

UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA
CARRERA DE MEDICINA Y CIRUGÍA

*Tesis para optar por el grado académico de
Licenciatura en Medicina y Cirugía*

**MORTALIDAD Y CARGA DE
ENFERMEDAD POR
HEMOGLOBINOPATÍAS Y ANEMIAS
HEMOLÍTICAS EN COSTA RICA, AÑOS
1990-2017**

YENEDITH DÍAZ QUIRÓS

Mayo, 2020

TABLA DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE TABLAS.....	v
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	vi
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES.....	vii
AGRADECIMIENTOS.....	ix
DEDICATORIA.....	x
RESUMEN.....	xi
CAPÍTULO I. PROBLEMA DE LA INVESTIGACIÓN	12
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	13
1.1.1 Antecedentes del problema.....	13
1.1.2 Delimitación del problema	19
1.1.3 Justificación	20
1.2 REDACCIÓN DEL PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	21
1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	22
1.3.1 Objetivo general	22
1.3.2 Objetivos específicos.....	22
1.4 ALCANCES Y LIMITACIONES	23
CAPITULO II. MARCO TEORICO	24
2.1 CONTEXTO HISTÓRICO.....	25
2.1.1 Historia de las hemoglobinopatías y anemias hemolíticas	25
2.2 CONCEPTO TEÓRICO-CONCEPTUAL	27
2.2.1 Mortalidad	27
2.2.2 Carga de enfermedad.....	28
2.3 ESTRUCTURA DE LA HEMOGLOBINA.....	29
2.4 HEMOGLOBINOPATÍAS.....	30
2.4.1 Clasificación de las hemoglobinopatías	31
2.4.2 Tamizaje neonatal.....	31
2.4.3 Consejo genético.....	32
2.5 TALASEMIAS	33
2.5.1 Epidemiología.....	33

2.5.2	Genética	33
2.5.3	Fisiopatología	34
2.5.4	Manifestaciones clínicas.....	35
2.5.5	Complicaciones	35
2.5.6	Diagnóstico.....	37
2.5.7	Manejo terapéutico	38
2.6	HEMOGLOBINOPATÍA S	43
2.6.1	Epidemiología.....	44
2.6.2	Fisiopatología	44
2.6.3	Aspectos genéticos	45
2.6.4	Clínica.....	46
2.6.5	Diagnóstico.....	48
2.6.6	Tratamiento.....	48
2.6.7	Complicaciones:	50
2.7	DÉFICIT DE GLUCOSA 6 FOSFATO DESHIDROGENASA	51
2.7.1	Epidemiología.....	51
2.7.2	Fisiopatología	52
2.7.3	Aspectos genéticos	53
2.7.4	Manifestaciones clínicas.....	54
2.7.5	Complicaciones	56
2.7.6	Diagnóstico.....	56
2.7.7	Tratamiento de las crisis	57
2.7.8	Complicaciones	58
2.8	Otras hemoglobinopatías y anemias hemolíticas	58
CAPITULO III. MARCO METODOLOGICO		60
3.1	ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN	61
3.2	TIPO DE INVESTIGACIÓN	62
3.3	UNIDADES DE ANÁLISIS Y OBJETOS DE ESTUDIOS	63
3.3.1	Población	63
3.3.2	Muestra	63
3.3.3	Criterios de inclusión y exclusión	63
3.4	INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	65

3.5	DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	66
3.6	OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.....	67
3.7	PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	70
3.8	ORGANIZACIÓN DE LOS DATOS.....	71
3.9	ANÁLISIS DE DATOS.....	72
CAPITULO IV. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS		73
CAPITULO V. DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS		96
CAPITULO VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....		108
6.1	CONCLUSIONES	109
6.2	RECOMENDACIONES.....	110
BIBLIOGRAFÍA		111

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N° 1 Valores normales de hemoglobina según la edad	30
Tabla N° 2. criterios de inclusión y exclusión.	64
Tabla N° 3. Operacionalización de las variables	67

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura N° 1. Tasas de mortalidad por cada 100.000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en menores de 5 años, Costa Rica, años 1990-2017.	74
Figura N° 2. Tasas de mortalidad por cada 100.000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en el grupo etario de 5-14 años, Costa Rica, años 1990-2017.....	75
Figura N° 3. Tasas de mortalidad por cada 100.000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en el grupo etario de 15-49 años, Costa Rica, años 1990-2017.....	76
Figura N° 4. Tasas de mortalidad por cada 100.000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en el grupo etario de 50-69 años, Costa Rica, años 1990-2017.....	77
Figura N° 5. Tasas de mortalidad por cada 100.000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en mayores de 70 años, Costa Rica, años 1990-2017.	78
Figura N° 6. Tasas de AVD por cada 100.000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en menores de 5 años, Costa Rica, años 1990-2017	79
Figura N° 7. Tasas de AVD por cada 100.000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en el grupo etario de 5-14 años, Costa Rica, años 1990-2017	80
Figura N° 8. Tasas de AVD por cada 100.000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en el grupo etario de 15-49 años, Costa Rica, años 1990-2017	81
Figura N° 9. Tasas de AVD por cada 100.000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en el grupo etario de 50-69 años, años 1990-2017.....	82
Figura N° 10. Tasas de AVD por cada 100.000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en mayores de 70 años, Costa Rica, años 1990-2017	83
Figura N° 11. Tasas de AVP por cada 100.000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en menores de 5 años, Costa Rica, años 1990-2017.	84

