



GOBIERNO DE LA
REPÚBLICA DOMINICANA

SALUD PÚBLICA

**PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO Y
MANEJO DE LA ANEMIA FALCIFORME
EN PACIENTES ADULTOS**

SANTO DOMINGO
REPÚBLICA DOMINICANA



PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA ANEMIA FALCIFORME EN PACIENTES ADULTOS

República Dominicana
Julio 2023



® **Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social**

Título original

Protocolo de Diagnóstico y Manejo de la Anemia Falciforme en Pacientes Adultos

Coordinación editorial

Viceministerio de Garantía de la Calidad de los Servicios de Salud

Formato gráfico y diagramación

Enmanuel Trinidad, Dirección de Normas, Guías y Protocolos, MISPAS

ISBN

978-9945-644-24-1

Primera Edición

República Dominicana, julio 2023

Copyright © Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. La mencionada institución autoriza la utilización y reproducción de este documento para actividades académicas y sin fines de lucro. Su contenido es el resultado de las consultas realizadas con los expertos de las áreas y las sociedades especializadas involucradas, tras el análisis de las necesidades existentes en torno al tema en el Sistema Nacional de Salud, a través de la coordinación técnica y metodológica de la Dirección de Normas, Guías y Protocolos del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.



AUTORIDADES

Dr. Daniel Enrique de Jesús Rivera Reyes
Ministro de Salud Pública y Asistencia Social

Dr. Eladio Radhamés Pérez Antonio
Viceministro de Salud Colectiva

Lic. Miguel Antonio Rodríguez Viñas
Viceministro de Fortalecimiento y Desarrollo del Sector Salud

Dr. José Antonio Matos Pérez
Viceministro de Garantía de la Calidad de los Servicios de Salud

Licda. Raysa Bello Arias de Peña
Viceministra de Asistencia Social

Dr. Fernando José Ureña González
Viceministro de Salud Pública y Asistencia Social

EQUIPO RESPONSABLE

Dra. Altagracia Milagros Peña González

Directora de Normas, Guías y Protocolos

Lcda. Yessica Rondón Díaz

Encargada de Documentos Técnicos Sanitarios

EQUIPO ELABORADOR

SOCIEDAD DOMINICANA DE HEMATOLOGÍA

Dra. Ana Aurora Nadal Ponce

Hematóloga-internista

Dra. Sonia Maritza Peña

Hematóloga -internista

Dra. Apolina Ayala

hematóloga

Dra. Yanet Dinamarca Angustia Gómez

Hematóloga

Dra. Aracelis Hernández

Hematóloga

Dra. Yehey calderón

Hematóloga

Dra. Doralisa Ramírez carrasco

Hematóloga

Dra. Enedina Méndez Villalonga

Hematóloga

Dr. Juan Sánchez Castillo

Hematóloga

Dra. Esmedalys Romero

Hematóloga

REVISORES EXTERNOS

Dr. José Vinicio Bonilla Reynoso

Hematólogo, Instituto de Especialidades Médicas del Nordeste (INEMED)

Dr. Tulio de Oleo

Hematólogo, Centro Médico Real

ASESORÍA METODOLÓGICA

Dirección de Normas, Guías y Protocolos

Lic. Anel Payero González. Coordinadora legal

Dra. Ibsen Veloz Suarez. Encargada de Reglamentación Sanitaria

Dra. Madhelin Delgado Habet. Analista de Documentación Sanitaria

Dra. Judhy Arlene Astacio. Analista de Documentación Sanitaria

Lcda. Dayanara Lara Vittini. Analista de Documentación Sanitaria

Resolución Núm.0013-2023

Que aprueba y pone en vigencia los documentos normativos y técnicos sanitarios para diversos eventos clínicos.

El **Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MISPAS)**, institución del Estado Dominicano, organizada de acuerdo con la Ley Orgánica de Administración Pública Núm. 247, de fecha catorce (14) del mes de agosto del año dos mil doce (2012), y la Ley General de Salud Núm. 42-01, de fecha ocho (8) del mes de marzo del año dos mil uno (2001), inscrita bajo el número de Registro Nacional del Contribuyente (RNC) 4-01-00733-9, con domicilio social y oficina principal situado en la Avenida Héctor Homero Hernández esquina Avenida Tiradentes, Ensanche la Fe de esta ciudad de Santo Domingo de Guzmán, Distrito Nacional, capital de la República Dominicana; debidamente representada por su señor Ministro, el **DR. Daniel Enrique De Jesús Rivera Reyes**, dominicano, mayor de edad, casado, titular de la Cédula de Identidad y Electoral Núm. 031-0096377-0, médico de profesión, con domicilio y residencia en la ciudad de Santiago de los Caballeros, ciudad de la República Dominicana.

Considerando (1): Que la Constitución de la República, dispone que: *“El Estado garantizará, mediante legislaciones y políticas públicas, el ejercicio de los derechos económicos y sociales de la población de menores ingresos y, en consecuencia, prestará su protección y asistencia a los grupos y sectores vulnerables; combatirá los vicios sociales con las medidas adecuadas y con el auxilio de las convenciones y las organizaciones internacionales”*.

Considerando (2): Que la salud es un bien de orden público y de interés social, un factor básico para el desarrollo de la persona, que constituye un derecho humano e inalienable que debe ser promovido y satisfecho por el Estado, en base a los principios y estrategias de universalidad, equidad, solidaridad, eficiencia y eficacia.

Considerando (3): Que el Estado debe garantizar el derecho a la salud integral de la persona, cuya protección será mediante la inclusión de medios para la prevención y tratamiento de todas las enfermedades.

Considerando (4): Que los ministros podrán dictar disposiciones y reglamentaciones de carácter interno sobre los servicios a su cargo, siempre que no colidan con la Constitución, las leyes, los reglamentos o las instrucciones del Poder Ejecutivo.

Considerando (5): Que la Ley General de Salud Núm. 42-01, así como la Ley del Sistema Dominicano de Seguridad Social Núm. 87-01 y sus reglamentos, establecen con claridad que la Garantía de la Calidad es un componente básico de la función de Rectoría del Sistema Nacional de Salud, atribución que queda a cargo de Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.

Considerando (6): Que, desde el ejercicio de la función rectora, el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, debe establecer las directrices que orienten el desarrollo de intervenciones que garanticen la calidad en salud en el Sistema Nacional de Salud de la República Dominicana, a través de la mejora continua y la satisfacción de las

necesidades y requerimientos de la población, impactando positivamente en el perfil salud-enfermedad.

Considerando (7): Que una de la función Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, como rector del Sistema Nacional de Salud, establecida por la Ley General de Salud Núm. 42-01, en la letra g del artículo 14, es la de *“formular todas las medidas, normas y procedimientos que, conforme a las leyes, reglamentos y demás disposiciones competen al ejercicio de sus funciones y tiendan a la protección de la salud de los habitantes”*.

Considerando (8): Que el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, como responsable de la conducción de las políticas públicas en materia de salud, ha contemplado desde hace varios años en su agenda de prioridades, la incorporación de toda una serie de disposiciones y lineamientos orientados a insertar el tema de la calidad en la atención como eje fundamental del quehacer diario de los servicios de salud, y que dichas políticas son parte de los instrumentos mediante los cuales el órgano rector promueve y garantiza la conducción estratégica del Sistema Nacional de Salud, asegurando los mejores resultados y el impacto adecuado en la salud de la población.

Considerando (9): Que, es imprescindible que las distintas iniciativas de calidad en salud, realizadas a nivel institucional y sectorial, promovidas por las instituciones públicas centrales y locales, desarrolladas con la participación y en consulta con la sociedad civil, guarden la necesaria coherencia con los instrumentos del Sistema Nacional de Salud, funcionando de manera articulada, con la finalidad de elevar la eficacia de las intervenciones colectivas e individuales.

Considerando (10): Que la regulación es un proceso permanente de formulación y actualización de normas, así como de su aplicación por la vía del control y la evaluación de la estructura, de los procesos y de los resultados, en áreas de importancia estratégica, como políticas, planes, programas, servicios, calidad de la atención, economía, financiamiento e inversiones en salud, así como desarrollo de la investigación científica y de los recursos humanos y tecnológicos.

Considerando (11): Que el Ministerio de Salud Pública ha establecido como una prioridad del Sistema Nacional de Salud fomentar la calidad en los productos y servicios que impactan en la salud de la población.

Considerando (12): Que la implantación y apego a reglamentos, guías y protocolos de atención influye de manera directa en la calidad de la atención de los servicios.

Vista: La Constitución de la República Dominicana, de fecha trece (13) del mes de junio de del año dos mil quince (2015).

Vista: La Ley Orgánica de la Administración Pública, Núm. 247-1 2, de fecha catorce (14) del mes de agosto del año dos mil doce (2012).

Vista: La Ley General de Salud, Núm. 42-01, de fecha ocho (08) del mes de marzo del año dos mil uno (2001).

Vista: La Ley que crea el Sistema Dominicano de Seguridad Social, Núm. 87-01, de fecha ocho (8) del mes de mayo del año dos mil uno (2001) y sus reglamentos de aplicación.

Vista: La Ley de Estrategia Nacional de Desarrollo, Núm. 1 -1 2, de fecha veinticinco (25) del mes de enero del año dos mil doce (2012).

Vista: La Ley del Sistema Dominicano para la Calidad, Núm. 166-12, de fecha diecinueve (19) del mes de junio del año dos mil doce (2012).

Vista: La Ley que crea el Servicio Nacional de Salud, Núm. 123-15, de fecha dieciséis (16) del mes de julio del año dos mil quince (2015).

Visto: El Decreto que establece el Reglamento General de Centros Especializados de Atención en Salud de las Redes Públicas, Núm. 434-07, de fecha dieciocho (18) del mes de agosto del año dos mil siete (2007).

En el ejercicio de las atribuciones que me confiere la Ley Núm. 42-01, General de Salud dicto la siguiente:

Resolución:

Primero: Se instruye con carácter de obligatoriedad a todos los servicios y establecimientos de salud públicos, privados, patronatos y ONG a acatar el uso de Reglamentos, Guías de Práctica Clínica y Protocolos de Atención, para los principales eventos en el proceso asistencial, como herramientas operativas fundamentales para mejoría continua de la calidad de los servicios prestados.

Segundo: Se ordena la puesta en vigencia los siguientes documentos normativos y técnicos sanitarios:

1. Reglamento Técnico para la Gestión de Expediente Clínico.
2. Guía de Manejo de Enfermedad Renal Crónica Estadios 1 al 3A para la Atención de la Población Mayor de 18 Años en Establecimientos de Salud del Primer Nivel de Atención en la República Dominicana.
3. Guía de Atención a las Hepatitis Virales y sus Comorbilidades Asociadas al VIH.
4. Guía para el Diagnóstico, Manejo y Prevención de la Malaria en la República Dominicana.
5. Guía Práctica Clínica de las Enfermedades de Transmisión Sexual.
6. Guía de Diagnóstico y Tratamiento de Cólera.
7. Guía Uso de Fluoruros para Control y Prevención de Lesiones de Caries Dental.
8. Protocolo de Estudio y Seguimiento del Donante Vivo Renal.
9. Protocolo de Realización de Biopsia Renal del Receptor de Trasplante Renal y del Donante Renal Cadavérico.
10. Protocolo para el Diagnóstico y Tratamiento del Mieloma Múltiple
11. Protocolo Linfoma No Hodgkin de Estirpe B en Adultos.
12. Protocolo de Diagnóstico y Manejo de la Anemia Falciforme en Pacientes Pediátricos.
13. Protocolo de Diagnóstico y Manejo de la Anemia Falciforme en Pacientes Adultos.

14. Protocolo de Manejo de Anemia Aplásica.
15. Protocolo Manejo Nutricional e Integral del Adulto Mayor.
16. Directrices Operativas para la Prevención y Control de Cólera en la República Dominicana.
17. Resumen de Recomendaciones Guía de Manejo de Enfermedad Renal Crónica Estadios 1 al 3A para la Atención de la Población Mayor de 18 Años en Establecimientos de Salud del Primer Nivel de Atención en la República Dominicana.
18. Plan Estratégico Institucional 2021-2024.
19. Evaluación y Fortalecimiento de las Funciones Esenciales de Salud Pública en República Dominicana, Periodo 2021- 2023
20. Evaluación de la capacidad de tecnología de apoyo de la República Dominicana, 2020-2021

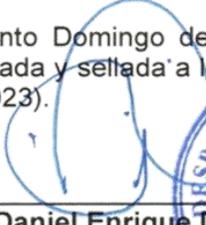
Tercero: El Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social promoverá el uso de los Reglamentos Técnicos, las Guías de Práctica Clínica y los Protocolos de Atención dentro del Sistema Nacional de Salud, correspondiendo a las Direcciones Regionales de Salud, la incorporación de los mismos a los sistemas de aseguramiento de la calidad de la atención de los centros de salud ubicados en sus respectivas jurisdicciones y a las Direcciones Provinciales y de Áreas de Salud, en tanto a los representantes locales de la rectoría, las funciones de supervisión y monitoreo del proceso de implementación y cumplimiento.

