de dolor leve, si ya el dolor aumenta entonces les dan de reserva el tramadol 8 gotas, en algunos casos se les administra salbutamol, para disminuir las crisis de dolor en el pecho.

### **Tratamiento convencional para la drepanocitosis**

#### **América del Sur**

Según Bracho, Figuerendo y Hernández (2013), el estudio a profundidad del tratamiento de la drepanocitosis tiene como objetivo mejorar los conocimientos sobre la enfermedad y como se puede abordar, para brindar un tratamiento de apoyo para los pacientes drepanocíticos, lo cual es fundamental para obtener una mejor calidad de vida y así evitar a la larga las manifestaciones clínicas agudas, elevando a su vez la esperanza de vida prolongada. A continuación, se detalla el tratamiento base utilizado que ha sido efectivo a lo largo de los últimos años, en gran parte de América del Sur.

*Tabla 3. Terapia Farmacológica de la Drepanocitosis en América del Sur*

Medicamento	Dosis
-------------	-------

Hidroxiurea	Niños: <b>Jarabe:</b> 10 mg/kg/día con incrementos de 5mg/kg/día, máximo 30-35mg/kg/día Adultos: <b>Cápsula:</b> 15mg/kg/día Dosis máxima de 35 mg/kg/día
Magnesio	Adultos 0,6mEq/kg/día
Heparinas de bajo peso molecular	75UI/kg/día.
Azacitidina	75 mg subcutáneo por 7 días, repitiendo ciclos cada 4 semanas.

Fuente. Guía Práctica de la Enfermedad Drepanocítica.

## América del Norte

El Instituto Nacional Healthcare Research and Quality en el 2014 indica que el manejo de la enfermedad de células falciformes ayuda a la salud del paciente brindando información importante para los profesionales encargados de la atención integral de los pacientes con esta patología. Esta investigación se fundamentó en cinco áreas temáticas en las que se intentó generar la mayor parte de las recomendaciones que sean de utilidad, desde el manejo de las complicaciones agudas hasta la explicación de las transfusiones de sangre como terapia alternativa en el tratamiento de las drepanocitosis. El tratamiento que los pacientes se llevan para tomar cotidianamente, ha sufrido varios cambios, pero el que se expone a continuación es el que ha provocado el mejor efecto de todos los utilizados, al ajustarse a cada paciente.

*Tabla 4. Tratamiento Farmacológico para la drepanocitosis en América del Norte.*

Medicamento	Dosis
Penicilina profilaxis oral	Niños: 125mg para niños menores de 3 años y 250 mg para mayores de 3 años, administradas 2 veces al día.
Acetaminofén	500mg-1g cada 8 horas por 3 días vía oral
Ácido Fólico	5mg vía Oral para toda la vía.

Fuente. U.S Department of Health and Human Service

## EUROPA

Una atención medica experta e integral, disminuye la morbilidad y aumenta la esperanza de vida de los enfermos, para lo cual la promoción de estudios, donde se realice principalmente un seguimiento prospectivo de manifestaciones clínicas y características específicas identificadas lo más temprano posible, por lo cual según Cela, Díaz, Rives y Salinas,2017 es de suma importancia ofrecer una guía práctica para el diagnóstico y cuidado integral de niños, adolescente y adulto con la enfermedad de células falciformes y así asegurar la disminución de la cantidad de crisis y aumentar el manejo adecuado por parte de los profesionales a la hora de la toma de decisiones, en caso de crisis recurrentes en personas enfermas según los conocimiento actuales.

*Tabla 5. Tratamiento para la Drepanocitosis en Europa*

Medicamentos	Dosis
Butirato	250-500 mg/kg/día máximo 6 veces al mes
Hidroxiurea + butirato	100 U/kg 2 veces a la semana
Clotrimazol	20mg/kg/día
Óxido nítrico oral	0,05-0,1 g/kg/día
Penicilina	Niños: 125mg/12h; mayores de 3 años 250mg/12 h Jóvenes y Adultos: 400mg/12h

Fuente. Guía de manejo de las enfermedades falciformes

## ÁFRICA

Para Mc Gann, Williams, Tomilson, (2016) el hecho de que África sea la cuna de la drepanocitosis, y que aun en la actualidad, sea el país con menos información en materia de salud con respecto a una patología, en la que aproximadamente 45% y de la población es portadora y que deben que manejar la mayoría de los episodios dolorosos en el hogar. Esto debido a la insuficiencia de los servicios, es razón suficiente para querer evaluar porque la hidroxiurea sigue sin estar disponible en el África subsahariana en donde más del 75% de los nacimientos anuales de la anemia de células falciformes ocurren.

A pesar de la seguridad y eficiencia bien descritas en todos los continentes para el tratamiento de la anemia de células falciformes, deciden realizar un ensayo prospectivo, que podrá utilizarse como fundamento sólido, para establecer un protocolo de atención y mejorar la calidad

de vida y esperanza para los pacientes, en estos momentos las condiciones óptimas están ausentes y el tratamiento que es más utilizado también y del cual se tiene conocimiento que si ha funcionado para una gran parte de la población drepanocítica a nivel mundial.

## **Manifestaciones clínicas agudas**

### Vaso oclusión

Según Remacha , (2016) se determina que una de las pautas más importante para lograr un tratamiento para el dolor leve o moderado exitoso, es que se debe empezar con orientar y educar a los familiares para que se ellos puedan valorar y evaluar los síndromes dolorosos del paciente, y que puedan dar la importancia al dolor, para que se pueda iniciar el tratamiento en el lugar donde se encuentre y así poder prevenir los signos alarmantes de que se aproxime una crisis y que el paciente sea trasladado al centro hospitalario, en caso de que no se cuente con el tratamiento base que puedan detener los signos.

Este tratamiento domiciliar consiste en medidas generales tales como calor local, hidratación oral, reposo en cama, masajes en caso de que el paciente lo tolere y el tratamiento farmacológico para el dolor de intensidad leve consiste en paracetamol (15mg/kg/6H por vía rectal) ó 15-20 mg/kg/4h vía oral y/o ibuprofeno a 5-10mg/kg/6h vía oral, esto si puede notar la aparición de inflamación en parte específicas como en los dedos de las manos y pies.

En caso de que la intensidad del dolor sea moderada, el estudio hecho por Remacha revela que se puede incluir o usar la codeína en dosis de 1 mg/kg/6h con un máximo 60mg/6h), administrándola en conjunto con el paracetamol y siempre usando preparados no combinados. Esto para que se evite la insuficiencia de dosis de codeína. Y que en los niños mayores 6 años y adultos podría usarse el ketorolaco (máximo 2-3 días) a 1-2 mg/kg/día vía oral en 3-4 dosis o intravenoso 0,5 mg/kg/dosis esto cada 6-8 horas y como perfusión intra venosos 2 mg/kg/día.

Cuando el dolor se torna un poco más grave, los pacientes deben ser trasladados al centro de salud y ahí son abordados con Morfina (0,1-0,15mg/kg/2-4 horas intravenoso y subcutáneo), en caso de que el dolor ceda, pero reaparezca pronto, se debe administrar una dosis cada hora, para pasar a perfusión intravenosa. El cálculo de la dosis para dicha perfusión se utiliza la anterior solo que se administra continuamente (generalmente es de 0,025-0,1 mg/kg/hora, aunque límite superior es inexistente en caso de que el paciente esté monitorizado.