Figura N° 12. Tasas de AVP por cada 100.000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en el grupo etario de 5-14 años, Costa Rica, años 1990-2017	85
Figura N° 13. Tasas de AVP por cada 100.000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en el grupo etario de 15-49 años, Costa Rica, años 1990-2017.....	86
Figura N° 14. Tasas de AVP por cada 100.000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en el grupo etario de 50-69 años, Costa Rica, años 1990-2017	87
Figura N° 15. Tasas de AVP por cada 100.000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en mayores de 70 años, Costa Rica, años 1990-2017.	88
Figura N° 16. Tasas de AVADs por cada 100.000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en menores de 5 años, Costa Rica, años 1990-2017.	89
Figura N° 17. Tasas de AVADs por cada 100.000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en el grupo etario de 5-14 años, Costa Rica, años 1990-2017.	90
Figura N° 18. Tasas de AVADs por cada 100.000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en el grupo etario de 15-49 años, Costa Rica, años 1990-2017	91
Figura N° 19. Tasas de AVADs por cada 100.000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas por grupo etario de 50-69 años, Costa Rica, años 1990-2017.	93
Figura N° 20. Tasas de AVADs por cada 100.000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en mayores de 70 años, Costa Rica, años 1990-2017.	95
Figura N° 21. Tasas de mortalidad por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en Costa Rica, Panamá, Cuba, Colombia en el año 2017.....	101
Figura N° 22. Tasas de AVADs por cada 100.000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en Costa Rica, Panamá, Cuba, Colombia en el año 2017.	105

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración N°. 1 Ruta metabólica de G6PDH y su mecanismo de compensación oxidativa del eritrocito.....	53
Ilustración N°. 2. Fármacos con efecto oxidante que pueden provocar crisis hemolítica en DG6PDH.	55

AGRADECIMIENTOS

Agradezco primero a Dios por estar siempre presente en cada una de las etapas de mi vida y por permitirme cumplir una más de mis metas.

A mi familia por estar conmigo y apoyarme siempre en todo lo que me propongo y agradezco principalmente a mi mamá Roxana Quirós Arce porque darne toda su ayuda económica, así como su amor y comprensión en todo el proceso.

A los docentes y a mis compañeros porque fueron parte importante en todo mi proceso de formación y marcaron mi paso por la Universidad.

Y por último, agradezco a mi tutor el Dr. Christian Valverde por todo su tiempo, paciencia y apoyo en la realización de este trabajo.

RESUMEN

Introducción. Las hemoglobinopatías y anemias hemolíticas son las enfermedades monogénicas más frecuentes en el mundo, estas presentan prevalencias y una distribución geográfica muy variable. Hoy en día, gracias al aumento de la migración, tanto en Costa Rica como en el resto del mundo, estas enfermedades se consideran un problema de salud pública y es de suma importancia tener conocimiento, tanto de sus manifestaciones clínicas, como de su comportamiento en cuanto mortalidad y carga de enfermedad. **Objetivo General.** Determinar la mortalidad y carga de la enfermedad por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en Costa Rica en el período de 1990-2017. **Metodología.** En la investigación se procede a tomar datos de las hemoglobinopatías y anemias hemolíticas de la base de datos del Instituto de Métricas en Salud (IME). Se analizan tasas de incidencia, prevalencia, mortalidad y carga de enfermedad, expresadas por cada 100.000 habitantes. **Resultados.** Se analiza la mortalidad por sexo y grupos etarios donde se demuestra que los cinco grupos han tenido una tendencia a la disminución, así como el predominio del sexo masculino. Se analizan datos de AVD, AVP, AVADs por sexo y grupo etario, mostrando una disminución durante el período en todos los grupos, así como una mayor carga de enfermedad en el sexo femenino. **Discusión.** Todas las variables en estudio presentan tendencia a la disminución, mismo comportamiento que se observa en los países comparado, Panamá, Cuba y Colombia. **Conclusiones.** A partir de los datos obtenidos se deduce que la mortalidad, AVD, AVP y AVADs presentan las tasas más bajas en el año 2017. La población mayormente afectada para mortalidad es la masculina mayor de 70 años y para la carga de enfermedad es la femenina del mismo grupo etario. **Palabras claves.** Hemoglobinopatía, anemia hemolítica, Mortalidad, Carga de enfermedad, Costa Rica.

ABSTRACT

Introduction. Hemoglobinopathies and hemolytic anemia are the monogenic diseases more frequent in the world. These present prevalences and a very variable geographic distribution. Today, thanks to the increased migration, both in Costa Rica and in the rest of the world, these diseases are considered a big public health issue, and it's very important to have knowledge, both in its clinical manifestations and in its behavior in terms of mortality and burden of disease. **General Objective.** To determine the mortality and disease burden of hemoglobinopathies and hemolytic anemias in Costa Rica in the period 1990-2017. **Methodology.** The investigation proceeds to take the data of hemoglobinopathies and hemolytic anemias from the database of the Institute of Health Metrics (IHME). Incidence, prevalence, mortality and burden of disease rates are analyzed, expressed per 100.000 inhabitants. **Results.** It analyzes mortality by sex and age groups showing that the five groups have tended to decline, as well as male predominance. Data on YLDs, YLLs and DALYs by sex and age groups are analyzed, showing a decrease during the period in all groups, as well as a higher disease burden in the female sex. **Discussion.** All variables under study are prone to decline, the same behavior observed in the countries compared, Panama, Cuba and Colombia. **Conclusions.** From the data that were obtained it can be deduced that mortality, YLDs, YLLs and DALYs have the lowest rates in 2017. The population most affected for mortality is male over 70 years of age and for the disease burden is the female of the same age group. **Keywords.** Hemoglobinopathies, hemolytic anemia, mortality, Disease Burden, Costa Rica.

CAPÍTULO I

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1.1 Antecedentes del problema

Las hemoglobinopatías son mutaciones genéticas en las cadenas de globina y las anemias hemolíticas son patologías que pueden ser congénitas o adquiridas, estas enfermedades según datos de la OMS representan un problema sanitario en el 71% de los países del mundo, siendo el 89% problemas desde el nacimiento.