Cuarto: Se instruye al Viceministerio de Garantía de la Calidad de los Servicios de Salud, a crear los mecanismos para dar seguimiento a la aplicación y cumplimiento de la presente resolución.

Quinto: Se instruye remitir copia íntegra de la presente resolución, para fines de cumplimiento y ejecución, de los documentos puestos en vigencia en la presente a los siguientes: Superintendencia de Salud y Riesgos laborales (SISALRIL), Aseguradoras de Riesgo de Salud (ARS), Aseguradoras de Riesgos Laborales (ARL), Asociación Nacional de Clínicas y Hospitales Privados (ANDECLIP), Servicio Nacional de Salud (SNS) y demás prestadores privados y ONG.

Sexto: Se instruye a la Oficina de Acceso a la Información publicar en el portal web institucional el contenido de la presente disposición.

Dada, en la ciudad de Santo Domingo de Guzmán, Distrito Nacional, capital de la República Dominicana, firmada y sellada a los veintinueve (29) días del mes de agosto del año dos mil veintitrés 2023).



Dr. Daniel Enrique De Jesus Rivera Reyes
Ministro de Salud Pública y Asistencia Social (MISPAS)



CONTENIDO

GLOSARIO DE ABREVIATURAS Y TÉRMINOS	3
0. INTRODUCCIÓN	4
1. OBJETIVOS	5
1.1 Objetivo General	5
1.2 Objetivos específicos.....	5
2. EVIDENCIAS CIENTÍFICAS	5
3. POBLACIÓN DIANA	5
4. USUARIOS DE LA GUÍA	5
5. CIE-10	5
6. DEFINICIÓN	6
6.1 Epidemiología de la enfermedad.....	6
7. HISTORIA CLÍNICA	7
7.1 Manifestaciones clínicas	7
7.2 Gestación.....	11
8. MEDIOS DE DIAGNÓSTICO	12
8.1 Confirmación diagnóstica	12
8.2.1 Pruebas diagnósticas	12
8.2.1.1 Diagnóstico molecular.....	13
9. TRATAMIENTO	14
9.1 Hidratación.....	14
9.2 Transfusiones	15
9.2.1 Transfusión simple	15
9.2.2 Exanguinotransfusión.....	16
9.3 Sobrecarga de hierro.....	17
9.3.1 Monitoreo del tratamiento quelante	17
9.3.2 Elección del tratamiento quelante	18
9.4 Hidroxiurea	18
9.4.1 Indicaciones para su uso.....	18
9.4.2 Indicaciones de exclusión para su uso.....	18
9.4.3 Dosificación y forma de administración	18
9.5 Manejo del dolor	20
9.5.1 Tratamiento oral de crisis de dolor leve no complicado.....	20
9.5.2 Tratamiento de la crisis aguda de dolor vaso-oclusivo moderadas y graves.....	21
9.6 Terapias innovadoras.....	21
9.6.1 Crizanlizumab	22
9.6.2 Polvo de L-glutamina por vía oral.....	22
9.6.3 Voxelotor	22
9.6.4 Trasplante de médula ósea (TMO).....	23

9.6.4.1 Indicaciones:	23
9.6.4.2 Criterios de inclusión	23
9.7 Manejo de infecciones.....	24
9.7.1 Para todos los pacientes con ECF que presenten fiebre superior a 38.5°C, la revisión exhaustiva debe incluir:.....	24
9.7.2 El paciente falcémico con fiebre deberá ser considerado para tratamiento hospitalario si presenta:	24
9.8 Soporte vitamínico	25
9.9 La enfermedad de células falciformes en la mujer en edad reproductiva	25
9.9.1 Control de la natalidad	25
9.9.2 Gestación.....	26
9.9.2.1 Analgesia.....	26
9.9.2.2 Transfusiones	26
9.9.2.3 Prevención de la trombosis	26
9.9.2.4 Post Parto	26
10. CRITERIOS DE INGRESO.....	27
11. ORIENTACIÓN AL PACIENTE Y FAMILIA	27
11.1 Orientación sexual y reproductiva.....	29
12. CRITERIOS DE EGRESO	29
13. ALGORITMOS.....	30
13.1 Flujograma del manejo de la crisis falcémica	30
13.2 Algoritmo de dosificación y monitoreo de hidroxycarbamida.....	31
14. INDICADORES	32
15. BIBLIOGRAFÍA.....	33

GLOSARIO DE ABREVIATURAS Y TÉRMINOS

AA:	Sano para anemia falciforme
AD:	Anemia Drepanocítica
ACV:	Accidente Cerebro Vascular
AINES:	Antiinflamatorios No Esteroideos
CHC:	Contraceptivos Hormonales Combinados
CVO:	Crisis Vaso-oclusiva
DTC:	Doppler Transcraneal
ECA:	Enzima Convertidora de Angiotensina
ECF:	Enfermedad de Células Falciformes
EX:	Exanguinotransfusión
FDA:	Administración de Alimentos y Medicamentos (sus siglas en inglés)
GAG:	Guanina-Adenina-Guanina
GTG:	Guanina-Timina-Guanina
HbAS:	Anemia de células Falciformes heterocigota
HbSS:	Anemia de células Falciformes Homocigota
HbF:	Hemoglobina Fetal
HbSβ+:	Hemoglobina S beta + talasemia
HbC:	Hemoglobina C
HbSC:	Hemoglobinopatía SC
HbF (S-HPFH):	Entidad HbS-Persistencia hereditaria pancelular de hemoglobina Fetal
HPLC:	Cromatografía líquida de alta resolución
Hb:	Hemoglobina
HC:	Hidroxycarbamida
HU:	Hidroxiurea
IEF:	Isoelectroenfoque
IGG:	Inmunoglobulina G
IGM:	Inmunoglobulina M
LIV:	Líquidos Intravenosos
PAO:	Persona-Años de Observación
STA:	Síndrome Torácico Agudo
SODOHEM:	Sociedad Dominicana de Hematología
TCPH:	Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas
VTE:	Tromboembolismo Venoso
β0:	Indica mutación talasémica con ausencia de β globina
VCM:	Volumen Corpuscular Medio
Escala Child-Pugh:	Es una escala de estadificación usado para evaluar el pronóstico de una enfermedad hepática crónica.

0. INTRODUCCIÓN

Este protocolo presenta conceptualización y epidemiología de la patología denominada Anemia de Células Falciformes. La cual tiene mucha relevancia en la salud de nuestra población, por la prevalencia de la misma. Dicho documento aporta recomendaciones orientadas al diagnóstico, seguimiento y tratamiento en adultos. La intención básica es dotar a los profesionales de la salud desde el nivel primario de atención hasta los especialistas involucrados directamente en el seguimiento y manejo de estos pacientes de una herramienta ágil y practica que proporcione instrucciones puntuales necesarias para la toma de decisiones ante situaciones clínicas concretas, así como facilitar las informaciones apropiadas a las familias afectadas.

Representa el consenso de una revisión actualizada de buena práctica para esta enfermedad entre un grupo de hematólogos expertos. Puntualizando la necesidad de una atención integral de los profesionales en ciencias de salud que intervienen en el manejo y cuidado de estos pacientes, así como profesionales de otras disciplinas que intervienen en la consejería destinadas a los pacientes y sus familiares a fin de que logren un mejor desarrollo clínico, psicológico y social. Este protocolo tiene como finalidad a través de su implementación estandarizar el manejo de la población adulta con diagnóstico de la enfermedad.

1. OBJETIVOS

1.1 Objetivo General

Estandarizar el manejo multidisciplinario de la anemia de células falciformes (ECF) y contribuir a mejorar la calidad de vida del paciente a través del tratamiento oportuno dirigido a controlar la anemia y aliviar los síntomas de la enfermedad.

1.2 Objetivos específicos

- Organizar e implementar métodos de detección temprana de las complicaciones tanto agudas como crónicas, derivadas del daño de órganos en la enfermedad falciforme.
- Normalizar el uso racional de medicamentos y transfusiones útiles para las diferentes crisis falcémicas.

2. EVIDENCIAS CIENTÍFICAS

- Cela E, Ruiz A, Cervera Á. Enfermedad de Células Falciformes. Guía de Práctica Clínica. SEHOP 2019. SEHOP [Internet] 2019 [Citado 18 may 2021]. Disponible en: <http://www.sehop.org/wp-content/uploads/2019/03/Gu%C3%ADa-SEHOP-Falciforme-2019.pdf>
- Sickle Cell Society. Standards for the Clinical Care of Adults with Sickle Cell Disease in the UK, 2nd Ed. [Internet] 2018. Disponible en: <https://www.sicklecellsociety.org/wp-content/uploads/2018/05/Standards-for-the-Clinical-Care-of-Adults-with-Sickle-Cell-in-the-UK-2018.pdf>

3. POBLACIÓN DIANA

Pacientes falcémicos adultos.

4. USUARIOS DE LA GUÍA

Este protocolo es de utilidad para todo el personal multidisciplinario involucrado en la atención de pacientes falcémicos:

- Hematólogos
- Médico internista
- Médico familiar
- Ginecobstetras
- Emergenciólogos
- Personal de enfermería
- Personal de laboratorio clínico
- Personal de trabajo social
- Nutricionistas
- Psicólogos

5. CIE-10

- D57.1 Enfermedad de células falciformes

6. DEFINICIÓN

La drepanocitosis es la forma más frecuente de hemoglobinopatía estructural. Es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la presencia de hemoglobina S (Hb S) en el hematíe; la cual es una variante estructural de la hemoglobina adulta (Hb A) normal debido a una mutación puntual (GAG por GTG) en el exón 1 del gen de la β globina.⁽¹⁾ Los heterocigotos, con rasgo drepanocítico (Hb AS), son portadores asintomáticos. Los individuos falcémicos pueden ser homocigotos (SS) o dobles heterocigotos, estos últimos se presentan cuando el gen anormal de la Hb S se une a otro gen anormal que afecta a la cadena de β -globina: Hb S- β -talasemia, bien S- β -talasemia+ o bien S- β -talasemia° (presencia parcial o ausencia de Hb A, respectivamente), así como otras hemoglobinas anormales como la C, D, E.⁽²⁾

Los homocigóticos de anemia drepanocítica (AD) presentan manifestaciones clínicas tales como: anemia hemolítica, crisis vaso-oclusivas dolorosas que conllevan a numerosas complicaciones agudas y crónicas, crisis de secuestro visceral (hepático o esplénico) y crisis aplásica.⁽³⁾

La enfermedad drepanocítica provoca lesiones multiorgánicas cuyo contexto fisiopatogénico es consecuencia de esa mutación puntual del gen de la globina beta, la cual altera la solubilidad de la hemoglobina que, en condiciones de hipoxia, forma polímeros insolubles de hemoglobina que generan falciformación eritrocitaria mediante la deshidratación y pobre deformabilidad de los eritrocitos; haciéndoles adherentes al endotelio, incrementa la viscosidad sanguínea y vuelve a los eritrocitos falciformes inestables y propensos a la hemólisis. La hemólisis induce a disfunción endotelial y genera un estado inflamatorio que favorece al daño de órganos.⁽⁴⁾

6.1 Epidemiología de la enfermedad

Para el 2017 la estimación global de la prevalencia de la enfermedad de células falciformes homocigóticas al nacer fue de 112 por 100, 000 nacidos vivos (IC del 95 % = 101-123) con una prevalencia en África de 1125 por 100, 000 nacimientos (95% IC=680.43-1570.54) en comparación con 43,12 por 100000 (IC del 95% = 30,31-55,92) en Europa.⁽⁵⁾

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), para el 2006, en el mundo, existen 250 millones de enfermos y nacen cada año alrededor de 300,000 niños con la enfermedad, y se pronostica que esta cifra aumentará a 400,000 en el 2050.⁽⁶⁾ La muerte infantil y a temprana edad de la vida adulta, las morbilidades agudas y crónicas, debido a la falta de acceso a un diagnóstico temprano y a un tratamiento adecuado, hace que la enfermedad sea un problema de salud pública.⁽¹⁾

A pesar de que la *Enfermedad de Células Falciformes* ocurre predominantemente en individuos afrodescendientes, este trastorno es también prevalente en el oriente del Mediterráneo, Oriente Medio, India, el Caribe, Centro y Sur América.⁽¹⁵⁾ Por lo cual República Dominicana es uno de los países del caribe con una prevalencia a considerar debido al predominio de la raza de mulata-afrodescendiente. En el país, estudios pilotos en maternidades estiman una frecuencia entre 7 a 10% de incidencia de hemoglobina S en recién

nacidos. Por todo esto es importante desarrollar estas recomendaciones diagnósticas y terapéuticas que están encomendadas a la valoración integral del paciente pediátrico y adulto que padece de enfermedad drepanocítica. ⁽⁷⁾

7. HISTORIA CLÍNICA

La historia clínica debe incluir los antecedentes familiares de hemoglobinopatías y debe estar orientada a poner en evidencia los hallazgos derivados de los eventos oclusivos vasculares, la implicancia de la hipoxia prolongada relacionada a la anemia y al estado inflamatorio persistente debido a la hemolisis crónica; estos eventos afectan diferentes órganos y sistemas: nervioso, pulmonar, cardíaco, gastrointestinal, esquelético, cutáneas, endócrino.

