



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

TESIS

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES CON HEMOGLOBINA

S EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

VALORADOS EN LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA

DR. OSCAR ISAAC MORENO LAFLOR

DIRECTOR DE TESIS: DRA. AIDA MASHENKA

MORENO GONZÁLEZ

DIRECTOR METODOLÓGICO: DRA. GABRIELA

TERCERO QUINTANILLA

CIUDAD DE MÉXICO FEBRERO 2019





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.

HOJA DE FIRMAS

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO

*Aida Mashenka.*  
DRA. AIDA MASHENKA MORENO GONZÁLEZ  
JEFE DE SERVICIO DE HEMATOLOGÍA HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ

  
DRA. GABRIELA TERCERO QUINTANILLA

PSICÓLOGA ADSCRITA AL DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA Y MEDICINA DEL  
ADOLESCENTE HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

## DEDICATORIAS

Dedico ésta tesis a mis padres Ignacio Moreno Ruíz y Fabiola Laflor Zenteno de alguna manera esto es el pequeño resultado de todos los años que ustedes han invertido en mí, es la forma en la que les retribuyo una parte de lo agradecido que estoy con ustedes. Son mi motor, siempre han creído en mí y me han hecho saber de lo que soy capaz. Los quiero, esto es para ustedes.

# ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	5
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	6
<b>ANTECEDENTES</b> .....	7
<b>MARCO TEORICO</b> .....	5
Genética.....	5
Fisiopatología.....	5
Anatomía patológica.....	7
Cuadro clínico.....	9
Diagnóstico.....	11
Prevención.....	12
Tratamiento .....	12
Pronóstico.....	13
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	14
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	15
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	16
<b>OBJETIVOS</b> .....	17
Objetivo general.....	17
Objetivos específicos .....	17
<b>METODOLOGÍA</b> .....	18
Ubicación espacio temporal.....	18
Diseño de estudio.....	18
Población.....	18
Criterios de selección de las unidades de muestreo.....	18
Muestreo .....	18
Estrategia de trabajo.....	18
<b>CONSIDERACIONES ÉTICAS</b> .....	19
<b>PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b> .....	20
<b>DESCRIPCIÓN DE VARIABLES</b> .....	21
<b>RESULTADOS</b> .....	23
<b>DISCUSIÓN</b> .....	27
<b>CONCLUSIÓN</b> .....	30
<b>LIMITACIONES DEL ESTUDIO</b> .....	31
<b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</b> .....	32
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	33
<b>ANEXOS</b> .....	35

## RESUMEN

La enfermedad de células falciformes es una hemoglobinopatía con las siguientes características: presencia de eritrocitos en forma hoz secundario a la polimerización de la hemoglobina por presencia de Hemoglobina S (HbS) (y el desarrollo de enfermedad como resultado de la polimerización del eritrocito,) provocando presencia de eventos vasooclusivos, hemólisis, vasculopatía, daño agudo o crónico a órganos y mortalidad prematura<sup>1,2</sup>.

El siguiente trabajo de investigación plantea describir las características demográficas y clínicas de los pacientes con hemoglobina S atendidos en el Hospital infantil de México Federico Gómez en los últimos 10 años. Se revisaron un total de 19 expedientes de pacientes con enfermedad de células falciformes o rasgo falciforme con el fin de describir qué características nos harán sospechar estas patologías y poder diagnosticar e intervenir de forma oportuna para evitar complicaciones.

Se incluyen origen geográfico de los pacientes con hemoglobina S, alteraciones en la biometría hemática, método de diagnóstico utilizado, tratamiento y respuesta al mismo, así como las complicaciones que presentan estos pacientes.

Se analizó la distribución de las variables para determinar las medidas de tendencia central (mediana) y de dispersión (proporciones) a utilizar en el estudio. Posteriormente se realizó una estadística descriptiva de todas las variables de la investigación. Entre los resultados que más destacan están el origen geográfico de los pacientes en este caso la mayor población era del estado de Guerrero con el 33%, la mediana de edad fue de 5 años 1 mes, mientras que la complicación más frecuente fue la crisis hemolítica en el 38% de los casos.

## INTRODUCCIÓN

Las hemoglobinopatías constituyen un problema de salud pública en muchos países. La enfermedad de células falciformes está conformada por un grupo de enfermedades que se caracterizan por la propensión de los eritrocitos a cambiar su forma de disco biconvexo hacia una hoz<sup>1</sup>.

El primer reporte de esta enfermedad descrito en la literatura médica fue un estudiante de odontología de Grenada llamado Walter Clement Noel. La base patológica como enfermedad de la hemoglobina fue definida en 1927, confirmada dos décadas después por medio de electroforesis al separar la hemoglobina normal de la hemoglobina S.<sup>2</sup>

La calidad de vida y supervivencia de los niños con enfermedad de células falciformes ha mejorado considerablemente con el advenimiento del *screening* neonatal, la profilaxis antibiótica, esquema de vacunación completo y educación acerca de las complicaciones de la enfermedad, desafortunadamente el promedio de vida de los adultos no ha mejorado más allá de la quinta década de la vida. Aunque el uso de hidroxiurea y las nuevas terapias son esperanzadoras para aumentar la calidad de vida de estos pacientes, tristemente la enfermedad de células falciformes en países de bajos recursos tiene un mal pronóstico en donde está asociada a una alta mortalidad infantil.<sup>2,3</sup>

Desde que fue reconocida como la primera enfermedad molecular, la enfermedad de células falciformes ha probado el clásico paradigma de un gen para una enfermedad. Las características clínicas incluyen anemia, crisis de dolor, deterioro crónico de los órganos y la consecuencia, una esperanza de vida reducida.<sup>3</sup>

## ANTECEDENTES

Actualmente 300 millones de personas padecen enfermedad de células falciformes a nivel mundial. Existe una alta prevalencia entre población de raza africana y afro-americana, así como en la zona del mediterráneo, oeste de la India, el Caribe, América Central y Sudamérica. La mayor prevalencia se encuentra en el área subsahariana de África con aproximadamente 30-40% de los casos. Cerca de 30 000 niños nacen cada año con anemia de células falciformes en Africa<sup>3</sup>, 6 a 9 millones de niños nacen cada año con enfermedad de células falciformes en el mundo, 8 a 10% de neonatos afroamericanos en los Estados Unidos Americanos son portadores de un rasgo de células falciformes, 25 a 30% de los neonatos en el oeste de África son portadores de algún rasgo de enfermedad de células falciformes.<sup>3,4</sup>

En México la enfermedad se encuentra principalmente en poblaciones de la zona costera por la elevada proporción de genes de personas africanas secundario a la migración. Existen lugares en donde la frecuencia de portadores es del 10%, en donde 1 de cada 400 recién nacidos será homocigoto para la enfermedad<sup>5</sup>.

En un estudio realizado por Peñaloza et al. se encontró que en las poblaciones nahuas de la ciudad de México no había portadores de hemoglobinopatías a diferencia de lo encontrado en las poblaciones de Veracruz, de las 22 poblaciones indígenas del estudio solo en dos se encontraron portadores de HbS. En mestizos de la costa de Veracruz la frecuencia de hemoglobina S fue 14%, lo cual se explica por la relación indígena-caucásico-africana que llegó a México en la época de la colonia. Se calcula que en esa época había alrededor de 150,000 esclavos africanos principalmente de origen Bantú y que su inmigración fue principalmente por la costa oriental del país.<sup>5</sup>

En encuestas realizadas en poblaciones mestizas de diversas regiones de México, se obtuvieron resultados que destacan que en ciertas zonas de la costa oriental y occidental del país (Tamiagua, Cuajinicuimalpa, costa del golfo) hay una frecuencia variable de heterocigotos para hemoglobina S con prevalencias elevadas. Debido a que varios heterocigotos para células falciformes y talasemia beta en México eran originarios de la parte norte del estado de Veracruz, (la cual colinda con Tamaulipas) motivó que se realizara una encuesta en la población de Tamiagua, se incluyó a 200 personas en las que se identificó 6% de heterocigotos para HbS. En ciudades como Puebla y Guadalajara se realizaron encuestas sobre hemoglobinas anormales a 3886 participantes, como resultado se identificaron 14 heterocigotos para hemoglobina S y un homocigoto. Otra encuesta realizada a 1,661 personas de centros de salud del estado de Jalisco se identificaron a 7 heterocigotos para hemoglobina S<sup>4,5</sup>.