Por año nacen alrededor de 330 000 niños con alguna alteración en los genes de la hemoglobina, de las cuáles un 83% corresponde a drepanocitosis y 17% a talasemias, causando cerca de un 3.4% del total de defunciones en niños menores de 5 años. ⁽¹⁾

Estas alteraciones genéticas presentan una distribución geográfica característica. Las β -talasemias se encuentran con mayor frecuencia en el Mediterráneo, Oriente Medio y Asia. Las α -talasemias en áreas de Asia Sudoriental y la anemia drepanocítica en el continente africano. Sin embargo, esta distribución ha ido cambiando con los años producto de las migraciones y actualmente se puede ver un aumento de casos en zonas no endémicas. ⁽²⁾

A nivel mundial el país con mayor prevalencia de estas causas es Angola con un 44.46% de la población afectada, sin embargo, el que presenta mayor mortalidad es Ghana con un 0.91% del total de muertes, así mismo la menor prevalencia se encuentra en Japón con 7.84% de afectados y el país con menor mortalidad es Ucrania con 0.026% del total. ⁽³⁾

Un estudio realizado en África demostró que cerca del 21.5% de los participantes provenientes de distintos países de este continente, presentaron alguna anomalía en la hemoglobina. La

hemoglobinopatía S o drepanocitosis fue la más frecuente, con una prevalencia del 17.6%, seguido del déficit de G6PD con 15.2% y el porcentaje para hemoglobinopatía C fue de 3.9%.

Solamente la drepanocitosis presenta una mortalidad del 5% en niños menores de 5 años en el continente africano, más del 9% en África Occidental y hasta un 16% en países de la subregión. A pesar de que no existen datos certeros sobre la supervivencia y la carga de la enfermedad en este continente, se sabe que aproximadamente la mitad de los pacientes con este tipo de anemia mueren antes de los 5 años. ⁽⁴⁾

En otros países del continente africano, como Egipto, según los datos estadísticos, alrededor de 1000 por cada 1.5 millones de niños nacen con alguna talasemia y más del 9% serán portadores del gen. Según un estudio retrospectivo realizado en este país a lo largo de 10 años, la tasa de mortalidad por esta hemoglobinopatía ronda el 1.5% y las tasas de supervivencia son del 80% a los 5 años y de 20% a los 20 años. ⁽⁵⁾

Mientras que en países europeos como Italia y Grecia la prevalencia de talasemias es del 10%, alcanzando hasta el 30% en áreas como Sicilia y algunas islas griegas.

En España la frecuencia de β -talasemia es muy baja en general, según estudios la prevalencia promedio es de 0.4%, es decir existe 1 paciente con talasemia por cada 250 habitantes. Sin embargo, hay regiones donde la prevalencia aumenta considerablemente, como lo es la isla de Menorca donde la prevalencia alcanza el 2,6-7%.

Además, en España se han realizado estudios, donde se le aplica métodos moleculares en el ADN de la sangre del cordón umbilical para determinar la presencia de α -talasemias, y se ha encontrado una prevalencia de 1.25-2.2%; es decir de 3 a 6 pacientes con la alteración por cada

250 habitantes. En países asiáticos como Tailandia y Malasia, cerca del 20% de la población presenta el gen para α -talasemia o β -talasemia. ^{(6) (7)}

En América la prevalencia para hemoglobinopatía S es de 0.16/1000 habitantes y para la hemoglobinopatía C es de 0.1/1000 habitantes. La supervivencia por estas patologías en el continente americano ha ido en aumento. En Estados Unidos para el año 1973 se estimaba una supervivencia media de 14.2 años, para el año 1994 la supervivencia era de 42 años en hombres y 48 años en mujeres, y en el 2004 las estimaciones eran de 53 años, actualmente se puede esperar que los pacientes con estas enfermedades alcancen los 60 años. En otros países como Jamaica, la supervivencia para el año 2001 era 53 años para hombres y 58.5 años para las mujeres.

Según estudios realizados en Jamaica el 10% de los pacientes fallece; pesar de tener experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, agregando también la ausencia de paludismo. Se demuestra también que la mayor mortalidad se presenta entre los primeros 6 y 12 meses de vida. ⁽⁸⁾

En Cuba, un estudio observacional analítico, en una población de 633 personas, en el período de 1973 al 2009, con una muestra de 411 pacientes diagnosticados de drepanocitosis, demuestra que la asistencia a consulta y el número de hospitalizaciones por años fueron de 3.1 y 1.7 respectivamente y las edades donde se presentó mayores complicaciones fueron entre los 2-8 años y mayores de 60 años.

Además, se encuentra que, de 411 pacientes con diagnóstico de drepanocitosis, 51 fallecieron, lo que corresponde a 12.4% y las causas principales de muerte fueron las complicaciones

hepáticas (19.6%), seguido del accidente cerebral encefálico (17.6%) y las complicaciones cardíacas (13.7%).⁽⁹⁾

En este país, desde el año 1974 se crea un taller para establecer y proyectar un programa de prevención nacional contra la drepanocitosis y a partir de 1990 se crea una consulta exclusivamente para hemoglobinopatías, donde se atiende a los pacientes cada 3 meses en los primeros años de vida. Además, se brinda consejo genético y orientación vocacional para padres y familiares.⁽¹⁰⁾

En Panamá, en el año 2005 se realiza un estudio con electroforesis de hemoglobina en sangre de 292 neonatos, atendidos en el Hospital del Niño, reportando 5.5% de hemoglobinas anormales, con una mayor frecuencia de la hemoglobina S.

Posteriormente, en el año 2009 se realiza un estudio de incidencias de hemoglobinopatías en los neonatos tamizados, y se encuentra que, de 8.620 menores, el 6.8% presentaba alguna hemoglobinopatía, principalmente la hemoglobinopatía S que representaba el 5.4%. El estudio concluye integrando estas patologías a los problemas de salud pública de dicho país.⁽¹¹⁾

Entre marzo del 2016 y junio del 2017, en Nicaragua se realiza un estudio transversal en 30 pacientes que presentaban microcitosis e hipocromía sin respuesta al tratamiento con hierro, se encuentra que 20 pacientes, es decir el 67% presentan una β -talasemia menor.⁽¹²⁾

En Costa Rica, el primer caso de anemia hemolítica que se conoce fue en 1941, se trata de un niño puertorriqueño con drepanocitosis, posteriormente en 1945, se presenta el caso de una mujer de 26 años con datos de talasemia.