Dentro de toda la atención que se le debe de dar al paciente al inicio del dolor, lo importante es tener un protocolo de acción consensuado. Es decir, tener una comunicación importante y rápida con la unidad de urgencia, cuando dolor sea insoportable y exista la posibilidad de tener que transportarlo al hospital, lo ideal sería notificar al hematólogo, en el caso de alguna complicación.

Respecto del tratamiento se puede evaluar a grandes rasgos que, si es el adecuado, con respecto a las etapas de dolor que el usuario presenta, pero tampoco se debe dejar de lado, el accionar de manera temprana y efectiva de las personas que se encuentran alrededor, y que en este caso tienen papel fundamental, para brindar apoyo y lograr estabilizar de manera efectiva la crisis de dolor. Y como anteriormente se menciona, el uso de la Hidroxiurea va a tener siempre un papel

importante dentro de todo este tema, tal vez no el protagónico dentro de la crisis, pero sí dentro de la prevención de la crisis.

Dolor Abdominal. Síndrome del cuadrante abdominal superior. Secuestro esplénico.

Para el Dr. González, (2014) el dolor abdominal es un componente frecuente de las crisis vaso-oclusivas. Por lo tanto, se pueden determinar que están completamente ligado, uno al otro, en el primero se ha relacionado con infartos mesentéricos y de las vísceras abdominales por la oclusión microvascular de hematíes falciformes, de ahí la relación que existe entre ambas manifestaciones, en la mayoría de las ocasiones su curso es autolimitado y se resuelve espontáneamente.

El tratamiento va a ser muy similar al de las crisis vasooclusivas, pero sin las dosis altas de analgésicos esto debido a que la analgesia puede ocultar síntomas importantes y definitivos que si no se identifican a tiempo pueden alterar el hallazgo de un diagnóstico asertivo que en el caso de los pacientes con drepanocitosis no es un riesgo que se debe tomar ya que eso va a ser la clave para poder saber cuál es el camino que se va a tomar para brindar el tratamiento adecuado.

Por lo anterior, la mejor decisión es esperar a que los resultados de los análisis que se le debieron practicar al paciente, para ser más consecutivo con el correcto accionar, para lograr una

mejoría significativa. Por lo tanto, está bien fundamentado el hecho que menciona el doctor, de disminuir la analgesia.

Un dolor en el abdominal, puede ser un signo que se puede ser base para muchos posibles diagnósticos, eso determinado por el lugar donde se sitúe de manera más sensible, generalmente para dicha población es al lado derecho, ya que está relacionado con hepatomegalia dolorosa, náuseas y vomito, lo que, a la vez, se asocia a un aumento significativo de la coloración amarilla que es característica de esta población, debido a la elevación de las transaminasas e hiperbilirrubinemia.

Otro punto que para Gonzáles tiene mucho valor en esta manifestación específica, es que existe la posibilidad que debido a complicaciones propias de la enfermedad por la vasooclusión hepática, colelitiasis (o cólico biliar o colecistitis) secundaria a la hemólisis, hepatitis viral o hepatotoxicidad inducida por drogas. No obstante, la distinción entre ellas es a veces difícil, y lo que lo hace más complicado es que puede ocurrir todo en un mismo paciente.

Dentro de las medidas que se deben tomar en cuenta para tratar estas complicaciones, primero debe tener el conocimiento de que se pueden seguir varias posibilidades, como primera medida corregir la hipovolemia, de forma precoz. Esto para tratar de elevar la hemoglobina lo más rápido posible, para elevar la hemoglobina y evitar el riesgo de hiperviscosidad los días posteriores por retorno a la circulación de los hematíes secuestrados en el bazo.

Se debe incluir la analgesia. Generalmente se le administra morfina, en infusión. Esto para tener una concentración del fármaco en sangre lo suficientemente adecuada para que el paciente pueda sobre llevar el episodio de dolor, mientras se logra que los exámenes de laboratorio generen resultados en los cuales se pueda saber que se ha llegado a un punto donde el paciente este más estable, junto con la analgesia, se debe tener siempre de respaldo un antibiótico. Esto porque los pacientes drepanocíticos, con las constantes visitas al hospital se vuelven más propensos a adquirir infecciones, que puedan agravar, lo que ya es un cuadro complicado.

Como anteriormente se expuso la educación para los familiares del paciente siempre va a ser fundamental en el caso de los pacientes con esta enfermedad. Por lo cual es de suma importancia que estos aprendan a palpar el bazo. Esto con el fin de que puedan reconocer precozmente esta complicación sin demorar el tratamiento. Esta medida ha generado resultados satisfactorios por que la mortalidad ha disminuido de manera dramática.

#### Fiebre. Infección. Osteomielitis.

La fiebre es un síntoma frecuente en varias de las complicaciones de la enfermedad falciforme. Aunque suele ser la primera manifestación de una infección bacteriana invasiva. También puede estar presente en otras complicaciones graves de la enfermedad falciforme. Por lo tanto, cuando existe la combinación de un paciente con drepanocitosis y fiebre se ha de evaluar y tratar de manera precoz para disminuir su morbilidad.

Para Plensa y López, (2013) el manejo de los pacientes con enfermedad falciforme y fiebre, se debe tener en cuenta que la asplenia funcional aumenta el riesgo de infecciones invasivas por gérmenes encapsulados, donde el de mayor incidencia es el *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. Que, si bien la inmunización temprana y la terapia antibiótica ha tenido un papel importante en la disminución de la mortalidad por infecciones, siempre son los niños los que siguen teniendo mayor riesgo de infección neumocócica invasiva.

El manejo agudo del paciente con fiebre consiste, siempre en primero hacer una breve historia clínica basada en los síntomas que el paciente presenta, junto con una serie de exámenes que van a ayudar a esclarecer cual es el estado del paciente. Esto debido a que la fiebre puede ser una manifestación de otras complicaciones de la enfermedad de celular falciformes se debe sospechar de un síndrome torácico agudo, una anemia aplásica, etc.

Para todo lo anterior, el tratamiento con antibiótico empírico, va a ser fundamental, y se debe de hacer de forma precoz, justo después de obtener las muestras para laboratorios, la doctora Plensa, determina que aunque no se cuente con los resultados de dichos exámenes, lo más idóneo, que se comience con el antibiótico, que en este caso la doctora brinda varias opciones, de tratamiento utilizando mayormente antibióticos de amplio espectro esto para ir generando un respaldo en el organismo del paciente.

Como primera opción la doctora determina que se puede iniciar el tratamiento con ceftriaxona intramuscular 50-75 mg/kg/día una dosis; seguido de amoxicilina-clavulánico, 80 mg/kg/día en tres dosis. Como segunda alternativa sería cefotaxima por vía endovenosa 150 mg/kg/día, en tres dosis durante siete días, esto mientras se obtiene los resultados de los análisis.

Si la situación se agrava se podría añadir vancomicina por vía intravenosa 40 mg/kg/día en cuatro dosis.

