



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

Diseño y Producción de Manual Electrónico de la Drepanocitosis para los Profesionales de la Salud

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A

MARTHA BERENICE PEDRAZA ROVIRA

ASESORAS: QFB. BEATRIZ L. GONZÁLEZ MALDONADO

QFB. MARTHA PATRICIA CAMPOS PEÓN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

**DRA. SUEMI RODRÍGUEZ ROMO
DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**



**ATN: L.A. ARACELI HERRERA HERNÁNDEZ
Jefa del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán**

Con base en el Art. 28 del Reglamento de Exámenes Profesionales nos permitimos comunicar a usted que revisamos la **Tesis**:

Diseño y Producción de Manual Electrónico de la Drepanocitosis para los Profesionales de la Salud

Que presenta la pasante: Martha Berenice Pedraza Rovira
Con número de cuenta: 301811486 para obtener el Título de: Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE
“POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU”
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 01 de diciembre de 2011.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. Sandra Díaz Barriga Arceo	
VOCAL	QFB. René Damián Santos	
SECRETARIO	QFB. Beatriz Lucia González Maldonado	
1er SUPLENTE	M. en C. Lidia Rangel Trujano	
2do SUPLENTE	MVZ. Ángel Germán Martínez Sosa	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 120).
HHA/pm

AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios por darme la vida y permitirme estudiar esta carrera que no cualquiera se atreve a seguir; por darme la paciencia, la sabiduría, el conocimiento y la energía para culminar este trabajo de investigación y así continuar con mi vida laboral.

A mis asesoras de tesis QFB. Beatriz Gonzáles Maldonado y QFB. Martha Patricia Campos, por todo su tiempo, su dedicación, sus consejos y apoyo para la realización de este compilado.

DEDICATORIA

Este trabajo está dedicado a mis padres a los cuales les agradezco infinitamente todo su amor, su comprensión, su apoyo y la confianza que siempre han depositado en mí...

A mis hermanos y a mi morita que con sus locuras, sus ocurrencias y su compañía cotidiana me han dado las fuerzas para terminar este trabajo...

Para Jorge quien siempre ha estado presente en los momentos que más lo he necesitado y quien siempre me ha impulsado para culminar todo lo que he comenzado.....

Para mis mejores amigos Itzel y Osiris, que en los momentos de mayor desesperación me dieron el respiro necesario con su amistad para salir adelante...

A mi amiga Margarita gracias por todo tu apoyo, tu dedicación, tu creatividad y por adoptar a este trabajo como tuyo...

A Eli quien me motivo a terminar este trabajo para luchar por algo mejor y quien me ayudo a seguir adelante en los momentos de mayor estrés en el trabajo...

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	i
OBJETIVO.....	2
DESARROLLO	
1. CAPÍTULO I: LA MOLÉCULA DE LA HEMOGLOBINA	
1.1 Definición de la hemoglobina.....	4
1.2 Estructura de la hemoglobina.....	5
1.3 Genética de la hemoglobina.....	12
1.4 Tipos normales de hemoglobina.....	13
1.5 Función de la hemoglobina.....	14
1.6 Defectos estructurales de la hemoglobina (hemoglobinopatías).....	17
2. CAPÍTULO II: DREPANOCITOSIS	
2.1 Antecedentes históricos.....	22
2.2 Hemoglobina S.....	24
2.3 Origen de la mutación de la hemoglobina S (β^S).....	37
2.4 Herencia genética.....	45
2.5 Distribución geográfica de la drepanocitosis (Epidemiología).....	47
2.6 Epidemiología de la drepanocitosis en la población mexicana.....	49
2.7 Drepanocitosis.....	52
2.8 Diagnóstico.....	74
2.9 Tratamiento.....	83
2.10 Embarazo en la drepanocitosis.....	103
2.11 Factores ambientales que afectan a los pacientes con drepanocitosis.....	104
2.12 Consejo genético.....	106
2.13 Asesoramiento genético de la población.....	107
2.14 Recomendaciones.....	109
2.15 Seguimiento y control.....	110
3. CAPÍTULO III. DISEÑO Y PRODUCCIÓN DEL MANUAL ELECTRÓNICO	
3.1 Metodología, análisis y resultados.....	112
3.2 Utilización del manual electrónico.....	117
3.3 Motivos para la realización del manual electrónico.....	122
3.4 Usos del manual electrónico.....	123
CONCLUSIÓN.....	125
REFERENCIAS.....	127
ANEXOS.....	140

LISTADO DE IMÁGENES

FIGURA 1.	Estructura primaria de las cadenas α y β de globina.....	6
FIGURA 2.	Estructura secundaria de la cadena β de globina humana.....	7
FIGURA 3.	A) Estructura terciaria de la cadena α de globina, B) Representación esquemática de la molécula completa de Hb (estructura cuaternaria).....	8
FIGURA 4.	A) Regulación de la traducción por el inhibidor controlado hem (HCI), B) Regulación de la traducción del grupo hem.....	9
FIGURA 5.	Representación esquemática del grupo hem.....	10
FIGURA 6.	Biosíntesis del grupo hem.....	11
FIGURA 7.	Cromosomas 16 y 11, los grupos de genes de globina y las respectivas cadenas.....	12
FIGURA 8.	Línea de tiempo de la expresión de los genes de globina humana.....	14
FIGURA 9.	Curva de disociación del O ₂ de la Hb humana normal en comparación con la curva de la Hb con O ₂ de alta afinidad y baja afinidad.....	15
FIGURA 10.	Representación esquemática de las vías Embden-Meyerhof y Rapaport-Luebering.....	16
FIGURA 11.	Modelo que muestra a la oxihemoglobina y a la desoxihemoglobina.....	17
FIGURA 12.	Sustitución del ácido glutámico de la Hb A por la valina en la Hb S.....	24
FIGURA 13.	A) Escaneo en microscopía electrónica de eritrocitos normales, B) Eritrocito drepanocítico con la formación de cristales líquidos de Hb S en su interior. C) Frotis característico de sangre periférica de un paciente con Dc	25
FIGURA 14.	Porción inicial de la cadena β de la Hb S.....	26
FIGURA 15.	Mecanismo de formación del núcleo crítico.....	26
FIGURA 16.	Etapas de la polimerización de la Hb S.....	27
FIGURA 17.	Estructuras de las fibras polimerizadas de Hb S.....	28
FIGURA 18.	Mecanismo de formación de las fibras de polímeros de Hb S.....	28
FIGURA 19.	Representación esquemática de la interacción entre drepanocitos.....	30
FIGURA 20.	Imágenes de distintos tipos de drepanocitos.....	32
FIGURA 21.	Relación entre las proteínas del citoesqueleto del eritrocito y los lípidos de la membrana eritrocitaria.....	33
FIGURA 22.	Alteración de la membrana de eritrocitos por polímeros de la Hb S	34
FIGURA 23.	Distintos tipos de células drepanocíticas y su relación con la estructura de la membrana.....	35

FIGURA 24.	Procesos de deshidratación en los drepanocitos a través de los transportadores iónicos de membrana.....	36
FIGURA 25.	Familia de genes globínicos β	38
FIGURA 26.	Grupos de haplotipos del gen β	39
FIGURA 27.	Distribución de haplotipos del cromosoma β^s en el Continente Africano.....	40
FIGURA 28.	Tableros de Punnet.....	46
FIGURA 29.	Factores de riesgo relacionados entre si que provocan las oclusiones vasculares.....	53
FIGURA 30.	Vaso-oclusión drepanocítica.....	56
FIGURA 31.	Hemólisis intravascular.....	60
FIGURA 32.	A) Cromatograma de una muestra de un niño normal con fenotipo FA, B) Cromatograma de una muestra de un niño con fenotipo FS.....	79
FIGURA 33.	Diagrama de flujo de las técnicas de biología molecular utilizadas en el diagnóstico de la Dc.	80
FIGURA 34.	Diferencia entre un cribado eficaz y no eficaz en la caso de la Dc.....	82
FIGURA 35.	Técnicas de diagnóstico prenatal para la Dc.....	83
FIGURA 36.	Diagrama de los efectos de la HU en la inhibición de la polimerización de la Hb S.....	96
FIGURA 37.	Menú principal del manual interactivo de la Dc.....	116
FIGURA 38.	Menú principal del manual interactivo y el contenido de cada uno de los tópicos que lo conforman.....	117
FIGURA 39.	Vista del apartado de INTRO del manual interactivo.....	118
FIGURA 40.	Presentación y menú principal del manual interactivo.....	119
FIGURA 41.	Índice general de los temas expuestos en el manual.....	120
FIGURA 42.	Cambio de la tonalidad blanca a amarilla, cuando se selecciona algún tópico para su exploración.....	120
FIGURA 43.	Intro de la sección de galería, así como parte de su contenido dentro del interactivo....	121
FIGURA 44.	Apartado donde se encuentran las definiciones de palabras difíciles de comprender....	121
FIGURA 45.	Panorama de la sección de links y que se encuentran dentro del menú principal del interactivo.....	122

LISTADO DE CUADROS

CUADRO 1.	Factores que producen desviaciones en la curva de disociación del O ₂	15
CUADRO 2.	Número de variantes de las cadenas de hemoglobina.....	19
CUADRO 3.	Hemoglobinas anormales más importantes para la clínica.....	20
CUADRO 4.	Cronología de los antecedentes históricos de la Dc.....	22
CUADRO 5.	Relación entre la gravedad de la Dc con los diferentes haplotipos de Hb S.....	44
CUADRO 6.	Prevalencia estimada de portadores de variantes de genes de hemoglobina y nacimientos afectados.....	47
CUADRO 7.	Indicadores de la necesidad de servicios anuales para los desórdenes de la hemoglobina.....	51
CUADRO 8.	Fases clínicas de la crisis dolorosa no complicada.....	62
CUADRO 9.	Causas de anemia en la Dc.....	63
CUADRO 10.	Cuadro clínico de los principales sistemas afectados en los pacientes con Dc.....	67
CUADRO 11.	Pruebas presuntivas para el diagnóstico de la Dc.....	75
CUADRO 12.	Pruebas preliminares para el diagnóstico de la Dc.....	76
CUADRO 13.	Ventajas y desventajas de las técnicas de diagnóstico de la Dc.....	80
CUADRO 14.	Recomendaciones para la inmunización neumocócica en niños con Dc parcialmente vacunados.....	85
CUADRO 15.	Programa de inmunizaciones específicas para niños no vacunados con Dc.....	86
CUADRO 16.	Esquema para el tratamiento de las crisis dolorosas.....	87
CUADRO 17.	Causas y tratamiento de anemia en la Dc.....	89
CUADRO 18.	Terapia utilizada en la Dc. Moléculas agrupadas por su mecanismo de acción.....	91
CUADRO 19.	Efectos secundarios beneficiosos relacionados con la administración de HU.....	96
CUADRO 20.	Indicaciones del tratamiento con HU.....	98
CUADRO 21.	Criterios de elegibilidad para el trasplante de médula ósea en pacientes con Dc...	102
CUADRO 22.	Recomendaciones durante el embarazo y el parto en mujeres con Dc.....	104

LISTADO DE ABREVIATURAS

2,3-BPG	2,3-bifosfoglicerato
α	Alfa
β	Beta
γ	Gamma
γ^A	Cadenas gamma que presentan el aminoácido alanina
γ^G	Cadenas gamma que presentan el aminoácido glicina
δ	Delta
ϵ	Épsilon
ζ	Zeta
Å	Amstrong
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ALA	Ácido delta-aminolevulínico
ACVA	Accidente cerebro vascular agudo
Ban	Bantú
Ben	Benín
CA	Crisis aplásicas
Cam	Camerún
CAM	Moléculas de adhesión celular basales
CD	Crisis dolorosas
CDA	Crisis de dolor agudo
CDI	Células drepanocíticas irreversibles
CDR	Células drepanocíticas reversibles
cGMP	Monofosfato cíclico guanosina
CHCM	Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media
CHH	Crisis hiperhemolítica
CO	Monóxido de carbono
CO₂	Dióxido de carbono
CS	Crisis de secuestro
CVO	Crisis vasooclusiva
Dc	Drepanocitosis
dxHb	Desoxihemoglobina
dxHb S	Desoxihemoglobina S
EICH	Enfermedad injerto contra hospedero
eIF-2	Factor de iniciación eucariota 2
eIF-2B	Factor de intercambio de nucleótidos de guanina
EPO	Eritropoyetina
FDA	Food and Drug Administration
GAT	Globulina antitímocítica
GDP	Guanosina-difosfato
Glu-6PDH	Glucosa-6 fosfato deshidrogenasa
GTP	Guanosina-5'-trifosfato
Hb	Hemoglobina
Hbs	Hemoglobinas
Hb A	Hemoglobina A

Hb AS	Estado heterocigoto para Hb S (Hb A/Hb S)
Hb F	Hemoglobina Fetal
Hb S	Hemoglobina S
Hb SS	Estado homocigoto para Hb S (Hb S/Hb S)
HCD	Hipocondrio derecho
HCI	Inhibidor controlado por Hem
Hp	Haplotipo
Hp^β	Haplotipo β
Hps	Haplotipos
HPLC	High Performance Liquid Chromatography (Cromatografía Líquida de Alta Resolución)
HTP	Hipertensión Pulmonar
HU	Hidroxiurea
IAM	Infarto agudo al miocardio
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
IEF	Isoelectroenfoque
LDH	Lactato deshidrogenasa
mARN	Ácido Ribonucleico mensajero
MDA	Malonildialdehído
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (forma reducida)
NF-kB	Factor de transcripción KAPPA B
NO	Óxido Nítrico
NOS	Óxido nítrico sintasa
O₂	Oxígeno
OMS	Organización Mundial de la Salud
oxHb	Oxihemoglobina
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
pO₂	Tensión pulmonar de oxígeno
RM	Resonancia magnética
RMN	Resonancia magnética nuclear
R-X	Rayos X
Sen	Senegal
SFM	Sistema fagocítico mononuclear
SNC	Sistema nervioso central
STA	Síndrome torácico agudo
TAC	Tomografía axial computarizada
TDNE	Trasplante de donante no emparentado
TSCU	Trasplante de sangre de cordón umbilical
TMO	Trasplante de médula ósea
Td	Tiempo de demora
VCAM-1	Molécula de adhesión de células vasculares-1
VO	Vaso-oclusión
vWf	Factor von Willebrand

INTRODUCCIÓN

Para emprender cualquier clase de investigación es indispensable recabar antecedentes, datos y referencias que nos den una dirección precisa y que orienten nuestro trabajo, de modo tal que tenga un soporte teórico, sólido y fundamentado; así tendremos mayor confiabilidad en los resultados que obtengamos sea una indagación de tipo documental, social-humanística o experimental. Dicho esto, podemos definir a la *investigación documental como la revisión y análisis cuidadoso de documentos escritos o grabados para hallar información, pruebas o justificaciones sobre un asunto o experimento*⁵⁷ y en todo estudio, la fase de indagación de documentos constituye la parte medular del proyecto de investigación, pues con ella nos auxiliamos para poder estructurar la parte teórica, que es la base para organizar y definir los métodos y técnicas que se van a utilizar en la ejecución.

De acuerdo a lo anterior tenemos que una adecuada revisión de documentos amplía el panorama del tópico, en este caso, la Drepanocitosis (Dc) enfermedad genética que se estudia en diversas áreas del conocimiento médico tales como la Hematología, la Genética, el área Clínica y Diagnóstica, asignaturas que forman parte medular del mapa curricular de la carreras médico-biológicas impartidas en las instituciones de educación pública y privada del país.

Debido a que la Dc es una enfermedad perteneciente a las hemoglobinopatías y siendo un tema sumamente extenso y complicado, es necesario contar con una idea de la información existente, puesto que, hasta el 2004 se conocían más de 698 variantes de la Hemoglobina (Hb)⁶⁸ siendo la Dc el defecto estructural con mayor prevalencia a nivel mundial⁵⁶, esto debido a su carácter de enfermedad genética que se hereda de manera autosómica recesiva; por tal motivo es importante que año con año se actualice la información acerca de dicha enfermedad puesto que, debido a la migración de la población africana hacia otras partes de las regiones europeas, americanas y asiáticas dicho desorden ha incrementado su incidencia a nivel mundial, convirtiéndose en un problema de carácter internacional y no solo una enfermedad de la región africana⁵⁶ como se concebía anteriormente, debido a que en esta región es donde se ha identificado el mayor número de portadores y la mayor prevalencia genética de la enfermedad.

En general aproximadamente un 5% de la población mundial es portadora del gen de la Dc y el porcentaje de portadores puede alcanzar hasta un 25% en algunas regiones.¹⁹ En los últimos años, en México se ha notificado una frecuencia variable en individuos mestizos, desde menos del 1% en el centro del país hasta más del 14% en las costas son portadores de Hemoglobina S (Hb S); en general el promedio de portadores tanto en estado homocigoto como en estado heterocigoto se encuentra alrededor del 7%³⁴. El problema real se encuentra en poblaciones costeras, en virtud de la elevada proporción de genes africanos y puede señalarse que, en lugares donde la frecuencia de portadores es del orden de 10% al 13 % aproximadamente uno de cada 400 recién nacidos tendrá la enfermedad⁶⁴.

El grado de desarrollo de la enfermedad varía mucho de unas regiones a otras y lo mismo sucede con el nivel de vida, los servicios de salud pública y los de higiene materno-infantil. En las zonas más desarrolladas es mayor el número de casos de la enfermedad atendidos en el hospital; mientras que, en las zonas poco desarrolladas se carece totalmente de servicios médicos básicos⁸⁹. Debido a esto se debe indagar sobre las condiciones de trabajo y de vivienda, la adaptación al país, los problemas de comunicación, los medios de desplazamiento (en caso de enfermedad aguda del niño), la escolarización, etc¹⁰ como factores determinantes en el curso de la enfermedad.

Un obstáculo en la implementación de servicios eficaces para el diagnóstico y tratamiento de las hemoglobinopatías consiste en la falta de conocimiento con respecto a las enfermedades genéticas. Los profesionales de la salud necesitan mejorar la sensibilización y la comprensión de estos trastornos por parte de la población; además todos los cursos de formación médica-teórica y práctica pertinentes deben incluir módulos sobre el asesoramiento genético, la aplicación de la genética a la salud pública y los aspectos éticos, jurídicos y sociales conexos. Antes de que se pueda elaborar un programa eficaz sobre las hemoglobinopatías, las autoridades sanitarias, los profesionales de la salud y los centros de expertos tienen que tomar conciencia de que los defectos estructurales de la Hb constituyen un problema de salud pública, aplicando y reforzando de modo sistemático, equitativo y eficaz programas nacionales integrales para la prevención y el manejo de las mismas, adaptados a sus contextos socioeconómicos y culturales específicos; en los que se incluyan la vigilancia, la difusión de información, la

concientización y la detección, todo ello con el objetivo de reducir la incidencia, morbilidad y la mortalidad causadas por enfermedades genéticas, o específicamente, por la Dc.

De acuerdo a todos los datos arrojados por distintos protocolos realizados en la población mexicana⁶⁴ nos podemos dar una idea de que la Dc no está alejada de la población mexicana y que en un futuro no muy lejano será parte importante de las enfermedades emergentes en el país. Por tal motivo es primordial que los profesionales de la salud cuenten con material actualizado y de fácil acceso para poder enfrentar a la Dc con información renovada acerca de los mecanismos implicados en el contexto de la enfermedad, siendo capaces de realizar un diagnóstico precoz del trastorno y evitar con esto todas las complicaciones que surgen con la valoración tardía de los pacientes⁹⁴.

Respondiendo a las carencias de información acerca de la Dc surgió la necesidad de realizar una investigación extensa y minuciosa con la cual se mantenga actualizada la base de información nacional e internacional de la Dc y a la par crear un manual electrónico que sirva de ayuda para las próximas generaciones creándoles conciencia de la importancia y relevancia del entendimiento claro y conciso de todos los aspectos que se involucran en la Dc.

OBJETIVO

Diseñar y producir un manual electrónico acerca de la Dc a través de la recopilación de información bibliográfica, hemerográfica y electrónica, esto con el fin de contar con una herramienta actualizada y de vanguardia que sirva de apoyo para la investigación de los profesionales de la salud, concientizando sobre la importancia de la enfermedad en el sector público.

CAPÍTULO I. LA MOLÉCULA DE LA HEMOGLOBINA

Uno de los ejemplos de molécula más llamativos debido a la relevancia en su proceso evolutivo y a su eficiencia en cuanto a sistemas biológicos, se encuentra dentro de los eritrocitos y se conoce con el nombre de Hemoglobina (Hb). Su estudio está considerado como un modelo importante para conocer la acción génica normal y anormal a nivel molecular, de diversos procesos que ocurren dentro del organismo; así mismo ha creado campos para el desarrollo de nuevos y sofisticados métodos físicos, químicos y biológicos, estableciendo importantes teorías sobre cooperatividad y alosterismo.^{1,33}

El estudio de la Hb probablemente más que el de cualquier otra molécula, ha jugado un papel histórico en la química, la biología y la medicina; permitiendo el nacimiento y la maduración de la medicina molecular actual.⁶⁸ En 1849 se convirtió en la primera proteína en ser cristalizada y asociada con una función fisiológica específica. La diferencia morfológica entre los cristales de Hb de diferentes organismos proporcionó por primera vez, evidencia contundente acerca de la especificidad en la expresión proteica entre las especies. Además, se encuentra entre las primeras proteínas cuyo peso molecular fue determinado correctamente y en 1958 se convirtió en la primera proteína eucariota en ser sintetizada *in vitro*. Su estructura se estableció en 1960 y el Ácido Ribonucleico mensajero (mARN) de la globina fue el primer mensajero eucariota en ser aislado y en tener una secuencia nucleótida determinada.^{1,76}

1.1 Definición de hemoglobina

La Hb es la heteroproteína globular que se encuentra en mayor concentración dentro del eritrocito. Su peso molecular es de aproximadamente 64,000 Da (64 KD), es un pigmento rojo que al interaccionar con el oxígeno (O₂) toma un tono rojo escarlata, que es el color de la sangre arterial y al perder el O₂ se torna rojo oscuro, característico de la sangre venosa.⁹⁶ Su función principal es transportar el O₂ desde los pulmones hasta los tejidos del organismo y de manera inversa el dióxido de carbono (CO₂) para que sea expulsado en los alvéolos pulmonares.¹

La Hb es transportada dentro de los eritrocitos como una solución condensada (33 g/dL). Este mecanismo garantiza una satisfactoria microcirculación, si la Hb se disolviera directamente en el plasma en la misma concentración, la viscosidad del plasma reduciría significativamente el suministro de O₂ a los tejidos.

1.2 Estructura de la hemoglobina

La molécula de la Hb está formada por un grupo prostético (hem) y un grupo proteico (globina). El grupo proteico se compone de dos pares de cadenas idénticas de aminoácidos, las cuales se entretajan en el espacio formando un tetraedro elipsoidal y el grupo prostético se constituye de un grupo hem, integrado por una molécula de porfirina la cual contiene un átomo de hierro en su centro.^{1,52}

1.2.1 Grupo Proteico o Globínico

Cada grupo proteico está conformado por cuatro cadenas de globina (tetrámero) de dos tipos: alfa (α) y no α . Existen dos globinas tipo α : zeta (ζ) y α , ambas de 141 aminoácidos y cinco de tipo no α llamadas: épsilon (ϵ), gamma γ^A , (cadenas gamma que presentan el aminoácido alanina) gamma γ^G (cadenas gamma que presentan el aminoácido glicina), delta (δ) y beta (β) de 146 aminoácidos. Cada cadena posee una secuencia precisa de aminoácidos (Figura 1) que está plenamente conservada de generación en generación (estructura primaria).⁵²

Como resultado de la formación de enlaces no covalentes de baja energía entre las cadenas laterales de los aminoácidos constituyentes, cada cadena adquiere una estructura en tercera dimensión muy específica, compuesta por una estructura en α -hélice (hélices A-G), segmentos no- α -hélice (AB, BC, etc.) y un segmento N y C-terminal (estructura secundaria).⁵²

Los residuos de aminoácidos que constituyen cada cadena y que posteriormente formarán la estructura secundaria, exhiben 8 segmentos helicoidales rígidos y lineales que son designados secuencialmente con las letras A hasta la H y números que indican su posición en la cadena.^{52,71} Entre dichas secciones se encuentran 7 segmentos flexibles, no helicoidales, según lo reflejan sus designaciones: NA para los residuos que se encuentran

entre el extremo N y la hélice A, AB para los residuos que se encuentran entre las hélices A y B, y así sucesivamente con CD, EF, FG, GH y HC.

		NA			A helix																	
		1	2	3	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16		
α chain	1	Val	Leu		3	Pro	Ala	Asp	Lys	Thr	Asn	Val	Lys	Ala	Ala	Try	Gly	Lys	Val	Gly	→	
	β chain	1	Val	His	Leu	Thr	Pro	Glu	Glu	Lys	Ser	Ala	Val	Thr	Ala	Leu	Try	Gly	Lys	Val	→	

		AB		B helix															
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16		
α	19	Ala	His	Ala	Gly	Glu	Tyr	Gly	Ala	Glu	Ala	Leu	Glu	Arg	Met	Phe	Leu	Ser	→
	β		19	Asn	Val	Asp	Glu	Val	Gly	Gly	Glu	Ala	Leu	Gly	Arg	Leu	Leu	Val	Val

		C helix					CD								D helix									
		1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	6	7	8	1	2	3	4	5	6	7			
α	36	Ser	Pro	Thr	Thr	Lys	Thr	Thr	Phe	Pro	His	Phe	Asp	Leu	Ser		50	His	Gly					→
	β	35	Tyr	Pro	Try	Thr	Gln	Arg	Phe	Phe	Glu	Ser	Phe	Gly	Asp	Leu	Ser	50	51	52	53	54	55	56

		E-helix																					
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20		
α	52	Ser	Ala	Gln	Val	Lys	Gly	His	Gly	Lys	Lys	Val	Ala	Asp	Ala	Leu	Thr	Asn	Ala	Val	Ala	→	
	β	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	→	

↑ Haem ↓

		EF							F-helix									FG							
		1	2	3	4	5	6	7	8	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	5		
α	72	His	Val	Asp	Asp	Met	Pro	Asn	Ala	Leu	Ser	Ala	Leu	Ser	Asp	Leu	His	Ala	His	Lys	Leu	Arg	Val	→	
	β	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	→	

		G helix																	GH								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	1	2	3	4	5		
α	94	Asp	Pro	Val	Asn	Phe	Lys	Leu	Leu	Ser	His	Cys	Leu	Leu	Val	Thr	Leu	Ala	Ala	His	Leu	Pro	Ala	Glu	Phe	→	
	β	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120	121	122	→	

		H helix																				HC					
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	1	2	3		
α	118	Thr	Pro	Ala	Val	His	Ala	Ser	Leu	Asp	Lys	Phe	Leu	Ala	Ser	Val	Ser	Thr	Val	Leu	Thr	Ser	Lys	Tyr	Arg	→	
	β	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144	145	146	→	

FIGURA 1. Estructura primaria de las cadenas α y β de globina. Las secciones helicoidales se identifican con letras mayúsculas; las secciones entre las hélices son etiquetados con letras que acompañan a las letras de las hélices. NA indica el N-terminal y la HC C-terminal de la sección. Loukopoulos (2002)

La carga eléctrica de cada aminoácido define su afinidad por el agua (polaridad), esto es de gran interés, ya que los aminoácidos no cargados son generalmente orientados hacia el interior de la cadena de globina, mientras que aquellos con una cadena lateral cargada (arginina, lisina, ácido glutámico, ácido aspártico y la histidina) se encuentran en la superficie de la molécula, en contacto con el agua circundante. Esta orientación también crea un ambiente hidrofóbico apropiado para el anillo del grupo “hem” con el cual la molécula de Hb capta y libera O₂ (Figura 2).⁵²

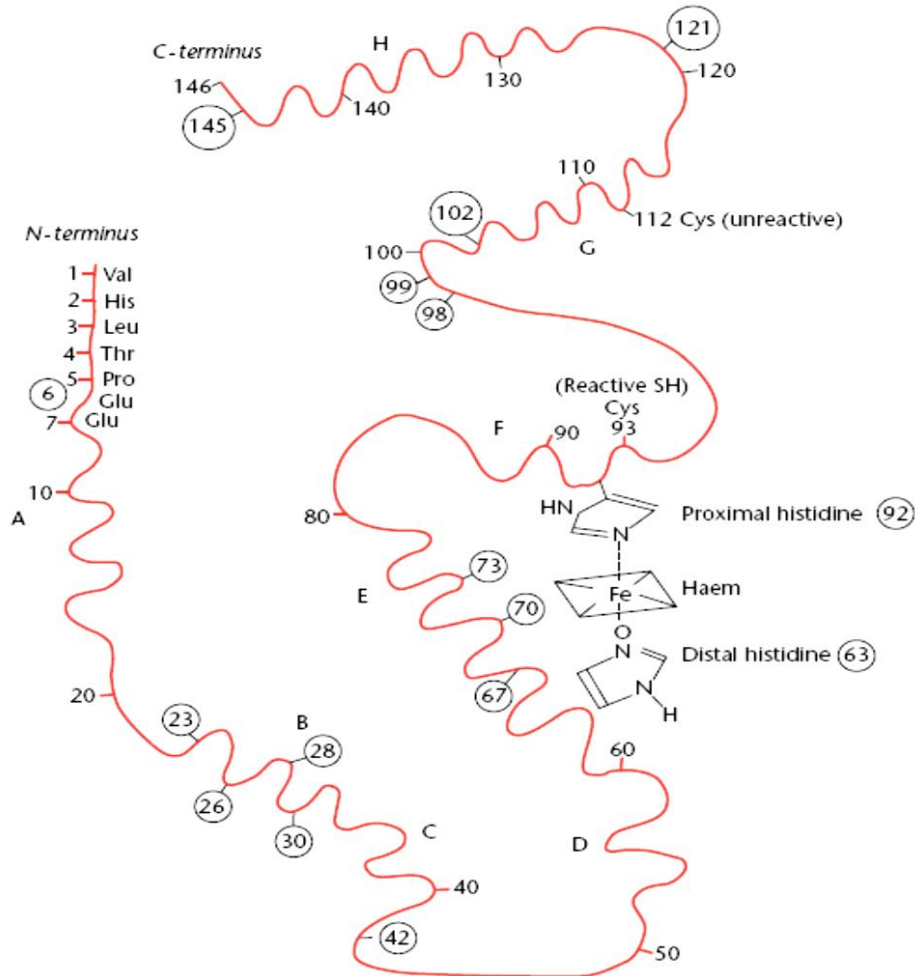


FIGURA 2. Estructura secundaria de la cadena β de globina humana. El grupo hem se ubica entre la histidina en la posición 92 (proximal) y la histidina de la posición 63 (distal). Loukopoulos (2002)

El cruce de los dos dímeros $\alpha\beta$ de globina, conduce a la formación de un tetrámero elipsoidal ($65 \times 50 \times 55 \text{ \AA}$, la estructura terciaria; Figura 3A), con una cavidad central hidrofóbica y cuatro anillos del grupo hem que se abren en la superficie de la molécula, en cada una de las cadenas polipeptídicas. El tetrámero es más estable, debido al aumento de las interacciones no covalentes entre las cadenas laterales de los anillos porfíricos y en torno a

ausencia de hem y que fosforila al factor de iniciación eucariota 2 (eIF-2), cuando éste es fosforilado se une con gran afinidad al factor de intercambio de nucleótidos de guanina (eIF-2B ó GEF); sin embargo, cuando está unido al eIF-2B, el eIF-2 se encuentra inactivo y no interviene en el proceso de traducción, provocando la interrupción en la síntesis de globina. Cuando se eleva nuevamente el nivel de hem la actividad del HCl se reduce y la iniciación de la traducción se activa de nuevo. El HCl desfosforila al eIF-2 liberándolo de su unión con el eIF-2B y tan pronto como el eIF-2B queda libre asume su función de cambiar al GDP por GTP, activando al eIF-2 para su acción durante la iniciación; de este modo se restablece la síntesis de globina. El ciclo regular de fosforilación/desfosforilación y de intercambio GDP/GTP asegura la síntesis coordinada de la proteína (globina) y del grupo prostético (hem). (Figura 4).^{45,59}

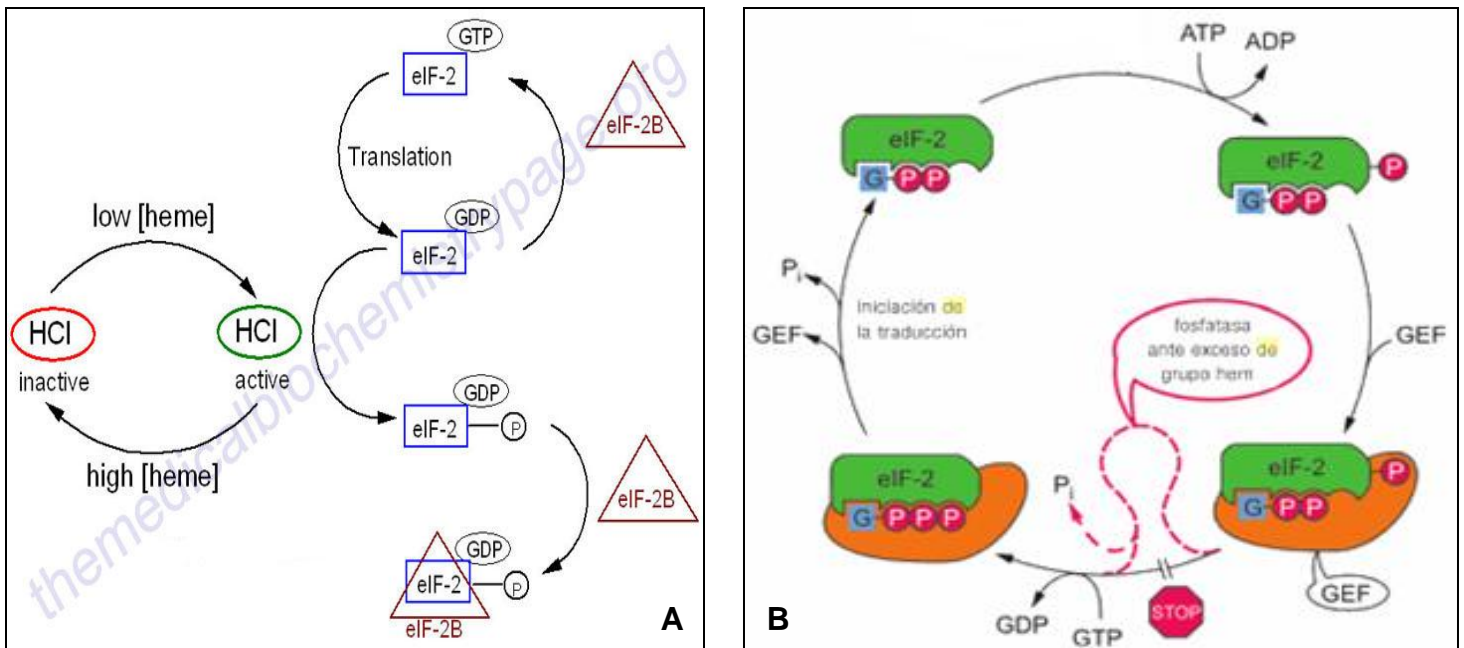


Figura 4. A) Regulación de la traducción por el Inhibidor Controlado por Hem (HCl), King (2010). B) Regulación de la traducción del grupo hem. Ante la ausencia del grupo hem el HCl fosforila al factor de iniciación eIF-2 que, acto seguido, se une firmemente al factor GEF, inactivándolo. Ante un exceso de grupo hem, el HCl desfosforila al factor eIF-2, el GEF cambia el GDP por GTP e inmediatamente se regenera el eIF-2, reiniciándose así la síntesis de globina. Müller (2008)

1.2.2 Estructura Prostética

El grupo prostético de la Hb es la porción no polipeptídica de la proteína y consta de un anillo tetrapirrólico hem que es una molécula plana de protoporfirina IX (porfirina) con un átomo de hierro en su centro en estado de oxidación ferroso (2^+); así mismo posee dos

grupos de ácido propiónico, dos grupos vinilo y cuatro grupos metilo como cadenas laterales, unidas a los anillos pirrólicos de la estructura de la porfirina.

El átomo de hierro puede formar cinco o seis enlaces de coordinación dependiendo de la unión del O_2 (u otro ligando) a la Hb (oxihemoglobina -oxHb-, desoxihemoglobina -dxHb-). Cuatro de estos enlaces se producen con los nitrógenos pirrólicos de la porfirina en un plano horizontal. El quinto enlace de coordinación (covalente) se realiza con el nitrógeno del imidazol de una histidina denominada histidina proximal, situada en la hélice F8 (la posición 87 para la cadena α y la posición 92 para la cadena β). Finalmente, el sexto enlace covalente del átomo ferroso es con el O_2 , que además está unido a un segundo imidazol de una histidina denominada histidina distal, situada en la hélice E7 (posición 58 para la cadena α y la posición 63 para la cadena β), dejando espacio suficiente para la inserción de una molécula de O_2 (mediante un enlace covalente). Tanto el quinto como el sexto enlace se encuentran en un plano perpendicular al plano del anillo de porfirina (Figura 5).^{1,52,68}

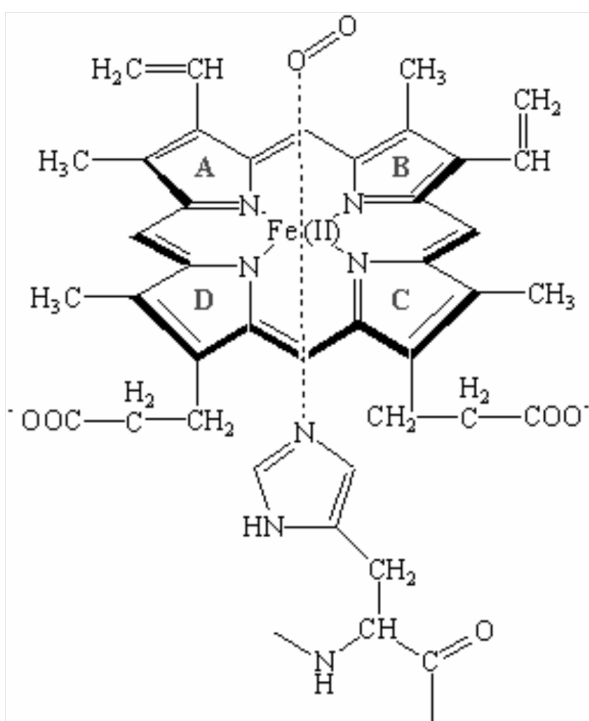


FIGURA 5. Representación esquemática del grupo hem.

Peñuela (2005)

Debido al carácter apolar y a su superficie plana, durante el paso de la Hb a través de los pulmones, el hem queda suspendido en una hendidura no polar o hidrofóbica entre los segmentos helicoides E y F de cada una de las estructuras terciarias de la molécula. Ya que cada cadena posee un grupo prostético hem, hay 4 átomos de hierro en cada molécula de Hb, que transportan un total de 4 moléculas de O_2 por cada molécula de Hb. Los enlaces reversibles de los 4 átomos de hierro en el tetrámero de polipéptidos globínicos con el O_2 , el monóxido de carbono (CO), el CO_2 y el óxido nítrico (NO) permiten a la Hb el transporte de éstos gases.^{52,68,76}

Aunque el hem se sintetiza prácticamente en todos los tejidos, su síntesis ocurre principalmente en los eritrocitos ($\approx 85\%$) y en los hepatocitos (en donde se completa casi todo

el resto de la síntesis del hem). Las diferencias entre estos dos tejidos y su necesidad por el hem resultan en que existen diferentes mecanismos de regulación para su biosíntesis.⁴⁵

En los eritrocitos todo el hem es sintetizado para ser incorporado en la Hb lo cual sólo ocurre durante la diferenciación (eritroblasto policromatófilo), cuando los eritrocitos maduran la síntesis tanto del hem como la Hb cesa. El grupo hem es sintetizado a partir de ácido acético y glicina. El ácido acético se transforma durante el ciclo de Krebs en succinil-CoA y a continuación 2 moléculas de ésta se combinan con 2 de glicina para formar un compuesto pirrólico. A su vez, 4 moléculas de compuestos pirrólicos se combinan para formar una molécula de protoporfirina. Una de las protoporfirinas (protoporfirina IX) se combina con hierro para formar la molécula hem.

El control de la biosíntesis del hem en los eritrocitos ocurre cuando el grupo hem inhibe a la ácido delta-aminolevulínico (ALA) sintetasa, provocando una disminución en la producción del hem (mecanismo de retroalimentación negativa); así mismo existen otras enzimas que al ser inhibidas por el grupo hem, provocan el decremento en la producción del mismo, entre las cuales se encuentran la ALA deshidratasa (porfobilinógeno sintasa), porfobilinógeno deaminasa y la ferroquelatasa, enzima responsable para la inserción del hierro a la protoporfirina IX (Figura 6).^{45,68}

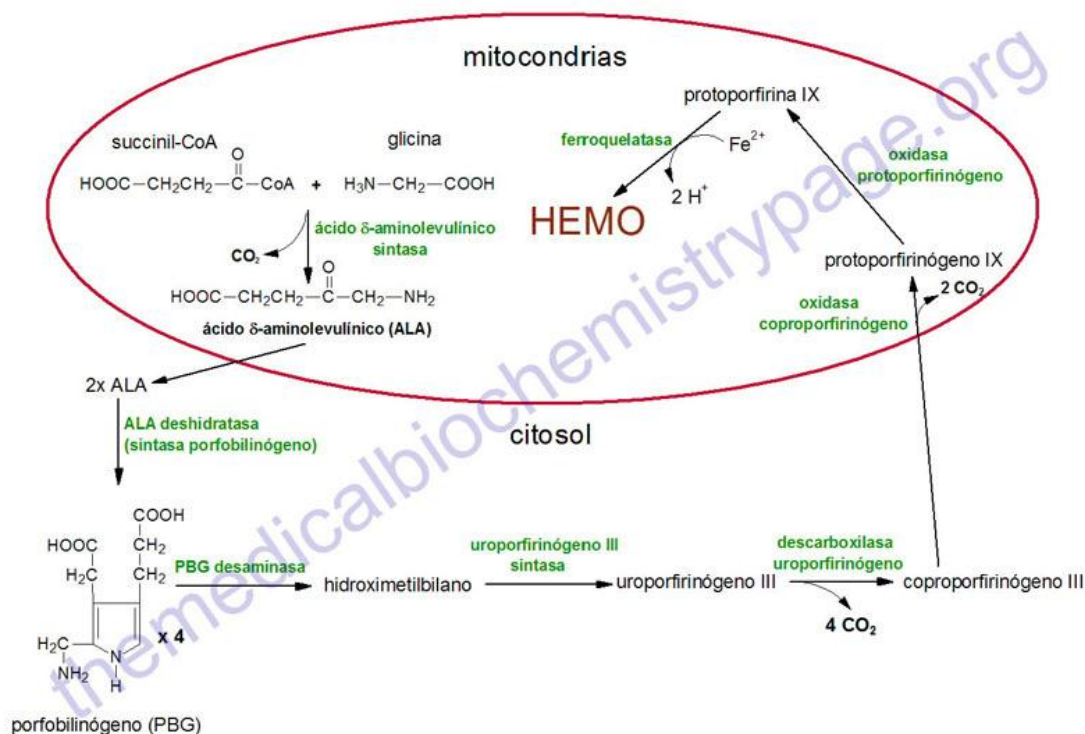


FIGURA 6. Biosíntesis del grupo hem: PBG = porfobilinógeno, ALA = ácido δ -aminolevulínico. King (2010)

1.3 Genética de la hemoglobina

La información genética para cada cadena de globina normal y anormal, cuenta con genes propios y se localizan en loci específicos en los cromosomas 16 y 11. Los genes que codifican para las cadenas de globina α se localizan en el brazo corto del cromosoma 16 y contienen además los codificadores de la cadena ζ de la Hb embrionaria. El grupo β se localiza en el brazo corto del cromosoma 11 e incluye a los genes de las cadenas γ^A , las cadenas γ^G , las cadenas δ y las cadenas ϵ . La orientación de los genes en ambos grupos está en la misma dirección 5' a 3' con los genes expresados más tempranamente en el extremo 5' de ambos grupos. Además de genes funcionales, ambos grupos contienen pseudogenes no funcionales (Figura 7).^{45,52}

Todos los genes funcionales de la globina comparten una estructura general que consiste en 3 exones (secuencias codificadoras) y 2 intrones o sectores interpuestos (secuencias que no se traducen). La región promotora incluye alrededor de 100 pares de bases que preceden al punto de iniciación de la transcripción. La ácido ribonucleico polimerasa se fija a tres secuencias de esta región catalizando así la síntesis de mRNA. Existen dos secuencias claves en la iniciación de la transcripción: TATA y CAT; las mutaciones que las afectan limitan la transcripción de mRNA. La porción distal del tercer exón (AATAAA) finaliza la transcripción. Solamente entre 5% a 10% del material genético de los eritroblastos se transcribe; los genes de la globina pertenecen a esta fracción.^{45,52}

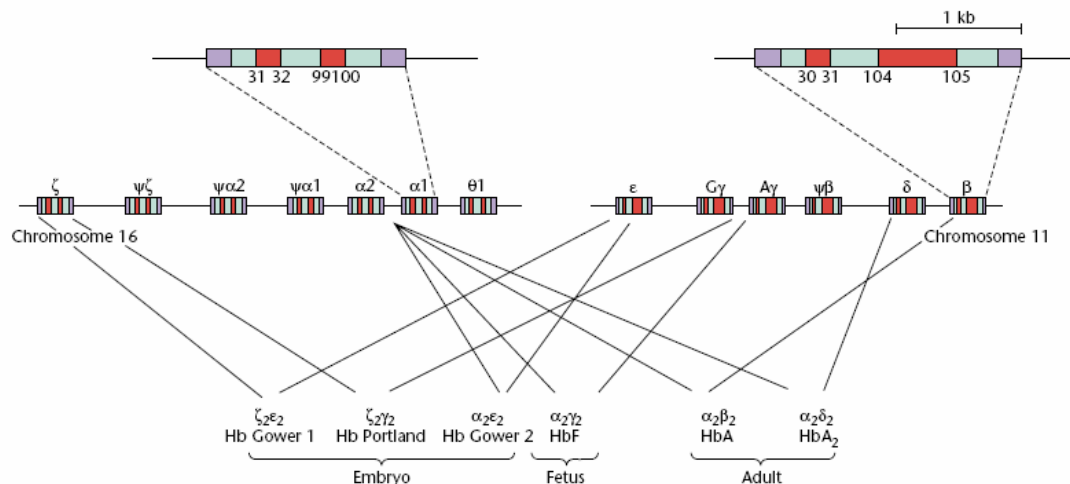


FIGURA 7. Cromosomas 16 y 11. Los genes están dispuestos (a partir de 5' a 3'), de acuerdo con la cronología de su activación. Las secciones verdes representan las secuencias de traducción (exones) y las secciones rojas indican las secuencias de intervención (intrones). Las secciones azules corresponden a las secuencias 5' y 3' sin traducir que acompañan a las secuencias de los genes globina. Loukopoulos (2002)

1.4 Tipos normales de hemoglobina

El tipo de molécula de Hb está determinada por la constitución de sus cadenas y de acuerdo a esto, existen cuatro tipos principales de Hb que aparecen durante la ontogenia secuencialmente (Figura 8).^{33,52}

- Hemoglobinas (Hbs) embrionarias: Hb Gower I ($\zeta_2\varepsilon_2$), Hb Gower II ($\alpha_2\varepsilon_2$) y Hb Portland ($\zeta_2\gamma_2$), que son detectables a partir de la tercera a la décima semana de gestación. La Hb Gower II es la más importante y alcanza entre 50% y 60% de toda la Hb embrionaria. Al parecer las cadenas polipeptídicas ε y ζ se sintetizan en el saco vitelino.
- Hb Fetal (Hb F): En el recién nacido la Hb F ($\alpha_2\gamma_2$) se encuentra en porcentajes que varían de 70 al 90% y el resto lo conforman las Hbs adultas. Las globinas γ se encuentran en una proporción de $3\gamma^G:1\gamma^A$. En el transcurso del primer año de vida el porcentaje de Hb F disminuye de manera paulatina hasta alcanzar un porcentaje de 1 a 2% y la proporción de globinas γ cambia a $2\gamma^G:3\gamma^A$ para mantenerse así por el resto de la vida.