Sin embargo, los primeros estudios que se realizan son hasta el año 1966, en la provincia de Guanacaste, donde se encuentra que el 7.5% de los participantes da positivo a la prueba para drepanocitosis. Posteriormente en 1980 se crea el Centro de Investigación en Hemoglobinas Anormales y Trastornos Afines (CIHATA) en la Universidad de Costa Rica, proporcionando gran cantidad de información sobre distintos cambios en las hemoglobinas y aparece la idea de dar un enfoque multidisciplinario a los pacientes con estas enfermedades, a partir de esto se crea la Cátedra de Hematología y el Servicio de Hematología del Hospital San Juan de Dios.

A partir del 2005, se inicia con el programa de tamizaje neonatal, para la detección de hemoglobinas anormales. El cuál tiene una cobertura del 99% de recién nacidos en el país, por lo que permite extrapolar los resultados.

Gracias a la implementación del tamizaje, se realiza un estudio donde se analizan 70 943 muestras de sangre, recogidas en el período de octubre 2005 a octubre 2006, donde se demostró 897 casos, es decir 1 de cada 79 recién nacidos presenta una anomalía de la hemoglobina. También es de utilidad para comprobar que la hemoglobinopatía S es la más frecuente, con un total de 776 casos, seguida de la Hemoglobinopatía C con 53 casos.

Otro aporte que logra el tamizaje de neonatos es que permite hacer una distribución geográfica de casos y se observa que la mayor prevalencia para alteraciones de la hemoglobina S se presenta en la provincia de San José con un 27.3%, seguida de Guanacaste con 18.8% y Limón con 16.5%. Pero la distribución cambia para hemoglobinopatía C y la provincia que presenta mayor número de casos es Limón con un 34.1%. ⁽¹³⁾

Según el censo nacional de población y vivienda, 2011 del INEC, en Costa Rica el 1.01% de toda la población es afrodescendiente. En el último estudio de hemoglobinas anormales realizado en el país se concluye que el 1.26% de la población tiene alguna anomalía en las hemoglobinas, asimismo se observa que las α -talasemias coexisten hasta en un 30% de los pacientes africanos con síndrome drepanocítico. ⁽¹⁴⁾

En el 2006 se evidencia una prevalencia global en Costa Rica de β -talasemias del 0.25%, según un estudio realizado con una muestra de 12 000 niños de una población escolar representativa en todo el país, este estudio recolectó datos que informan que 0.70% eran niños de raza negroides de Guanacaste y el 0.4% niños de raza negra de Limón, ⁽¹⁵⁾

1.1.2 Delimitación del problema

La siguiente investigación describe datos recolectados sobre la mortalidad y la carga de enfermedad por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en hombres y mujeres, de todas las edades, todas las etnias, toda escolaridad y toda condición socioeconómica, en Costa Rica, en el período de 1990-2017.

1.1.3 Justificación

Las hemoglobinopatías y anemias hemolíticas son alteraciones genéticas o adquiridas de las moléculas de hemoglobina, estas pueden ser de forma cualitativa o cuantitativa. Siendo las talasemias y la anemia falciforme las formas más frecuentes. Este tipo de patologías presentan múltiples complicaciones, y sin un tratamiento adecuado y oportuno puede comprometer la vida de las personas.

La hemoglobina es una de las proteínas más estudiadas desde el siglo XIX, sin embargo, hoy en día han aparecido sorprendentes hallazgos en la morfología de esta molécula y de sus interacciones, lo que es un reto para la medicina moderna.

Por esta razón el estudio de estas enfermedades tiene gran importancia clínica, genética y antropológica; además, su estudio ha llevado a grandes avances en la biología molecular, logrando detectar más de 900 variantes en la hemoglobina, y siendo de mucha utilidad en el estudio de otras enfermedades.

Actualmente, tanto en Costa Rica como en el resto del mundo se ha observado un aumento notable de las alteraciones de la hemoglobina, esto se puede deber a la migración y al aumento de la población que se ha ido dando a través de los años, por lo que se considera un problema de salud pública, y es de suma importancia tener conocimiento y analizar su comportamiento en cuanto a mortalidad y carga de enfermedad a lo largo de los años en Costa Rica.

1.2 REDACCIÓN DEL PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Las hemoglobinopatías y anemias hemolíticas son patologías que han aumentado su incidencia y prevalencia a lo largo del tiempo, por lo que se ha empezado a considerar un problema de salud pública en muchos lugares del mundo. Por esta razón se plantea la siguiente pregunta de investigación. ¿Cuál es la mortalidad y la carga de la enfermedad por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en Costa Rica, años 1990-2017?

1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.3.1 Objetivo general

Determinar la mortalidad y la carga de la enfermedad por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en Costa Rica durante los años 1990 al 2017.

1.3.2 Objetivos específicos

Analizar la mortalidad por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas según sexo y grupo etario en Costa Rica en el período de 1990 al 2017.

Describir el número de años vividos asociados a discapacidad por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas según sexo y grupo etario en Costa Rica, 1990-2017.

Describir el número de años de vida perdidos atribuibles a las hemoglobinopatías y anemias hemolíticas según sexo y grupo etario en Costa Rica, 1990-2017.

Determinar el número de años perdidos ajustados por discapacidad debido a hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, según sexo y grupo etario en Costa Rica en el período de 1990-2017.

1.4 ALCANCES Y LIMITACIONES

1.4.1 Alcances de la investigación

- La investigación permitió realizar una recolección de datos a partir del GBD, con la misma se logró describir el comportamiento de diversos indicadores que muestran la mortalidad y la carga de enfermedad, así como los AVD, AVP y AVADs; demostrando como ambas variables han presentado una tendencia a la disminución y como el sexo masculino es el que presenta mayor mortalidad y el sexo femenino mayor carga de enfermedad.

1.4.2 Limitaciones de la investigación

- Ausencia de información sobre la realización de estudios epidemiológicos sobre hemoglobinopatías y anemias hemolíticas.