El tratamiento antibiótico en los pacientes con drepanocitosis, es fundamental debido a que son una población que es sumamente susceptible a adquirir infecciones, y si vemos los antibióticos utilizados son los que se denomina como de amplio espectro. Por lo tanto, la protección va a ser un poco más general, eso sí, sin quitarle efectividad, sino al contrario van a proteger al paciente de que la bacteria en caso de exista alguna, evitar que se prolifere más.

Por otro, lado la oclusión microvascular por los hematíes falciformes produce infartos tisulares y necrosis y los pacientes con enfermedad falciforme tienen una alta incidencia de osteomielitis por estos infartos óseos. Los microorganismos más frecuentes son la *Salmonella enteritidis*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*. Los episodios infecciosos se asocian más con fiebre, dolor mantenido y limitación del movimiento si hay afección articular lo cual es una afectación probable, ya que la vasooclusión puede generar necrosis.

Respecto del tratamiento generalmente es antibiótico, para el cual se utiliza Cloxacilina endovenosa 2 g/4h (150-200 mg/kg/día seis dosis) + cefotaxima endovenosa 2g/8h (100-150 mg/kg/día en tres dosis, aproximadamente durante 3 a 6 semanas. A partir de la segunda semana, si la evolución es favorable, el tratamiento puede pasarse a vía oral. Y que, si existe la posibilidad de alergia a los betalactámicos, existe la posibilidad de utilizar clindamicina por vía endovenosa 40 mg/kg/ día en tres dosis.

### Anemia transitoria. Crisis aplásica

En la enfermedad de células falciformes, la vida media eritrocitaria está acortada hasta aproximadamente unos 17 días, equilibrándose con un incremento en la producción de hematíes, lo que genera un estado hemolítico crónico compensado, que es una de las señas de identidad de esta enfermedad, según el doctor Martín,(2014) este estado puede desequilibrarse en determinadas situaciones, lo que se manifiesta como un aumento agudo crónico de la anemia basal, que habitualmente es bien tolerada por estos pacientes.

Las crisis aplásicas son paradas transitorias de la eritropoyesis caracterizada por una caída brusca de los niveles de hemoglobina, de los reticulocitos y de los precursores eritroides medulares. La causa más frecuente de infección por parvovirus B19, pero en lo adultos es menos propensos, que suele asociarse con otros agentes como la *S. pneumoniae*, *Salmonella* y virus de Epstein-Barr. El proceso suele venir acompañado por un cuadro febril más o menos intenso, unos días antes acompañado o no de exantema o artralgia en el caso del parvovirus B19 o de la sintomatología acompañante al proceso infeccioso de los otros agentes referidos, tales como neumonía, diarrea o síndrome mononucleósido.

El tratamiento principal de la crisis aplásica va a ser la transfusión, si bien no es un tratamiento farmacológico es importante mencionarlo ya que es la solución más rápida a este tipo de manifestación clínica, ya que los reticulocitos reaparecerán espontáneamente en algunos días.

La transfusión puede evitarse si se logra mantener al paciente en reposo y con oxígeno a tensiones superfisiológicas.

Para Martin, la base fundamental del tratamiento contra el parvovirus B19, es que sea de un comienzo abrupto y agresivo, primeramente, porque se puede contagiar muy fácil entre la población infantil, la cual es la más susceptible. Por lo tanto, el tratamiento que se propone es con gammaglobulina intravenosa (400mg/kg durante 4-10 días). Este tratamiento generalmente se reserva para cuadros de anemia e infección crónica. Por lo que generalmente, a menos que se un paciente muy inmunocomprometido, no suele repetirse el episodio, debido a que existe una inmunización permanente frente al virus.

#### Accidente vascular cerebral agudo

Para Font, Contreras y Callao, (2013) los accidentes neurológicos agudos son una de las mayores complicaciones de los pacientes con enfermedad falciforme. Estos pacientes pueden tener diversas anomalías que afectan al sistema nervioso central, incluso aunque parezcan neurológicamente normales. Estas anomalías se pueden asociar con alteraciones de las funciones cognitivas, con efecto en el aprendizaje y en el comportamiento. Existe un amplio espectro de alteraciones con impacto variable en la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con enfermedad falciforme.

Por lo cual era importante divulgar que es una de las complicaciones más graves, ya que existe una oclusión de los grandes vasos en el polígono de Willis y que durante las investigaciones

anteriores se pudo descubrir que en la patogenia de la enfermedad además de la polimerización de la hemoglobina S, se han identificado diversas alteraciones que afectan la relación eritrocito y células endoteliales, así como anomalías en el metabolito del óxido nítrico. Todos estos descubrimientos abren el camino a la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas, que puedan servir como alternativa, para el tratamiento más efectivo de la drepanocitosis y poder disminuir de manera considerable, las crisis de dolor, lo que a la vez disminuiría las manifestaciones agudas y a la larga las crónicas también se podrían ver disminuidas.

Normalmente, para el tratamiento de este tipo de complicaciones, lo más utilizado son las terapias de transfusión porque son las que ha demostrado su eficacia en la prevención de accidentes cerebro vasculares. Sin embargo, otro factor en el que Font et al, hacen hincapié es en la terapia de prevención que el paciente puede tener y es ahí donde vuelve a tener un papel protagónico la hidroxiurea, porque esta es la encargada de producir un aumento significativo en la hemoglobina fetal, de ahí la importancia de que los pacientes se tomen diariamente este medicamento.

Además de que produce el aumento de la hemoglobina fetal, tiene un efecto vasodilatador, y reduce la adhesividad eritrocitaria, lo que va ayudar a que la sangre circule de manera más fluida y se puede llegar a utilizar como alternativa al rechazo al programa de hipertransfusión crónica, aunque la evidencia científica que avale la eficacia en los niños es inexistente, dado el riesgo de complicaciones graves a largo plazo, como carcinogénesis y teratogenicidad.

## Crisis Hiperhemolíticas

Según Valero, (2014) los pacientes con enfermedad falciforme (EF) presentan una elevada incidencia de reacciones hemolíticas transfusionales tardías (RTHH). Esto debido a la frecuente tasa de presencia de aloinmunización (anticuerpos en un organismo que ha recibido un antígeno procedente de un individuo de la misma especie), que se estima que sucede entre el 18% y el 36%.

Y que, aunque la mayoría de estas reacciones siguen el patrón típico de una RTHH, con la aparición de un nuevo aloanticuerpo a los siete o diez días de la transfusión, que genera una hemólisis extravascular y un Coombs directo positivo, que va a determinar si una persona tiene anticuerpos contra un antígeno del eritrocito.

Valero explica que esta complicación específica fue reconocida en primera estancia por Petz, quien definió en 1997 el denominado síndrome hiperhemolítico (SHH) como una particular forma de reacción hemolítica transfusional que se dan en estos pacientes. A diferencia de la RTHH típica, varios pacientes que fueron parte del estudio sufrieron una hemólisis intravascular grave, acompañada de un descenso en la cifra de reticulocitos. Como que estos fueran compatibles con los anticuerpos detectados.