Las principales características funcionales de la Hb F consisten en una baja combinación con el 2,3-bifosfoglicerato (2,3-BPG), lo cual origina una mayor afinidad por el O_2 que es transportado de la circulación materna al feto, induciendo altas concentraciones de Hb en el recién nacido (18 a 20 g/dL); su notable resistencia a la desnaturalización alcalina se da por la estructura terciaria de la globina γ .

- Hb de los adultos: la Hemoglobina A (Hb A, $\alpha_2\beta_2$) representa entre un 95-98% de la Hb del eritrocito. La Hb A presenta modificaciones postraduccionales, principalmente la adición de azúcares en las cadenas globínicas β ; dicha modificación se conoce como Hb glucosilada. Se conocen tres tipos de Hb glucosilada: la Hb A_{1a} está formada por adición de glucosa-6-fosfato; la Hb A_{1b} formada por la adición de manosa y la Hb A_{1c} por la adición de glucosa. La Hb A es sintetizada en una baja tasa durante el embarazo, pero rápidamente sustituye casi por completo Hb F después del nacimiento.
- Hemoglobina A₂ ($\alpha_2\delta_2$): su porcentaje varía de 1.8 hasta 3.0%; el promedio es 2.5% en individuos mayores de un año de edad. Sus valores son bajos en personas normales y de ahí su escasa importancia fisiológica.

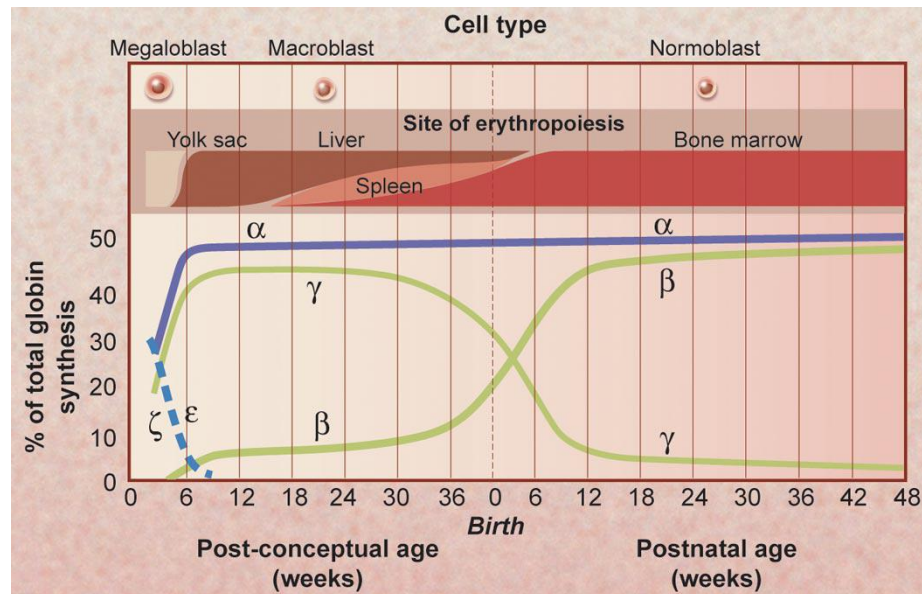


FIGURA 8. Línea de tiempo de la expresión génica de la globina humana, desde las primeras etapas del desarrollo fetal hasta los cambios que se producen en el nacimiento y durante el primer año de vida; asimismo se muestran los sitios de la eritropoyesis y los tipos de Hb que contienen las células durante estos períodos. Estos análisis se basan principalmente en las observaciones de las muestras clínicas hechas en la década de los 60's. Schechter (2008)

1.5 Función de la hemoglobina

La complicada estructura de la Hb es fundamental para sus precisas, eficaces y duraderas funciones. El papel de la Hb en el transporte de O_2 es regulado mediante la vía heterotrópica a través de interacciones con otras moléculas, tales como protones, aniones y ácido 2,3-BPG e interacciones intramoleculares u homotrópicas, para la función óptima normal de la respiración.⁷⁶

Cuando los eritrocitos pasan a través de los capilares del pulmón (donde la tensión de oxígeno (pO_2) es 60 mmHg), cada grupo hem adquiere una molécula de O_2 , que se inserta entre el hierro y la histidina distal respectiva. Los cuatro grupos hem captan y liberan O_2 secuencialmente. Además, la unión del O_2 con un grupo hem "facilita" la unión (o liberación) de O_2 en el siguiente grupo hem; esta función alostérica se muestra gráficamente en la figura 9, por la forma sigmoidea de la curva del equilibrio del O_2 , nos muestra que:

1. La parte horizontal cuando la pO_2 varía en torno a 60-80 mmHg, refleja la pronta y adecuada saturación (cerca del 100%) en todas las posibles fluctuaciones de la presión del O_2 en el aire, las vías respiratorias y los alvéolos.

- En la parte oblicua los valores de pO_2 disminuyen de 60 a 20 mmHg, garantizando así una satisfactoria y gradual liberación de O_2 cuando los eritrocitos pasan a través de los tejidos.
- Al final en la parte horizontal, la presión parcial de O_2 es inferior a 20 mmHg.

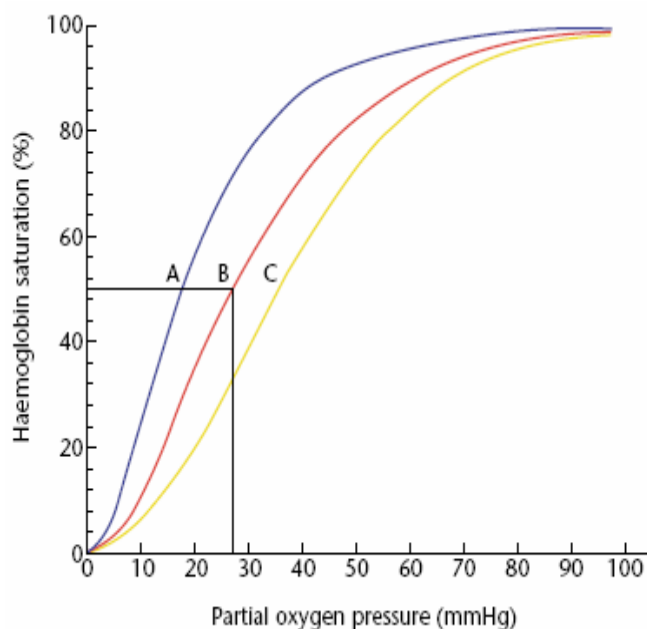


FIGURA 9. Curva de disociación del O_2 de la Hb normal (B) en comparación con la curva de alta afinidad (A) y baja afinidad con el O_2 (C). La curva de disociación normal muestra ligeramente una desviación a la izquierda cuando el pH sanguíneo aumenta y cuando disminuye la temperatura y la concentración de 2,3-BPG. De Loukopoulos (2002)

Diversas situaciones (Cuadro 1) pueden producir una desviación en la curva de disociación del O_2 , esto es una baja afinidad de la Hb por el O_2 frente a una baja tensión de O_2 y una afinidad elevada por el O_2 con tensiones de O_2 elevadas. Los cambios en el pH sanguíneo producen desviaciones de la curva hacia la derecha (baja afinidad por el O_2) o hacia la izquierda (alta afinidad por el O_2).⁶⁸

CUADRO 1. FACTORES QUE PRODUCEN DESVIACIONES EN LA CURVA DE DISOCIACIÓN DEL O_2	
Desviación hacia la izquierda	Desviación hacia la derecha
↓ en la temperatura corporal	↑ en la temperatura corporal
Reducción en la [2,3-BPG]	Elevación en la [2,3-BPG]
↓ de la $[H^+]$, aumento del pH	↑ de la $[H^+]$, disminución del pH
Hb anormales con afinidad elevada por el O_2	Hb anormales con escasa afinidad por el O_2

Igualmente importante es el hecho de que en la captación del O_2 , cada cadena se somete a una redistribución de los enlaces de consumo de baja energía y a un ligero cambio en su forma, esto debido a que a la Hb es una molécula alostérica y su función y estructura están influenciadas por otras moléculas, como por ejemplo el 2,3-BPG que es un producto de la vía metabólica Rapoport-Luebering⁹⁴ (derivada a su vez de la vía Embden-Meyerhof, Figura 10) y su concentración está regulada por las necesidades de O_2 en los tejidos.⁵²

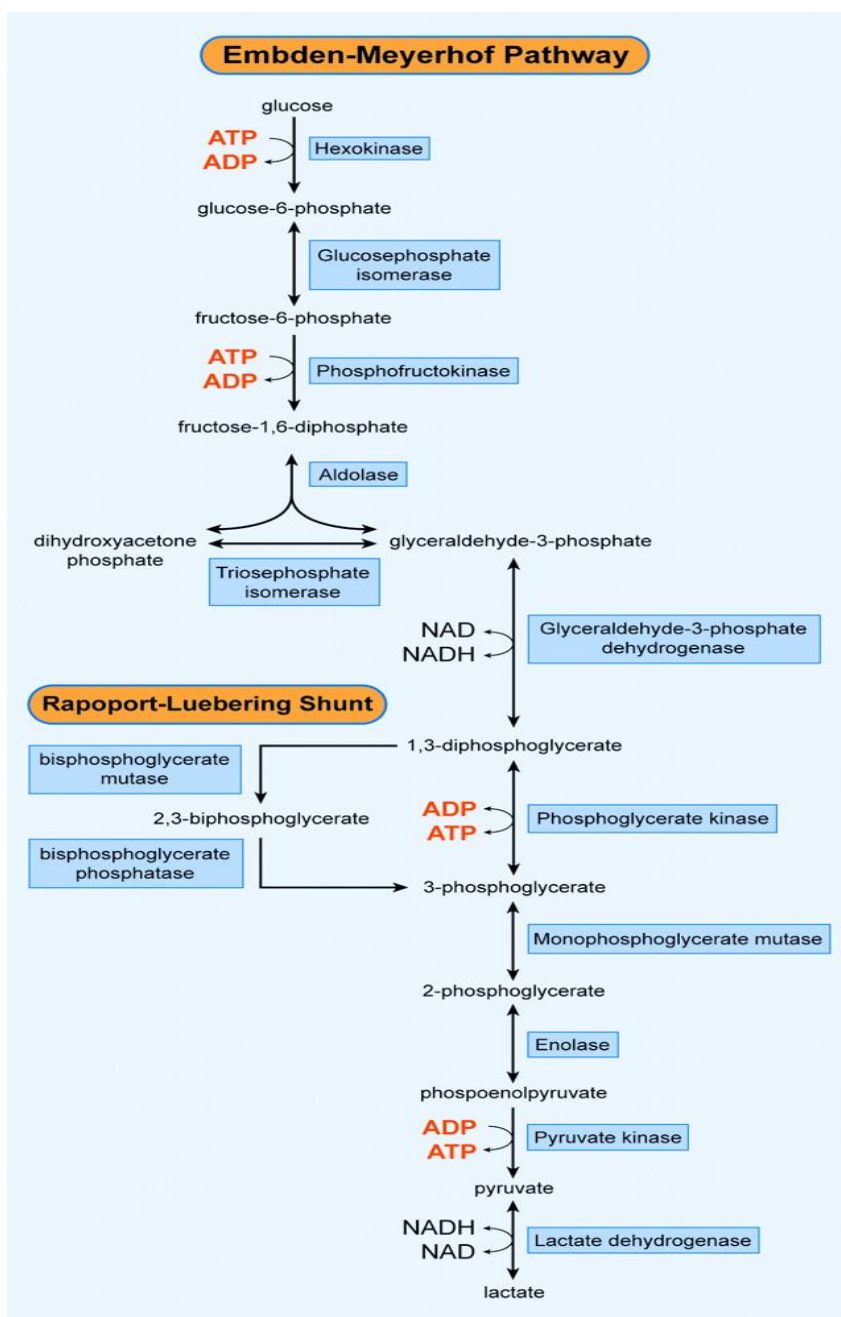


FIGURA 10. Representación esquemática de las vías glucolíticas de Embden-Meyerhof y Rapoport-Luebering. Van Wijk y Van Solinge (2005)

Con el aumento de la concentración del 2,3-BPG en la solución de Hb, la afinidad por el O_2 disminuye progresivamente y éste es liberado de la Hb, entonces se produce un ensanchamiento del espacio entre las cadenas β de la Hb en donde se introduce una molécula de 2,3-BPG y se forman puentes de sal aniónicos entre dichas cadenas. La molécula de dxHb se conoce como la forma tensa "T" y posee menor afinidad por el O_2 . La captación de O_2 por la estructura, tensiona los puentes de sal entre las cadenas, produciendo su rompimiento y la expulsión del 2,3-BPG,

como resultado el tetrámero entero de oxHb adquiere una conformación relajada "R" (Figura 11).^{52,68}

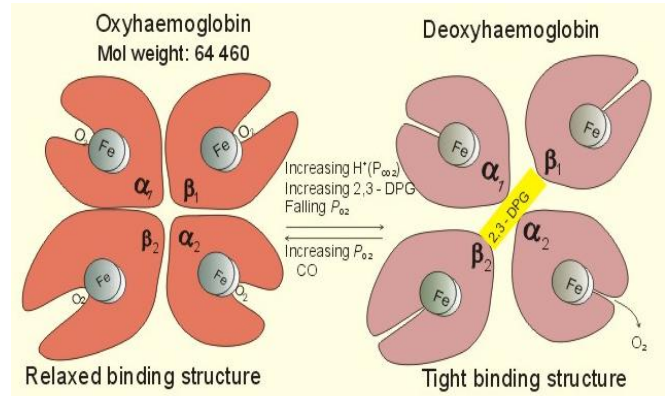


FIGURA 11. Modelo que muestra a la oxHb (conformación relajada "R") y a la dxHb (conformación tensa "T").
<http://www.experimentalphysiology.gr/textbook/chapter15/Chapter15.htm>

La oxigenación de los tejidos se lleva a cabo mediante complejos mecanismos, los cuales dependen de diversos factores, entre los cuales se encuentran:

- Una adecuada producción de eritrocitos.
- Un satisfactorio complemento de estos últimos con las moléculas de Hb (300×10^6 o 30 pg por eritrocitos).
- Una estructura precisa de las cadenas de globina.

Las situaciones que alteran estas condiciones se expresan en una gran variedad de anomalías o incluso enfermedades. De estos tres factores involucrados, la tasa de síntesis o la estructura de la molécula de Hb constituyen el variable tema de las hemoglobinopatías, las cuales se encuentran en constante cambio debido al frecuente descubrimiento de nuevas mutaciones.⁵²

1.6 Defectos estructurales de la hemoglobina (hemoglobinopatías)

Las hemoglobinopatías son alteraciones hereditarias cualitativas o cuantitativas de la globina, secundarias a mutaciones genéticas, cuya consecuencia puede ser una modificación estructural (hemoglobinopatías estructurales) o una disminución (total o parcial) de la síntesis

de una cadena globínica estructuralmente normal (talasemias).⁶ Son el resultado de una alteración del código genético del ADN para una o más cadenas de globina. Los resultados de las alteraciones dependerán de los aminoácidos involucrados y sus posiciones en la molécula, siendo responsables de un amplio espectro de cambios clínicos que varían desde la falta total de efectos hasta consecuencias profundas, a menudo mortales. Las hemoglobinopatías se clasifican en cinco grupos de acuerdo a la anomalía presente:^{54,68}

- En el primer grupo un aminoácido de una de las cadenas de polipéptidos reemplaza al aminoácido normalmente presente, lo cual es resultado del cambio de una sola base de un nucleótido de los tres que forman el codón. El efecto de esta sustitución depende del tipo de aminoácido cambiado y de su posición en la molécula. De las más de 400 Hbs anormales que hasta el presente se han descrito, la gran mayoría son productos de este tipo de mutaciones. Las dos sustituciones en la posición 6 de la cadena β , glu-val en Hb S y glu-lis en la Hb C, son ejemplos típicos de este tipo de mutaciones. Pocas variantes de la Hb A tienen sustituciones en dos diferentes sitios de una misma subunidad. Como ejemplos tenemos la Hb C Harlem (β o glu-val; 73 asp-asn), Hb S-Travis (β o glu-val; 142 ala-val), entre otras.
- Hay un grupo heterogéneo de trastornos hematológicos caracterizados por la ausencia o menor producción de una o más cadenas de polipéptidos. Alteraciones en la secuencia de los codones pueden provocar una terminación temprana o tardía de la transcripción, lo que conduce a la producción de una proteína anormalmente corta o larga. En estos disturbios, llamados talasemias, no hay defecto estructural de las cadenas de globina sino una reducción de su velocidad de producción. Las talasemias son muy importantes porque afectan a grandes segmentos de la población en muchos países y porque pueden combinarse con defectos estructurales de las cadenas de globina.
- El tercer grupo incluye la continuación de la síntesis de Hb F en la vida adulta, llamada persistencia de Hb F.
- El cuarto grupo se debe a “accidentes genéticos” como la pérdida de uno o varios aminoácidos de una cadena de globina, la inserción de material genético adicional en una cadena o el alargamiento de una de las cadenas de globina en un área crítica. Probablemente estas cadenas comprenden pérdida de uno o más codones. Estas

variantes generalmente son inestables y se asocian con anemia hemolítica con cuerpos de Heinz. Algunos ejemplos son Hb Leiden, Hb Niteroi y Hb Gun Hill.

- El último grupo reúne las llamadas Hbs Lepore, que fueron las primeras Hbs en las que se demostró la existencia de cadenas híbridas o de fusión tipo δ - β (NH_2 - δ / β -COOH). Estas variantes consisten de una porción de la parte N-terminal de la cadena δ (50 a 80 aminoácidos), unida a una porción C-terminal de las cadenas β (60 a 90 aminoácidos); la nueva cadena, así formada, contiene 146 aminoácidos tal y como es el número en la cadena β normal.

Se ha dicho que las cuatro Hbs Lepore han surgido a través de un entrecruzamiento no homólogo, desigual, entre parte del locus δ de un cromosoma y parte de locus β del cromosoma homólogo. Como resultado se producen dos cromosomas anormales. El primero, el cromosoma Lepore, el cual no posee loci intactos β y δ , pero contiene el gen Lepore o δ - β , por otra parte, no dirige una síntesis normal de cadenas δ - β ; por esto se comporta como un fenotipo de β -talasemia menor en el paciente heterocigoto y de β -talasemia mayor moderada en Lepore homocigoto.

De acuerdo con Rodak se conocen alrededor de 400 variantes de la Hb en todo el mundo. Las anomalías moleculares que producen estas Hbs mutantes pueden afectar cualquier cadena de la Hb adulta (Cuadro 2).

CUADRO 2. NÚMERO DE VARIANTES DE LAS CADENAS DE HEMOGLOBINA					
Variantes de la Hb	Cadena α	Cadena β	Cadena δ	Cadena γ	Total
Sustitución de un solo aminoácido	199	337	28	70	634
Dos sustituciones de aminoácidos	1	18	0	0	19
Eliminación, inserción o ambas	6	16	0	0	22
Cadenas extendidas	7	6	0	0	13
Fusiones	0	10	9	1	20
Totales	213	387	37	71	698*
*El número total de variantes de la Hb (698) es 10 menos que la suma de las primeras cuatro columnas porque cada una de las 10 Hbs de fusión se registra en dos columnas. Rodak (2003)					

La mayoría de las anomalías se asocia con los aminoácidos de la cadena β y los pacientes con estos trastornos presentan más enfermedades clínicas que los sujetos con

alteraciones de la cadena α . Hay compromiso de las cadenas γ y δ , pero debido a la pequeña cantidad de Hb involucrada, rara vez se detecta y por lo general no tiene consecuencias. En el cuadro 3 se enumeran las Hbs anormales importantes para la clínica. La más frecuente, así como la más grave, es la Hb S.

CUADRO 3. HEMOGLOBINAS ANORMALES MÁS IMPORTANTES PARA LA CLÍNICA	
1. SÍNDROMES DREPANOCÍTICOS	<ul style="list-style-type: none"> A. Rasgo drepanocítico B. Drepanocitosis <ul style="list-style-type: none"> • SS • SC • S y D-Los Ángeles • S y O-Arab • S y β Thal
2. HEMOGLOBINAS INESTABLES	<ul style="list-style-type: none"> A. Anemia congénita de cuerpos de Heinz (aprox. 100 variantes)
3. HEMOGLOBINA CON AFINIDAD ANORMAL PARA EL O₂	<ul style="list-style-type: none"> A. Afinidad alta: eritrocitosis familiar (aprox. 50 variantes) B. Afinidad baja: cianosis familiar (Hbs Kansas, Beth, Israel, St. Mandé)
4. HEMOGLOBINAS M	<ul style="list-style-type: none"> A. Cianosis familiar (5 variantes)
5. VARIANTES ESTRUCTURALES QUE PRODUCEN UN FENOTIPO TALASÉMICO	<ul style="list-style-type: none"> A. Fenotipo β-talasemia <ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobinas Lepore (fusión $\delta\beta$) • Hb E • Hbs Indianapolis, Showa-Yakusshiji, Ginebra, etc. B. Fenotipo α-talasemia <ul style="list-style-type: none"> • Mutantes de terminación de cadena (p. ej. Hb Constant Spring)
Rodak (2003)	

1.6.1 Nomenclatura de las Hemoglobinas

A medida que se descubrían las Hbs, se designaban por las letras del alfabeto. La Hb adulta normal y la Hb fetal se denominaron Hb A y Hb F, respectivamente. En el presente a las Hbs anormales se les asigna un nombre común y una nomenclatura científica. El nombre común lo elige el descubridor y por lo general indica la zona geográfica en la que se identificó la Hb. Se usan letras mayúsculas para indicar una propensión especial de las variantes de la Hb, como la movilidad electroforética idéntica, pero con diferentes sustituciones de aminoácidos, como en HbG_{Philadelphia}, HbG_{Copenhagen} y HbG_{Harlem}. La descripción de la variante también puede incluir designaciones científicas que indican la cadena variante, el número en la secuencia del aminoácido anormal y la naturaleza de la sustitución, como por ejemplo la Hb S se define por la fórmula estructural $\alpha_2\beta_2^{6\text{Glu}\rightarrow\text{Val } 68}$.

CAPÍTULO II. DREPANOCITOSIS

La Dc es una hemoglobinopatía que se presenta por una mutación puntual en la posición 6 de la cadena β de la globina que resulta en la sustitución del ácido glutámico por la valina (Hb S); dicha sustitución provoca que a menor presión de O_2 la Hb S polimerice y el eritrocito se deforme, adquiriendo una nueva apariencia en forma de hoz o semiluna. El eritrocito con Hb S polimerizada, ocluye la microcirculación en los pequeños vasos sanguíneos dando lugar a las crisis vaso-oclusivas dolorosas que marcan en gran medida el cuadro clínico de la enfermedad. La enfermedad se caracteriza por una anemia hemolítica crónica que se presenta en las personas homocigóticas para la Hb S, determinada por eritrocitos drepanocíticos. La mutación afecta a los 2 alelos del gen correspondiente a la cadena β ($\beta^S\beta^S$). El paciente presenta un 75-95% de Hb S y un 5-15% Hb F.⁸ Es conocida como enfermedad de células falciformes, anemia de células falciformes, hemoglobinopatía S, anemia de células semilunares de Herrick, meniscocitosis o Sickle-cell anemia.^{18,68}

2.1 Antecedentes históricos

Durante los últimos 60 años, el estudio de la Hb S ha permitido el nacimiento y la maduración de la medicina molecular. La investigación en el laboratorio utilizando métodos físicos, químicos, fisiológicos y genéticos, también ha contribuido enormemente a la investigación clínica dedicada al estudio de los pacientes afectados con Dc. Durante este período, el trabajo pionero de Linus Pauling, Max Perutz, Vernon Ingram, Lehmann Herman, William Castillo y muchos otros (Cuadro 4) todavía en activo, ha sido fundamental en estos estudios.⁷⁶ Nuestra comprensión de la base molecular de la Dc en el desarrollo y el control genético, las relaciones entre estructura y función, y su tratamiento es, probablemente, hechos sin precedentes en la medicina.

CUADRO 4. CRONOLOGÍA DE LOS ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA DREPANOCITOSIS

AÑO	INVESTIGADOR / PAÍS	EVENTO
1910	James Herrick	Observó por primera vez la Dc en un estudiante antillano que padecía una anemia grave.
1917	Víctor Emmel	Notó que la formación de drepanocitos tenía lugar tanto en pacientes no anémicos como en los que padecían anemia muy grave.
	Faraevs y Kursely	Detallan el aumento de la viscosidad sanguínea después de formados los drepanocitos.

1920	Vernon Ingram	Utiliza la denominación <i>Sickle Cell Disease</i> para caracterizar esta patología.
1927	Hahn y Gillespie	Demostaron que la formación de drepanocitos sucedía cuando una suspensión de eritrocitos era deficiente en O ₂ y que la forma de los eritrocitos era reversible cuando esa suspensión se oxigenaba de nuevo.
1940	Sherman	Notó la birrefringencia de los eritrocitos desoxigenados, sugiriendo que el bajo nivel de O ₂ altera la estructura de la molécula de Hb.
1945	William B. Castillo	Señala que los eritrocitos drepanocíticos se encuentran principalmente en la sangre desoxigenada; esto implicaba que la formación de drepanocitos se produce cuando los eritrocitos han liberado O ₂ .
1948	Janet Watson	Sugirió que la presencia de la Hb F es la razón por la que recién nacidos, no muestran síntomas de la enfermedad.
1949	Linus Pauling y cols.	Asumieron que la Dc se trata de una perturbación de la Hb, demostrando que cuando la Hb SS se somete a una carga eléctrica, migra con un patrón diferente al de la Hb AA. Establecieron la base genética del trastorno y distinguieron el estado heterocigoto (Hb AS) del homocigoto (Hb SS).
1950	Muñoz y Lavalle	En México se inicia la identificación de sujetos portadores de Hb anormales o con defectos en su síntesis, con la observación de un paciente con Dc estudiado en el Hospital Infantil de México. En los siguientes doce años, todas las publicaciones sobre el tema se originan en esa institución.
1956	Vernon Ingram	Estableció la definición bioquímica de la Hb S a través del sondeo de la molécula y demostró que difiere de la Hb normal en un solo péptido (el ácido glutámico está reemplazado por la valina).
1960	Lisker y cols.	Realizaron las primeras encuestas orientadas a describir estas alteraciones y se difunden las técnicas para identificarlas, incrementándose el número de casos detectados.
	Dr. Guillermo Ruiz Reyes y cols. (México)	Realizaron las primeras encuestas para determinar este tipo de trastornos genéticos en diferentes grupos de poblaciones.
1973	Max Perutz	Primer patrón de difracción de rayos X (R-X) de Hb S polimerizada.
1984		El Trasplante de Médula Ósea (TMO) produce el primer reporte de curación de la enfermedad, éste se realizó en primer plano para tratar la leucemia aguda, pero como evento paralelo la Dc del paciente fue curada.
1991	Vermlyen, Ninane, Fernández y cols.	Publicaron los resultados del primer TMO con éxito en pacientes con Dc. El horizonte se abre para una respuesta curativa de esta patología.
1995	Carache y col.	Descubren que la Hidroxiurea (HU) es capaz de reducir las frecuentes y dolorosas complicaciones de la enfermedad, consiguiendo que se espacien las crisis mediante el aumento de Hb F.
1998	Food and Drug Administration (FDA)	Aprueba a la HU como el único medicamento indicado en adultos para tratar las complicaciones de la Dc.
2001	Universidad de Texas y U. de Texas Southwestern Medical Center	Se establece en Dallas el Sickle Cell Disease Research Center
2006	EUA	Se creó la Red de Investigación Clínica para la Dc, cuyo propósito fue establecer una red de investigación clínica de hasta 15 centros clínicos para llevar a cabo múltiples ensayos terapéuticos para el tratamiento de la Dc y establecer un Centro Coordinador de datos para la red.

2007	Instituto Whitehead de Investigación Biomédica en Cambridge y la Universidad de Kyoto en Japón	Utilizaron un nuevo e innovador método para reprogramar células adultas a un estado de "células madre-embionaria", lo cual ha demostrado curar con éxito a ratones con Dc.
2008	Científicos del Hospital St. Jude Children's	Mediante el uso de un virus inofensivo insertan un gen correctivo en células sanguíneas de ratón y alivian la patología de la Dc. Los ratones tratados no mostraron ninguna diferencia esencial de los ratones normales.
Brennan O. Stephen (2008), Ingram M. Vernon (2004), Information Center for Sickle Cell and Thalassemic Disorders (1994), Sickle Cell Research for Treatment and Cure (2002), The University of Texas at Dallas (2001).		

2.2 Hemoglobina S

La Hb S se define por la fórmula estructural $\alpha_2\beta_2^{6\text{Glu}\rightarrow\text{Val}}$ que indica que en la sexta posición de la cadena β , el ácido glutámico está reemplazado por la valina; esto quiere decir que un aminoácido con carga negativa (ácido glutámico) es sustituido por un residuo hidrófobo o no polar (valina) (Figura 12).³⁶

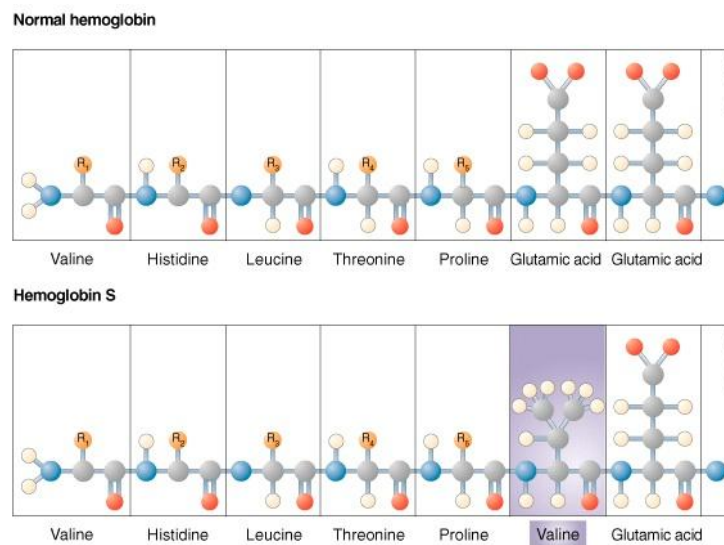


FIGURA 12. En la sexta posición se puede observar la sustitución del aminoácido ácido glutámico de la Hb A por la valina en la Hb S. Carr M. Steven (2007), disponible en <http://www.mun.ca/biology/scarr/Gr09-13.html>

La Hb S es soluble en el eritrocito y la célula mantiene su forma de disco bicóncavo (Figura 13A) mientras está oxigenada, o sea, en su estado reducido. En los estados de hipoxia o desoxigenación, la Hb S se hace menos soluble (pasa de 1 a 1/100, mientras que la Hb normal pasa de 1 a 1/2 en las mismas condiciones) y las moléculas de desoxihemoglobina S (dxHb S) se polimerizan para formar agregados moleculares en forma de estructuras microtubulares elongadas o polímeros paracrystalinos, reconocidos como estados de gel, cristales líquidos de Hb S o tactoides (cristales fusiformes y

birrefringentes). La formación de dichos cristales está basada especialmente en las modificaciones del poder rotatorio, en el dicroísmo celular, la oxigenación y la escasa solubilidad de la Hb S al reducirse, estos agregados de Hb S provocan que los eritrocitos adopten la forma drepanocítica (Figura 13B y C) y disminuyan su flexibilidad, obstruyendo los pequeños capilares de la microcirculación e induciendo la hipoxia tisular.^{12,16,68}

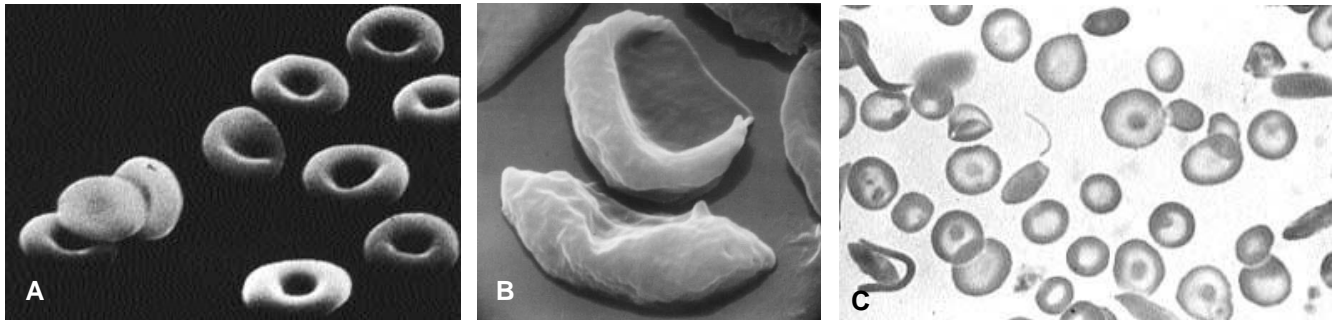


FIGURA 13. A) Escaneo en microscopía electrónica de eritrocitos normales. B) Eritrocito drepanocítico con la formación de cristales líquidos de Hb S en su interior. C) Frotis característico de sangre periférica de un paciente con Dc, se observan las formas extremas drepanocíticas y células diana. Staius (1999)

En los cristales tactoides, el extremo N-terminal de la cadena β que tiene como inicio una molécula de valina (Val $\beta 1$), presenta una unión de tipo intermolecular con su homóloga valina (Val $\beta 6$) presente en la Hb S, con lo cual se cierra un círculo de los seis primeros aminoácidos de la cadena β ; posteriormente uno de los grupos metilo de la Val $\beta 6$ de una molécula de Hb S (sitio o subunidad donante) se inserta dentro de un nicho hidrofóbico cerca de la leucina (Leu $\beta 88$) y la fenilalanina (Phe $\beta 85$) de una segunda molécula de Hb (sitio aceptor). Sólo una de las dos Val $\beta 6$ en cada tetrámero participa en estos enlazamientos hidrofóbicos moleculares.^{12,16}

Estas moléculas hidrofóbicamente asociadas, interactúan con otros sitios de contacto del polímero y forman un complejo estable con una estructura ordenada. Un puente de hidrógeno entre la treonina (Thr $\beta 4$) de la subunidad donante y el ácido aspártico (Asp $\beta 73$) del sitio aceptor ayuda a estabilizar el contacto lateral de la Val $\beta 6$ entre simples cadenas; además se establece otra unión de tipo hidrógeno entre la primera Val $\beta 1$ (en su grupo carbonilo) y la Thr $\beta 4$ (en su grupo amino) (Figura 14).^{12,16}

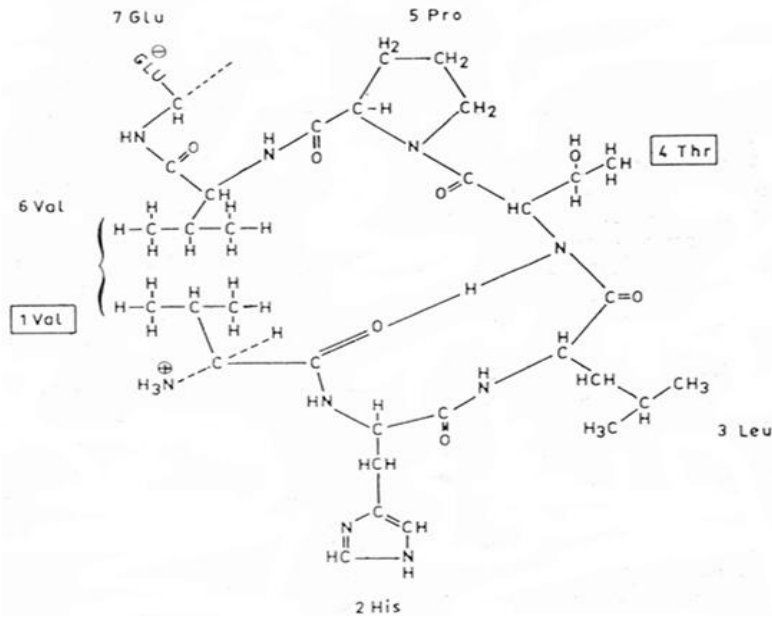


FIGURA 14. Porción inicial de la cadena β de la Hb S. se distingue un puente de hidrógeno entre la Val $\beta 1$ y la Thr $\beta 4$; este puente solo es posible por la ausencia en el grupo 6 (Val $\beta 6$) de un grupo fuertemente ionizado. Este sistema cerrado serviría de “enganche” a otra molécula de la misma globina. Ciscar (1973)

De esta forma se van intercalando las moléculas de Hb S unas con otras, promoviendo con esto, el fenómeno conocido como polimerización. Cuando la molécula de Hb S está oxigenada hay un aumento de la distancia entre las cadenas α y β de las moléculas adyacentes, con lo que la polimerización no puede efectuarse. En los homocigotos, el proceso de formación de drepanocitos empieza cuando la saturación de O_2 cae por debajo del 85%. En el heterocigoto, no hay formación de drepanocitos, a menos que la saturación de O_2 de la Hb se reduzca por debajo del 40%.⁶⁸

La cinética de la polimerización se puede explicar por el mecanismo de la doble nucleación, el cual inicia por un proceso homogéneo, teniendo lugar cuando la Hb S se encuentra en solución y moléculas aisladas de dxHb S se agregan unas con otras. Una agregación de pocas moléculas es termodinámicamente inestable, pero una vez que un cierto número de moléculas se agrega, se forma el núcleo crítico constituido por alrededor de 30 moléculas (Figura 15).^{12,16,84}

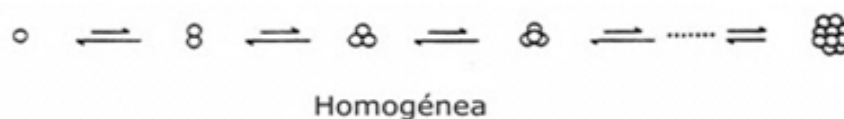


FIGURA 15. Mecanismo de formación del núcleo crítico ocurrido en la nucleación homogénea. Svarch 2009

El siguiente proceso llamado nucleación heterogénea tiene lugar en la superficie del polímero ya existente, la polimerización continua por la adición sucesiva de monómeros de Hb S aumentando así la estabilidad del agregado. Esta reacción es autocatalítica y produce un aumento exponencial del polímero con la subsecuente alineación de las fibras de polímeros formando dominios (Figura 16).^{16,82}

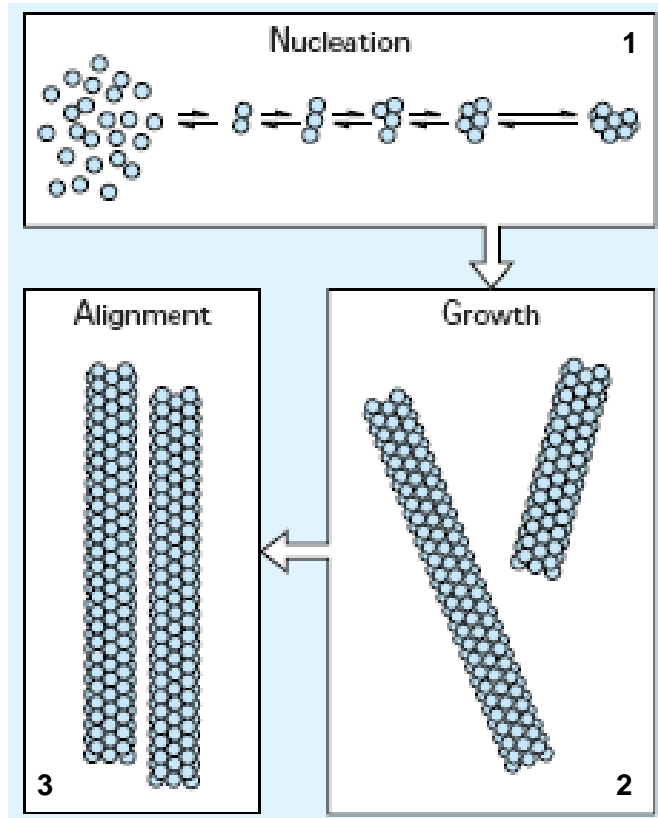


FIGURA 16. Polimerización de la Hb S que ocurre en tres etapas: 1) la nucleación, 2) crecimiento de la fibra y 3) la alineación de la fibra. La etapa final es una estructura complicada para una fibra helicoidal: cuatro fibras interiores rodeadas por 10 filamentos exteriores. En la Dc el proceso de la polimerización, se produce en tres circunstancias distintas: 1) desoxigenación, 2) la acidosis y 3) hiperosmolaridad extracelular. Estas circunstancias producen una disminución de los eritrocitos causando la elevación de la concentración de Hb intracelular.

Staius 1999

Por estudios de difracción de R-X y microscopía electrónica se ha observado que los tetrámeros de dxHbS, al formar el polímero, se van uniendo alrededor de un eje vertical y forman anillos helicoidales espirales de moléculas de Hb (Figura 17). Éstas se acoplan unas encima de otras y forman largas fibras. La estructura de la fibra es resultado del ensamblaje helicoidal complejo de 14 hebras de moléculas de Hb S (núcleo central de 4 trenzas y 10 externas rodeándolas) donde cada fibra está compuesta de 7 pares de moléculas en un empaquetamiento aproximadamente hexagonal (Figura 18). Aunque han sido reconocidos otros sitios de contacto, axiales y laterales para estabilizar las fibras de dxHbS, las interacciones en el sitio aceptor-donante cerca del área de la mutación (Val $\beta 6$) son cruciales para estabilizar la fibra de Hb S.¹⁶

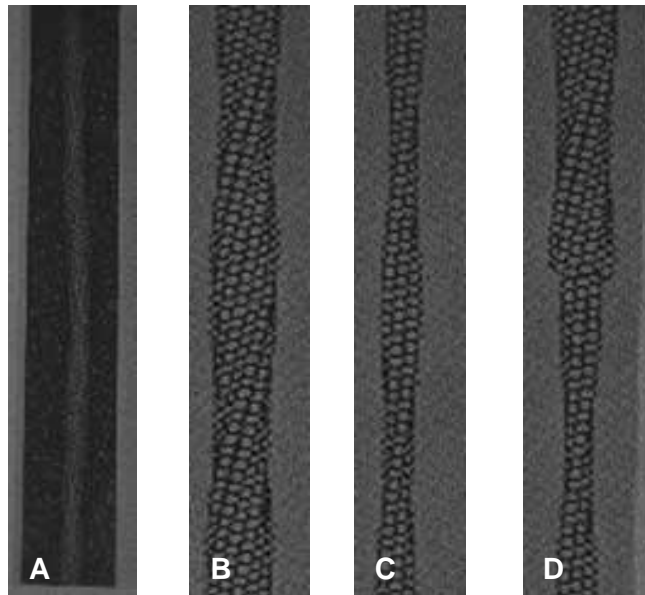
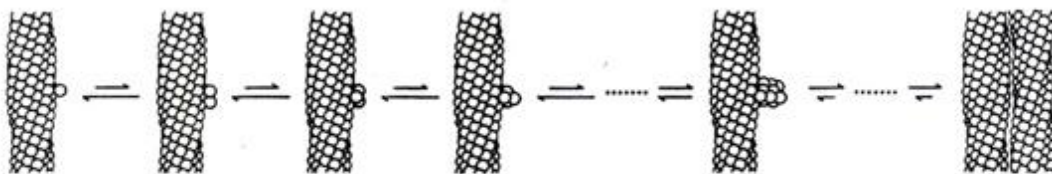


FIGURA 17. Estructuras de las fibras polimerizadas de Hb S. A) Microscopía electrónica de una fibra polimerizada de Hb S. B-D) Estructuras en tercera dimensión de una reconstrucción de dicha fibra. Cada pequeña esfera representa un tetrámero de Hb S. B) Fibra completa de polímeros de Hb S, compuesta por 14 filamentos agrupados en una estructura helicoidal. C) Interior de la fibra (núcleo) compuesto de cuatro filamentos. D) Combinación de filamentos internos y externos. Status 1999



Proceso de nucleación heterogénea.

FIGURA 18. Mecanismo de formación de las fibras de polímeros de Hb S, ocurrido durante la nucleación heterogénea. Svarch 2009

El resultado del mecanismo de la doble nucleación es un tiempo de demora (t_d) entre el comienzo de la desoxigenación y la formación del polímero y su aumento exponencial con deformación de la célula. El t_d es de alrededor de 30 seg. Pequeños cambios en la concentración de Hb tienen un marcado efecto en el t_d ; por ejemplo si la concentración de Hb corpuscular media (CHCM) disminuye de 32 g/dL a 30 g/dL, el t_d aumenta 3 veces. La oxigenación y desoxigenación de los eritrocitos circulantes se produce más o menos en el mismo tiempo en que tiene lugar la formación de drepanocitos y su reversión a la normalidad *in vitro*. Los drepanocitos expuestos a altas pO_2 en los pulmones vuelven a la

forma normal aproximadamente en 0.5 seg y se mantienen como discocitos* mientras se encuentran a la presión de O₂ de la circulación arterial. Cuando entran en los capilares, la saturación de O₂ disminuye rápidamente así como también la solubilidad de la Hb S. Los eritrocitos demoran aproximadamente un segundo en atravesar la microcirculación, aunque este tiempo es muy variable. Dado que el td en condiciones basales es de alrededor de 30 seg, la mayoría de los eritrocitos la atraviesan indemnes. Es importante tener en cuenta que existen polímeros en los discocitos a saturaciones de O₂ más altas que las requeridas para la deformación del eritrocito.