## **MARCO TEORICO**

### **GENÉTICA**

En el adulto encontramos tres tipos de hemoglobina, hemoglobina A ( $\alpha_2\beta_2$ ), hemoglobina A2 ( $\alpha_2\delta_2$ ) y hemoglobina fetal ( $\alpha_2\gamma_2$ ), el 95% corresponde a la hemoglobina A. Las variantes estructurales de hemoglobina son resultado de mutaciones en su mayoría de tipo puntual. La HbS es resultado de una mutación puntual en el sexto codón del gen de la cadena beta de la hemoglobina, ocasionando una sustitución de la base adenina por timina, como resultado el sexto aminoácido de la cadena beta es valina en vez de ácido glutámico<sup>4</sup>.

Los genes para otras variantes de la cadena beta de la hemoglobina son alelos de la cadena BS de la hemoglobina y tienen un impacto codominante en el fenotipo de la hemoglobina. El componente heterocigoto para la hemoglobina S define cada uno de los síndromes clínicos de la enfermedad de células falciformes: rasgo, enfermedad HbSC, HbS- beta talasemia y HbS-HPFH. (anexo 1)<sup>5</sup>

### **FISIOPATOLOGIA**

La globina es una proteína de predominio globular (estructura terciaria) que forma parte de la hemoglobina (heteroproteína), siendo la globina la parte proteica que permite operar de manera eficiente el transporte de oxígeno; las mutaciones afectan la secuencia primaria de aminoácidos, lo que provoca como resultado hemoglobinopatías<sup>5</sup>.

La enfermedad de células falciformes incluye fundamentalmente tres procesos patológicos: vasooclusión, disminución en la deformabilidad de eritrocitos (células en hoz) e infecciones (defecto en la vía alterna de complemento y a una capacidad inmunitaria reducida de los neutrófilos)<sup>6</sup>.

Cuando la HbS pierde oxígeno se origina un proceso de polimerización dentro de los eritrocitos, lo cual genera la forma típica de hoz del eritrocito, como resultado el eritrocito se torna más rígido y propenso para ser destruido por medio del sistema retículo endotelial siendo los principales efectos de ese proceso la hemólisis y posteriormente la anemia.

La concentración de hemoglobina fetal varía en cada paciente con anemia de células falciformes y en los eritrocitos de cada individuo, el efecto directo de la HbF es disminuir la concentración de HbS, inhibir directamente la polimerización de la misma y disminuir su concentración dentro de cada célula debido a que presenta mayor afinidad por el oxígeno.<sup>6,7</sup>

En la enfermedad de células falciformes, los eritrocitos transforman su estructura de manera reversible por los estados de desoxigenación ocasionando una polimerización intracelular. La

reoxigenación rompe el polímero formado por la hemoglobina S y restaura la forma normal del eritrocito. Este proceso continuará hasta que la membrana del eritrocito no sea lo suficientemente flexible. Las células en hoz, resultado de la enfermedad de células falciformes tienen una variedad de anomalías en la membrana citoplasmática que contribuye a la fisiopatología. Una bioquímica oxidativa anormal comprende la formación de radicales superóxido y metahemoglobina, por lo anterior la hemoglobina puede perder su grupo hem y así liberar hierro libre. Una vez que la membrana celular se une al hierro libre, se vuelve catalíticamente activa por la producción de antioxidantes. Los procesos fundamentales para la formación de las células en hoz son deshidratación y estados de desoxigenación.<sup>6</sup>

La enfermedad de células falciformes es un estado crónico y sistémico inflamatorio que incluye: elevado número de leucocitos, activación de granulocitos y monocitos, elevación de reactantes de fase aguda, activación de sistemas hemostáticos y generación de oxidantes. La disfunción endotelial promueve un estado proinflamatorio y protrombótico, esto favorece la excesiva generación de radicales libres y la disminución de la producción de la óxido nítrico sintasa, como resultado habrá una disminución de la biodisponibilidad de óxido nítrico. Estudios recientes han mostrado que tanto los eritrocitos normales como los falciformes contribuyen a la obstrucción de los vasos mediante la adhesión al endotelio vascular con moléculas tipo fosfatidilserina, alfa1 beta 4 integrina, CD36.<sup>6,7</sup>

El defecto inducido sobre la permeabilidad de la membrana induce a la introducción de calcio dentro de la célula, pérdida de agua y potasio, el resultado es la deshidratación de la célula y la disminución de la deformabilidad de la membrana. Los eritrocitos en forma de hoz tienen la capacidad de plegarse a leucocitos y plaquetas y células agregadas, favoreciendo de esta manera los eventos oclusivos<sup>7</sup>.

Las condiciones que promueven la deformación de los eritrocitos son: hipoxia, acidosis, deshidratación, flujo sanguíneo lento, alta osmolaridad del plasma. Los leucocitos indirectamente fomentan la vasooclusión activando el endotelio vascular, los monocitos lo activan secretando citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina 1 $\beta$ ; por consiguiente se incrementa la expresión de ligandos para moléculas de adhesión sobre leucocitos y eritrocitos. La infección precipita las crisis vasooclusivas por incremento en la interacción de leucocitos con el endotelio vascular, al estar incrementados son activados y expresan más moléculas de adhesión y a nivel endotelial, se expresan más ligandos para estas moléculas<sup>7</sup>.

La hemólisis intravascular parece ser importante en la patogénesis de la hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad de células falciformes ya que favorece la hipertrofia de la capa

muscular de las arterias pulmonares. Fisiopatológicamente se observa fibroelastosis de la íntima, lesiones angiomatoides y necrosis fibrinoide. La oclusión de los vasos sanguíneos es el proceso patológico más importante en la enfermedad. Ocurre como resultado de la interacción de eritrocitos, plaquetas, leucocitos proteínas plasmáticas y endotelio capilar. Las personas con mayor número de células irreversibles en hoz son más propensas a tener hemólisis y anemia pero no necesariamente son las que más tienen crisis vasooclusivas y crisis de dolor<sup>7,8</sup>

### **ANATOMÍA PATOLÓGICA**

Los eventos de vasooclusión dependen de las características intrínsecas del eritrocito afectado, cantidad de polímeros que contiene, el grado de daño celular y la interacción con el medio ambiente celular (daño endotelial, tono vascular)

**MÉDULA ÓSEA Y HUESO:** El volumen de médula ósea hematopoyéticamente activa está incrementado como compensación de la hemólisis. Histológicamente hay una hiperplasia eritroide relativa. Si hay deficiencia de ácido fólico o vitamina B12 por hemólisis crónica, los cambios megaloblásticos de precursores eritroides y mieloides son evidentes. Las crisis aplásicas pueden estar generadas por Parvovirus B19. La médula ósea necrótica, grasa y hueso trabecular están involucrados con procesos de reparación de formación de hueso nuevo y fibrosis.<sup>7</sup>

Cualquier hueso con hiperplasia de médula ósea puede degenerar a necrosis localizada principalmente en las metafisis de los huesos largos, vertebras y cresta iliaca. La causa de la necrosis es la obstrucción de la vasculatura por células falciformes secundario a anoxia.<sup>7</sup>

**HÍGADO Y VESÍCULA BILIAR:** se clasifican como patologías directas o indirectas, entre las indirectas se encuentran la hemosiderosis, hepatitis B o C y/o coleditiasis, hematopoyesis extramedular. Las directas son: congestión hepática y secuestro de células en hoz, colestasis intrahepática.