7.1 Manifestaciones clínicas

Como resultado del efecto de la hemoglobina fetal (HbF), las características clínicas no comienzan usualmente hasta la segunda parte del primer año de vida postnatal cuando ocurre el cambio predominantemente a hemoglobina adulta.

La enfermedad drepanocítica se caracteriza por manifestaciones clínicas que van desde dolor agudo generalizado (crisis oclusivas dolorosas), tales como síndrome torácico agudo, accidente cerebrovascular, priapismo, síndrome febril, anemia aguda, secuestro esplénico, complicaciones crónicas tales como úlceras en las piernas y el riesgo de muerte prematura por insuficiencia multiorgánica. Se describen a continuación las manifestaciones clínicas más frecuentes en la drepanocitosis y sus implicaciones clínicas: ⁽⁸⁾

- **Crisis vaso-oclusivas**

Este tipo de crisis se puede presentar desde la infancia temprana hasta la adultez y es la causa más frecuente de hospitalizaciones. El dolor ocurre debido a la estimulación de las fibras nerviosas nociceptivas causadas por la oclusión microvascular. Los glóbulos rojos falcémicos obstruyen la microcirculación, restringiendo así el flujo de sangre al órgano afectado y esto resulta en isquemia, edema, dolor, necrosis y daño a órganos. ⁽¹⁰⁾

En niños mayores y adultos, el dolor vaso-oclusivo puede afectar cualquier parte del cuerpo: extremidades, tórax, abdomen, espalda. La aparición del dolor puede ser espontánea, y generalmente sin factores precipitantes. Los desencadenantes conocidos incluyen infecciones, fiebre, deshidratación, acidosis, cambio repentino en el clima: frío, lluvia y contaminación del aire. La resolución del dolor es impredecible. El dolor agudo puede provocar dolor crónico. ⁽¹⁰⁾

- **Anemia**

Es el hallazgo más frecuente en la enfermedad drepanocítica y generalmente más común en las formas homocigotas. Estos individuos tienen el nivel de hemoglobina más bajo respecto a algunas formas de pacientes heterocigóticos dobles.

La hemoglobina basal varía según el fenotipo y sus rangos van desde niveles tan bajos como: 6-8 gr/dl para homocigótico SS y dobles heterocigotos S β o, hasta 10-11 gr /dl en los dobles heterocigóticos SC y S β +. Sin embargo, en la anemia sintomática, definida como la reducción \geq a 2 gr/dl del valor basal de hemoglobina, se pueden desencadenar síntomas de hipoxia como en el caso de crisis aplásicas o un estado similar al choque hipovolémico, como ocurre en la crisis de secuestro esplénico agudo. ⁽⁹⁾

Los pacientes se encuentran en un estado constante de hemólisis no compensada, que aumenta aún más las crisis dolorosas, como lo reflejan los niveles elevados de lactato deshidrogenasa en plasma. La hemólisis implica tanto un componente intravascular como extravascular. El elemento intravascular es el foco principal desde una perspectiva fisiológica, ya que tanto la hemoglobina libre y la arginasa son directamente responsables de los eventos que resulta en la patología vascular. Estos eventos incluyen la depleción de óxido nítrico con el consecuente estrés oxidante e inflamación endotelial lo cual puede desempeñar un papel en la exacerbación del proceso vaso-oclusivo. ⁽⁹⁾ La hemolisis extravascular promueve ictericia con hiperbilirrubinemia de tipo indirecto, es la marca del estado hemolítico crónico de los pacientes falcémicos. La consecuente hiperplasia eritropoyética presenta características clínicas de hiperplasia ósea del macizo frontofacial.

- **Infecciones**

La enfermedad falciforme aumenta la susceptibilidad a las infecciones, en particular la sepsis bacteriana. Las infecciones respiratorias pueden desencadenar el síndrome torácico agudo. ⁽²⁷⁾ Los factores de riesgo de infecciones incluyen: asplenia funcional/hiposplenia con respuesta inmune esplénica reducida a una edad muy temprana, fijación deteriorada del complemento, reducción de la capacidad oxidativa de neutrófilos activados crónicamente, respuesta de anticuerpos disfuncional (IgM e IgG) y opsonización defectuosa. ⁽²⁷⁾ El principal patógeno de preocupación es el *Streptococo pneumoniae*, aunque infecciones graves y sistémicas surgen de *Neisseria meningitides* y *Salmonela*. La salmonelosis puede conducir a osteomielitis, debido a la isquemia intestinal y difusión hematógica de la flora intestinal. ⁽⁸⁾

Las Complicaciones de la enfermedad falciforme se tienen en cuenta en la historia clínica y están relacionadas a los eventos agudos y crónicos.

Tabla 1. Complicaciones comunes de la Anemia de células falciformes

Complicación	Definición	Edad	Etiología presunta	Incidencia/prevalencia
Aguda				
Síndrome mano-pie	Inflamación dolorosa de una o más extremidades	0–3 años	Infarto de médula ósea secundario a vaso-oclusión	31.3/100 PAO en niños de 6 a 12 meses
Crisis de dolor	Dolor agudo, con mayor frecuencia en las extremidades, el pecho, el abdomen o la espalda	>6 meses, pero ocurre durante toda la vida	Vaso-oclusión, hipoxia y lesión por isquemia-reperusión	~40 episodios/100 PAO después del segundo año de vida
Infecciones agudas	Infecciones bacterianas graves, que incluyen: septicemia meningitis osteomielitis y artritis séptica	Infancia	Inmunodeprimido, incluyendo asplenia funcional, vaso-oclusión en tejidos de barrera e infarto óseo	10/100 PAO durante la primera infancia (sin profilaxis)
Síndrome torácico agudo	Inicio agudo de síntomas respiratorios con características similares a la neumonía	Aumento de la frecuencia desde la primera infancia; ocurre durante toda la vida	Vaso-oclusión, embolia grasa de la médula ósea y microembolia de células sanguíneas agregadas	24,5 / 100 PAO en niños pequeños; 8.8 / 100 PAO en adultos mayores
Anemia aguda	Disminución de la hemoglobina de 2 g/dL o más desde los valores de estado estacionario	Más común en la niñez	Secuestro (más comúnmente en el bazo o el hígado), aplasia transitoria de glóbulos rojos secundaria a infección por parvovirus B19 y hemólisis postransfusión	~10/100 PAO en niños
Priapismo	Erección no deseada, dolorosa y sostenida del pene durante más de 4 horas, a menudo recurrente o persistente	Aumento de la frecuencia desde la primera infancia	Secuestro	Prevalencia de 20-89% prevalencia de por vida en niños y hombres

ACV	Accidente cerebrovascular agudo	Aumento de la frecuencia con la edad	ACV secundario a vasculopatía de los vasos cerebrales (infancia) o ictus hemorrágico (más frecuente en la edad adulta)	0,61 / 100 PAO durante la infancia (sin intervención específica)
Lesión renal aguda	Deterioro agudo de la función renal	Cualquier edad	Secuestro	Prevalencia de 8% en niños con síndrome torácico agudo
Complicación	Definición	Edad	Etiología presunta	Incidencia/prevalencia
Crónica				
Infarto cerebral silencioso	Lesiones clínicamente silenciosas de 3 mm o más en la exploración por resonancia magnética	Aumento de la frecuencia con la edad	Vaso-oclusión e infarto tisular	39% durante infancia
Hipertensión Pulmonar	Presión arterial pulmonar media de ≥ 25 mmHg en reposo, medida mediante cateterismo cardíaco derecho	Aumento de la frecuencia con la edad	50% precapilar (vasculopatía de las arterias pulmonares, secuestro, y microembolia), 50% poscapilar secundario a disfunción ventricular izquierda	Prevalencia del 6.0 al 10.4% durante la edad adulta
Necrosis avascular de huesos	Necrosis avascular de cualquier hueso, más comúnmente la cabeza femoral y la cintura escapular	Aumento de la frecuencia con la edad	Vaso-oclusión	Prevalencia >20% de por vida
Insuficiencia cardíaca	Con mayor frecuencia insuficiencia ventricular izquierda	Aumento de la frecuencia con la edad	Hipertrofia ventricular e insuficiencia de gasto elevado secundaria a anemia	Universal hasta cierto punto en adultos mayores de 30 años
Insuficiencia renal	Deterioro de la función renal, capacidad de concentración reducida, proteinuria e insuficiencia renal progresiva	Aumento de la frecuencia con la edad	Vaso-oclusión	Enfermedad avanzada (estadio III-IV) en 4-18% de los adultos

Úlceras en las piernas	Úlceras cutáneas crónicas, más comúnmente alrededor de las regiones maleolares	Aumento de la frecuencia con la edad	Hemólisis con vasculopatía	Prevalencia >14% de por vida
Colelitiasis	Cálculos biliares y enfermedad de la vesícula biliar	Aumento de la frecuencia con la edad	Hemólisis crónica	Prevalencia >28% de por vida
Hiperesplenismo	Agrandamiento del bazo con reducción persistente de la hemoglobina en estado estacionario y múltiples tipos de células sanguíneas	Más común en la infancia	Desconocida, pero comúnmente sigue a un episodio de secuestro esplénico	prevalencia acumulada 20%

Fuente: Williams TN, Thein SL. Sickle cell anemia and its phenotypes. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2018;19(March):113-147. doi:10.1146/annurev-genom-083117-021320 ⁽⁹⁾

7.2 Gestación

En el embarazo, la mujer falcémica aumenta los riesgos de hospitalización. Las crisis propias de la enfermedad se ven incrementadas: dolor, síndrome torácico agudo, pielonefritis, sepsis y síndrome de respuesta sistémica inflamatoria, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, trombosis vena cerebral e ictus. ⁽¹⁰⁾

Complicaciones obstétricas: hipertensión, preeclampsia, eclampsia, infección de tracto urinario, infección postparto y otras infecciones, aborto, sangrado anteparto, cardiopatía, insuficiencia renal y muerte materna.

Respecto al feto y eventos perinatales, se observan complicaciones posiblemente relacionadas con flujo sanguíneo placentario alterado: crecimiento intrauterino retardado, bajo peso al nacer, aborto, parto prematuro, nacimiento por cesárea, mortalidad perinatal.

Factores de riesgo de complicaciones en la gestación: ⁽¹⁰⁾

- El riesgo es mayor en el fenotipo SS frente a SC. ⁽¹⁰⁾
- Gestación múltiple ⁽¹⁰⁾
- Daño previo de órganos: cardíaco, renal o pulmonar. ⁽¹⁰⁾
- Crisis de dolor frecuentes. ⁽¹⁰⁾
- Antecedente de tromboembolismo y saturación de O₂<94%. ⁽¹⁰⁾
- Edad superior a 25 años o adolescencia. ⁽¹⁰⁾
- Paridad >1 ⁽¹⁰⁾
- Estado de aloimmunización. ⁽¹⁰⁾
- Recuentos de leucocitos y plaquetas altos. ⁽¹⁰⁾

Para disminuir la morbimortalidad es esencial la detección temprana de las complicaciones durante la gestación y puerperio y su tratamiento, se requiere de un equipo multidisciplinario que incluye: ginecobstetras, hematólogos, anestesistas, enfermeras con

experiencia en el manejo de la mujer falcémica. Si es posible, la gestación debe ser seguida en un centro capaz de manejar tanto las complicaciones de la drepanocitosis como gestaciones de alto riesgo.

