



Universidad de Costa Rica
Sistema de Estudios de Posgrado



**“DETERMINACIÓN DE LA PREVALENCIA DEL RASGO
HETEROCIGOTO PARA HEMOGLOBINA S EN LAS UNIDADES DE
GLÓBULOS ROJOS EMPACADOS UTILIZADAS EN EL HOSPITAL
NACIONAL DE NIÑOS ENTRE LOS MESES DE MAYO Y OCTUBRE
DEL 2019”**

**Trabajo Final de Investigación aplicada sometido a la consideración de la
Comisión del Programa de Estudios de Posgrado de Especialidades en
Microbiología para optar al grado y título de Especialista en
Inmunohematología y Banco de Sangre**

DIANA CAMPOS RODRÍGUEZ

Sede Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2020

Son numerosas las personas a quienes debo agradecer
porque de alguna manera han contribuido a
que lograra culminar este trabajo.
En especial agradezco a mis jefes por darme
la oportunidad de realizar la especialidad,
a mis profesores por todo el conocimiento brindado,
a mis compañeros de trabajo por los cambios de turno,
a mis tutores por la guía, a mis compañeros
por todos los momentos compartidos y a mi familia
por el apoyo incondicional.

SISTEMA DE ESTUDIOS EN POSGRADO
PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES EN MICROBIOLOGÍA

ACTA-31-2019

Acta presentación de Requisito Final de Graduación Trabajo Final de Investigación

Sesión del Tribunal Examinador celebrada el día **jueves 9 de enero del 2020** con el objeto de recibir el informe oral de la estudiante **Diana Estefanía Campos Rodríguez** carné #A71387, quien se acoge al Reglamento General del Sistema de Estudios de Posgrado para presentar el Trabajo Final de Investigación, para optar por el grado académico de **Especialista en Inmunohematología y Banco de Sangre**. Están presentes los siguientes miembros del Tribunal Examinador: Esp. Roger Soto Palma, quien preside, Esp. Walter Cartín Sánchez, lector y Esp. José Pablo Mora Fallas, tutor.

ARTICULO 1

Quien preside solicita a la postulante realizar la presentación oral de su Trabajo Final de Investigación titulado: **“Determinación de la Prevalencia del Rasgo Heterocigoto para Hemoglobina S en las unidades de glóbulos rojos empacados utilizadas en el Hospital Nacional de Niños entre los meses de mayo y octubre del 2019”**.

ARTICULO 2

Terminada la disertación, los miembros del Tribunal Examinador interrogan a la Postulante durante el tiempo reglamentario y, una vez concluido el interrogatorio, el Tribunal se retira a deliberar.


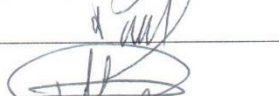

ARTICULO 3

El tribunal considera el trabajo final de graduación satisfactorio y le confiere la calificación de:

Aprobado

ARTICULO 4

Se da lectura al acta que firman los miembros del Tribunal Examinador y la Postulante, a las _____ horas.

Nombre	Firma	No. Cédula
<u>Roger Soto Palma</u> Quien preside		<u>109870459</u>
<u>José P. Mora Fallas</u>		<u>110950991</u>
<u>Walter Cartín Saiz</u>		<u>106910930</u>
<u>Diana Campos Rodríguez</u> Estudiante		<u>114130416</u>

Observaciones: _____

Nota: Solamente firmarán el acta los responsables de la actividad descrita

Tabla de contenidos

Tabla de Contenidos	Página
Portada	i
Dedicatorias o reconocimientos	ii
Hoja de aprobación	Iii
Tabla de Contenidos	iv
Resumen	v
Índice de cuadros y figuras	vi
Índice de abreviaturas	vii
Justificación e hipótesis	1
Objetivos	2
Antecedentes (marco teórico)	3
Metodología	22
Resultados	23
Discusión	22
Conclusiones	24
Bibliografía	28

Resumen.

La drepanocitosis es una enfermedad de relativa alta frecuencia en nuestro país y en el mundo en general, estos pacientes sufren de anemia hemolítica crónica y constantes complicaciones que requieren de frecuentes transfusiones. En los casos más severos de la enfermedad se recomienda optar por recambio eritrocítico en lugar de transfusiones simples, con el fin de reducir la sobrecarga de hierro así como de mantener los niveles de hemoglobina S inferiores al 30%, previniendo así nuevas complicaciones.

Para lograr este objetivo las principales guías transfusionales recomiendan tamizar las unidades de eritrocitos utilizados en el recambio para garantizar que estén libres de hemoglobina S, ya que estas unidades poseen entre un 35 y 45% de hemoglobina S, la cual en ciertas condiciones de desoxigenación pueden inducir la formación de drepanocitos con sus complicaciones asociadas, además presentan dificultad en la leucodepleción del producto.

El Banco de Sangre del Hospital de Nacional de Niños, en convenio con el Laboratorio de Investigación Especializada, es el primero en el país en tamizar sus unidades por hemoglobina S para evitar que estas sean destinadas a pacientes con la condición drepanocítica en su programa de recambio eritrocítico y de transfusión general, siendo que entre los meses de mayo y octubre del 2019 se encontró una prevalencia del 0.9% , lo cual se acerca a los hallazgos del Centro Nacional de Tamizaje en la población general.

A la luz de estos hallazgos se recomienda la adquisición de pruebas rápidas de detección de Hemoglobina S para su utilización en todos los centros transfusionales del país, a fin de garantizar que la transfusión de los pacientes drepanocíticos se apegue a las normativas internacionales y garanticemos una atención de mejor calidad para estos pacientes.

Índice de figuras

Número	Nombre	Página
Figura 1.	Estructura de la hemoglobina y del grupo prostético hemo	3
Figura 2.	Unión del oxígeno al grupo prostético de la hemoglobina	4
Figura 3.	Punto de unión de los puntos hidrófobos de dos cadenas de HbS	5
Figura 4.	Estructura esquemática de la fibra de HbS	6
Figura 5.	Microfotografía electrónica de una fibra polimerizada de HbS	6
Figura 6.	Microfotografía electrónica de las fibras de desoxiHbS que se desprenden de un eritrocito roto	6
Figura 7.	Velocidad de polimerización de la HbS	7
Figura 8.	Fotografía microscópica de eritrocitos sometidos a baja presión de oxígeno	18
Figura 9.	Prueba de detección rápida para hemoglobina S Sicklescan	24
Figura 10.	Prueba rápida para detección de hemoglobina S Sickledex	25

Índice de tablas

Número	Nombre	Página
Tabla I	Complicaciones asociadas	12
Tabla II	Comparación de los métodos de transfusión en pacientes con anemia falciforme	15
Tabla III	Recomendaciones ASFA para el recambio eritrocítico en pacientes drepanocíticos.	17

Índice de abreviaturas

2,3-DPG: 2,3 difosfoglicerato

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo

ASFA: American Society of Apheresis

CDC: Center for Disease Control and Prevention. Centro de Control y Prevención de Enfermedades

FDA: Food and Drug Administration. Administración de Alimentos y Drogas.

GRE: Glóbulos rojos empacados

HbA: Hemoglobina A

HbF: hemoglobina fetal

HbS: Hemoglobina S

HLA: Human Leucocyte Antigen. Antígeno Humano Leucocitario

HNN: Hospital Nacional de Niños

VOC: crisis vaso-oclusiva

Justificación

La transfusión de sangre es una de las medidas de tratamiento de síntomas más frecuentemente utilizada en los pacientes drepanocíticos, así como el recambio eritrocítico en los casos más severos de la enfermedad, se ha descrito que su beneficio no viene dado tanto por el aumento de hemoglobina como por la reducción del porcentaje de hemoglobina S circulante, por este motivo las guías y recomendaciones de transfusión internacionales incluyen el tamizaje por hemoglobina S a las unidades destinadas para la transfusión de estos pacientes.

Actualmente en el país no existen estudios de la prevalencia del rasgo heterocigoto de hemoglobina S u otras hemoglobinopatías en los donantes de sangre por lo que el presente estudio pretende brindar los primeros datos nacionales al respecto

Hipótesis

Dentro del stock de unidades de Glóbulos Rojos Empacados utilizados en el Hospital Nacional de Niños entre mayo y octubre del 2019 es posible encontrar unidades heterocigotas para hemoglobina S

Objetivos

Objetivo general.