La hemosiderosis se presenta principalmente en pacientes con enfermedad de células falciformes, se pueden observar depósitos de hierro en las células de Kupffer y macrófagos portales. La formación de litos vesiculares es resultado de la precipitación de niveles altos de bilirrubina y su excreción. Es relativamente común encontrarlas en la infancia y la prevalencia se encuentra entre 40% y 80% de los pacientes.<sup>8</sup>

El cuerpo humano está diseñado para conservar tanto hierro como sea posible. En los niños el daño por hierro se presenta a muy temprana edad por lo que se recomienda el uso de quelación a partir del décimo al doceavo concentrado eritrocitario trasfundido. Los niveles séricos de

ferritina están correlacionados con los niveles de hierro almacenados a nivel hepático e incluso a nivel cardíaco. La concentración normal de ferritina va de 15 a 350µg/L.<sup>8</sup>

**BAZO:** se afecta principalmente por los siguientes procesos; infarto y asplenia, crisis agudas por secuestro esplénico, hiperesplenismo y crisis hemolíticas.

El proceso fisiopatológico es como sigue: existe una agregación de células falciformes en la pulpa roja del bazo, ésto congestiona los sinusoides esplénicos. Posteriormente los macrófagos comienzan a fagocitar a estas células, al mismo tiempo el constante aumento y almacenamiento de células falciformes en las arteriolas y sinusoides esplénicos causa necrosis isquémica que posteriormente originará fibrosis con contracción progresiva del bazo (autoesplenectomía). Eventualmente este estado de autoesplenectomía se da hasta que el tejido que conforma el bazo sea menor a 20g y que comprenda tejido fibroso con depósitos de hierro, calcio y hemosiderina. La asplenia generada predispone a bacteriemia principalmente por neumococo y encapsulados.<sup>7,8</sup>

El secuestro esplénico ocurre principalmente en niños y es una de las principales causas de mortalidad. Clínicamente hay esplenomegalia y anemia grave. Los hallazgos patológicos son esplenomegalia con sinusoides dilatados por acumulación de células falciformes<sup>8</sup>.

**RIÑONES:** las lesiones renales son muy variables y complejas. Las patologías más importantes son las siguientes; necrosis papilar y nefritis intersticial, hiper celularidad y crecimiento de los glomérulos, glomeruloesclerosis focal y segmentaria y síndrome nefrótico, enfermedad renal crónico terminal, necrosis renal aguda cortical, carcinoma renal (carcinoma renal medular). Los procesos se basan en una lesión epitelial y de los podocitos con pérdida celular eventual de las mismas.

**PULMONES:** el involucro pulmonar es la principal causa de mortalidad y morbilidad. Se divide en agudo y crónico. Los síndromes agudos incluyen secuestro pulmonar, síndrome torácico agudo y neumonía bacteriana; los crónicos, abarcan hipertensión pulmonar y tromboembolismo pulmonar.<sup>9</sup>

El síndrome torácico agudo comprende dolor, fiebre, hipoxia, disnea, infiltrados en la radiografía de tórax y disminución en los niveles de hemoglobina. Los factores precipitantes para este síndrome son: neumonía adquirida en la comunidad e infecciones sistémicas, fractura de costillas, embolismo graso de médula ósea y cirugías. Las infecciones relacionadas con el síndrome torácico agudo incluye a los agentes infecciosos *Chlamydia pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*.<sup>9</sup>

Patológicamente los pulmones se encuentran engrosados y enrojecidos, histológicamente las arteriolas, capilares y vénulas están dilatadas llenas de células falciformes. Los infartos a nivel pulmonar pueden ser focales, regionales o evidentemente solo microscópicos. Esencialmente el síndrome torácico agudo es resultado de una crisis vascular de pequeños vasos que induce falla cardio-pulmonar con falla cardiaca aguda derecha. Fisiopatológicamente puede haber un cortocircuito dentro de la circulación pulmonar con vasoconstricción e hipoxia.<sup>8,9</sup>

**CORAZÓN:** inicia con hipertrofia para posterior daño isquémico y fibrosis. Ejemplos son: infarto al miocardio, disfunción autonómica y displasia arterial. La hipertrofia ventricular derecha se acompaña de hipertensión pulmonar. La fibrosis generada por la lesión de células falciformes se distribuye a través del miocardio.<sup>10</sup>

**CEREBRO:** es frecuentemente afectado por la enfermedad de células falciformes, particularmente en niños que no tienen un óptimo manejo, las principales patologías son debidas a enfermedad cerebrovascular. En orden de frecuencia se encuentran: enfermedad vascular cerebral, hemorragia subaracnoidea, hemorragia intracerebral, embolismo graso y trombosis del seno venoso dural.<sup>10</sup>

La incidencia de infarto cerebral tiene un pico en los menores de 15 años y mayores de 30 años. La hemorragia intracraneal no es común en niños al contrario que en los adultos. En el infarto cerebral se afecta de manera predominante la cápsula interna y la zona que está entre la arteria cerebral principal y los territorios de irrigación de la zona anterior. El polígono de Willis, la arteria cerebral principal muestran hiperplasia de la íntima y trombos.<sup>9,10</sup>

La trombosis venosa no es común en la enfermedad de células falciformes, el factor de riesgo principal para que ocurra es la deshidratación.

### **CUADRO CLÍNICO**

La mayoría de los pacientes tiene anemia con hematocrito entre el 25 al 30% además de hemólisis, reticulocitosis y gran elevación de la lactato deshidrogenasa (LDH). Una de las consecuencias de la hemólisis es colelitiasis en la mitad de los pacientes que tienen la enfermedad.<sup>9</sup>

De acuerdo al tiempo se pueden encontrar manifestaciones agudas (infecciones graves, síndrome torácico agudo, secuestro esplénico, accidente cerebrovascular) y crónicas (daño a un órgano específico).

**EPISODIO DE DOLOR:** El episodio agudo de dolor es el hallazgo clínico más frecuente en la enfermedad de células falciformes. Es resultado de vaso-oclusión, aporte de oxígeno disminuido y también daño por isquemia-reperfusión. Tanto niños como adultos tienen dolor que se

encuentra en extremidades, tórax y espalda. El dolor involucra activación de nociceptores periféricos e hiperalgesia.<sup>9</sup>

La oclusión aguda de algún vaso comienza de manera más frecuente como dactilitis causada por inflamación del periostio del metacarpo y metatarso. El dolor puede aumentar o disminuir de intensidad, además de migrar de un lugar a otro, es estereotípico, afecta de la misma manera de un episodio a otro. El episodio agudo de dolor precede frecuentemente al síndrome torácico agudo de 24 a 72hrs<sup>9,10</sup>.

**ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR:** es una de las principales complicaciones; incluye al infarto cerebral silente y al accidente cerebrovascular causado por oclusión y estenosis de los grandes vasos. El evento cerebro vascular hemorrágico es el resultado de la ruptura de aneurismas o enfermedad Moyamoya (una proliferación de los pequeños vasos secundaria a lesiones estenóticas), está asociada a una tasa de mortalidad mayor al 20%.<sup>8</sup> La incidencia se calcula en 0.7 por año durante los primeros 20 años<sup>10</sup>

Ocurre en los niños de forma aguda por isquemia e infarto, sin embargo en los adultos es principalmente por hemorragia. Antes de la aparición del tamizaje por doppler transcranial, esta complicación ocurría en 5-10% de los niños con secuelas motoras y/o cognitivas permanentes, además de déficits psicológicos. En orden de frecuencia las anomalías encontradas son las siguientes: infarto cerebral, hemorragia subaracnoidea, hemorragia intracerebral, embolismo grasa y trombosis del seno venoso dural. El infarto cerebral es más frecuente en los menores de 15 años, afecta principalmente la cápsula interna y la zona de irrigación de la arteria cerebral anterior. Las arterias del polígono de Willis muestran hiperplasia de la íntima y trombos.<sup>9,10</sup>

La hemorragia puede desarrollarse como resultado de la adhesión de las células falciformes al endotelio, lo cual ocasiona una degeneración del músculo liso, como resultado habrá formación de aneurismas y ruptura de los mismos.