La cinética de esta reacción desempeña un papel crítico en la reología y morfología de los eritrocitos circulantes y por lo tanto, en la fisiopatología de la vaso-oclusión (VO) y la severidad clínica de la enfermedad. Una disminución del td parece estar asociada con un incremento en la severidad clínica a través de un mecanismo fisiopatológico en el cual, si disminuye td previo a la gelación intracelular relativo al tiempo de transito capilar, se incrementa la probabilidad de la formación de drepanocitos intracapilar (Figura 19).^{16,84}

Se ha sugerido que las crisis ocurren como resultado de la formación de drepanocitos en los capilares y el consecuente bloqueo de la microcirculación por las células rigidizadas, o sea, si por alguna razón se prolonga el tiempo de tránsito o disminuye el td, todos los eritrocitos tendrán Hb polimerizada en su interior, se deformarán y ocluirán la microcirculación. Si el tiempo de tránsito por la circulación capilar es corto, no se producirá oclusión. Esto es probablemente lo que ocurre en el miocardio. El infarto de miocardio es raro en la Dc a pesar de que en el miocardio, la pO₂ es baja. Esto se debe a que el tiempo de tránsito por la circulación es muy corto.^{16,84}

Entre los factores de mayor incidencia en la polimerización de la dxHb S se pueden señalar:

- 1. El grado de oxigenación de la Hb S:** el factor fisiológico más importante en la polimerización de la Hb S es el O₂, ya que al disminuir la saturación de O₂ de la Hb la sangre se hace mas viscosa como resultado de la rigidez celular que se produce por la formación de polímeros de Hb S. Sólo la conformación desoxigenada de la Hb S polimeriza, favoreciendo un mayor número de contactos inter-tetraméricos que

*Eritrocito bicóncavo y discoidal

estabilizan la estructura del polímero y disminuyen la afinidad de la Hb por el O₂. Aunque en soluciones diluidas la afinidad de la Hb A y la Hb S es idéntica, en solución concentrada la Hb S tiene una afinidad marcadamente disminuida.^{16,68}

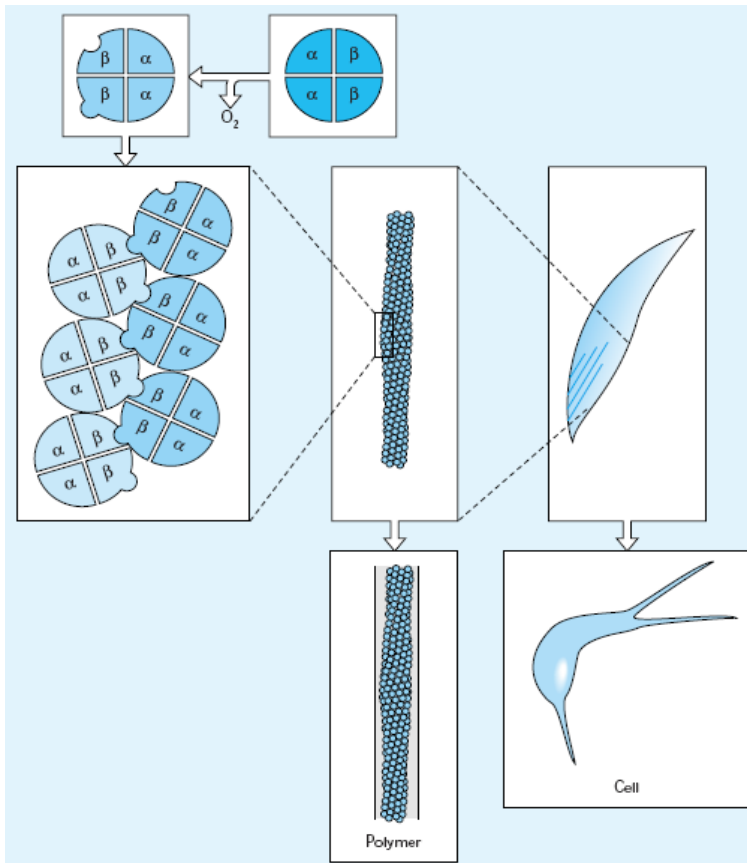


FIGURA 19. Representación esquemática de la interacción entre los drepanocitos. Los drepanocitos (círculos oscuros) atraviesan la microcirculación, liberando el O₂ de la oxihemoglobina S, cambiando a dxHb S (círculos claros). La desoxigenación de la Hb S induce un cambio en la conformación de la molécula, en donde las subunidades β se alejan unas de otras. La parte hidrofóbica de la cadena β^6 en donde la sustitución de valina se ha producido (proyección) pueden unirse complementariamente a un sitio hidrofóbico en donde se ha producido otra sustitución de valina en la cadena β^6 (muesca). Este mecanismo es importante para la formación del polímero de Hb S. El diagrama de la derecha muestra el montaje de la dxHb S en una fibra helicoidal de 14 hebras: se forma un polímero de Hb S. Como la dxHb S polimeriza y las fibras se alinean, el eritrocito se transforma en un “drepanocito”. Status 1999

- 2. La concentración de monómeros de Hb S:** el td es extremadamente sensible a la concentración total de la dxHb S. Éste depende de las condiciones de la solución a través de la razón de sobresaturación $s = \frac{[(HbS)_{inl}]}{[(HbS)_{sol}]}$. Esta relación a una temperatura dada, varía inversamente con cambios en el td $[(\frac{1}{td \sim S^n})$, donde $n=10-40$ y $\frac{1}{td} = a$ la velocidad de formación del polímero]. Se ha informado que la dependencia de la velocidad de polimerización en función de la concentración de dxHb S resulta crítica en la patología de la enfermedad.¹⁶
- 3. La temperatura:** la concentración de Hb S y la temperatura se encuentran estrechamente relacionadas. Al variar la temperatura el td puede variar desde unos pocos segundos a muchas horas o inclusive días. La polimerización de la Hb S muestra un coeficiente de temperatura negativo, un polímero formado de una

solución de dxHb S con una concentración determinada a 37 °C, se convierte a 4°C en una solución homogénea de monómeros. Los contactos entre los monómeros en el polímero desplazan moléculas de agua que se mantenían unidas a las moléculas de Hb. Éstas pueden moverse libremente y aunque los monómeros de Hb S están más ordenados en el polímero, son más las moléculas de agua que están desordenadas y libres, por lo cual aumenta la entropía que conduce a la terminación de la reacción.¹⁶

4. **La presencia de otras Hbs:** el grado de Dc depende de la cantidad de Hb S que existe pero además de la identidad de la Hb que la acompaña, al mezclar Hb S con variantes hemoglobínicas como la Hb A, la Hb F y la Hb A₂, se ha observado un efecto fuertemente inhibitorio en los sitios de contactos intermoleculares implicados en la polimerización. La co-polimerización con los tetrámeros de estas variantes es baja, ya que desestabilizan la doble hélice, debido a la diferente composición aminoacídica entre las cadenas; además algunos otros tipos de Hb, como la Hb D_{Punjab} y la Hb C aumentan la capacidad de agregación cuando coexisten con la Hb S.^{16,68}
5. **El pH:** Se ha informado que la contribución del pH se debe a la disminución de la afinidad por el O₂ a través del efecto Bohr lo cual incrementa la cantidad de dxHb, así como a los cambios en el número de grupos ionizables sobre la proteína. Un medio alcalino inhibe la polimerización mientras que un pH ácido como el de los tejidos la incrementa. Similarmente, si aumenta la concentración de 2,3-BPG se estabiliza la estructura desoxigenada e incrementa la polimerización.^{16,68}

Las células drepanocíticas pueden mostrar muchas formaciones como resultado de la localización intracelular de los polímeros formados (Figura 20). En los drepanocitos, los polímeros tienden a tomar forma de haces debido a la orientación de las fibras, a lo largo del eje longitudinal de la célula (Figura 20.D, 20.F-L). En las células con forma de hoja de acebo (Figura 20.E), las fibras de Hb S apuntan en direcciones diferentes.

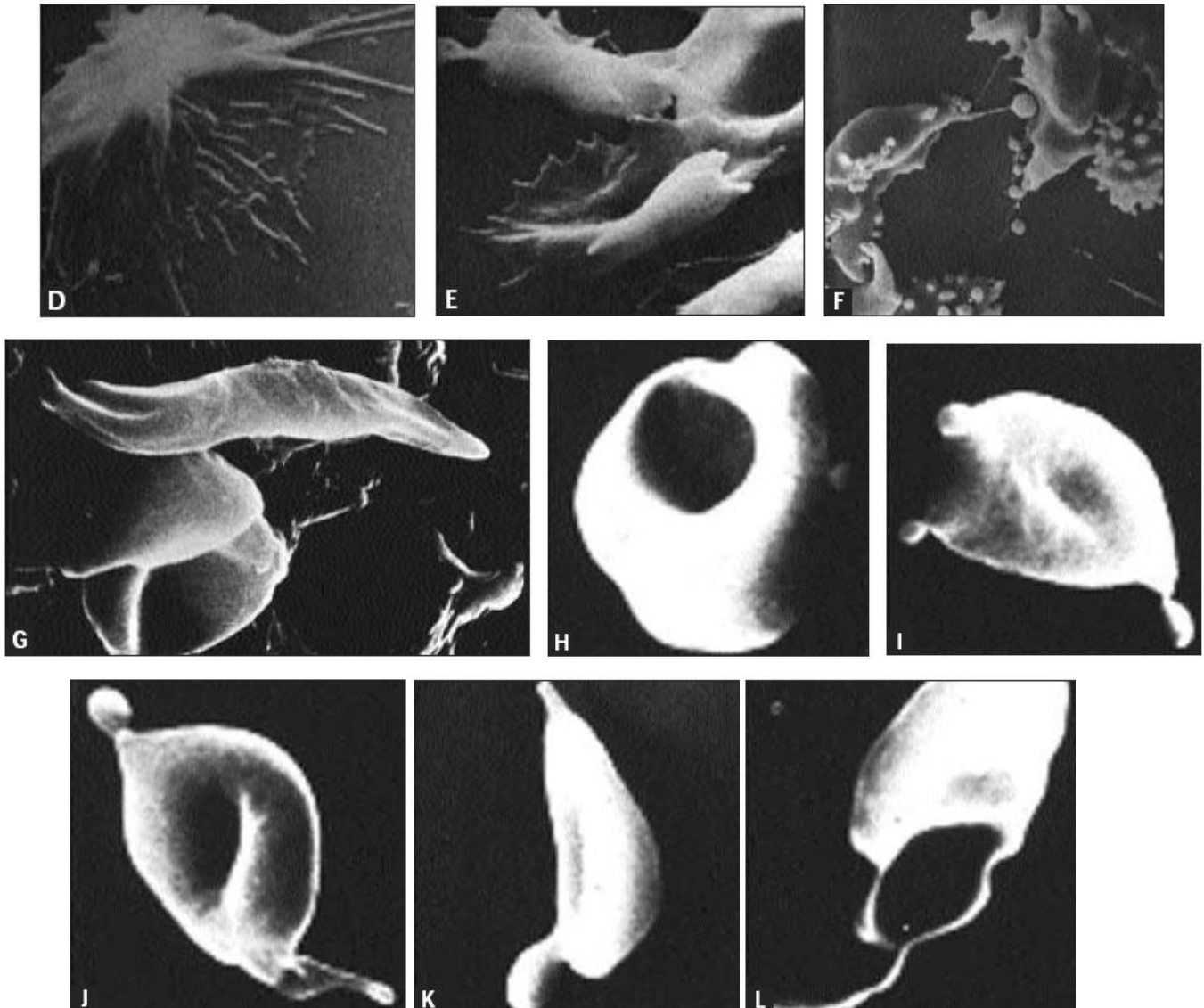


FIGURA 20. Polimerización de la Hb S. La polimerización de la dxHb S es el evento primario en la patogénesis molecular de la Dc, resultando en una distorsión de la forma de los eritrocitos y una marcada disminución en su deformabilidad. Esta rigidez en las células es la responsable de los fenómenos VO. Las formas variables son el resultado de la localización de los polímeros en la célula. Staius 1999

Además de los cambios obvios en la forma del eritrocito, los polímeros de Hb S pueden tener un impacto directo en la membrana plasmática de los eritrocitos, lo que lleva a la exposición extracelular de epítopes protéicos y glicolípidos que normalmente se encuentran dentro de la célula. La membrana es penetrada y destruida por la formación intracelular de los polímeros de Hb S, lo que resulta en la formación de espículas; esta formación provoca la interrupción de la unión entre la membrana y las proteínas del citoesqueleto (Figura 21) resultando en un intercambio masivo de lípidos entre el interior (aminofosfolípidos -fosfatidilserina y fosfatidiletanolamina-) y el exterior (colina -

esfingomielina y fosfatidilcolina-) de la membrana celular; a este proceso se le conoce con el nombre de flip-flop. Una membrana y esqueleto anormal causan un aumento del fenómeno flip-flop. El resultado en la espícula es un cambio de la estructura química del eritrocito, incrementando la tendencia hacia la adhesión de los eritrocitos entre sí y a las células endoteliales, así como el condicionamiento a un fenotipo procoagulante del eritrocito (Figura 22).^{25,82,84}

La Hb S polimerizada se une a la capa interna y es el factor más importante que determina la rigidez de la membrana, ésta al ser inestable tiene tendencia a la desnaturalización formando pequeños cuerpos de Heinz que se unen con agregados de banda 3, los cuales en la superficie de la célula se unen con anticuerpos anti-banda 3, proceso que contribuye a la sobrevida acortada de los drepanocitos. Los anticuerpos anti-banda 3 disminuyen la adhesión de los eritrocitos al CD36 de las células endoteliales. Por esta razón, los agregados de banda 3 pueden ser un factor importante en el desencadenamiento de las crisis vaso-oclusivas (CVO), pero pueden intervenir también en su resolución. Los cuerpos de Heinz secuestran lípidos, espectrina, ankirina y proteína 4.1. La Hb S tiene tendencia a autooxidarse, forma metahemoglobina y se generan potentes oxidantes como superóxido, peróxido y radicales hidroxilo, que producen un daño adicional de la membrana.

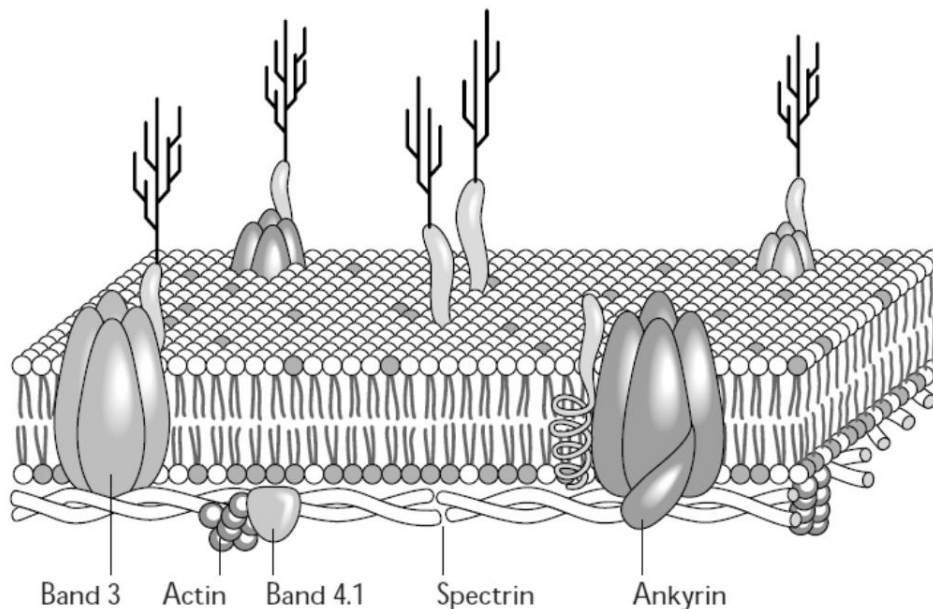


FIGURA 21. Relación entre las proteínas del citoesqueleto y los lípidos de membrana del eritrocito. Stadius 1999

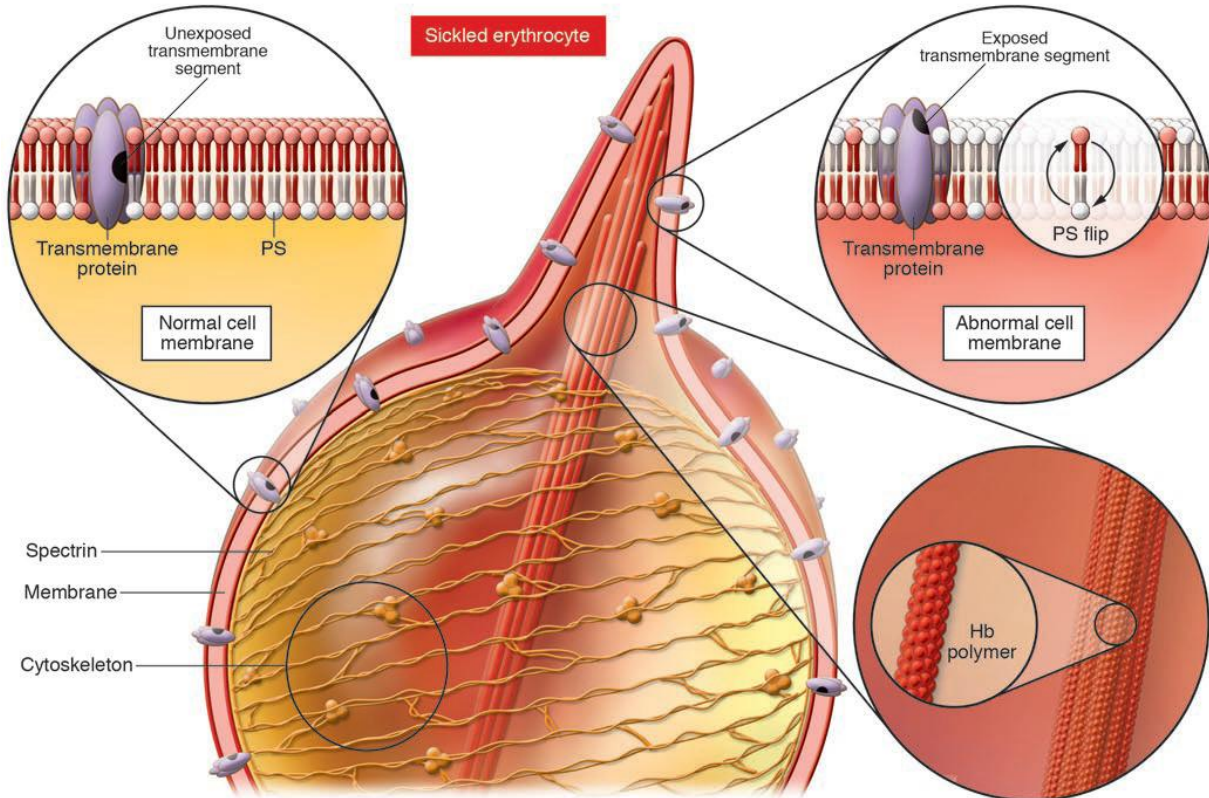


FIGURA 22. Alteración de la membrana de eritrocitos por polímeros de la Hb S. Los polímeros de Hb interrumpen la estructura normal del citoesqueleto eritrocitario, formando espículas y dando lugar a la forma característica de hoz. La exposición de los glucolípidos de carga negativa en la espícula, provocan un cambio de la estructura química de la membrana, incrementando la tendencia hacia el estado pretrombótico (coagulación sanguínea) y proinflamatoria de las células drepanocíticas. Frenette (2007)

Mediante fotólisis de rayos láser se ha observado que las células drepanocíticas pueden ser de dos tipos: reversibles (CDR) e irreversibles (CDI).

Las CDR son las que sufren la polimerización de la Hb mediante la formación de cristales tactoides, presentan aumento de la viscosidad y cambian de forma con la desoxigenación. La desoxigenación lenta provoca células elongadas (forma de hoz), células granulares y discocitos. Este proceso está directamente relacionado con la variación de la solubilidad de la Hb S. No obstante, en un mismo individuo, a una velocidad de desoxigenación constante pueden existir diferentes tipos morfológicos. Estas células tienen una viscosidad normal y no forman polímeros de Hb cuando están oxigenadas. La viscosidad se relaciona en forma directa con la presencia de polímeros. Se cree que las complicaciones vaso-oclusivas de la Dc se deben a las CDR, que viajan a través de los pequeños vasos debido a sus propiedades reológicas normales mientras

están oxigenadas y luego se distorsionan y aumentan su viscosidad a medida que se desoxigenan en los vasos. Estas células pueden cambiar de forma, según el grado de oxigenación, hasta que llegan a ser irreversibles, muy densas, como las que se ven en los casos típicos de la enfermedad homocigota (Figura 23).^{16,65,68}

Las CDI son células que no cambian de forma, independientemente del cambio de polimerización de la Hb y de los mecanismos de oxigenación-desoxigenación. Estas células se ven en el extendido de sangre periférica como células falciformes alargadas, con un punto en cada extremo. La ocurrencia de ciclos repetidos provoca en dichos eritrocitos un flujo neto de iones fuera de la célula como el K^+ , concentraciones altas de Na^+ y Ca^{2+} , agotamiento de ATP y del agua incrementando la concentración de Hb.^{16,65,68}

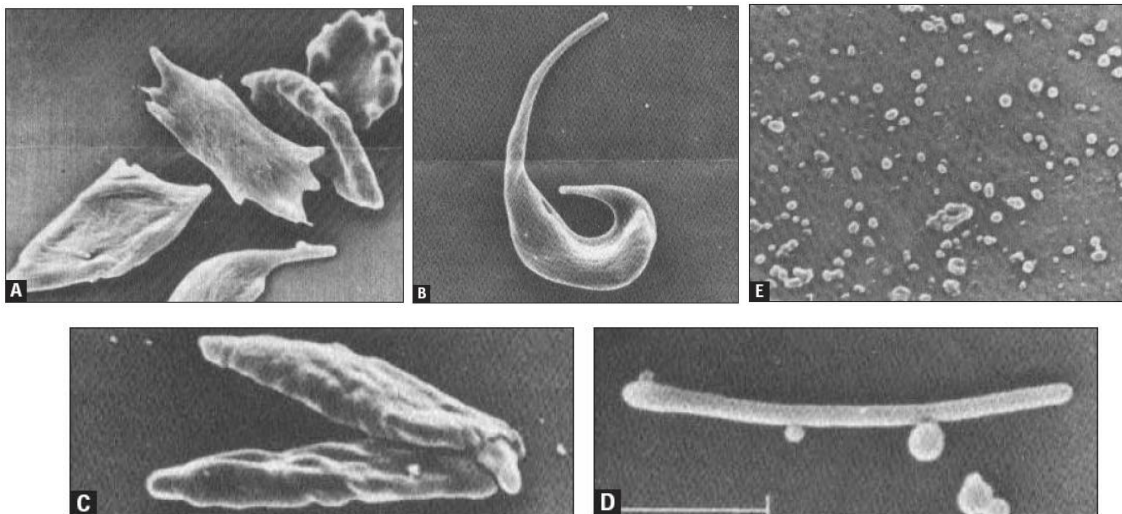


FIGURA 23. Distintos tipos de células drepanocíticas y su relación con la estructura de la membrana mediante escaneo de micrografías electrónicas. A) Desoxigenación despícular de las células drepanocíticas (CD). B) Desoxigenación nativa de CD. C) Célula drepanocítica irreversible (CDI) oxigenada. D) Espículas. E) Microvesículas purificadas. Stadius 1999

Otro mecanismo asociado a la polimerización de la Hb S es la deshidratación de los eritrocitos SS, puesto que el reducido contenido de agua en estas células aumenta su tendencia a la deformación drepanocítica promoviendo la formación de células densas y drepanocitos irreversibles en particular⁸⁴; de modo que pueden producirse isquemias e infartos en los tejidos irrigados por los vasos ocluidos.^{5,49,60}

Los eritrocitos drepanocíticos se someten a un rápido proceso de deshidratación después de que entran en la circulación, esta modificación en las propiedades del

transporte en la membrana de los eritrocitos SS, esta mediada a través de dos vías de transporte iónico importantes (Figura 24)⁶⁰:

- En el estado basal del paciente el Ca^{2+} está aumentado en los eritrocitos drepanocíticos, pero dentro de vesículas intracelulares con concentraciones normales en el citoplasma. Cuando la membrana se deforma, hay un aumento transitorio del Ca^{2+} en el citoplasma. Este aumento es suficiente para activar la cadena Gardos que induce la salida de K^+ y agua de la célula y por consiguiente, la deshidratación, falciformación y formación de células densas.^{5,49,60,84}
- La activación combinada del co-transporte de $\text{Cl}^- \text{K}^+$ y de la cadena Gardos lleva a la rápida deshidratación de una subpoblación de drepanocitos jóvenes que se transforman en drepanocitos irreversibles. El co-transporte de $\text{Cl}^- \text{K}^+$ es activado por edema de la célula y la acidosis, mientras que la cadena Gardos se activa por moléculas proinflamatorias, lo que explica la asociación entre infección, CVO, CD y aumento de la hemólisis.^{5,49,60,84}

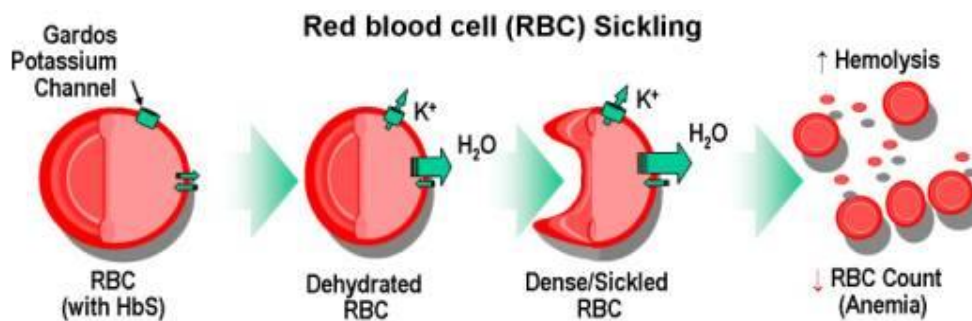


FIGURA 24. Procesos de deshidratación en los drepanocitos a través de los transportadores iónicos de membrana. <http://www.icagen.com/randd/sicklecell.html> 2011.

Estos mecanismos son, en efecto, los que favorecen la producción de células densas intermedias y células muy densas. Es posible que también los ciclos de oxidación-reducción estén involucrados en la formación de las células densas, puesto que dichas fracciones eritrocíticas de alta densidad se caracterizan por una deshidratación severa y una CHCM alta entre 40-50 g/dL.^{16,60,89}

En pacientes drepanocíticos con altos niveles de Hb F la cantidad de células densas y densas intermedias es menor; sin embargo, aún en estos pacientes, dichas células

tienen una vida muy corta (probablemente menos de 5 días) y un cambio en las curvas del equilibrio del O₂ debido a la presencia de polímeros, incluso en la tensión arterial.⁶⁰

2.3 Origen de la mutación de la hemoglobina S (β^S)

Con la introducción de técnicas de biología molecular para el estudio de la Hb S se aceptó la teoría de que ésta mutación tiene múltiples efectos pleiotrópicos, donde participan muchos genes, algunos de ellos polimórficos y que pueden modificar la intensidad de la enfermedad, mejorándola o agravándola; así mismo la caracterización de los principales haplotipos (Hps) africanos y su relación directa con zonas geográficas determinadas se han esgrimido como argumento a favor a la teoría de que la mutación β^S tuvo un origen multicéntrico en el continente africano, noción que ha desplazado a la teoría unicéntrica que prevaleció por muchos años.^{69,75}

Los datos obtenidos hasta la fecha sugieren que la aparición de la mutación β^S es reciente, quizás hace 30 a 100 mil años, en los periodos paleolítico y mesolítico, debido a su estrecha relación con el inicio del sedentarismo humano. Estos mismos datos señalan a África como el lugar probable en donde surgió dicha mutación, coincidente con la presencia del *Homo sapiens sapiens* y el *neanderthalis*. Se desconoce la causa que motivó este cambio de una base nitrogenada (adenina) por otra (timina).^{68,69,75}

2.3.1 Haplotipos de la Hb S.

Cuando se habla de Hps se hace alusión a los diversos patrones o fragmentos polimórficos de ADN a lo largo de una misma región cromosómica, dichas combinaciones pueden ser útiles para detectar cualquier mutación que se encuentre asociada con un haplotipo (Hp) en particular. El estudio de los Hps ha sido especialmente útil para detectar diferencias genéticas entre los alelos de globina presentes en diferentes mutaciones que codifican alteraciones de la síntesis de la molécula de Hb.

La familia de los genes globínicos β presenta un gran número de polimorfismos, los cuales integran el Haplotipo (Hp) ^{β} . Este Hp se divide en dos bloques 5' y 3' debido a una región de 9kb, localizada en el extremo 5' del gen β , en ella se han identificado varias secuencias que sugieren ser puntos calientes de recombinación (repetidos (CA)_n,

(ATTTT)_n etc. y secuencias consenso Pur y Chi.⁴⁸ El Hp 5´ está conformado por 5 sitios distribuidos en un segmento de 34kb donde se ubican los genes embrionarios y fetales, los cuales han sido estudiados en la mayoría de las poblaciones debido a su asociación con las hemoglobinopatías. En cromosomas β^A se han reportado 23 Hps diferentes y 6 de ellos son los más comunes, alcanzando una frecuencia del 97% (Figura 25). Todos los Hps poseen la misma mutación, pero con diferente extensión en las lesiones moleculares, ocurridas a lo largo de los 11 segmentos polimórficos del gen β, que se ubican en el brazo largo del cromosoma 11 en las regiones flanqueadoras del gen de globina (5´-ε, γ^G, γ^A, ψβ, δ y βS- 3´).³⁴

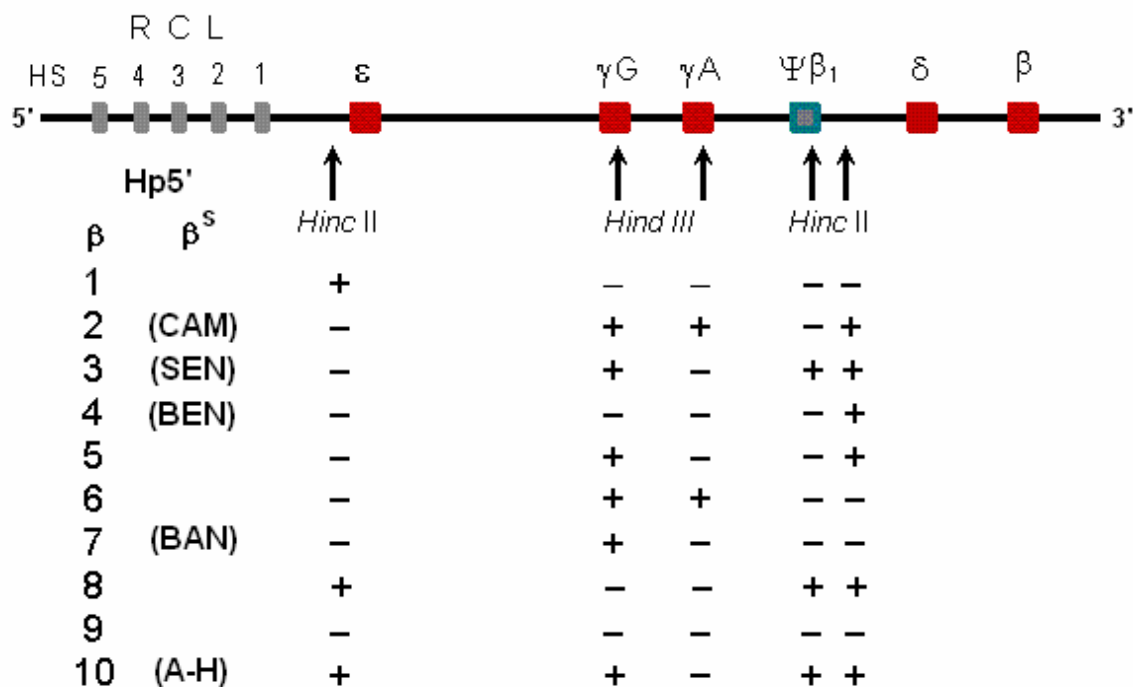


FIGURA 25. Familia de genes globínicos β. Sitios polimórficos que constituyen el Hp5´. Guzmán 2007

El análisis del Hp 5´ en individuos con Dc ha mostrado que la mutación β^S presenta al menos 5 orígenes diferentes, 4 en África (Benín –Ben-, Bantú –Ban o CAR-, Senegal –Sen- y Camerún –Cam-) y 1 compartido entre Arabia Saudita y la India⁶⁰ (cinco Hps mayores o principales y varios Hps menores, todos coheredados con la mutación β^S como alelos sencillos), dichos Hps han sido identificados con los números 19, 20, 3, 17 y 31, respectivamente; siendo identificables por su forma específica de los sitios polimórficos de ADN (Figura 26).

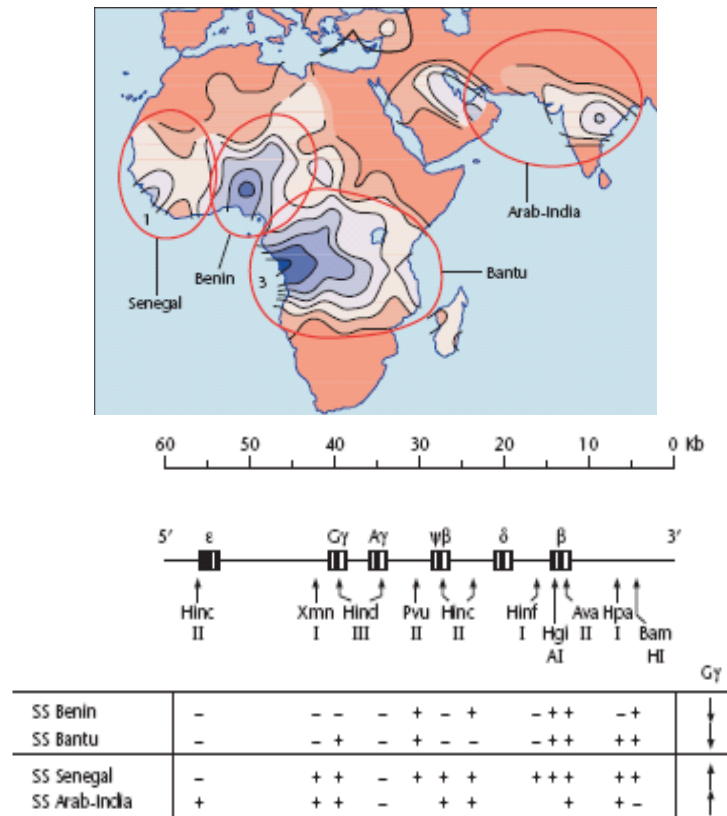


FIGURA 26. Grupos de Hps del gen β. El grupo del gen β corresponde a un tramo de 60 kb de ADN que contiene el gen β y otros β-globina como genes. Representado por flechas son también ubicados los sitios reconocidos por varias enzimas endonucleasas. Estos sitios son polimórficos en poblaciones de humanos, lo que significa que pueden estar presentes (+) o ausentes (-) en diferentes individuos. Los Hps corresponde a la serie de sitios + y -. Aunque se encuentran alrededor de 20 diferentes Hps en los diferentes grupos étnicos, sólo 5-7 son frecuentes. El gen β^S está vinculado más del 90% del tiempo a un Hp presente en el área geográfica específica, representado como Sen, Ben, Ban o Indo-Árabe. El resto es muy probable que hayan surgido por recombinación en un "sitio caliente" alrededor del gen δ. Nagel (2005)

Cada Hp presenta patrones de restricción característicos, siendo mínimas las diferencias moleculares entre algunos de ellos. Tal es el caso de los Hps árabe-saudí y asiático: el primero presenta en la posición 81 del intrón II una molécula de citosina (C) y el segundo una timina (T) y en el nucleótido 101 de la región flanqueadora se observa una guanina (G) en el Hp árabe-saudí y una C en el Hp asiático.

La identificación en el nivel genético-molecular de los polimorfismos del gen β^S, ha permitido estudiar los patrones culturales y migratorios de pueblos africanos, afroamericanos y asiáticos. En África, se definen claramente secuencias polimórficas muy

específicas en cuatro regiones y particularmente en localizaciones geográficas determinadas (Figura 27):^{51,69,75}

- **Hp Sen:** prevalece en el África del litoral atlántico, se encuentra en Senegal, Gambia, Guinea, Guinea-Bissau, Sierra Leona, Liberia y parte de Costa Marfil.
- **Hp Ben:** predomina en el occidente centroafricano, abarca partes de Costa Marfil, Togo, Benín, Burkina Faso (Alto Volta) y el oeste de Nigeria.
- **Hp Ban o CAR:** prevalece en el África central, diseminado por la zona meridional de Gabón, República Centroafricana, Congo, Zaire y Angola.
- **Hp Cam:** se circunscribe a una zona limitada de Camerún (al grupo étnico eton, originario del valle), tienen su propio Hp ligado al gen β^S .

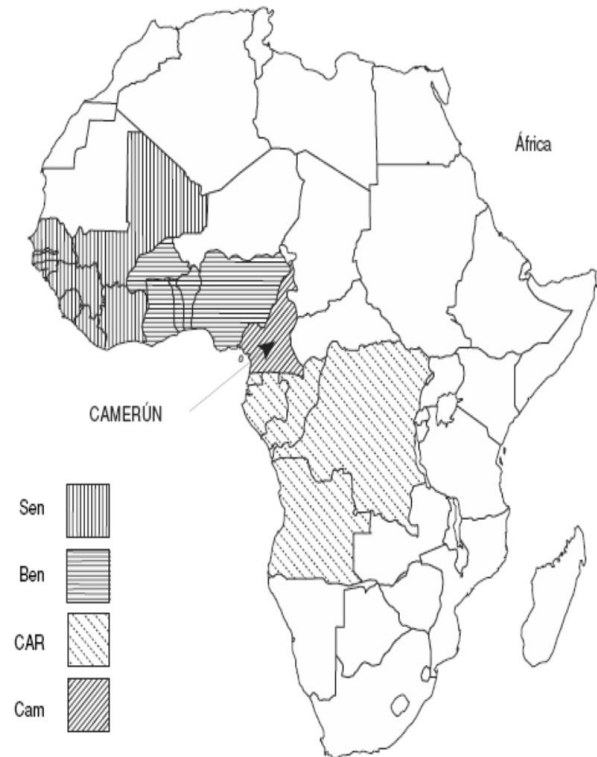


FIGURA 27. Distribución de Hps del cromosoma β^S en el Continente Africano. Rodríguez (1997)

2.3.2 Aspectos históricos, antropológicos y epidemiológicos de los Hps de β^S (Hb S)

La localización geográfica particular de los Hps del gen β^S no se produjo al azar, sino que se derivó de patrones migratorios ancestrales bien conocidos. Se postula, que hace aproximadamente 4,000 años todo el continente africano, a exclusión de la parte septentrional, estaba conformado por tres grandes grupos étnicos denominados negros, pigmeos y bosquimanos. Los primeros habitaban amplias zonas del África occidental; los segundos, el África ecuatorial y los últimos las partes australes del continente.

Se cree que hace alrededor de 2,000 años se iniciaron varios cambios importantes en el equilibrio étnico, cultural y geográfico del continente; puesto que, a pesar de que la Hb S se encuentra distribuida de manera bastante uniforme en el continente africano, su frecuencia disminuye bruscamente en el África meridional. Esta aparente contradicción se explica por el hecho de que las tribus que conformaban el grupo de negros incrementaron notoriamente su poder y ello desencadenó una emigración forzada de los otros dos grupos. De esta manera, los pigmeos se establecieron en lugares boscosos ecuatoriales, mientras que los bosquimanos se asentaron en territorios adyacentes al gran desierto de Kalahari. (barrera natural contra *Plasmodium falciparum*, manteniéndose las regiones situadas al sur habitualmente libres de malaria). Los dos últimos grupos presentan hoy en día características lingüísticas comunes y constituyen los pueblos de habla bantú.

Desde un punto de vista antropológico y epidemiológico, parece evidente que en el caso de la Hb S, la selección fue una respuesta natural a la presión ejercida por la malaria. Esta mutación se convirtió en un importante factor selectivo a partir del momento en que se inició un contacto estrecho entre el hospedero humano, el parásito (*P. falciparum*) y el vector. Mientras el ser humano primitivo tuvo en la cacería y en la vida nómada sus principales actividades, la malaria no adquirió carácter holoendémico, pero el desarrollo de la agricultura y la aparición de los primeros asentamientos humanos hicieron de la malaria un factor selectivo muy importante. La mayor densidad poblacional, la destrucción o alejamiento de otros hospederos mamíferos y la adaptación del mosquito vector a las poblaciones humanas fueron hechos decisivos para la consolidación de la malaria endémica y la endemidad del gen β^S .

Esta cadena de migraciones ocasionó una dispersión no casual de los diferentes polimorfismos del gen β^S , que se circunscribieron principalmente a las zonas de asentamiento de estos grupos étnicos. La dispersión geográfica del gen β^S (y por consiguiente de sus Hps) no permaneció circunscrita al África, sino que se extendió a por lo menos partes circundantes de la zona africana y por mecanismos de flujo genético (*genetic drift*) a otras zonas continentales.^{69,75}

- Zona Mediterránea: en esa zona el Hp más frecuente es el Ben, que llegó a Grecia y Sicilia por medio de las invasiones musulmanas y a Portugal por el tráfico de esclavos. Los datos reunidos hasta la fecha sugieren que el gen de la Hb S se originó

en el occidente centroafricano y que se introdujo en los territorios que colindaban con el Mediterráneo mediante mecanismos de flujo genético producidos por migraciones a través del desierto del Sahara en el norte del África.

- Zona de Arabia Saudita (Península Arábiga y entre la 'tribu' de la India Central): en esta zona los Hps de interés son el árabe-saudí y el indio o asiático. Es probable que estos hayan tenido un origen distinto del de los Hps africanos, estando estrechamente relacionados entre sí por las corrientes migratorias que se establecieron entre territorios cercanos al río Indo (cuna de la civilización de Harappa en el subcontinente indio) y pueblos originarios del Oasis del Este en la península arábiga, de manera más concreta entre indios, árabes chiítas e iraníes; distribuyéndose posteriormente por el flujo de genes, durante el Imperio Sassanian a Arabia Saudita Oriental, Bahrein, Kuwait y Omán. Fue aparentemente a orillas del río sagrado de la India donde se originó la mutación asiática de la Hb S.
- Continente Americano: el estudio de los Hps β^S ha contribuido a descifrar las intrincadas aventuras del trasiego de esclavos negros del África al nuevo continente durante siglos pretéritos. Es bien sabido que el flujo genético de la Hb S a las Américas proviene exclusivamente del África, a excepción de una pequeña fracción aportada por inmigrantes europeos. Prácticamente se acepta que las Américas, al estar libres de malaria antes de la llegada de los Europeos, estaba exenta de hemoglobinopatías. Se han realizado estudios poblacionales en territorios fuera del anillo malárico mundial y se ha determinado que prácticamente todos son homocigóticos para la Hb A, siempre y cuando sean autóctonos de la región. Cabe notar, como dato excepcional, que las tribus étnicamente puras de América del Sur que actualmente viven en zonas infestadas por *Plasmodium* también son homocigóticas para la Hb A.

Gracias a la caracterización de cada Hp, se sabe que de los 75,000 esclavos que llegaron a Jamaica entre 1655 y 1807, 10% provenían de países cercanos a Senegal, 72% de regiones aledañas a Benín y el 17% restante de zonas de habla bantú. Pese al tamaño reducido de la muestra, se puede inferir de manera preliminar a partir de ciertos informes provenientes de toda América que los Hps Sen, Ben y Ban son los que predominan, mientras que el Hp Cam se encuentra en zonas limitadas.^{69,75}

En México, los resultados de los análisis del Hp 5' en pacientes con Hb S, muestran un predominio del Hp Ban (76-79%), siguiendo el Ben (18-22%) y el resto son atípicos (2-3%). En el análisis estadístico no se observan diferencias significativas con la República Central Africana, datos que explican la mezcla entre indígenas y africanos que llegaron durante la conquista de los españoles.⁵³

2.3.2 Relación entre haplotipos y las manifestaciones clínicas de la Dc

Existe una gran variabilidad en las manifestaciones hematológicas y clínicas de la enfermedad, las cuales afectan a las tasas de morbilidad y mortalidad de los pacientes. No es fácil explicar esta compleja gama de manifestaciones clínicas. Pueden contribuir a ella ciertos factores ambientales (presencia de malaria, tipo de nutrición, disponibilidad de servicios médicos, etc.), como también algunas propiedades del eritrocito anormal, como serían las concentraciones de Hb F; la herencia conjunta de genes β -talasémicos o de otras Hbs anormales de tipo silencioso; las concentraciones 2,3-BPG y particularmente, la expresión de los diversos Hps del gen β^S .

En este sentido, los polimorfismos β^S han cobrado especial importancia en los últimos años, al asociarse su expresión con la gravedad clínica de la enfermedad homocigótica. Se ha observado que el principal beneficio conferido por algunos de estos Hps en relación con la gravedad de la Dc se explica en términos de su relación directa con las concentraciones sintéticas de Hb F, que suele considerarse “anti-drepanocítica” porque no copolimeriza con la Hb S, a la que torna más soluble.

Además de estimular una mayor o menor síntesis de Hb F, los diferentes polimorfismos del gen de la Hb S modifican la proporción de las cadenas γ^G y γ^A de la Hb F en el adulto drepanocítico. En el neonato y en el niño de pocos meses hay más cadenas γ^G que cadenas γ^A (razón 6:4). En la medida en que se inactiva la síntesis de Hb F en años posteriores, se activa un mecanismo genético que favorece un descenso más acelerado de la producción de cadenas γ^G en relación con cadenas γ^A , por lo que después del cuarto o quinto mes de edad la razón γ^G : γ^A empieza a ser 4:6, como en el adulto.

Ya que ciertos Hps modulan genéticamente una elevada síntesis de Hb F con un mantenimiento paralelo de la relación $\gamma^G:\gamma^A$ neonatal, estos suelen aportar un notable beneficio para el paciente enfermo, aunque su valor pronóstico puede variar en cada individuo:

- Los Hps Sen, árabe-saudí y asiático se asocian con concentraciones altas de Hb F y con la conservación de la razón $\gamma^G:\gamma^A$ del período neonatal normal, 6:4. Estos polimorfismos genómicos son muy similares entre sí, ya que difieren únicamente en tres sitios de restricción. Debido a su asociación con el predominio de cadenas γ^G , cursan con concentraciones altas de Hb F, alcanzándose porcentajes de 20% o más cuando se heredan de forma homocigótica (Cuadro 5). Hay pruebas de que el incremento de las concentraciones de Hb F en los Hps inocuos Sen y árabe-saudí e indio está relacionado con la mutación de C a T en la posición -158 de la región promotora del gen de la Hb γ^G .
- La herencia del Hp Ban se vincula, por el contrario, con concentraciones de Hb F menores de 5% y con una razón de $\gamma^G:\gamma^A$ muy baja.
- Finalmente, los Hps Ben y Cam se relacionan con concentraciones intermedias de Hb F (5 a 15%), con una razón $\gamma^G:\gamma^A$ de 1:1 tanto en el Hp Ben como en el Hp Cam.

CUADRO 5. RELACIÓN ENTRE LA GRAVEDAD DE LA Dc CON LOS DIFERENTES HAPLOTIPOS DE Hb S			
HAPLOTIPOS β^S	Hb TOTAL (g/dl)	Hb FETAL (%)	GRAVEDAD CLÍNICA
Bantú	5.0 – 8.5	5 – 7	++++
Benín	7.0 – 8.5	5 – 7	+++
Senegal	8.0 – 9.0	8 – 10	++
Camerún	8.0 – 9.0	5 – 7	++
Árabe-Indú	9.0	15 – 20	+
(++++) Muy grave; (+++) Grave; (++) Moderado; (+) Discreta			
Saenz-Renauld (2005)			

Las repercusiones clínicas de la herencia de estas secuencias polimórficas de ADN se pueden resumir de la siguiente manera:

- La herencia de un cromosoma Ban, como mínimo, está ligada a cuadros drepanocíticos más graves que los relacionados con la presencia del Hp Ben y este a su vez se asocia con un trastorno más grave que los Hps Sen o árabe-saudí.
- Un paciente drepanocítico que hereda un cromosoma Ban presentará algún tipo de daño permanente en por lo menos uno de sus órganos vitales durante los primeros cuatro decenios de la vida.
- El Hp Sen, por su parte, se vincula con un menor número de episodios de síndrome torácico agudo (STA), de infarto esplénico y óseo. Así mismo se asocia con un menor riesgo de priapismo, necrosis papilar renal, enfermedad pulmonar crónica, glomerulonecrosis, ulceraciones, crisis de secuestro esplénico y dactilitis. Este curso clínico también es característico de pacientes que heredan los Hps árabe-saudí o asiático.
- El Hp Ben se relaciona con un cuadro clínico de gravedad intermedia. Las principales complicaciones son la uremia y la insuficiencia o disfunción de órganos importantes, tales como cerebro, riñón e hígado. De estos pacientes, 90% presentan crisis de osteonecrosis importantes después de los 20 o 25 años de edad.
- En el caso del Hp Cam la repercusión sistémica en pacientes con Dc no está bien definida.

2.4 Herencia genética

La Hb S se debe a una mutación puntual A-T en el codón 6 del ADN, de forma que la secuencia GAG se convierte en GTG²¹, como consecuencia, el mRNA codifica en la sexta posición de la cadena β de la Hb A ($\alpha_2\beta_2$) el aminoácido valina en vez del normal ácido glutámico.

Los genes que contienen la información genética para cada cadena de globina normal y anormal se localizan en locis específicos en los cromosomas 16 y 11. Los genes α se hallan en el cromosoma 16, que también contienen la codificación para las cadenas ζ

de la Hb embrionaria. El gen β se localiza en el brazo corto del cromosoma 11. Cada cadena tiene dos loci; por lo tanto, las variantes de Hb β se heredan de forma codominante autosómica, con un gen de cada padre.⁶⁸

Tanto en la Dc como en el rasgo drepanocítico[†] las variedades de Hb producidas dependen de los genes estructurales que controlan la síntesis de la Hb. Los genes estructurales de las cadenas β pertenecen a la variedad β^S , de modo que únicamente se sintetizan cadenas β^S . Éstas se combinan con cadenas α normales y forman la Hb S, no se sintetiza nada de Hb A₁, dado que todas las cadenas β pertenecen a la variedad S. La síntesis de las cadenas δ y γ se efectúa a un ritmo normal, por lo cual la cantidad de Hb A₂ y Hb F es normal.

En el caso del rasgo drepanocítico, se constituyen tanto cadenas normales como anormales, por lo que además de la Hb A₂ y la Hb F se producen Hb S y Hb A₁.