Determinar la prevalencia del rasgo heterocigoto para hemoglobina S en las unidades de Glóbulos Rojos Empacados utilizadas en el Hospital Nacional de Niños entre mayo y octubre del 2019

Objetivos específicos.

- Determinar la prevalencia del rasgo heterocigoto para hemoglobina S en las unidades de glóbulos rojos del Hospital Nacional de Niños entre mayo y octubre del 2019
- Determinar la prevalencia de hemoglobinas anormales, diferentes de la Hemoglobina S, en las unidades de glóbulos rojos del Hospital Nacional de Niños entre mayo y octubre del 2019

Antecedentes

La Hemoglobina

La Hemoglobina es una proteína globular, que se encuentra en grandes cantidades dentro de los glóbulos rojos y es de vital importancia para el aporte normal de oxígeno a los tejidos. Está conformada por cuatro cadenas polipeptídicas tipo globina, cada una de las cuales posee un grupo prostético hemo, un tetrapirrol cíclico que contiene un ion de hierro en su centro. (Müller, 2008)

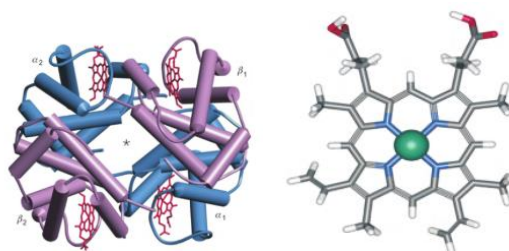


Figura 1. Estructura de la hemoglobina y del grupo prostético hemo. Modificada a partir de Muller, 2008

La composición de las globinas presentes en la molécula de hemoglobina van cambiando a lo largo del desarrollo fetal, en un inicio se sintetizan cadenas zeta (ζ) y épsilon (ξ) formando hemoglobina Gower I: al final del primer trimestre se sintetizan cadenas alfa (α) que reemplazan a las subunidades ζ , formando la hemoglobina Gower II, posteriormente las subunidades gamma (γ) sustituyen a las ξ originando la hemoglobina fetal o hemoglobina F ($\alpha_2\gamma_2$). Para finalizar, en el tercer trimestre inicia la síntesis de las cadenas beta (β) las cuales relevan gradualmente las cadenas γ hasta eliminarlas en su totalidad unas semanas después del nacimiento. La composición de la hemoglobina adulta está dada por la combinación de hemoglobina A ($\alpha_2\beta_2$) mayoritariamente y una pequeña cantidad de hemoglobina A2 conformada por dos cadenas alfa y dos delta ($(\alpha_2\delta_2)$). (Peñuela, 2005)

Las cadenas polipeptídicas alfa contienen 141 aminoácidos, las cadenas β , γ y δ contienen 146 aminoácidos cada una y difieren entre sí en la secuencia de aminoácidos, estructura primaria. La estructura secundaria de todas ellas es similar y se compone de ocho segmentos

helicoidales, designados con las letras de la A a la H, intercalados con siete segmentos no helicoidales. En la hemoglobina A1 cada cadena alfa se encuentra en contacto con ambas cadenas beta pero no así con su par alfa, lo mismo sucede con cada una de las cadenas beta. Como se aprecia en la figura 1, cada una de las cadenas polipeptídicas contiene un grupo prostético hemo, que es el responsable de la coloración rojiza de los eritrocitos. (Peñuela, 2005)

Un grupo prostético es una porción no conformada por aminoácidos que forma parte de una proteína en su estado funcional. En el caso del grupo hemo, para que sea funcional debe mantener el átomo de hierro en su estado de oxidación ferroso (+2); en este estado puede formar 5 o 6 enlaces de coordinación dependiendo del estado de oxigenación de la hemoglobina; cuatro de estos enlaces se producen con los nitrógenos pirrólicos de la porfirina y el quinto enlace se realiza con el nitrógeno de una histidina llamada histidina proximal, el sexto enlace es con el oxígeno, que a su vez se une a una segunda histidina llamada histidina distal; estos dos últimos enlaces se encuentran perpendiculares al anillo de porfirina (Figura 2). El grupo Hemo se encuentra situado en una bolsa hidrofóbica que se forma del plegamiento de cada una de las cadenas polipeptídicas. (Muller, 2008)

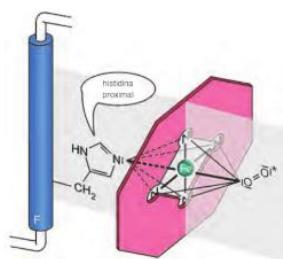


Figura 2. Unión del oxígeno al grupo prostético de la hemoglobina ubicado en una “bolsa” hidrofóbica dentro de la cadena polipeptídica. Tomado de Muller, 2008.

La hemoglobina S

El proceso evolutivo se ha encargado de múltiples variaciones en los genes de la hemoglobina llamadas hemoglobinopatías, hasta el momento se han descrito más de mil mutaciones distintas, las cuales en su mayoría responden a cambios puntuales de un único

nucleótido. La mayoría de estas mutaciones son consideradas silenciosas, ya que no poseen un efecto en la estructura o funcionalidad de la proteína, sin embargo cuando el cambio se realiza en un foco funcional o cercano al centro hemo, se ve comprometida la molécula conllevando generalmente a un estado de patología. Las modificaciones de aminoácidos encontrados en la superficie de la hemoglobina no suelen producir alteraciones significativas, la gran excepción a esta regla es la anemia drepanocítica o falciforme causada por la hemoglobina S (Muller, 2008)

La molécula mutada de hemoglobina S (HbS) es el resultado de una sustitución puntual en la posición 6 de la cadena β , en vez de presentar un residuo de glutamato, el cual es hidrofílico, se tiene una valina que es hidrofóbica. Este cambio origina un “botón” hidrofóbico que encaja perfectamente en el “agujero” hidrofóbico de una cadena β de otro tetramero de hemoglobina formada por los residuos de fenilalanina en la posición 85 y una leucina en la posición 88, tal como se ilustra en la figura 3. (Voet, 2006)

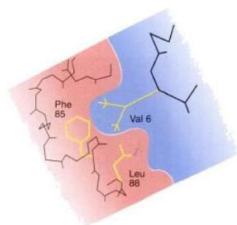


Figura 3. Punto de unión de los puntos hidrofóbicos de dos cadenas de HbS. Modificado de Muller, 2008

Inicialmente se asocian las cadenas de dos moléculas de HbS por medio de uno de estos “botones de presión”, sin embargo dado que cada molécula de HbS cuenta con dos unidades sub β , se van uniendo varias moléculas HbS a ambos lados hasta formar largas polimerizaciones o “cadenas” de hemoglobina, tal como lo muestra la figura 4. Un dato importante es que únicamente las formas desoxigenadas de la HbS son las que polimerizan ya que el “agujero” hidrofóbico no se presenta durante el cambio conformacional que experimenta la hemoglobina en su estado oxigenado. (Voet, 2006)

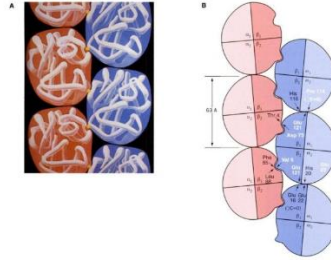


Figura 4. Estructura esquemática de la fibra de HbS

Estas fibras de hemoglobina polimerizan entre sí en grupos de hasta catorce fibras para formar una fibra más gruesa y rígida que es la responsable de la deformación que adquieren los eritrocitos en el curso de la drepanocitosis. Esta polimerización puede apreciarse en las figuras 5 y 6.