El SHH constituye una auténtica emergencia hematológica, en general poco conocida, que requiere un importante índice de sospecha para que el diagnóstico y manejo por parte del hematólogo. Esto para evitar el descenso desmedido de eritrocitos, que a la vez generaría la disminución de hemoglobina. La mayoría de los pacientes que participaron en el estudio

presentaban el rasgo de EF, pero también este síndrome se ha descrito en pacientes con talasemia y mielofibrosis.

La clínica aparece en la primera semana después de la transfusión en las llamadas formas agudas o después de la primera semana en las formas retardadas. El paciente en un primer momento presenta fiebre, síndrome anémico grave, insuficiencia cardíaca como consecuencia de la anemia. Los pacientes drepanocíticos suelen presentar dolor durante la crisis, lo que hace que esta complicación pueda confundirse con una crisis vasooclusiva. Las transfusiones, incluso, pueden llegar a agravar el cuadro, lo que empeoraría la hemólisis e incluso precipitaría la muerte del paciente.

Por lo tanto, es de suma importancia tener presente las características específicas que podrán permitir el reconocimiento de que se está frente a esta complicación y tratar al paciente de la manera correcta, dentro de las características más relevantes están. La hemólisis intravascular grave tras, la transfusión de sangre donde los eritrocitos empiezan a morir de manera más descontrolada, síntomas sugestivos de una crisis dolorosa. Es decir, dolor, en las articulaciones, y abdomen principalmente, que son los lugares donde general sienten dolor los pacientes con drepanocitosis cuando presentan una crisis.

Además, la hemoglobina después de la transfusión cae por debajo del nivel pretansfusional. Cursa con reticulocitos bajos, el estudio inmunohematológico es negativo o no explica el cuadro



## **Manifestaciones clínicas crónica**

### Hallazgos oculares

Para Dr. Yangüela 2014, el conocimiento de las lesiones oculares que puede provocar la enfermedad falciforme (EF), es importante tanto para los pacientes afectados como para los profesionales involucrados en el manejo. Esto, dado que en las primeras fases las lesiones oculares no provocan ninguna clínica que pueda ser relevante, por lo que es de suma importancia que los pacientes revisen sus ojos periódicamente a partir de la adolescencia. También han de saber que deben acudir con prontitud al oftalmólogo ante cambios en la visión o traumatismos en los ojos, por la posible gravedad que ello puede suponer.

El hematólogo, al ser la principal figura a la cual los pacientes drepanocíticos acuden, debe conocer bien las complicaciones oculares para poder informar a los pacientes de forma adecuada, y enviarlos periódicamente al oftalmólogo para un screening visual y saber actuar ante la aparición súbita de clínica ocular. Los oftalmólogos a la vez deben saber que los pacientes con EF pueden tener una evolución más grave, como por ejemplo ante un hipema, que es una acumulación de sangre en la cámara anterior del ojo, precisando una actitud terapéutica diferente.

Las lesiones oculares que pueden llegar a presentar los pacientes EF, se dividen en dos grupos, las proliferativas y no proliferativas. En las primeras podemos encontrar las lesiones

vasculares conjuntivales, atrofia de iris, hemorragia retinianas color salmón, manchas iridiscentes (se puede ejemplificar como una nube de colores, que asemejan encontrar manchas de aceite), manchas solares negras en la retina, estrías angiodes, alteración en la visión de los colores, signo de depresión macular, cambios vasculares en la cabeza del nervio óptico y retinopatía no proliferativa.

El Dr. Yangüela explica que dentro de las lesiones no proliferativas está, la oclusión retiniana arteriolar periférica. Es el evento inicial en la génesis de la retinopatía proliferativa. La isquemia estimula la producción de factores de crecimiento vascular, que llevan a la aparición de vasos anómalos, que sangran con facilidad dentro de la cavidad vítrea. Esta lesión se divide en cinco etapas: la primera es oclusión vascular periférica, la segunda es la remodelación vascular con anastomosis arteriovenosas, la tercera etapa es neovascularización periférica, cuarta etapa hemorragia vítrea y, por último, desprendimiento de retina.

Respecto del tratamiento, empezando por el preventivo es realizar una fotocoagulación láser de la retina, que va a destruir los vasos sanguíneos anormales en la retina. Por lo general se intenta que el paciente este en etapa tres, evitando así las hemorragias vítreas y desprendimiento de la retina y esto para evitar la pérdida de la visión o el avance rápido de la retinopatía proliferativa.

Con respecto al tratamiento de las complicaciones vitreoretinianas, el Doctor, indica que es necesaria la realización de técnicas de vitrectomía consiste en extraer el vítreo o el gel

transparente que rellena la cavidad ocular, además de una cirugía retiniana escleral, la cual se va a colocar piezas de silicona en donde existe una rotura retiniana.

El hipema, que es donde existe una penetración de la sangre en la cámara anterior del ojo, debido a un traumatismo o durante la cirugía intraocular. Los eritrocitos falciformes, más rígidos lo que impide atravesar la malla intraocular, la que es zona de drenaje de la cámara anterior del ojo. Lo que tiende a la producción de humor acuoso continúa y se va a producir un aumento en la presión intraocular, lo que puede llevar al cese de la perfusión ocular, que a la vez lo puede llevar a una isquemia del nervio óptico o falta de la perfusión de la arteria central de la retina, con la consiguiente ceguera. Por ello, la presencia de sangre en la cámara anterior de un paciente con EF es una urgencia médica que debe ser valorada por un oftalmólogo.

El doctor Illanas, (2014) indica el tratamiento farmacológico, aunque es básico, ha tenido importantes beneficios en estos pacientes, porque la mayoría son medicamentos hipotensores, como las gotas utilizadas para controlar el glaucoma, ya que reducen la presión ocular y ayuda a los líquidos del ojo a drenar mejor y disminuyen la cantidad de líquido que el ojo produce. Los fármacos para tratar el glaucoma se clasifican en función del ingrediente activo. Estos incluyen a los análogos de las prostaglandinas, betabloqueantes, agonistas alfa e inhibidores de la anhidrasa carbónica.

Donde los agonistas alfa actúan tanto para disminuir la producción de líquido como para aumentar el drenaje. Algunos de los medicamentos contienen conservantes, que posee

características de una lagrima natural, lo que le da un valor agregado de ser más efectivo en personas que tienen reacciones alérgicas a los conservantes, de algunas gotas oftálmicas. Siempre se debe considerar la existencia de efectos secundarios, por tratarse de la aplicación de un producto ajeno al ojo, tales como fatiga, dolor de cabeza, boca seca y sequedad nasal.

Seguidos de los betabloqueantes, los cuales van a actuar disminuyendo la producción de líquido intraocular, los efectos secundarios a nivel sistémico pueden reducirse al mínimo cerrando el ojo luego de la aplicación o mediante la técnica llamada oclusión de los puntos lagrimales, que va a evitar que el fármaco ingrese por el conducto de drenaje de lágrimas y la circulación sistémica, la presión arterial baja, disminución de las pulsaciones, fatiga, respiración entrecortada en personas con antecedentes de asma, son algunos de los efectos adversos que pueden provocar.