Se suelen originar menos cadenas anormales que normales por lo que la cantidad de Hb A₁ acostumbra ser superior a la de Hb S. Si la cantidad de Hb S es mayor que la de Hb A₁, se debe sospechar de una interacción talasemia-Hb S.⁵⁵ Los enfermos pueden ser homocigotos o dobles heterocigotos, cuando el gen de la Hb S se une a otro gen anormal que afecta a la cadena de β -globina. Entre éstos, las formas más frecuentes son la Hb SC o la Hb S- β -talasemia.¹¹ Los pacientes con Dc heredaron un gen β^S de cada uno de sus padres.⁶⁸ En la Figura 28 se muestra el patrón de herencia, que sigue la Hb S.

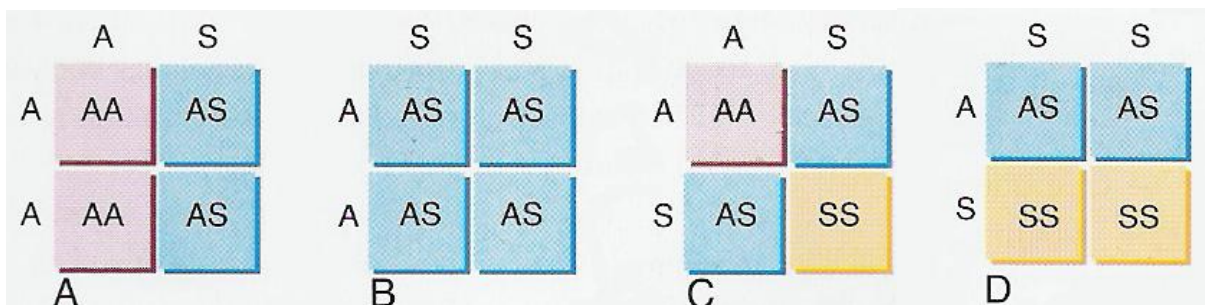


FIGURA 28. Tableros de Punnet que ilustran el método estándar para predecir la herencia de Hbs anormales. Cada padre aporta un gen. Rodak 2003

[†] Forma heterocigótica de la Dc, caracterizada por la presencia tanto de Hb S como de Hb A en los eritrocitos. No se produce anemia ni otros signos de la Dc. Las personas con este rasgo deben ser informadas y aconsejadas en relación con la posibilidad de tener un niño con Dc si ambos padres lo presentan.

2.5 Distribución geográfica de la drepanocitosis (Epidemiología)

La frecuencia de las hemoglobinopatías en la población mundial es elevada y su distribución geográfica variable, aproximadamente un 5% de ésta es portadora del gen de la Dc o de la talasemia; el porcentaje de portadores puede alcanzar hasta el 25% en algunas regiones.¹⁹

Aunque globalmente existen más portadores de talasemia, la elevada frecuencia de presentación del gen drepanocítico en ciertas áreas conlleva a la aparición de un alto número de nacimientos de individuos con Dc.²⁴

Mundialmente un 5.2% de la población (y arriba del 7% de mujeres embarazadas) es portadora de una variante significativa de Hb (β -talasemia o α^0 , Hb S, C, D Punjab o E), dicho porcentaje se encuentra distribuido entre los 229 países pertenecientes a la Organización Mundial de la Salud (OMS, ver Anexo 1), siendo endémicas en un 71% y afectando al 89% de los nacimientos procedentes de dichas regiones (Cuadro 6).⁵⁶

CUADRO 6. PREVALENCIA ESTIMADA DE PORTADORES DE VARIANTES DE GENES DE HEMOGLOBINA Y NACIMIENTOS AFECTADOS

Región de la OMS	Demografía 2003				% de población portadora	Concepciones afectadas (per 1000)	Nacimientos afectados (% de mortalidad en menores de 5)
	Población (millones)	Tasa bruta de natalidad	Nacimientos anuales (1000s)	Tasa de mortalidad en < 5 años	Variantes significativas ^a	Desordenes drepanocíticos ^b	
Africana	586	39.0	22,895	168	18.2	10.68	6.4
Americana	853	19.5	16,609	27	3.0	0.49	2.0
Oriental Mediterránea	573	29.3	16,7989	108	4.4	0.84	1.4
Europea	879	11.9	10,459	25	1.1	0.07	0.8
Sureste Asiático	1564	24.4	38,139	83	6.6	0.68	1.6
Pacífica Occidental	1761	13.6	23,914	38	3.2	0.00	2.0
Mundo	6217	20.7	128,814	81	5.2	2.28	3.4

^a Variantes significativas que incluyen Hb S, Hb C, Hb E, Hb D etc. β -talasemia, α^0 talasemia
^b Desordenes drepanocíticos que incluyen SS, SC, S/ β talasemia

Modell, Darlison (2008)

La Hb S cuenta con el 40% de los portadores, pero causa más del 80% de las hemoglobinopatías, debido a la alta prevalencia del estado portador: alrededor del 85% de los desórdenes drepanocíticos y más del 70% de todos los nacimientos afectados ocurren en África.

Alrededor del 1.1% de las parejas del mundo están en riesgo de tener niños con algún tipo de hemoglobinopatía y 2.7 por cada 1000 de los nacimientos son afectados. La prevención está solamente haciendo una pequeña impresión: la prevalencia de nacimientos afectados se estima en un 2.5 por 1000. Los niños afectados que nacen en ciudades con altos ingresos sobreviven con un desorden crónico, mientras los niños que nacen en ciudades con bajos recursos mueren antes de los 5 años de edad; las hemoglobinopatías contribuyen al 3.4% de mortalidad en niños menores de 5 años en el mundo entero; en África el porcentaje de mortalidad es del 6.4%, siendo este continente el más afectado en su tasa de mortalidad infantil, le siguen América y el Pacífico Occidental con 2.0%, estando arriba del Sureste Asiático, el Mediterráneo Oriental y Europa con el 1.6%, 1.4 y 0.8% respectivamente de mortalidad infantil debido a las hemoglobinopatías.⁵⁶

En el cuadro 7 (página 51) se muestran los cinco indicadores que la OMS determina en las regiones que pertenecen a dicha organización, también muestra la reciente y rápida propagación de las hemoglobinopatías debido a la migración.⁵⁶

- Indicador 1. Anualmente nacen aproximadamente 275,000 niños con desórdenes drepanocíticos, de los cuales el 84% nacen en África, un 9% en el sureste asiático, el 3% en el continente americano, 2 % en el oriente mediterráneo; mientras que en la región europea y la región occidental del pacífico el porcentaje de nacimiento es de 0.5 y 0.005% respectivamente.
- Indicador 2. La mayoría de los nacimientos (75 %) son en ciudades en donde las hemoglobinopatías son endémicas y un 13% ocurre donde estas son comunes debido a la migración, así que en principio al 88% de las 128 millones de mujeres que se embarazan anualmente, debe de ofrecerse el cribado neonatal.
- Indicador 3. Anualmente más de 9 millones de mujeres portadoras de alguna hemoglobinopatía se embarazan. El riesgo de que su pareja sea también portadora de alguna variante de Hb va desde 0.1 hasta 40% (el promedio global es de 14%).

- Indicador 4. Anualmente hay por lo menos 948,000 nuevas parejas portadoras y cerca de 1.7 millones de embarazos son portadores. Alrededor del 75% están actualmente en riesgo.
- Indicador 5. Anualmente hay 1.33 millones de embarazos en riesgo. En principio todos necesitan de una oferta de diagnóstico prenatal.

El criterio estadístico del porcentaje de mortalidad de niños menores de 5 años, puede ser usado para evaluar el gran efecto de las hemoglobinopatías en la salud, porque los niños más afectados mueren a temprana edad y los que sobreviven tienen enfermedades crónicas. En el cuadro 6 se muestra que la causa de por lo menos el equivalente al 3.4% de las muertes en niños está por debajo de los 5 años. Sin embargo, esto todavía subestima su carga porque los desórdenes hereditarios afectan a familias enteras.⁵⁶

En el mundo entero por lo menos el 1% de parejas están en riesgo de tener un niño afectado con alguna hemoglobinopatía y aunque el índice de mortalidad en niños menores de 5 años en el oeste de África es de 18.4 %, seguido del sureste de Asia con 6.6%, la región oriental Mediterránea con 4.4% y el Pacífico occidental, América y Europa con el 3.2, 3.0 y 1% respectivamente; la tasa promedio es del 16.5% para niños nacidos de parejas en situación de no riesgo para el desorden drepanocítico comparado con el 40% para niños nacidos de parejas que están en situación de riesgo.^{19,56}

2.6 Epidemiología de la drepanocitosis en la población mexicana

A pesar de que en la población mexicana, se han identificado diversas variantes estructurales de la Hb, tales como: la Hb C, Hb Chiapas, Hb D Los Ángeles, Hb E, Hb Fannin-Lubbock, Hb Lepore Washington-Boston, Hb México, Hb Riyadh, Hb SC y Hb Tarrant; la Hb S es la anomalía estructural que se encuentra presente en todos los estudios de investigación, acerca de las Hbs anormales realizadas en el territorio nacional.²⁸

Las diversas investigaciones que se han realizado tanto en la población indígena (mexicanos nativos o puros) como en la población mestiza o híbrida de la república,

demuestran una ausencia virtual o nula en los indígenas puros del territorio y los hallazgos esporádicos de Hb S identificados entre ellos se deben a la mezcla con africanos traídos a México como esclavos durante la colonia, esta mezcla interracial es demostrada por la presencia de genes africanos en las diferentes poblaciones estudiadas.⁷⁴

Por otra parte la población mestiza de nuestro país presenta una frecuencia variable tanto de homocigotos como de portadores heterocigotos de Hb S, que van desde menos de 1% en el centro del país hasta más de 14% en las costas del territorio; en general el promedio de portadores (heterocigotos y homocigotos) se encuentra alrededor del 7%.^{34,64,73,74}

El problema real se encuentra en poblaciones costeras en virtud de la elevada proporción de genes africanos; puesto que la migración de africanos a México se realizaba directamente a través de los puertos de Veracruz y Acapulco⁵¹, pudiéndose señalar la existencia de lugares donde aproximadamente uno de cada 400 recién nacidos tendrá la enfermedad.^{34,64,74}

Los datos arrojados por diferentes estudios muestran que en diversas poblaciones indígenas (coras y chontales, totonacos de la región norte de Veracruz y Puebla) se pueden identificar portadores heterocigotos de Hb S en 1 y 2%, respectivamente, lo que sugiere que son resultado de mestizaje con africanos. En relación con los mestizos de la costa de Veracruz, la frecuencia de Hb S, de 14%, es un poco mayor de lo comunicado en ambas costas de México, lo que se explica por el mestizaje indígena-caucásico africano en grado variable con africanos que llegaron a México en la época de la Colonia.^{28,51}

Llama la atención la existencia de poblaciones del interior de la República con portadores de Hb S; además en México existe un sub-registro de portadores y pacientes con hemoglobinopatías y las investigaciones informadas con anterioridad señalan la evidente necesidad de aplicar métodos de detección de enfermedades hereditarias en general, y de hemoglobinopatías en particular, en poblaciones costeras para proporcionar información, consejo genético y, cuando es posible, diagnóstico prenatal a las parejas de heterocigotos para que tomen sus decisiones reproductivas de manera informada y libre, tal y como se realiza en otros países.^{28,51}

CUADRO 7. INDICADORES DE LA NECESIDAD DE SERVICIOS ANUALES PARA LOS DESÓRDENES DE LA HEMOGLOBINA

OMS Y REGIONES COMPONENTES	INDICADOR 1	INDICADOR 2	INDICADOR 3	INDICADORES 4 Y 5	
	Nacimientos afectados anualmente por desórdenes drepanocíticos	Total de nacimientos anuales (1000s)	Portadoras embarazadas anualmente (1000s)	Embarazos anuales	
				Padres portadores	En riesgo
REGIÓN AFRICANA	233,289	22,895	4,363	1,005,752	939,277
África del Norte	181	627	35	2,882	2,073
África Occidental	167,224	9,622	2,551	738,373	672,781
África Central	40,688	4,184	804	162,934	162,861
África Oriental	25,184	6,974	966	101,510	101,509
Sudáfrica	11	1,487	7	53	53
REGIÓN AMERICANA	9,047	16,483	523	44,769	40,088
Norte América	2,637	4,435	122	15,780	13,337
América Central	175	3,627	20	724	705
Caribe	3,333	778	4,505	14,369	13,394
Sudamérica	2,902	7,643	278	13,895	12,651
REGIÓN ORIENTAL MEDITERRÁNEA	6,491	16,776	670	66,079	64,828
África del Norte	1,456	3,776	152	13,986	13,140
África Oriental	8	3,067	19	109	109
Asia Occidental	4,479	3,540	218	25,178	25,178
Centro del Sur de Asia	547	6,393	281	26,806	26,401
REGIÓN EUROPEA	1,292	10,459	153	12,064	11,201
Europa del Norte	429	1,162	15.0	2,660	2,333
Europa Occidental	387	1,949	23.2	2,556	2,085
Europa del Sur	204	1,458	39	2,263	2,202
Europa Oriental	0	2,881	8	98	98
Centro del Sur de Asia	0	1,190	27	1,461	1,461
Asia Occidental	272	1,819	41	3,027	3,023
SURESTE DE LA REGIÓN ASIÁTICA	26,037	38,139	2,363	421,398	196,454
Centro del Sur de Asia	26,037	31,210	1,476	230,905	141,542
Sur Oriente de Asia	0	6,929	887	190,493	54,912
REGIÓN OCCIDENTAL DEL PACÍFICO	13	23,914	1,038	191,045	72,554
Oriente de Asia	0	18,592	420	39,129	39,110
Sur Oriente de Asia	0	4,774	607	151,173	32,878
Melanesia, Micronesia, Polinesia	0	242	6	214	214
Australia y Nueva Zelanda	13	307	4.7	529	351
MUNDO	276,168	128,667	9,111	1,744,877	1,328,172

Modell, Darlison (2008)

2.7 Drepanocitosis

La Dc es un padecimiento potencialmente letal con fuertes manifestaciones clínicas, que no aparecen en el momento del nacimiento debido al efecto protector de la Hb F. A partir de los tres a seis meses de edad, a medida que las cadenas β de la Hb S reemplazan a las cadenas γ de la Hb F, se observa en la sangre periférica a los eritrocitos en forma de hoz o media luna, responsables de las manifestaciones clínicas y hematológicas. La hipoxia tisular causada por la VO en la microcirculación y el consecuente daño multiorgánico, constituye la primera causa de morbilidad y mortalidad en esta enfermedad.^{16,68}

Se caracteriza por signos y síntomas propios de una anemia hemolítica crónica grave. Como consecuencia se incrementa la susceptibilidad a las infecciones, el retraso del crecimiento, el desarrollo de crisis dolorosas (CD) por VO, cuadro torácico agudo, síndrome de secuestro esplénico, trastornos del sistema nervioso central (SNC), crisis aplásicas (CA), entre otros. La variabilidad en las manifestaciones hematológicas y clínicas afecta la tasa de morbilidad y mortalidad de los enfermos con este síndrome en diferentes partes del mundo.¹⁶

En la Dc se presentan lo que se conoce como “crisis” propias de la enfermedad y que fueron nombradas por Diggs como “cualquier síndrome nuevo de desarrollo rápido en los pacientes con Dc debido a la anormalidad heredada”. Cinco clases de crisis pueden producir una amenaza repentina de la vida en estos pacientes: crisis vaso-oclusivas (CVO), crisis dolorosas (CD), crisis aplásicas (CA), crisis esplénicas (CE) y crisis hiperhemolíticas (CHH); las distintas etiologías causantes de cada una de estas crisis son las responsables del cuadro clínico hemático que se observa en los pacientes drepanocíticos.^{16,68}

2.7.1 Cuadro Clínico Hemático

2.7.1.1 Crisis vaso-oclusivas dolorosas

Una de las propiedades distintivas de la Dc es la oclusión vascular ó CVO que junto con la aparición aguda de dolor, son las características más graves y previsibles de la Dc,

las cuales pueden desencadenarse por distintos factores en diversas circunstancias (Figura 29).⁶⁸

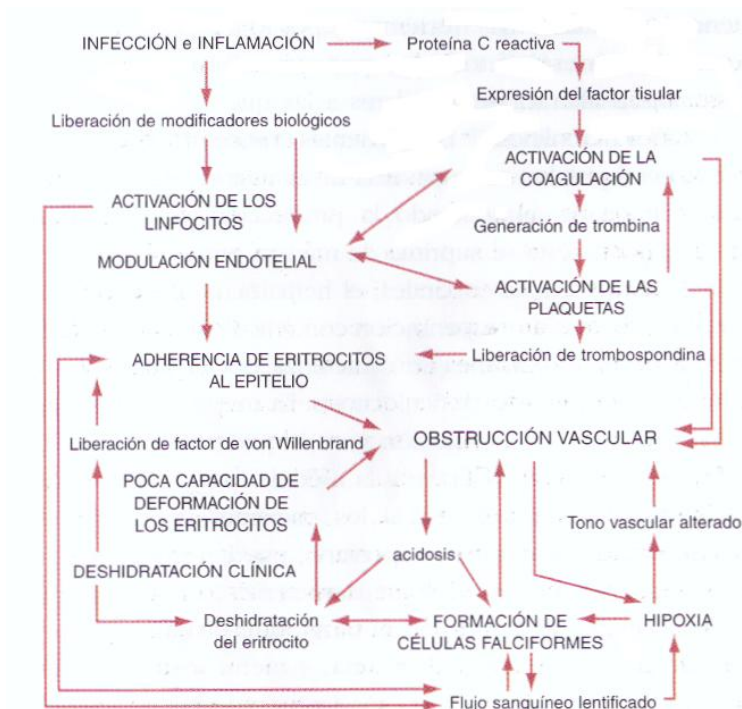


FIGURA 29. Numerosos factores de riesgo para la oclusión vascular están muy interrelacionados en cuanto a su fisiología, como se muestra en esta figura. Rodak 2003

Las oclusiones vasculares y por lo tanto las CD, son más frecuentes en las zonas donde las condiciones de la circulación y la baja tensión de O_2 aumentan la tendencia de los eritrocitos a la deformación drepanocítica, especialmente en el bazo y en la médula ósea, pero también pueden sobrevenir en cualquier otra zona vascular. El dolor local, la alteración funcional y otras manifestaciones clínicas se atribuyen principalmente a la obstrucción vascular. El dolor puede ser insidioso o rápidamente progresivo, que puede empezar en un sitio y ampliarse a lo largo del tiempo a los demás sitios y puede ser bilateral con alta frecuencia. Se trata de infartos en la médula ósea, los huesos, músculos o una combinación de los tres. Generalmente se presenta fiebre por infección subyacente.

Existen diversos factores precipitantes que pueden aumentar el riesgo de sufrir crisis vaso-oclusivas dolorosas como son la hipoxia, la deshidratación, la acidosis y las infecciones, así como la leucocitosis, la dactilitis antes del primer año, el estrés emocional, la interferencia con la circulación vascular de las extremidades, el uso de cocaína, ejercicio intenso, etc. La mayor frecuencia de CD predispone a muerte prematura y a necrosis aséptica. Las consecuencias de las CVO son diversas y afectan a la mayoría de

los órganos funcionales, generando síndrome de fracaso multiorgánico (insuficiencias en el pulmón, el riñón, el hígado y el SNC).^{32,68,88}

La patogenia de las CVO se inicia y se mantiene por la interacción entre los eritrocitos SS, la polimerización de la Hb S y la formación de células drepanocíticas; lo cual conlleva a la activación y adherencia a las células endoteliales, el daño endotelial activa la coagulación sanguínea y favorece la hiperplasia intimal, contribuyendo a la VO. Además, debido al daño endotelial y a la isquemia originada se liberan mediadores inflamatorios que interactúan con los leucocitos y los macrófagos, que modulan toda la respuesta local y podrían explicar en parte la enorme variabilidad clínica en la expresión de la enfermedad.^{10,16,68}

2.7.1.1.1 Fisiopatología

A. Dependiente de Hemoglobina S

Dentro del aparato circulatorio los eritrocitos normales con diámetro de 8 μm aproximadamente, deben atravesar orificios muy pequeños que pueden alcanzar hasta los 2 μm de diámetro; sin embargo los eritrocitos SS se encuentran deformados debido a la polimerización interna de la Hb S, esto produce que su membrana celular esté lesionada (excesiva fragilidad) y que carezcan de plasticidad normal (falta de deformabilidad) siendo incapaces de hacer lo anterior; por lo tanto quedan permanentemente atrapados, obstruyendo los pequeños vasos sanguíneos, dificultando la circulación (estasis circulatoria) y el transporte de O_2 (hipoxia) lo que aumenta la deformación eritrocítica.

Aunque la mayor propensión de los drepanocitos es pegarse unos con otros se ha observado que también tienen la afinidad por adherirse al endotelio celular, principalmente en los pequeños capilares. La evidencia muestra que la obstrucción en la microcirculación se produce principalmente en las vénulas, la cual es precedida por la adhesión de dichos eritrocitos al endotelio, que actúan como lesionadores de éste y provocan un desequilibrio entre la vasodilatación y la vasoconstricción quedando a favor de ésta última; dicha obstrucción se completa con la captura de células de alta densidad y células de densidad intermedia en zonas dominadas por los eritrocitos adherentes.¹⁸

Esta adhesión es potenciada o activada por interacciones específicas entre la integrina ($\alpha_4\beta_1$, $\alpha_v\beta_3$) y sus receptores, CD36, la banda 3, glicolípidos sulfatados, moléculas de adhesión celular basales (CAM) de eritrocitos SS, la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1), la glicoproteína Ib, el factor von Willebrand (vWF) que aumenta con la deshidratación clínica, selectinas endoteliales, los granulocitos que liberan citocinas y las moléculas de la matriz subendotelial (laminina, fibronectina, fibrinógeno y trombospondina que aumenta debido a la activación plaquetaria).^{16,18,60,68}

Otro mecanismo de obstrucción lo puede producir el aumento de la densidad celular, ya que la célula es mínimamente deformable y tiene riesgo máximo de polimerización intracelular debido a su concentración mayor de Hb S.⁶⁸ Es probable que la inflamación sea provocada por la membrana anormal de los eritrocitos y por la presencia de hemólisis crónica. Las células densas que se deshidratan después de varias rondas de formación de drepanocitos, exponen su fosfatidilserina en la capa exterior de la membrana plasmática. Estos glicolípidos cargados negativamente pueden activar la cascada de la coagulación, desencadenando la generación de factor tisular y de trombina, que a su vez promueve la respuesta inflamatoria.^{84,98}

La liberación de hierro del grupo hem por la lisis de los eritrocitos es una causa importante de estrés oxidativo, que induce a factores de transcripción redox-sensibles, tales como el factor de transcripción KAPPA B (NF-kB) y la proteína activadora-1. Estos factores de transcripción, a su vez, inducen la expresión de E-selectina, VCAM-1, de la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1) y el reclutamiento de leucocitos adherentes en las venas.^{7,84,87}

La presencia de leucocitos adherentes en los pequeños capilares venulares está emergiendo como un factor clave que contribuye a la VO durante la Dc (Figura 30). Se ha observado que los leucocitos promueven la obstrucción vascular, conduciendo a una disminución en el diámetro efectivo de los vasos sanguíneos, así como el aumento en la resistencia al flujo sanguíneo. Además, los drepanocitos interactúan directamente con los leucocitos adherentes disminuyendo con esto el flujo sanguíneo en las venas. La P- y E-selectinas son la clave de la adhesión celular, mediante el rodamiento y la adhesión leucocitaria. Recientes estudios utilizando videomicroscopía digital fluorescente de alta

velocidad, sugieren que la mayoría de las interacciones entre los eritrocitos y los leucocitos *in vivo* están mediadas por los neutrófilos adherentes. Diversos estudios clínicos han demostrado que cuentas altas de leucocitos están relacionadas con la mortalidad, el STA, accidentes cerebrovasculares y el mal pronóstico en la vida adulta, cuando se identifican en niños con Dc.^{7,25,84,88}

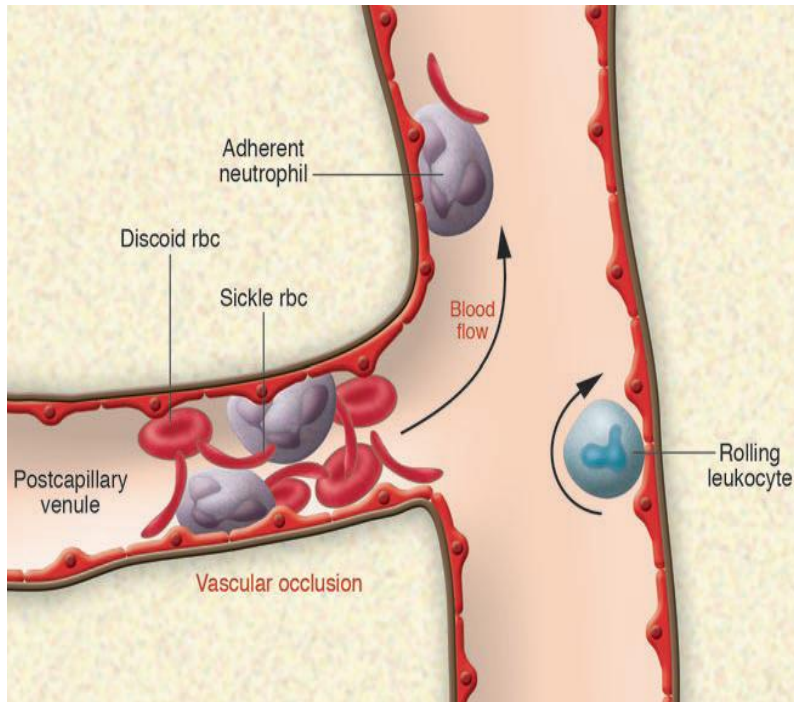


FIGURA 30. VO drepanocítica. Los eritrocitos anormales inducen la expresión de mediadores inflamatorios y de la coagulación, que conducen a la activación del endotelio vascular. Los drepanocitos también estimulan por sí mismos a las células endoteliales directamente por efecto de la adhesión. El estímulo de las células endoteliales prepara el reclutamiento y la adhesión de leucocitos rodantes en las vénulas por medio de la expresión de quimiocinas y de células de adhesión como las selectinas y los miembros de la familia de las inmunoglobulinas. Activados, los neutrófilos adherentes capturan con firmeza a los eritrocitos circulantes y a los drepanocitos, dando lugar a episodios transitorios de oclusiones vasculares que se inician hasta en el más pequeño capilar. Las interacciones entre los eritrocitos y leucocitos tienden a ocurrir en los cruces venulares, en donde el enganchamiento de los leucocitos es más activo. La flecha grande indica la dirección del flujo sanguíneo. Frenette (2007)

B. Dependiente de Óxido Nítrico (Figura 31)

Actualmente la fisiopatología tradicional de la Dc en la cual se creía que ésta se debía principalmente a la polimerización de la Hb S en los eritrocitos, ha cambiado debido a que diversos estudios han demostrado que la deficiencia del vasodilatador endógeno el NO, está implicado en la fisiopatología general de esta enfermedad.

Diversos estudios realizados en pacientes con Dc indican que hasta un 50% de éstos sufren de disfunción endotelial debido al deterioro en la biodisponibilidad del NO endógeno, puesto que se ha observado *in vitro* que el consumo de NO en éstos pacientes se correlaciona con los niveles medios de Hb en el plasma y su agotamiento desde el plasma. Dicho deterioro en la biodisponibilidad parece ser debido a tres mecanismos principales: 1) el consumo de NO por la Hb libre, 2) los niveles deprimidos de L-arginina

(precursor del NO, en especial durante las CVO y en el STA) y 3) el consumo de NO por especies reactivas de O₂.⁴⁷

1. Consumo de NO por células basurero o carroñero “scavenger”

Debido a su excesiva fragilidad y falta de deformabilidad, los eritrocitos drepanocíticos cuentan con una vida media muy limitada (<20 días) y son eliminados de la circulación por el sistema fagocítico mononuclear (SFM), produciéndose así una anemia hemolítica crónica. Los drepanocitos que no son eliminados por el SFM se destruyen en los vasos sanguíneos, ocasionando que la Hb intraeritrocitaria sea liberada hacia el plasma.

En condiciones normales, los pocos eritrocitos que se lisan en los vasos sanguíneos liberan Hb hacia el plasma donde es degradada por células basurero (células scavengers) de Hb: la haptoglobina, el neopítopo CD163 y la hemopexina. La Hb libre se dimeriza y es atrapada por la proteína sérica haptoglobina. El complejo Hb-haptoglobina atrae a los monocitos/macrófagos circulantes mediante señales auto-inflamatorias, para posteriormente unirse con gran afinidad al receptor CD163 en la superficie de las células fagocíticas, iniciando la endocitosis y degradación del complejo mediante la enzima hemoxigenasa-1, seguida de la liberación de hierro, CO y biliverdina. La Hb también libera un grupo hem con un Fe³⁺ (hierro oxidado), el cual es atrapado por la hemopexina (glicoproteína del plasma) y degradado por los hepatocitos del hígado; el hierro oxidado derivado del grupo hem es directamente secuestrado e inactivado por la ferritina. Sin embargo, durante la Dc la hemólisis excesiva satura y reduce los sistemas basurero (sistemas scavenger) de la Hb, aumentando en el plasma las concentraciones de Hb y del grupo hem.^{1,47}

La Hb plasmática liberada de los drepanocitos hemolizados intravascularmente, reacciona estequiométricamente con el NO, limitando su biodisponibilidad y resultando en un consumo excesivo de éste; por consecuencia hay una reducción en la actividad de la guanilil ciclasa, una enzima requerida para la generación de la guanina monofosfato cíclico (cGMP), provocando con esto la disminución en la vasodilatación, en la activación y agregación plaquetaria y en la formación de coágulos, modificando la regulación del tono vascular y la promoción del sistema homeostático del órgano. La Hb plasmática y el

desdoblamiento del grupo hem también pueden activar directamente a las células endoteliales y promover la inflamación y coagulación.⁷¹

Se establece además que la bioactividad del NO se preserva gracias a limitaciones en las interacciones entre el NO y los eritrocitos normales. Estas barreras naturales incluyen: 1) la membrana eritrocitaria, 2) una capa libre de eritrocitos en los vasos sanguíneos inducida por el flujo laminar de sangre, 3) el citoesqueleto eritrocitario y 4) la compartimentación de la Hb dentro de los eritrocitos. Dichas barreras limitan la velocidad con que reacciona el NO y la Hb libre en aproximadamente de 600 a 800 veces. En contraste, la Hb libre resultante de la hemólisis intravascular en la Dc consume 1000 veces más rápido el NO, limitando drásticamente la biodisponibilidad del NO de la cual depende la homeostasis vascular debido a la afectación de estas barreras de separación y difusión, resultando en ineficientes células basurero de NO y en la disfunción endotelial.³¹

2. Niveles deprimidos de L-arginina (precursor del NO)

La L-arginina es un aminoácido de gran importancia que participa en la producción endógena del NO. La arginina es tomada del interior de las células, a través de un transportador catiónico de aminoácidos y es convertido en NO, por medio de la enzima NO sintasa. Alternativamente la arginina puede transformarse en ornitina (vía enzima arginasa) y convertirse en prolina y poliaminas. De igual forma la liberación patológica de la enzima arginasa en el plasma sanguíneo, así como en las células lisas parece contribuir a la disminución de la biodisponibilidad de NO, ya que reducen la cantidad de arginina en el plasma.⁴⁷ Un decremento en la relación de los niveles de arginina/ornitina⁴⁴ así como una velocidad hemolítica acelerada y altos niveles de prolina, se han asociado con el aumento en la actividad de la arginasa, la cuál es particularmente abundante en los eritrocitos jóvenes que predominan en pacientes drepanocíticos debido al rápido recambio en los eritrocitos de dichos pacientes.

La lactato deshidrogenasa (LDH) es un marcador de la liberación de la arginasa de los eritrocitos y por lo tanto marcador de al menos dos procesos vinculados biológicamente con el deterioro de la biodisponibilidad de NO: la destrucción acelerada de NO por la Hb libre y la disminución de la producción de NO debido al agotamiento de la arginina por la arginasa del plasma.⁴⁴

3. Consumo de NO por especies reactivas de O₂

Las especies reactivas de O₂ cumplen una importante función en varios procesos homeostáticos como intermediarios en reacciones de oxidación-reducción esenciales para la vida. La destrucción de microorganismos por fagocitosis, la síntesis de mediadores inflamatorios y la destoxicación constituyen algunos ejemplos relevantes. Las concentraciones bajas de especies reactivas de O₂ son beneficiosas e incluso indispensables, sin embargo altas cantidades resultan tóxicas ya que al oxidar biomoléculas las alteran y desencadenan trastornos en sus funciones. Los eritrocitos poseen un sistema de defensa complejo y eficiente, en el cual se incluye el sistema glutatión y enzimas como la superóxido dismutasa, la catalasa, la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (Glu-6PDH), la dinucleótido de nicotinamida y adenina o nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) y la metahemoglobina reductasa. En los eritrocitos SS la producción de cantidades excesivas de especies reactivas de O₂ es multifactorial, pero en gran medida se debe a la presencia de la Hb S inestable y la auto-oxidación espontánea del hierro en el grupo hem.

La isquemia tisular que se produce durante las CVO inicia un programa de isquemia-reperfusión que desempeña un papel de suma importancia. Cuando la oclusión es aliviada se produce un incremento en los niveles sanguíneos de O₂, así como la activación de procesos inflamatorios tisulares que aumentan la producción y liberación de las especies reactivas de O₂ las cuales eliminan el NO y proveen un mecanismo por el cual la biodisponibilidad del NO disminuye. El aumento de la adherencia de reticulocitos SS indica la activación y el daño del endotelio que contribuye a la VO. El daño de los radicales libres puede resultar en: (1) la peroxidación lipídica de los fosfolípidos de membrana mediante la producción espontánea de malonildialdehído (MDA), así como la depleción de fosfatidilserina y fosfatidil etanolamina asociadas a la producción excesiva de MDA, (2) la destrucción celular, (3) la activación del factor NF-κB que induce un aumento en la expresión de las moléculas de adhesión celular al endotelio, provocando un aumento en la migración de leucocitos hacia el área sub-endotelial y un incremento en la diapédesis[‡] y adhesión de monocitos causando más VO y (4) en presencia del vWf los eritrocitos SS interactúan con las células endoteliales y provocan un aumento de sustancias reactivas del ácido tiobarbitúrico.^{31,71}

[‡] Paso de elementos formes de la sangre (por ejemplo, leucocitos) a través de fenestraciones (ventanas) en los capilares para dirigirse al foco de infección sin que se produzca lesión estructural.

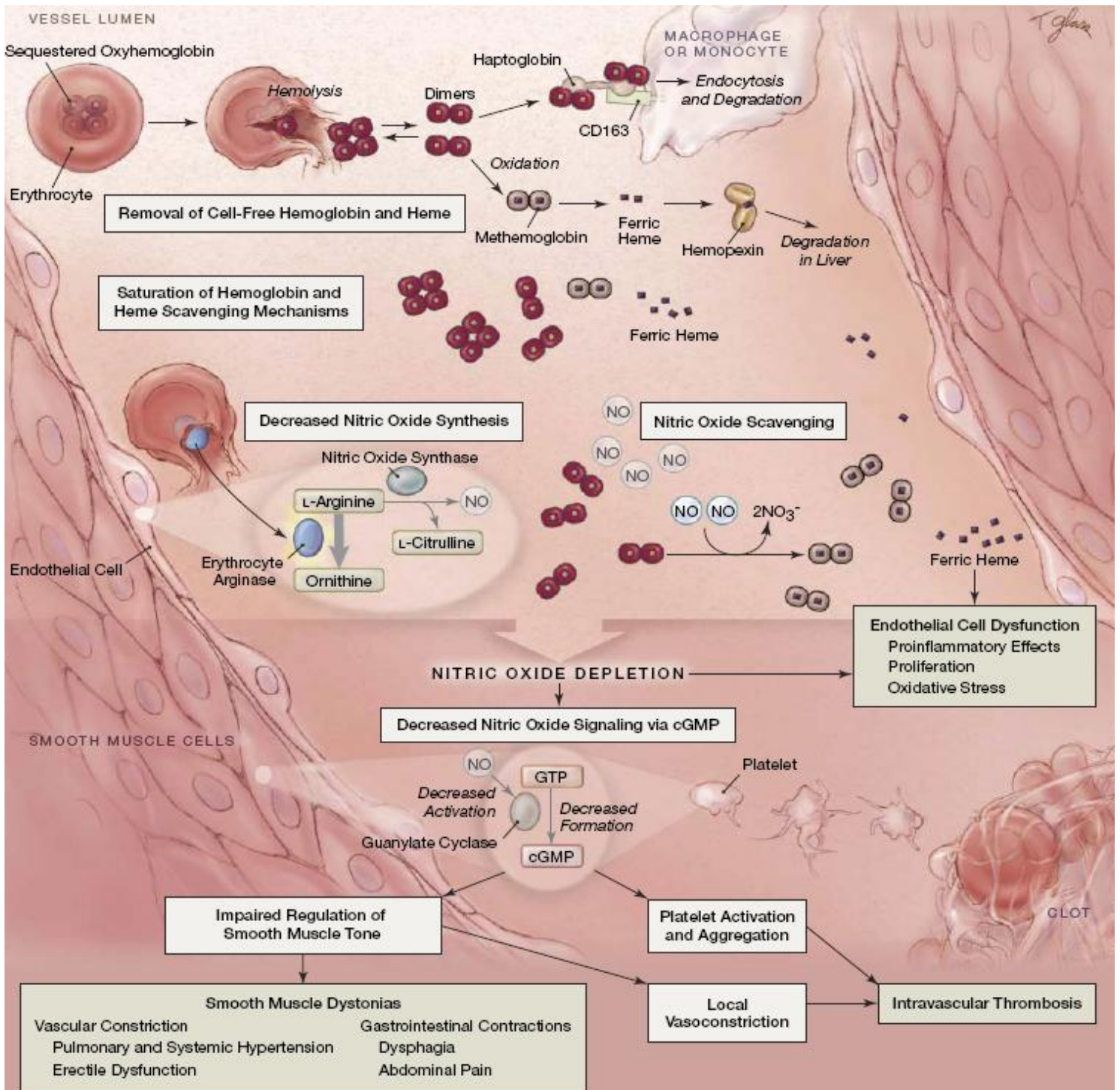


FIGURA 31. Durante la Dc la hemólisis excesiva satura y reduce el sistema de eliminación de la Hb, aumentando su concentración y la del grupo hem en el plasma, limitando la biodisponibilidad del NO por la reacción con la oxHb (NO scavenging) y el rompimiento del sustrato para la síntesis del NO (L-arginina) mediante la enzima eritrocítica arginasa, a pesar de los elevados niveles de NOS (decremento en la síntesis del NO). El agotamiento del NO resulta en un decremento en la activación de la guanilil ciclasa con la consecuente disminución de los niveles de cGMP afectando la regulación del tono muscular liso, incluyendo la hipertensión sistémica y pulmonar, disfunción eréctil, disfagia y dolor abdominal. La disminución en los niveles de cGMP puede llevar a la agregación y activación plaquetaria; así como a la promoción en la formación de coágulos. Rother (2005)

Además existen mecanismos adicionales que parecen producir altos niveles de especies reactivas de O_2 , en particular en pacientes con Dc, los cuales producen 2 veces más especies oxidativas como el peróxido de hidrógeno, el hidroxilo y los superóxidos impidiendo los mecanismos de defensa contra los radicales libres. Hay varias vías que potencialmente pueden producir cantidades clínicamente significativas de superóxido en los pacientes con Dc:

- En primer lugar, la actividad de la xantina-oxidasa, presente en grandes cantidades en las células endoteliales de los pacientes con Dc, el superóxido se produce por la degradación de ácido úrico.
- En segundo lugar, la NADPH-oxidasa está fuertemente implicada en la producción de superóxidos en los vasos sanguíneos cerebrales, con la consiguiente disfunción vascular.
- En tercer lugar, una vez que se produce el daño oxidativo en los eritrocitos, la Hb desnaturalizada y el Fe^{3+} interactúan con la membrana celular del eritrocito provocando la peroxidación lipídica, daño en la membrana e inactivación de las enzimas de la membrana. Los drepanocitos tienen un incremento en la oxidación de los lípidos de membrana y una mayor tendencia a la peroxidación lipídica, en comparación con los eritrocitos normales. Estas células después de hemolizarse, liberan Hb la cual consume NO.
- Por último, la menor disponibilidad de L-arginina como sustrato para la óxido nítrico sintasa (NOS), no solamente reduce la síntesis de NO sino también promueve la producción de especies reactivas de O_2 .

2.7.1.2 Crisis Dolorosas

Las crisis de dolor agudo (CDA) derivadas de una CVO son la causa más frecuente de ingreso de los pacientes con Dc. Las CDA son consecuencia del daño tisular que provocan las CVO y que ponen en marcha las señales nociceptivas. Este estímulo doloroso es modulado por fibras descendentes del cerebro vía endorfinas, serotonina y norepinefrina. Clínicamente hay que distinguir entre una CDA no complicada (dura

aproximadamente 10 días, Cuadro 8) y una CDA complicada, cuando se asocia a otras manifestaciones de la Dc derivadas de las CVO (por ejemplo, en el STA).²

CUADRO 8. FASES CLÍNICAS DE LA CRISIS DOLOROSA NO COMPLICADA			
FASE	DURACIÓN	CARACTERÍSTICAS	ESCALA CATEGÓRICA DE DOLOR
Prodrómica	-2 a 0 días	Parestesias, entumecimiento y dolores	Entre 0 y 2 (escala categórica)
Inicial	1 a 3 días	Problemas de ansiedad y miedo. Aumento en el número de eritrocitos densos, disminución de plaquetas y eritrocitos bicóncavos.	El dolor va incrementándose pasando de 2 a 10 en la escala categórica.
Estable	3 a 7 días	Se eleva la temperatura, los leucocitos, la proteína C reactiva y la sustancia amiloide A. Hacia el final de la fase, se elevan los reticulocitos, la LDH y creatinfosfocinasa y disminuye la Hb.	El dolor se mantiene en la parte más elevada de la escala categórica (meseta de dolor).
Resolución	Aparece a los 7 y se alarga a los 10 días.	Se recuperan las cifras hasta sus valores basales, se observa la desaparición de las células densas y de las células irreversiblemente falciformes.	El dolor va disminuyendo paulatinamente.

2.7.1.3 Crisis Aplásicas

En la Dc, la vida media eritrocitaria está acortada hasta aproximadamente unos 17 días, equilibrándose con un incremento en la producción de los mismos en la médula ósea, lo que genera un estado hemolítico crónico compensado. Este estado puede desequilibrarse en determinadas situaciones (principalmente en infecciones bacterianas o virales), ocasionando un descenso notable en el hematocrito, lo que se manifiesta como un aumento agudo o crónico de la anemia basal, que habitualmente es bien tolerada por estos pacientes. El nivel de anemia crónica tiene un cierto valor predictivo de algunos fenómenos habituales de esta enfermedad. Así, aquellos pacientes con anemia más intensa son más propensos a desarrollar infartos e ictus hemorrágicos y a tener disfunción glomerular y las embarazadas a tener hijos de bajo peso al nacer. Sin embargo, tienen menos tendencia a presentar STA, menos CD y superados los veinte años de edad, menor tasa de mortalidad.

Algunas causas de anemia (Cuadro 9) en estos pacientes son frecuentes en ellos y son las primeras a considerar, si bien no debemos olvidar otras que, actuando como en los enfermos sin hemoglobinopatía, pueden pasar inadvertidas y retrasar el diagnóstico de la causa que está empeorando la situación basal del paciente.

Estos procesos causales pueden presentarse a cualquier edad, aunque algunos son más frecuentes en la infancia y todos tendrán síntomas acompañantes que orientarán al diagnóstico de los mismos y su consiguiente tratamiento.

CUADRO 9. CAUSAS DE ANEMIA EN LA Dc

ANEMIZACIÓN AGUDA			
CAUSA	ORIGEN	CLÍNICA	TRATAMIENTO
Necrosis de médula ósea	Infartos medulares más o menos masivos, secundarios a crisis de falciformación.	<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre • Dolor óseo • Reticulocitopenia • Reacción leucoeritoblástica • Aspirado medular característico 	<ul style="list-style-type: none"> • Buena oxigenación • Analgesia • Transfusión
ANEMIZACIÓN CRÓNICA			
Producción de eritropoyetina inapropiadamente disminuida	Dificulta la compensación de la hemólisis.	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de la Hb con reticulocitopenia. • Deterioro de la función renal. • Disminución de los niveles de eritropoyetina. 	<ul style="list-style-type: none"> • Mantener la Hb a no más de 10 g/dL con transfusiones o eritropoyetina (EPO) exógena • Evitar que el hematocrito se eleve más de 1-2%
Carencia de vitaminas	Ferropenia: debido a pérdidas urinarias	<ul style="list-style-type: none"> • Microcitosis • Hierro sérico disminuido o no • Niveles ↓ ferritina (25-30 ng/ml) 	Suministro de multivitamínicos vía oral y en casos extremos vía intravenosa
	Deficiencias de ácido fólico: demanda aumentada de folato	<ul style="list-style-type: none"> • Incremento progresivo de la macrocitosis 	
Anemia de trastorno crónico	Alteraciones de la inmunidad secundarias a la autoesplenectomía y eritropoyesis ferropénica.	<ul style="list-style-type: none"> • Determinación de sideremia, tranferrina y ferritina (puede estar falsamente elevada) 	
Otras causas	<ul style="list-style-type: none"> • Centrales: infiltración tumoral, osteoesclerosis y fibrosis medular. Realizar estudio de médula ósea. • Periféricas: hemorragias, hematuria o trastornos digestivos debido a analgésicos gastroerosivos. • Reacciones hemolíticas transfusionales. 		

Las CA son la complicación hematológica más frecuente potencialmente fatal y la causa de anemia más común en los pacientes con Dc; son paradas transitorias de la eritropoyesis caracterizadas por una caída brusca de los niveles de Hb, de los reticulocitos y de los precursores eritroides medulares. La causa más frecuente en niños es la infección por parvovirus B19, pero en adultos suele asociarse a otros agentes tales como *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella* y virus de Epstein-Barr. El proceso puede venir precedido de un cuadro febril más o menos intenso, unos días antes, acompañado o no de exantema (megaloeritema), artralgias 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 mononucleósico. Es precisamente durante el proceso de aplasia cuando el individuo es contagioso y el cuadro suele resolverse transitoriamente entre 7 y 15 días coincidiendo con la aparición de anticuerpos.^{1,32,78}

El diagnóstico sindrómico se establece mediante punción de médula ósea, confirmando la desaparición de precursores eritroides y la presencia en ocasiones de proeritroblastos gigantes en la infección por parvovirus B19. El diagnóstico causal se confirmará por la demostración del ADN viral en el suero de los enfermos, que en esta fase está muy presente y la determinación de los anticuerpos IgM e IgG específicos para el parvovirus B19, que irán apareciendo a lo largo del proceso. Las otras causas referidas se demostrarán mediante los cultivos y pruebas serológicas específicas.^{32,78}

El número de reticulocitos durante la valoración de sujetos enfermos permite predecir las CA antes de que ocurra un descenso crítico de la Hb, en este caso puede ser benéfica la transfusión rápida de sangre para mantener normal la cifra de Hb del paciente. La deficiencia de ácido fólico también se ha considerado como causa de las CA, las cuales son realmente hipoplásicas desde el punto de vista funcional.^{26,89}

2.7.1.4 Crisis de Secuestro (CS)

El secuestro esplénico constituye una de las complicaciones agudas más graves de la Dc, con una frecuencia de entre el 7.5 y el 20% y una mortalidad de alrededor del 10%. Aunque se ha descrito a edades tan tempranas como cinco semanas, en la mayoría de los casos el primer episodio ocurre entre los tres meses y los cinco años, antes de producirse la atrofia del bazo y suele recurrir en la mitad de los casos que sobreviven al primer episodio. Sin embargo, en los pacientes tratados con HU puede ocurrir a edades más tardías, incluso en la edad adulta, aunque su frecuencia es menor (5%).^{32,78,89}

Las CS se caracterizan por una súbita hipertrofia del bazo e hígado debido a la acumulación de sangre en dichos órganos, lo que provoca que adquieran grandes proporciones (esplenomegalia progresiva y dolorosa), acompañándose de distensión abdominal y de un descenso brusco del hematocrito (10% o menos en término de horas) así como de la Hb (a menudo menos de 2 g/dL de su nivel basal), lo que provoca una exacerbación aguda de la anemia. A diferencia de las CA, el número de reticulocitos es elevado por lo que debe vigilarse cada cuatro horas a fin de poder practicar sin demora una transfusión en caso de necesidad. Puede ocurrir choque hipovolémico a causa de un estancamiento masivo de sangre en el bazo, suele producirse en aquellos pacientes cuyo bazo aún no está fibrótico, como en niños de cualquier edad (principalmente entre tres y

cinco años) o jóvenes con Hb tipo SS. El cuadro puede ser muy grave y generalmente es desencadenado por procesos infecciosos víricos o bacterianos. Se recomienda el rápido y eficaz tratamiento de la infección subyacente, que suele ser el factor causal de CS.^{32,78,89}

Desde un punto de vista clínico, se caracteriza por dolor abdominal repentino con náuseas y vómitos, debilidad, palidez, taquicardia, taquipnea y esplenomegalia. El paciente característico puede tener síndrome virásico concomitante y la exploración física revela pulso rápido, hipotensión y esplenomegalia masiva.⁸⁹ Es necesario reconocerlo rápidamente para administrar una transfusión sanguínea y preservar la vida. Tienden a recurrir, por lo que se recomienda la esplenectomía tras un episodio muy grave o repetido.¹

El diagnóstico debe hacerse rápido, porque el tratamiento puede ser urgente, centrándose en la corrección de la hipovolemia con reposición de líquidos y eritrocitos, además de las medidas de oxigenación y analgesia que se demanden. Posteriormente los eritrocitos almacenados en el bazo se remueven, la esplenomegalia revierte y el nivel de Hb sube más de lo esperable de acuerdo a la cantidad de eritrocitos transfundidos. Los criterios diagnósticos serían:

- Disminución de Hb o hematocrito de al menos un 20% del valor basal o 2 g/dL.
- Aumento brusco esplénico.
- Evidencia de reticulocitosis compensadora y trombocitopenia.