**SINDROME TORÁCICO AGUDO:** es consecuencia de daño pulmonar caracterizado por dolor torácico, fiebre y/o síntomas respiratorios, acompañado por nuevos infiltrados en la radiografía de tórax. Es resultado de un pulmón con alteración en la ventilación/perfusión (V/Q) y daño por reperfusión. También es una complicación letal que afecta a la mitad de los pacientes con enfermedad de células falciformes, comúnmente se desarrolla varios días después en personas hospitalizadas por un episodio de dolor agudo<sup>10</sup>.

El dolor costal o en columna puede conducir a hipoventilación con disminución del volumen tidal, desarrollo de atelectasias y alteración en la V/Q. La hipoxemia favorece la formación de células falciformes<sup>10</sup>

El síndrome torácico agudo es la principal causa de morbilidad y mortalidad. Presenta una tasa de 12.4 por cada 100 pacientes. Los niños menores de 4 años de edad presentan pocos signos de presentación, 35%-40% tienen una exploración física pulmonar normal.<sup>10</sup>

ANEMIA AGUDA: puede resultar del secuestro de eritrocitos por el hígado o el bazo, una crisis aplásica causada por infección por Parvovirus B19 o un evento vasooclusivo grave como el síndrome torácico agudo o falla multiorgánica. La crisis megaloblástica es rara si la dieta es adecuada en ingesta de ácido fólico y vitamina B12.<sup>10</sup>

OSTEONECROSIS: de la articulación de cadera y hombro afecta a cerca de la mitad de todos los pacientes con la enfermedad. Se manifiesta por dolor articular y periarticular además de espasmo muscular de los músculos involucrados con la articulación.<sup>10,11</sup>

PRIAPISMO: caracterizada por una erección peneana patológica que persiste más allá o no está relacionada con la estimulación sexual, ha sido vista en cerca del 40% de los pacientes con enfermedad de células falciformes.<sup>11</sup>

### **DIAGNÓSTICO**

Un importante punto a considerar en el diagnóstico de hemoglobinopatías es que más de un tipo de anomalía puede estar ligada.

BIOMETRIA HEMÁTICA: importante como screening primario, de particular interés la hemoglobina, el conteo de eritrocitos, la hemoglobina corpuscular media, el volumen corpuscular medio y reticulocitos. En el frotis sanguíneo se puede observar eritrocitos con forma de hoz o media luna, basofilia difusa.<sup>11</sup>

ELECTROFORESIS: es la técnica más común utilizada como detección inicial y caracterización de las variantes de hemoglobina, no se utiliza actualmente como método de "screening" primario.<sup>8</sup> Es posible gracias a la separación de las diversas hemoglobinas por su carga. La mayoría de las mutaciones causan un cambio en la carga de la molécula además de un cambio en el comportamiento en la electroforesis. Por ejemplo, la hemoglobina A tiene una carga negativa en un pH alcalino y se mueve hacia el electrodo cargado positivamente durante la electroforesis, si una variante anormal de la hemoglobina es detectada en un pH alcalino.<sup>11,12</sup>

TEST DE SOLUBILIDAD: utiliza el principio de inducción de deformación hacia hoz de eritrocitos sometidos a baja tensión de oxígeno usando un agente reductor. El test no es certero en pacientes con niveles de HbS menores a 15-20% (la mínima porción requerida para dar un resultado positivo)<sup>5</sup> La sustancia utilizada para el test es el metabisulfito.<sup>12</sup>

## **PREVENCIÓN**

Programas educacionales acerca de la enfermedad de células falciformes seguida de consejo genético para parejas quienes quieran formar una familia. La dieta adecuada y el esquema de inmunizaciones completo son de suma importancia. Los niños mayores de 5 años no necesitan utilizar de manera rutinaria profilaxis antibiótica. El *screening* neonatal permite comenzar la profilaxis antibiótica y la aplicación de vacuna antineumocócica. Estas medidas reducen la incidencia y mortalidad de bacteriemia neumocócica en niños menores de 5 años<sup>11,12</sup>

## **TRATAMIENTO**

**HIDROXIUREA:** La HbF inhibe la polimerización intracelular de la HbS. El aumento de la HbF reduce la mortalidad y morbilidad. Actúa como inhibidor de la ribonucleotido reductasa, disminuye los deoxinucleótidos almacenados intracelularmente los cuales son requeridos para la síntesis y reparación de DNA. La hidroxiurea incrementa la HbF, reduce la incidencia de episodio de dolor agudo y síndrome torácico agudo en casi 50%.<sup>12</sup>

Para el inicio de tratamiento la dosis es de 10-15 mg/kg/día todas las mañanas por 6-8 semanas. Si los resultados de la biometría hemática son aceptables cada 2 semanas (leucocitos mayores a 2,000/mm<sup>3</sup>, plaquetas mayores a 80,000/mm<sup>3</sup>) escalar la dosis incrementando de 200 a 500 mg cada 6 a 8 semanas. Cuando se logra una dosis estable y no tóxica de hidroxiurea, el control por biometría hemática debe hacerse cada 4-8 semanas. Las mejores respuestas requieren entre 1,000 y 2,000 mg/día y una dosis final de 30 mg/kg/día debe ser la máxima<sup>13</sup>.

Estudios piloto han mostrado la seguridad de la hidroxiurea en niños, el principal de ellos BABY HUG concluyó beneficio del mismo en reducción de los episodios de dolor, dactilitis, transfusiones y hospitalizaciones.<sup>14</sup>

**TRANSFUSION:** Los objetivos de la transfusión comprenden: incrementar la capacidad de transporte de oxígeno evitando la hipoxia, restaurar el volumen sanguíneo, prevención de eventos agudos de vaso-oclusión y reducción de la eritropoyesis<sup>14</sup>

Las indicaciones son las siguientes:

Secuestro esplénico agudo, crisis aplásica, anemia grave con repercusión hemodinámica, síndrome torácico agudo, preparación preoperatoria, evento vascular cerebral, doppler transcraneal anormal mayor a 200cm/seg, falla orgánica multisistémica

Como posibles indicaciones están: embarazo, secuestro hepático, secuestro esplénico recurrente.



No se requiere transfusión en los siguientes casos: crisis de dolor no complicadas, priapismo, daño renal agudo, anemia asintomática y necrosis avascular.

Las transfusiones crónicas disminuyen la incidencia de accidente vascular cerebral y la gravedad de la mayoría de las complicaciones de la anemia de células falciformes. Sin embargo, repetidas transfusiones pueden producir sobrecarga de hierro, aloinmunización, pérdida de accesos venosos, transmisión de infecciones.<sup>13,14</sup>

**TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE:** es la opción curativa para la anemia de células falciformes, pero solo el 10% de los pacientes tienen donador compatible. El tratamiento mieloablatoivo para el trasplante conlleva de 5-10% de mortalidad.

Se espera una supervivencia y evento libre de enfermedad mayor al 90%. El trasplante debe compararse con la terapia con hidroxiurea, por lo cual el tratamiento a largo plazo parece ser seguro y efectivo. La mayoría de los trasplantes exitosos han sido limitados a niños. Los trasplantes son exitosos y previenen complicaciones clínicas futuras como crisis vaso-oclusivas, síndrome torácico agudo y progresión de la enfermedad vascular cerebral.<sup>14</sup>

### **PRONÓSTICO**

La esperanza de vida para pacientes con anemia de células falciformes es de 50-60 años, los pacientes mueren por enfermedad pulmonar o infecciones y 20% de las muertes están relacionadas con falla orgánica.<sup>14</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La enfermedad de células falciformes como problema de salud pública está emergiendo gracias a la globalización y la migración. La inmigración de países con alta prevalencia de HbS contribuye a la propagación de este gen, por ésto la necesidad de implementar programas de detección temprana se vuelve necesaria. Cada vez es más probable que se encuentren pacientes con HbS, portadores, por lo tanto los médicos deben estar capacitados para dar un adecuado cuidado de la salud y asesoramiento.