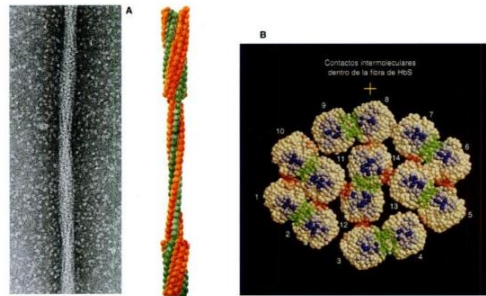


Figura 5. Microfotografía electrónica de una fibra polimerizada de HbS. La A representa una imagen longitudinal mientras que la B es un corte transversal donde se aprecian las catorce cadenas polimerizadas en una fibra de 22Å de espesor. Tomado de Voet, 2006

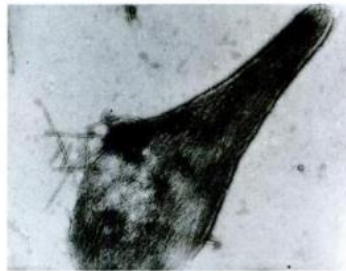


Figura 6. Microfotografía electrónica de las fibras de desoxiHbS que se desprenden de un eritrocito roto de un paciente drepanocítico.

En la actualidad existen múltiples modelos matemáticos e informáticos que buscan explicar el mecanismo de polimerización y estabilización de los polímeros de HbS, y se proponen procesos de nucleación homogénea y procesos de nucleación heterogénea; sin embargo, en lo que coinciden todos estos estudios es que el estado de polimerización de las moléculas de HbS es directamente proporcional a la concentración de la misma en el medio, como veremos esto es de gran importancia en el tratamiento de la anemia falciforme (Lu, 2016).

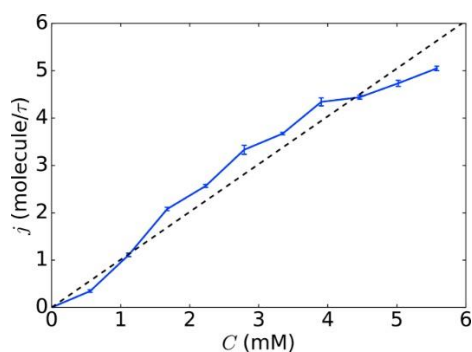


Figura 7. Velocidad de polimerización de la HbS (j) dependiente de la concentración de moléculas de HbS (C) manteniendo el valor total de hemoglobina constante. Tomado de Lu, 2016

La drepanocitosis

La drepanocitosis, anemia drepanocítica o anemia falciforme es el cuadro generado por la herencia de dos genes mutados para la hemoglobina S. Estos pacientes no producen hemoglobina A, y su patrón electroforético corresponde a SS. (Rojas-Martínez, 2015)

La palabra drepanocito proviene del griego drepanon que significa hoz y kytos que significa célula, y fue utilizada por primera vez en 1910 por James Herrick y Ernest Irons al estudiar la sangre de un estudiante procedente de Granada que consultaba por dolor abdominal y articular, fatiga, anemia y úlcera en el miembro inferior. (Arocha, 2013)

Durante décadas fue considerada una enfermedad infantil debido a la escasa supervivencia de estos pacientes, que en su mayoría no llegaban a la edad adulta; este panorama fue cambiando con el estudio y comprensión de la enfermedad y para 1980 aproximadamente el 50% de los niños sobrevivían hasta los 20 años, hoy en día la esperanza de vida media oscila entre los

40 y los 60 años. Según el CDC cada año nacen 310 000 personas con drepanocitosis, la mayoría de ellas en África Subsahariana donde la incidencia es de 1 cada 625 nacimientos vivos; sin embargo las constantes migraciones han dispersado la condición alrededor del mundo, de manera se estima que en total cerca de 30 millones de personas padecen de esta condición. (Vacca, 2017)

Actualmente se conocen 5 haplotipos del gen S cuyos nombres corresponden con la zona geográfica donde han sido encontrados, los cuales surgieron de forma independiente en estrecha relación con la Malaria, estos son las variantes Benín, Bantú, Senegal, Camerún e Indo arábica o asiática. La variante Benín es la más común, mientras que la Bantú es la forma asociada con mayor severidad del cuadro, por su parte la asiática cursa con altos niveles de hemoglobina F, la cual no polimeriza con la hemoglobina S, por lo que su curso es más leve. (Ayala, 2016)

Fisiopatología

En general la clínica y complicaciones del paciente drepanocíticos se deben a la vasooclusión (VOC) y la isquemia secundaria relacionada. Para comprender el mecanismo mediante el cual se produce la VOC, deben contemplarse múltiples elementos (Svarch, 2009):

- Polimerización de la HbS: tal como se explicó anteriormente a bajas concentraciones de oxígeno la HbS genera polímeros, estos tardan aproximadamente 30 segundos en deformar la membrana del eritrocito de forma reversible, en circulación pulmonar donde la concentración de oxígeno es alta, los eritrocitos recobran su forma discoide en menos de un segundo. La elevación de la viscosidad sanguínea u otros cambios que ralenticen el paso de los eritrocitos por la circulación corporal favorecen la deformación del eritrocito de forma irreversible, lo cual ocasiona que los drepanocitos se queden atascados en la circulación, formando una reacción en cadena que reduce aún más el flujo sanguíneo que a su vez forma más células falciformes que empeoran el cuadro.

- **Desorden electrolítico:** los glóbulos rojos de fenotipo SS poseen mayor cantidad de calcio intracelular que los eritrocitos normales, sin embargo este se encuentra en vesículas, las cuales se ven afectadas por la polimerización HbS ocasionando un aumento transitorio del Ca citoplasmático, que a su vez induce la activación de las bombas de cotransporte de cloruro y potasio en un intento por restablecer las cargas celulares, esto ocasiona una rápida deshidratación celular, que es la responsable de la irreversibilidad del drepanocito. El edema, la acidosis y las moléculas proinflamatorias activan la bomba de K-Cl, lo cual explica la asociación entre infección y un aumento de la hemólisis y VOC.
- **Disfunción de la bicapa lipídica:** en la drepanocitosis existe una pérdida en la asimetría de la membrana, con exposición de la fosfatidilserina en su superficie, esto aumenta la adhesión de los glóbulos rojos entre sí y con el endotelio, y puede activar la cascada de la coagulación, todo esto aumenta la viscosidad sanguínea y reduce el flujo sanguíneo. Además la HbS polimerizada se une a la capa interna de la membrana condicionando la rigidez de la misma, cuando se despolimeriza se forman cuerpos de Heinz que se unen a la banda 3, lo cual promueve que sean reconocidas por anticuerpos anti-banda3 y removidos de la circulación, lo cual explica en parte su sobrevida acortada. La HbS tiene tendencia a autooxidarse y formar metahemoglobina, la cual genera potentes oxidantes como superóxido, peróxido y radicales hidroxilo que ocasionan un daño adicional a la membrana eritrocítica.
- **Activación del endotelio:** se ha demostrado que el endotelio participa activamente en el proceso de la oclusión vascular y presenta alteraciones histológicas en casi todos los órganos. En algunos sitios se puede dar incluso hiperplasia de la íntima y formación de trombos. La activación endotelial se ve favorecida por los estímulos inflamatorios, incluyendo las citoquinas FNT α , las IL1 y la IL8, lo cual también explica por qué son frecuentes las VOC durante las infecciones bacterianas.

- Anemia hemolítica: esta contribuye a la oclusión vascular porque ocasiona un aumento de reticulocitos circulantes como respuesta medular a la hipoxia, estos reticulocitos poseen más moléculas de adhesión en su superficie que las células maduras, lo cual determina su mayor adhesión al endotelio. Aunado a esto la hemoglobina libre en plasma consume óxido nítrico, el cual en condiciones normales actúa produciendo relajación del músculo liso, vasodilatación, regulando la adherencia de las células, las agregación plaquetaria y la producción de eicosanoides; este proceso se realiza en un delicado equilibrio con la endotelina, que es vasoconstrictora y proinflamatoria. Cuando la hemoglobina plasmática liberada por la hemólisis intravascular consume óxido nítrico, el balance normal entre vasoconstricción y vasodilatación es desviado hacia la vasoconstricción.