2.7.1.5 Crisis Hiperhemolíticas

Las CHH son las menos frecuentes y se caracterizan por la disminución de la vida media de los eritrocitos, lo cual acelera la destrucción de éstos en comparación con el estado estacionario; existiendo una anemia hipocrómica grave que a menudo puede descender a 1 millón de eritrocitos, esto se traduce en un descenso del hematocrito y de la Hb a pesar de que el número de reticulocitos aumenta.^{32,89} Los episodios son graves y están provocados por la destrucción de los eritrocitos del paciente y de los transfundidos por macrófagos activados. Dichas crisis suelen ser consecuencia de un trastorno hemolítico sobreañadido, como paludismo o hemólisis de origen medicamentoso, combinado con deficiencia de Glu-6PDH.⁸⁹ Su característica clínica es el aumento repentino de la coloración icterica de las escleróticas y palidez intensa, así mismo puede

presentarse con fiebre, síndrome anémico grave, hemoglobinuria y en los casos más graves, insuficiencia cardíaca como consecuencia de la anemia. Los pacientes suelen presentar dolor durante la crisis, lo que hace que esta complicación pueda confundirse con una CVO.

La Hb postransfusional puede bajar a niveles de hasta 3 g/dL, siempre por debajo de la Hb pretransfusional. Hay aumento de la LDH, hiperbilirrubinemia indirecta, haptoglobina indetectable, Hb libre en plasma y/o hemoglobinuria. Sin embargo, a diferencia de otras reacciones hemolíticas con las que podría confundirse, la cifra absoluta de reticulocitos está disminuida durante la crisis y se produce reticulocitosis con la recuperación de la Hb. El Coombs directo es con frecuencia negativo y no se encuentra ningún anticuerpo que explique la hemólisis. En pacientes politransfundidos puede observarse una forma retardada, en la que pueden detectarse uno o varios aloanticuerpos en el momento de la reacción. El Coombs directo puede ser positivo y podemos encontrar en el eluido un anticuerpo de especificidad concreta o una panaglutinina. Sin embargo, en estos casos la transfusión de sangre negativa para los antígenos implicados no evita la caída progresiva de la Hb. Las transfusiones pueden agravar el cuadro, empeorando la hemólisis e incluso precipitando la muerte del paciente. Debido a que otras enfermedades como la hepatitis y la litiasis biliar pueden causar ictericia, las CHH son difíciles de diagnosticar.^{32,78}

2.7.2 Cuadro Clínico no Hemático

Los sistemas que reducen la biodisponibilidad del NO han mostrado contribuir en la mortalidad y morbilidad clínica de los pacientes que sufren Dc, los cuales están en riesgo de sufrir síndrome disfuncional de hemólisis endotelial. Además de la hipertensión pulmonar y sistémica, los pacientes más graves con hemólisis tienden a desarrollar frecuentemente úlceras de piernas y priapismo. Otros síntomas potencialmente relacionados con el deterioro de la biodisponibilidad de NO pueden incluir disminución en la motilidad esofágica, dolor abdominal, disfunción renal, trombosis, ataques isquémicos, entre muchos otros más, los cuales están descritos en el cuadro 10. Cada uno de estos es regulado en parte por la vía del NO y esto es atractivo para especular que el deterioro de la biodisponibilidad de NO desempeña un papel de suma importancia en su desarrollo.

CUADRO 10. CUADRO CLÍNICO DE LOS PRINCIPALES SISTEMAS AFECTADOS EN LOS PACIENTES CON Dc.

SISTEMA OSTEOARTICULAR: Masa ósea disminuida provocada por fallo en el crecimiento y desarrollo, hipoxia o trauma local de la placa de crecimiento y compresión de los cuerpos vertebrales osteoprotéicos

PATOLOGÍA		CAUSA / SINTOMATOLOGÍA	HALLAZGOS CLÍNICOS / DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
	CRECIMIENTO	Peso normal al nacer, posteriormente se presenta un retraso de la talla, el peso corporal y de la pubertad; la menarquía se encuentra retardada, así como caracteres sexuales secundarios. El desarrollo ocurre después de lo normal y posiblemente con una magnitud menor a la esperada.	Disfunciones Hormonales <ul style="list-style-type: none"> • ↓ [sérica] del Factor de crecimiento insulínico tipo 1 y de su proteína transportadora IGFBP 3 • Alteraciones en las determinaciones de: hormona foliculo estimulante, luteinizante, estimulante de la tiroides y prolactina. 	Planes de Alimentación que incluyan la ingesta de oligoelementos, zinc, hierro, magnesio, vitamina A, C, E y ácido fólico, entre otros.
			Deficiencias Nutricionales <ul style="list-style-type: none"> • Elevado gasto energético basal y recambio proteico. • Pobre estado nutricional. 	
	DACTILITIS (SÍNDROME MANO-PIE)	Fenómeno limitado que ocurre en los huesos tubulares de las extremidades superiores e inferiores de niños (6 meses a 3 años) por VO agudas. Primera manifestación clínica de la enfermedad.	<ul style="list-style-type: none"> • Manos y/o pies hinchados, acompañados de dolor agudo, tumefacción edematosa, calor cutáneo y fiebre. • Histopatología • Radiografía 	Analgesia e hidratación. Curación entre una y tres semanas
HIPERPLASIA DE LA MO	DEFORMIDADES ÓSEAS	La anemia hemolítica crónica provoca hiperplasia eritroide asociada a una osteopenia, con proliferación celular en los espacios medulares debido a la preservación de médula roja.	<ul style="list-style-type: none"> • Bóveda craneal: proliferación ósea subperióstica que forma múltiples espículas perpendiculares a la tabla interna, dando la imagen radiológica de cráneo en cepillo. • Proyecciones hacia delante de los incisivos superiores (gnatopatía drepanocítica), malaoclusión dental. • Vértebras: fracturas por compresión y deformidad cifótica de la columna. • Huesos Largos: ensanchamiento medular, adelgazamiento cortical e hipertransparencia ósea. 	
EVENTOS VASO-OCLUSIVOS	INFARTOS ÓSEOS	Causados por la congestión celular de la médula, lo cual impide el flujo sanguíneo, ↑ la estasis y la hipoxia en los sinusoides de los espacios medulares. Aumento de sensibilidad, calor, tumefacción y limitación de movilidad. Paciente afebril.	<ul style="list-style-type: none"> • Hemocultivos y hemogramas hasta un diagnóstico estable. • Radiografías • Tomografía computarizada • Resonancia Magnética Nuclear (RMN) 	Tratamiento de apoyo: analgésicos, hidratación y antibióticos
	OSTEONECROSIS	Resultado de un aumento de la presión intramedular, que ↓ el flujo sanguíneo de las cabezas de los huesos largos. Trombosis de los vasos endarteriales. Afecta generalmente la cabeza del fémur o el húmero.	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor • Radiografías • RMN • Gammagrafía 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfoque no quirúrgico: Observación, analgésicos y limitar el peso que soporta la articulación • Enfoque quirúrgico: Reconstrucción articular, descompresión del núcleo epifisiario, injerto óseo e injerto óseo vascularizado, estimulación eléctrica y osteotomía.
INFECCIONES	OSTEOMIELITIS	Los huesos previamente infartados proporcionan un ambiente adecuado para la infección bacteriana principalmente por: <i>Salmonella typhimurium</i> , <i>S. enteritidis</i> , <i>S. choleraesuis</i> , <i>S. paratyphi B</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> y enterobacterias gramnegativas.	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad dolorosa intensa, aumento de temperatura local y tumefacción. Fiebre con escalofríos, ↑ de leucocitos con desviación a la izquierda y de la VGS. • Hemocultivos y Cultivos • Radiografía y ecografía • Resonancia Magnética (RM) y Tomografía Axial Computarizada (TAC) 	<ul style="list-style-type: none"> • Antibióticos con actividad frente <i>Salmonella</i> y <i>S. aureus</i> (cloxacilina + cefotaxima o clindamicina) • Drenaje quirúrgico • Descarga del peso corporal.

INFECCIONES	ARTRITIS SÉPTICA	Se produce por diseminación bacteriana o directamente de un foco de osteomielitis adyacente. Germen causal más frecuente es <i>S. pneumoniae</i> . Principales localizaciones: cadera, hombro y tobillo.	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor intenso de comienzo agudo, sensibilidad, tumefacción articular con derrame sinovial, fiebre y movilidad limitada. • Leucocitosis con desviación a la izquierda • ↑ Volumen de sedimentación globular. • Aspiración de líquido sinovial (> 5,000 células/mm³) 	<ul style="list-style-type: none"> • Drenaje quirúrgico • Antibióticos intravenosos • Inmovilización de la articulación
	SISTEMA RENAL: Los fenómenos VO son el principal mecanismo patogénico			
PATOLOGÍA		CAUSA / SINTOMATOLOGÍA	HALLAZGOS CLÍNICOS / DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
HEMATURIA		Manifestación más frecuente en la Dc. Es consecuencia de la falciformación eritroide en la médula renal combinada con obstrucción vascular y extravasación de eritrocitos.	<ul style="list-style-type: none"> • Hematuria macroscópica (persistente tras una micción) o microscópica. • Disconfort en un lado, sugiere la laterización del sangrado. 	<ul style="list-style-type: none"> • Reposo en cama • Hidratación y uso de diuréticos del ASA • Uso de vasopresina y ε-aminocaproico • Alcalinización • Uso de Localización arteriográfica y embolización • HU + antioxidantes (ácido ascórbico)
NECROSIS PAPILAR RENAL		Los cambios en la médula renal afectan a la médula interna y a las papilas resultando en disfunción de los túbulos colectores de las nefronas yuxtamedulares.	<ul style="list-style-type: none"> • Ecografía renal • Evitar urografías intravenosas. • Casos dudosos utilizar TAC helicoidal 	<ul style="list-style-type: none"> • Restricción en el uso de β-bloqueantes, inhibidores de la ciclooxigenasa-2 y de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o sobrecarga de volumen. • Evitar los nefrotóxicos.
ALTERACIONES DE LA NEFRONA DISTAL	HIPOSTENURIA	Alteración de los mecanismos de contracorriente medular, impidiendo la reabsorción de agua libre y conduciendo a la congestión medular.	<ul style="list-style-type: none"> • Osmolaridad máxima urinaria de 400 a 450 mOsm/kg tras 8 a 10 horas de sed. • No responden a vasopresina 	<ul style="list-style-type: none"> • Restricción en el uso de β-bloqueantes, inhibidores de la ciclooxigenasa-2 y de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o sobrecarga de volumen. • Evitar los nefrotóxicos.
	ACIDOSIS TUBULAR DISTAL	El daño de la vascularización medular renal y la hipoxia comprometen el aporte energético que mantiene el gradiente electroquímico y de hidrogeniones en los túbulos colectores.	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrecarga con cloruro de amonio, que conseguirá una acidificación urinaria disminuida pH 5.8 	
FUNCIÓN TUBULAR PROXIMAL SUPRANORMAL		Liberación de prostaglandinas estimulada por la isquemia en la médula renal. Reabsorción ↑ de sodio y una ↓ de su excreción urinaria.	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ de la reabsorción proximal de fosfato, ↑ secreción de ácido úrico, ↓ niveles de creatinina sérica, ↑ en la reabsorción de β2-microglobulina • Técnicas angiográficas 	Mismo tratamiento que en los casos de hipostenuria y acidosis tubular distal
GLOMERULOPATÍA DREPANOCÍTICA		<ul style="list-style-type: none"> • Hiperfiltración o aumento de la filtración glomerular y fracción de filtración disminuida • Hipertrofia glomerular • Glomeruloesclerosis segmentaria y focal No son necesariamente secuenciales, en las tres condiciones pueden actuar factores de crecimiento y citocinas inflamatorias.	<ul style="list-style-type: none"> • Cociente albúmina / creatinina • Determinación de cistatina C plasmática • Medición de la filtración glomerular mediante estudios isotópicos. • Realizarse pruebas para el virus de hepatitis y VIH • Biopsia renal en caso de síndrome nefrótico o enfermedad renal progresiva. 	<ul style="list-style-type: none"> • Bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona • Fármacos IECA • Monitoreo de los niveles de potasio • HU
FRACASO RENAL AGUDO		El factor precipitante más frecuente es la depleción del volumen, así como el uso de antiinflamatorios no esteroideos	<ul style="list-style-type: none"> • Se asocia con infecciones, rabdomiolisis y anemia. • Puede ocurrir por necrosis papilar o hematuria macroscópica. 	La mayoría de los pacientes sobreviven y recuperan la función renal

HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA	Debido a la obstrucción de los vasa recta y la isquemia reiterada en la médula renal, involucrados en la hipostenuria, así como el menor índice de masa corporal y menor rigidez arterial descrito en estos pacientes.	<ul style="list-style-type: none"> Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo Aumentos leves de presión arterial pulmonar 	<ul style="list-style-type: none"> Instaurar tratamiento antihipertensivo en la categoría de prehipertensión Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona
CARCINOMA MEDULAR RENAL	Se sugiere una predisposición genética, la hipoxia medular en la Dc puede promover su desarrollo.	<ul style="list-style-type: none"> Hematuria macroscópica, dolor lumbar y masa abdominal y/o síndrome constitucional. 	<ul style="list-style-type: none"> Metástasis, por lo que la extirpación del tumor no es curativa.
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADA	Secundaria a la glomerulopatía falciforme, en el caso de la enfermedad renal crónica terminal con nefropatía falciforme avanzada el tratamiento implica diálisis y trasplante	<ul style="list-style-type: none"> Suele ser multifactorial, por disminución de la eritropoyesis y hemólisis, pero también es muy frecuente un componente ferropénico por pérdidas gastrointestinales. 	<ul style="list-style-type: none"> Transfusiones Eritropoyetina humana recombinante, sola o en combinación con HU.

SISTEMA GENITAL: La principal repercusión clínica sucede en los varones

PATOLOGÍA	CAUSA / SINTOMATOLOGÍA	HALLAZGOS CLÍNICOS / DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
PRIAPISMO	<p>Falciformación de los eritrocitos en los sinusoides del espacio cavernoso provocando ausencia del flujo sanguíneo, seguido de una reacción inflamatoria con fibrosis de las trabéculas espongiiformes. Se produce por un desequilibrio entre los mecanismos de vasoconstricción y vasodilatación en el pene. Se caracteriza por hipoxia, hipercapnia y acidosis.</p> <p>Sintomatología</p> <ul style="list-style-type: none"> Sucede con mayor frecuencia durante el sueño de dos maneras: (1) Episodios intermitentes: 2-4 horas y son recurrentes y (2) Episodios graves: más de 4 horas y pueden producir impotencia. Erección dolorosa y máxima rigidez 	<ul style="list-style-type: none"> Historia Clínica Examen físico Cuadro hemático, recuento plaquetario y de reticulocitos. Uroanálisis Antígeno prostático específico Evaluación del estado del flujo sanguíneo corporal por aspiración de la sangre cavernosa ó ultrasonido Dúplex Doppler 	<ul style="list-style-type: none"> Episodio agudo: Analgésico (mórficos), hidratación y alcalinización. Aspiración y drenaje de los cuerpos cavernosos. Empleo de etilefrina, fenilefrina y epinefrina. Exanguinotransfusión y tratamiento quirúrgico (Tec. Winter) Prevención: Disminución de niveles de testosterona: antiandrógenos (acetato de ciproterona). Aumento del tono muscular de los cuerpos cavernosos: agonistas α y β-adrenérgicos. Exanguinotransfusión e HU

SISTEMA HEPATOBILIAR: Alteraciones en los parámetros de las funciones hepáticas frecuentes.

PATOLOGÍA		CAUSA / SINTOMATOLOGÍA	HALLAZGOS CLÍNICOS / DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
RELACIÓN CON LA FALCIFORMACIÓN	CRISIS HEPÁTICA AGUDA	Se produce por isquemia provocada por la obstrucción sinusoidal. Ocurre en el 10% de los pacientes con CVO. Se presenta con dolor en el hipocondrio derecho (HCD), fiebre, hepatomegalia e ictericia, hipertransaminasemia moderada.	<ul style="list-style-type: none"> Biopsia hepática TAC Descenso de las enzimas hepáticas Test serológicos Angiografía 	<ul style="list-style-type: none"> Tratamiento conservador: hidratación intravenosa y analgesia. Se resuelve entre 3 y 14 días
	SECUESTRO HEPÁTICO	Complicación poco frecuente de las CVO. Se presenta secuestro agudo de eritrocitos, anemia grave, shock e incluso la muerte. Se caracteriza por dolor en el HCD, hepatomegalia y disminución de Hb y hematocrito.	<ul style="list-style-type: none"> Hígado de contorno liso y consistencia blanda Bilirrubina > 24 mg/ml, con predominio de la fracción conjugada Fosfatasa alcalina (FA) alta (hasta 650 IU/l) Ecografía y TAC Biopsia hepática 	<ul style="list-style-type: none"> Actuación rápida y agresiva con restauración de la volemia y del nivel de Hb. Transfusión ó exanguinotransfusión

RELACIÓN CON LA FALCIFORMACIÓN	COLESTASIS (Detención del flujo de bilis hacia el duodeno)	Consecuencia de una falciformación dentro de los sinusoides, provocando isquemia hepática. La hipoxia provoca balonización de los hepatocitos y colestiasis intracanalicular. Se presenta con dolor en HCD, fiebre, náuseas, vómitos, tendencia a hepatomegalia y leucocitosis, ictericia de mayor magnitud.	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ de la bilirrubina conjugada que excede el 50% • ALT (34 a 3,000 UI/ml), AST (100 a 6,600 UI/ml) y FA (50 a 900 IU/ml) • Fallo hepático: alargamiento de tiempo de protrombina, tromboplastina, hipofibrinogenemia, trombocitopenia y acidosis láctica 	<ul style="list-style-type: none"> • Exanguinotransfusión, • Plasmaféresis con plasma fresco congelado • Transfusión de plaquetas 	
	RELACIÓN CON FACTORES COEXISTENTES	COLELITIASIS (Formación de cálculos biliares) Y BARRO BILIAR	La hemólisis crónica, con aumento de la producción de bilirrubina, aumenta la incidencia de los cálculos biliares. La obstrucción del conducto biliar es con frecuencia incompleta, pero produce igualmente los cambios característicos de la coledocistitis. Los cálculos biliares pueden producir pancreatitis.	<ul style="list-style-type: none"> • El cuadro clínico puede ser indistinguible de los cuadros del síndrome del cuadrante superior derecho. • Diferenciar entre un cólico biliar complicado o no y de una crisis aguda drepanocítica • En pacientes muy sintomáticos considerar colecistectomía electiva 	<ul style="list-style-type: none"> • Colecistectomía por laparoscopia • Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica intraoperatoria. • Ultrasonografía del barro biliar • Ecografía cada 12-24 meses
		COLECISTITIS AGUDA	Se presenta con fiebre, vómito y dolor abdominal	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluación clínica • Ecografía • Gammagrafía 	<ul style="list-style-type: none"> • Antibióticos • Cuidados de soporte
		HEMOSIDEROSIS Y HEMOCROMATOSIS	El aumento del depósito férrico ocurre dentro de las células reticuloendoteliales del hígado, incluyendo células de Kupffer,	<ul style="list-style-type: none"> • Niveles de ferritina • Depósitos de hierro hepático (con RM) • Elastografía 	<ul style="list-style-type: none"> • Quelantes de hierro • Desferrioxamina subcutánea
HEPATITIS VIRALES		La prevalencia está aumentada con respecto a la población general debido a múltiples transfusiones. Además de ser una población de riesgo, pueden presentar una evolución más grave.	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis A • Hepatitis B • Hepatitis C 	<ul style="list-style-type: none"> • Vacunación de hepatitis A y B. • Contraindicación para el uso de rivotril en el tratamiento de la hepatitis C crónica. 	
SISTEMA CARDIOVASCULAR: Capacidad reducida para transportar O₂, incremento en el gasto cardíaco para mantener el consumo de oxígeno					
PATOLOGÍA	CAUSA / SINTOMATOLOGÍA	HALLAZGOS CLÍNICOS / DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO		
CARDIOMEGALIA	Secundaria a anemia crónica y gasto cardíaco aumentado. Se presenta con disnea de esfuerzo, astenia, palpitaciones y dolor torácico. Capacidad para hacer ejercicio disminuida.	<ul style="list-style-type: none"> • Radiografía de tórax • Electrocardiograma • Ecocardiograma 			
INSUFICIENCIA CARDIACA	Predisposición por la pérdida de reserva cardíaca dependiente de la edad, añadiendo la sobrecarga crónica de volumen, la transfusión, la disminución en la capacidad para transportar O ₂ y la hipertensión.	<ul style="list-style-type: none"> • Se caracteriza por disnea de esfuerzo o de reposo o la astenia, signos de retención hídrica como congestión pulmonar o edemas y la evidencia objetiva de anomalía estructural o funcional cardíaca. • Diagnóstico complejo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Utilizar con prudencia los diuréticos. • IECA • Cuidar la concentración de Hb mediante transfusión y/o HU. 		

INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO (IAM)	Causados por la complicación y trombosis de una placa de ateroma en la arteria coronaria. La anemia y la hipoxia pueden llevar a IAM debido a una reducción en la oxigenación y a anomalías en la microvasculatura miocárdica. Dolor torácico frecuente.	<ul style="list-style-type: none"> • Elevación de los marcadores de necrosis miocárdica (troponina-I) • Electrocardiogramas • Ecocardiograma • Estudios isotópicos cardiacos • Ergometría • TAC multicorte y RM cardiacas 	<ul style="list-style-type: none"> • Hidratación y oxigenación • Transfusión o recambio de concentrados de eritrocitos • Heparina, aspirina, clopidogrel, IECA, betabloqueantes y nitroglicerina. • Monitorización electrocardiográfica
SOPLOS CARDIACOS	Soplos sistólicos funcionales por la anemia. Tensiones arteriales más bajas que los individuos sanos, pero las tensiones más altas se asocian con mayor riesgo de infartos cerebrales.	<ul style="list-style-type: none"> • Ecocardiograma 	Es importante la toma de la tensión arterial
MIOCARDIOPATÍA	Provocada por sobrecarga de hierro. Es poco frecuente, pero puede existir sobre todo en pacientes politransfundidos.	<ul style="list-style-type: none"> • RM 	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamientos quelantes de hierro

SISTEMA PULMONAR

PATOLOGÍA		CAUSA / SINTOMATOLOGÍA	HALLAZGOS CLÍNICOS / DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
COMPLICACIONES AGUDAS	ASMA BRONQUIAL	Aproximadamente un 60 % de los pacientes presentan hiperreactividad bronquial, fundamentalmente al frío alteraciones obstructivas pulmonares. La patogenia de esta hiperreactividad y la relación con el STA y la Enfermedad pulmonar crónica es desconocida.	<ul style="list-style-type: none"> • Entre el 30 y el 40% manifiestan signos y síntomas de enfermedad obstructiva crónica, la mitad de ellos de características mixtas (patrón obstructivo y restrictivo) y el resto alteraciones restrictivas de la función pulmonar. 	La administración rutinaria de broncodilatadores no está indicada dado que no existen datos que evidencien un beneficio a largo plazo.
	NEUMONÍA	Afectación causada principalmente por <i>S. pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> y organismos de <i>Salmonella</i> . Las manifestaciones clínicas son tos y fiebre.	<ul style="list-style-type: none"> • Radiografías de tórax • Exudado de esputo • Antibiograma 	Antibióticos de amplio espectro
	SÍNDROME TORÁCICO AGUDO (Causa aguda más importante de muerte y segunda de ingreso hospitalario)	Complicación pulmonar producida por causas heterogéneas como las infecciones bacterianas (<i>S.pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> organismos de <i>Klebsiella</i>) ó víricas, la VO de las arteriolas pulmonares, los infartos costales, el tromboembolismo venoso, hipoventilación secundaria al dolor y/o infartos costales, uso excesivo de narcóticos y el embolismo graso pulmonar.	<ul style="list-style-type: none"> • Infiltrados en la radiografía de tórax <p style="text-align: center;">Sintomatología</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre (80%) • Dolor en el pecho (50%) • Dolor costal (25%) • Tos (75%) y expectoración • Disnea (35%) • Taquipnea (2-45%) • Crepitantes (60%) • Hipoxemia y auscultación normal (35%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxis infecciosa: penicilina/ vacunación • Profilaxis vs la VO: HU • Tratamiento inicial: mejorar la oxigenación • Antibiótico: cefalosporinas/macrólidos • Tratamiento del dolor • Hidratación • Uso de incentivadores respiratorios • Casos extremos usar transfusión • Tratamientos novedosos: dexametasona, NO, surfactantes no iónicos

COMPLICACIONES CRÓNICAS	ENFERMEDAD PULMONAR CRÓNICA	Dada por episodios recurrentes de infarto e infección. Se presenta en edades avanzadas y se caracteriza por alteraciones moderadas-graves de la función pulmonar, afectación obstructiva, afectación restrictiva, alteraciones de la difusión e hipoxemia.	<ul style="list-style-type: none"> • Radiografías: patrón intersticial. 	<ul style="list-style-type: none"> • Riesgo de evolución hacia hipertensión pulmonar.
	HIPERTENSIÓN PULMONAR CRÓNICA (HTP)	Repetición mecánica en la velocidad de reacción de la válvula tricúspide ≥ 2.5 m/s. Factores de riesgo: priapismo, enfermedad renal, tromboembolismo crónico, trombosis <i>in situ</i> , asplenia, fibrosis pulmonar, cirrosis hepática secundaria a una sobrecarga de hierro, hepatitis C e inducción de hipoxia mediante factor 1 α , así mismo los marcadores de hemólisis acelerada durante el estado de equilibrio, incluidos los niveles bajos de Hb y de LDH elevados.	<ul style="list-style-type: none"> • Ecocardiografía: proporciona información no invasiva para la medición de la presión sistólica de la arteria pulmonar, de la función valvular y ventricular. • Angiografía pulmonar 	<p>Leve (velocidad reacción 2.5-2.9 m/s)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administración de O₂, HU, soporte transfusional, quelantes de Fe y tratamientos de factores de riesgo de la HTP. <p>Moderada-grave (vel. reacción > 3 m/s)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cateterismo cardíaco, anticoagulación crónica, vasodilatadores, uso de arginina y de diuréticos.
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: En este sistema se presentan las mayores complicaciones de la enfermedad, anomalías asociadas con alteraciones de las funciones cognitivas, efectos del aprendizaje y comportamiento.				
	PATOLOGÍA	CAUSA / SINTOMATOLOGÍA	HALLAZGOS CLÍNICOS / DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
NIÑOS	ACCIDENTE CEREBROVASCULAR AGUDO (ACVA): La forma de presentación más frecuente (80%) es el daño isquémico	Es la oclusión de los grandes vasos en el polígono de Willis. En la patogenia de la enfermedad, además de la polimerización de la Hb S, se han identificado diversas alteraciones que afectan a la relación entre eritrocitos y células endoteliales, así como anomalías en el metabolismo del NO. Los síntomas de presentación comunes son la hemiparesia, la afasia o disfasia, las convulsiones, la monoparesia, la cefalea intensa, la parálisis de pares craneales, el estupor y el coma.	<ul style="list-style-type: none"> • TAC sin contraste • Resonancia Magnética Nuclear • Angio-RMN • Tomografía por emisión de positrones (PET) • Ultrasonografía transcraneal mediante doppler • Estudio de trombofilia 	<ul style="list-style-type: none"> • Medidas generales: estabilizar signos vitales, monitorear función cardíaca y respiratoria, hidratación, tratar la hipertermia e hipotensión arterial, evitar hipoglucemia e hipoxemia. • Terapia transfusional • Tratamiento con hidroxiurea • Trasplante de prog. hematopoyéticos
	<ul style="list-style-type: none"> • ACCIDENTE ISQUÉMICO TRANSITORIO: El evento isquémico se resuelve en menos de 24 horas, sin secuelas. Los accidentes isquémicos transitorios son fuertes predictores de AVCA por lo que los pacientes afectados deben recibir tratamiento preventivo. La forma hemorrágica, menos frecuente, se asocia a mayor tasa de mortalidad. • INFARTO SILENTE: Daño cerebral objetivado en la RNM/TAC, sin clínica evidente, aunque recientemente se ha demostrado que se asocia a un mayor riesgo de aparición de AVCA. 			
ADULTOS	INFARTO CEREBRAL	Predominio de hemorragia en relación con el infarto cerebral. Se debe valorar en cada caso si conviene tratarlo como al niño drepanocítico o como al resto de los pacientes adultos.	<ul style="list-style-type: none"> • TAC sin contraste • RMN • Angio-RMN • PET • Ultrasonografía transcraneal mediante doppler • Estudio de trombofilia 	<ul style="list-style-type: none"> • Activador tisular del plasminógeno recombinante, después de administrarlo no usar heparina ni antiagregantes plaquetarios durante las primeras 24 horas. • Hemorragias: factores de la coagulación y transfusión de plaquetas. • Prevención: antiagregantes plaquetarios o cumarínicos.

ADULTOS	<p>HEMORRAGIA CEREBRAL</p>	<p>Complicación común con un riesgo de 25 a 30% y un pico de incidencia a los 7 años de edad. El menor riesgo de derrame cerebral isquémico ocurre en la tercer década de la vida, un momento en que el riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico es el más alto. Parece implicar una combinación de grandes vasopatías, arteriopatías y enfermedades trombóticas.</p>	<p>Doppler transcraneal</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Utilizar transfusiones profilácticas con una alta velocidad de flujo. • Administrar nimodipino en los pacientes con hemorragia subaracnoidea
	<p>SISTEMA OCULAR: Las primeras fases de las lesiones oculares no provocan clínica, revisar periódicamente los ojos a partir de la adolescencia.</p>			
<p>LESIONES NO PROLIFERATIVAS (Generalmente no causan problemas visuales ni requieren tratamiento)</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Lesiones vasculares conjuntivales: se aprecian en la conjuntiva en forma de fragmentos vasculares aislados “en forma de coma”. Se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y desaparecen con la vasodilatación, el calor (al explorar con una linterna), tras una transfusión o al inhalar O₂. No provocan molestias al paciente. • Atrofia de iris: por procesos de isquemia sectoriales. • Hemorragias retinianas color salmón: lesiones bien definidas, de hasta 2 mm, en periferia media. Se cree que se deben a rotura de las paredes vasculares de los vasos retinianos, tras episodios repetidos de isquemia. • Manchas iridescentes. Tras la resolución de las hemorragias color salmón, la retina puede parecer totalmente normal. Otras veces quedan como secuelas unos hoyuelos, ocupados por gránulos refringentes amarillentos, que corresponden a macrófagos cargados de hemosiderina. Están presentes en el 13-33% de los pacientes. • Manchas solares negras en retina. Son manchas negras en la retina, de 0,5-2 mm. Representan la hiperplasia del epitelio pigmentario de la retina en respuesta a fenómenos hemorrágicos previos. Las presentan el 20-40% de los pacientes. • Estrías angioides. Son estrías pigmentadas en el polo posterior, causadas por anomalías de la membrana de Bruch. Generalmente no ocasionan problemas, pero puede producirse neovascularización subretiniana, sangrado macular y, con ello, pérdida de visión. • Signo de depresión macular. La oclusión arteriolar de la mácula puede producir un adelgazamiento de la retina interna, provocando una depresión o concavidad de la mácula, conocida como signo de depresión macular. Puede acompañarse o no de pérdida de agudeza visual. • Retinopatía no proliferativa. Se produce principalmente en la retina periférica. Presente en el 32-47% de los casos. Se produce una interrupción brusca de la circulación vascular y se forman arcadas vasculares anómalas en forma de rizados o abanicos. A diferencia de la retinopatía proliferante, estos vasos no presentan hiperfluorescencia durante la angiografía fluoresceínica. Se ven también vasos retinianos obstruidos como “hilos de plata”. 		
<p>LESIONES PROLIFERATIVAS</p>	<p>RETINOPATÍA PROLIFERATIVA</p>	<p>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 (neovasos), que sangran con facilidad dentro de la cavidad vítrea. El sangrado predispone a: Proliferación fibrovascular → Tracción vítrea → Desprendimiento de retina → Pérdida visual</p>	<p>Clásicamente se distinguen cinco etapas (clasificación de Goldberg).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Etapa I: oclusión vascular periférica. • Etapa II: remodelación vascular con anastomosis arteriovenosas. • Etapa III: neovascularización periférica. • Etapa IV: hemorragia vítrea. • Etapa V: desprendimiento de retina. 	<p>La retinopatía proliferativa se trata preventivamente mediante láser/crioterapia, aunque cada caso debe ser individualizado.</p>
<p>Cantalejo (2005), Carro (2005), Cervera (2007), Espinosa (2001), García Peralta (1999), Guía de manejo de las enfermedades falciformes (2209), J. Stuart (1999), Kato (2006), Mukisi (2009), Sickle Cell Research for Treatment and Cure (2002), Villalba (2005),</p>				

2.8 Diagnóstico

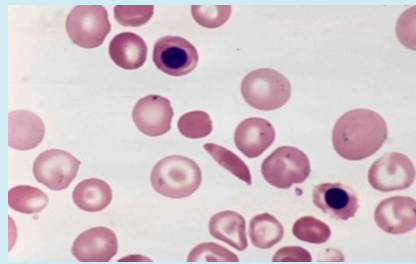
Uno de los factores que más ha contribuido al progreso de los métodos para la rápida detección y diagnóstico de las hemoglobinopatías, ha sido el impacto de la migración sobre la mayoría de los países. Conjuntamente ha aumentado el impulso hacia los estudios encaminados a su detección precoz y consejo genético.⁹⁴

Dentro de las anemias poco comunes, las que cursan con hemólisis son quizá las mejor conocidas porque prácticamente siempre plantean la necesidad de establecer el diagnóstico diferencial entre el mecanismo adquirido y el congénito; la Dc no es la excepción dentro de los trastornos hemolíticos y existen diversos métodos por los cuales realizar el diagnóstico oportuno y eficaz del trastorno, basándose principalmente en la identificación de la Hb S. En su estado homocigoto, el cuadro clínico orienta a su diagnóstico, lo mismo que la biometría hemática, el frotis de sangre periférica y algunos otros parámetros clínicos. (Cuadro 11).²²

Sin embargo, el portador AS puede no ser diagnosticado hasta que se realicen otras pruebas de laboratorio complementarias a las pruebas presuntivas, que permiten la detección específica y oportuna del rasgo drepanocítico ó de la Dc, los cuales podían pasar fácilmente desapercibidos.

Existen algunas técnicas de diagnóstico que aunque son sencillas, siguen siendo útiles y ampliamente utilizadas por los laboratorios para el diagnóstico de la Dc. Entre dichas pruebas se encuentran aquellas que provocan el fenómeno drepanocítico (*sickling*) *in vitro*, mediante diversas técnicas; sin embargo algunas Hbs raras, como la C (Harlem), pueden producir un fenómeno de Dc y dar resultados falsos-positivos a las pruebas *in vitro*. Por lo tanto es necesario confirmar estas pruebas mediante la electroforesis de Hb tanto en medios alcalinos (acetato de celulosa) como en medios ácidos (agar citrato) o en su defecto utilizando la variante del isoelectroenfoque (IEF) (Cuadro 12).²²

CUADRO 11. PRUEBAS PRESUNTIVAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA Dc

MÉTODO		HALLAZGOS	
Biometría Hemática		<ul style="list-style-type: none"> • Recuento de eritrocitos • Concentración de Hb (6-8 g/dl) • Hematocrito (22-23%) • Reticulocitos (500,000/mm³) 	<ul style="list-style-type: none"> • Volumen corpuscular medio macrocítico • Volumen globular medio < 75fl) • Concentración globular media de Hb
Extensión de Sangre (Frotis Sanguíneo)			<ul style="list-style-type: none"> • Drepanocitos • Poiquilocitosis • Policromatofilia moderada a marcada. • Eritroblastos • Cuerpos de Howell-Jolly y corpúsculos de Heinz. • Codocitos.
Otros hallazgos clínicos		<ul style="list-style-type: none"> • El número de formas en banda esta aumentado y hay una desviación leve a la izquierda. • Neutrofilos hipersegmentados. • Aumento y acúmulos de plaquetas, dimensiones de los trombocitos. • Aumento moderado de leucocitos (algunas veces de 40 a 50 x 10⁹/l). • Restos nucleares situados cerca de la membrana eritrocítica. • Hiperplasia eritroblástica (50-70%). • Leucocitos hemoperiféricos aumentados (12,000-30,000 por mm³) y con desviación izquierda. 	
Otros hallazgos clínicos		<ul style="list-style-type: none"> • Factores de coagulación aumentados (VIII, fibrinógeno y productos de degradación de la fibrina). • Concentración de protoporfirina eritrocítica libre aumentada. • Hiperbilirrubinemia de reacción indirecta (>20 unidades). • Niveles de inmunoglobulinas (sobre todo la IgA) elevados en todas las formas. 	
MÉTODO	FUNDAMENTO	HALLAZGOS	OBSERVACIONES
Estudios relacionados con el metabolismo del hierro.	Mide distintos aspectos del almacenamiento y uso del hierro en el organismo. Determinar si un déficit de hierro está causando y/o agravando una anemia o para detectar y evaluar excesos de hierro.	<ul style="list-style-type: none"> • Hierro sérico • Capacidad de fijación de hierro no saturado en suero. • Capacidad de fijación del hierro total. • Porcentaje de saturación de la transferrina. 	Los individuos que reciben múltiples transfusiones sanguíneas pueden sufrir una sobrecarga de hierro.

CUADRO 12. PRUEBAS PREELIMINARES PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA Dc

MÉTODO	FUNDAMENTO	HALLAZGOS	OBSERVACIONES
Solubilidad de la Hb S	Se basa en la diferencia de solubilidades entre la Hb S y Hb A. En una solución amortiguadora concentrada de fosfatos los eritrocitos son lisados y la Hb liberada es reducida por el ditionito de sodio (hidrosulfito de sodio).	<ul style="list-style-type: none"> • La Hb A u otras Hb's son solubles en la solución. No existe turbidez en la mezcla. • La Hb S es insoluble y existe una turbidez en la mezcla. 	<ul style="list-style-type: none"> • Solo confirma la presencia de Hb SS y no la diferencia la Hb AS o su combinación con alguna otra variante. • Falsos-negativos: %Hb S < 15-20%, gran número de transfusiones o altas [Hb F]. • Falsos-positivos: anemia severa, mieloma múltiple, criglobulinemia y disglobulinemias. • Confirmar resultados positivos con electroforesis.
Inducción de drepanocitos	En un medio carente de O ₂ (se promueve naturalmente o con metabisulfito de sodio al 2%) la Hb S se hace menos soluble, causando la polimerización de la Hb S y formando agregados cristalinos con la consecuente formación de drepanocitos.	Se observan drepanocitos birrefringentes, especialmente en los bordes al observar bajo el microscopio. Si se procede a la oxigenación, muchos eritrocitos vuelven a su estado normal, otros persisten en su alteración.	<ul style="list-style-type: none"> • No debe realizarse en < de 6 meses. • Falsos positivos: hiperglobulinemia y otras Hb falciformes. • Falsos negativos: número inadecuado de eritrocitos o con hematocritos bajos. • Confirmar resultados positivos con electroforesis.
Electroforesis	Técnica de separación molecular (en base a su carga molecular o tamaño) basada en la movilidad de distintas Hbs a través de una matriz gelatinosa, utilizando una corriente eléctrica. Se basa en el hecho de que la sustitución de aminoácidos altera la carga global de la molécula, por lo tanto la movilidad de la variante de la Hb en cuestión es diferente a la de la Hb A.	<ul style="list-style-type: none"> • Alcalina (pH 8.6): sobre membranas de acetato de celulosa. A este pH, las moléculas de Hb se encuentran cargadas negativamente y cuando se colocan en un campo eléctrico, migran hacia el polo positivo (ánodo). • Ácida (pH 6.2): realizada en gel de agar con solución amortiguadora de citratos. La agarpectina (componente del agar) se une de manera reversible a los aminoácidos superficiales de la Hb, migrando electroforéticamente hacia el ánodo, mientras que la Hb libre migra hacia el cátodo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Las Hbs G, D, Lepore y S migran con el mismo patrón en la electroforesis en acetato de celulosa. • Las Hbs que muestran un patrón electroforético anormal a pH alcalino deben confirmarse con electroforesis en pH ácido.
IEF	Utiliza anfolitos cargados (proteínas capaces de transportar tanto corriente como pH, con P.M. de 300-1000 Da y utilizados en mezclas 50-100), que gradualmente establecen gradientes de pH (6 a 8). Cuando las muestras se colocan en el gel viajan hasta su punto isoeléctrico (el punto de carga cero), donde la migración se detiene.	<ul style="list-style-type: none"> • Las bandas electroforéticas son mucho más nítidas que las observadas en la electroforesis alcalina. • Además las bandas menores son más fáciles de ver. • A diferencia de la electroforesis alcalina y otros métodos electroforéticos, no hay peligro de que el gel se corra. 	<ul style="list-style-type: none"> • Mejor separación de las variantes de la Hb (diferencias mínimas en los puntos isoeléctricos) que muestran movilidades similares en la electroforesis alcalina. • Las bandas menores (Hb glicosilada) y el envejecimiento de las bandas (metaHb, Hb glicerada) pueden causar confusión en la interpretación.

En la actualidad el diagnóstico de la Dc se establece con base en la identificación de la concentración Hb S o del gen β^S , para lo cual se hace uso de técnicas y equipos que en un principio estaban destinados para uso exclusivo de laboratorios especializados o hacia el nivel de investigación. Sin embargo, dichos equipos se han convertido en instrumentos que son compactos, fáciles de usar y que se encuentran de manera disponible y accesible para todas las clínicas, centros de salud, hospitales y laboratorios dedicados a la detección de la Dc; entre dichas técnicas se encuentran:

- **Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC, por sus siglas en inglés)**

En todo paciente con anemia hemolítica congénita, el estudio de las variantes de Hb es de suma importancia para lograr un diagnóstico adecuado, a manera de establecer un tratamiento precoz, un monitoreo constante, el consejo genético y el manejo multidisciplinario que la enfermedad requiere. Además, este diagnóstico es indispensable en los hospitales debido a la gran incidencia de estas enfermedades en la población, especialmente en los estratos sociales bajos y ciudades costeras más pobladas, lo cual conlleva a un alto costo hospitalario y humano. Dentro de este panorama la técnica de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) ha jugado un papel importante y de gran utilidad para el diagnóstico de la Dc; puesto que ha resultado ser una técnica de suma importancia para realizar la cuantificación de Hb A y Hb S de forma inmediata, representando un gran aporte para estos pacientes. Cabe recordar que la gran mayoría de los casos con Dc se presentan bajo la forma de emergencias médicas, por lo tanto su identificación rápida y precisa son esenciales para iniciar un tratamiento adecuado, con el fin de disminuir la morbi-mortalidad de estos pacientes.³

La cromatografía líquida de alta resolución es un método físico de separación basado en la distribución de los componentes de una mezcla entre dos fases inmiscibles, una fija o estacionaria y otra móvil, siendo la fase móvil un líquido que fluye a través de una columna que contiene a la fase estacionaria. Dependiendo del tipo de fase estacionaria y del tipo de fenómeno físico que provoca la separación, la cromatografía líquida de alta resolución puede ser de distintos tipos, siendo la cromatografía líquida de alta resolución de intercambio iónico la técnica que ha demostrado ser un procedimiento sensible, específico y reproducible, convirtiéndose en una alternativa útil para el estudio y cuantificación de Hbs de significancia clínica.³

El HPLC de intercambio iónico es un proceso que permite la separación de iones y moléculas polares basado en las propiedades de carga de las moléculas. La retención se basa en la atracción electrostática entre los iones en solución y las cargas inmovilizadas a la fase estacionaria. Los iones de la misma carga son excluidos mientras que los de carga opuesta son

retenidos por la columna. Un incremento en el pH reduce el tiempo de retención en las cromatografías de intercambio catiónico mientras que una disminución del pH reduce el tiempo de retención en las cromatografías de intercambio aniónico. A medida que la fuerza iónica de la solución eluida aumenta, las variantes de Hb salen de la columna en un tiempo de retención en particular. Las sustituciones de aminoácidos presentes en la Hb alteran el tiempo de retención relativo a la Hb A. Existe una cierta correlación entre los tiempos de retención obtenidos por HPLC y el patrón visto en la electroforesis alcalina. Las sustituciones de aminoácidos que resultan en moléculas de Hb con carga negativa, a pH alcalino se ejecutarán más rápido que la Hb A. Del mismo modo, estas mismas sustituciones por lo general resultan en un tiempo de retención más corto que el de la Hb A en la columna de HPLC. Por el contrario, las sustituciones de aminoácidos que se traducen en molécula con carga positiva en la electroforesis alcalina se ejecutarán más lento que la Hb A y por lo general resultan en un mayor tiempo de retención que la Hb A en HPLC. (Figura 32).³⁹

Las ventajas de utilizar este método automatizado, sobre los métodos convencionales son:

1. Permite analizar y cuantificar simultáneamente las Hb A, Hb A₂ y Hb F, así como alguna variante de Hb, en una sola preparación, lo cual se traduce en un menor tiempo y mayor economía.
2. Permite el estudio de numerosas muestras en un corto período de tiempo manteniendo un alto nivel de reproducibilidad y precisión.

Debido a que los niveles de Hb A₂ son variables de acuerdo al genotipo que ocasiona la mutación, la utilización de este método permite inferir cuál es la mutación presente lo cual facilita el diagnóstico molecular.³

En estudios poblacionales la técnica de HPLC tiene la ventaja de ser más rápida y permite el estudio de un mayor número de muestras, obteniendo resultados en pocos minutos, aún así no se deben excluir el uso de los métodos convencionales de electroforesis en vista de que algunos casos ameritan estudios complementarios para su identificación. Previo a la utilización de la técnica de HPLC, numerosos pacientes doble heterocigotos Hb S-β talasemia no eran diagnosticados adecuadamente, especialmente aquellos que carecían de estudios familiares, siendo catalogados como Hb S homocigota.

El uso del equipo automatizado de HPLC para el estudio de la Dc, es sumamente útil en estudios poblacionales, centros de tratamiento y en el cribado neonatal; los métodos convencionales siguen jugando un papel importante especialmente en el diagnóstico de variantes no endémicas (Figura 32).