El tema de hemoglobinopatías como problema de salud se espera que aumente en las siguientes décadas. Se está incrementando el número de pacientes que se diagnostican, tanto en países en desarrollo como en países desarrollados. En los países en desarrollo las mejoras substanciales que ha habido en la nutrición, higiene, acceso a los servicios de salud y tratamientos, ha conducido a reducción importante en la mortalidad infantil con incremento en la supervivencia de niños con enfermedad de células falciformes quienes anteriormente morían sin diagnóstico.

Tener conciencia sobre esta enfermedad, combinada con programas de prevención eficientes basados en un adecuado diagnóstico y manejo , pueden ayudar a reducir las complicaciones graves a largo plazo.

Actualmente no se han descrito las características clínicas de estos pacientes, ni se cuenta con una estadística que refleje la prevalencia de los mismos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) pese a que es uno de los principales centros de referencia a nivel nacional de pacientes con hemoglobina S.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son las características clínicas de los pacientes con Hemoglobina S en el Hospital Infantil de México Federico Gómez valorados en los últimos 10 años?

## JUSTIFICACIÓN

La Anemia de células falciformes recientemente ha sido reconocida como un problema de salud global por la OMS. Se espera que el problema incremente en las siguientes décadas por la migración y la disminución en la mortalidad infantil.

Es necesario definir políticas adecuadas para el diagnóstico, educación y tratamiento para prevenir y manejar las complicaciones asociadas con la anemia de células falciformes.

Países con alta frecuencia de alelos de HbS necesitan estar preparados para dar cuidados de salud a pacientes con anemia de células falciformes. Países en desarrollo con disminución en la mortalidad infantil y quienes previamente morían no diagnosticados deben trabajar en políticas para reducir la morbilidad de los mismos.

Los programas de educación son necesarios principalmente en individuos quienes son asintomáticos (heterocigotos) acerca de su estatus para tratar de prevenir nacimientos futuros de niños homocigotos

Los pacientes con HbS ya sea con diagnóstico oportuno o no diagnosticados presentarán probablemente las mismas complicaciones de la enfermedad a largo plazo y todo dependerá del diagnóstico oportuno para tener una mejor calidad de vida.

El curso clínico de la enfermedad, las variantes diagnósticas nos permitirán tener el control de los pacientes. Sobre todo el reconocimiento temprano de la enfermedad en base al reconocimiento de la clínica del paciente.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

-Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes con hemoglobina S en el Hospital infantil de México Federico Gómez en los últimos 10 años.

### **Objetivos específicos**

-Describir el origen geográfico de los pacientes con hemoglobina S atendidos en el HIMFG.

-Describir la biometría hemática de los pacientes con hemoglobina S

-Describir el método de diagnóstico utilizado para confirmar el diagnóstico.

-Describir la proporción de heterocigotos y homocigotos para hemoglobina S.

-Describir el tratamiento que llevan los pacientes con Hemoglobina S.

-Describir la respuesta al tratamiento.

-Describir las complicaciones que presentan los pacientes con hemoglobina S.

## **METODOLOGÍA.**

### **UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL**

El presente estudio se llevó a cabo en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, que es una Institución de tercer nivel de atención dependiente de la Secretaría de Salud, por medio de revisión de expedientes del periodo del año 2005 al 2015.

### **DISEÑO DE ESTUDIO**

Observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo.

### **POBLACIÓN**

Pacientes pediátricos con el diagnóstico de Hemoglobina S, atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez atendidos entre 2005 y 2015.

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LAS UNIDADES DE MUESTREO**

#### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Se incluirán los expedientes de los pacientes pediátricos con el diagnóstico de Hemoglobina S que sean atendidos en el HIMFG entre 2005 y 2015.

#### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Pacientes con expedientes clínicos incompletos y pacientes que no cuenten con electroforesis de hemoglobina o inducción de drepanocitos positiva (Inducción con metabisulfito de sodio) que confirme el diagnóstico de la enfermedad.

### **MUESTREO**

La muestra se obtendrá mediante un muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

### **ESTRATEGIA DE TRABAJO**

Se revisarán los expedientes de los pacientes que cumplan con los criterios de selección y se recabarán los datos de interés en una hoja de recolección de datos diseñada para este estudio.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Al ser un estudio no intervencionista ni experimental que se basará en la revisión de expedientes y en el que no se manipularán las variables físicas, psicológicas ni sociales de los sujetos, se considera si riesgo, motivo por el cual no se considera necesario obtener el consentimiento informado de participación para el estudio.

## **PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

En primer lugar se analizará la distribución de las variables para determinar las medidas de tendencia central (media o mediana) y de dispersión (desviación estándar o proporciones) a utilizar en el estudio.

Posteriormente se realizará una estadística descriptiva de todas las variables del estudio para poder dar respuesta a los objetivos de trabajo.



## DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	CATEGORÍAS
Sexo	Condición orgánica, masculino-femenino	Cualitativa nominal	Hombre, Mujer
Edad	Cada uno de los periodos en que se considera dividida la vida humana	Cuantitativa discreta	Años, Meses
Origen (geográfico)	De donde algo (alguien) proviene	Cualitativa nominal	Estado de la República Mexicana
Tamiz	Método de selección	Cualitativa nominal	Positivo, negativo, no realizado
Prueba con metabisulfito de sodio	Prueba de solubilidad para hemoglobina S	Cualitativa nominal	Positivo, negativo
Electroforesis	Técnica mediante la cual se separan las biomoléculas en disolución cuando se ven sometidas a un campo eléctrico	Cualitativa nominal	HbS presente o ausente HbA presente o ausente HbA2 presente HbF presente
Reticulocitos	Célula anucleada precursor del eritrocito	Cuantitativa continua	Número total y porcentaje
Ferritina	Proteína que se une al hierro y lo almacena	Cuantitativa continua	Total de ferritina
Hidroxiurea	Inhibidor de la ribonucleotido reductasa, disminuye los deoxinucleotidos almacenados intracelularmente los cuales son requeridos para la síntesis y reparación de DNA	Cualitativa nominal	Si lleva o no tratamiento
Sobrecarga de hierro	Complicación a la transfusión	Cualitativa nominal	No, Si

Transfusiones	Operación por medio de la cual se hace pasar directa o indirectamente la sangre o plasma sanguíneo de las arterias o venas de un individuo a las arterias o venas de otro	Cuantitativa discreta	Se registrará el número de transfusiones recibidas por el paciente
Hemoglobina fetal	Hemoglobina presente de manera normal en el feto	Cuantitativa continua	Aumentada, normal
Complicaciones	Secundarias a la enfermedad	Cualitativa nominal	Tipo de complicación

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En primer lugar se analizó la distribución de las variables para determinar las medidas de tendencia central (mediana) y de dispersión (proporciones) a utilizar en el estudio.

Posteriormente se realizó una estadística descriptiva de todas las variables de la investigación para poder dar respuesta a los objetivos del trabajo.

Se obtuvo un registro de 19 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, se descartaron 3 por diagnóstico final distinto a rasgo drepanocítico o drepanocitosis (el diagnóstico fue talasemia) y uno que perdió seguimiento en el Hospital Infantil de México, 44% de los pacientes fueron hombres y 55% fueron mujeres.

La edad al diagnóstico del paciente de menor edad fue de 9 meses, mientras que el paciente de mayor edad al diagnóstico fue de 14 años. La mediana de edad fue de 5 años 1 mes. El mayor porcentaje de pacientes al diagnóstico estaban en etapa preescolar (38%) y escolar (33%) respectivamente. El número de casos por grupo de edad se puede observar en el gráfico 1.