En resumen, la formación de polímeros de HbS en conjunto con el daño a la membrana eritrocitaria, hemólisis y un estado proinflamatorio y procoagulante explican la vasooclusión característica de la drepanocitosis. (Svarch, 2009)

La sintomatología de estos pacientes viene estrechamente ligada a la anemia hemolítica crónica, la vasooclusión en los distintos órganos con las complicaciones órgano específicas relacionadas, el secuestro esplénico que además genera una asplenia funcional que predispone a infecciones, todo esto disminuye la calidad de vida de los pacientes y predisponen a una alta mortalidad. (Ayala, 2016)

El paciente sin crisis generalmente presenta palidez, ictericia, esplenomegalia, bajo peso por la hipoxia y niveles de hemoglobina entre 6 y 8g/dL; pueden llevar una vida relativamente normal sin embargo es preciso tomar medidas especiales que prevengan la aparición de complicaciones, esto incluye desde esquemas de vacunación muy estrictos, alimentación, adecuada hidratación, entre otros. (Expert Panel Report, 2014)

Las complicaciones asociadas a la enfermedad pueden agruparse en tres grandes grupos para su mejor comprensión, complicaciones asociadas a la exacerbación de la anemia, complicaciones dolorosas y complicaciones de órganos mayores y sus secuelas, estas pueden observarse en la tabla 1. Un dato curioso es que la enfermedad drepanocítica es la única

enfermedad genética donde el dolor es un síntoma característico, aparece muy temprano en la infancia y se mantiene durante el transcurso de la vida, pudiendo ser agudo, subagudo crónico, episódico, somático, visceral, neuropático y hasta iatrogénico. (Pérez-Bandez, 2013)

Tabla I. Complicaciones asociadas a la drepanocitosis

Anemia Hemolítica y sus complicaciones	Exacerbación de la anemia	Hiperhemólisis, secuestro agudo esplénico, crisis aplásica
	Complicaciones asociadas a la transfusión	Síndrome de hiperviscosidad, hemólisis inmune, hemosiderosis transfusional
Síndromes drepanocíticos dolorosos	Episodios dolorosos	Episodios vasooclusivos, falla aguda multiorgánica, síndromes dolorosos iatrogénicos, neuropático
Complicaciones de órganos mayores y sus secuelas	Neurológicas	Enfermedad vasculocerebral aguda hemorrágica y/o isquémica, aneurisma, moyamoya, infarto cerebral silente, ataque isquémico transitorio, velocidad alta de flujo medida por Doppler transcraneal, convulsiones
	Oftalmológicas	Signo de coma conjuntival, glaucoma, hifema, retinopatía proliferativa drepanocítica, hemorragia del vítreo, desprendimiento de retina, hemorragia en parche
	Cardiacas	Cardiomegalia, Cardiomiopatía, Insuficiencia cardiaca congestiva, prolapso de la válvula mitral, hipertensión arterial
	Pulmonares	Síndrome torácico agudo, hipertensión pulmonar
	Gastrointestinal y hepatobiliar	Colecistitis, colelitiasis, secuestro hepático, colestasis intrahepática, hepatitis viral
	Renales y genitourinarias	Insuficiencia renal aguda y crónica, hematuria, priapismo, proteinuria y síndrome nefrótico, pielonefritis
	Esplénicas	Infarto esplénico agudo, asplenia funcional, hiperesplenismo, Secuestro agudo esplénico
	Musculares, esqueléticas y de piel	Necrosis avascular, dactilitis, Úlceras en piernas, miositis/ mionecrosis/ fascitis, osteomielitis, osteopenia y osteoporosis

El diagnóstico generalmente se realiza durante el tamizaje neonatal, donde se encuentra la presencia de hemoglobina S y ausencia de hemoglobina A, actualmente en Costa Rica la determinación se hace por HPLC (cromatografía líquida de alta eficiencia) a partir de sangre seca tomada a los 4 días del nacimiento del niño. También es posible ver las características células falciformes al frotis o bien realizar electroforesis de hemoglobina

El único tratamiento curativo es el trasplante alogénico de médula ósea, el cual posee un riesgo asociado de morbi-mortalidad, además de la dificultad de conseguir donantes compatibles, por lo que en general se utiliza para casos especiales como aquellos pacientes con anticuerpos contra antígenos de alta frecuencia para los cuales conseguir unidades de sangre compatibles es extremadamente difícil o pacientes con muchas complicaciones severas. (García-Morín, 2017)

Por muchos años el único tratamiento disponible para el manejo de la enfermedad fue la hidroxiurea o hidroxycarbamida, la cual, mediante un mecanismo desconocido, aumenta los niveles de HbF en los eritrocitos, como esta no puede polimerizar con la HbS se reduce la cantidad de crisis vasooclusivas y demás complicaciones. (Voet, 2006)

Sin embargo en el 2018 la FDA aprueba el medicamento Endari, el cual consiste en el aminoácido L-glutamina, que funciona reduciendo el estrés oxidativo y por tanto las complicaciones agudas de la enfermedad, (Niihara, 2018) y a finales del 2019 se aprueba el uso del Crizanlizumab (Adakveo), que es un anticuerpo monoclonal contra la P-selectina, molécula involucrada en la adhesión de los drepanocitos por lo cual reduce las crisis vasooclusivas y complicaciones dolorosas (Ataga, 2017), también a finales del 2019 se aprueba el Voxeletor (Oxbytra) que actúa inhibiendo la polimerización de la hemoglobina S y por tanto se reduce la hemólisis, se mejoran los niveles de hemoglobina y se reducen las complicaciones a largo plazo de la enfermedad. (Vichinsky, 2019)

Para el manejo de las crisis dolorosas se utiliza el tratamiento analgésico, el cual debe prescribirse en función de la severidad, evitando el uso no indicado de terapias y el tratamiento subterapéutico. El dolor leve a moderado puede ser manejado con antiinflamatorios no esteroideos, paracetamol y opioides débiles como el tramadol y la

codeína, salvo contraindicación para el uso de AINE como alergia, insuficiencia renal o úlcera péptica. El tratamiento del dolor severo se basa en el uso de opioides y coadyuvantes. (Rojas-Martínez, 2015)

La transfusión sanguínea consiste en una importante herramienta terapéutica en la intervención de los pacientes drepanocíticos, tanto en el manejo de las complicaciones agudas como en el manejo crónico del curso de la enfermedad, ya que cumple dos funciones fundamentales, mejora la capacidad de transporte de oxígeno al aumentar la hemoglobina al tiempo que reduce las complicaciones vaso-oclusivas al reducir el porcentaje de hemoglobina S circulante, y por tanto su polimerización.

Existen varios estudios aleatorizados que demuestran la eficacia de la transfusión crónica junto con el tratamiento de hidroxiurea en la prevención primaria y secundaria de infarto cerebral en niños; lamentablemente fuera de estos estudios, la evidencia del rol de la transfusión en la drepanocitosis es muy limitada y a menudo se basa en datos observacionales o anecdóticos, lo cual conlleva a una gran variación en la práctica transfusional entre centros. (Howard, 2016)

En general las guías para la transfusión de pacientes drepanocíticos coinciden en los requerimientos de los eritrocitos a transfundir, se solicita que en la medida de lo posible se compatibilice el fenotipo Rh y Kell con el fin de evitar sensibilización, unidades frescas con menos de dos semanas de extraídas en el caso de la transfusión simple o menos de una semana para el recambio, leucorreducidas con el fin de disminuir las reacciones febriles y de evitar la sensibilización por HLA y plaquetas. Además se solicita el tamizaje por el rasgo heterocigoto de hemoglobina S debido a que presentan problemas en la filtración del producto y a la posibilidad de que se induzca la falciformación de estos eritrocitos en el paciente, con la posibilidad de empeorar el cuadro. En el caso de pacientes con uno o más aloanticuerpos se debe garantizar que las unidades carezcan del respectivo antígeno. (Pérez-Bandez, 2013)

La administración de la transfusión puede ser como transfusión simple o bien como transfusión de recambio, la cual a su vez puede ser manual o automatizada. La transfusión

simple puede ser utilizada en condiciones agudas para aumentar la oxigenación del paciente, sin embargo se corre el riesgo de producir un cuadro de hiperviscosidad si se aumenta el nivel de hemoglobina significativamente en poco tiempo, por esta razón no se debe superar los 10g/dL de hemoglobina en el paciente. En programas de transfusión crónica el paciente puede cursar con sobrecarga de hierro y sus complicaciones asociadas por lo que la adhesión al tratamiento quelante es de vital importancia. Por su parte el recambio eritrocítico tiene la ventaja de aumentar la capacidad de transporte de oxígeno al tiempo que disminuye significativamente la proporción de hemoglobina S en circulación con menor riesgo de inducir el síndrome de hiperviscosidad. (Sickle Cell Society, 2018). Un resumen comparativo de las principales ventajas y desventajas de los distintos métodos de transfusión en drepanocíticos se muestra en la Tabla 2.