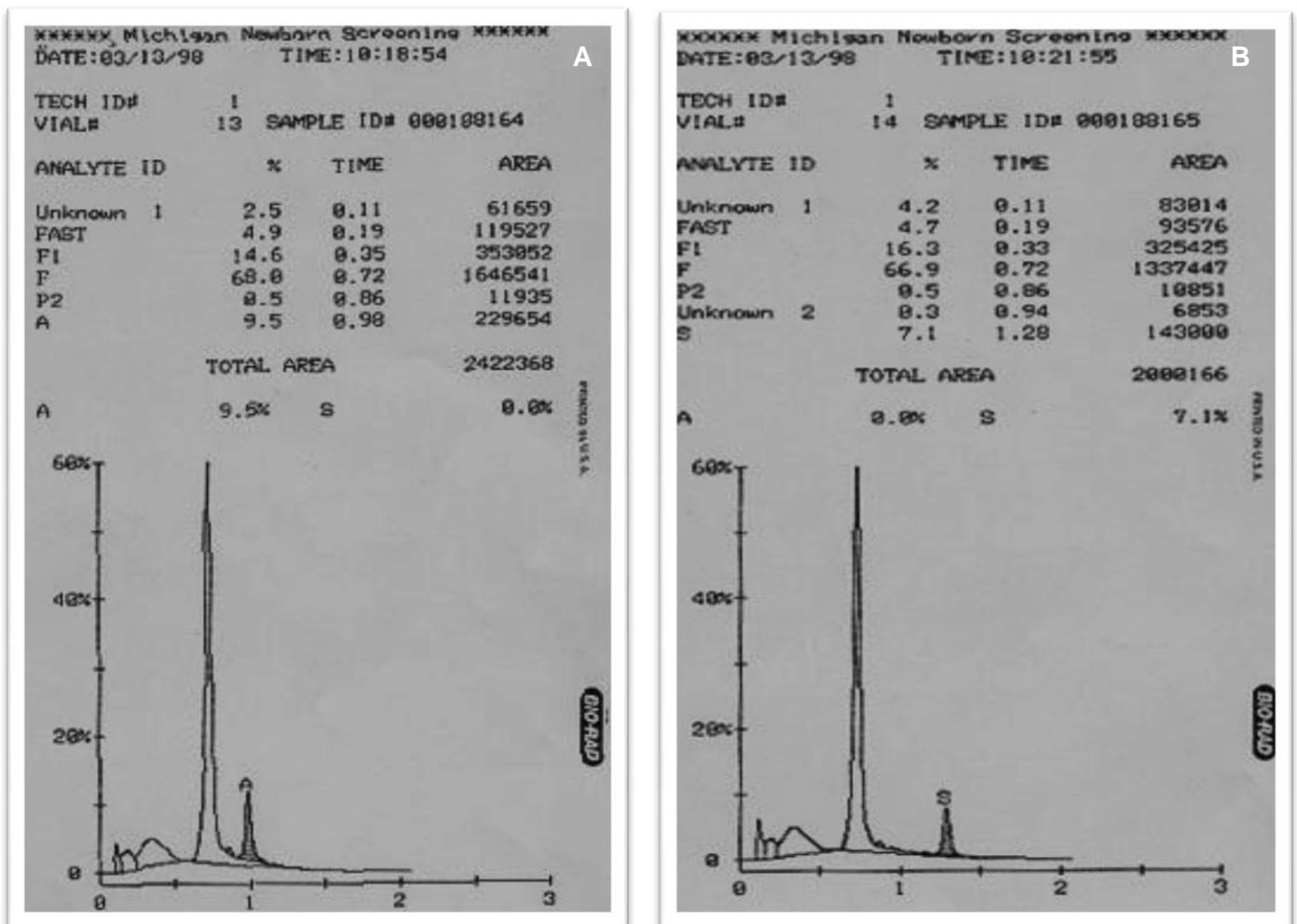


Figura 32. A) Cromatograma de una muestra de un niño normal con fenotipo FA.

B) Cromatograma de una muestra de un niño con fenotipo FS, lo que indica riesgo de Dc. Bravo 2004

- **Técnicas de biología molecular**

Dentro de las técnicas de biología molecular se agrupan distintos métodos de análisis, los cuales conjuntamente forman una metodología diagnóstica de suma importancia para la confirmación de las distintas variantes de la Hb. Estos procedimientos se llevan a cabo por muy pocos laboratorios debido a la experiencia requerida y el costo de realización de dichas pruebas (Figura 33).⁷⁰

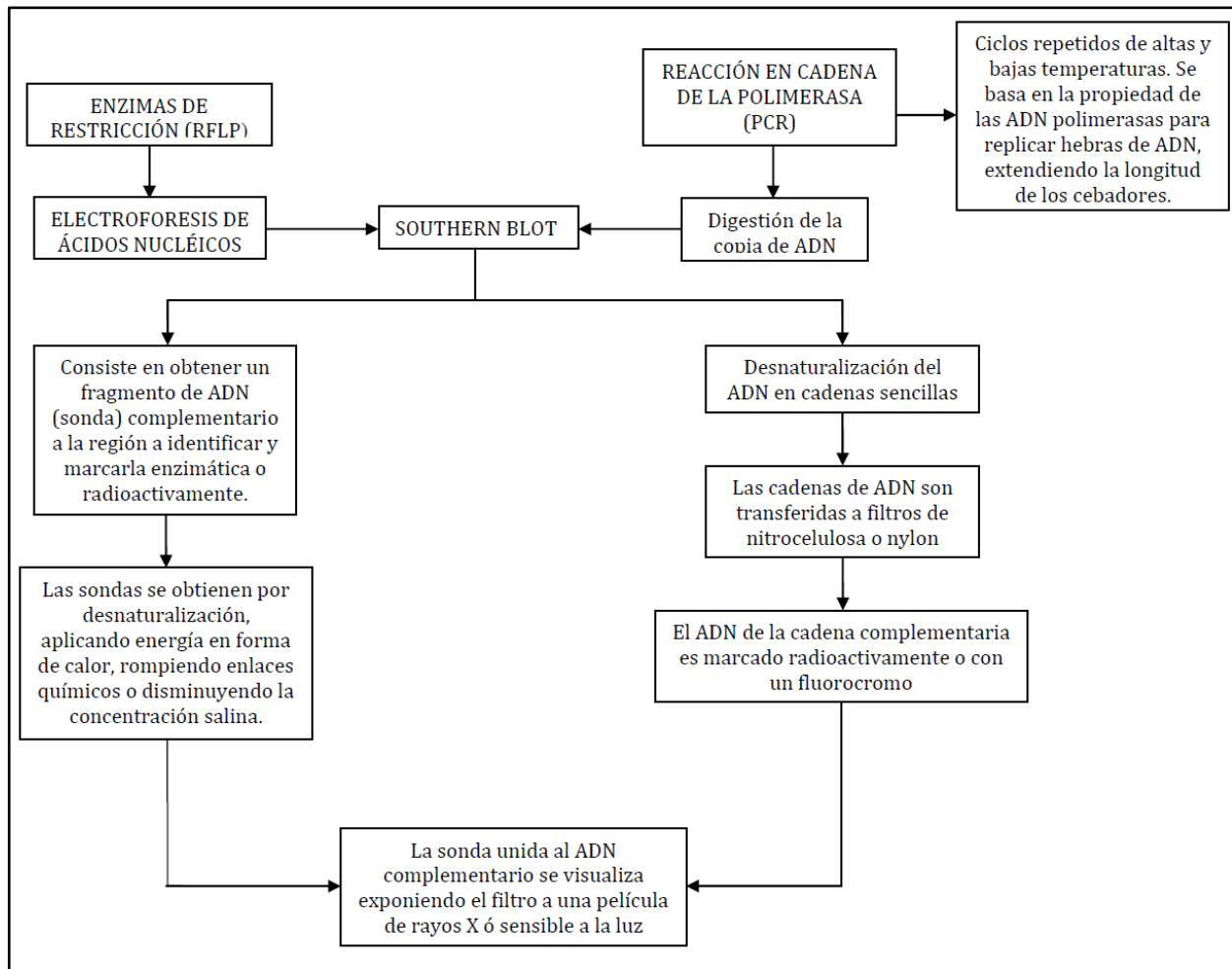


FIGURA 33. Diagrama de flujo de las técnicas de biología molecular utilizadas en el diagnóstico de la Dc.

En resumen, todas las técnicas diagnósticas enfocadas a detectar la Dc suelen tener ventajas y desventajas (Cuadro 13) que por sí solas las hacen herramientas poco viables, pero que al ser utilizadas conjuntamente proporcionan las bases necesarias para llegar a la detección específica y oportuna de la Dc que antes podía pasar fácilmente inadvertida.

CUADRO 13. VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LAS TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO DE LA Dc

VENTAJAS DESVENTAJAS	SOLUBILIDAD DE LA Hb	INDUCCIÓN DE DREPANOCITOS	ELECTROFORESIS		IEF	HPLC	BIOLOGÍA MOLECULAR
			Alcalina	Ácida			
Costo	+	+	+	+	++	++	+++
Tiempo	+	++	++	++	++	+	+++
Simplicidad	+	+	++	++	++	+++	+
Preparación de la muestra	+	+	++	++	++	+	++
Especificidad	-----	-----	+	+	++	++	+++
Sensibilidad	-----	-----	+	+	+	+++	+++
Diagnóstico en RN	+	+	+	+	+	+++	+++

IEF: Isoelectroenfoque, HPLC: Cromatografía Líquida de Alta Resolución, RN: Recién Nacidos

2.8.1 Cribado Neonatal (Diagnóstico neonatal)

A pesar de los recientes avances en el manejo de la Dc a través de la mejora en la atención hacia los pacientes, en la inducción de la síntesis de Hb F y en Trasplante de Médula Ósea (TMO), sin embargo esta condición sigue siendo causa frecuente de morbilidad y muerte prematura en niños. Además, la Dc tiene un enorme impacto en los sistemas de salud pública en los países donde el gen β^S se presenta con alta frecuencia, lo que refleja la importante inversión que es necesaria para el cuidado de los pacientes.^{72,79}

En consecuencia la prevención de la enfermedad mediante la identificación del portador, el consejo genético y el diagnóstico prenatal, siguen siendo el único enfoque realista para disminuir el impacto de la enfermedad y permitir una mejor utilización de los recursos disponibles para las poblaciones de pacientes existentes. En este contexto, el diagnóstico prenatal ofrece una opción para las parejas con riesgo de tener hijos con Dc, considerando que se presente:

- Identificación retrospectiva del rasgo β^S en parejas que tienen un hijo afectado.
- Identificación retrospectiva del estado portador en los padres como consecuencia del diagnóstico de un recién nacido afectado, mediante un examen de sangre del cordón umbilical o neonatal.
- Examen prospectivo después de información enviada por los medios de comunicación o escuelas.
- Examen voluntario prospectivo en el contexto de cribado poblacional.
- Examen obligatorio de sangre prospectivo aplicado en el ejército, escuela u otra organización.

El cribado se puede definir como la aplicación de procedimientos de selección (cuestionarios, exámenes físicos, pruebas, etc.) a poblaciones de individuos asintomáticos con objeto de identificar, en la fase de latencia, a aquellos que pueden estar enfermos o que presentan un mayor riesgo de padecer una determinada enfermedad por la presencia de uno o más factores de riesgo. El cribado de las hemoglobinopatías se diferencia de otros cribados en que está dirigido a neonatos, el consentimiento informado es otorgado por los padres del recién nacido, los resultados deben darse en el menor tiempo posible y la detección de un niño positivo significa que sus padres pueden tener más hijos con la enfermedad:^{72,79}

En el caso de la Dc, la clásica idea de asociar la distribución y procedencia a la raza negra o a la región africana, está cambiando debido al movimiento poblacional a lo largo del mundo y al establecimiento de las personas en países diferentes al de origen. Estos flujos migratorios están trayendo como consecuencia la aparición de nuevos fenotipos y patologías que representan un

importante problema de salud pública en zonas geográficas donde tradicionalmente no existían. Por esta razón la detección precoz de la Dc (y otras hemoglobinopatías) se ha ido incorporando como parte de los programas de cribado neonatal en algunos países en los que la incidencia de esta patología comienza a constituir un importante problema de salud pública.

En la Dc, el grupo cribado debe tener como objetivo presentar menor morbilidad y mortalidad que los niños que no hayan sido cribados. Debe recomendarse a niños que puedan beneficiarse de la profilaxis antibiótica para evitar la sepsis. Todos los programas de cribado neonatal deben ir acompañados de consejo y un tratamiento adecuado.

Sin el diagnóstico neonatal adecuado, la mortalidad por Dc en los primeros años de vida es del 10% en los países más desarrollados. Este diagnóstico junto con la profilaxis con penicilina ha reducido la mortalidad en los primeros años a casi cero. El beneficio del cribado ha aumentado aún más en los últimos años, debido al aumento en la esperanza de vida de los sujetos con la enfermedad. En la figura 34 puede observarse la diferencia entre un neonato con Dc sometido o no a un cribado, la cual corresponde a la situación en que el neonato no cribado desarrollaría la infección. Sin

embargo, no todos los neonatos adquieren la infección, solo un porcentaje entre el 7 y 8%^{72,79}

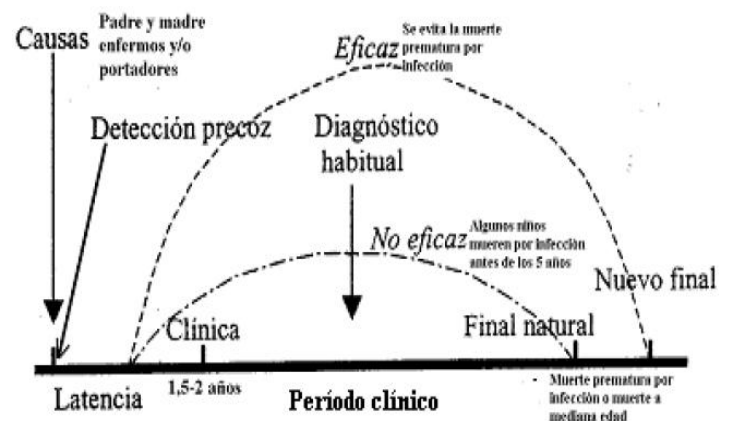


FIGURA 34. Diferencia entre un cribado eficaz y no eficaz en la caso de la Dc. Ruano (2004)

Toda prueba de cribado neonatal debe tener valores de sensibilidad y especificidad que reduzcan al máximo los falsos positivos y los falsos negativos. En general, no se requiere el 100% de sensibilidad y especificidad para una prueba de cribado, ya que suele ser una prueba de clasificación que se confirma después. Regularmente la prueba del cribado se realiza principalmente a través de la técnica de electroforesis, ya sea en pH ácido o alcalino. Pueden utilizarse otras técnicas diagnósticas como el IEF, HPLC o análisis genéticos pero se trata de métodos más sofisticados y costosos que se prefieren para confirmar la enfermedad, en caso de falsos-negativos o positivos. En la figura 35 se describen los distintos tipos de muestras utilizadas para realizar el cribado neonatal y la efectividad de cada uno.⁸⁸

El diagnóstico prenatal es considerado como la única solución para dar atención oportuna y prevenir las complicaciones de la Dc en todo el mundo. El procedimiento de laboratorio y las

técnicas obstétricas se han simplificado mucho y pueden ser realizadas con seguridad en muchos países, con suficiente antelación para permitir la terminación voluntaria del embarazo.⁸⁸

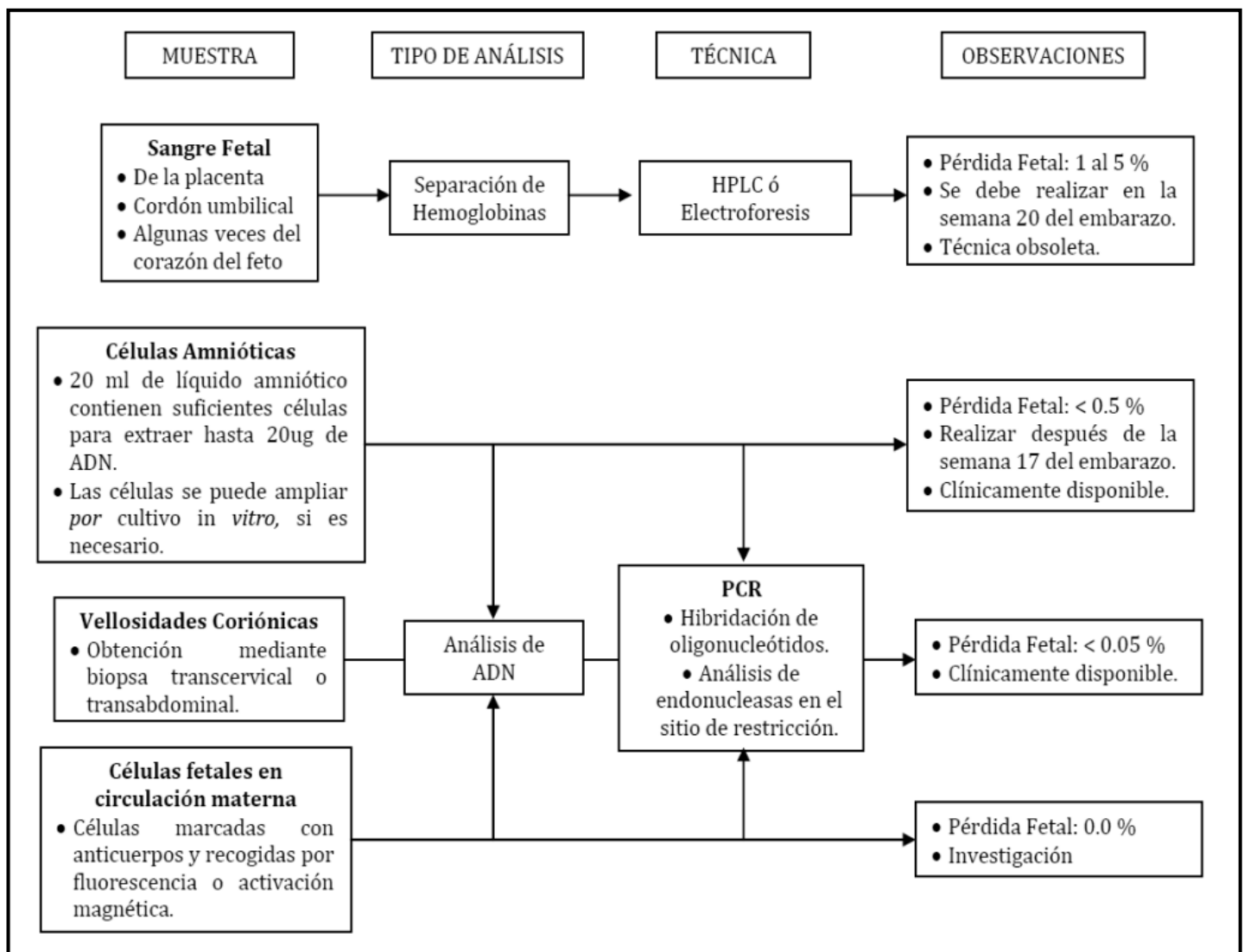


FIGURA 35. Técnicas de diagnóstico prenatal para la Dc

2.9 Tratamiento

A pesar de los conocimientos sobre la etiopatogenia de la Dc aún no se cuenta con una terapia farmacológica efectiva de prevención o remisión de las manifestaciones clínicas de esta enfermedad; sin embargo, las nuevas aproximaciones que se han realizado hacia el hallazgo de tratamientos seguros, específicos y eficaces se han fundamentado en los avances que se han tenido sobre el conocimiento de la compleja fisiopatología de la enfermedad. Un tratamiento correcto de los casos permite prolongar y mejorar considerablemente la vida del paciente. La asistencia médica general ha de ser de excelente calidad para poder hacer frente a las diversas manifestaciones y complicaciones de la enfermedad. Las medidas de tratamiento pueden agruparse bajo diversos epígrafes:

1. Tratamiento aplicable al estado estacionario. Medidas Profilácticas.

Cuando la enfermedad se encuentra en estado estacionario, una asistencia médica regular, así como diversas medidas preventivas o profilácticas permite mantener al paciente en una situación bastante satisfactoria.⁸⁹

Todos los pacientes portadores del rasgo drepanocítico u homocigotos de la enfermedad, deben ser aconsejados genéticamente. En el caso de las mujeres embarazadas deben realizarse un diagnóstico neonatal a fin de iniciar lo más precozmente posible el programa de seguimiento y cuidados.¹⁸

En general, la mayoría de las CD no tienen ningún factor precipitante, pero deben evitarse las situaciones que pueden favorecerlos, como el frío, por lo que deben protegerse, ir bien abrigados y evitar inmersiones en agua fría. El ejercicio intenso puede desencadenarlas, especialmente si no se está habituado. Se debe animar a realizar un ejercicio regular (pero no intenso), recordar la importancia de beber durante éste y parar al primer signo de fatiga; así como evitar subir a más de 1.500 m. Es importante conocer el empleo de los analgésicos (paracetamol, ibuprofeno e incluso codeína en niños mayores) y la necesidad de mantener la hidratación con la ingesta de líquidos abundantes cuando aparece el dolor.

Los animales domésticos, como los reptiles, deben evitarse para disminuir el riesgo de salmonelosis. Se puede viajar en aviones normales presurizados. Los viajes en aviones no presurizados en alturas superiores a los 4.500 m pueden desencadenar CVO. Durante el estado estacionario, las medidas a implementar más importantes son:^{1,10,32,65,78,89}

- a. Administración diaria de ácido fólico: en todas las anemias hemolíticas crónicas, así como en la Dc, se necesita un aporte abundante de ácido fólico. Las diferencias en el aporte de folatos pueden no estar relacionadas únicamente con la posición social dentro de una población, ya que también influyen en ellas los distintos hábitos de alimentación y de preparación de alimentos.
- b. Buena alimentación: Promover la lactancia materna, dietas variadas y completas, con verduras y frutas (vitamina C, ácido fólico) e hipercalóricas, para compensar el gasto energético producido por la sobrecarga cardíaca y el incremento de la hematopoyesis. Evitar bebidas con cafeína (café, cola) porque producen vasoconstricción, así como evitar el ayuno (la acidosis producida por la cetosis puede desencadenar una crisis). Es importante la ingesta de líquidos para evitar la deshidratación dado que tienen menor capacidad de concentrar la orina.

- c. Profilaxis antipalúdica constante: El paludismo por *P. falciparum* en las personas con Dc puede producir un aumento de la mortalidad y morbilidad de su enfermedad. Se ha demostrado la eficacia de la profilaxis continuada en países con endemia de paludismo, incluso en regiones de resistencia a la cloroquina. Por tanto, en todo paciente que vaya a residir durante un periodo prolongado en su país de origen con endemia de malaria, o vaya a ir de viaje, se debe instaurar profilaxis frente al paludismo, con las siguientes opciones:
- Atovuona 250 mg / Proguanil 100 mg: comenzar uno o dos días antes del viaje y mantener hasta una semana después de haber regresado.
 - Mefloquina 250 mg: comenzar una semana antes del viaje y mantener hasta cuatro semanas después del regreso.
 - Cloroquina ó Proguanil (especialmente indicado para la profilaxis crónica): comenzar una semana antes del viaje y completar hasta cuatro semanas después del regreso.
- d. Profilaxis de otras infecciones: Las principales causas de defunción son las infecciones, que desempeñan un importante papel en la etiología de los episodios agudos.⁹⁰ Además de las vacunas normales, de forma específica deben ser vacunados frente a los patógenos que se detallan en los cuadros 14 y 15. Es importante que en los niños que vayan a viajar a sus países de origen se incluyan además otras vacunas, dependiendo del lugar al que vayan, como la de la fiebre amarilla, fiebre tifoidea, hepatitis A y meningitis A + C (si se viaja al “cinturón de la meningitis” en la región centroafricana).

CUADRO 14. RECOMENDACIONES PARA LA INMUNIZACIÓN NEUMOCÓCICA EN NIÑOS CON Dc PARCIALMENTE VACUNADOS

EDAD	DOSIS PREVIAS	RECOMENDACIONES
12-23 meses	Primovacación incompleta con VCN7	2 dosis de VCN7/8-6 semanas de intervalo
≥ 24 meses	4 dosis de VCN7	1 dosis VNP23, 6-8 semanas tras VCN7; 2ª dosis de VNP23, 3-5 años después de 1ª dosis de VNP23
	1-3 dosis de VCN7 (antes de los 24 meses de edad)	1 dosis de VCN7; 1ª dosis de VNP23/6-8 semanas tras VCN7; 2ª dosis de VNP23 a los 3-5 años de la 1ª
	1 dosis de VNP23	2 dosis de VCN7/6-8 semanas de intervalo, 1ª dosis > 8 semanas después de VNP23; 2ª dosis de VNP23, 6-8 semanas después de última dosis de VCN7*
≥ 5 años	2 dosis de VNP23	1 dosis de VCN7 > 8 semanas de la última VNP23
	1 dosis de VNP23	1 dosis de VCN7; 2ª dosis de VNP23, 6-8 semanas después de VCN7*

* Aunque en la fuente original se recomienda la segunda dosis de VNP23 a los 3-5 años de la primera, existe la duda de que la primera dosis de VNP23 antes de VCN7 pueda no ser inmunogénica en estos enfermos, por lo que sería preferible administrarla a las 6-8 semanas de la VCN7. Cervera Bravo A. (2007)

CUADRO 15. PROGRAMA DE INMUNIZACIONES ESPECÍFICAS PARA NIÑOS NO VACUNADOS CON Dc

AGENTE	PRODUCTO	EDAD 1ª DOSIS	PRIMOVACUNACIÓN	DOSIS ADICIONALES
Neumococo	VCN7	2-6 meses	3 dosis/6-8 semanas intervalo	1 dosis a los 12-16 meses
		7-11 meses	2 dosis/6-8 semanas intervalo	1 dosis a los 12-16 meses
		≥ 12 meses	2 dosis/6-8 semanas intervalo	No
	VNP23	≥ 24 meses	1 dosis/8-6 semanas después de última dosis de VCN7	1 dosis a los 3-5 años tras la primera dosis de VNP23
Meningococo C	VCMC	2-11 meses	2 dosis/6-8 semanas intervalo	1 dosis a los 12-16 meses
		≥ 12 meses	1 dosis	No
<i>Haemophilus influenzae</i> (Hib)	VCHib	2-6 meses	3 dosis/6-8 semanas intervalo	1 dosis a los 15-18 meses
		7-11 meses	2ª-3ª dosis/4-8 semanas intervalo	No o 1 dosis/15-18 meses
		12-14 meses	2ª dosis/4-8 semanas intervalo	No
		≥ 12 meses	1 dosis	No
		15-59 meses	1 dosis	No
Hepatitis B	VHB	Recién nacido > 2.0 g	3 dosis (0-1-6 meses)	
Gripe	Virus fraccionados	6 meses-3 años	2 dosis (0.25 ml)/4 semanas intervalo	1 anual
		3-8 años	2 dosis (0.5 ml)/4 semanas intervalo	1 anual
		9-12 años	1 dosis (0.5 ml)	1 anual
	Virus enteros, fraccionados o de subunidades	> 2 años	1 dosis (0.5 ml)	1 anual

VCN7: vacuna conjugada antineumocócica heptavalente. VNP23: vacuna antineumocócica de polisacáridos 23-valente. VCMC: vacuna conjugada antimeningitis C. VCHib: vacuna conjugada anti-*Haemophilus influenzae b*. VHB: vacuna antihepatitis B. Cervera Bravo A. (2007)

Profilaxis con penicilina oral: Es esencial su administración desde los 3 meses hasta los 5 años y opcional, a partir de los 5 años. En niños entre 3 meses y 3 años administrar 125 mg/12 h (v.o.) y entre los 3 y los 5 años 250 mg/12 h (v.o.).¹⁶

2. Tratamiento relativo a las complicaciones inherentes de la enfermedad.

- Crisis dolorosas-vasooclusivas

La mayoría de las presentaciones agudas de las Dc se deben a CDA (90%). Hay que reconocerlas sin demora y manejarlas pronto y adecuadamente. Lo primero es conocer si se trata de una forma complicada o no de CDA, pues las crisis complicadas con otros eventos producidos por la CVO condicionarán la morbimortalidad del episodio. El cuadro 16 resume las medidas terapéuticas a tomar ante crisis vasooclusivas-dolorosas.^{11,32,78,80}

CUADRO 16. ESQUEMA PARA EL TRATAMIENTO DE LAS CRISIS DOLOROSAS

DOLOR AGUDO	
TIPO DE DOLOR	TRATAMIENTO
Leve	Domicilio: <ul style="list-style-type: none"> Abundante ingesta de líquidos. Compresas calientes Analgésicos no opiáceos (paracetamol/codeína, ibuprofeno, ketorolaco) con adyuvantes (por ejemplo, opioides débiles). Si no cede el dolor ir al hospital
Moderado	Hospital (unidad especializada) <ul style="list-style-type: none"> Analítica (descartar infección) Monitorización respiratoria Hidratación Analgesia (suficiente para mitigar el dolor) <ol style="list-style-type: none"> Morfina intravenosa o en infusión continua. <ul style="list-style-type: none"> 0,1 mg/kg e.v. lenta o s.c. cada 20 min Después 0,05-0,15 mg/kg cada 2-4 h Control de los efectos secundarios Ibuprofeno o ketorolaco. En dolor muy intenso la metilprednisolona a 15 mg/kg/día x 2 días y posteriormente a dosis decrecientes puede mejorar la sintomatología. Transfusión o exanguinotransfusión (crisis prolongada)
DOLOR CRÓNICO	
Secundario a complicaciones de la Dc	<ul style="list-style-type: none"> Úlceras en piernas, Necrosis avascular, Osteomielitis
Dolor crónico de causa no conocida	<ul style="list-style-type: none"> Se relaciona con no haber tratado agresivamente las CDA. En su patogenia existe un fenómeno de sensibilización en el que el dintel del dolor disminuye. Es independiente de las CVO.
El tratamiento del dolor crónico es multidisciplinario, tratando las causas obvias y usando opiáceos de larga duración junto con opiáceos de duración corta.	
Prevención	<ul style="list-style-type: none"> Evitar los desencadenantes (bien nutridos, bien hidratados, bien vestidos, evitar ejercicios extenuantes, evitar infecciones). Tratamiento con HU. Exanguinotransfusión.

El paciente debe estar instruido para que, en cuanto presente un dolor leve o moderado comience el tratamiento. Si no cede, debe acudir a su médico para modificar el tratamiento o valorar la posibilidad de un dolor crónico, que requiere otro tipo de atención médica. Con el tiempo, al dolor nociceptivo se añade un componente neuropático (sensación de quemazón, sensación lancinante[§]), que se trata con anticonvulsivantes.^{2,8}

Se han aconsejado muchas y diversas medidas para acortar las CD. Hay que recordar que gran parte de la base anatomopatológica (por ejemplo, la necrosis de la médula ósea) puede ser irreversible a corto plazo. En el pasado, el tratamiento no se hacía en muchos casos de manera controlada y el empleo de criterios subjetivos, como la duración del dolor (que es muy variable en

[§] Dicho de un dolor: Muy agudo.

los casos no tratados), hacía sumamente difícil la aparición de resultados. Hay gran necesidad de ensayos clínicos debidamente controlados de las medidas para el tratamiento y la prevención de crisis drepanocíticas. A continuación se enumeran algunas medidas o regímenes de tratamiento utilizados alternamente en las crisis dolorosas-vasooclusivas:^{32,78}

- a. Líquidos: Se aconseja la administración intravenosa de dextrosa, suero glucosado, suero salino isotónico y suero salino a media concentración. Parece importante relacionar la cuantía y el tipo de terapéutica intravenosa con las necesidades, a fin de corregir el desequilibrio que pueda existir.
 - b. Álcalis: Aunque no siempre se encuentra acidosis en los pacientes con CD, si existe debe corregirse. La terapéutica alcalina por vía intravenosa u oral reduce la duración de las mismas.
 - c. Anticoagulantes y vasodilatadores: Los anticoagulantes pueden ser útiles en el tratamiento del infarto pulmonar, pues se ha observado que, en combinación con los antibióticos, contribuyen al restablecimiento de los pacientes que sufre esa complicación. Su utilidad terapéutica en algunos casos de priapismo es incierta.
- Crisis de secuestro

El secuestro esplénico constituye una de las complicaciones agudas más graves de la Dc, con una frecuencia de entre el 7.5 y el 20% y una mortalidad de alrededor del 10%. Es causado por la captura intraesplénica de eritrocitos, que determina una anemia brusca y que puede provocar un shock hipovolémico. Aunque se ha descrito a edades tan tempranas como cinco semanas, en la mayoría de los casos el primer episodio ocurre entre los tres meses y los cinco años, antes de producirse la autoesplenectomía y suele recurrir en la mitad de los casos que sobreviven al primer episodio. Sin embargo, en los pacientes tratados con HU puede ocurrir a edades más tardías, incluso en la edad adulta, aunque su frecuencia es menor (5%). Desde un punto de vista clínico, se caracteriza por dolor abdominal repentino con náuseas y vómitos, debilidad, palidez, taquicardia, taquipnea y aumento del bazo. Los episodios de CS con frecuencia se asocian o están desencadenados por infecciones virales o agudas. Es importante enseñar a la familia a palpar el bazo para reconocer precozmente esta complicación y no demorar el tratamiento. Con esta medida se ha reducido dramáticamente la mortalidad. Las medidas de tratamiento deben incluir:^{8,32,78}

1. Corrección de la hipovolemia de forma precoz con expansores del plasma y transfundir sólo hasta conseguir una Hb de 8-9 g/dL, para evitar riesgo de hiperviscosidad.

2. Evaluación cardiovascular y del tamaño del bazo cada 2-4 horas, biometría hemática cada 4-12 horas dependiendo de la gravedad de la anemia, de la tasa de caída de la Hb y de los cambios en el tamaño del bazo, hasta la estabilización del paciente.
 3. Exanguinotransfusión parcial si existen signos de distrés cardiorrespiratorio.
 4. Analgesia dependiendo del grado de dolor.
 5. Inspiraciones incentivadas para disminuir el riesgo de STA.
 6. Antibioterapia si hay sospecha de infección bacteriana.
 7. Esplenectomía si se producen más de dos episodios o uno grave en niños mayores de tres años, o programa de transfusión crónico para obtener una Hb S < 30% en niños menores de tres años hasta esplenectomía.
 8. Descartar malaria en los pacientes que vienen de países endémicos.
- Crisis aplásicas (Anemia transitoria)

En la Dc el acortamiento de la vida media eritrocitaria es equilibrada con un incremento en la producción de eritrocitos, lo que genera un estado hemolítico crónico compensado, que es una de las características de esta enfermedad. Este estado puede desequilibrarse en determinadas situaciones, lo que se manifiesta como un aumento agudo o crónico de la anemia basal, que habitualmente es bien tolerada por estos pacientes. El nivel de anemia crónica tiene un cierto valor predictivo de algunos fenómenos habituales de esta enfermedad. Así, aquellos pacientes con anemia más intensa son más propensos a desarrollar infartos e ictus hemorrágicos y a tener disfunción glomerular, y las embarazadas a tener hijos de bajo peso al nacer. Sin embargo, tienen menos tendencia a presentar STA, menos CD y superados los veinte años de edad, menor tasa de mortalidad.

Algunas de las causas de anemia en estos pacientes son frecuentes en ellos y son las primeras a considerar, si bien no debemos olvidar otras que, actuando como en los enfermos sin hemoglobinopatía, pueden pasar inadvertidas y retrasar el diagnóstico de la causa que está empeorando la situación basal del paciente. Estos procesos causales, enumerados en el cuadro 17, pueden presentarse en cualquier edad, aunque algunos son más frecuentes en la infancia, y todos tendrán unos síntomas acompañantes que nos orientarán al diagnóstico de los mismos y su consiguiente tratamiento.^{8,32,78}

CUADRO 17. CAUSAS Y TRATAMIENTO DE ANEMIA EN LA DREPANOCITOSIS

CAUSA	TRATAMIENTO
CA	<ul style="list-style-type: none"> • Transfusión de eritrocitos puede evitarse manteniendo al paciente en reposo y con O₂ a tensiones suprafisiológicas, sobre todo si se observa que los reticulocitos han comenzado a elevarse. • Infección por parvovirus B19: gammaglobulina IV durante 4 a 10 días. La vacunación no está todavía disponible.

Necrosis de Médula Ósea	<ul style="list-style-type: none"> Su origen hay que buscarlo en los infartos medulares más o menos masivos, secundarios a crisis de formación de drepanocitos provocadas por cualquiera de las causas que la generan. Si la anemia y el dolor son importantes, una buena oxigenación, analgesia y transfusión serán necesarias.
Secuestro esplénico	<ul style="list-style-type: none"> El tratamiento se centra en la corrección de la hipovolemia con reposición de líquidos y eritrocitos, además de las medidas de oxigenación y analgesia que se demanden. Los eritrocitos almacenados en el bazo se movilizan, la esplenomegalia revierte y el nivel de Hb sube más de lo esperado de acuerdo a la cantidad de eritrocitos transfundidos.
CHH	<ul style="list-style-type: none"> Los episodios son graves y están provocados por la destrucción de los eritrocitos del paciente y de los transfundidos por macrófagos activados. Algunos casos han respondido a gammaglobulina i.v. y corticoides.

- Crisis Hiperhemolíticas**

Una vez diagnosticada la CHH, debe iniciarse de inmediato la monitorización estrecha del paciente, haciendo hincapié en la adecuada hidratación, oxigenación y tratamiento del dolor cuando lo haya. La mayoría de los pacientes requieren para ello el ingreso en una unidad de cuidados intensivos.

En estos pacientes, la primera medida a tomar es evitar la transfusión e instaurar de inmediato tratamiento con corticoides e Inmunoglobulinas Intravenosas (Ig IV), los primeros inhiben la actividad de los macrófagos, mientras que las Ig IV además de su conocido efecto inmunomodulador sobre el macrófago, podrían actuar inhibiendo la adhesión entre los drepanocitos y los macrófagos, del mismo modo que inhiben la adhesión a los leucocitos. Los corticoides se han empleado a dosis variables de entre 1 y 2 mg/kg/día de prednisona, generalmente vía intravenosa. Las Igs IV se emplean en dosis altas (por ejemplo, a 400 mg/kg/día) durante cuatro o cinco días.

La transfusión debe reservarse para los casos en que la intensidad de la anemia ponga en peligro la vida del paciente, siempre iniciando previamente o de forma concomitante tratamiento con corticoides + Igs IV. Se ha demostrado que de esta forma se incrementa el rendimiento transfusional y se atenúa la hemólisis. La eritropoyetina se ha empleado en un 25% de los casos publicados, aunque se desconoce el papel que pueda desempeñar en la recuperación de estos pacientes. Otros tratamientos ensayados en casos refractarios han sido los inmunosupresores y/o la esplenectomía.

3. Tratamiento enfocado a la complejidad fisiopatología de la Dc.

La complicada fisiopatológica de la Dc ofrece múltiples oportunidades de acción terapéutica, en el cuadro 18 se recopilan las distintas moléculas que pueden actuar sobre cualquier mecanismo etiopatogénico de la Dc.

CUADRO 18. TERAPIA UTILIZADA EN LA DREPANOCITOSIS. MOLÉCULAS AGRUPADAS POR SU MECANISMO DE ACCIÓN

ESTIMULANTES DE LA SÍNTESIS DE Hb F: Reducen la concentración intracelular de Hb S y evitan su polimerización.				
PRINCIPIO ACTIVO	FARMACODINAMIA	POSOLOGÍA CLÍNICA	EFICACIA CLÍNICA	
AGENTES QUIMIOTERÁPICOS CITOTÓXICOS	Hidroxiurea (HU) ^{11,13,14,32,48,78,90}	Inhíbe la ribonucleótido reductasa (sintetasa) uniéndole dos moléculas de hierro e inactivando un radical tirosil crítico.	Dosis media inicial de 15 mg/kg/día	Produce una marcada disminución, casi al 50% de la frecuencia de crisis dolorosas, STA, de la necesidad transfusional y hospitalizaciones
		Altera la síntesis del ADN en las células de rápida división; reduciendo la producción de eritrocitos SS y favoreciendo la producción de eritrocitos con alto contenido de Hb F.	Aumento de 5 mg/kg cada 8-12 semanas hasta conseguir una Hb F > 20% o que se evidencie toxicidad (dosis máxima 35 mg/kg/día)	
		Elimina células en ciclo y cambia la cinética de proliferación eritroide, forzando la producción de más células F.	En caso de mielosupresión, interrumpir hasta la recuperación hematológica y reiniciar la administración a dosis 2.5 mg/kg iniciando un nuevo ciclo de doce semanas	
		Produce NO que da lugar a la activación de la señal óxido nítrico/cGMP con sobreexpresión de la expresión γ -globina.		
5-azacitidina ^{32,78,90}	El primer fármaco con efecto inductor de la producción de HbF, por silenciamiento epigenético de los genes γ -globina hipometilando al gen Hb F	-----	Sus efectos carcinógenos secundarios han limitado su desarrollo clínico	
Decitabina (5-azadeoxicitidina) ^{32,78,90}	Análogo de la 5-azacitidina, con similar efecto inductor de la HbF, pero mejor perfil de seguridad. Ensayos clínicos han mostrado cierta eficacia para incrementar los niveles de HbF en pacientes sin respuesta previa a HU	0.2 mg/kg vía subcutánea, de 1-3 veces por semana, dos ciclos de 6 semanas	Posible reducción del dolor y síntomas anémicos	
DAGCC	Butirato (ácido butírico) ^{32,63,78,91}	Inhíbe la deacetilación de las histonas y ciclinas D, D1 y E, estimula la expresión de los genes de globina embrionarios o fetales en experimentación animal. Aumenta la Hb total alrededor de 2 g/dL en el 50% de los pacientes no transfundidos	Terapia intermitente 250-500 mg/kg/día en perfusión de 6-12 horas máximo 6 veces al mes	Posible mejoría de úlceras en piernas
AGENTES EPO'S	EPO recombinante y Darbepoetina ^{32,78,90}	Prolongan la supervivencia de los hematíes y estimular la eritropoyesis.	Aumenta la Hb total en 1-2 g/dL sobre la basal con terapia de 6-8 semanas, en individuos con supervivencia normal de la serie roja.	Resulta útil en los pacientes de más edad, en los que los niveles de EPO endógena van declinando.
TERAPIA COMBINADA	EPO + HU ^{32,78,90}	Combinaciones de fármacos con mecanismos de acción diferentes y complementarios producen niveles de HbF significativamente más elevados que por separado.	100 U/Kg subcutáneo 2/semana. Valorar empleo de suplementos de Fe	Reducción de la supresión eritrocitaria
	Butirato + HU ^{32,63,78,90}		Administración al menos durante 3 a 6 meses	Aumentan la Hb total en > 2 g/dL

MODIFICADORES DE LA DENSIDAD ERITROCITARIA: Reducen la densidad celular y la polimerización de Hb S.				
	PRINCIPIO ACTIVO	FARMACODINAMIA	POSOLOGÍA CLÍNICA	EFICACIA CLÍNICA
INHIBIDORES DE KCI	Magnesio ^{32,78,90} (Magnesio Pilodatado)	Disminuye la pérdida de potasio y agua intracelulares (estudios <i>in vitro</i> con eritrocitos Hb SS). Se han realizado estudios clínicos con magnesio que muestran una disminución en el porcentaje de células densas. La administración de sulfato de magnesio por vía i.v. reduce la estancia hospitalaria en las crisis vasculares.	125 mg/kg/día vía oral ó 0.6 meq/kg/día oral	Posible reducción de episodios vasooclusivos
	INHIBICIÓN DE CANALES GARDOS			
	Clotrimazol ⁵	Inhibidor específico de los canales Gardos en estudios <i>in vitro</i> , con modelos murinos de ratones con Dc y en observaciones en algunos pacientes con Dc, pudiera utilizarse en combinación con HU o DAGCC.	20 mg/kg/día vía oral	Menor grado de deshidratación celular y ligera elevación en los valores de Hb con disminución en los valores de bilirrubina
	Senicapoc ^{5,32,78,90} (ICA-17403)	Compuesto que bloquea los canales Gardos (proteína transmembranal de los eritrocitos, áctua como canal para los iones potasio. En presencia de calcio este canal se activa, actuando como una bomba y expulsando K+ de la célula) y previene la deshidratación de eritrocitos en modelos murinos. Es 10 veces más potente que el clotrimazol	Inicio: 150 mg vía oral dosis única Mantenimiento: 10 mg/día oral	Ensayos clínicos en fase II: ↓ en el % de células densas, ↑ en los valores de Hb y ↓ de los parámetros de actividad hemolítica. Estudio en fase III: no mostró disminución en la tasa de crisis vasculares.
INHIBICIÓN DEL FLUJO DE CATIONES	Dipiridamol ^{32,78,90}	Inhibe el flujo de cationes inducido por la desoxigenación. Fármaco con amplia experiencia en la inhibición de la agregación plaquetaria en respuesta a estímulos como el factor activador de las plaquetas, colágeno y adenocin difosfato	-----	Poco tóxico y potencialmente útil en Dc.
MODIFICADORES DE LA SUPERFICIE ENDOTELIAL				
	PRINCIPIO ACTIVO	FARMACODINAMIA	POSOLOGÍA CLÍNICA	EFICACIA CLÍNICA
APOLIPROTEINA A-I (apoA-I)	Niacina ^{32,90,92}	Los pacientes con Dc y niveles disminuidos de apoA-I tienen mayor grado de disfunción endotelial. Está en estudio el posible beneficio de la administración de niacina en estos pacientes (está aprobado su uso en pacientes con aterosclerosis, niveles bajos de apoA-I y colesterol HDL).	En estudio	En un estudio sobre modelos animales de Dc se ha visto el beneficio sobre la disfunción endotelial de L4F, un péptido mimético de apoA-I.
INHIBIDOR RECEPTOR ENDOTELINA-1	Bosentan ^{32,78,90}	Actividad inhibidora del receptor de endotelina-1 (hormona peptídica con potente efecto vasoconstrictor).	-----	Se están realizando ensayos clínicos en pacientes con Dc.

INHIBICIÓN DE LA ADHESIÓN INTERCELULAR	Sulfasalazina ^{32,78,90}	Compuesto que interfiere con la activación endotelial; empleado en modelos murinos con Dc reduce las células endoteliales activadas y disminuye la expresión de moléculas de adhesión (como VCAM-1, E-selectina) en células endoteliales.	1g/8 horas, vía oral	Se ha realizado algún estudio piloto con pacientes con Dc en los que se produce una disminución de la activación endotelial.
	Estatinas ^{32,78,90}	Suprimen la expresión de moléculas de adhesión celular y protegen contra el aumento de la expresión del factor tisular. Aumentan la biodisponibilidad del NO inhibiendo la proteína Rho y la vida media del mRNA de la enzima NO sintetasa, inhiben la producción de superóxido.	-----	Se propone la realización de estudios clínicos para pacientes con Dc
METABOLISMO DEL OXIDO NÍTRICO	Oxido Nítrico Inhalado ^{32,78,90}	La administración de óxido nítrico inhalado, aumenta la concentración del mismo en el plasma y por ende su disponibilidad para las acciones vasodilatadoras.	80 ppm con 21% de O ₂ inhalado	Reducción de episodios vasooclusivos (disminución del dolor, necesidades analgésicas y de la estancia hospitalaria).
	Nitrito de Sodio Nebulizado ^{32,78,90}	Nuevo donante de NO, produce una rápida disminución en el aumento de la presión pulmonar y mejora el tono de ventilación a la perfusión y oxigenación.	Administrado por vía inhalatoria	Produce una reducción más eficaz y duradera de las presiones pulmonares de NO. Estudios de toxicidad en curso.
	L-arginina ^{32,77,78,90}	Se ha analizado el posible efecto sobre la hipertensión pulmonar en pacientes con Dc. Mejora la biodisponibilidad del NO. En un estudio, la administración de L-arginina redujo la presión sistólica de la arteria pulmonar medida antes y después de cinco días de tratamiento (de 63,9 ± 13 mmHg a 54,2 ± 12 mmHg).	0.05-0.1 g/kg/día, vía oral	Posible reducción de episodios vasooclusivos
	Alopurinol ^{32,78,90}	Reduce la generación de especies reactivas de O ₂ , mediante la enzima xantina-oxidasa, reduciendo el consumo de NO	-----	En investigación
	Sildenafil ^{32,78,90}	Inhibe la hidrólisis de cGMP prolongando su efecto. Tiene utilidad clínica en pacientes con hipertensión pulmonar. Su uso está aprobado en pacientes con HTP idiopática y está en marcha un ensayo clínico para evaluar su eficacia.	25 mg vía oral tres veces al día, escalando la dosis respuesta, máximo 300 mg/día.	Posible mejoría de la hipertensión pulmonar y priapismo
INHIBIDORES DE LA POLIMERIZACIÓN DE LA HEMOGLOBINA S				
	PRINCIPIO ACTIVO	FARMACODINAMIA	POSOLOGÍA CLÍNICA	EFICACIA CLÍNICA
COMPUESTOS AROMÁTICOS	Vainillina (4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído) ^{15,16,17}	Tiene actividad moderada en la polimerización de la desoxihemoglobina S a través de una reacción de adición nucleofílica con la Hb intracelular, uniéndose a un sitio de contacto intermolecular e interfiriendo estereoquímicamente con el proceso de polimerización.	-----	Se propone evaluar más a fondo su utilidad terapéutica en el tratamiento de la Dc.