8. MEDIOS DE DIAGNÓSTICO

El diagnóstico generalmente se realiza en etapas tempranas de la vida y poco frecuente en edad adulta. Algunos pacientes heterocigotos o doblemente heterocigotos pueden tener manifestaciones clínicas hasta etapas muy tardías o al tener descendencia homocigota.

Las pruebas diagnósticas son las siguientes:

8.1 Confirmación diagnóstica

Habrà de realizarse ante sospecha de enfermedad drepanocítica:

- Antecedentes familiares
- Cribado poblacional (premarital, preconcepcional, antenatal o neonatal). ⁽¹⁰⁾
- Diagnóstico más tardío ante cuadro clínico sugestivo (eventos vaso-oclusivos, anemia hemolítica, células falciformes en la morfología de sangre periférica). ⁽¹⁰⁾

Particularmente en pacientes de áreas geográficas de alta prevalencia de HbS y/o HbC. Los métodos de análisis de HbS se dividen en aquellos basados en fisicoquímica de proteínas y en métodos de biología molecular. ⁽¹⁰⁾

8.2.1 Pruebas diagnósticas

Electroforesis de hemoglobina por focalización isoeléctrica en medios alcalino y ácido.

Tabla 2. Diagnóstico diferencial para síndrome de células falciformes

SÍNDROME	Genotipo	Neonato	HbA	HbS	HbF [®]	HbA ₂ **	HbC	Hb	VCM
Homocigoto	SS	FS	0	80-95	2-25	<3,5	0	6-9	80-100 [†]
Falciforme-β ⁰ tal	Sβ ⁰	FS	0	80-92	2-15	3,5-7,0	0	6-10	60-75
Falciforme HbC	SC	FSC	0	45-50	1-5	(**)	45-50	9-15	70-85
Falciforme-β ⁺ tal	Sβ ⁺	FSA o FS ^(*)	5-30	65-90	2-10	3,5-6,0	0	9-15	70-80
Rasgo falciforme	AS	FAS	50-60	35-45	<2	<3,5	0	12-15	80-94 [†]
Normal	AA	FA	95-98	0	<2	<3,5	0	12-15	80-94

Fuente: Cela E, Ruiz A, Cervera Á. *Enfermedad de Células Falciformes. Guía de Práctica Clínica.* SEHOP 2019. ⁽¹⁰⁾

Tabla 3. Técnicas de estudio de hemoglobinopatías. Métodos basados en fisicoquímica

Ventajas		Inconvenientes
Amplia experiencia clínica y difusión		
HPLC*	<ul style="list-style-type: none"> • Totalmente automatizada • Cuantificación precisa • Rapidez • Permite gran carga de trabajo • Volumen de muestra 50 µL • Identifica Hb normales y muchas variantes • Dirige ulterior estudio 	<ul style="list-style-type: none"> • Costo (equipo y reactivos) • Resultado interferido en neonatos y en transfundidos • Pierde resolución al envejecer la muestra (degradación Hb) • No distingue HbA₂ de ciertas variantes (HbE, Hb Lepore...)
Electroforesis capilar	<ul style="list-style-type: none"> • Totalmente automatizada • Permite gran carga de trabajo, pero es buena elección en caso de pocas muestras • Separa HbA₂ de HbE (no HPLC) • cuantificación precisa • Dirige ulterior estudio • Complementa a HPLC 	<ul style="list-style-type: none"> • Costo (equipo y reactivos) • Mala separación de HbS y HbD • Patrón desplazado en ausencia de HbA • Pierde resolución al envejecer la muestra (degradación Hb) • Muestra 1 mL
Electroforesis convencional	<ul style="list-style-type: none"> • Bajo costo • Separa las principales Hb (A, F, S/D, C/E/ O^{Arab}) y otras menos comunes • pH ácido resuelve HbS y HbC 	<ul style="list-style-type: none"> • Mala separación de otras Hb que no sean A, F, S y C • No distingue HbE de HbO • No distingue HbD de HbG • Laboriosa
IEF	<ul style="list-style-type: none"> • Excelente resolución de las principales Hb y de Hb Bart • Distingue HbE de HbO y HbS de HbD y HbG • Pequeña muestra • Permite gran carga de trabajo 	<ul style="list-style-type: none"> • No cuantificación precisa • Mayor costo que la electroforesis • Bandas menos nítidas en la IEF automatizada versus manual

Fuente: Cela E, Ruiz A, Cervera Á. Enfermedad de Células Falciformes. Guía de Práctica Clínica SEHOP 2019. ⁽¹⁰⁾

*Actualmente no disponible en República Dominicana

8.2.1.1 Diagnóstico molecular

Detección de mutaciones patológicas correspondiente al gen de la cadena β-globina ubicado en el cromosoma 11.

Los diferentes síndromes drepanocíticos pueden ser diagnosticados e interpretados en base al resultado de la electroforesis de hemoglobina en las diferentes etapas de la vida del individuo.

9. TRATAMIENTO

El tratamiento está orientado a reducir los eventos fisiopatogénicos que llevan al daño de órganos, estas estrategias terapéuticas se establecen tanto para la prevención de dichos eventos como para evitar su recurrencia, así mismo reducen la evolución de un daño ya establecido. De esta forma, la terapia del paciente falcémico, está encomendada en reducir la viscosidad sanguínea, disminuir la concentración de Hemoglobina S, reducir sobrecarga férrica relacionada a las transfusiones, modificar la expresión del contexto inflamatorio crónico, manejo del dolor agudo y crónico, prevenir los eventos infecciosos, y todas aquellas estrategias que mejoren en general la calidad de vida del individuo.

9.1 Hidratación

Se sabe que los pacientes con anemia de células falciformes desarrollan crisis vaso-oclusivas durante períodos de estrés como la ansiedad, estrés emocional, deshidratación, acidosis, hipoxia, estasis vascular y durante el período perioperatorio. Esto aumenta la viscosidad de la sangre, estas crisis a menudo conducen al dolor, síndrome torácico agudo, infecciones, insuficiencia orgánica y la muerte. ⁽¹¹⁾

El uso de líquidos intravenosos (LIV) y la hidratación/nutrición oral son parte del estándar actual de terapia de atención durante los períodos en los cuales los pacientes experimentan crisis vaso-oclusivas. Sin embargo, el tipo específico de fluidos intravenosos/hidratación/dieta para administrar durante estos, requiere de una estandarización. Con respecto a la administración del tipo de LIV, algunos médicos utilizan solución salina normal, LIV dextrosados isotónicos.

Recomendamos por tanto las siguientes pautas al escoger la hidratación IV:⁽¹⁰⁾

- Hidratación IV con las necesidades basales de solución mixta media (salino 0,45% + dextrosa 5%) o mixta isotónica (salino 0.9% + dextrosa 5%) o solución isotónica (fisiológico al 0,9%). ⁽¹⁰⁾
- En el caso de síntomas respiratorios solo administrar líquidos a necesidades basales. ⁽¹⁰⁾
- Si no es posible canalizar vía intravenosa, asegurar la ingesta oral de líquidos adecuada. ⁽¹⁰⁾
- Evitar la colocación de vías en miembros inferiores por el riesgo de trombosis y úlceras. ⁽¹⁰⁾
- Evitar vías centrales salvo procedimientos de recambio sanguíneo.
- Monitorizar hemodinámico y SatO₂. ⁽¹⁰⁾

En adición, las nuevas recomendaciones toman en cuenta en el tratamiento de fluidos los siguientes parámetros de evaluación:⁽¹¹⁾

- Mantener la euvolemia.
- Monitorear el sodio (Na⁺), calcio (Ca⁺), potasio (K⁺) y magnesio (Mg⁺) de cerca.
- Evitar la hipernatremia, la hipercalcemia, la hiperpotasemia y hipermagnesemia.
- Mantener un estricto control de la glucosa en sangre. ⁽¹¹⁾

9.2 Transfusiones

Las indicaciones de transfusión no están ligadas sólo a corregir el grado de anemia, sino también a tratar o prevenir complicaciones agudas o crónicas de la enfermedad, disminuyendo el porcentaje de hematíes con HbS.

Las transfusiones aumentan de forma exponencial la viscosidad sanguínea acentuando el riesgo de vaso-oclusión. Por tanto, no se debe sobrepasar el límite de 10-11 gr/dl de Hb (Ht 30-33%).⁽¹⁰⁾

Los concentrados de hematíes deben de cumplir con ciertos estándares de calidad para ser transfundidos:

- Realizar fenotipo eritrocitario amplio antes de la primera transfusión junto con la determinación del grupo sanguíneo.⁽¹⁰⁾
- Seleccionar unidades que sean al menos compatibles para los grupos ABO, Rh (D, C, c, E, e) y Kell. La selección de estas unidades disminuye el riesgo de aloinmunización.⁽¹⁰⁾
- La sangre administrada debe ser negativa para HbS y desleucotizada.⁽¹⁰⁾
- Realizar serologías al inicio y de forma seriada en casos de transfusión crónica.

Existen 2 formas de administrar una transfusión de eritrocitos: **transfusión simple** (aguda o régimen de hipertransfusión) y exanguinotransfusión (manual o automatizada), también puede ser **aguda o en régimen** de hipertransfusión.

9.2.1 Transfusión simple

El objetivo es la reducción modesta de HbS o el tratamiento de anemia sintomática. Los inconvenientes son la hiperviscosidad y la hipervolemia.

En forma de régimen hipertransfusional, el objetivo es administrar suficiente cantidad de concentrados de eritrocitos cada 3-4 semanas para mantener los hematíes falciformes $\leq 30\%$.⁽¹⁰⁾

Para calcular la dosis para conseguir el objetivo transfusional se puede emplear la fórmula:⁽¹⁰⁾

- $(\text{Hb deseada} - \text{Hb actual}) \times \text{Kg de peso} \times 3$.⁽¹⁰⁾

La velocidad de infusión depende del grado y velocidad de instauración de la anemia. Habitualmente se recomienda unos 5 cc/Kg/hora, pero puede ser necesario administrarla de forma más rápida en casos de anemia grave e hipovolemia con signos de shock (secuestro esplénico o hepático).⁽¹⁰⁾

En cambio, cuando se trata de crisis de comienzo subagudo (crisis aplásicas) con anemias graves donde el paciente está euvolémico, la transfusión no debería sobrepasar los 2 cc/Kg/h y habría que administrarla en pequeñas alícuotas para evitar una descompensación cardiaca.⁽¹⁰⁾

9.2.2 Exanguinotransfusión

El principal beneficio sobre la transfusión simple es que se puede alcanzar el objetivo de reducción de HbS más rápida y eficazmente; así, en una indicación aguda que precise llegar a 20 o 30% de HbS, no causará un aumento deletéreo del Ht ni del volumen circulante. En un programa de transfusión crónica, la extracción de sangre que acompaña el proceso previene la sobrecarga férrica y mejora la calidad de vida por menor número de visitas a transfundirse. Se requiere mayor número de concentrado de hematíes que con la transfusión simple, pero parece que no aumenta el riesgo de aloinmunización. ⁽¹⁰⁾

La exanguinotransfusión manual requiere más tiempo para su realización y es más laboriosa. En esta se recambia la sangre total del paciente, tanto hematíes como plasma.

La automática permite hacer sólo un recambio de hematíes (eritrocitaféresis), devolviendo el plasma al paciente. Los pacientes con volúmenes sanguíneos totales pequeños requieren una preparación de glóbulos rojos debido al volumen extracorpóreo de la máquina de aféresis. ⁽¹²⁾

La decisión de utilizar las diferentes modalidades de transfusión dependerá del contexto clínico en que se presente el paciente:

Transfusión simple (S)/exanguinotransfusión (EX)^(10,12)

- Anemia aguda (S) (<2g/dl de Hb respecto a la basal) sintomática de cualquier etiología: crisis aplásica, crisis aguda de dolor si se exacerba la hemólisis (Hb<6 g/dl o más baja de 2 gr/dl con respecto a su hemoglobina basal, o si se añaden otras complicaciones como el secuestro esplénico agudo. ⁽¹⁰⁾
- Embarazo con complicaciones agudas (obstétricas o por enfermedad falciforme) (S). ⁽¹⁰⁾
- Infarto cerebral isquémico (EX). ⁽¹⁰⁾
- Oclusión de arteria retiniana (EX).
- Priapismo fulminante (S o EX), empezar con simple si Hb <7 g / dl, no resuelto con aspiración cavernosa, (EX) luego del shunt quirúrgico. ⁽¹⁰⁾
- Secuestro hepático agudo (S o EX). ⁽¹⁰⁾
- Síndrome torácico agudo moderado, o grave. (S o EX). ⁽¹⁰⁾
- Preparación prequirúrgica (S o EX) con una meta de 10g/dL de hemoglobina. ⁽¹⁰⁾

Es necesario tener en cuenta las complicaciones relacionadas a la terapia transfusional y se detallan:

- Hiperviscosidad (posibilidad de desencadenar crisis vaso-oclusiva) ⁽²⁸⁾
- Aloinmunización (más frecuente que en otras anemias por la disparidad antigénica racial entre donantes y receptores), que puede resultar en dificultad para encontrar sangre compatible, y también puede ocasionar reacciones transfusionales hemolíticas tardías. ⁽²⁸⁾
- Síndrome hiperhemolítico (hiperhemólisis postransfusional) de los hematíes del donante y del receptor. ⁽²⁸⁾
- Sobrecarga férrica
- Infecciones

- Reacciones alérgicas
- Reacción febril transfusional

Para manejo de las reacciones adversas relacionadas a transfusiones, refiérase al Manual de uso clínico de sangre y derivados de la Dirección Nacional de Bancos de Sangre de República Dominicana. ⁽¹³⁾

9.3 Sobrecarga de hierro

Las transfusiones producen una sobrecarga de hierro, 1cc de concentrado de hematíes con 100% de hematocrito proporciona 1,08 mg de Fe. Por tanto, cada CH contiene unos 180-200 mg de Fe. La eliminación diaria de Fe es sólo de 1-2 mg/día.