Tabla II. Comparación de los métodos de transfusión en pacientes con anemia falciforme

	Transfusión simple	Recambio Manual	Recambio automatizado
Disponibilidad	Alta	Alta	Limitada
Entrenamiento requerido	Mínimo	Medio	Especializado
Equipo especializado	Mínimo	Mínimo	Requerido
Tiempo	Bajo	Alto	Bajo
Riesgo de hiperviscosidad	Alto	Bajo	Bajo
Control del %HbS	Bajo	Medio	Alto
Intervalos entre procedimientos	Cortos	Intermedios	Largos
Riesgo de sobrecarga de hierro	Alto	Intermedio	Bajo
Acceso requerido	Periférico	Periférico de alto calibre o central	Periférico de alto calibre o central

Las indicaciones para la transfusión aguda de estos pacientes incluyen (Callum, 2016):

- Anemia aguda, cuando hay una caída de ≥ 2 g/dL de hemoglobina con respecto al nivel basal del paciente, se recomienda la transfusión simple sin que se superen los 10g/dL de hemoglobina para prevenir el síndrome de hiperviscosidad.
- Infarto isquémico agudo: se recomienda realizar transfusión de intercambio con el fin de disminuir el porcentaje de hemoglobina S al 35% o menos.
- Fallo multiorgánico, fallo hepático agudo o sepsis severa son indicaciones para recambio eritrocítico con grado de recomendación III
- Crisis de dolor agudo, síndrome torácico agudo y priapismo no son indicaciones de la transfusión a menos que se presenten en conjunto con otras complicaciones, en cuyo caso se puede optar por la transfusión simple o el recambio dependiendo del criterio médico.

Las indicaciones para la transfusión crónica incluyen (Sickle Cell Society, 2018):

- Crisis de dolor recurrentes: cuando la hidroxiurea no es efectiva o se encuentra contraindicada
- Síndrome torácico agudo recurrente: cuando la hidroxiurea no es efectiva o se encuentra contraindicada.
- Priapismo recurrente: si no hay respuesta a ningún otro tratamiento
- Úlceras en miembros inferiores: cuando no hay respuesta a ningún tratamiento y dependiendo del contexto clínico
- Hipertensión pulmonar: de acuerdo al criterio médico o como parte de ensayos clínicos
- Post-trasplante renal o hepático: de acuerdo al criterio médico
- Alto riesgo de infarto cerebral, ya sea isquémico o hemorrágico; el estudio STROKE determinó que el recambio eritrocítico crónico manteniendo la HbS en menos del 30% reduce la probabilidad de infarto en niños drepanocíticos con alto y moderado riesgo hasta en un 92%, Se define como condición de riesgo un flujo de la arteria cerebral y/o carótida elevados medido por medio de Doppler transcraneal. Si después de un año el Doppler tiene resultados normales se puede realizar la transición a hidroxiurea con un

traslape entre esta y los recambios por 4 a 9 meses. El Doppler debe repetirse cada 3 meses. (Adetola, 2015)

A continuación se presenta un resumen de las recomendaciones de la ASFA para el recambio eritrocítico en pacientes drepanocíticos. (Padmanabhan, 2019)

Tabla III. Recomendaciones ASFA para el recambio eritrocítico en pacientes drepanocíticos.

	Indicación	Categoría	Grado de evidencia
Manejo Agudo	Infarto agudo	I	1C
	Síndrome torácico agudo severo	II	1C
	Otras complicaciones	III	2C
Manejo Crónico	Profilaxis de infarto	I	1A
	Embarazo	II	2B
	Crisis vaso oclusivas dolorosas recurrentes	II	2B
	Manejo preoperatorio	III	2A
Categoría: I La aféresis es aceptada como primera línea de tratamiento			
II La aféresis es aceptada como segunda línea de tratamiento			
III El rol de la aféresis no ha sido determinado y deben individualizarse los casos			
Grado: 1A Evidencia de alta calidad, recomendación fuerte			
1C Evidencia de baja calidad, recomendación fuerte			
2A Evidencia de alta calidad, recomendación débil			
2B Evidencia de mediana calidad, recomendación débil			
2C Evidencia de baja calidad, recomendación débil			

El rasgo heterocigoto de hemoglobina S

El rasgo heterocigoto surge, tal como su nombre lo indica por la herencia heterocigota del gen mutado para HbS y un gen normal de hemoglobina A; estas personas manejan niveles

de hemoglobina normales con un porcentaje de HbA alrededor del 50% y niveles de hemoglobina S entre 35 y 45%. La morfología del glóbulo rojo es normocítica normocrómica al microscopio, sin embargo bajo condiciones de baja oxigenación es posible observar polimerización de la hemoglobina S con la consecuente deformación característica de los eritrocitos, tal como se muestra en la figura 8. Esta inducción de la formación de drepanocitos a bajas presiones de oxígeno es utilizada como prueba de tamizaje para el rasgo heterocigoto mediante la adición de metabisulfito de sodio al 2% y su observación al microscopio. (Díaz-Piedra, 2015)

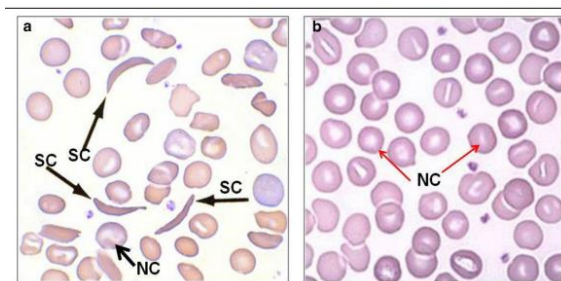


Figura 8. Fotografía microscópica de eritrocitos sometidos a baja presión de oxígeno. La a. corresponde a eritrocitos de un portador de HbS mientras que la b. corresponde a eritrocitos de una persona con patrón electroforético normal. Tomado de Antwi-Baffour, 2015.

En su mayoría, se considera a los portadores de HbS como asintomáticos capaces de llevar una vida normal sin evidencia de crisis dolorosas, además de presentar una protección especial contra la malaria, lo cual se considera un rasgo evolutivo responsable de la aparición y conservación de la mutación en África, donde la malaria cobra miles de vidas al año. (Agramonte, 2015)

Sin embargo, existe evidencia que determinados procesos patológicos que causan hipoxia, acidosis, deshidratación, hiperosmolaridad, hipotermia o elevación del 2,3-DPG pueden inducir un síndrome que recuerda al fenómeno vasooclusivo presentado en los pacientes homocigotos. (Diaw, 2014)

Estudios realizados en fuerzas armadas y futbolistas han determinado que el riesgo de rabdomiolisis y muerte súbita es aproximadamente 30 veces más alto en portadores de la

hemoglobina S con respecto a individuos AA, no se conoce la fisiopatología exacta de esta complicación se sugiere que la deshidratación y la acidosis resultantes de una actividad física vigorosa inducen polimerización de la hemoglobina S y llevan a la oclusión vascular, así como al daño endotelial, y ocurre una cascada de eventos que conduce a rhabdomiolisis, mioglobinuria, fallo renal agudo, liberación de sustancias vasoactivas, coagulación intravascular diseminada y vasoconstricción coronaria. Aunado a esto se ha comprobado que existen cambios en la microvasculatura de los pacientes portadores de HbS y cierto grado de disfunción autonómica cardiovascular con respecto a pacientes controles, factores considerados de riesgo para muerte súbita. (Thompson, 2013)