Entre los tratamientos más importantes y que han demostrado tener un mayor impacto a nivel clínico, se encuentran los estimulantes de la síntesis de Hb F. El descubrimiento de la persistencia hereditaria de Hb F y su interacción con el portador proporcionó la evidencia clínica y las explicaciones precisas para plantear las necesidades de buscar tratamientos que actúen a nivel molecular. La Hb F es el factor modificador más potente atenuante de la gravedad clínica de la Dc, ya que interfiere con la polimerización patológica de la Hb S, correlacionándose la Hb F elevada con evoluciones clínicamente benignas. Gran número de observaciones epidemiológicas, clínicas y experimentales coinciden en ello. Se ha identificado a la Hb F como factor pronóstico implicado en diversas complicaciones (frente a las que resulta protectora), como CD, STA y muerte.^{16,60,72,83}

Se ha demostrado que la Hb F interfiere con la polimerización *in vitro* de la Hb S, suponiendo una menor polimerización de la Hb S, porque la bloquea, a la vez que disminuye la concentración de la Hb S en la célula (efecto “reparador”, con formación de la Hb híbrida $\alpha_2\beta^S\gamma$, de menor tendencia a polimerizar).^{32,72,83}

Estas observaciones son la base de la inducción farmacológica de la producción de Hb F como estrategia terapéutica efectiva para aminorar la gravedad de la Dc, ya que los genes γ -globina están presentes en las *stem cell* hematopoyéticas humanas, universal y apropiadamente integrados en el locus β -globina. Su expresión continuada desde la primera infancia puede limitar o incluso prevenir el daño orgánico de la Dc.

El aumento de Hb F se asocia con mejoría significativa de diversos factores importantes en la fisiopatología de la vasooclusión, incluyendo la adhesión de los eritrocitos, daño endotelial y activación de la hemostasia. Hipótesis recientes sostienen que para un impacto significativo sobre las complicaciones hemolíticas, los agentes inductores de la producción de la Hb F deberán lograr una distribución pancelular** del aumento de Hb F. Se logra atenuar la Dc alcanzando Hb F > 20% con una distribución de la Hb F en al menos un 75% de los eritrocitos, habiéndose demostrado que los eritrocitos con más Hb F tienen una supervivencia más larga.

Por otra parte, está demostrado que agentes epigenéticos, como la metilación del ADN y la acetilación de histonas, tienen roles importantes en la regulación de la expresión de los genes de globina a lo largo del desarrollo, por lo que otra posibilidad

** Distribución uniforme de Hb F en todos los eritrocitos.

sería el uso de agentes farmacológicos que alteran la configuración epigenética de los genes γ -globina, que proporcionarían una aproximación terapéutica viable a la inducción de la Hb F.^{32,48,72,83}

Es necesario puntualizar que para optimizar la terapia con inductores Hb F:

- Se requieren los suplementos eritrocíticos necesarios para la eritropoyesis, incluso en pacientes con sobrecarga de hierro. Son absolutamente necesarios los suplementos de ácido fólico y de hierro en los sujetos con ferritina < 1.500 ng/mL, ya que los depósitos endógenos parecen no ser fácilmente movilizables para mantener una eritropoyesis activa, al estar depositados en forma no utilizable.
- Recordar que los pacientes no responden a estos agentes en el plazo de tres o cuatro meses postransfusión, que por inhibir la eritropoyesis impide que los fármacos actúen eficientemente.

Entre los inductores más importantes de la síntesis fetal, se encuentra la Hidroxiurea (HU), único fármaco autorizado por la FDA como tratamiento etiopatogénico para combatir las diversas complicaciones de la Dc.

La HU es un agente quimioterapéutico oral que inhibe la ribonucleótido reductasa (no inhibe a la ADN metiltransferasa) en uso durante muchos años en el tratamiento de los síndromes mieloproliferativos. Es relativamente bien tolerada y de fácil uso. En adultos con Dc moderada y grave produce una marcada disminución, casi a la mitad, de la frecuencia de CD y STA, de la necesidad transfusional y hospitalizaciones.^{60,72}

El mecanismo por el cual la HU aumenta la Hb F no está totalmente aclarado. Diversos elementos genéticos modulan la respuesta Hb F a la HU. De la variación Hb F, aproximadamente un 40% se debe al locus productor de células F ligado al cromosoma X y sólo un 14% es atribuible al Hp del cluster β^S . Se ha relacionado un determinado locus 6q con la respuesta a HU. El efecto primario citotóxico de la HU se basa en su capacidad de inhibir a la ribonucleótido reductasa uniéndole dos moléculas de hierro e inactivando un radical tirosil crítico, por lo que altera la síntesis del ADN en las células de rápida división. Este efecto citotóxico de la HU reduce la producción de eritrocitos ricos en Hb S producidos por los precursores de rápida división y favorece la producción de eritrocitos con alto contenido de Hb F o células F producidos por progenitores de división menos rápida. Eliminando células en ciclo, la HU cambia la cinética de la proliferación eritroide, forzando la producción de más células F. (Figura 36)^{32,72,83}

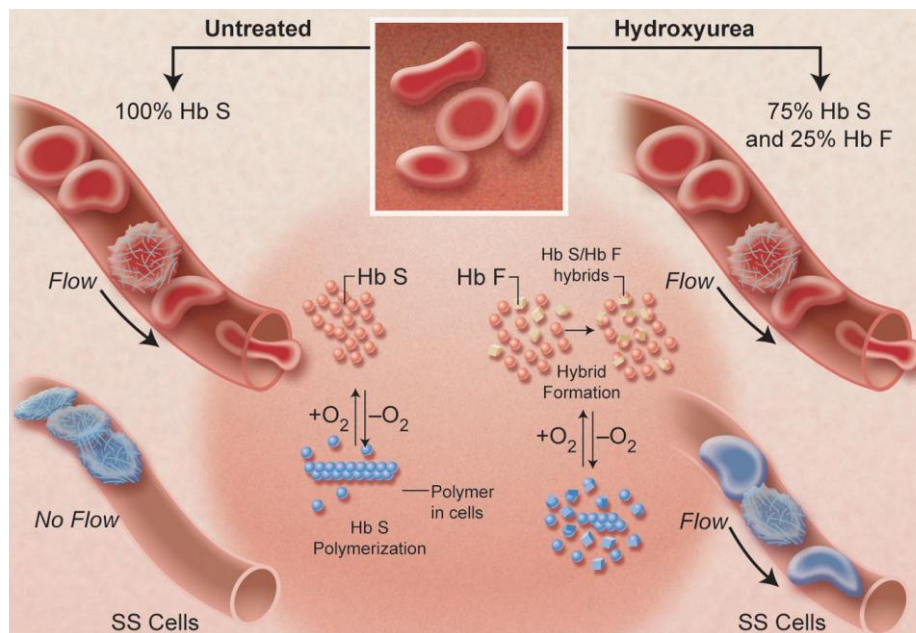


FIGURA 36: Diagrama de los efectos de la HU en la inhibición de la polimerización de la Hb S, por un incremento en los niveles de Hb F (en un 25%) en cada uno de los eritrocitos drepanocíticos y por lo tanto una disminución en las obstrucciones microvasculares a cualquier nivel de oxigenación. La disminución en los efectos de la Hb F son más grandes que los de la Hb A, esto ocurre porque la mezcla híbrida $\alpha_2\beta^S\gamma$ que forma dentro de los eritrocitos no entra en la fase de polímero. Schechter 2008

Otro efecto potencialmente importante es que el metabolismo de la HU resulta en la producción de NO, el cual estimula la guanilato ciclasa soluble (enzima que contiene hierro hemínico) en una reacción que resulta en la producción de Hb F, como han mostrado observaciones *in vitro*. Se ha demostrado que la HU *in vivo* genera NO, que da lugar a la activación de la señal NO/cGMP con sobrerregulación de la expresión γ -globina en los pacientes Dc. La producción de NO compensaría la pérdida de NO endógeno por hemólisis intravascular. No está totalmente claro si el beneficio clínico de la HU se debe a su efecto sobre los niveles de Hb F o a sus demás efectos beneficiosos independientes de Hb F (cuadro 19):^{32,48,72,83}

CUADRO 19. EFECTOS SECUNDARIOS BENEFICIOSOS RELACIONADOS CON LA ADMINISTRACIÓN DE HU.

↑ Volumen Corpuscular Medio

↓ Adhesión de los drepanocitos al endotelio.

↓ Expresión de VCAM-1 soluble y de otras moléculas de adhesión (CD36 y $\alpha_4\beta_1$ integrina).

↓ La cifra de leucocitos adherentes reclutados en la pared de las vénulas, así como la cifra de reticulocitos y monocitos.

Efectos sobre la permeabilidad, deformabilidad y transporte de cationes de la membrana eritroide

Efectos sobre la reactividad vascular y generación de NO.

La Hb F elevada tiene el efecto de reducir ciertos fenotipos drepanocíticos, como la osteonecrosis, STA y CD, pero no se ha mostrado protectora frente a HTP, ACVA o priapismo. Los principales beneficios clínicos de la Hb F son sobre el fenotipo viscoso vaso-oclusivo, cuyas manifestaciones reduce potencialmente por el efecto antifalciformación de la Hb F. La Hb F tiene escaso efecto protector directo sobre las complicaciones vasculopáticas. Además, la distribución heterocelular de la Hb F inducida por la HU no reduce la hemólisis lo suficiente como para corregir las complicaciones ligadas a hemólisis-disfunción endotelial. Para un impacto significativo sobre las complicaciones hemolíticas, los agentes inductores de la producción de la Hb F debieran lograr una distribución pancelular del aumento de Hb F.

Los estudios de referencia han demostrado la eficacia del fármaco, al reducir la morbilidad en adultos, siendo la diferencia el número medio de CD en pacientes tratados con HU respecto de los pacientes control (2.5 vs 4.5 crisis/año) y significativamente menor la frecuencia de transfusión, STA, hospitalizaciones y retrasa el daño torácico agudo, pero sin repercusión sobre la frecuencia de ACVA ni sobre la mortalidad.^{11,14,32}

La evidencia es fuerte en adultos pero más limitada en niños, existen estudios que han mostrado eficacia clínica y seguridad a corto plazo en niños, pero no se han realizado estudios aleatorios a gran escala en la población infantil y la evidencia disponible muestra mejora de las variables hemoperiféricas, reducción de la hospitalización y no interfiere (incluso mejora) el crecimiento y el desarrollo de los niños. La terapia con HU en niños tiene en líneas generales el mismo efecto que en adultos en los eventos agudos y además, puede prevenir la disfunción esplénica, daño arterial cerebral y ACVA secundario. En el caso de los niños resulta difícil extraer conclusiones definitivas sobre el efecto del fármaco en la mortalidad de los pacientes. Estudios actualmente en curso quizá ofrezcan más información sobre sus beneficios en la prevención del daño orgánico, historia de ACVA y sobrecarga de hierro.^{11,14,33,78}

La HU, con buena absorción por vía oral, aumenta la Hb total de 0,6 a 1,5 g/dL sobre la basal en la Dc. Se ha observado que la Hb F aumenta rápidamente, aunque con un plazo de seis semanas para la respuesta de la Hb total, que posteriormente desciende, sugiriendo inhibición celular. Muchos ensayos clínicos han demostrado mejores respuestas en niños que en adultos y reducción de las complicaciones clínicas y de la mortalidad. Estudios en más de 100 niños que toleraron dosis máximas del fármaco durante varios años, se logró aumento sostenido de la Hb F en cerca del

20%. Como factores asociados a mejores respuestas de Hb F se describen la capacidad de tolerar los efectos supresores de la HU (relacionada con la reserva medular), Hb F basal más alta, reticulocitos, Hb total, cifra de leucocitos y supresión del crecimiento de colonias eritroides de sangre periférica tras recibir el fármaco.^{32,48,72,83}

La HU está indicada en el tratamiento de adultos con Dc moderada-severa, típicamente aquellos con tres o más CD y/o STA en el año previo. Los expertos recomiendan el uso del fármaco de acuerdo a lo expuesto en el cuadro 20.^{18,32,48,72,83}

CUADRO 20. INDICACIONES DEL TRATAMIENTO CON HU
Pacientes con cifras hemoperiféricas consideradas aceptables: <ul style="list-style-type: none"> • Neutrófilos > 2.500/mm³ • Plaquetas > 95.000/mm³ • Hb 4.5-5.3 g/dL, • Reticulocitos > 95.000/mm³
No administrar HU durante la gestación o la lactancia.
Utilizar anticoncepción, dado que se considera agente teratógeno.
Tratar a niños siguiendo la misma pauta que para los adultos.
Anemia grave sintomática
Otros episodios vaso-oclusivos
Díaz de Heredia Rubio (2005)

Se administra a la dosis inicial de 15-20 mg/kg/día aumentando 5 mg/kg/día cada 2-3 meses hasta conseguir una Hb F > 20 % o que se evidencie toxicidad (dosis máxima 30 mg/kg/día). Si aparece toxicidad o mielosupresión se deberá suspender el tratamiento hasta la desaparición de estas (generalmente de 2 a 3 semanas) y posteriormente reiniciarlo a dosis de 2,5 mg/kg iniciando un nuevo ciclo de doce semanas; todos los pacientes deben recibir 1 mg/día de ácido fólico.¹⁸

Con esta estrategia, en menos de seis meses los pacientes se estabilizan en su dosis máxima tolerada y con el tiempo el seguimiento puede ser más flexible. Una vez que la dosis máxima tolerada resulta en una situación hemoperiférica estable, la monitorización puede ser mensual durante cuatro meses, posteriormente trimestral durante un año, para terminar en cada 3-6 meses en años subsiguientes. Durante los primeros cuatro meses debe evaluarse mensualmente la función hepática y renal ante la posibilidad de reacciones idiosincrásicas a la HU. La cifra de Hb F debe controlarse cada 3-4 meses para valorar la eficacia del tratamiento.^{18,32,48,72,83}

Incluso antes de establecerse la dosis máxima tolerada, aumenta el número de células F y comienzan a notarse los efectos clínicos del tratamiento. A los seis meses, la Hb F es típicamente el doble de la basal, la Hb total aumenta 1 g/dL y se reducen las cifras de reticulocitos, LDH y bilirrubina. Los pacientes que responden al tratamiento tienen una considerable reducción de la hemólisis, con un cambio en la supervivencia eritroide desde el 34% del valor normal antes del tratamiento hasta un 80% del valor normal durante el tratamiento.

Antes de comenzar el tratamiento, es importante evaluar el recuento celular sanguíneo y establecer la Hb F basal, función hepática y renal. La disfunción renal no contraindica el tratamiento con HU, pero requiere ajuste de dosis. Una vez comenzado el tratamiento, se recomienda vigilar las cifras hemoperiféricas cada dos semanas, con el objetivo de administrar la dosis más alta que mantenga las cifras hemoperiféricas en un rango seguro.

Los efectos adversos del tratamiento a corto plazo se producen en los seis primeros meses de iniciado el tratamiento y los efectos a largo plazo o los problemas crónicos se producen tras los primeros seis meses de tratamiento, éstos son en general permanentes e irreversibles, pero aún no probados e incluyen: mielodepresión, aumento de creatinina y transaminasas, molestias gastrointestinales y exantema cutáneo.

El desarrollo de úlceras en las piernas, comunes en los adultos no parece estar afectado por el tratamiento con HU. Los niños de 5-15 años afectados de Dc, tratados con el fármaco muestran un crecimiento similar a los no tratados. El riesgo de cáncer no parece diferir entre los pacientes con Dc que reciben HU y los que no. Dada la historia natural de la Dc, con frecuentes y graves CD y daño orgánico irreversible, los riesgos del tratamiento son aceptables comparados con la Dc evolucionando sin tratamiento. La HU puede aumentar el riesgo de anomalías fetales si se administrase a gestantes, con potenciales efectos adversos sobre la espermatogénesis, por lo que el consejo reproductivo es esencial.

El cuidado de los pacientes con Dc debe ser longitudinal a lo largo de toda su vida. Las publicaciones apoyan el manejo conjunto con atención primaria incluso en los pacientes en tratamiento con HU, destacando el rol del médico de atención primaria familiarizado con los efectos secundarios de la medicación y capaz de llevar a cabo un seguimiento estrecho del paciente drepanocítico.^{11,13,14,18,32,48,72,83}

4. Tratamientos curativos

El único tratamiento curativo de la Dc es el TMO. La decisión de realizar el procedimiento viene dada fundamentalmente, por la edad del paciente, su estado clínico y la disponibilidad de un hermano compatible de antígenos leucocitarios humanos (HLA). Diversos estudios realizados en pacientes con TMO han demostrado la erradicación de la enfermedad subyacente y el seguimiento a largo plazo de estos pacientes, ha destacado una estabilización e incluso mejoría de la función pulmonar, neurológica, esplénica y del crecimiento. No obstante, el procedimiento comporta un riesgo de morbilidad debido a las diversas complicaciones inherentes del mismo y a la toxicidad del procedimiento en pacientes con formas avanzadas de Dc.

Entre los principales objetivos que se encuentran para realizar un TMO a pacientes con Dc se encuentran: 1) conseguir una eritropoyesis derivada del donante (completa o parcial) con un quimerismo del donante estable (completo o parcial), 2) la ausencia de progresión de la enfermedad y 3) evitar o minimizar la toxicidad derivada del procedimiento, inmediata y a largo plazo. Hasta el momento existen cuatro tipos distintos de TMO:⁹⁵

- **Trasplante de médula ósea de hermano idéntico**

Los resultados actuales arrojan datos que demuestran una tasa de supervivencia global entre el 93 y 97% y una supervivencia libre de enfermedad entre el 80 y 86%, así como una mortalidad precoz de aproximadamente 10%. La tasa de curación es mayor en pacientes más pequeños, con fases precoces de la enfermedad y cuando los pacientes están asintomáticos y en buen estado de salud. No es seguro que el trasplante pueda revertir el daño a órganos. Sin embargo, estudios preliminares sugieren mejoría en la enfermedad crónica pulmonar, ósea y de SNC.^{1,18}

Las principales complicaciones postrasplante en la mayoría de los estudios son el fallo de injerto (alrededor del 10%), la enfermedad injerto contra hospedero (EICH) (entre el 10 y el 20%) y las complicaciones neurológicas. La utilización de globulina antitimocítica (GAT) en el régimen de acondicionamiento disminuye la probabilidad de rechazo. Las principales complicaciones neurológicas son las convulsiones y la hemorragia intracraneal, siendo ésta la más frecuente en los pacientes con antecedentes de infarto cerebral; en cambio, las convulsiones se presentaron en pacientes

con y sin antecedentes de síntomas neurológicos previos al trasplante. La primera causa de muerte es la EICH y la segunda la hemorragia intracraneal.^{32,78,95}

- **Trasplante de sangre de cordón umbilical**

Recientemente se ha demostrado que el trasplante de sangre de cordón umbilical (TSCU) de hermano HLA idéntico puede ser una modalidad válida de trasplante, con resultados equiparables e incluso superiores al TMO.

- **Trasplante de donante no emparentado (TDNE)**

Dado que sólo el 25 % de los candidatos a TMO tienen un donante familiar, actualmente se plantea la realización de TMO de TDNE alternativos con regímenes de acondicionamiento no mieloablativos y el empleo de concentrados de progenitores hematopoyéticos mediante selección de células CD34 positivas, con el fin de tratar de reducir la elevada mortalidad derivada de este tipo de trasplantes. Sin embargo la experiencia con TDNE es muy escasa y se considera un procedimiento todavía en desarrollo, en fase de investigación. Los pocos resultados hasta ahora son muy pobres, debidos a una altísima incidencia de fallo del injerto y de EICH.

- **Trasplante con regímenes de intensidad reducida**

Con el objetivo de disminuir la toxicidad de los regímenes mieloablativos y poder mejorar y ampliar los resultados del TMO, se han ensayado nuevas modalidades de trasplante con regímenes de intensidad reducida; en donde el conocimiento de que un quimerismo mixto estable es suficiente para conseguir una eritropoyesis adecuada realizada por una minoría de injertos de células donadas, con el subsecuente aumento de eritrocitos normales circulantes; esto con ausencia de sintomatología clínica y no progresión de la Dc.

En las primeras experiencias, la toxicidad derivada del procedimiento fue mínima; sin embargo, no se consiguió un injerto estable. Los resultados recientemente publicados han sido favorables en seis de siete pacientes con TMO de hermano idéntico acondicionados con busulfan, fludarabina, GAT e irradiación linfoide total; así mismo se han reportado buenos resultados en pacientes trasplantados con donante hermano HLA idéntico y con TSCU de TDNE, utilizando un régimen de acondicionamiento basado en busulfan, fludarabina y alemtuzumab. Solamente un

paciente presentó fallo del injerto, con EICH aguda grados II-IV 30% y EICH crónica extensa 11%; la supervivencia global fue del 100%.

El momento óptimo de un TMO en el curso de la Dc es un tanto incierto, debido a la naturaleza impredecible de la enfermedad. El TMO, podría ser mejor si se realiza tempranamente en el curso de la afección, especialmente en pacientes con enfermedad neurovascular (ACV silencioso) o enfermedad pulmonar y está indicado en pacientes con síndromes drepanocíticos (anemia drepanocítica, hemoglobinopatía SC o hemoglobinopatía S/talasemia β -mayor), edad inferior a 16 años, que dispongan de un donante familiar histocompatible (HLA-idéntico) y presenten uno o más de los criterios que se exponen en el cuadro 20.^{33,78,95}

CUADRO 20. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD PARA EL TMO EN PACIENTES CON Dc	
CRITERIOS PARA LA INCLUSIÓN EN EL TRATAMIENTO	
• Infarto cerebral o ACVA de más de 24 hrs de duración.	
• Deterioro de la función neuropsicológica y estudio anormal de RM cerebral.	
• STA con recurrentes hospitalizaciones o que ha recurrido exanguinotransfusión.	
• Recurrentes crisis dolorosas-vasooclusivas graves (≥ 2 episodios por año en varios años)	
• Priapismo recurrente.	
• Etapa I ó II de enfermedad pulmonar drepanocítica	
• Nefropatía drepanocítica (proteinuria moderada o grave, tasa de filtración glomerular < 30 -50% de los valores normales previstos)	
• Retinopatía proliferativa bilateral y principales problemas visuales, por lo menos en un ojo	
• Osteonecrosis de múltiples articulaciones	
• Aloimmunización de eritrocitos (≥ 2 Anticuerpos a largo plazo, durante la terapia de transfusión)	
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DEL TRATAMIENTO	
• Edad mayor a 15 años.	
• Falta de disponibilidad de donantes HLA-idénticos*.	
Uno o más de los siguientes criterios:	
• Karnofsky o desempeño funcional Lansky puntuación < 70 †	
• Pruebas de hepatitis o evidencia de fibrosis portal aguda o moderada o cirrosis en la biopsia.	
• Insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular $< 30\%$ del valor normal previsto).	
• Etapa III o IV de enfermedad pulmonar drepanocítica.	
• Demostrado falta de cumplimiento de la atención médica.	
• Seropositividad para el virus de la inmunodeficiencia humana.	
• Grave deterioro en la función neurológica residual (otros como la hemiplejía sola).	
* Pacientes con HLA-combinado relacionados con donadores de rasgos drepanocíticos no fueron excluidos. † La puntuación Lansky es una medida del rendimiento funcional de en los niños.	

Uno de los principales problemas a los cuales se enfrentan los pacientes con TMO es el rechazo del injerto después del trasplante de las células madre hematopoyéticas; por lo cual en principio se aconseja utilizar un régimen mieloablativo con la adición de globulina antitimocítica para conseguir un injerto estable. El tratamiento de acondicionamiento más utilizado es busulfan, ciclofosfamida y globulina antitimocítica.

En pacientes con Dc sintomática y disfunciones orgánicas, el uso de un régimen de acondicionamiento de intensidad reducida es una opción muy atractiva. Sin embargo, la experiencia con estos regímenes todavía es escasa y se consideran en fase de investigación. Para evitar que los pacientes con TMO sufran de EICH, se recomienda profilaxis con dos inmunosupresores: ciclosporina o tacrolimus junto con metotrexato o micofenolato de mofetilo.

La evolución de la función de los trasplantes de células madre hematopoyéticas y la disponibilidad de otras opciones terapéuticas subrayan la necesidad de ensayos clínicos controlados para investigar los riesgos, beneficios y las indicaciones para la intervención terapéutica en la Dc.⁹⁵

2.10 Embarazo en la drepanocitosis

Las mujeres con Dc, pueden presentar complicaciones graves durante el embarazo, que incluso pueden llegar a condicionar la vida del feto y de la madre. La mortalidad perinatal en estas pacientes ha disminuido significativamente en los últimos años, gracias en parte a un mejor manejo general de este tipo de anemias, mejoras en la medicina transfusional, un mejor y más frecuente control obstétrico, así como a los avances en neonatología. El embarazo en pacientes con Dc debe ser considerado de riesgo y controlarse en unidades de obstetricia preparadas y en estrecha colaboración con un equipo multidisciplinar. En el cuadro 21 se citan algunas recomendaciones para las mujeres durante el embarazo y el parto.^{23,}

- Complicaciones fetales: abortos espontáneos, retardo del crecimiento intrauterino, partos prematuros, bajo peso al nacer, distrés fetal durante el trabajo del parto, así como una mayor tasa de mortalidad perinatal. Las oclusiones vasculares por los drepanocitos explican la hipoperfusión de la placenta, justificando estos eventos.
- Complicaciones en las gestantes: la preeclampsia se presenta con una incidencia de hasta un 14%. Asimismo, presentan mayor riesgo de eclampsia, placenta previa, ruptura precoz de membranas e infecciones endometriales posparto, siendo actualmente la mortalidad materna perinatal inferior al 1%. En estos casos es importante el diagnóstico diferencial con otras anemias hemolíticas microangiopáticas, como la púrpura trombocitopénica trombótica, el síndrome hemolítico urémico y el síndrome HELLP (proveniente del inglés basada en algunas de sus características: **H**emolytic anemia, **E**levated Liver and **L**ow Platelet count)

CUADRO 21. RECOMENDACIONES DURANTE EL EMBARAZO Y EL PARTO EN MUJERES CON Dc.	
EMBARAZO	PARTO
<ul style="list-style-type: none"> Hb basal: entre 6 - 8 mg/dL y tratamiento con ácido fólico. 	<ul style="list-style-type: none"> Monitoreo fetal y en caso de distrés, realizar cesárea urgente.
<ul style="list-style-type: none"> Suspender tratamientos con HU (papel teratogénico). 	<ul style="list-style-type: none"> Valorar la necesidad de transfundir, según los niveles de Hb.
<ul style="list-style-type: none"> Controles frecuentes: cada mes el primer trimestre, cada dos semanas en el segundo y semanales en el tercer trimestre. 	<ul style="list-style-type: none"> En el posparto se puede requerir soporte transfusional si las pérdidas sanguíneas han sido importantes.
<ul style="list-style-type: none"> Información para mejorar los hábitos de vida, el estado nutricional y educar en la prevención de las CVO y las complicaciones infecciosas. 	<ul style="list-style-type: none"> Promover deambulación precoz para prevenir complicaciones tromboembólicas.
<ul style="list-style-type: none"> Las CVO requieren hidratación, analgesia y tratamiento de la infección desencadenante del episodio. 	<ul style="list-style-type: none"> En este momento, es importante el diagnóstico del recién nacido, la información al pediatra y el consejo a los padres respecto a la contracepción para el futuro.

2.11 Factores ambientales que afectan a los pacientes con drepanocitosis

- Factores geográficos: En la Dc, el factor ambiental más claro es el geográfico. En África occidental, la frecuencia de las crisis y la incidencia de la morbilidad parecen estar relacionadas con la estación de las lluvias. En el norte de África hay dos máximos estacionales de aparición de crisis, el comienzo del otoño y el final de la primavera. Los factores climáticos pueden reflejarse en una mayor morbilidad y mortalidad en diferentes épocas del año o en diferentes zonas; sin embargo, se necesitan estudios comparativos para confirmar las impresiones clínicas.
- Factores médicos: Ciertas enfermedades (ante todo el paludismo, pero también la fiebre tifoidea, la hepatitis infecciosa, el tétanos, la meningitis, la esquistosomiasis, las infecciones y parasitosis intestinales, el sarampión, la tuberculosis y la malnutrición) pueden influir en el curso de la Dc. Por esa razón, los pacientes tienen por término medio una supervivencia más corta en las regiones donde son frecuentes esas enfermedades.

En la Dc, los ataques de terciana maligna causados por *P. falciparum* pueden producir un grave agotamiento y la muerte prematura del enfermo. Aunque muchos estudios han demostrado que la mortalidad del paludismo por *P. falciparum* en los primeros años de la vida es considerablemente menor en los niños con el rasgo drepanocítico, ello no implica que éstos no puedan padecer ataques de paludismo.

Basándose en impresiones clínicas se ha afirmado que la frecuencia de complicaciones varía según las regiones. En los pacientes con Dc, por ejemplo, las úlceras de las piernas parecen plantear un problema más grave en India occidental

que en el oeste africano, mientras que las epistaxis son más frecuentes en Ghana que en los Estados Unidos de América.

- Factores socioeconómicos: El grado de desarrollo varía mucho de unas regiones a otras, y lo mismo sucede con el nivel de vida, los servicios de salud pública y los de higiene materno-infantil. En las zonas más desarrolladas es probable que sea mayor el número de casos de la enfermedad atendidos en el hospital, por lo que sería deseable que el costo no fuera un factor que limitara la asistencia médica a esos pacientes; por otra parte, algunas zonas poco desarrolladas pueden carecer totalmente de servicios médicos básicos.

Así mismo hay que considerar los aspectos sociales, pues a la situación de enfermedad grave se suman todos los problemas de la inmigración, por lo que está indicada la participación de los trabajadores sociales. Se debe indagar sobre las condiciones de trabajo y de vivienda, la adaptación al país, los problemas de comunicación, los medios de desplazamiento (en caso de enfermedad aguda del niño), la escolarización, etc.

- Factores nutricionales: En las zonas en que la economía está basada en uno o dos cultivos principales, las deficiencias nutricionales suelen desempeñar un papel importante en la salud general de la población. En sociedades más desarrolladas, el régimen alimenticio está equilibrado y la malnutrición no constituye probablemente un factor de importancia.

Estos son los factores que están más estrechamente vinculados con el crecimiento y el desarrollo. Los resultados de los diversos investigadores están permeados por las condiciones de este tipo que rodean al grupo estudiado. Es de esperar que los pacientes con menor número de ingresos y con malas condiciones higiénico-sanitarias, sean los más afectados.

- Factores educativos: A medida que aumenta el grado de instrucción van perdiendo importancia ciertos factores ambientales. En consecuencia, tiende a prolongarse la supervivencia de los niños con hemoglobinopatías, puesto que los padres conocen mejor las medidas que pueden adoptarse para aliviar algunas de las manifestaciones de la enfermedad.

Las medidas de salud pública, entre ellas las vacunaciones y el saneamiento general, son más fáciles de explicar cuando el nivel general de instrucción es elevado. La educación sanitaria debe extenderse no solo a los pacientes sino también a los padres, amigos, parientes, maestros e, incluso a los médicos y autoridades oficiales.^{10,30,32,86,89}

2.12 Consejo genético

- Consejo a los padres y hermanos

Las primeras entrevistas comunicando el diagnóstico son fundamentales para concientizar sobre la gravedad de la enfermedad y la importancia de mantener un seguimiento estrecho con controles periódicos, iniciando la profilaxis con penicilina y un calendario de vacunaciones completo que incluya a los microorganismos capsulados. Por ello, es necesario dar las explicaciones adecuadas para que se adhieran al tratamiento y no se pierda el seguimiento.

Es importante que los padres conozcan los factores precipitantes de las CVO, pero tratando de que el individuo no se considere como un enfermo, sino intentando que lleve la vida lo más normal posible. Los padres deben evitar la sobreprotección y prestar atención a los otros miembros de la familia. El médico debe explicar a los padres el mecanismo genético de la enfermedad y exponerles francamente el peligro de que se repita la probabilidad de que vuelva a aparecer la anemia drepanocítica en otro hijo de los mismos padres (25% si ambos progenitores son portadores A-S^{††}).

En muchos casos, el diagnóstico se hace al final de la infancia, cuando los padres pueden haber tenido ya otros hijos. Lo mejor es convocar a ambos progenitores para el asesoramiento genético y darles una explicación de los mecanismos genéticos que intervienen. Hay que decirles que ambos son portadores del rasgo, insistiendo en la falta de importancia clínica del mismo. Sin embargo, si dos portadores se casan, por término medio el 25% de sus hijos estarán afectados de Dc, 50% serán portadores del rasgo y 25% ni padecerá la enfermedad ni serán portadores. Aunque la gravedad de la enfermedad puede variar, la mayor parte de los sujetos con anemia drepanocítica se encuentran en mal estado de salud y tienen una esperanza de vida considerablemente acortada. Al explicar el riesgo de repetición hay que decir a los padres que “la

^{††} Si uno de los progenitores vuelve a casarse, el riesgo de tener otro hijo infectado es considerablemente menor y depende de la frecuencia del rasgo A-S en la población; así, si la frecuencia de A-S es de 10%, el riesgo será de $1 \times 0.1 \times 0.25 = 2.5\%$.

probabilidad no tiene memoria” y que incluso después de dos hijos afectados el riesgo de repetición sigue siendo del 25%. En cambio hay una probabilidad del 75% de que el niño sea sano, aunque sea portador del rasgo AS.

En los hermanos de los pacientes debe investigarse el rasgo drepanocítico; si son portadores del mismo, habrá que darles asesoramiento genético antes de los 20 años. A los padres se les debe dar toda la información posible acerca de la enfermedad y de sus riesgos. Aunque incluso los padres poco instruidos comprenden bastante bien las consecuencias genéticas, hay que asegurarse de que la información ha sido debidamente asimilada. Después de una explicación completa, son ellos los que han de decidir si desean o no tener más hijos.^{10,30,32,86,89}

- Consejos a los pacientes

Todos los descendiente de los sujetos con Dc serán, por lo menos, portadores del rasgo drepanocítico. Si un paciente con Dc se casa con una persona del rasgo drepanocítico, 50% de sus hijos tendrán Dc. Importa pues analizar la Hb de los futuros cónyuges de los sujetos afectados; asimismo conviene comunicar a éstos toda la información pertinente antes que cumplan 20 años, a fin de que en su momento insistan en la realización de las pruebas oportunas.

En los adolescentes es necesario reforzar la autoestima ya que en esta etapa son frecuentes la rebeldía, la depresión y el rechazo de los cuidados y tratamientos. A ello se suman los problemas físicos, como el retraso puberal (que solo es transitorio), la ictericia, las cicatrices, los problemas dentales, etc. Es importante fomentar su independencia y autocuidado. Mejorar el conocimiento de su enfermedad e invitar a que expresen sus miedos y dudas. Se debe incidir en la importancia de evitar el tabaco, el alcohol o las drogas, que pueden favorecer la VO. Se debe tratar el tema del priapismo en los varones y realizar planificación familiar y evitar los embarazos en las mujeres que estén en tratamiento con HU (posibilidad de malformaciones fetales).^{10,30,32,86,89}

2.13 Asesoramiento genético de poblaciones

En el asesoramiento retrospectivo, como generalmente se practica, la condición de portadores heterocigóticos de los padres se descubre después del nacimiento de un hijo afectado. Se ha calculado que si sólo se empleara ese método de asesoramiento, la reducción total del número de casos de Dc sería solo del 12-25 %,

aunque los padres dejaran de tener hijos después del nacimiento del afectado. Para lograr una reducción mayor es necesario descubrir el estado heterocigótico antes del matrimonio o de la procreación. Ese programa de detección da a los portadores del rasgo la oportunidad de evitar el matrimonio con otros portadores, o si ya se han casado, de optar por no tener hijos.

Todavía no se ha evaluado ningún programa de detección en masa con fines de asesoramiento genético. La organización de esos programas es mucho más compleja de lo que a primera vista parece. Por supuesto, es posible establecer centros para las pruebas de laboratorio y obtener muestras de sangre; sin embargo, esas pruebas han de combinarse con una educación previa de la población expuesta y con servicios apropiados para seguir la marcha de la campaña de detección de heterocigotos. La educación tiene especial importancia, pues es preciso que los interesados estén perfectamente informados de que el rasgo no tiene consecuencias clínicas. Sin esa campaña educativa, los programas de detección podrían hacer más daño que beneficio al hacer recaer en los heterocigotos el estigma de una enfermedad que no padecen. Es preciso insistir en que solo las uniones entre portadores tienen importancia genética y que, por sí sólo, el rasgo tiene escasa o nula repercusión clínica. Conviene subrayar que todos los seres humanos son portadores de varios genes que son inofensivos cuando están aislados pero nocivos cuando son dobles. Cuando ambos cónyuges tienen un gen común, su duplicación puede producir enfermedades en la descendencia.

Entre las medidas educativas cuya adopción hay que fomentar figuran la organización de sencillas pláticas sobre la transmisión hereditaria de estas enfermedades en escuelas, agrupaciones juveniles, iglesias, servicios sociales, clubs; así como en la radio, televisión, cine y material educativo apropiado. A los portadores identificados se les dará la posibilidad de dirigirse a consultorios especializados y a centros de orientación y asesoramiento genético.

El grupo de población que mejor se presta a la detección con fines de asesoramiento genético son los niños de 12-15 años de edad; que pueden ser asesorados en las escuelas. Como en muchos países se hacen tomas de sangre para practicar pruebas serológicas prematrimoniales, esas mismas muestras de sangre pueden utilizarse para investigar la presencia de Dc; sin embargo en ese momento el asesoramiento prospectivo es menos conveniente.

Todas las embarazadas que ingresan a las clínicas y centros hospitalarios constituyen un grupo “cautivo” susceptible de investigación prospectiva, la cual habrá de completarse con el examen de la pareja a fin de identificar los matrimonios expuestos.^{10,30,32,86,89}

2.14 Recomendaciones

SALUD PÚBLICA

- Organización de servicios clínicos: Dada la gran frecuencia de estas enfermedades en ciertas partes del mundo, convendría crear servicios médicos apropiados en los consultorios y en los hospitales. Si existen ya consultas de hematología, estos podrían servir de base para la asistencia ulterior. No hay que olvidar, sin embargo, que el tratamiento de esos trastornos se funda sobre todo en la aplicación de principios médicos generales y rara vez exige el conocimiento de técnicas terapéuticas especializadas.
- Organización de servicios diagnósticos de laboratorio: Aunque para el diagnóstico de las hemoglobinopatías no se requieren técnicas complejas de laboratorio, es imprescindible que en zonas donde esos trastornos son frecuentes el personal de laboratorio se encuentre perfectamente capacitado para descubrirlos. Así pues, en las zonas de elevada frecuencia se necesitarán centros de formación y referencia fácilmente accesibles.
- Asesoramiento genético: Como estas enfermedades tienen una base genética clara y sencilla, es esencial informar a los padres, a otros miembros de la familia y a los propios pacientes acerca de los riesgos genéticos a que están expuestos. Como un asesoramiento genético óptimo requiere una población informada, se recomienda que antes de instituir programas de asesoramiento genético prospectivo o de poblaciones se difundan los conocimientos pertinentes en las escuelas y a través de los medios de información del público.

En las campañas educativas hay que subrayar especialmente la diferencia entre los rasgos frecuentes y en general inofensivos, y los verdaderos estados morbosos, que son más raros. Es preciso crear servicios de asesoramiento en combinación con los de consulta y laboratorio antes mencionados a fin de dar consejos especializados a la población sobre estos problemas.

- **Formación:** Es conveniente que los médicos, enfermeras y demás personal, estén debidamente informados sobre las consecuencias de esas enfermedades desde los puntos de vista médico, genético y sanitario. La organización de cursos especiales en las zonas donde la frecuencia es elevada contribuirá a difundir esos conocimientos.
- **Centros:** Conviene fomentar la creación de centros asistenciales, así como centros de investigación clínica y fundamentalmente de asesoramiento genético. También será conveniente que la OMS se ocupe de la coordinación internacional de esos centros.^{10,30,32,86,89}

2.15 Seguimiento y/o control

La frecuencia de las visitas al médico dependerá de la gravedad del trastorno, pero deben ser reconocidos por lo menos cada 12 semanas. El paciente debe ser evaluado de forma periódica durante toda su vida para seguir el curso de la enfermedad, documentar los hallazgos clínicos y analíticos, monitorear el crecimiento y desarrollo, optimizar la nutrición, educar e informar, y proporcionar el tratamiento más adecuado. Durante los primeros 2 años, el paciente debería ser visto cada 2-4 meses, coincidiendo preferiblemente con la administración de las vacunas. Después, puede ser seguido cada 6-12 meses, siempre que su situación clínica no precise una evaluación más frecuente. Es importante tener en cuenta el desarrollo neurológico y el rendimiento escolar, puesto que hasta un 15-20% de pacientes puede tener infartos silentes que, aunque no dan clínica aparente de disfunción neurológica aguda como el ACVA, sin embargo, afectan a la capacidad intelectual y se asocian con un mayor riesgo de infartos cerebrales.

Los controles clínicos y hematológicos serán tan frecuentes como sean necesarios. Se recomienda practicar una serie de exploraciones complementarias cada 6-12 meses: radiografía de tórax, función pulmonar, electrocardiograma, ecocardiograma, eco-Doppler transcraneal, eco-abdominal, función renal y fondo de ojo.^{10,30,32,86,89}

CAPÍTULO III. DISEÑO Y PRODUCCIÓN DEL MANUAL ELECTRÓNICO

La recopilación de información en distintos medios de información es una de las actividades más importantes y con gran peso dentro de cualquier investigación, ya sean de tipo documental o experimental. Debido a esto la búsqueda, recopilación, revisión y organización de la información obtenida ha sido la parte medular del proyecto realizado y la base sobre la cual se ha creado el manual electrónico de la Dc para apoyar a todos los profesionales de la salud en la constante necesidad de adquirir conocimientos actualizados, confiables y fáciles de manejar para participar en la mejora de la calidad de vida que se merecen los enfermos de Dc.

En el presente capítulo se explicará la metodología seguida para la elaboración y producción del manual electrónico, la manera en que se debe utilizar la herramienta electrónica, así como el propósito y las aplicaciones del mismo.

3.1 Metodología, análisis y resultados

Dentro de la metodología a seguir para la elaboración de este proyecto, se consideraron dos vertientes importantes a seguir: a) la búsqueda, recopilación, valoración, organización y utilización de información obtenida, que es de suma importancia para la elaboración del documento escrito y de los textos incluidos en la versión electrónica y b) el diseño y producción del manual electrónico, el cual incluye de manera gráfica, comprensible y accesible, la información contenida en el documento escrito.

3.1.1 Trabajo escrito

- Fuentes de información: En este apartado se consideraron tres fuentes de información para la búsqueda y recopilación de datos: a) bibliográficas, b) hemerográficas y c) electrónicas (medios electrónicos-internet).
 - a) Búsqueda y recopilación bibliográfica: se llevó a cabo una investigación bibliográfica en la Biblioteca de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán (FESC) Campo I - UNAM (Cuautitlán Izcalli, Estado de México), buscando y compilando información acerca de la Dc en lo concerniente al panorama general como su clasificación, causa, historia, origen, distribución geográfica, genética,

etc. y así crear los cimientos necesarios para realizar una búsqueda hemerográfica.

b) Búsqueda y recopilación hemerográfica: se llevó a cabo una búsqueda específica de artículos publicados en revistas de divulgación científica, a través de las siguientes bases de datos automatizadas:

- Elsevier (www.elsevier.es)
- MedLine (A service of the U.S. National Library of Medicine. National Institutes of Health) (www.nlm.nih.gov/medlineplus/)
- OMS (Organización Mundial de la Salud) (www.who.int/es/)
- PubMed (U.S. National Library of Medicine. National Institutes of Health) (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/)
- SciELO (Scientific Electronic Library Online) (www.scielo.org)

En ellas se buscó información acerca de datos actualizados sobre la epidemiología, cuadro clínico, diagnóstico, tratamiento y prevención de la enfermedad; se puso particular énfasis en información acerca de la población mexicana, así como información de los patrones migratorios de extranjeros a nuestro país procedentes de Europa, Africa y Asia.

c) Búsqueda y recopilación electrónica (medios electrónicos): se realizó una búsqueda de información para complementar la obtenida en las fuentes primarias y secundarias consultadas. En este punto se tuvo especial atención en la búsqueda de imágenes, tablas, gráficos, mapas, datos estadísticos e información actualizada de todo el mundo, que complementa la investigación realizada ilustrando al máximo los puntos críticos de cada tópico.

- Análisis de la información: la información obtenida de las diferentes fuentes fue valorada, organizada y sintetizada como se describe a continuación. Es importante señalar que esta sección fue el parte aguas de la investigación, ya que es en donde se llevó a cabo el análisis de toda la información recabada, discerniendo entre los datos que fueron de utilidad y los que fueron excluidos por no tener asociación o relación alguna con los tópicos del tema de investigación (Dc). Se fijaron criterios de inclusión y exclusión de información y publicaciones para lograr cierta homogeneidad

en la valoración crítica de la información obtenida, paso previo a toda revisión sistemática:

- a) Según el tipo de información y publicación: se incluyeron revisiones de libros y publicaciones sistémicas acerca de la Dc, ensayos clínicos, casos de estudio, estudios descriptivos sobre resultados acerca de técnicas diagnósticas y tratamiento de la enfermedad, revisiones; también se consideró la información encaminada a determinar la prevalencia de la Dc en diversos países (incluyendo México) y de cualquier tipo de hemoglobinopatía (ya que éstas no tienen demasiada prevalencia en la República Mexicana).

Se incluyeron cartas al director, editoriales, comunicaciones a congresos, revisiones narrativas, reseñas de congresos y diversos tipos de fuente de información que incluyera datos sistémicos acerca de la Dc.

Los criterios de exclusión comprenden cualquier texto, base de datos o información que incluya referencias acerca de pacientes drepanocíticos heterocigotos, dobles homocigotos (Hb S/con cualquier variante de Hb o talasemia) o pacientes con síndromes talasémicos; ya que, al ser el objetivo primordial del manual interactivo la Dc (Homocigoto SS), la inclusión de información acerca de otros desórdenes drepanocíticos o hemoglobinopatías impedirían abarcar de forma completa todos los aspectos referentes a la enfermedad y restarían espacio en el contenido del programa interactivo.

- Resultados de la búsqueda: el número de información y artículos obtenidos fueron elevados. La mayoría de ellos eran estudios descriptivos en los que se analizaban los resultados de programas que evaluaban la efectividad de distintas técnicas de diagnóstico o, en su defecto, estudios a cerca de tratamientos conocidos o experimentales, asimismo se recuperaron diversos informes de casos clínicos a nivel hospitalario y en los cuales se describía la metodología realizada para el diagnóstico clínico. La gran parte de los estudios realizados o de la información recabada se había publicado en países como Estados Unidos, Reino Unido, la Región Europea o Asiática; existiendo también estudios realizados en países de Centroamérica, Antillas Mayores (Cuba) y Sudamérica (Brasil y Venezuela) en donde la prevalencia de la Dc

es mucho mayor que en México y por lo cual existe una mayor referencia tanto bibliográfica como hemerográfica sobre estudios de esta enfermedad.