Los pacientes con anemia falciforme tienen menos riesgo de sobrecarga férrica que otros pacientes (ej. talasemia mayor) con la misma carga transfusional por varias razones: ⁽¹⁰⁾

- Aumento de las pérdidas urinarias por la hemólisis intravascular. ⁽¹⁰⁾
- Aumento de hepcidina por situación de inflamación crónica que disminuye la absorción y retiene el Fe en el macrófago. ⁽¹⁰⁾
- Menor toxicidad del Fe por mayores niveles del antioxidante γ -tocoferol. ⁽¹⁰⁾
- Mayor reciclado de hierro por el aumento de la eritropoyesis. ⁽¹⁰⁾
- Uso de exanguinotransfusión. ⁽¹⁰⁾

Existen criterios de cuándo iniciar el tratamiento quelante:

- Si se han recibido más de 10-12 transfusiones (>120cc/Kg de concentrados eritrocitarios). ⁽¹⁰⁾
- Si ferritina >1000 ng/ml en al menos 2 determinaciones, en situación basal. ⁽¹⁰⁾

9.3.1 Monitoreo del tratamiento quelante

Antes de iniciarlo:

- Valoración analítica completa, con hemograma, reticulocitos, función hepática y renal, hierro, transferrina, índice de saturación de la transferrina y ferritina.
- Examen audiológico y oftalmológico

Después de instaurado:

- Valoración analítica (dependiendo del quelante empleado: ver más adelante).
 - Hemograma y Ferritina/mensual
 - Suspender tratamiento quelante si ferritina <500 ng/ml
- Examen audiológico/12 meses
- Examen oftalmológico (agudeza visual, lámpara de hendidura, fondo de ojo) /12 meses.
- Función renal/1-3 meses

9.3.2 Elección del tratamiento quelante

Tratamiento quelante recomendado según la edad.

- Podría estar indicado el empleo de vitamina C: 2-3 mg/Kg/día sin superar 200 mg/Kg/día
 - Deferoxamina subcutáneo (5-6 días a la semana)
 - Deferasirox oral

9.4 Hidroxiurea

La hidroxiurea (HU), conocida también como hidroxycarbamida, es un citostático inhibidor del ribonucleótido reductasa que ha demostrado beneficios importantes en pacientes con HbS y S β 0 -talasemia. También podría beneficiar a pacientes con S β + -talasemia y HbSC.

Hidroxiurea incrementa la hemoglobina fetal (HbF), debido a que promueve una eritropoyesis más inmadura, el aumento de HbF disminuye la polimerización de la HbS. Adicionalmente aumenta el óxido nítrico (vasodilatador) el cual induce la expresión de hemoglobina fetal y modula la adhesión de plaquetas al endotelio. Respecto al estado proinflamatorio endotelial, actúa sobre la producción de plaquetas y neutrófilos; estos últimos implicados en la liberación de citocinas inflamatorias y generadores de daño endotelial. ⁽¹⁴⁾ La respuesta hematológica observada es aumento de Hb, HbF y VCM, con disminución de reticulocitos. ⁽¹⁰⁾

9.4.1 Indicaciones para su uso

Dentro de las indicaciones de la hidroxiurea se puede mencionar: ⁽¹⁰⁾

- Se recomienda su uso en cualquier paciente con ECF SS o S β 0 -talasemia. ⁽¹⁰⁾
- Indicaciones con evidencia moderada o alta: 3 o más ingresos por dolor vaso-oclusivo/año. ⁽¹⁰⁾
- 2 o más ingresos por síndrome torácico agudo en los 2 últimos años. ⁽¹⁰⁾
- Cualquier combinación de 3 o más episodios de crisis de dolor o síndrome torácico agudo (STA)/año. ⁽¹⁰⁾
- 1 episodio de STA grave, priapismo, necrosis avascular de cabeza femoral o humeral, accidente cerebrovascular (en el caso de que no pueda realizarse transfusión crónica) o de otras complicaciones vaso-oclusivas graves. ⁽¹⁰⁾

9.4.2 Indicaciones de exclusión para su uso

- Los criterios de exclusión serían embarazo, no posibilidad de contracepción segura y no posibilidad de monitorización clínico-analítica. ⁽¹⁰⁾

9.4.3 Dosificación y forma de administración

Antes de iniciar tratamiento: ⁽¹⁰⁾

- Información al paciente y familia de indicación, riesgo y beneficios. ⁽¹⁰⁾
- Debe realizar control analítico basal (hemograma, reticulocitos, creatinina, bilirrubina y transaminasas, %HbF, orina). ⁽¹⁰⁾

- Ofrecer la posibilidad de criopreservación de semen previo al inicio de hidroxiurea en varones postpuberales. ⁽¹⁰⁾

Dosis: ^(10,14,15)

- Iniciar a 15 mg/Kg/día oral. ^(10,14,15)
- Incrementar la dosis en 5 mg/Kg/d cada 8 semanas hasta conseguir alcanzar la dosis máxima de 30-35 mg/Kg/día (no superar 2g al día) o hasta que haya evidencia de toxicidad. ^(10,14,15)

Se puede plantear dejar de hacer incrementos a dosis inferiores a la máxima tolerada, en aquella dosis en la que se haya alcanzado un beneficio clínico (difícil de evaluar) o tener una HbF>20%. Sin embargo, el incrementar a la dosis máxima tolerada podría aumentar su eficacia en la posible prevención de daño de órganos a largo plazo. ^(10,14,15)

Monitorización

Mientras se escala la dosis, se deben realizar controles analíticos con hemograma cada 4 semanas y una vez se haya alcanzado la dosis objetivo y los recuentos estén estables se pueden espaciar los controles a cada 3 meses.

Criterios de toxicidad para interrumpir el tratamiento hasta su desaparición: Neutrófilos totales <1.500/mm³ y plaquetas <80.000/mm³). Algunos efectos secundarios tolerables que no obligan a su suspensión, pero hacen recomendable una disminución de dosis son náuseas, vómitos, mucositis, diarrea, alopecia o erupción cutánea. ^(10,14,15)

-Creatinina: aumento del 50% o más respecto al valor del inicio del tratamiento o aumento en 0,4 mg/dl. ⁽¹⁶⁾

-Transaminasas: incremento mayor o igual a 5 veces al valor basal. ⁽¹⁶⁾

La respuesta clínica puede tardar entre 3 y 6 meses desde el inicio de HU, y se debe mantener el tratamiento de forma indefinida. No debe interrumpirse cuando el paciente ingresa. En el caso de que se desee un embarazo, tanto para el varón como para la mujer se debe plantear una interrupción del tratamiento 3 meses antes de la concepción, o de forma inmediata en la gestante.

Existe poca evidencia en humanos de teratogenicidad, pero falta seguimiento a más largo plazo. Uno de los problemas frecuentes con el tratamiento con hidroxiurea por ser una medicación crónica y por la percepción de los pacientes o familiares de posibles riesgos asociados a su uso es el abandono o mal cumplimiento. Se debe sospechar que no hay cumplimiento si el VCM no aumenta. ⁽²⁷⁾ Resulta importante dedicar tiempo a discutir con el paciente y/o la familia acerca de los beneficios del tratamiento y de los riesgos de un mal cumplimiento, en especial al iniciar el tratamiento y en la adolescencia o en la transición del paciente a una unidad de adultos, momentos en los que son frecuentes los abandonos y el aumento de complicaciones.

9.5 Manejo del dolor

Se ha estimado que del 30 al 40% de los adolescentes y adultos que viven con ECF, sufren de dolor agudo o crónico, lo que constituye un gran desafío para el médico.⁽¹⁷⁾

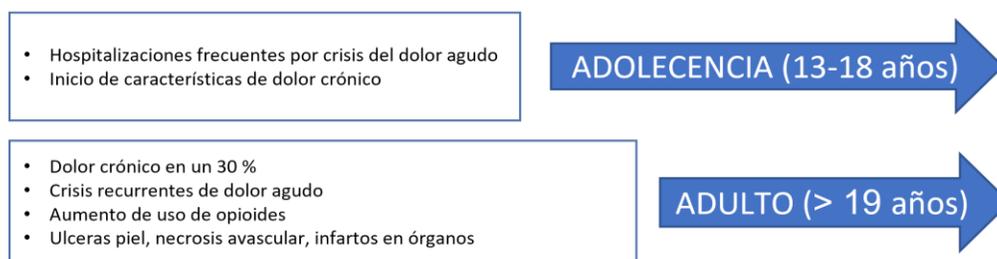
El manejo inicial antes de instaurar tratamiento consiste en determinar el tipo de dolor con una anamnesis y exploración minuciosa que incluya el bazo en el caso de dolor abdominal, y tomas constantes de temperatura, frecuencia cardiaca, respiratoria, saturación de oxígeno, Glasgow y tensión arterial. Por tanto, es necesario tener en cuenta la evolución del dolor en los diferentes grupos etarios y saber reconocer por medio de escalas de valoración adecuadas para la edad, la intensidad de este. Figura 1 y 2.

Adicionalmente el paciente con cuadro de dolor agudo debe ser evaluado en el escenario del servicio de emergencias con los siguientes estándares:⁽¹⁵⁾

- Los pacientes que se presenten con un episodio doloroso agudo deben recibir analgésicos apropiados dentro de los 30 minutos de su llegada a la consulta.
- Evaluación del dolor con una herramienta de escala del dolor.⁽¹⁵⁾
- Es importante tener la historia de la terapia individual analgésica, ya que puede informar la elección de un analgésico inicial apropiado.⁽¹⁵⁾
- La elección de medicamentos, dosis y ruta de administración debe adaptarse al dolor y la gravedad de este.⁽¹⁵⁾

Según la intensidad del dolor por escalas adecuadas a la edad, se puede tratar el dolor leve (puntuación ≤ 4) ambulatorio con analgesia oral, hidratación y reposo. Dolor agudo moderado a grave con puntuación >4 en el hospital.⁽¹⁰⁾

Figura 1. Trayectoria de la experiencia del dolor para los individuos con ECF



Fuente: Adaptado de Bujedo BM, Santos SG, Azpiazu AU, López AO. Fisiopatología clínica en pacientes con enfermedad de células falciformes: la transición del dolor agudo al crónico. *Rev la Soc Esp del Dolor*. 2020;27(4):257-268⁽¹⁸⁾

9.5.1 Tratamiento oral de crisis de dolor leve no complicado

- Paracetamol: 500mg-1g c/6 horas con un máximo 4 gr/día.
- Si no es suficiente, añadir ibuprofeno, pero no de forma prolongada por la toxicidad renal: 600mg cada 8 h VO entre tomas de paracetamol.
- Metamizol, alternativa al Ibuprofeno y con efecto espasmolítico: 500mg/4-6 horas VO. En adultos dosis máxima 2 gr/dosis.
- Ketorolaco: 30 mgc/8 hr por 3 días.

- Puede utilizarse cualquier otro AINES disponible en el centro, evitando toxicidad renal y gástrica.

En pacientes seleccionados que hayan recibido educación sanitaria específica sobre el dolor moderado y con capacidad de evaluación de síntomas de alarma:

- Tramadol: 100 mg cada 6-8 horas hasta un máximo 400 mg/día por vía oral.
- Codeína + acetaminofén: 30mg-500 mg c/6-8 horas VO (máximo 60 mg cada 6 horas).
- Carbamazepina (dolor neuropático): 100-200mg c/8-12 hr hasta un máximo de 800mg al día.
- Pregabalina: 75mg-300mg/día en una sola dosis de forma escalada.