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica, van a actuar reduciendo la presión ocular, porque disminuyen la producción de líquido intraocular. Se encuentra en presentación de comprimidos, y gotas oftálmicas (son relativamente nuevas), los primeros pueden generar efectos secundarios, tales como hormigueo o pérdida de fuerza en las manos y pies, malestar estomacal, falta de claridad mental, problemas de memoria, depresión, cálculos renales y micción frecuente y hasta ahora las gotas oftálmicas han generado ardor, punzadas y molestia ocular.

Por parte de los análogos de las prostaglandinas, el doctor explica que estos van a actuar aumentando el flujo saliente de líquido intraocular del ojo. Estos tienen pocos efectos secundarios sistémicos, pero se los asocia a cambios en el ojo en sí. Lo que incluye cambios en el color del iris

debido a una mayor cantidad de pigmento marrón, crecimiento de las pestañas, prurito, enrojecimiento y ardor en el ojo tratado.

Las dosis utilizadas son relativamente similares y se van a ajustar siempre a las necesidades de cada paciente, respecto de cuál de todos utilizar, va a ser por selección según de la complicación que el paciente presente durante el proceso, ya que puede que existan reacciones alérgicas, debido a que cada paciente se comporta de manera distinta. El rango que la mayoría de los oftalmólogos utilizan es de 1-2 gotas cada 6 u 12 horas.

El tratamiento siempre va ligado, primero a la profilaxis de las complicaciones, por lo cual es de suma importancia que el paciente, refiera cualquier molestia que pueda presentar, al hematólogo esto el fin de que él pueda tomar las mejores decisiones, para evitar un daño más perjudicial. Por el contrario, cuando ya el paciente presente la complicación, es de relevancia alta que el paciente sea tratado de manera asertiva, para evitar que exista una posible pérdida de la visión.

#### Afectación cardiovascular

Para la Dra. Martínez, (2015) las anomalías cardiovasculares, constituyen una parte específica del cuadro clínico de estos pacientes, debido a que el corazón casi siempre anormal en la EF, por sobrecarga crónica de volumen, el desarrollo de hipertensión pulmonar y/o hipoxia,

isquemia e infarto miocárdicos, además de una posible disfunción autonómica, que podría desencadenar arritmias y ser una de las causas de muerte súbita en estos pacientes.

En lo referente a los efectos sobre el sistema cardiovascular, en la actualidad está bien establecido que la EF es una enfermedad inflamatoria. Aunque el defecto primario se asocia con la estructura y estabilidad de la hemoglobina, citocinas inflamatorias circulantes más la activación del endotelio inician un proceso patogénico, que conduce a vasculopatía con daño multiorgánico. En determinadas circunstancias se expresan moléculas de adhesión y las células endoteliales y eritrocitos comienzan a interactuar, por lo tanto, se activa la cascada de la desaturación de la HbS, se comienza polimerizar y se da la falciformación, lo resulta en la obstrucción de arterias de pequeño calibre e hipoxia tisular.

Los síntomas cardiológicos más comunes en estos pacientes son la disnea de esfuerzo, la astenia y las palpitaciones. El dolor torácico es muy frecuente en estos pacientes durante las crisis vaso-oclusivas y en algunos casos puede ser debido a isquemia miocárdica. Respecto de los signos físicos cardiovasculares son los característicos de una circulación hiperdinámica, impulsos cardiacos hiperdinámica y generalmente desplazado hacia la izquierda.

Para los pacientes con esta enfermedad, la Dra. Martínez explica que la capacidad para realizar ejercicios físicos está con frecuencia reducida, aproximadamente en la mitad de los adultos y en el 60-70% de los niños, en relación con la gravedad de la anemia. Porque durante algunos

estudios se han observado alteraciones electrocardiográficas sugestivas de isquemia miocárdica en pacientes con EF.

La incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM), en los pacientes con EF es desconocida y probablemente muy superior a la diagnosticada. En estos pacientes el dolor torácico es común, pero el diagnóstico de IAM puede no ser sospechado por varias razones, primero porque en las crisis de drepanocíticas pueden causar dolor difuso en diferentes localizaciones, incluido el tórax. Aunque los pacientes generalmente son jóvenes y tienen poco o ningún factor de riesgo coronario.

Incluso si se logra reconocer un IAM, en un paciente con EF, tiene una mortalidad elevada debido a la pobre comprensión de las modalidades terapéuticas, por ser un diagnóstico infrecuente y con pocos casos descritos en la literatura. La anemia y la hipoxia pueden llevar a IAM debido a la reducción en la oxigenación sino también a anomalías en la microvasculatura miocárdica, como en el síndrome torácico agudo la adherencia aumentada de los eritrocitos falciformes al endotelio está implicada como evento inicial de vasooclusión en el IAM, lo que conduce a la obstrucción.

Martínez, explica que estudios que ayuden a tomar decisiones sobre cuándo iniciar el tratamiento antihipertensivo son escasos, sin embargo, que estos fármacos son los más efectivos o que cifras de tensión arterial deben mantenerse, ni que afirmen que la reducción de tensión arterial pueda disminuir la incidencia de accidente cerebrovascular o prolongar la vida. Una aproximación racional sería, si el riesgo de accidente cerebrovascular comienza por debajo de una tensión de

140/90 mmHg, se debe evaluar al paciente y considerar el inicio con antihipertensivo cuando exista evidencia de daño orgánico cardíaco.

Los fármacos inhibidores de enzima convertidora de angiotensinógeno (IECA), los inhibidores del receptor de la angiotensina II (ARA II) y los calcioantagonistas pueden ser muy útiles; porque los primeros reducen la proteinuria y preservan la función renal, mientras que los calcioantagonistas pueden inducir tasas de respuesta mayor en los pacientes de raza negra. Los diuréticos y los bloqueantes beta adrenérgicos también pueden utilizarse.

#### Afectación renal

Según la doctora Ricard (2016), la afectación renal clínicamente significativa en la enfermedad falciforme ocurre más frecuentemente en individuos homocigotos que en heterocigotos y heterocigotos compuestos, con la excepción del carcinoma medular renal, que es más frecuente en los portadores del rasgo falciforme. Los fenómenos vaso-oclusivos son el principal mecanismo etiopatogénico de la afectación tubulointersticial clásicamente la más reconocida en la EF, por la especial vulnerabilidad de la médula renal a la falciformación.

Las manifestaciones más frecuentes son la hematuria macroscópica asintomática, las alteraciones funcionales tubulares y la necrosis papilar. Sin embargo, de forma indirecta también

están implicados en el desarrollo de la glomerulopatía que conduce a enfermedad renal crónica (ERC) y del carcinoma medular renal.

Para las manifestaciones clínicas la doctora Ricard, explica que, dada la patología generalmente benigna y autolimitada de la hematuria falciforme, es apropiado el manejo conservador con reposo en cama para evitar el desprendimiento de los microtrombos. Además, es aconsejable mantener una diuresis forzada, con hidratación preferiblemente con sueros hipotónicos y uso de diuréticos tiazídicos o del asa, ya que así se disminuiría la osmolaridad medular y podrían aminorar la falciformación, en los vasos rectos del riñón lo cual ayudaría además a eliminar los coágulos de la vía urinaria.