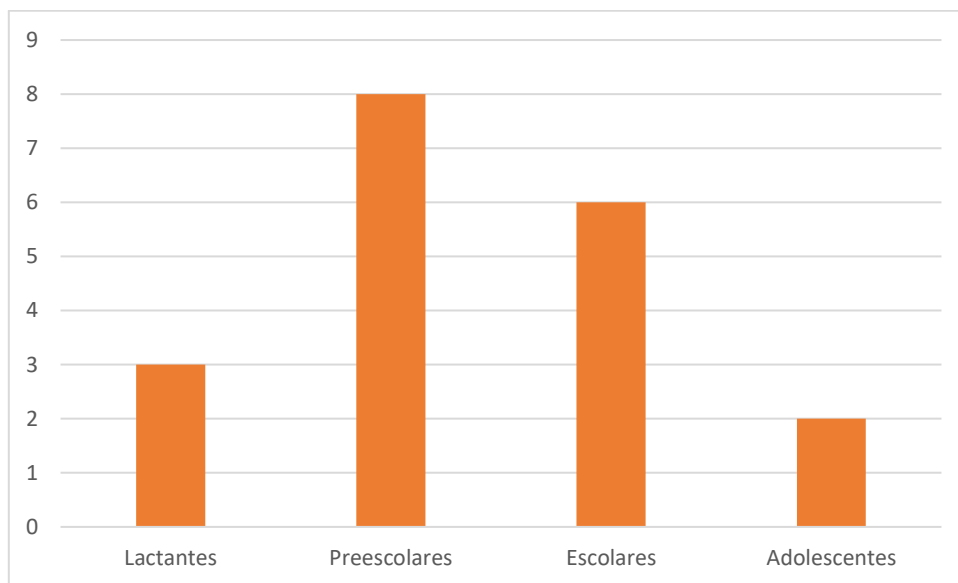


Gráfico 1. Número de pacientes con anemia drepanocítica por grupo de edad

Respecto a la región de origen el mayor porcentaje de pacientes pertenece a la zona costera del país, siendo Guerrero el estado de mayor procedencia con el 33.3%, seguido de Veracruz con el 22.2%. Los demás resultados pueden observarse en el gráfico 2.

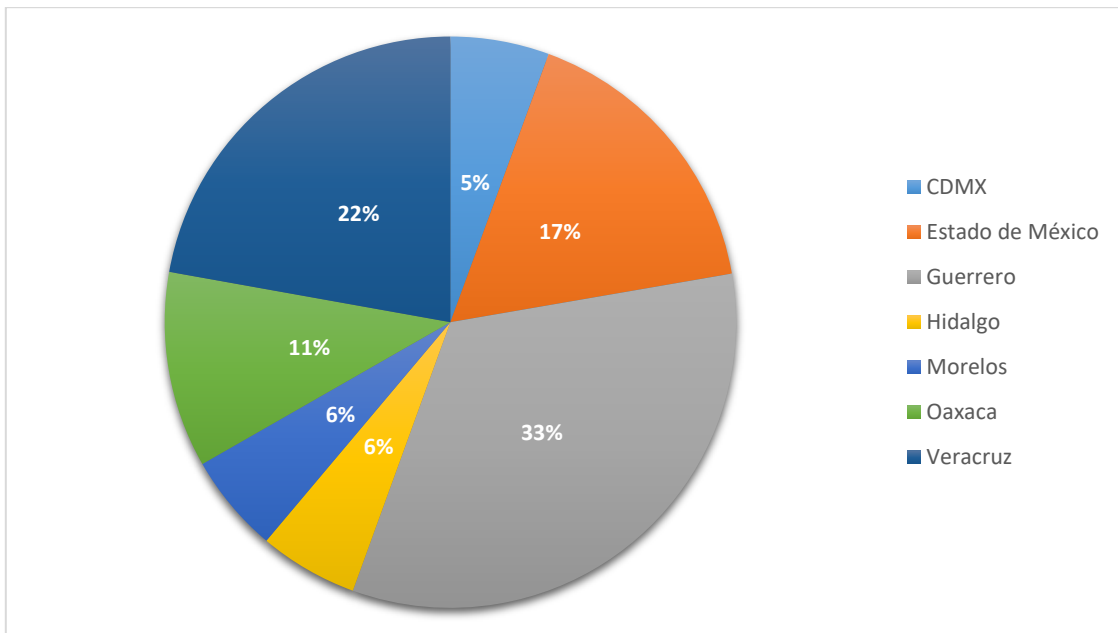


Gráfico 2. Distribución geográfica de los pacientes con HbS

Solo 3 de los 18 participantes tenían prueba de tamiz que incluía detección de HbS pero no se cuenta con resultado de ninguno.

Respecto a la prueba de metabisulfito 72.2% de los pacientes tuvieron resultado positivo, 5.6% de los pacientes tuvieron resultado negativo, y sin reporte de resultado en el 22.2%.

Del total de los pacientes solamente 6 tienen resultado de electroforesis, de los cuales 2 resultaron homocigotos para HbS, el resto fueron compatibles con rasgo drepanocítico.

El mayor porcentaje de reticulocitos al diagnóstico fue del 96% y el menor fue de 8%. De los pacientes incluidos en este estudio solo un paciente no tuvo reticulocitosis al diagnóstico, la media al diagnóstico fue de 20.7%.

Todos los pacientes han sido transfundidos por lo menos en 1 ocasión. El paciente con mayor número de transfusiones fue de 22 y el menor 1 transfusión. Los pacientes homocigotos fueron los que se transfundieron el mayor número de veces.

Respecto a las complicaciones; la principal fue la crisis hemolítica con el 38.9% de los casos, seguida del síndrome torácico agudo en el 33.3% de los pacientes y como tercera en frecuencia colecistitis, otras complicaciones pueden observarse en la tabla 1, gráfico 3. Se hace la aclaración de que algunos pacientes tuvieron más de una complicación.

### Complicación

	No.	%
<b>Crisis hemolítica</b>	7	38.9
<b>Síndrome torácico agudo</b>	6	33.3
<b>Colecistitis</b>	3	16.7
<b>EVC</b>	2	11.1
<b>Osteomielitis</b>	2	11.1
<b>Fractura de fémur</b>	1	5.6
<b>Priapismo</b>	1	5.6
<b>Crisis de dolor</b>	1	5.6
<b>Crisis vasooclavia</b>	1	5.6
<b>Crisis venooclusiva</b>	1	5.6
<b>Pancitopenia</b>	1	5.6
<b>Infarto cerebral</b>	1	5.6
<b>Muerte</b>	1	5.6

Tabla 1. Complicaciones y número de pacientes con su respectivo porcentaje

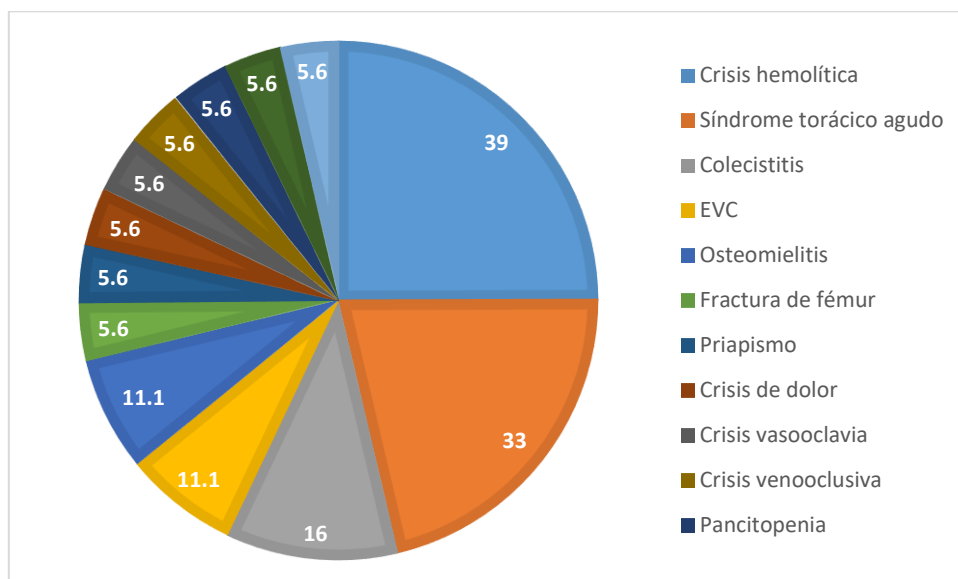


Gráfico 3. Complicaciones presentadas en los pacientes con HbS

Diez de los pacientes presentaron vacunación que incluía protección contra organismos encapsulados (*S. pneumoniae* y *H. influenzae*), 2 pacientes no tenían esquema de vacunación contra estos microorganismos y de 6 no hay registro.