Adicional a las complicaciones anteriores, se han descrito complicaciones renales como necrosis papilar renal, hematuria, hipostenuria y mayor predisposición a padecer de nefropatía diabética en portadores de HbS respecto a individuos AA; también se ha descrito el carcinoma de médula renal como un signo casi patognomónico de la portación de hemoglobina S, curiosamente la afectación en este tumor se da en el cromosoma 11, el mismo que contiene la hemoglobina mutada. Otra complicación severa asociada al estado de portador de hemoglobina S es el infarto esplénico, el cual puede presentarse uno o dos días posterior a la exposición a grandes alturas, largas travesías en aviones no presurizados o práctica de deportes en regiones montañosas, se han reportado rangos de altura entre 7500 y 9000 pies y se ha relacionado con los portadores que expresan más de un 40% de hemoglobina S. (Agramonte, 2015)

Pese a estas complicaciones asociadas al rasgo heterocigoto de HbS, la mayoría de los portadores son individuos en apariencia sanos que desconocen de su condición y es factible que se acerquen a los centros de donación de sangre. Actualmente no existe ninguna contraindicación para ser donante en caso de presentar esta condición, y no se incluye ninguna pregunta en la entrevista ni pruebas de laboratorio de rutina que den información acerca del estatus de portador de HbS; pese a esto la mayoría de las guías transfusionales de distintos países incluyen la selección de unidades negativas para HbS para la transfusión de pacientes drepanocíticos, neonatos, eritroaféresis o unidades destinadas para leucorreducción por las razones que veremos a continuación. (Wienczek, 2017)

Existen casos documentados de efectos adversos ante la transfusión de unidades con HbS heterocigota, estos incluyen reacciones anafilácticas con hemoglobinuria en un caso donde los eritrocitos fueron congelados con glicerol y se hemolizaron durante el descongelamiento, también existe reportes de una inducción masiva de drepanocitos luego de una eritroaféresis y por último existen reportes de múltiples infartos renales y esplénicos en neonatos debido a la transfusión de este tipo de unidades, motivo por el cual se recomienda evitar estas unidades en las exanguíneotransfusiones. (Ould, 2006)

Además de las reacciones adversas en ciertos pacientes de riesgo las unidades con hemoglobina S conllevan otra complicación para el Banco de Sangre que se presenta durante la leucodepleción de los hemocomponentes. En este proceso la mayoría de las unidades HbS positivas bloquean parcial o totalmente el filtro, lo cual resulta en un tiempo de filtración inaceptable, en la filtración incompleta del producto o bien en una unidad filtrada que no cumple con los estándares de calidad en cuanto a leucocitos residuales se refiere, es decir, una unidad con más de 1×10^6 . Se cree que esta falla en la leucorreducción se debe a la polimerización de la hemoglobina S en los eritrocitos parcialmente desoxigenados sumado a un estado de hipercoagulabilidad, hipersensibilidad al calcio y a enzimas hidrolíticas. Otra hipótesis es que la exposición de fosfatidilserina en las membranas de los eritrocitos activa la generación de trombina, mientras que los eritrocitos anormales se vuelven adhesivos, contribuyendo al bloqueo del filtro o fallo en la leucorreducción. (Judd, 2003). Las unidades que si atraviesan el filtro pero no son leucorreducidas correctamente pueden terminar siendo transfundidas a pacientes con requerimientos especiales como inmunosupresos o trasplantados, con sus complicaciones asociadas.

En Estados Unidos, se estima que de las 14 millones de donaciones realizadas cada año al menos 140 mil son de donantes heterocigotos para HbS que desconocen de su condición. (Wiencek, 2017). En un estudio realizado en Ghana en 150 donantes se detectó un 11.3% de casos positivos para HbS, lo cual implica una cantidad importante de las donaciones recibidas

y vuelve impráctico rechazar los donantes por su condición heterocigota ya que provocaría un desabastecimiento de sangre. (Awnti-Baffour, 2015)

En nuestro país no existen estudios de prevalencia del rasgo heterocigoto para HbS en donantes de sangre, sin embargo en un estudio publicado por el programa de Tamizaje Neonatal se reporta una frecuencia del fenotipo AS de 1 cada 93 nacimientos, ese programa cubre al 99% de la población costarricense por lo que podríamos esperar una frecuencia similar en los donantes de sangre. (Abarca, 2008). Cabe recalcar que al analizar la población por su descendencia, encontramos que en aquellos de ascendencia afroamericana el porcentaje de rasgo heterocigoto encontrado asciende 10.9%, mientras que en caucásicos es de apenas 0.84% y en poblaciones híbridas encontramos un 4.43%. (Sáenz-Renault, 2005)

Metodología

Desde mayo del 2019, con el fin de apegarse a las guías internacionales de la transfusión de pacientes drepanocíticos y en especial por la importancia del programa de eritroaféresis en pacientes con drepanocitosis que han sufrido complicaciones cerebrovasculares o poseen un alto riesgo de padecerlas de acuerdo al Doppler intracraneal, el Banco de Sangre del Hospital Nacional de Niños realizó un convenio con el Laboratorio de Investigación Especializada para la realización del tamizaje de hemoglobina S en sus unidades de glóbulos rojos empacados.

En el Laboratorio de Investigación Especializada estas fueron analizadas mediante electroforesis capilar en medio alcalino en el equipo MINICAP FLEX-PIERCING, el cual realiza un hemolizado a partir de sangre total y separa las distintas hemoglobinas dentro de un capilar de sílica, para analizarlas a 415nm, proporcionando un análisis cualitativo y cuantitativo de las hemoglobinas presentes. Este método permite detectar con precisión la presencia de hemoglobina A, A2, S, C, D, E y F

Los resultados obtenidos entre mayo y octubre del 2019 se tabularon y analizaron estadísticamente en el programa SPSS para obtener la frecuencia absoluta y el porcentaje relativo de cada patrón electroforético. Además se calculó el rango, y la media de los porcentajes de hemoglobina S observados en las unidades con el patrón AS. Por último se aplicó la prueba de Chi cuadrado de Pearson para determinar si existía diferencia significativa entre los datos encontrados por el Programa Nacional de Tamizaje y este estudio.

Resultados

De las 1232 unidades analizadas se encontró que 1217 poseían el patrón electroforético AA que es lo considerado normal en adultos sanos, 11 unidades presentaron el patrón de interés AS, lo cual corresponde a 0.89%, esto quiere decir que aproximadamente 1 de cada 112 unidades es positiva para el rasgo heterocigoto de hemoglobina S. Adicionalmente se encontraron 2 unidades de fenotipo AF y dos de fenotipo AC. Como un hallazgo extra, se detectó una alfa talasemia debido a una delección de 3.7Kb en una de las unidades AS.

Otro dato encontrado es que estas 11 muestras de fenotipo AS tenían en promedio un 38.2% de hemoglobina S, siendo que el rango varía entre 32,8% y 40.3%.

Al comparar la prevalencia obtenida del patrón AS obtenida en nuestro estudio con la obtenida en el Programa Nacional de Tamizaje se obtuvo que no existe diferencia significativa entre ambos estudios ($p>0.05$)

Discusión

La prevalencia del rasgo heterocigoto para hemoglobina S en donantes fue de un 0.9% lo cual es menor que el 1.1% encontrado en el estudio de tamizaje neonatal. Esta diferencia no estadísticamente significativa, sin embargo las pequeñas variaciones podrían explicarse por el hecho de que el estudio de tamizaje neonatal incluye muestras de todo el país, donde la distribución de casos positivos por hemoglobina S varían entre provincias, mientras que la población de donantes del Hospital Nacional de Niños y el Banco Nacional de Sangre corresponden en su mayoría al Gran Área Metropolitana; además en el estudio realizado por el Centro Nacional de Tamizaje se aclara que hasta un 15% de las muestras analizadas corresponden a niños cuyos padres son extranjeros, lo cual podría sesgar la prevalencia encontrada en este estudio por las diferencias de genética de poblaciones, ya que la drepanocitosis y el rasgo heterocigoto para hemoglobina S poseen prevalencias variables en la región. Por ejemplo la prevalencia de la drepanocitosis en población afrodescendiente en Brasil es de 6.2%, en Colombia 11.9, en Cuba 6.1%, México 11.2%, Panamá 16% y Honduras 10%, mientras que en Costa Rica ronda el 7.1%. (Zavala, 2014)

En un estudio similar al nuestro en Ghana se trabajó con una muestra de 150 donantes, encontrando un 11.3% de muestras positivas para el rasgo heterocigoto, y concluyen que es importante tamizar las unidades por HbS antes de transfundir pacientes drepanocíticos, para cumplir con lo establecido por las guías transfusionales y evitar posibles complicaciones a los pacientes que reciben las unidades. (Antwi-Baffour, 2015). En comparación nuestro estudio es más robusto al utilizar una población casi 8 veces más grande, sin embargo la tasa de positividad es significativamente menor. Sin embargo a criterio del autor aún con la baja prevalencia observada en las unidades utilizadas en el Banco de Sangre del Hospital Nacional de Niños existe el riesgo de que sin el tamizaje por hemoglobina S estas unidades sean transfundidas a pacientes drepanocíticos, ya sea en transfusión simple o de recambio eritrocítico por lo que se recomienda seguir con este programa y eventualmente extenderlo al resto del país, ya que en prácticamente todos los centros del país se transfunden pacientes con drepanocitosis en la rutina diaria.