La exposición de volumen con suero fisiológico sería inefectiva para disminuir la osmolaridad plasmática y con las transfusiones pueden aumentar el riesgo de insuficiencia cardíaca. La administración combinada con vasopresina porque induce la hidratación de hematíes y que disminuye la concentración de HbS, por tanto, la falciformación, la alcalinización, se ha recomendado ya que es potencialmente útil para aumentar la afinidad de la hemoglobina por O<sub>2</sub> y reducir la falciformación, además disminuir la toxicidad tubular de la hemoglobinuria.

Otra opción que la Dra. Ricard recomienda es el uso de ácido  $\epsilon$ -aminocaproico, quedaría reservado para aquellos casos en los que las medidas anteriores hubieran fallado, y requiere mucha precaución por el riesgo de trombosis. En cualquier caso, el tratamiento de la hematuria debe realizarse como parte de la terapia farmacológica general de EF, principalmente con hidroxiurea

(HU), que ha demostrado la eficacia tanto en el niño como en el adulto en la reducción de la incidencia de la crisis con un perfil de seguridad aceptable. El uso de antioxidante, como el ascórbico, podría proteger frente al daño oxidativo de la HU y aumentar la seguridad.

#### Afectación ósea y articular. Necrosis avascular ósea

Las manifestaciones musculoesqueléticas de la enfermedad falciforme (EF) para Rubio y Plasencia, (2013) indican que son frecuentes y pueden provocar morbilidad severa. Ellos determinan que la afectación ósea y articular tiene tres posibles causas, hiperplasia de la médula ósea, que provoca deformidad y alteraciones del crecimiento, particularmente en el cráneo, vértebras y huesos largos, seguido de los eventos vaso-oclusivos, que producen infartos de las metáfisis y diáfisis óseas y osteonecrosis de la zona yuxtaarticular y, por último, la infección bacteriana hematógena que ocasiona osteomielitis y artritis séptica.

Los infartos óseos se producen el 30% de las crisis vasooclusiva. Los huesos y articulaciones son los lugares principales donde se producen el dolor en los eventos vaso-oclusivos, se piensa que la hipoxia en las sinusoides de los espacios medulares, predisponen a la falciformación y trombosis. El infarto puede ocurrir en cualquier hueso, pero los lugares más comúnmente afectados son la columna vertebral, pelvis, costilla y huesos largos, en donde el paciente presenta un aumento de la sensibilidad, calor y enrojecimiento, así como la movilidad limitada.

Para lo anterior al paciente se le brinda, un tratamiento domiciliar en caso que el dolor sea leve, con medicamentos como paracetamol y codeína, junto a una abundante ingesta de líquidos, en donde siempre se va a tener presente que si el dolor es persistente, la siguiente medida será llevarlo, al hospital, para que ahí le den la analgesia necesaria para mitigar el dolor, ya sea con morfina a una dosis de 0,1 mg/kg vía intravenosa, junto con ketorolaco o ibuprofeno, en caso que del paciente sea mayor de 12 años.

Las bacterias transmitidas por la sangre pueden proliferar en los sinusoides arteriales de los espacios medulares, donde el flujo sanguíneo es lento, además, los huesos infartados con anterioridad proporcionan un ambiente adecuado para la infección bacteriana, y la probabilidad de osteomielitis puede aumentar en la EF porque se disminuye la respuesta inmunitaria, en donde la prevalencia de osteomielitis puede ser de un 61%, siendo la *Salmonella*, *Staphylococcus aureus* y enterobacterias gramnegativas las más frecuentes.

Para lo anterior Rubio y Plasencia determinaron que los antibióticos con actividad frente a *Salmonella* y *S. aureus* debe mantenerse durante alrededor de seis semanas, Esto para asegurar que la terapia logra contrarrestar las bacterias, para evitar episodios de crisis de dolor desencadenadas por la infección. En el caso de que la antibiótico-terapia no funcione y se dé la formación de un absceso, se deberá proceder a hacer un drenaje quirúrgico.

La artritis séptica, igual que la osteomielitis, puede producirse por diseminación hematológica bacteriana o directamente de un foco de osteomielitis adyacente, donde el germen

causal más frecuente es el *Streptococcus pneumoniae* y se va a localizar en cadera, hombro y tobillo principalmente, que causa un dolor intenso de comienzo agudo, sensibilidad, tumefacción articular con derrame sinovial, fiebre y marcada limitación de la movilidad. La artritis séptica debe diferenciarse de otros tipos de artropatías, incluido el infarto sinovial. Esto con el fin de administrar un tratamiento que sea el adecuado.

Para el tratamiento los Rubio y Plasencia determinan que el drenaje quirúrgico se mantiene como la forma más segura para evacuar el exudado completamente y evitar la condrolisis por enzimas proteolíticas, que puedan predisponer a la infección crónica y a la destrucción del cartílago articular. Se administran a la vez antibióticos intravenosos y se inmoviliza la articulación durante pocos días, seguida de ejercicios activos para ampliar el rango del movimiento.

## CAPITULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### Conclusiones

Al mencionar la terapias farmacológicas utilizadas actualmente para la drepanocitosis en Costa Rica, se determina que no se tiene una guía, que sirva como referencia para el tratamiento de la drepanocitosis, sin embargo, existe una combinación de medicamentos que hasta ahora ha sido efectiva, aunque no suficiente para dar una terapia completa que abarque todos los puntos importantes que englobaría un tratamiento integral y éste se resume en el uso de hidroxiurea, ácido fólico y algún antiinflamatorio no esteroideo como el tenoxicam, ibuprofeno y en algunos casos tramadol en caso de un dolor leve.

Respecto al distinguir las terapias utilizadas en las demás regiones del mundo para el tratamiento crónico de la drepanocitosis, que sea distintas a las utilizadas en Costa Rica, donde la población portadora de esta patología es bastante considerable, el conocimiento y el interés por darle una mejor calidad de vida a los pacientes, supera mucho la nuestra. Esto debido a que existen terapias profilácticas y combinaciones medicamentosas exitosas que disminuyen a grandes rasgos, las visitas de los pacientes a los centros de salud.

Específicamente, en Sur América utilizan hidroxiurea en jarabe, magnesio, están incluyendo las heparinas de bajo peso molecular, y la Azacitidina, en América del Norte utilizan la penicilina como profilaxis oral, acetaminofén y el ácido fólico, desde muy temprana edad, de

óxido nítrico oral, mientras que en Europa se utilizan los anti-micóticos como el clotrimazol, y combinaciones de hidroxurea con otros fármacos como por ejemplo el butirato que en conjunto se potencian mutuamente además utilizan el butirato solo, incluyen la penicilina y el óxido nítrico al igual que en América del Norte. Es decir, se consideran todas las posibilidades para brindar un tratamiento de manera más efectiva, y evaluando cada complicación evitable desde el hogar. También existe la utilización de medicamentos de calidad de vida a los adultos, sino que también a los más pequeños, que muchas veces no tienen conciencia de la patología a la que se enfrentan.