CAPITULO II
MARCO TEORICO

2.1 CONTEXTO HISTÓRICO

2.1.1 Historia de las hemoglobinopatías y anemias hemolíticas

Las enfermedades hematológicas en Costa Rica se empiezan a dar a partir de la mezcla de caracteres genéticos autóctonos aportados por la población indígena, por el español conquistador y colonizador, así como por los inmigrantes que posteriormente aparecieron. El entrecruzamiento de estas poblaciones es lo que ha provocado el desarrollo de distintos trastornos genéticos, incluyendo las hemoglobinopatías y trastornos afines. ⁽¹⁶⁾

En el año 1849, la hemoglobina se convirtió en la primera proteína en ser cristalizada y a la primera que se le otorgó una función fisiológica específica, además, de ser de las primeras proteínas en tener el peso molecular calculado de manera correcta. En 1958 se logró sintetizar in vitro la proteína de hemoglobina, siendo de utilidad para comprobar que el mecanismo de síntesis proteica en eucariotas es similar a la de *Escherichia Coli*. El ARN mensajero de las globinas fue el primero en aislarse y en tener una secuencia nucleótida determinada.

La primera vez que se sugiere el concepto de destrucción prematura de eritrocitos es en 1871 por parte de Vanlair y Masius. Ellos lograron describir la presencia de glóbulos rojos esféricos, que denominaron microcitos. Postularon dos mecanismos para la aparición de la ictericia, uno de origen hepático y otro de origen sanguíneo, sin embargo, en ese momento no se le da importancia a su descubrimiento.

En 1898, Hayem muestra que la ictericia asociada a la destrucción eritrocitaria es diferente a la relacionada con procesos hepáticos y la describe como “ictericia esplenomegálica infecciosa

crónica”. En 1900, Minkowski asocia la anemia con la urobilinuria y la esplenomegalia, por lo que postula que la destrucción de los eritrocitos es atribuible a lesiones en el bazo.

A inicios del siglo XX, Chauffard describe la prueba de fragilidad osmótica, lo que permite observar que los glóbulos rojos de algunos pacientes con ictericia hemolizan en soluciones salinas hipotónicas, a diferencia de los glóbulos rojos de personas sanas.

En 1960 se establece la estructura de la hemoglobina, guiando hacia el descubrimiento de que la anemia de células falciformes es causada por el reemplazo de uno de los 287 residuos de aminoácidos, a partir de este hallazgo se crean indicios de que una mutación puntual en un gen estructural puede causar una modificación de aminoácidos en la proteína generando enfermedad. ⁽¹⁷⁾ ⁽¹⁸⁾

En Costa Rica el primer caso que se observó fue en el año 1941, donde los médicos Sáenz Herrera y Álvarez Iraeta, observaron un caso de “drepanocitemia” en un niño puertorriqueño. Pero no fue hasta 1945 que la revista médica de Costa Rica realizó la primera publicación sobre un caso de hemoglobina anormal, observado por los médicos Aguilar y Piedra.

A partir de estos hallazgos, se realizan distintas investigaciones sobre la causa y tratamiento de estas enfermedades y para el año en 1981 se realiza el primer trasplante de progenitores hematopoyéticos dando muy buenos resultados, por lo que en los años ochenta y noventa se desarrolla el uso de esta terapia en el tratamiento de las talasemias mayores por parte del grupo de Pesaro, en estos estudios se observa que los pacientes tienen distintos tipos de factores que predicen el éxito del trasplante. ⁽¹⁹⁾

2.2 CONCEPTO TEÓRICO-CONCEPTUAL

2.2.1 MORTALIDAD

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la mortalidad es un indicador que define el número de defunciones por lugar, tiempo y causa. Este es parte fundamental en el estudio demográfico de una población y de gran utilidad para efectuar un análisis de la situación de salud.

Su importancia radica en la producción de conocimientos sobre su relación con múltiples aspectos, como investigaciones con distintos abordajes teórico-metodológicos, los cuáles son útiles para determinar los resultados en procesos salud-enfermedad-atención. Por lo tanto, el conocimiento de la mortalidad en la población es sustancial para evaluar los programas de salud y definir nuevas estrategias. ⁽²⁰⁾

Los indicadores de la mortalidad van dirigidos generalmente a las dimensiones: tiempo, lugar y persona y dentro de estos, se encuentran; mortalidad general y mortalidad específica, tasas ajustadas, mortalidad proporcional, tasa de letalidad, probabilidades de morir, esperanza de vida, mortalidad atribuible, variación geográfica y evolución temporal

La mortalidad se puede clasificar como: a) mortalidad general y b) mortalidad específica. Es posible calcularla mediante las siguientes fórmulas: ⁽²¹⁾

$$\text{tasa de mortalidad general} = \frac{\text{número de muertes en el período } t}{\text{población total promedio en el período } t} \times 10n$$

$$\text{mortalidad específica} = \frac{\text{total de muertes en un grupo de edad y sexo específico en un período dado}}{\text{población total estimada en el mismo grupo de edad y sexo en el mismo período.}} \times 10n$$

2.2.2 CARGA DE ENFERMEDAD

La medida de la carga de la enfermedad es la mejor forma para cuantificar el impacto que tiene la enfermedad a nivel global, tomando en cuenta la morbilidad, mortalidad y letalidad; pero además, los estados de alteración de salud como lo es la discapacidad. Asimismo, permite medir el coste-efectividad de las intervenciones en salud.

Para lograr una comparación apropiada de las enfermedades y sus factores de riesgo, se crean diversos indicadores relacionados con la carga de la enfermedad, entre estos están: ⁽²²⁾ ⁽²³⁾

- Años de vida perdidos (AVP o YLL, siglas en inglés): hace referencia al tiempo de vida que se pierde producto de una muerte prematura. Se calcula en base a la esperanza de vida que tenía la persona al momento de su muerte.
- Años vividos con discapacidad (AVD o YLD, siglas en inglés): este indicador permite calcular los años de vida saludable que se pierden por vivir en un estado de salud menos perfecto. Es decir, miden el impacto que tiene la discapacidad en el funcionamiento que tiene la persona, sin importar cual sea su entorno social.
- Años de vida ajustados por discapacidad (AVAD, DALY o AVISA): este es el principal y más importante indicador de la carga de enfermedad y se puede definir como un año de vida saludable perdido por muerte prematura y/o discapacidad.

Se calcula mediante la suma de los AVP más AVD y tienen como ventajas que se logra medir en un solo valor, tanto la mortalidad como la morbilidad, además de incorporar la medición de problemas de salud no fatales y medir la carga de la enfermedad y lesiones en unidad para ser utilizadas en evaluaciones costo-efectividad de intervenciones.