9.5.2 Tratamiento de la crisis aguda de dolor vaso-oclusivo moderadas y graves

Valore la crisis con la escala de dolor utilizada en el centro de atención del paciente falcémico. La analgesia se debe administrar en los primeros 15-30 minutos de la llegada a urgencias. El dolor tiene que ser controlado en la primera hora, y monitorizado cada 30 minutos en las primeras 2 horas. Utilice el siguiente esquema. ⁽¹⁰⁾

- Hidratación (vea 9.1).
- Oxígeno sólo si hay hipoxia, se recomienda si la saturación es inferior a 95%.
- Analgesia: se deben usar dosis pautadas regularmente en un horario fijo, no esperando a que aparezca el dolor y añadiendo rescates si reaparece fuera del horario pautado. Si se utilizan dosis altas de analgésicos, monitorizar hipoventilación.
- Tratamiento inicial: Morfina en bolo: 0,1-0,15 mg/Kg/dosis de cloruro mórfico IV lento. Con la primera dosis, observar efecto en los primeros 15-30 minutos para titular la cantidad que necesita, y aumentarla si no cede el dolor. Si el dolor no disminuye significativamente, administrar ¼ más de la dosis para completar. Repetir evaluación cada 15 minutos hasta llegar a la dosis que le alivie. Para la frecuencia de administración, empezar cada 4 horas y disminuir el intervalo progresivamente si el dolor reaparece antes, pero si necesita analgesia cada 2 horas, pasar a perfusión IV continua de 0.025 a 0.04 mg/k/hora (debe ser monitorizado el paciente por potencial depresión respiratoria, íleo farmacológico), valore uso de laxantes.
- Valore añadir terapia combinada con AINES (ver dosificación en 8.5.1). Vigilar función renal con antiinflamatorios no esteroideos si se dan dosis altas, y no administrar de forma prolongada.

9.6 Terapias innovadoras

De las terapias que se mencionan a continuación se han demostrado grandes beneficios en pacientes, que, a pesar de la terapia convencional, presentan crisis vaso oclusivas recurrentes o refractarias a tratamiento con hidroxiurea o terapia transfusional.

9.6.1 Crizanlizumab

Crizanlizumab está indicado para la prevención de las crisis vaso-oclusivas (CVO) recurrentes en pacientes de 16 años o mayores con enfermedad de células falciformes.⁽¹⁹⁾ Puede darse como tratamiento adicional al tratamiento de hidroxiurea/hidroxycarbamida (HU/HC) o en el caso de que la HU/HC no resultara aconsejable o adecuada, puede darse también en monoterapia.⁽²⁰⁾

La dosis recomendada de crizanlizumab es de 5 mg/kg por perfusión intravenosa durante 30 minutos, administrada en la semana 0, semana 2, y después cada 4 semanas.⁽²⁰⁾

Si se administra por vía intravenosa, ayuda a reducir la frecuencia de las crisis de dolor. Los efectos secundarios pueden incluir náuseas, dolor en las articulaciones, dolor de espalda y fiebre.⁽²¹⁾

9.6.2 Polvo de L-glutamina por vía oral

Es un aminoácido indicado para reducir las complicaciones agudas de la anemia de células falciformes en pacientes adultos y pediátricos.⁽²²⁾

La dosis recomendada para adultos es:⁽²³⁾

- < 30 kg (<66 libras): 5 g PO BID¹
- 30-65 kg (66-143 libras): 10 g PO BID
- ≥ 65 kg (≥143 libras): 15 g PO BID

9.6.3 Voxelotor²

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó este medicamento para el tratamiento de la anemia de células falciformes para adultos y pacientes pediátricos mayores de 12 años.⁽²²⁾ Los efectos secundarios pueden incluir dolor de cabeza, náuseas, diarrea, fatiga, sarpullido y fiebre.⁽¹⁹⁾ Puede ser usado en combinación con hidroxiurea o como monoterapia.

La dosis recomendada para adultos es 1500 mg vía oral/día.⁽²³⁾

Modificaciones de dosis

- Insuficiencia renal Leve, moderada o grave: no se requiere ajuste de dosis.
- Enfermedad renal en etapa terminal: no estudiado.

Deterioro hepático

- Leve a moderada (Child-Pugh A o B): no se requiere ajuste de dosis.
- Grave (Child-Pugh C): Disminuya la dosis a 1000 mg VO cada día.

¹ PO BID: significa posología 2 (dosis o veces) por día

² **Nota:** este medicamento no cuenta en la actualidad con Registro Sanitario en República Dominicana, por no disponibilidad en el país. No obstante, al momento de la elaboración de este protocolo, estos medicamentos no cuentan con registro sanitario de la DIGEMAPS, por lo que no pueden ser prescritos ni comercializados en el país, hasta tanto se complete dicho trámite.

Interacciones farmacológicas que requieren modificación de la dosis

- Inhibidor potente de CYP3A4³ o fluconazol: Disminuya la dosis a 1000 mg VO cada día.
- Inductores de CYP3A4 moderados o potentes: aumentar la dosis a 2500 mg VO cada día.

9.6.4 Trasplante de médula ósea (TMO)

Los resultados de estos estudios indican que el trasplante no mieloablativo en pacientes adultos con ECF grave es seguro y tiene potencial curativo. Los pacientes con altos requerimientos de transfusión y complicaciones relacionadas a la enfermedad pueden lograr un quimerismo estable del donante; hematopoyesis derivada del donante y disminución de la utilización de la atención médica. ⁽¹⁴⁾

Las barreras aún por superar incluyen: enfermedad avanzada que impide el trasplante; toxicidades tempranas y tardías relacionadas con el acondicionamiento; enfermedad injerto contra hospedero; falta de donantes conexo; altas tasas de rechazo de injertos; y el uso a largo plazo de la inmunosupresión.

9.6.4.1 Indicaciones:⁴

- Pacientes con enfermedad de células falciformes con alto riesgo de morbilidad relacionada con la enfermedad o mortalidad definida por Accidente cerebrovascular
- Hipertensión pulmonar definida por el cateterismo cardíaco. ⁽¹⁰⁾
- Pacientes que requieren terapia transfusional a largo plazo para otras complicaciones relacionadas con las crisis falciformes. ⁽¹⁰⁾
- Pacientes con complicaciones potencialmente reversibles no mejorados con hidroxiurea. ⁽¹⁰⁾
- Crisis vaso-oclusiva y/o síndrome torácico agudo (≥ 3 ingreso hospitalario al año con dosis máxima tolerada de Hidroxiurea). ⁽¹⁰⁾
- Pacientes que no puedan recibir tratamiento transfusional debido a la aloinmunización o hiperhemólisis. ⁽¹⁰⁾

9.6.4.2 Criterios de inclusión

- Edad entre 18 y 65 años
- Disponibilidad de donante familiar totalmente emparejado con HLA o haplo-idéntico.
- Prueba de embarazo negativo dentro de los 7 días anteriores al inicio del acondicionamiento. ⁽²⁷⁾
- Puntuación ECOG (Grupo Oncológico Cooperativo del Este) ≤ 2 (ambulatorio y capaz de autocuidados, levantado más del 50% del tiempo despierto). ⁽²⁷⁾

³ Citocromo P450 3A4

⁴ **Nota:** El trasplante de donante alternativo tiene el potencial de mejorar o resolver las manifestaciones de la enfermedad en pacientes con ECF grave. Los riesgos relacionados con las complicaciones del trasplante deben equilibrarse con los beneficios derivados de un trasplante exitoso.

- Capacidad para comprender y firmar el consentimiento informado. ⁽²⁷⁾

9.7 Manejo de infecciones

Las personas con enfermedad de células falciformes tienen riesgo de infecciones graves, en particular debido a organismos encapsulados (neumococo, meningococo), el riesgo se encuentra asociado con el hipoesplenismo o asplenia. Los defectos en la activación del complemento también contribuyen al riesgo de morbilidad y mortalidad por sepsis, junto con isquemia localizada de intestino o hueso, permitiendo entrada de organismos entéricos en la circulación y predisposición de un individuo a la bacteriemia por Gram negativos y choque séptico/coagulación intravascular diseminada y osteomielitis. ⁽¹⁰⁾ Los dispositivos de acceso endovascular, cuando están presentes, aumentan aún más este riesgo. La sepsis sigue siendo una causa importante de mortalidad en adultos con ECF. ⁽¹⁵⁾

9.7.1 Para todos los pacientes con ECF que presenten fiebre superior a 38.5°C, la revisión exhaustiva debe incluir:

- Examen físico completo.
- Cultivos de sangre, orina y cualquier otro posible sitio de infección.
- Recuento sanguíneo completo con diferencial y reticulocitos.
- Radiografía de tórax en todos los pacientes con síntomas respiratorios.
- Se deben evaluar administrar antibióticos parenterales de amplio espectro para incluir cobertura para el neumococo, así como organismos Gram negativos como la salmonela. ⁽¹⁰⁾ La elección de antibióticos debe ser consistente con el asesoramiento microbiológico local. Si el enfoque de la infección es evidente, entonces la terapia antibiótica se puede dirigir adecuadamente. La cobertura de los organismos atípicos debe incluirse en aquellas personas con sospecha de síndrome torácico agudo). ⁽¹⁰⁾
- Se debe considerar un diagnóstico de malaria si los pacientes tienen antecedentes de viaje a una región endémica. ⁽¹⁰⁾
- Cuando los cultivos sanguíneos sean positivos para *Staphylococcus aureus* o salmonella, incluso en ausencia de signos focales, se debe considerar un diagnóstico de osteomielitis. ⁽¹⁰⁾

9.7.2 El paciente falcémico con fiebre deberá ser considerado para tratamiento hospitalario si presenta: ⁽¹⁰⁾

- Afectación del estado general o de los signos vitales. ⁽¹⁰⁾
- Temperatura $\geq 40^{\circ}\text{C}$. ⁽¹⁰⁾
- Episodio previo de sepsis (especialmente si *S. pneumoniae*).
- Esplenectomía (fundamentalmente realizada en los últimos 12 meses o en niños <5 años). ⁽¹⁰⁾
- Pacientes portadores de CVC. ⁽¹⁰⁾

- Disminución significativa (>2gr/dl) de la hemoglobina con respecto a su basal o menor a 5gr/dl. ⁽¹⁰⁾
- Leucocitos >30x/10⁹L o <5x/ μ L. ⁽¹⁰⁾
- Plaquetas <100x/ μ L (podría indicar el inicio de una complicación grave, como secuestro esplénico). ⁽¹⁰⁾

9.8 Soporte vitamínico

Vitamina D: 800 UI al día. Aumentar o disminuir dosis según controles de niveles cada 6-12 meses de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), y valorarlos del siguiente modo: ⁽⁸⁾

- Deficiencia: 25(OH)D <12 ng/ml–Insuficiencia: 25(OH)D entre 12 y 19 ng/ml– Nivel óptimo: >20 ng/ml. ⁽²⁷⁾

Ácido fólico: no es necesaria su administración sistemática, pero se debe recomendar una dieta variada rica en verdura y fruta fresca. Si se comprueba en los controles analíticos deficiencia en niveles séricos de folato, puede pautarse suplemento de ácido fólico (comprimidos de 5 mg/diario, 1 mes cada 3 meses). ⁽²⁷⁾

9.9 La enfermedad de células falciformes en la mujer en edad reproductiva

Las pacientes falcémicas que desean tener descendencia deberán tener en cuenta la necesidad de retirar de su terapia regular ciertos medicamentos que están contraindicados durante el embarazo, como la hidroxiurea, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y el tratamiento con quelación, también deben detenerse antes de la concepción. ⁽¹⁵⁾

Deberá considerar la detección de daños en órganos, incluida la proteinuria basal, la detección de ecocardiografía para la hipertensión pulmonar y la revisión oftalmológica. Se debe aconsejar a los pacientes varones que detengan la hidroxiurea durante al menos tres meses antes de la concepción. ⁽¹⁵⁾

9.9.1 Control de la natalidad

Anticonceptivos solo con progestágenos, son una buena opción en mujeres con ECF debido al menor riesgo de tromboembolismo en comparación con la anticoncepción hormonal combinada (CHC) y la posible reducción de los eventos dolorosos agudos. El sangrado vaginal aumentado es un efecto secundario conocido que puede afectar la aceptabilidad de la paciente.