Se tiene registro de niveles de ferritina de 6 pacientes, el nivel más alto registrado fue de 3259.3 y el menor de 197.3. Respecto a la terapia quelante que va en relación a las transfusiones hubo

terapia en 16.7% de los pacientes, no hubo terapia en el 33% de los pacientes y no se reportó en el resto. Aquellos pacientes con mayor número de transfusiones, mostraron niveles de ferritina más altos.

## DISCUSIÓN

El 55% de los expedientes revisados fueron del sexo femenino y el 45% fueron masculinos lo cual coincide con los datos que se reportan a nivel mundial donde la prevalencia e incidencia ente hombres y mujeres es prácticamente la misma.

La edad promedio al momento diagnóstico fue de 5 años, que es más alto en comparación con lo que se reporta a nivel mundial. Puede explicarse por la ausencia de detección de hemoglobina S en el tamiz neonatal estándar que se realiza a todo recién nacido aquí en México a diferencia de otros países donde la detección de drepanocitosis está incluida en el tamiz neonatal de base (en México el tamiz neonatal que se realiza a la población general solo incluye 4 enfermedades y se realiza tamiz ampliado en caso de sospecha de algún otra enfermedad). Respecto a la prueba de tamiz neonatal el caso de nuestro estudio solamente a tres pacientes se les realizó dicha prueba pero no se contó con el reporte y a los restantes no se les realizó. Es importante que se realice el tamiz neonatal en México y que se incluya el estudio de hemoglobina S significaría una detección precoz además de se justifica porque por lo menos en el Hospital Infantil de México se reportaron 18 casos en 10 años lo cual representa 1.8 casos por año tan solo en este instituto. Se podrían prevenir complicaciones graves con tratamiento oportuno.

Otra de las causas del diagnóstico tardío es el retraso en la referencia hacia un centro especializado (tercer nivel de atención) ya que el diagnóstico se puede realizar desde el primer año de edad a partir de este periodo las fracciones de hemoglobina son lo suficientemente estables es decir a partir de esta edad las personas tienen hemoglobina de adulto la cual está caracterizada por tener dos cadenas alfa y dos cadenas beta, en la hemoglobina S habrá alteración de las cadenas beta. Entre más temprano sea el diagnóstico, menor riesgo de complicaciones graves y de mortalidad a edad temprana presentará el paciente ya que en edades tempranas (menores de 1 año) las concentraciones de hemoglobina fetal son más altas lo cual reduce la concentración de HbS e inhibe de manera directa la polimerización de ésta. Con niveles menores de HbF, a la larga tendremos más complicaciones a nivel renal, mayor riesgo de eventos vasculares cerebrales y si se inicia tratamiento con hidroxiurea oportuno para aumentar la HbF, protegería al paciente de llegar a estas complicaciones.

El origen geográfico de la mayoría de los pacientes diagnosticados con enfermedad de células falciformes fueron de la zona de costera lo cual es atribuible al factor de mezclas con sujetos de origen africano en los cuales hasta el 20 % de la población tiene hemoglobina S ya que existe

una alta prevalencia de población de raza africana y afro-americana, en zonas el Caribe debido a procesos de inmigración. En México la región con mayor prevalencia es el golfo de México, principalmente el estado de Veracruz que en nuestro estudio fue el estado con el segundo número de casos, solo por detrás de Guerrero. Esto se debe a que por ejemplo en publicaciones fue encontrado que en mestizos de la costa de Veracruz la frecuencia de hemoglobina S fue 14%, lo cual se explica por la relación indígena-caucásico-africana que llegó a México en la época de la colonia. Se calcula que en esa época había alrededor de 150,000 esclavos africanos principalmente de origen Bantú y que su inmigración fue principalmente por la costa oriental del país.

El estudio de electroforesis de los pacientes con hemoglobina S permite diferenciarlos entre homocigotos y heterocigotos, así se pueden conocer aquellos pacientes que presentaran complicaciones más graves y a edades más tempranas, en nuestro estudio solo contamos con 6 electroforesis de las cuales dos son de pacientes homocigotos para la enfermedad. Estos dos pacientes presentaron complicaciones graves de la enfermedad a los 10 años y 5 años de edad respectivamente (síndrome torácico agudo, crisis vasooclusiva) lo cual está descrito que aquellos pacientes homocigotos sin tratamiento presentarán complicaciones graves en la primer década de la vida. También se presentó el caso de un fallecimiento consecuencia de enfermedad injerto contra huésped secundario a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Respecto a los reticulocitos los pacientes que tuvieron porcentajes elevados y se relaciona que entre mayor número de reticulocitos, menor porcentaje de hemoglobina fetal fue encontrado, ésto es porque la hidrxiurea aumenta los niveles de HbF entonces podríamos asumir que hay menor hemólisis porque la HbF protege contra la polimerización de la HbS con la consecuente disminución de reticulocitos.

Los pacientes recibieron múltiples transfusiones y de los que se tiene registro todos tuvieron terapia quelante que va de la mano con los niveles de ferritina presentados sin embargo no se encontró relación entre mayor cantidad de transfusiones con mayor número de complicaciones es decir que los pacientes con mayor número de transfusiones no necesariamente fueron los que más complicaciones tenían.

Dentro de las complicaciones presentadas por los pacientes, la crisis hemolítica fue la de mayor porcentaje con el 38.9% de los pacientes, seguida de síndrome torácico agudo en el 27.8% de los pacientes. El tipo de complicación (en relación a la gravedad de la misma) con la edad del paciente es en referencia al diagnóstico oportuno, aquellos pacientes con menor edad al



diagnóstico presentaron complicaciones menos graves en comparación con los pacientes con diagnóstico tardío quienes presentaron complicaciones más graves. Por ejemplo, el mayor porcentaje de pacientes que presentó como complicación el síndrome torácico agudo tuvieron un diagnóstico tardío es decir después de los 2 años de edad. El síndrome torácico agudo en la literatura esta reportado como una complicación que representa mayor mortalidad en nuestros pacientes se explica por un diagnóstico tardío. También al respecto, aquellos pacientes con mayor tiempo de evolución de la enfermedad presentaron mayor número de complicaciones. Los pacientes que presentaron evento vascular cerebral, dos de ellos tuvieron diagnóstico temprano, es decir este tipo de complicación se presenta en edades tempranas principalmente en homocigotos y en aquellos con ausencia de tratamiento.

El esquema de vacunación que deben tener los pacientes con anemia de células falciformes debe incluir vacunas que protegen contra microorganismos encapsulados como *Haemophilus influenzae* y neumococo. En el caso de nuestro estudio, 55.6% tenían vacunas unos con esquemas completos y otros con dosis solo de las nombradas, el resto no tenía o no estaba reportado, esto es importante porque previene enfermedades invasivas que pueden ser secundarias a asplenia funcional.