2.3 Estructura de la hemoglobina

La hemoglobina (Hb) es una proteína globular presente en los hematíes, encargada del transporte de oxígeno a los tejidos. Estructuralmente está formada por 2 cadenas α y 2 cadenas β , las cuáles pueden ser δ , o γ ; como estructura primaria.

La estructura secundaria contiene 8 segmentos helicoidales, estos son rígidos y lineales y son designados con las letras de la A a la H. El hierro del hem forma puentes covalentes con la histidina proximal (F8) y el O₂ se une de forma covalente al hem y a la histidina distal (E7), por lo tanto, el grupo hem queda suspendido en una hendidura no polar entre los helicoides E y F. La estructura terciaria se conforma de un bolsillo hidrofóbico en donde se ubica el grupo prostético hemo (protoporfirina IV + hierro). El átomo de hierro se encuentra en su estado de oxidación ferroso (+2) y puede formar cinco o seis enlaces entre el oxígeno y la hemoglobina.

Los contactos entre cadenas, principalmente los contactos $\alpha_1\beta_1$ y $\alpha_2\beta_2$, le confieren a la hemoglobina su estructura cuaternaria y esta serie de propiedades le otorga la capacidad a la proteína de transportar el oxígeno. ^{(24) (25)}

Durante el desarrollo fetal se expresa en mayor proporción la Hb fetal ($\alpha_2\gamma_2$), cuyo nivel va disminuyendo hasta estabilizarse alrededor de los 12-24 meses de vida postfetal. En el adulto, además de la HbF, se forman la HbA1 ($\alpha_2\beta_2$) que representa cerca del 97% de la Hb funcional en el adulto y HbA2 ($\alpha_2\delta_2$), con una concentración entre 1.5-3.5%. ⁽²⁶⁾

La principal función de la hemoglobina es el transporte de oxígeno y dióxido de carbono, de los pulmones a los tejidos y viceversa. Su concentración presente en la sangre varía de acuerdo con la edad de la persona. ⁽²⁷⁾

Tabla N° 1 Valores normales de hemoglobina según la edad

EDAD	HEMOGLOBINA (G/DL)
1-3 DÍAS	14.5-18.5
2 SEMANAS	13.4-16.6
2 MESES	10.7-11.2
6 MESES	9.4-12.6
6M-2AÑOS	11.1-10.5
2-6 AÑOS	10.5-12
6-12AÑOS	11.5-13.5
12-18AÑOS	
• HOMBRE	13-14.5
• MUJER	12-14.0
ADULTO	
• HOMBRE	13.5-15.5
• MUJER	12-14.0

Fuente: elaboración propia ⁽²⁷⁾

2.4 Hemoglobinopatías

Las hemoglobinopatías son un grupo heterogéneo de enfermedades monocigóticas, causadas por mutaciones o deleciones en los genes que codifican las cadenas de globina. Estas desde el punto de vista patogénico se pueden clasificar en dos categorías: las hemoglobinopatías cuantitativas, que se caracterizan por una disminución en el número de cadenas de las globinas, pero estructuralmente normales, y las hemoglobinopatías estructurales, donde la forma de la globina se encuentra modificada. ⁽²⁶⁾

2.4.1 Clasificación de las hemoglobinopatías

Las hemoglobinopatías se pueden clasificar en cinco categorías, las siguientes: ⁽²⁸⁾

1. Las hemoglobinopatías estructurales: cuando existe una mutación que modifica la secuencia de aminoácidos de la globina, alterando así la estructura fisiológica de la hemoglobina dando las distintas manifestaciones clínicas.
2. Los síndromes talasémicos: se presentan cuándo existen alteraciones en la síntesis o traducción del ARNm de la globina, lo que conlleva a una biosíntesis deficiente de las cadenas de globina.
3. Las variantes de la hemoglobina talasémica: combinan características del síndrome talasémico y de las variantes estructurales. En este grupo se ubican la hemoglobinopatía E, la hemoglobina CS y la hemoglobina Lepore.
4. Persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal: en esta se presentan altas concentraciones de hemoglobina fetal en la edad adulta, la cual no es capaz de suplir las necesidades que el cuerpo requiere.
5. Hemoglobinopatías adquiridas: son modificaciones que sufre la hemoglobina producto de toxinas y anomalías clonales de la síntesis de hemoglobina. Aquí se incluyen la metahemoglobina por exposición a tóxicos, sulfohemoglobina por exposición a tóxicos, carboxihemoglobina, entre otros.

2.4.2 Tamizaje neonatal

En Costa Rica a partir del año 2005 se inicia el Programa Nacional de Tamizaje Neonatal con el fin de la detección temprana de hemoglobinopatías, previniendo la enfermedad, reduciendo la morbimortalidad y mejorando la calidad de vida de los pacientes.

En general, el tamizaje neonatal logra detectar la mayoría de las hemoglobinopatías con excepción de la betatalasemia menor, esta debe ser estudiada por el médico con los estudios pertinentes cuándo el niño tenga la edad de año y medio.

La detección de hemoglobinas mediante el tamizaje no se ve alterado por la edad del niño al momento de la recolección, pero es importante mencionar que las transfusiones de sangre pueden generar falsos negativos, por lo que se debe realizar el tamizaje antes de trasfundir al paciente o bien, dos meses después. Ante toda muestra positiva se debe realizar una segunda muestra, tanto del neonato como de los padres, con el objetivo de confirmación del diagnóstico.

(29)

2.4.3 Consejo genético

La implementación de consejo genético en los pacientes con hemoglobinopatías ha tenido un gran impacto en sus vidas. La función de este es la educación del paciente sobre la enfermedad así como la prevención, al ayudar a los futuros padres sobre la toma de decisiones respecto al nacimiento de niños con alguna hemoglobinopatía, reduciendo con esto la incidencia de las enfermedades. Se aclara la posibilidad de que nazcan niños sanos, portadores o enfermos dependiendo de la genética de los padres.