Los anticonceptivos hormonales combinados tienen beneficios adicionales del patrón de sangrado predecible con reducción del flujo menstrual y el dolor. Existe un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (VTE) en las usuarias de CHC con un mayor riesgo relativo de aproximadamente 2 en comparación con las no usuarias, traduciendo a un bajo riesgo absoluto de alrededor de 9-10 eventos por cada 10.000 mujeres por año. ⁽¹⁵⁾

Al evaluar la seguridad de la anticoncepción hormonal combinada en mujeres con ECVF, debe tenerse en cuenta las condiciones médicas coexistentes que puedan contraindicar el uso

del método; Por ejemplo, la historia del accidente cerebrovascular es una contraindicación a la anticoncepción hormonal combinada.

9.9.2 Gestación

9.9.2.1 Analgesia

En el tratamiento analgésico el manejo es similar al realizado fuera de la gestación, pero respecto a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), se recomienda restringir su uso durante las semanas 12-28; puesto que su uso en el primer trimestre puede aumentar el riesgo de abortos y anomalías fetales. A partir de la semana 30 aumenta el riesgo de cierre prematuro de *ductus* arterioso. El tratamiento opioide durante la gestación puede originar síndrome de abstinencia en el neonato.

9.9.2.2 Transfusiones

La transfusión de glóbulos rojos empacados (GRE) disminuye la HbS circulante, reduce la eritropoyesis anormal y disminuye las alteraciones vasculares en la placenta mejorando la oxigenación en el feto. Debe individualizarse si se adopta un programa de transfusión/exanguinotransfusión profiláctica frente a la transfusión selectiva (en situaciones de complicaciones médicas u obstétricas).⁽⁷⁾

- Transfusión sistemática. La transfusión o eritroaféresis profiláctica para mantener una Hg 10-11 gr/dl con niveles de HbS $\leq 30\%$ puede beneficiar a las pacientes con factores de riesgo.⁽⁷⁾
- Se recomienda en mujeres con antecedentes de complicaciones obstétricas o fetales graves, con gestación gemelar o daño crónico de órganos. Iniciar en el tercer trimestre o antes si existe sintomatología que lo aconseje.⁽⁷⁾

9.9.2.3 Prevención de la trombosis

Deberá valorarse la profilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM) en gestantes hospitalizadas por problemas médicos agudos. El riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) está aumentado en 5 veces, con mayor riesgo de embolismo pulmonar (en contraste con trombosis venosa profunda en la gestación de mujeres sanas). La trombocitosis es un factor de riesgo, pero no está definido el papel del ácido acetil salicílico (AAS) u otros antiagregantes plaquetarios en su prevención.

9.9.2.4 Post Parto

Las mujeres embarazadas con ECF deben tener un plan de atención postnatal claro para garantizar una buena transición de la atención a los equipos de hematología y comunitarios. El mayor riesgo de crisis de dolor continúa en el período posnatal, al igual que el mayor riesgo de hipertensión arterial y trombosis.⁽¹⁵⁾

Las mujeres deben ser conscientes de estos riesgos y se debe administrar trombo profilaxis posparto apropiada considerando a la mujer falcémica como de riesgo intermedio y se

recomienda que todas reciban 7 y 10 días después del parto heparinas de bajo peso molecular.⁽¹⁵⁾

Además, recomienda que cualquier mujer que haya recibido heparinas de bajo peso molecular de forma prenatal, reciba seis semanas de trombo profilaxis posparto. No hay ninguna contraindicación a la lactancia materna. Las mujeres que estaban tomando hidroxiurea antes de la concepción no deben reanudarla hasta que dejen de amamantar.

10. CRITERIOS DE INGRESO

Se consideran criterios de ingreso:

- Crisis oclusiva que requiera de analgesia intravenosa e hidratación.⁽¹⁰⁾
- Evento cerebrovascular
- Crisis oclusiva arteria retiniana.⁽¹⁰⁾
- Síndrome torácico agudo
- Secuestro hepático o esplénico.⁽¹⁰⁾
- Crisis abdominal
- Colecistitis aguda
- Priapismo
- Reacciones transfusionales ocurridas en terapia ambulatoria.⁽¹⁰⁾
- Fiebre (+):
 - Temperatura 40°C
 - Leucocitos > 30 mil / μ L
 - Leucocitos < 5 mil / μ L
 - Trombocitopenia
 - Antecedentes de sepsis.⁽¹⁰⁾
 - Esplenectomía en los últimos 12 meses.⁽¹⁰⁾
 - Lactante < de 1 año y sin foco de fiebre.⁽¹⁰⁾
 - Paciente portador de catéter central.⁽¹⁰⁾
- Anemia sintomática con hemoglobina > de 2 gr/dl de hemoglobina basal o < 5 gr/dl.⁽¹⁰⁾
- Dificultad de acudir a control ambulatorio por riesgo socioeconómico.⁽¹⁰⁾

11. ORIENTACIÓN AL PACIENTE Y FAMILIA

Es importante que conozcan los **factores precipitantes de la vaso-oclusión**: la acidosis muscular, la deshidratación, las bajas temperaturas y las infecciones.

- **Educación: normas de higiene:** importancia de considerarlo no como un enfermo, sino intentando que lleve la vida lo más normal posible.
- Prestar atención a los otros miembros de la familia.
- **Viajes:** se puede indicar a los pacientes falcémicos que pueden viajar vuelos comerciales que son normalmente presurizados. Los viajes en aviones no presurizados en alturas

superiores a los 4.500 m pueden desencadenar crisis vaso-oclusivas. Se recomienda evitar las temperaturas frías, moverse regularmente y beber líquidos durante el viaje.

- **Nutricionales:** no se necesita ninguna dieta especial, pero debe ser variada y completa.
- Evitar bebidas con cafeína (café, cola) porque producen vasoconstricción.
- Es importante la ingesta de líquidos para evitar la deshidratación y dado que tienen menor capacidad de concentrar la orina.
- **Situaciones por las que deben consultar urgentemente con valoración hospitalaria:** fiebre mayor de 38,5° C, aumento de astenia y/o palidez (súbito desinterés por el medio externo, ver coloración de labios, lechos ungueales, palmas y plantas), dolor moderado o grave, síntomas respiratorios (dolor torácico, disnea), aumento importante del tamaño del bazo (se les debe enseñar a palparlo), distensión y dolor abdominal, síntomas o signos neurológicos aunque sean transitorios (debilidad en un lado del cuerpo, cambios bruscos en el habla, cefalea que no cede con analgesia), o priapismo de más de tres horas de evolución. Insistir en la relación fiebre-infección grave, pues aún hoy sigue siendo ésta una causa de mortalidad en la drepanocitosis durante la adultez. ⁽²⁷⁾
- **Prevención de complicaciones vaso-oclusivas:** en general, la mayoría de los episodios de dolor no tienen ningún factor precipitante, pero deben evitarse las situaciones que pueden favorecerlos, como el frío y calor extremos, por lo que deben protegerse, ir bien abrigados y evitar inmersiones en agua fría. El ejercicio intenso puede desencadenarlos, especialmente si no se está habituado.
- Se debe animar a realizar un ejercicio regular (pero no intenso), recordar la importancia de beber agua durante y parar al primer signo de fatiga.
- Evitar subir a alturas superiores a los 1.500-2.000 m.
- Es importante explicar el uso de los analgésicos (paracetamol, ibuprofeno e incluso codeína) y la necesidad de mantener la hidratación con la ingesta de líquidos abundantes cuando aparece el dolor.
- Es relevante reforzar la información por medio de folletos escritos.
- Educación en adolescentes y adultos jóvenes (en proceso de transición): Reforzar la autoestima: en esta época son frecuentes la rebeldía, la depresión y el rechazo de los cuidados y tratamientos. A ello se suman los problemas físicos, como el retraso puberal, la ictericia, cicatrices, problemas dentales, etc. Es importante fomentar su independencia y autocuidado. Mejorar el conocimiento de su enfermedad e invitar a que expresen sus miedos y dudas. ⁽¹⁰⁾
- Hábitos tóxicos: se debe incidir en la importancia de evitar el tabaco, el alcohol o las drogas, que pueden favorecer la vaso-oclusión.

11.1 Orientación sexual y reproductiva

El paciente falcémico tiene múltiples demandas insatisfechas en cuanto a su salud en general, la decisión de mantener una expectativa de su condición reproductiva debe ser fruto de una adecuada consejería genética, urológica y ginecológica, así como social. Es por ello se debe alentar a cada hombre y mujer a tener un plan de vida reproductiva.

Todas las mujeres en edad fértil y todos los hombres con ECF deben recibir asesoramiento anticonceptivo para prevenir el embarazo no deseado al menos como parte de la revisión anual.

Esta consejería deberá incluir datos sobre optimización de la salud antes de la concepción, cribado de parejas, suplementación con ácido fólico y en los sitios donde sea posible, sobre el diagnóstico prenatal.

Las pacientes falcémicas que desean tener descendencia deberán tener en cuenta la necesidad de retirar de su terapia regular ciertos medicamentos que están contraindicados durante el embarazo, como la hidroxiurea, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y el tratamiento con quelación, también deben detenerse antes de la concepción. ⁽¹⁵⁾

Deberá considerar la detección de daños en órganos, incluida la proteinuria basal, la detección de ecocardiografía para la hipertensión pulmonar y la revisión oftalmológica. Se debe aconsejar a los pacientes varones que detengan la hidroxiurea durante al menos tres meses antes de la concepción. ⁽¹⁵⁾

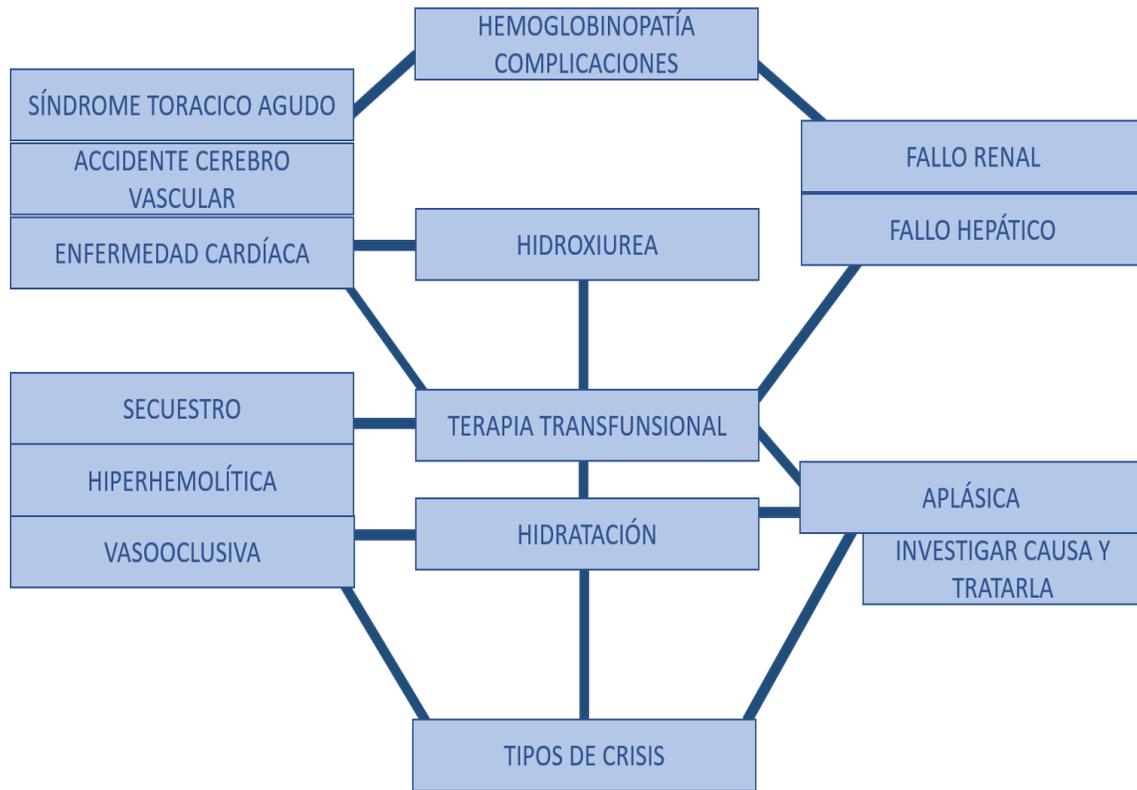
12. CRITERIOS DE EGRESO

Se consideran criterios de egreso:

- Resolución de crisis.
- Resolución de sepsis.
- Haber completado el esquema de transfusiones.
- Post operado: alta quirúrgica y ausencia de eventos falcémicos post operatorios.