La técnica utilizada en el Hospital Nacional de Niños, como se comentó anteriormente, es la electroforesis capilar, sin embargo esta técnica es altamente especializada y requiere de equipos específicos así como de personal altamente entrenado, que hacen que su implementación a nivel nacional no sea práctico; en este caso específico se eligió esta técnica por la disposición de colaboración del departamento de Investigación del Hospital que ya contaba de antemano con la prueba para fines diagnósticos. Sin embargo existen alternativas para tamizar las unidades de glóbulos rojos como la exposición de eritrocitos a metabisulfito al 2% y la visualización de los drepanocitos inducidos al microscopio, esto de manera “casera” o bien pruebas rápidas comerciales que permiten la identificación de unidades positivas en 5 minutos, como por ejemplo Sickledex y SickleScan, la primera utiliza el principio de solubilidad mientras que la segunda es un inmunoensayo. Las pruebas rápidas son de menor costo respecto a la electroforesis de hemoglobina, no requieren equipamiento especial y son de fácil montaje e interpretación, de manera que son ideales para la implementación en Bancos de Sangre que atienden población drepanocítica.



Figura 9. Prueba de detección rápida SickleScan. La presencia o ausencia de la Hmoglobina S se detecta con la formación de una línea en la posición correspondiente. Modificada de la casa comercial.

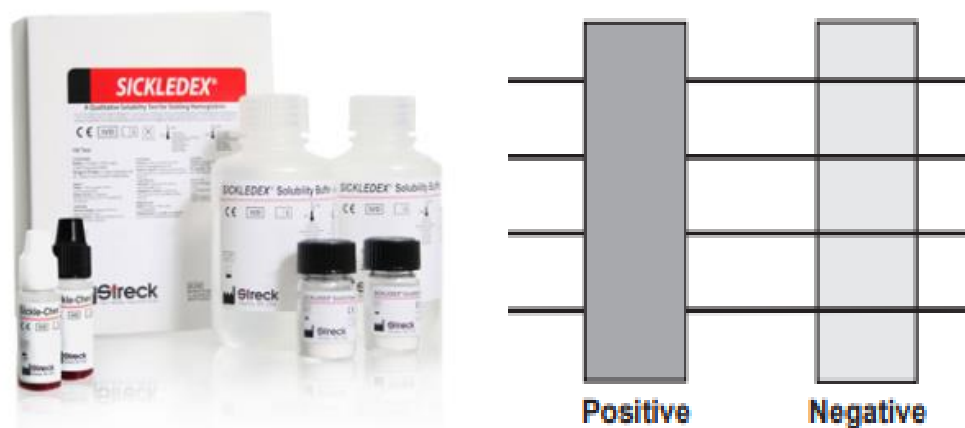


Figura 10. Prueba rápida para detección de hemoglobina S Sickledex. Se trata de una prueba de solubilidad donde los resultados se leen de forma macroscópica. Si no se pueden ver claramente las líneas del rack la prueba es considerada positiva mientras que una lectura clara es considerada negativa para hemoglobina S. Modificado a partir de la casa comercial.

Es importante recalcar que a diferencia de la electroforesis de hemoglobina, las pruebas rápidas son consideradas un mero tamizaje, sin embargo para los fines del Banco de Sangre pueden ser consideradas suficientes para segregar las unidades positivas y prevenir su uso para la transfusión de pacientes drepanocíticos, neonatos o su filtración.

Otro hallazgo fue que el porcentaje de hemoglobina S presente en las unidades positivas era cercano al 40% de manera que se encuentra dentro del rango descrito por la literatura, cabe resaltar que las concentraciones superiores al 40% son las más asociadas a complicaciones para los portadores (Agramonte, 2015) y debido al mecanismo de polimerización y formación de drepanocitos, se podría esperar que a mayor concentración también exista mayor riesgo para el receptor del hemocomponente o bien de fallo de la filtración de la unidad. Como experiencia previa al estudio en el Banco de Sangre del HNN, se tenía que cuando una unidad de Glóbulos Rojos fallaba en el proceso de filtración se refería al Laboratorio de Investigación para su análisis, siendo que varias de estas resultaban positivas para hemoglobina S.

Como punto de contraste, pese a la evidencia de que el beneficio de la transfusión en pacientes drepanocíticos en muchos casos viene dado en mayor medida por la reducción del porcentaje de hemoglobina S más que por el aumento total de hemoglobina y el hecho de que esta reducción es más eficiente al garantizar que las unidades utilizadas no contienen hemoglobina S, actualmente existe un grupo en Bélgica realizando un estudio clínico para evaluar el impacto de la transfusión con unidades heterocigotas para hemoglobina S en pacientes drepanocíticos y su respuesta clínica, esto porque los investigadores consideran que la recomendación de utilizar unidades negativas para este rasgo proviene de una serie de casos antiguos y que no existe suficiente evidencia científica que soporte esta decisión; sin embargo hasta que este estudio finalice y sea posible analizar los resultados, nuestro país debería apegarse a las guías de transfusión internacionales y tamizar por hemoglobina S las unidades destinadas para su uso en pacientes con anemia falciforme. (El-Kenz, estudio en curso)

Debido a la técnica utilizada fue posible identificar dos casos de donantes heterocigotos por hemoglobina C y dos con permanencia de niveles elevados de hemoglobina F, sin embargo actualmente no se ha descrito ninguna complicación a nivel del Banco de Sangre al transfundir unidades con estas características por lo cual no se considera un hallazgo significativo.

Conclusiones

- La hemoglobina S está dada por una mutación puntual en el en la posición 6 de la cadena β de la hemoglobina que codifica por una valina en vez de un glutamato. Este cambio genera una hemoglobina que a bajas concentraciones de oxígeno polimeriza, desencadenando una serie de cambios en el eritrocito que culmina con la deformación del mismo en células falciformes.
- La herencia heterocigota de un gen para hemoglobina S es conocida como rasgo falciforme y portan entre un 35 y 45% de hemoglobina S, por lo general no presentan síntomas, aunque en situaciones especiales como ejercicios extenuantes o exposición a alturas extremas donde se reduce la presión de oxígeno se han presentado crisis que recuerdan el cuadro drepanocítico, y estadísticamente las personas con esta condición tiene un mayor riesgo de sufrir muerte súbita. Muchas de las personas portadoras de hemoglobina S desconocen de su estatus y podrían acercarse como donantes de sangre, de hecho no existe contraindicación para donar sangre por el hecho de ser portador.
- La herencia homocigota de dos genes mutados para hemoglobina S da como resultado un paciente drepanocítico, los cuales padecen de una serie de síntomas en estrecha relación con la anemia hemolítica crónica, vasooclusión, y complicaciones órgano específicas que disminuye la calidad de vida de los pacientes y los predispone a una alta mortalidad. La fisiopatología de la enfermedad está estrechamente relacionada con la concentración de hemoglobina S.
- El tratamiento de la drepanocitosis incluye hidroxurea, agente que es capaz de aumentar la producción de hemoglobina Fetal, la cual no polimeriza con la hemoglobina S y por tanto disminuye las crisis y complicaciones asociadas a la enfermedad. Recientemente la FDA aprobó el uso de Endari para la reducción del

estrés oxidativo, Crizanlizumab que inhibe la adhesión de los drepanocitos y Voxeletor que inhibe directamente la polimerización de la hemoglobina S.