Aunque claramente no todo es malo. Esto porque si bien no se cuenta con la mejor terapia farmacológica, se tiene el recurso y ha ayudado de manera importante a tratar a los pacientes con enfermedad falciforme. Porque si se compara el país, por ejemplo, con África, se logra determinar que el país está posicionados en tema de fármacos, pero porque ese continente carece de un tratamiento que se pueda considerar, aunque la contraparte es que, si se compara a Costa Rica con países del primer mundo, el país está muy por debajo de lo que se puede llamar una terapia complementaria.

Al relacionar las manifestaciones clínicas, agudas y crónicas que presentan los pacientes con drepanocitosis con su respectivo tratamiento farmacológico, se menciona que dentro de las primeras están la vaso-oclusión y el secuestro esplénico el tratamiento en el domicilio se basa de ibuprofeno, paracetamol, codeína, ketorolaco, y en el centro hospitalario se les administra morfina, fentanilo, aunque con respecto al secuestro esplénico la analgesia debe ser disminuida porque puede ocultar síntomas importantes. Por otro lado, esta osteomielitis, donde el tratamiento utilizado

va a ser el antibiótico por ejemplo ceftriaxona, amoxicilina-acido-clavulánico cefotaxima vía endovenosa, aunque lo ideal sería la inmunización temprana.

También podemos encontrar dentro de las manifestaciones agudas, la crisis aplásica, el accidente vascular periférico y las crisis hiperhemolíticas se van a tratar con transfusiones, pero en el caso de la primera no se va a tratar como manifestación, si no que se va a afrontar la causa que en este caso es el parvovirus B19, para el cual el tratamiento va a ser la gammaglobulina intravenosa, para el accidente vascular el uso de hidroxiurea va a ser fundamental y para las crisis hiperhemolíticas se van a utilizar los corticoides, por ejemplo, la prednisona.

Con respecto a las manifestaciones crónica como los daños a nivel de las retinas, generalmente se tratan con cirugía, aunque si se utilizan fármacos hipotensores, que funcionan para el glaucoma y se evidencia que han actuado en la disminución de las complicaciones a nivel vítreo del ojo, entre los que tenemos a los análogos de las prostaglandinas, betabloqueadores, agonistas alfa e inhibidores de la anhidra carbónica, con respecto a la afección cardiovascular la terapia farmacológica utilizada son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensinógeno y los inhibidores del receptor de angiotensina II, la diuréticos y los bloqueantes beta adrenérgico.

Dentro de las manifestaciones crónicas, la opción farmacológica propuesta para tratar la afección renal en los pacientes con drepanocitosis, es el ácido  $\epsilon$ -aminocaproico, junto hidroxiurea y el ácido ascórbico. Las manifestaciones musculoesqueléticas, se van a tratar con analgesia, por

ejemplo, con morfina, ketorolaco o ibuprofeno en uso concomitante con antibiótico terapia, endovenosa.

## **Recomendaciones**

A nivel institucional, forjar en la Caja Costarricense del Seguro Social un grupo interdisciplinario de profesionales altamente capacitados en la materia referente a la drepanocitosis, que facilite la actualización de las guías de tratamiento para cubrir todas las necesidades y complicaciones que presenten los pacientes y ajustar a Costa Rica los tratamientos farmacológicos más efectivos presentes en otras regiones del mundo.

También a nivel de servicios de salud promover la educación de los profesionales, para que puedan tomar las mejores decisiones y medidas necesarias, que se ajusten al manejo correcto de las manifestaciones agudas que presentan los pacientes que portan esta enfermedad.

En referencia a las universidades, se requiere que, dentro de sus planes de estudio, en las carreras de salud, se le abra un espacio adecuado a la patología, tratamiento y necesidades de los pacientes con drepanocitosis, ya que de esta manera los futuros profesionales salgan mejor capacitados sobre este tema, para que puedan relacionar una manifestación clínica aguda o crónica y ajustarse a un tratamiento farmacológico correcto.

Los colegios profesionales junto con la Caja Costarricense del Seguro Social, también podrían asumir un papel importante, buscando alianzas internacionales con casas comerciales que patrocinen actividades de concientización, tanto para personal de salud como para familiares, de esta manera abrir una posibilidad para la población drepanocítica al fomentar el comercio de medicamentos utilizados internacionalmente.





## REFERENCIAS

- Ballas, Samir (2016) “Tratamiento para prevenir la deshidratación de glóbulos rojos en personas con anemia falciforme”, recuperado de <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003426.pub5/abstract;jsessionid=265EE76EBB182A06291F08AD29F2E626.f03t04>
- Calderón, Vidal, Arroyo, García y Torres (2015) “Crisis drepanocítica y tratamiento del dolor”. España. PDF
- Castro (2015). “Diagnóstico y tratamiento” Argentina. PDF
- Carvajal, Díaz y Chacón, (2014) “manejo del dolor en la drepanocitosis”. Costa Rica. PDF
- Cela et al 2015 “Guía de práctica clínica sobre enfermedad de células falciformes pediátrica” España. PDF
- Contreras, Carvajal, Murillo, Schweinfurth y Escalante (2014) “Incompatibilidad sanguínea materno fetal severa por anti duffy y anti Rh en una madre con drepanocitosis”. Costa Rica. PDF
- Chisholm, A (2016) “Management of Sickle cell disease in pregnancy”, EE.UU. Recuperado de <http://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T905399/Management-of-sickle-cell-disease-in-pregnancy#NHLBIgrade>
- Cruz, Díaz y Moreno (2017) “Autovaloración en adolescentes diagnosticados con drepanocitosis” Cuba. PDF

Drugs (2014) “Deferasirox”. EE.UU. Recuperado de

[https://www.drugs.com/mtm\\_esp/deferasirox.html](https://www.drugs.com/mtm_esp/deferasirox.html)

Dixie et al (2016). “Acid folic Sickle cell”. Inglaterra. Recuperado de

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4381191/>

Estcourt, Fortin, Hopewell, Trivella y Wang (2017) “Transfusión de sangre para prevenir el accidente cerebrovascular primario y secundario en personas con enfermedad de células falciformes” Inglaterra. Recuperado de

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003146.pub3/abstrac>

Familypracticesnotebook (2017), “Anemia falciforme”, Estados Unidos. Recuperado de

[http://fpnotebook.com/HemeOnc/Hemoglobin/ScklCIAnm.htm#fpnContent-panel-id\\_151](http://fpnotebook.com/HemeOnc/Hemoglobin/ScklCIAnm.htm#fpnContent-panel-id_151)

FDA (2017) “fomenta nuevos tratamientos para la enfermedad de células falciformes”. EE.UU. Recuperado de

<https://www.fda.gov/forconsumers/consumerupdates/ucm418232.htm>.

Font.L, Contreras. E, Callao. V. (2013) “Problemas neurológicos agudos”. EE.UU. PDF

Formulario Nacional de Medicamentos (2016), “Hidroxiurea”. Cuba. Recuperado de

<http://fnmedicamentos.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=74>

Gonzáles (2017) “Crecimiento y desarrollo en la drepanocitosis (párrafo 20). Estados Unidos. Recuperado de

[https://www.researchgate.net/publication/262499014\\_Crecimiento\\_y\\_desarrollo\\_e\\_n\\_la\\_drepanocitosis](https://www.researchgate.net/publication/262499014_Crecimiento_y_desarrollo_e_n_la_drepanocitosis)

González F (2014) “Secuestro esplénico en pacientes con anemia falciforme”. España. PDF.