El principal objetivo del consejo genético es permitir al paciente y a su familia tomar decisiones conscientes y equilibradas con respecto a la procreación haciendo énfasis en aspectos genéticos, grado de sufrimiento físico, mental y social que otorga la enfermedad, así como los tratamientos disponibles y su eficacia. Además, se debe hablar sobre el pronóstico y la importancia del diagnóstico precoz. (29)

2.5 Talasemias

Las talasemias son un grupo de alteraciones congénitas, caracterizadas por un defecto en la síntesis de una o varias cadenas de globina. Es un trastorno hereditario con patrón de herencia autosómica recesiva y se clasifican según las cadenas de globina que presenta síntesis reducida.

(30)

2.5.1 Epidemiología

Según la OMS unos 300 niños nacen cada año con algún síndrome talasémico en el mundo, presentándose con mayor frecuencia en zonas del Mediterráneo como el norte de África, el sur de España e Italia, regiones de Sicilia, Calabria, Apulia y Cerdeña. Para el año 2017, a nivel global se presentaba una prevalencia de 14.14 por cada 100.000 habitantes y con una tasa de mortalidad de 0.14 por cada 100.000 habitantes.

En Costa Rica la prevalencia de estas enfermedades para el año 2017 fue de 0.083 por cada 100.000 habitantes, mostrando cifras sin cambios importantes a través de los años, sin embargo la mortalidad en el país es muy baja en comparación con las cifras a nivel mundial y a lo largo de los años ha presentado tasas muy variables, siendo el 2016 uno de los años con mayor número de muertes por estas enfermedades, con una tasa de 0.0072 por cada 100.000 habitantes.^{(3) (30)}

2.5.2 Genética

Desde un punto de vista genotípico, las talasemias alfa y las talasemias beta tienen diferencias significativas. En el caso de las betatalasemias, existe un solo gen β en cada locus de cromosoma, uno heredado de la madre y otro del padre, por lo tanto se pueden tener β -talasemias heterocigotas lo que corresponde al rasgo talasémico y los casos de β -talasemias

homocigotas o doble heterocigotas, estas se manifiestan como talasemia mayor o talasemia intermedia grave.

En las alfa talasemias, la complejidad genética es mayor, ya que existen 2 genes α en cada alelo, por lo tanto se distinguen cuatro formas clínicas principales: ⁽¹⁹⁾

1. Portador silente (α^+ -talasemia heterocigota): se da por la pérdida de un gen α en un alelo.
Las personas con esta alteración se encuentran asintomáticos.
2. Rasgo talasémico: corresponde a la pérdida de dos genes α .
3. Hemoglobina H: se da por la pérdida de 3 genes. Este tipo es una talasemia intermedia, cursando con un grado de anemia variable.
4. Hidropesía fetal: se da por la presencia de hemoglobina Bart, esta se presenta por la pérdida de los cuatro genes α . Este tipo de talasemia es incompatible con la vida.

2.5.3 Fisiopatología

Los síndromes talasémicos se caracterizan por presentar una reducción en la biosíntesis de alguno de los tipos de globina, lo que disminuye la producción de tetrámeros de hemoglobina dando lugar a hipocromía y microcitosis. Las cadenas de globina sintetizadas de manera correcta se siguen generando a la velocidad normal y al no poderse aparear con la cadena deficitaria, se agrupa en homotetrámeros inestables, o bien se precipita en el interior del eritrocito como hemicromos produciendo desestructuración de la membrana que favorece la apoptosis de los precursores eritroides en la médula ósea, es decir una eritropoyesis ineficaz y a nivel de los eritrocitos maduros, provoca una disminución de la vida media por activación del sistema reticuloendotelial esplénico dando lugar a hemólisis.

En la β -talasemia predomina el componente de eritropoyesis ineficaz, mientras que en las α -talasemias predomina el componente hemolítico, esto se debe a que las cadenas α sobrantes en las betatalasemia son mucho más inestables que las cadenas γ y β en las alfa-talasemias. ⁽¹⁹⁾

2.5.4 Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas que se presenta especialmente en las formas graves se deben principalmente a la anemia y a la eritropoyesis ineficaz, por lo tanto el aumento de los precursores eritroides en la médula ósea lo que genera alteraciones esqueléticas y osteoporosis, y manifestaciones fuera de ella, como hepatoesplenomegalia y masas paravertebrales de hematopoyesis extramedular. Además, por la anemia, hipoxia y expansión de la eritropoyesis; se presenta una disminución de la hepcidina que determina un aumento de la absorción intestinal de hierro con una sobrecarga de hierro que se intensifica por las transfusiones en los casos dependientes de estas. ⁽¹⁹⁾

2.5.5 Complicaciones

La sobrecarga de hierro que se presenta principalmente en los pacientes con talasemia mayor lleva a largo plazo al desarrollo de complicaciones en distintos órganos, entre ellos están los siguientes: ⁽¹⁹⁾

Endocrinopatías: la acumulación de hierro en las distintas glándulas endocrinas, así como la peroxidación lipídica y el estrés oxidativo generan distintas alteraciones, las principales son hipogonadismo, talla baja, hipoparatiroidismo, diabetes mellitus/intolerancia a la glucosa, insuficiencia adrenal. Estas alteraciones aparecen generalmente entre la primera y segunda década de vida y una vez instauradas parece posible revertirlas si se intensifica el tratamiento quelante.

Osteopenia: la osteopenia-osteoporosis aparece entre el 30-50% de los pacientes y es una de las principales causas del empeoramiento de la calidad de vida. A pesar del avance que existe en el tratamiento de los pacientes con talasemia y la disminución de la mortalidad, esta es una de las complicaciones más importantes que no se ha logrado disminuir.

La osteopenia en estos pacientes se manifiesta con facies tosca, hueso malar prominente, depresión del puente de la nariz, así como displasia ósea con esclerosis metafisiaria de los huesos largos o incremento de las curvas de escoliosis, dolor óseo articular, cambios degenerativos en los discos intervertebrales y fracturas.