- Pese a la existencia de otros tratamientos, la transfusión de sangre continua siendo un pilar en el manejo de los pacientes drepanocíticos, tanto para el tratamiento de crisis agudas como de forma crónica para la prevención de nuevas crisis, especialmente en la prevención del accidente vasculocerebral. La transfusión puede ser simple o de recambio y este a su vez puede ser manual o automático. El beneficio de la transfusión en estos pacientes viene dado no sólo por el aumento de la hemoglobina total sino por la reducción del porcentaje de hemoglobina S circulante.
- Las guías de transfusión de pacientes con drepanocitosis recomiendan utilizar unidades frescas, leucorreducidas, compatibles para el fenotipo Rh y Kell, negativas para cualquier antígeno contra el cual exista un aloanticuerpo en caso de haberlo, y negativas para el rasgo heterocigoto de hemoglobina S.
- En Costa Rica, el Banco de Sangre del Hospital Nacional de Niños en convenio con el Laboratorio de Investigación Especializada son pioneros en el tamizaje de las unidades de Glóbulos Rojos Empacados por el rasgo heterocigoto de Hemoglobina S, siendo que se ha encontrado una prevalencia del 0.9% de unidades positivas, esto ha permitido asegurar que estas unidades no son utilizadas en pacientes drepanocíticos.
- En el Hospital Nacional de Niños se utilizó la electroforesis de hemoglobina para la detección de hemoglobina S, esta es una técnica compleja y cara, sin embargo existen pruebas rápidas disponibles en el mercado que permitirían extender el tamizaje por hemoglobina S a todos los centros transfusionales del país, mejorando de esta forma la calidad de la atención brindada a los pacientes drepanocíticos que asisten a nuestro sistema de salud para ser transfundidos.

Bibliografía

- Abarca, G., et all. (2008). Hemoglobinas anormales en la población neonatal de Costa Rica. *Rev. Biol. Trop*; 56 (3): 995-1001
- Adetola, K., et all. (2015). How I treat and manage strokes in sickle cell disease. *Blood*; 125(22): 3401–3410.
- Agramonte, O., et all. (2015). ¿Es realmente asintomático el portador de la hemoglobina S?. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 31(2):102-112
- Antwi-Baffour, S., et all. (2015). Prevalence of hemoglobin S trait among blood donors: a cross-sectional study. *BMC Res Notes*; 583(8): 1-6
- Arocha, J., et all. (2013). Guía de práctica clínica en enfermedad drepanocítica. Asociación Venezolana de Drepanocitosis y Talasemias.
- Ataga, K., et al. (2017). Crizanlizumab for the Prevention of Pain Crises in Sickle Cell Disease. *The New England journal of medicine*;376(5):429-439
- Ayala, A, et all. (2016). Anemia de células falciformes: una revisión. *Salud Uninorte*; 32 (3): 513-527
- Callum, J., et all. (2016). Bloody easy. Blood transfusions, blood alternatives and transfusion reactions. A guide to transfusion Medicine. Fourth edition. Ontario Regional Blood Coordinating Network
- Cortina, L., et all. (2003). Terapia transfusional en pacientes pediátricos con drepanocitosis. *Rev. Cubana Hematol Inmunol Hemoter* ; 19(2-3): 1-5
- Diaw, M., et al. (2014). Effects of hydration and water deprivation on blood viscosity during a soccer game in sickle cell trait carriers. *Br J Sports Med*;48(4):326-31.
- Díaz-Piedra, P., et all. (2015). Susceptibilidad de generar drepanocitos en muestras de pacientes heterocigotos para hemoglobina S (rasgo falciforme) que padecen diabetes mellitus tipo 2. *Gac Med Mex.*; 151:757-63

El-Kenz, et al. (Estudio en curso). Transfusion in Sickle Cell Disease: Screening of Sickle Cell Disease Trait in Blood Donors. *NCT number: NCT03405688*

Expert Panel Report. (2014). Evidence Based Management of Sickle Cell Disease. US Department of Health and Human Services and National Heart, Lung and Blood Institute.

García-Morín, M., et all. (2017). Trasplante de médula ósea en pacientes con anemia falciforme. Experiencia en un centro. *Anales de pediatría*; 86 (3): 142-150

Howard, J. (2016). Sickle cell disease: when and how to transfuse. [Hematology Am Soc Hematol Educ Program](#).; (1): 625–631.

Judd, A., et all. (2003) Alterations in sensitivity to calcium and enzymatic hydrolysis of membranes from sickle cell disease and trait erythrocytes. *American Journal of Hematology*, 72 (3): 162–169.

Lee, M., et all. (2006). Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia (STOP): extended follow-up and final results. *Blood*; 108(3): 847–852.

Lu, L., Li, X., Vekilov, P. G., & Karniadakis, G. E. (2016). Probing the Twisted Structure of Sickle Hemoglobin Fibers via Particle Simulations. *Biophysical journal*, 110(9), 2085–2093.

Muller, W. (2008) *Bioquímica. Fundamentos para Medicina y Ciencias de la Vida*. Editorial Reverté, 657 pp.

Niihara, Y., et al. (2018). A Phase 3 Trial of l-Glutamine in Sickle Cell Disease. *New England Journal of Medicine*; 379(3):226-235.

Ould, A. (2006). Red blood cells from donors with sickle cell trait: a safety issue for transfusion? *Transfusion Medicine*; 16: 248–253

Padmanabhan, S., et all. (2019). Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher.* ;34:171–354

- Peñuela, O. (2005). Hemoglobina: una molécula modelo para el investigador. *Colomb Med*; 36 (3): 215-225
- Pérez-Bandez, O., et all. (2013). Guía de práctica Clínica en la Enfermedad Drepanocítica. Asociación Venezolana de Drepanocitosis y Talasemias.
- Piccini, A. (2010). Do we need to test blood donors for sickle cell anaemia?. *Blood Transfus*; 8:137-8
- Rojas-Martínez, A, et all. (2015). Crisis drepanocítica y tratamiento del dolor. *Rev Soc Esp Dolor*; 22(4): 165-167
- Sáenz-Renault, G. (2005). Hemoglobinas anormales. *Acta méd. costarric vol.47 n.4*
- Sickle cell Society. (2018). Standars for the clinical care of adults with sickle cell disease in UK. Second Edition.
- Svarch, E. (2009). Fisiopatología de la drepanocitosis. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Medicina Transfusional*; 25(1): 1-15
- Thompson, A. (2013). Sickle cell trait testing and athletic participation: a solution in search of a problem? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013:632-7.
- Tsaras, G., et all. Complications Associated with Sickle Cell Trait: A Brief Narrative Review. *The American Journal of Medicine*; 122(6): 507-512
- Vacca, V. M., & Blank, L. (2017). Drepanocitosis: situación actual y perspectivas. *Nursing (Ed. Española)*, 34(6), 32–39.
- Vichinsky, E., et al. (2019). A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sickle Cell Disease. *The New England journal of medicine*; 381(6):509-519.
- Voet, D & Voet, J . (2006). *Bioquímica*. Tercera Edición. Buenos Aires, Argentina. Editorial Médica Panamericana.
- Wiencek, J., et Booth, G. (2017). Sickle Trait in the Blood Supply. *Journal of Applied Laboratory Medicine*: 773–775

Zavala, G., et all. (2014). Prevalencia de anemia drepanocítica en población de la comunidad de san Juan, Yoro. Rev. Fac. Cienc. Méd.; 11(1): 17-25



Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Diana Campos Rodríguez, con cédula de identidad 114130416, en mi condición de autor del TFG titulado "Determinación de la prevalencia del rasgo heterocigoto para Hemoglobina S en las unidades de glóbulos rojos empacados utilizadas en el HUN entre mayo y octubre del 2019."

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Diana Campos Rodríguez

Número de Carné: A71387 Número de cédula: 114130416

Correo Electrónico: diescr14@gmail.com

Fecha: 30 enero 2020 Número de teléfono: 88286444

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Pablo Mora Fallas

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.