Instituto Nacional de Corazón, los pulmones y la sangre (2014), “Terapia con hidroxiurea en el tratamiento de la enfermedad de las células falciformes” EE. UU Recuperado de <https://guideline.gov/summaries/summary/48527>

Kugler M (2017) “ El trastorno hereditario heredado causa anemia y dolor” Reino Unido Recuperado de [https://www.verywell.com/sickle-cell-anemia-2861015?utm\\_term=is+sickle+cell+genetic&utm\\_content=p1-main-1-title&utm\\_medium=sem&utm\\_source=google\\_s&utm\\_campaign=adid-1306b6f0-8673-4970-bdf7-e9b02abde541-0-ab\\_gsb\\_ocode-4567&ad=semD&an=google\\_s&am=broad&q=is+sickle+cell+genetic&o=4567&qsrc=999&l=sem&askid=1306b6f0-8673-4970-bdf7-e9b02abde541-0-ab\\_gsb](https://www.verywell.com/sickle-cell-anemia-2861015?utm_term=is+sickle+cell+genetic&utm_content=p1-main-1-title&utm_medium=sem&utm_source=google_s&utm_campaign=adid-1306b6f0-8673-4970-bdf7-e9b02abde541-0-ab_gsb_ocode-4567&ad=semD&an=google_s&am=broad&q=is+sickle+cell+genetic&o=4567&qsrc=999&l=sem&askid=1306b6f0-8673-4970-bdf7-e9b02abde541-0-ab_gsb)

Macharia Alex et al (2017) “La epidemiología clínica de la Anemia de células falciformes en África. EE.UU. Recuperado de <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.24986/full>

Machí S, Álvarez I, Svarch E, Méndez A, Hernández C, Sosa O (2015) “Morbilidad y Mortalidad de la anemia drepanocítica”. Habana, Cuba. Recuperado de <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v31n3/hih05315.pdf>

Martín, G (2014) “Anemia Transitoria. Crisis aplásica” EE.UU. PDF

Martínez. P (2015) “Afectación Cardiovascular en la enfermedad falciforme”. EE.UU. PDF

Mc Gann, Williams, Tomilson (2016) “Realización de efectividad en todos los continentes con hidroxiurea”. EE.UU. Recuperado de <http://onlinelibrary.wiley.com/wol1/doi/10.1002/ajh.25034/full>

Medline Plus (2017), “Antibióticos”, Estados Unidos. Recuperado de

<https://medlineplus.gov/spanish/antibiotics.html>

Medline Plus (2016), “Esplenomegalia”, Estados Unidos. Recuperado de

<https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003276.htm>

Myint K, Sahoo S, Thein A, Moe S y Ni H (2015) “Tratamiento con láser para la retinopatía en la anemia de células falciformes”. Reino Unido Recuperado de

<http://www.cochrane.org/es/CD010790/tratamiento-con-laser-para-la-retinopatia-en-la-anemia-de-celulas-falciformes>

National Heart, Lung and Blood Institute “¿Qué es la enfermedad de células falciformes?”

Estados Unidos Recuperado de <https://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/sca>

National Institute on Drug Abuse. (2012) “Los medicamentos de prescripción: Abuse y adicción” EE.UU. Recuperado de

<https://www.drugabuse.gov/es/publicaciones/serie-de-reportes/los-medicamentos-de-prescripcion-abuso-y-adiccion/los-opioides/que-son-los-opioides>

Necker Children’s Hospital (2017) “La terapia génica cura la anemia falciforme en un paciente”. EE.UU. Recuperado de

<https://revistageneticamedica.com/2017/03/23/terapia-genica-anemia-falciforme/>

Nevitt, Jones y Howard (2017), “Hidroxiurea para la enfermedad de células falciformes”.

EE.UU. Recuperado de

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002202.pub2/abstract;jsessionid=23BFBC0BE9EFC3DA9C41EFD6E9D0D213.f03t04>

OMS (2018) “Temas de Salud: Mortalidad” EE.UU. Recuperado de <http://www.who.int/topics/mortality/es/>

OMS (2018) “Temas de Salud: Epidemiología” EE.UU. Recuperado de <http://www.who.int/topics/epidemiology/es/>

Pérez, C (2016) “Que es un antiinflamatorio”. EE.UU. Recuperado de <https://www.natursan.net/que-es-un-antiinflamatorio/>

Plensa. E, López. L, (2013). “Osteomielitis en anemia falciforme”. PDF

Quintero y Jiménez (2012) “Anemia de Células Falciformes “Colombia. PDF

Remacha, A. (2016) “Dolor y Crisis vasooclusivas”. España. PDF.

Ricard.M (2016) “Afectación Renal en la enfermedad de células falciformes”. Cuba. PDF.

Román A (2012) “Guías Clínicas, vías clínicas y protocolos de atención” Chile.  
Recuperado de <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Series/GES01/5436>

Rubio.M, Plasencia.K (2013) “Afectación ósea y articular. Necrosis avascular ósea. Úlceras en piernas. EE.UU. PDF

Sáenz, Chaves y Quintana (2012) “Las hemoglobinopatías en costa rica, aspecto históricos, culturales y epidemiológicos”. Costa Rica. PDF.

Sierra. H, Roganovich. J, Rizzo. L (2012) “Glucocorticoides: Paradigma de Medicina Traslacional de lo Molecular al Uso Clínico”. Argentina. PDF

Strouse.J (2017), “Sickle cell disease in infants and children”. EE.UU. Recuperado de <http://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T902928/Sickle-cell-disease-in-infants-and-children>

Svarach, (2017) “Fisiopatología de la drepanocitosis” Estados Unidos. Recuperado de [https://www.researchgate.net/publication/262653020\\_Fisiopatologia\\_de\\_la\\_drepanocitosis](https://www.researchgate.net/publication/262653020_Fisiopatologia_de_la_drepanocitosis)

Than, Htoo, Senthil, Adinegara y Franceschi (2017), “el Magnesio para tratar la enfermedad de células falciformes”. Canadá. recuperado de <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011358.pub2/abstract>

Winter, (2015) “A Brief History of Sickle Cel Disease”. EE.UU. recuperado de <http://www.sicklecell.howard.edu/ABriefHistoryofSickleCellDisease.htm>

Zavala G, Viera G, Castillo G, Mejía G, Bustillo P, Fajardo E, Chinchilla D, Rodríguez G, Valeriano M, Mejía K (2015), “Prevalencia de Anemia Drepanocítica en población de la comunidad de San Juan, Yoro”. Honduras. Recuperado de <http://www.bvs.hn/RFCM/pdf/2014/pdf/RFCMVol11-1-2014-4.pdf>

Valero.J, (2014) “Crisis hipermolíticas en pacientes drepanocíticos”. España. PDF

Valverde, K (2012) “Drepanocitosis. Terapia Actual”. Costa Rica. PDF.

Yangüela.J, Illanas.L (2014) “Hallazgos oculares en la enfermedad falciforme”. EE.UU. PJDF