La información de calidad procedente de nuestro país es demasiado escasa. Existen estudios contados realizados en México, donde se expone la prevalencia de la enfermedad en distintas regiones del país, principalmente en las costas y en poblaciones tanto mestizas como nativas de la región, quizás provocado por el incremento de la población migrante.

Una vez realizada la búsqueda y el análisis de la información recabada en los distintos medios de información, se tiene como resultado final el documento escrito que expone de manera general pero abarcando de forma completa todos los puntos importantes y que se involucran directamente con la enfermedad de la Dc, comenzando con los antecedentes de la misma hasta culminar con las recomendaciones más importantes que dan los profesionales de la salud para los enfermos de Dc. Asimismo dicho documento sirvió como pilar para desarrollar el manual interactivo, ya que a partir de este se fueron generando las distintas animaciones que componen al software interactivo.

3.1.2 Diseño y producción del manual electrónico

- Equipo y programas utilizados:
 - a) Computadora Compaq Presario®
 - b) Computadora MacBook Pro®
 - c) Paquetería Microsoft Office (Microsoft Word y Microsoft Excel 97-2003 y 2007)
 - d) Paquetería Adobe Systems Incorporated (Adobe Flash Player y Adobe Illustrator)
- Metodología: una vez que la información fue recopilada, analizada, sintetizada y plasmada en el documento escrito, se procedió a crear el manual interactivo en el software Adobe Flash Player de la siguiente manera:
 - a) Como primer punto se separaron por secciones los tópicos principales que abarcaría el manual para conformar el menú principal, en algunos de ellos se conjuntaron varios temas concernientes a la Dc para evitar la sobresaturación de

la pantalla y así poder contar con un panorama claro y general del contenido del programa (Figura 37).



FIGURA 37. Menú principal del manual interactivo de la Dc.

- b) Una vez teniendo conformado el menú principal del interactivo, se procedió a seleccionar el fondo y los colores del manual. Se eligieron el rojo (por la relación visual que existe entre este color con la sangre y los eritrocitos) y el negro (como color de contraste) como tonos principales del manual, al igual que un fondo que da la apariencia de una red o telaraña y simula la formación de los polímeros de Hb S en los eritrocitos.
- c) Creado el fondo y elegidas las tonalidades del interactivo, se dio paso a las imágenes a utilizar en cada uno de los temas y subtemas que abarca el menú principal (Figura 38). Dichas representaciones pictóricas fueron obtenidas de los medios electrónicos, ya que de esta manera se podía excluir o incluir las distintas imágenes de acuerdo a la calidad de cada una de ellas. Posteriormente las imágenes fueron trazadas nuevamente en el software Adobe Illustrator, lo cual permitió adecuarlas al interactivo (agregándoles o quitándoles elementos) creando ilustraciones propias y que expresarán de forma análoga lo escrito en la investigación documental. A continuación las ilustraciones se transfirieron al programa Adobe Flash Player en donde se les dio movimiento y se creó la secuencia de láminas, botones de inicio o final y los tiempos a transcurrir entre una animación y otra.

Cabe mencionar que se comenzó con la selección y adecuación de las imágenes al manual interactivo, dado que se pretendía crear una herramienta lo más visual posible, tratando de no cargar con textos el programa y así obtener un instrumento de fácil manejo, comprensión y asimilación por los profesionales de la salud.

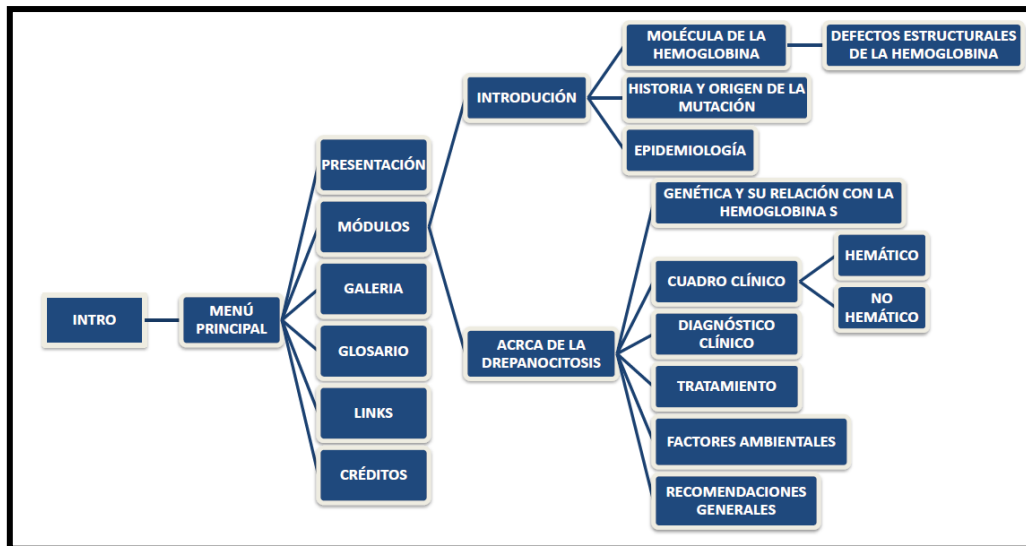



FIGURA 38. Menú principal del manual interactivo y el contenido de cada uno de los tópicos que lo conforman.


- d) En el caso de los textos que acompañan a las animaciones, éstos se sustrajeron de la investigación escrita realizada previamente (en el programa Microsoft Word); en este punto se tuvo un particular cuidado en seleccionar el texto que mejor describiera a la animación, reduciéndolo al máximo conservando solamente la idea principal. Acto seguido, el texto que acompañaría a cada animación se trasladó al software Adobe Flash Player en donde se estableció la letra, tamaño, forma, alineación y color de cada uno de ellos, de acuerdo a las ilustraciones correspondientes.
- Resultados: Una vez concluidas las fases interactivas del manual (imágenes y textos incluidos en el programa) se tiene como resultado El Manual Interactivo de la Drepanocitosis para los Profesionales de la Salud. A continuación se describe el contenido del manual y la forma en cómo debe ser utilizado.


3.2 Utilización del manual electrónico


3.2.1 Íconos incluidos en el manual electrónico

Antes de comenzar a describir cómo debe utilizarse el manual, es importante señalar que dentro de éste existen íconos y botones que son fáciles de reconocer y de usar, pero de los cuales se debe detallar la forma de emplearse:

 **Selección normal:** este es el puntero normal, el cual está presente en cualquier parte del interactivo (exceptuando los vínculos), no tiene una función específica más que el señalar algún objeto (imagen o texto).

 **Selección de vínculo:** este icono nos refiere a que estamos sobre un vínculo (palabra o imagen) y que al dar un clic sobre el objeto nos llevará a otra imagen, texto o secuencia de animaciones.

 **Botón de avance o siguiente:** el icono de avance o siguiente es una flecha orientada hacia la derecha que permite continuar con una serie de animaciones. Cuando se esté frente a este ícono se tiene por seguro que adelante se encontrarán más animaciones.

 **Botón de retroceso o anterior:** este botón permitirá al usuario regresar o retroceder a animaciones anteriores a la presente. El ícono es una flecha orientada hacia la izquierda.

3.2.2 Partes que conforman al manual electrónico

- a) **INTRO:** apartado que contiene el preámbulo del manual así como el nombre de la Facultad y la Asignatura de la Carrera (Análisis Bioquímico Clínicos II) que presentan el interactivo. En la parte inferior derecha se encuentra un botón que permite saltar el intro, si así se desea (Figura 39).

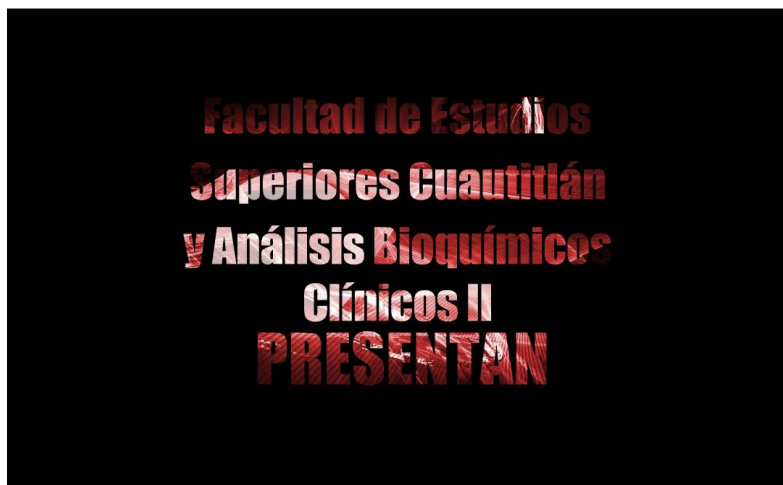


Figura 39. Vista del apartado de INTRO del manual interactivo.

- b) **MENÚ PRINCIPAL:** aquí se exhiben los botones principales del manual, en los cuales se desarrolla todo el tema de la Dc; así mismo existe una presentación del interactivo (Figura 40) que le da la bienvenida al usuario y lo motiva a seguir explorando el programa.



Figura 40. Presentación y menú principal del manual interactivo.

- c) **MÓDULOS:** a esta parte del manual se accede dando clic en el botón del mismo nombre, lo cual nos trasladará al menú que se encuentra en esta área y en la cual se encuentra la parte medular del manual; es donde se explican cada uno de los temas concernientes a la Dc. Esta sección se ha dividido en dos partes (Figura 41):

- **Introducción:** comprende los antecedentes de la Dc los cuales se han agrupado en molécula de la Hb, historia y origen de la mutación, así como la epidemiología de la misma.
- **Acerca de la Drepanocitosis:** habla sobre la enfermedad en sí, explicando su genética y la relación con la Hb S, el cuadro clínico, las técnicas diagnósticas más importante utilizadas hoy en día, el único tratamiento aprobado por la FDA y las nuevas moléculas que se encuentran en investigación para combatir las complicaciones de la enfermedad; asimismo se incluyen los factores ambientales que afectan directamente a la patología de la enfermedad y las recomendaciones que hacen los expertos para mitigarlas.



FIGURA 41. Índice general de los temas expuestos en el manual.

Se puede ingresar a cualquier parte de este menú dando clic sobre el tema de interés (este cambiará a una tonalidad amarilla, figura 42). Dentro de cada uno de los subtemas existe más información y animaciones, a los cuales se puede acceder mediante el puntero de vínculo o en su defecto utilizando los botones de avance y retroceso.



FIGURA 42. Cambio de la tonalidad blanca a amarilla, cuando se selecciona algún tópico para su exploración.

- d) **GALERÍA:** se ingresa a esta sección dando clic en el botón del mismo nombre y en la cual se muestra un pequeño collage de las imágenes más representativas de la Dc, dichas imágenes pueden apreciarse si se da un clic sobre la palabra entrar (Figura 43).



FIGURA 43. Intro de la sección de galería, así como parte de su contenido dentro del interactivo.

- e) **GLOSARIO:** en el apartado del glosario se encuentran las definiciones de algunas palabras utilizadas en el manual, las cuales pueden ser desconocidas para el usuario o de difícil comprensión si no tiene los axiomas específicos de cada palabra (Figura 44).



FIGURA 44. Apartado donde se encuentran las definiciones de palabras difíciles de comprender.

- f) **LINKS:** para acceder a esta sección se da clic sobre el icono del mismo nombre, el cual nos traslada a una sección en donde se puede ingresar a distintas páginas de Internet (Figura 45), las cuales poseen información complementaria a la descrita en el manual y que son de utilidad para las personas que desean profundizar en temas específicos.

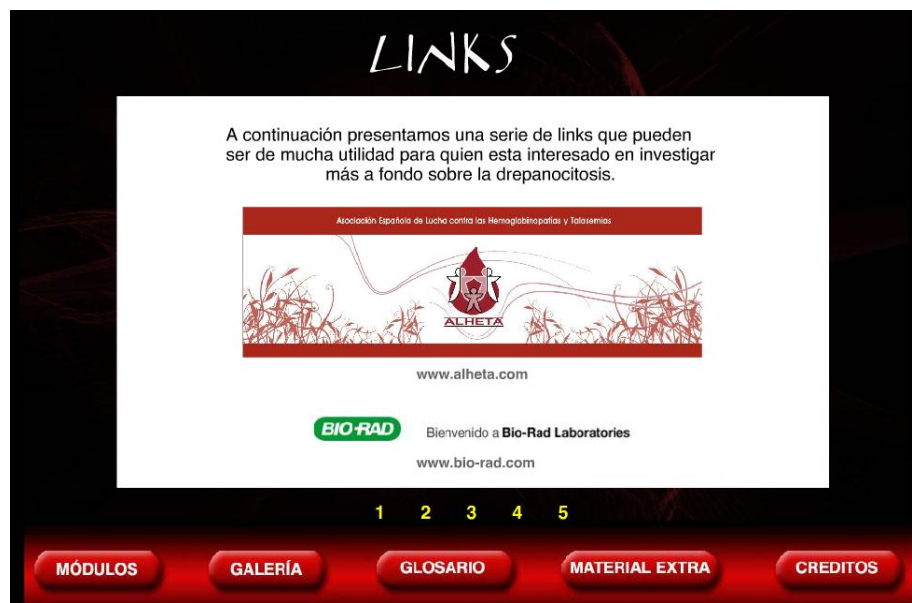


FIGURA 45. Panorama de la sección de links y que se encuentran dentro del menú principal del interactivo.

- g) **CRÉDITOS:** en el apartado de créditos se muestran a todas las personas que estuvieron involucradas en la elaboración del manual, así como aquellas que indirectamente contribuyeron a la realización y culminación del proyecto.

3.3 Motivos para la realización del manual interactivo

Como ya se ha comentado anteriormente la búsqueda de información hoy en día es una práctica fundamental para el desarrollo de investigaciones documentales o prácticas y la elaboración del presente manual no fue la excepción; dicha elaboración conllevó una gran responsabilidad ya que se debió tener sumo cuidado en la inclusión o exclusión de toda la información obtenida en la búsqueda documental, puesto que estos puntos fueron unas de las principales motivaciones para la elaboración del manual:

- Efectuar una recopilación de la mayor parte de información actualizada acerca de la Dc en medios bibliográficos, hemerográficos y electrónicos; incluyendo todos los temas concernientes a sus antecedentes históricos, origen de la mutación, epidemiología, genética, fisiopatología, diagnóstico, tratamiento, recordaciones y los principales factores que interfieren en el desarrollo de la misma.
- Realizar la síntesis de toda la información recopilada, para poder así incluir las ideas principales y los conceptos fundamentales de la Dc en el manual interactivo, puesto que en éste solo se incluyó la información esencial para que los profesionales de la salud tengan un panorama completo y fidedigno de la enfermedad.
- Crear un manual interactivo que responda a las carencias de información acerca de la Dc, el cual contenga información clara y concisa acerca de todos los aspectos involucrados en la enfermedad y con el cual se mantenga actualizado a todos los profesionales de salud, creando conciencia en las nuevas generaciones de la importancia que con el tiempo ha adquirido la enfermedad con base a todos los flujos migratorios que ocurren en el mundo y que son consecuencia de la globalización que día a día cambia las problemáticas mundiales.

3.4 Usos del manual interactivo

Durante la elaboración del presente material interactivo se consideraron diversos usos y aplicaciones que a continuación se describen, sin embargo hay que tener en cuenta que no son los únicos y que el usuario final es el que decide la forma más adecuada de utilizarlo, de acuerdo a sus necesidades.

- Material didáctico para los catedráticos que imparten el tema de la Dc como parte de los distintos planes de estudio de las carreras pertenecientes al área Químico-Biológico y que se imparten en las distintos Centros Educativos del país (incluyendo el nivel medio y superior).
- Herramienta de consulta para los estudiantes de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan Campo I (FESC) - UNAM, así como para otros estudiantes no

pertenecientes a las FESC y que deseen ampliar sus conocimientos o investigar más acerca de la Dc.

- Instrumento de apoyo para capacitar a los profesionales de la salud que tengan relación alguna con pacientes drepanocíticos; ya sea en las áreas médicas, clínicas o psicológicas.
- Para los pacientes drepanocíticos el manual interactivo funciona como material de apoyo y entendimiento, ayudándolos a comprender de una manera clara y sencilla la enfermedad que tienen y la manera de llevar una vida normal sin sentirse como enfermos propiamente hablando.
- Contenido informativo de campañas publicitarias de tratamientos farmacológicos ó en su defecto campañas del sector salud para la prevención de las manifestaciones clínicas severas de la enfermedad, mediante el diagnóstico oportuno (cribado neonatal) y el consejo genético proporcionado a cada pareja que se encuentre en riesgo.
- Favorecer la investigación hacia nuevos tratamientos ya sean de origen farmacológico o genético, a través de fomentar en las nuevas generaciones la inquietud por conocer más sobre los mecanismos implicados en la Dc y la forma de mitigar las manifestaciones clínicas de la misma o incluso curar de manera permanente la enfermedad.
- Dejar asentado nuevos antecedentes bibliográficos y electrónicos, acerca de investigaciones documentales de la Dc realizadas en México, puesto que aunque es una enfermedad genética con una distribución mundial, en nuestro país aun no existen trabajos que exploren a fondo la enfermedad en la población mexicana.

CONCLUSIÓN

Se llevo a cabo el diseño y la producción del manual electrónico de la drepanocitosis, utilizando las herramientas informáticas y de diseño Microsoft Office y Adobe Systems Incorporated, dando como resultado un programa interactivo de fácil uso y de acceso viable a todo tipo de población que permite al usuario informarse, conocer y comprender todos los aspectos involucrados en dicha enfermedad genética y que proporcionará a los profesionales de la salud un instrumento vanguardista y actualizado que les permita involucrarse de manera más activa dentro del sector salud en todos los aspectos inherentes y derivados de la drepanocitosis.

REFERENCIAS

1. Andrés Peñuela Oscar. **Hemoglobina: una molécula modelo para el investigador.** Colombia Médica, Julio/Septiembre 2005, vol. 36, no. 3, p. 215-225.
2. Benjamin Lennette. **Pain Management in Sickle Cell Disease: Palliative Care Begins at Birth?** Pain management and supportive care for patients with hematologic disorders, American Society of Hematology, 2008, p. 466-474.
3. Bravo Urquiola Martha, Arends Anabel, Montilla Silvia, Velásquez Dalia, García Gloria, Álvarez Maritza, Guevara I. José y Castillo Omar. **Ventajas de la Técnica de Cromatografía Líquida de Alta Presión (HPLC-CE) en el estudio de Hemoglobinopatías en Venezuela.** *Invest. clín*, dic. 2004, vol.45, no.4, p.309-315.
4. Brennan O. Stephen. **Fifty-Eight Years of Hemoglobin Analysis.** Editorial of Clinical Chemistry, 2008, vol. 54, no. 1, p. 8-10.
5. Brugnara Carlo, Gee Beatrice, Armsby C. Carrie, Kurth Susan, Sakamoto Masayuki, Rifai Nader, Alper L. Seth and Orah S. Platt. **Therapy with Oral Clotrimazole Induces Inhibition of the Gardos Channel and Reduction of Erythrocyte Dehydration in Patients with Sickle Cell Disease.** J. Clin. Invest. by The American Society for Clinical Investigation, Inc. March 1996, vol. 97, no. 5, p. 1227–1234.
6. Calvo-Villas J.M., Zapata Ramos M.F., Cuesta Tovar J., De la Iglesia Íñigo S., Ropero Gradilla P., Carreter de Granda E. y Sicilia Guillén F. **Prevalencia de hemoglobinopatías en mujeres gestantes en el área sanitaria de Lanzarote.** An. Med. Interna (Madrid), 2006, vol. 23, no. 5, p. 206-212.
7. Canalli A. Andreia, Franco-Penteado Carla F., T.O. Saad Sara, Conran Nicola and Costa F. Fernando. **Increased adhesive properties of neutrophils in sickle cell disease may be reversed by pharmacological nitric oxide donation.** Haematologica, 2008 April, vol. 93, no. 4, p. 605-609.
8. Cantalejo López M.A. **Protocolo de anemia de células falciformes o drepanocitosis.** Boletín S Vasco-Nav Pediatría, Artículo Especial. Octubre 2005, vol. XXXVIII, no. 1, p. 20-38.

9. Carro Alonso B, Sáinz Martínez J.M., Villavieja Atance J.L. y Gimeno Peribáñez M.J. **Infarto óseo como primera manifestación de anemia de células falciformes.** Anales de Pediatría (Barcelona), 2005, vol. 63, no. 05, p. 464-465.
10. Cervera Bravo A., Cela de Julián E. **Revisión. Anemia Falciforme. Manejo en Atención Primaria.** Revista de Pediatría de atención Primaria, octubre/diciembre 2007, vol. IX, núm. 36, p. 101-120.
11. Charache Samuel, Terrin L. Michael, Moore D. Richard, Dover J. George, Barton B. Franca, Eckert V. Susan, McMahon P. Robert and Bones D. Ruane. **Effect of Hydroxyurea on the Frequency of Painful Crises in Sickle Cell Anemia.** The New England Journal of Medicine, May 1995, vol. 332, no. 20, p. 1317-1322.
12. Ciscar R. Federico, Farreras V. Pedro. (1973). **Diagnóstico Hematológico. Laboratorio y Clínica.** 3ra edición. Editorial Jims Barcelona. España.
13. Cokic P. Vladan, Andric A. Silvana, Stojilkovic S. Stanko, Noguchi T. Constance and N. Alan. **Hydroxyurea nitrosylates and activates soluble guanylyl cyclase in human erythroid cells.** Blood Journal by The American Society of Hematology, February 2008, vol. 111, no. 3, p. 1117-1123
14. DeBaun R. Michael, Field J. Joshua. **Limitations of Clinical Trials in Sickle Cell Disease: A Case Study of the Multi-center Study of Hydroxyurea (MSH) Trial and the Stroke Prevention (STOP) Trial.** Conference of American Society of Hematology, Pitfalls of Clinical Trials and their Interpretation, 2007, p.482-488.
15. Del Toro García, G., *et al.* **Actividad antidrepanocítica de la vainillina sobre hematíes de un paciente con drepanocitemia por microscopía electrónica de transmisión.** Bioquímica, Asociación Mexicana de Bioquímica clínica AC, Enero/Marzo 2004, vol. 29, no. 1, p. 5-10.
16. Del Toro García, G. **Estudio de los mecanismos implicados en la inhibición de la drepanocitosis por acción de la vainillina y los 1-O-alquilglicelores sintéticos [tesis de doctorado],** Cuba: Centro de Biofísica Médica, Universidad de Oriente; 2005.
17. Del Toro García G., Falcón Dieguez José E., Valdés Rodríguez Yolanda C., Cabal Mirabal Carlos A. **Vainillina: agente inhibidor de la polimerización de la**

- hemoglobina S.** Bioquímica, Asociación Mexicana de Bioquímica clínica AC, Diciembre 2003, vol. 28, no. 4, p. 4-10.
18. Díaz de Heredia Rubio, C. **Mesa Redonda. Patología Respiratoria Importada. Complicaciones Pulmonares de la Drepanocitosis.** Anales de Pediatría, 2005, vol. 62, supl. 1, p. 12-17.
19. **Drepanocitosis y otras hemoglobinopatías.** Nota descriptiva nº 308. Organización Mundial de la Salud. Agosto 2006. [Acceso el 04 de Febrero de 2009]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs308/es/index.html>
20. Espinosa Martínez Edgardo, Hernández Padrón Carlos, Losada Buchillón Rafael, Gómez Taguada Armando y González Roy Jorge L. **Estudio del Sistema Nervioso Periférico en Pacientes con Anemia Drepanocítica.** Revista Cubana Hematol Inmunol Hemoter, 2001, vol. 17, no. 2, p. 115-122.
21. Estivill, X. **Genética humana: impacto diagnóstico y preventivo de la nueva genética en medicina.** Medicina Clínica, 1992, vol. 99, no. 7, p. 265-272.
22. Ferguson, Deidy; Sánchez, Efraín; Rojo Julieta. **Prevalencia de hemoglobina AS en una población de adolescentes en Panamá.** Revista Médica del hospital General de México, S.S., julio-septiembre 2003, vol. 66, no. 3, p. 136-141.
23. Floirián Oñate Marlenys *et al.* **Análisis del Trabajo en Gestantes con Hemoglobinopatías en el Municipio Santiago de Cuba.** Revista Cubana Enfermería, 1999, vol. 15, no. 3, p. 174-178.
24. Flórez de las Heras S., Hernández Pérez L. M. **Hemoglobinopatías diagnosticadas en el área sanitaria del Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria de Santa Cruz de Tenerife durante un año.** Anales de Medicina Interna (Madrid), 2008, vol. 25, no 2, p. 61-66.
25. Frenette S. Paul, Atweh F. George. **Sickle cell disease: old discoveries, new concepts, and future promise.** The Journal of Clinical Investigation, Abril 2007, vol. 117, no. 4, p. 850-858
26. García-Conde, Javier. (2003). **Hematología.** Arán Ediciones S. L. España.

27. García Peralta Tania, Nordet Carrera Ileana, Machín García Sergio, González Otero Alejandro, Muñiz Fernández Adriana, Martínez Antuña Gisela, Maura Wade Mateo Maura y Svarch Eva. **Aportes al Estudio de la Drepanocitosis. Análisis Clínico y Hematológico en los Primeros 5 Años de la Vida.** Revista Cubana de Hematología e Inmunología Hemoter, 1999, vol. 15, no. 2, p. 96-104.
28. Gaudencio C. José, Sánchez-López Josefina Yoaly, Magaña María Teresa, Chávez María Luz, Perea Francisco Javier and Ibarra Bertha. **Types and frequencies of hemoglobin disorders in the pacific coast of four states of Mexico.** Revista de investigación Clínica, Septiembre-Octubre 2009, vol. 61, no. 5, p. 399-404.
29. Glover E. Richard, Ivy Edward D., Orringer Eugene P., Maeda Hiroshi and Mason Ronald P. **Detection of Nitrosyl Hemoglobin in Venous Blood in the Treatment of Sickle Cell Anemia with Hydroxyurea.** Molecular Pharmacology, February 1999, vol. 55, p. 1006-1010.
30. González Fernández Pedro. **Conferencia. Crecimiento y desarrollo en la drepanocitosis.** Hospital Pediátrico Docente "William Soler". Ciudad de La Habana, Cuba. Trabajo presentado en el I Taller Nacional de Trastornos del Crecimiento. 9-10 de diciembre de 2004, Ciudad de La Habana, Cuba.
31. Grubina Rozalina, Basu Swati, Tiso Mauro, Kim-Shapiro Daniel B. and Gladwin Mark T. **Nitrite Reductase Activity of Hemoglobin S (Sickle) Provides Insight into Contributions of Heme Redox Potential Versus Ligand Affinity.** The Journal of Biological Chemistry, February 2008, vol. 283, no. 6, p. 3628–3638.
32. **Guía de manejo de las enfermedades falciformes.** Asociación Española de Hematología y Hemoterapia (AEHH). Coordinadoras: Ma. Pilar Ricard, Ana Villegas. Novartis Oncology. 2009
33. Guizar, Vazquez J. (2001). **Genética Clínica: Diagnóstico y Manejo de las Enfermedades Hereditarias.** 3ra edición. Editorial El Manual Moderno. México, D.F.
34. Guzmán Rodríguez, Luis Felipe *et al.* **Análisis del Haplotipo 5' del Bloque de Genes Globínicos Beta en Pacientes con Hemoglobina S.** XXXII Congreso Nacional de Genética Humana: La Genética Clínica en la Era Genómica,

- ASOCIACIÓN MEXICANA DE GENÉTICA HUMANA, A.C., del 7 al 11 de Noviembre de 2007.
35. Haynes Johnson Jr., Obiako Boniface, Hester Raymond B., Baliga B. Surendra and Stevens Troy. **Hydroxyurea attenuates activated neutrophil-mediated sickle erythrocyte membrane phosphatidylserine exposure and adhesion to pulmonary vascular endothelium.** Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2008, vol. 294, p. H379–H385.
 36. Himanen Juha-Pekka, Mirza Urooj A., Chait Brian T., Bookchin Robert M. and Manning James M. **A Recombinant Sickle Hemoglobin Triple Mutant with Independent Inhibitory Effects on Polymerization.** The Journal of Biological Chemistry, October 1996, vol. 271, no. 41, p. 25152–25156.
 37. Higgins J.M. J. M. Eddington D.T., S. N. Bhatia S.N. and Mahadevanet L. **Sickle cell vasoocclusion and rescue in a microfluidic device.** PNAS, December 2007, vol. 104, no. 51, 20496–20500.
 38. Higgs R. Douglas, Wood G. William. **Genetic complexity in sickle cell disease.** PNAS, August 2008, vol. 105, no. 33, p. 11595–11596.
 39. Hoyer D., James; Kroft H., Steven. (2003). **Color atlas of hemoglobin disorders: A compendium based on proficiency testing.** CAP Hematology and clinical Microscopy Resource Committee, p. 3-8.
 40. **Information Center for Sickle Cell and Thalassemic Disorders.** (1994). Disponible en: http://sickle.bwh.harvard.edu/scd_prenatal.html
 41. Ingram M. Vernon. **Sickle-Cell Anemia Hemoglobin: The Molecular Biology of the First “Molecular Disease”—The Crucial Importance of Serendipity.** Perspectives by the Genetics Society of America, May 2004, vol. 167, p. 1-7.
 42. J. Stuart Marie and Yamaja Setty B.N. **Sickle Cell Acute Chest Syndrome: Pathogenesis and Rationale for Treatment.** Blood Journal by The American Society of Hematology, Clinical Observations, Interventions and Therapeutic Trials, September 1999, vol. 94, no. 4, p. 1555-1560.
 43. Kato J. Gregory, Hsieh Matthew, Machado Roberto, Taylor James, Little Jane, Butman John A., Lehky Tanya, Tisdale John and Gladwin Mark T.

- Cerebrovascular Disease Associated with Sickle Cell Pulmonary Hypertension.** Am J. Hematol, 2006 July, vol. 81, no. 7, p. 503–510.
44. Kato J. Gregory. **Novel Small Molecule Therapeutics for Sickle Cell Disease: Nitric Oxide, Carbon Monoxide, Nitrite, and Apolipoprotein A-I.** Current and future therapies of sickle cell anemia, American Society of Hematology, 2008, p. 186-192.
45. King W. Michael. **The medical biochemistry page.** 1996-2010 [Acceso el 13 de diciembre del 2010]. Disponible en: <http://themedicalbiochemistrypage.org/spanish/heme-porphyrin-sp.html>.
46. Kleinert Peter, Schmid Marlis, Zurbriggen Karin, Speer Oliver, Schmutz Markus, Roschitzki Bernd, Durka Silke S., Leopold Urs, Kuster Thomas, Heizmann Claus W., Frischknecht Hannes and Troxler Heinz et al. **Mass Spectrometry: A Tool for Enhanced Detection of Hemoglobin Variants.** Clinical Chemistry, 2008, vo. 54, no. 1, p. 69-76.
47. Kyle Mack A., Kato Gregory J. **Sickle cell disease and nitric oxide: A paradigm shift?** Int J Biochem Cell Biol, 2006, vol. 38, no. 8, p. 1237–1243.
48. Lanzkron Sophie, Strouse John J., Wilson Renee, Beach Mary Catherine, Haywood Carlton, Park HaeSong, Witkop Catherine, Bass Eric B. and Segal Jodi B. **Systematic Review: Hydroxyurea for the Treatment of Adults with Sickle Cell Disease.** Annals of Internal Medicine, NIH Conference, June 2008, vol. 148, no. 12, p. 939-956.
49. Lew L. Virgilio, Bookchin M. Robert. **Ion Transport Pathology in the Mechanism of Sickle Cell Dehydration.** Physiol Rev, January 2005, vol. 85, p.179–200.
50. Lonergan F. Gael, Cline David B. and Abbondanzo Susan L. **Sickle Cell Anemia.** RadioGraphics, from the Archives of the AFIP, July-August 2001, vol. 21, no. 4, p. 971–994.
51. López O. **Estudio diferencial de las hemoglobinopatías [tesis de licenciatura],** México: Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán; 1986.

52. Loukopoulos, L. Dimitris. **Haemoglobinopathies**. Encyclopedia of Life Sciences, 2002, p. 1-10.
53. Magaña Ma. Teresa, Perea Javier F., Ibarra Bertha. **Análisis de los Haplotipos 5' Y 3' de la Familia de Genes Globínicos Beta en Individuos Mexicanos**. XXXII Congreso Nacional de Genética Humana: La Genética Clínica en la Era Genómica, ASOCIACIÓN MEXICANA DE GENÉTICA HUMANA, A.C., del 7 al 11 de Noviembre de 2007.
54. Malcorra, J. **Hemoglobinopatías y Talasemias**. BSCP Can Ped, 2001, vol. 25, no. 2, p. 265-277.
55. Miale, J.B. (1985). **Hematología. Medicina de Laboratorio**. 6ta. Edición. Editorial Reverté. Barcelona, España. pp 524, 707.
56. Modell, Bernadette; Darlison Matthew. **Public Health Reviews. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators**. Bulletin of the World Health Organization, junio 2008, vol. 86, no. 6, p. 480-487.
57. Moreno Hernández, Gicela. (2005). **Cómo Investigar. Técnicas Documental y de Campo**. 2da. Edición. Editorial Edére.
58. Mukisi Mukaza M, Manicoma O., Phillipini P. and Hernigou P. **Elbow osteonecrosis in sickle cells anemia: a study of six cases**. Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research, 2009, p. 1-3.
59. Müller-Esterl Werner. (2008). **Bioquímica. Fundamentos para Medicina y Ciencias de la Vida**. Editorial Reverté, Barcelona, España.
60. Nagel L. Ronald. **Sickle Cell Anaemia**. Encyclopedia of Life Sciences, 2005, p. 1-6.
61. Odièvre MH, Bony Viviane, Benkerrou Malika, Lapoumériou Claudine, Alberti Corinne, Ducrocq Rolande, Jacqz-Aigrain Evelyne, Elion Jacques and Cartron Jean-Pierre. **Modulation of erythroid adhesion receptors expression by hydroxyurea in children with sickle cell disease**. Haematologica, 2008 April, vol. 93, no. 4, p. 502-510.

62. Ortega Aramburu J.J. **Anemia de células falciformes: una enfermedad emergente en España.** Editorial, Anales de Pediatría, 2003, vol. 58, no. 2, p. 93-94.
63. Pace S. Betty, White Gary L., Dover George J., Boosalis Michael S., Faller Douglas V. and Perrine Susan P. **Short-chain fatty acid derivatives induce fetal globin expression and erythropoiesis in vivo.** Blood Journal by The American Society of Hematology, 2002, vol. 100, no. 13, p. 4640-4648.
64. Peñaloza-Espinosa I. Rosenda, Buentello-Malo Leonor, Hernández-Maya M. Arcelia, Nieva-García Beatriz, Lisker-Yurkowitzki Rubén y Salamanca-Gómez Fabio. **Frecuencia de la hemoglobina S en cinco poblaciones mexicanas y su importancia en la salud pública.** Salud Pública de México (México), enero 2008, vol. 50, no. 4, p. 325-329.
65. Pereira D. Fabio, Sáenz Isabel. **Hemoglobinopatías en niños.** Colombia Médica, 1996, vol. 27, no. 3-4, p. 146-149
66. Persons A. Derek, Nienhuis W. Arthur. **Hemoglobin Disorders: Gene Therapy.** Encyclopedia of Life Sciences, 2005, p.1-5.
67. Portal de la Fundación Ginebrina para la Formación y la Investigación médica. (2002). **Análisis en genética.** [Acceso el 25 de Octubre de 2010]. Disponible en: http://www.gfmer.ch/Educacion_medica_Es/Pdf/Analisis_genetica_molecular.pdf
68. Rodak, Bernardette. (2003). **Hematología, Fundamentos y Aplicaciones Clínicas.** 2da. Edición. Editorial Médica Panamericana.
69. Rodríguez Romero Walter E., Sáenz Renauld Germán F. y Chaves Villalobos Mario A. **Haplotipos de la hemoglobina S: importancia epidemiológica, antropológica y clínica.** Informe Especial de la Revista Panamericana de Salud Publica/Pan Am J Public Health, 1997, vol. 3, no. 1, p. 1-8.
70. Rodríguez Sanchez, Iram P; Barrera Saldaña, Hugo A. **La reacción en cadena de la polimerasa a dos décadas de su invención.** *Ciencia UANL*, julio-septiembre 2004, vol. VII, no. 3, p. 323-335.
71. Rother P. Russell; Bell Leonard; Hillmen Peter *et al.* **The Clinical Sequelae of Intravascular Hemolysis and Extracellular Plasma Hemoglobin. A Novel**

- Mechanism of Human Disease.** *JAMA*, Abril 6 2005, vol. 293, no. 13, p. 1653-1662.
72. Ruano Raviña A., Jato Díaz M. **Cribado neonatal de hemoglobinopatías.** Santiago de Compostela: Servicio Galego de Saúde, Agencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2004. Serie Avaliación de Tecnoloxías. Informes de Evaluación: INF2004/004.
73. Ruiz Cruz Dolores E., Hernández Maya Arcelia, Nieva García Beatriz, García Azuara Jorge, Hernández Carvajal Carmela, Salamanca Gómez Fabio, Peñaloza Espinosa Rosenda I. **Anemia de células falciformes y niveles de hemoglobina fetal.** *Revista Médica del IMSS*, 2003, vol. 41, no. 4, p. 299-303.
74. Ruiz-Reyes G. **Hemoglobinas Anormales y talasemias en la República Mexicana.** *Revista de Investigación Clínica*: 1998: 50(2):163-169.
75. Saenz-Renauld German F. **Hemoglobinas anormales.** *Acta médica costarricense*, octubre 2005, vol. 47, no. 4, p. 173-179.
76. Schechter N. Alan. **Hemoglobin research and the origins of molecular medicine.** *Blood Journal by The American Society of Hematology*, 2008, vol. 112, no. 10, p. 3927-3938.
77. Sher D. Graham, Ginder Gordon D., Little Jane, Yang Suyu, Dover George J. and Olivieri Nancy F. **Extended Therapy with Intravenous Arginine Butyrate in Patients with B-Hemoglobinopathies.** *The New England Journal of Medicine*, June 1995, vol. 332, no. 24, p. 1606-1610.
78. **Sickle Cell Research for Treatment and Cure.** (2002). National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute.
79. Silva T. José Rafael, Malambo G. Dacia, Silva Diego Fernando, Fals Borda Enrique, Fals N. Orlando, Rey M. Jorge. **Tamizaje de Hemoglobinopatías en una Muestra de la Población Infantil de Cartagena.** *Revista de Pediatría. Órgano Oficial de la Sociedad Colombiana de Pediatría*, Septiembre 1998, vol. 33, no. 2 [Acceso el 08 Marzo de 2009]. Disponible en: http://www.encolombia.com/33-2_pediatria_tamizaje.htm

80. Solomon R. Lawrence. **Treatment and prevention of pain due to vaso-occlusive crises in adults with sickle cell disease: an educational void.** Blood Journal by The American Society of Hematology, February 2008, vol. 111, no. 3, p. 997-1008.
81. Sonnenwirth Alex C. (1983). **Métodos y Diagnósticos del Laboratorio Clínico.** Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, Argentina. pp 753, 757, 845-846.
82. Stadius van Eps L.W. 1999. Sickle cell disease. In **Atlas of Diseases of the Kidney.** Volume 4, chapter 4. Saulo Klahr, editor. Current Medicine LLC. Philadelphia, Pennsylvania, USA. <http://www.kidneyatlas.org/toc.htm>
83. Steinberg H. Martin, Lu Zhi-Hong, Barton Franca B., Terrin Michael L., Charache Samuel, Dover George J. **Fetal Hemoglobin in Sickle Cell Anemia: Determinants of Response to Hydroxyurea.** Blood Journal by The American Society of Hematology, February 1997, vol. 89, no. 3, p. 1078-1088.
84. Svarch Eva. **Fisiopatología de la drepanocitosis.** Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia, 2009, vol. 25, no. 1, p. 1-15
85. **Talasemias y otras Hemoglobinopatías.** Informe de la Secretaría. Comité Ejecutivo, 118ª Reunión, punto 5.2 del orden del día provisional. Organización Mundial de la Salud (OMS). 11 de mayo de 2006. [Acceso el 03 de Agosto del 2009]. Disponible en: www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB118/B118_5-sp.pdf
86. Taucher Castillo Silvia. **Servicios para la atención y la prevención de defectos congénitos. Síntesis de una reunión de la Organización Mundial de la Salud y la Fundación March of Dimes. Artículo Especial.** Rev Méd Chile, 2007, vol. 135, p. 806-813.
87. Telen J. Marilyn. **Role of Adhesion Molecules and Vascular Endothelium in the Pathogenesis of Sickle Cell Disease.** Conference of American Society of Hematology, p. 84-90.
88. **The University of Texas at Dallas.** (2001). Disponible en: <http://www.utdallas.edu/sicklecellcenter/disease-history.php>
89. **Tratamiento de las Hemoglobinopatías y de los Trastornos Afines.** Serie de Informes Técnicos No. 509. Organización Mundial de la Salud. Ginebra 1972.

90. Valverde Muñoz Kathia. **Drepanocitosis: Terapia Actual**. Rev. Méd. Hosp. Nac. Niños (Costa Rica), 2004, vol. 39, no. 1 [citado 08 Marzo 2009], p.73-78. Disponible en la World Wide Web: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S101785462004000100009&lng=es&nrm=iso
91. Van Wijk, Richard; Van Soligne Wouter W. **The energy-less red blood cell is lost: erythrocytes enzyme abnormalities of glicolysis**. Blood, 15 de Diciembre del 2005, vol. 106, no. 13, p. 4034-4042.
92. VanderJagt J. Dorothy, Trujillo Miguel R., Bode-Thomas Fidelia, Huang Yung-Sheng, Chuang Lu-Te and Glew Robert H. **Phase angle correlates with n-3 fatty acids and cholesterol in red cells of Nigerian children with sickle cell disease**. Lipids in Health and Disease, May 2003, vol. 2, p. 1-8.
93. Villalba Rodríguez R., García S., Puigvert Martínez A., Pomerol I Montseny J. María, Munárriz R. **Priapismo**. Actas Urológicas Españolas, Noviembre/Diciembre 2005, vol. 29, no. 10, p. 961-968.
94. Vives-Corróns, J.L. **Avances en la detección y diagnóstico de las anemias poco frecuentes**. Haematologica/Edición Española, 2005, vol. 90, supl. 1, p 6-11.*
95. Walters C. Mark, Patience Melinda, Leisenring Wendy, Eckman James R., Scott Paul, Mentzer William C., Davies Sally C., Ohene-Frempong Kwaku, Bernaudin Françoise, Matthews Dana C., Storb Rainer, Sullivan Keith M. **Bone Marrow Transplantation for Sickle Cell Disease**. The New England Journal of Medicine, August 1996, vol. 335, no. 6, p. 369-376.
96. Wikipedia. La enciclopedia libre. (2001). Disponible en: <http://es.wikipedia.org/>
97. Yamaja Setty B.N., Kulkarni Surekha, Dampier Carlton D. and Stuart Marie J. **Fetal hemoglobin in sickle cell anemia: relationship to erythrocyte adhesion markers and adhesion**. Blood Journal by The American Society of Hematology, Clinical Observations, Interventions and Therapeutic Trials, May 2001, vol. 97, no. 9, p. 2568-2573.

98. Yamaja Setty B.N., Rao A. Koneti and Stuart Marie J. **Thrombophilia in sickle cell disease: the red cell connection.** Blood Journal by The American Society of Hematology, Clinical Observations, Interventions and Therapeutic Trials, December 2001, vol. 98, no. 12, p. 3228-3233.
99. Zaugg H. Robert, Walder Joseph A. and Klotz Irving M. **Schiff Base Adducts of Hemoglobin.** The Journal of Biological Chemistry. December 1977, vol. 252, no. 23, pp. 8542-8548.
100. Zimmerman A. Sherri, Schultz William H., Davis Jacqueline S., Pickens Chrisley V., Mortier Nicole A., Howard Thad A. and Ware Russell E. **Sustained long-term hematologic efficacy of hydroxyurea at maximum tolerated dose in children with sickle cell disease.** Blood Journal by The American Society of Hematology, Clinical Observations, Interventions and Therapeutic Trials, March 2004, vol. 103, no. 6, p. 2039-2045.

ANEXOS

PAÍSES DE LA REGIÓN DE ÁFRICA DE LA OMS	
<ul style="list-style-type: none"> • Angola • Argelia • Benín • Botswana • Burkina Faso • Burundi • Cabo Verde • Camerún • Chad • Comoras • Congo • Côte d'Ivoire • Eritrea • Etiopía • Gabón • Gambia • Ghana • Guinea • Guinea-Bissau • Guinea Ecuatorial • Kenya • Lesotho • Liberia • Madagascar • Malawi • Malí • Mauricio • Mauritania • Mozambique • Namibia • Níger • Nigeria • República Centroafricana • República Democrática del Congo 	
	<ul style="list-style-type: none"> • República Unida de Tanzania • Rwanda • Santo Tomé y Príncipe Senegal • Seychelles • Sierra Leona • Sudáfrica • Swazilandia • Togo • Uganda • Zambia • Zimbabwe

PAÍSES DE LA REGIÓN DE LAS AMÉRICAS DE LA OMS

- Antigua y Barbuda
- Argentina
- Bahamas
- Barbados
- Belice
- Bolivia
- Brasil
- Canadá
- Chile
- Colombia
- Costa Rica
- Cuba
- Dominica
- Ecuador
- El Salvador
- Estados Unidos de América
- Granada
- Guatemala
- Guyana
- Haití
- Honduras
- Jamaica
- México
- Nicaragua
- Panamá
- Paraguay
- Perú
- República Dominicana



- Saint Kitts y Nevis
- San Vicente y las Granadinas
- Santa Lucía
- Suriname
- Trinidad y Tobago
- Uruguay
- Venezuela (República Bolivariana de)

PAÍSES DE LA REGIÓN DE ÁSIA SUDORIENTAL DE LA OMS

- Bangladesh
- Bhután
- India
- Indonesia
- Maldivas
- Myanmar
- Nepal
- República Popular Democrática de Corea
- Sri Lanka
- Tailandia
- Timor-Leste



PAÍSES DE LA REGIÓN DE EUROPA DE LA OMS

- Albania
- Alemania
- Andorra
- Armenia
- Austria
- Azerbaiyán
- Belarús
- Bélgica
- Bosnia y Herzegovina
- Bulgaria
- Chipre
- Croacia
- Dinamarca
- Eslovaquia
- Eslovenia
- España
- Estonia
- Ex República Yugoslava de Macedonia
- Federación de Rusia
- Finlandia
- Francia
- Georgia
- Grecia
- Hungría
- Irlanda
- Islandia
- Israel
- Italia
- Kazajstán
- Kirguistán
- Letonia
- Lituania
- Luxemburgo
- Malta
- Mónaco



- Montenegro
- Noruega
- Países Bajos
- Polonia
- Portugal
- Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- República Checa
- República de Moldova
- Rumania
- San Marino
- Serbia
- Suecia
- Suiza
- Tayikistán
- Turkmenistán
- Turquía
- Ucrania
- Uzbekistán

PAÍSES DE LA REGIÓN DEL MEDITERRÁNEO ORIENTAL DE LA OMS

- Afganistán
- Arabia Saudita
- Bahrein
- Djibouti
- Egipto
- Emiratos Árabes Unidos
- Irán (República Islámica del)
- Irak
- Jamahiriya Árabe Libia
- Jordania
- Kuwait
- Líbano
- Marruecos
- Omán
- Pakistán
- Qatar



- República Árabe Siria
- Somalia
- Sudán
- Túnez
- Yemen

PAÍSES DE LA REGIÓN DEL PACÍFICO OCCIDENTAL DE LA OMS

- Australia
- Brunei Darussalam
- Camboya
- China
- Fiji
- Filipinas
- Islas Cook
- Islas Marshall
- Islas Salomón
- Japón
- Kiribati
- Malasia
- Micronesia (Estados Federados de)
- Mongolia
- Nauru
- Niue
- Nueva Zelandia
- Palau
- Papua Nueva Guinea



- República de Corea
- República Democrática Popular Lao
- Samoa
- Singapur
- Tonga
- Tuvalu
- Vanuatu
- Viet Nam