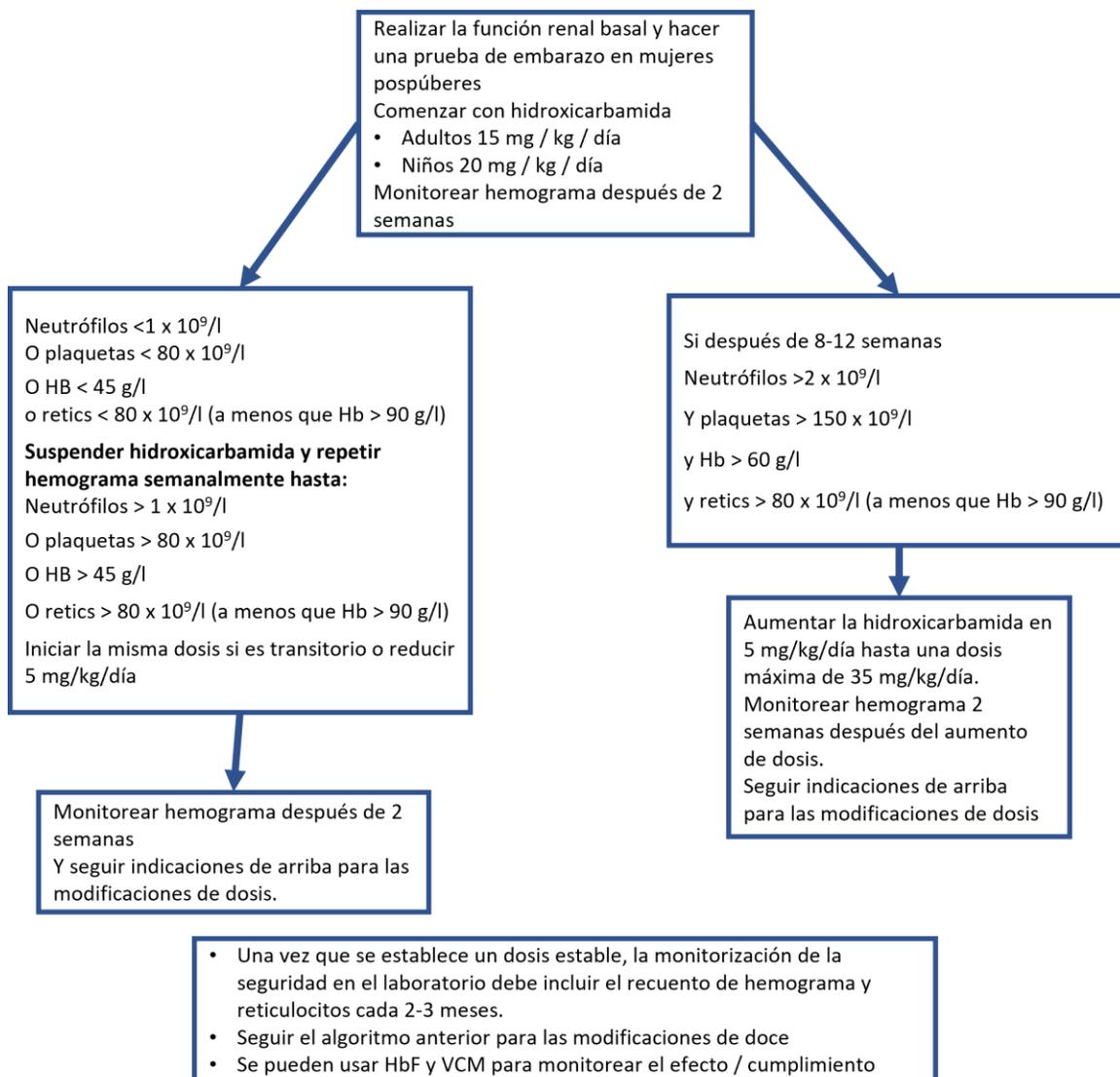
13. ALGORITMOS

13.1 Flujograma del manejo de la crisis falcémica



Fuente: Sociedad Dominicana de Hematología

13.2 Algoritmo de dosificación y monitoreo de hidroxycarbamida



Fuente: Qureshi A, Kaya B, Pancham S, et al. Guidelines for the use of hydroxycarbamide in children and adults with sickle cell disease: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol.* 2018;181(4):460-475 ⁽²⁶⁾

14. INDICADORES

Proceso de atención	Indicador
Diagnóstico	Porcentaje de pacientes a los cuales se les diagnosticó anemia falciforme a través del resultado positivo por los métodos de diagnóstico temprano establecidos en el presente protocolo, y diagnóstico más tardío ante cuadro clínico sugestivo de la enfermedad, pruebas de laboratorio para visualizar morfología del eritrocito, técnicas de estudio de hemoglobinopatías, electroforesis de hemoglobina de acuerdo al protocolo.
Tratamiento	Porcentaje de pacientes con anemia falciforme que reciben tratamiento para las complicaciones agudas y crónicas debido a la fisiopatología de la enfermedad, las cuales van desde: crisis vaso-oclusivas o dolorosas, dificultad respiratoria, fiebre, palidez, esplenomegalia, etc. de acuerdo a lo que estable este protocolo.

15. BIBLIOGRAFÍA

1. Arturo S, García M. Epidemiología de la drepanocitosis en países de América Latina y del Caribe. *Rev Cuba Hematol.* [Internet] 2020 [Citado 18 May 2021]; 36(2):e1112. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892020000200002
2. Bravo C, Cela E. Revisiones Anemia falciforme . Manejo en Atención Primaria. *Rev Pediatría Atención Primaria.* [Internet] 2007 [Citado 18 May 2021]; 9(36):649-668. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3666/366638698009.pdf>
3. Macharia AW, Mochamah G, Uyoga S, et al. The clinical epidemiology of sickle cell anemia In Africa. *Am J Hematol.* / PubMed.gov. [Internet] 2018 [Citado 24 May 2021]; 93(3):363-370. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29168218/>
4. Sundd P. Pathophysiology of Sickle cell disease. *Annu Rev Pathol.* / PubMed.gov. [Internet] 2019 [Citado 18 May 2021]; 14(24):263-292. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30332562/>
5. Wastnedge E, Waters D, Patel S, & cols. The global burden of sickle cell disease in children under five years of age: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Salud.* [Internet] 2018 [Citado 10 May 2023]; 8(2): 021103. Disponible en: <https://jogh.org/documents/issue201802/jogh-08-021103.pdf>
6. Organización Mundial De La Salud (OMS). Anemia falciforme, Informe de la secretaria. 59ª Asamblea Mundial De La Salud. A59/9. Organización Mundial de la Salud.int. [Internet] 2006. [Citado 18 May 2021]; 302 pgs. Disponible en: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA59-REC3/A59REC3_sp.pdf
7. Nieves R. *Protocolo Diagnóstico y Manejo de la Anemia Falciforme en Paciente Pediátrico.* [Internet] 2020. Disponible en: <https://repositorio.msp.gob.do/>
8. Inusa BPD, Hsu LL, Kohli N, et al. Sickle cell disease—genetics, pathophysiology, clinical presentation and treatment. *Int J Neonatal Screen.* / PubMed.gov. [Internet] 2019 [Citado 24 May 2021]; 5(2):20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33072979/>
9. Williams TN, Williams TN, Thein SL. Sickle cell anemia and its phenotypes. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* / PubMed.gov. [Internet] 2018 [Citado 18 may 2021]; 19:113-147. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29641911/>
10. Cela E, Ruiz A, Cervera Á. *Enfermedad de Células Falciformes. Guía de Práctica Clínica.* Madrid:SEHOP.ORG [Internet] 2019; p:1-250. [Citado 18 may 2021]. Disponible en: <http://www.sehop.org/wp-content/uploads/2019/03/Gu%C3%ADa-SEHOP-Falciforme-2019.pdf>
11. Purnell MC, Rayborn M. Novel hydration and nutritional strategies for sickle cell disease. *eJHaem.* [Internet] 2020 [Citado 18 May 2021]; 1(1):230-234. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9175917/>
12. Chou ST, Alsawas M, Fasano RM, et al. American society of hematology guidelines

- for sickle cell disease: Transfusion support. *Blood Adv.* [Internet] 2020 [Citado 18 May 2021]; 4(2):327-355. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31985807/>
13. Dirección Nacional de Banco de Sangre, Ministerio de Salud Pública RD. *Manual De Uso Clínico De Sangre Y Derivados.* [Internet] 2014 [Citado 24 May 2021]. p:1-135. Disponible en: <https://repositorio.msp.gob.do/handle/123456789/1555>
 14. Cannas G, Poutrel S, Thomas X. Hydroxycarbamine: From an old drug used in malignant hemopathies to a current standard in sickle cell disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* / PubMed.gov. [Internet] 2017 [Citado 18 may 2021]; 9(1):e2017015. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5333733/>
 15. Sickle Cell Society. Standards for the Clinical Care of Adults with Sickle Cell Disease in the UK, 2nd Ed. [Internet] 2018 [Citado 18 may 2021]. Disponible en: <https://www.sicklecellsociety.org/wp-content/uploads/2018/05/Standards-for-the-Clinical-Care-of-Adults-with-Sickle-Cell-in-the-UK-2018.pdf>
 16. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica. *Guía de Práctica Clínica Sobre Enfermedad de Células Falciformes Pediátricas.* [Internet] 2010 [Citado 24 May 2021]; p:1-96. Disponible en: http://www.neonatos.org/DOCUMENTOS/SEHOP_2010.pdf
 17. Brandow AM, Carroll CP, Creary S, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: Management of acute and chronic pain. *Blood Adv.* / PubMed.gov. [Internet] 2020 [Citado 18 may 2021]; 4(12):2656-2701. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32559294/>
 18. Bujedo BM, Santos SG, Azpiazu AU, López AO. Fisiopatología clínica en pacientes con enfermedad de células falciformes: la transición del dolor agudo al crónico. *Rev la Soc Esp del Dolor.* [Internet] 2020 [Citado 24 May 2021]; 27(4):257-268. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462020000400008&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 19. FDA. *Crizanlizumab. Highlights Of Prescribing Information.* [Internet] 2019 [Citado 24 May 2021]; p:1-10. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761128s000lbl.pdf
 20. *Ficha Técnica Crizanlizumab.* EMA. [Internet] 2014 [Citado 18 may 2021]; p:1-35. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adakveo-epar-product-information_es.pdf
 21. Mayo Clinic. [Internet]. USA: Mayo Clinic; 2020 Anemia de células falciformes - Diagnóstico y tratamiento. [Actualizado en 14 de abr 2021, Citado 24 May 2021]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/sickle-cell-anemia/diagnosis-treatment/drc-20355882>
 22. FDA. *L-Glutamine.* Highlights of prescribing information. Published [Internet] 2017 [Citado 24 May 2021]; p:1-8. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208587s000lbl.pdf

23. Medscape. [Internet] NY: Medscape;2014. Endari, NutreStore (glutamine) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more. Medscape Drugs & Diseases.[Actualizado en 14 de abr 2021, Citado 24 May 2021]. Disponible en: <https://reference.medscape.com/drug/endari-nutrestore-glutamine-999802#10>
24. FDA, Cder. *Voxelotor Highlights Of Prescribing Information*. [Internet] 2019 [Citado 24 May 2021]; p:1-15. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/213137s000lbl.pdf
25. Medscape. [Internet] NY: Medscape; 2014. Oxbryta (voxelotor) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more. Medscape Drugs & Diseases. [Actualizado en 14 de abr 2021, Citado 24 May 2021]. Disponible en: <https://reference.medscape.com/drug/oxbryta-voxelotor-1000320>
26. Qureshi A, Kaya B, Pancham S, et al. Guidelines for the use of hydroxycarbamide in children and adults with sickle cell disease: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol*. [Internet] 2018 [Citado 24 May 2021];181(4):460-475. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29732531/>
27. Sociedad Vasco-Navarra de Pediatría/Web side. Protocolo de drepanocitosis. [Actualizado en 04 de jun 2016; Citado 24 May 2021]. Disponible en: <http://svnp.es/web/es/pediatras/documentos-de-pediatria/protocolo-de-drepanocitosis>
28. [Madero-López L, Muñoz Villa A. Hematología y oncología pediátrica. 3a ed. Madrid: Ergon; 2008.](#)



Av. Héctor Homero Hernández V., Esq. Av. Tiradentes,
Ensanche La Fe, Santo Domingo, D.N. C.P.10514
Teléfono: (809) 541-3121
www.msp.gob.do
RNC. 401-00739-8

SANTO DOMINGO REPÚBLICA DOMINICANA