## CONCLUSIÓN

En conclusión se debe resaltar la importancia de aplicación de tamiz neonatal que incluya HbS sobre todo en aquellos estados en donde la incidencia de anemia drepanocítica es alta, ya que el tamiz actual proporcionado por la Secretaría de Salud solo incluye cuatro enfermedades y como se observó en el estudio, un diagnóstico oportuno es importante en el pronóstico de la enfermedad.

Se recomienda para una detección temprana la inclusión de una biometría hemática de rutina en regiones de alto riesgo como prueba de tamizaje, a falta de realización de tamiz neonatal. Así mismo es importante la capacitación a médicos de primer contacto, especialmente en áreas de riesgo de presentar esta enfermedad (definidas en los resultados), ya que generalmente son referidos de forma tardía al no reconocer de forma temprana los signos y síntomas que nos hacen sospechar la presencia de HbS.

En pacientes con presencia de HbS es importante la realización de electroforesis, un estudio que no se tiene disponible de forma rutinaria en nuestro hospital a pesar de ser un hospital de tercer nivel, centro de referencia para estos pacientes. Es importante definir si se trata de pacientes con rasgo drepanocítico (heterocigoto) o drepanocitosis (homocigoto) ya que esto dictará la evolución y pronóstico de la enfermedad, así como el tratamiento a seguir. Ya detectados los pacientes y clasificados es importante contar con los estudios necesarios para su seguimiento por ejemplo niveles de ferritina, cuantificación de HbF (para valorar efecto terapéutico de la hidroxiurea) y en caso específico de pacientes homocigotos realizar ultrasonido para medir la velocidad de la arteria cerebral media de rutina para poder definir su riesgo de presentar eventos cerebrales vasculares.

## **LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Al tratarse de un estudio retrospectivo se mide solo de manera indirecta el riesgo de enfermedad, además de estar limitados a datos plasmados en expedientes que pudiesen no contar con los datos completos que se ajusten a nuestras variables.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Mes-Año						
	Julio-2016	Agosto-2016	Septiembre-diciembre 2016	Enero-abril 2017	Mayo-Diciembre 2017	Enero-Marzo 2018	Abril-Mayo 2018
Elección del tema	X						
Autorización del tema		X					
Revisión bibliográfica			X				
Elaboración de protocolo			X				
Autorización de protocolo			X				
Recolección de datos			X	X			
Análisis de datos					X		
Elaboración de tesis						X	
Autorización de impresión de tesis							X
Tesis terminada							X

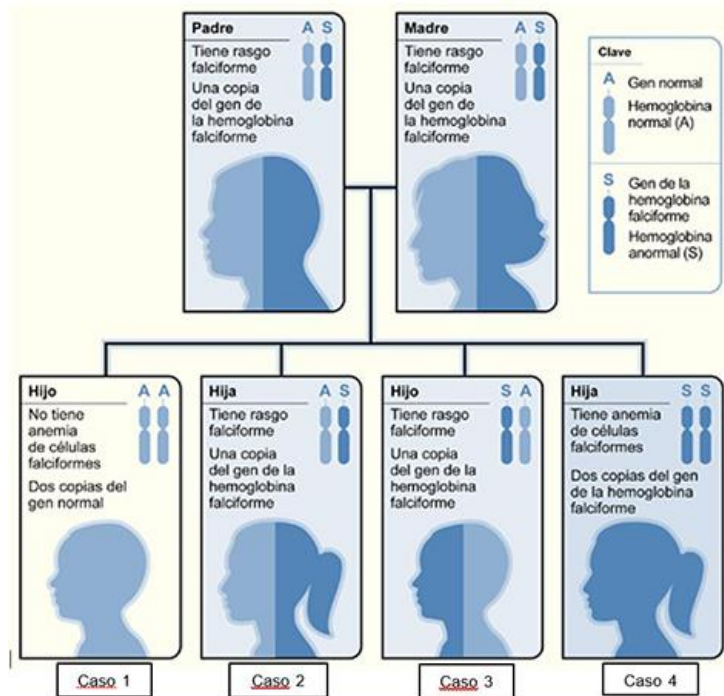
## BIBLIOGRAFÍA

1. Guillermo R. Hemoglobinas anormales y talasemias en la República Mexicana. *Revista de Investigación Clínica*. 1998; 50(2): 63-70.
2. H SM. Sickle cell disease and other hemoglobinopaties. *American Journal of Hematology*, 2012: 95-104.
3. Hebbel RP. Pathobiology of sickle cell disease. In: *Basic principles and practice*, 6h edition. Eds, Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop H, Weitz J, Anastasi J. Churchill Livingstone, 2011; pp 536-547.
4. Heeney MM. Sickle cell disease. *American Journal of Hematology*, 2016: 675-714.
5. Idowu A. Fetal hemoglobin in sickle cell disease. *Blood*, 2012: 19-28.
6. Liesker R, Loria A, Cordova MS. Studies on several genetic hematological traits on mexican population. VIII. Hemoglobin S, glucose-6-phosphate dehydrogenase deficti and other characteristics in a malarian regions. *Am J Hum Genet*. 1965 Mar; 17(2): 179-187.
7. Quarmyne MO, Dong W, Theodore R, Anand S, Barry V, Adisa O, et al. Hydroxyurea effectiveness in children and adolescents with sickle cell anemia: A large retrospective, population-based cohort . *Am J Hematol*. 2017 Jan; 92(1): 77-81.
8. Okpala IE. *Management of haemoglobinopathies*. UK: Blackwell publishing. 2005.
9. Peñaloza RI, Buentello L, Hernández MA, Nieva B, Lisker R, Salamanca F. (2008). Frecuencia de la hemoglobina S en cinco poblaciones mexicanas y su importancia en la salud pública. *Salud pública de México*, Julio-Agosto 2008; 50(4): 325-329.
10. Piel FB, Patil AP, Howes RE, Nyangiri OA, Gething PW, Dewi M, et al. Global epidemiology of sickle hemoglobin in neonates: a contemporary geostatistical model-based map and population estimates. *Lancet*. 2013 Jan; 381(9861): 142-151.
11. Piel FB, Tatem AJ, Huang Z, Gupta S, Williams TN, Weatherall DJ. Global migration and the changing distributon of sickle haemoglobin: a quantitative study of temporal trends between 1960 and 2000. *Lancet Glob Health*. 2014 Feb; 2(2): e80-89.
12. Wang WC. Minireview: Prognostic factors and the response to hydroxiurea treatment in sickle cell disease. *Exp Biol Med*. 2016 Apr; 241(7): 730-736.

13. Hebell R. Patobiology of sickle cell disease, new discovers. Free radic biol med. 24:1040, 2013

14. Ware R, De Motanlembert M, Tshilolo L. Sickle cell disease. Lancet. 2017 Jan; 1-13.

## ANEXOS



(Anexo 1) La ilustración muestra cómo se heredan los genes de la hemoglobina falciforme. Una persona hereda dos genes de la hemoglobina: uno del padre y otro de la madre. Un gen normal producirá hemoglobina normal (hemoglobina A). Un gen de hemoglobina falciforme producirá hemoglobina anormal (hemoglobina S).  
(Tomado de <https://www.nhlbi.nih.gov/health-spanish/health-topics/temas/sca/causes>)

Genotipo	Diagnóstico clínico	Hb A %	Hb S %	Hb A2 %	Hb F %
AA	Normal	97 – 99	0	1 - 2	< 1
AS	Sickle trait	60	40	1 - 1	< 1
SS	Sickle cell anemia	0	86 - 98	1 - 3	5 - 15
SB <sup>β</sup> talasemia	Sickle B talasemia	0	70 - 80	3 - 5	10 - 20
SB <sup>β</sup> talasemia	Sickle B <sup>β</sup> talasemia	10 – 20	60 - 70	3 - 5	10 – 20
AS alfa talasemia	Sickle trait	70 – 75	25 - 30	1 - 2	< 1

Variantes de hemoglobina