Cardiopatía: un porcentaje importante de pacientes desarrollan miocardiopatía y cerca del 3-11% desarrollan fallo cardíaca, lo cual representa la mayor causa de mortalidad. La causa de esta complicación no es solamente la sobrecarga de hierro, sino además la contribución por fallo de los diversos órganos endocrinos. Las principales manifestaciones clínicas son la miocardiopatía dilatada con características restrictivas, las arritmias y el dolor torácico.

Hipertensión pulmonar: esta complicación ha tomado importancia en los últimos años ya que contribuye al empeoramiento de la cardiopatía y al aumento de mortalidad. La patogénesis de esta patología hasta el momento se desconoce, sin embargo, se sabe que la hipoxia tisular y hemólisis crónica juegan un papel primordial.

Hepatopatía: una sobrecarga de hierro crónica a nivel hepatocelular conduce a una fibrosis y posteriormente cirrosis. Alrededor del 20% de los pacientes con talasemias la desarrollan lo que aumenta significativamente la mortalidad. Debido a este daño hepático existe un riesgo aumentado de infección por virus hepatotropos. Además, la sobrecarga de hierro tiene efectos

cancerígenos lo que aumenta el riesgo en estos pacientes de desarrollar hepatocarcinoma, aún en ausencia de cirrosis.

Infecciones: es la segunda causa de muerte, después del fallo cardíaco. Estos pacientes no se pueden considerar inmunocomprometidos, sin embargo, presentan varios factores de riesgo como alteraciones inmunológicas, sobrecarga férrica, transfusiones de sangre y esplenectomías que aumentan la posibilidad de contraer infecciones.

2.5.6 Diagnóstico

Primer nivel de sospecha: este es el primer contacto con el paciente por lo que se debe realizar una anamnesis completa, así como una analítica, la cual sirve como marcador diagnóstico, ya que la presencia de microcitosis e hipocromía se correlaciona con el grado de reducción de síntesis de cadenas deficitarias. Además, en el frotis se puede observar la presencia de microcitosis, hipocromía, anisocitos, poiquilocitos, dacriocitos, dianocitos y eritroblastos.

Segundo nivel de presunción o alta probabilidad: se realiza mediante una electroforesis de hemoglobina, este es una prueba de sangre donde se analiza el tipo de hemoglobina presente. En las β -talasemias homocigotas no existe la presencia de HbA o esta es muy bajo y casi la totalidad de la hemoglobina corresponde a la HbF. También presentan una cantidad variable de HbA2 que puede estar dentro de la normalidad. En el caso de la β -talasemias heterocigotas presentan cantidades superiores a 3,4% de HbA2 debido a que existe disminución de la síntesis de la cadena β , por lo tanto, la cadena δ se combina con mayor facilidad con la cadena α .

Cuando se presentan valores superiores a 8-9% de HbA2 pueden indicar la presencia de variantes de hemoglobina, las cuáles se pueden detectar por técnicas de cromatografía. Cuando

se cuantifique valores entre 10-15% se puede pensar en Hb Lepore, mientras que si la cifra es superior a 20% hace pensar en HbE.

Las α -talasemias no presentan marcadores a nivel de proteína, por lo que se debe recurrir a estudios moleculares para su diagnóstico.

Tercer nivel de certeza absoluta: se basa en el estudio molecular, este permite confirmar la presencia de una forma severa, así como establecer un pronóstico permitiendo planificar el manejo futuro de las posibles complicaciones. Además, es de gran utilidad para realizar consejo genético adecuado y desarrollar programas de control, reduciendo el nacimiento de niños afectados con β -talasemia. ⁽¹⁹⁾

2.5.7 Manejo terapéutico

Las personas diagnosticadas con talasemias requieren un seguimiento estrecho con un equipo multidisciplinar. ⁽¹⁹⁾

Evaluación inicial

Es importante que a partir del diagnóstico al paciente se le realice un fenotipado y genotipado eritrocitario completo. Así como hemograma, bioquímica completa, pruebas de coagulación, inmunoglobulinas, estudio del metabolismo de hierro.

Se debe realizar estudio familiar y diagnóstico genético en una fase precoz tras el diagnóstico y descartar causas de acentuación de anemia como: niveles de glucosa 6- fosfato deshidrogenasa, ácido fólico y otros déficits nutricionales.

Es fundamental vacunar de virus de hepatitis B antes de la primera transfusión y monitorizar regularmente los títulos de anticuerpos, y es muy recomendable la vacuna de hepatitis A.

En cada visita

Se debe realizar anamnesis y examen físico completos haciendo énfasis en investigar datos de anemia severa, cumplimiento adecuado del tratamiento y calendario de vacunación al día, es importante solicitar hemograma, pruebas de función renal, hepática y ferritina, principalmente si el paciente tiene tratamiento quelante. Si a los 13-14 años no hay signos puberales se debe remitir a endocrinología.

Anualmente

- Calcular el requerimiento transfusional anual para detectar hiperesplenismo.
- Valoración psicosocial.
- Valorar la función cardíaca a partir de los 7-8 años y determinar la velocidad de regurgitación tricúspidea a partir de los 8 años para detectar hipertensión pulmonar.
- Evaluar la función pancreática y paratiroidea, medir calcio sérico, calcio iónico, vitamina D3 y fosfatasa alcalina.
- Valorar los micro minerales como zinc, cobre y selenio, ya que si estos se encuentran bajos pueden indicar una sobre quelación. También se debe solicitar niveles de vitaminas B1, B6, B12, C, E y A.
- Sistemático de orina
- Densitometría ósea desde los 10 años y radiografía de carpo para valorar edad ósea a partir de los 5 años.
- Monitorización endocrinológica y test de intolerancia a la glucosa desde los 8-10 años.
- Revisión oftalmológica y audiometría.
- Resonancia Magnética para determinar la sobrecarga hepática de hierro.

Tratamiento

El tratamiento farmacológico se basa principalmente en el uso de quelantes, estos forman complejos con el exceso de hierro presente en las células provocando así su excreción. Su principal objetivo es alcanzar y mantener niveles tisulares de hierro seguros para evitar las complicaciones o revertir daños.

Existen tres tipos de quelantes de uso clínico:

Deferoxamina (DFO): tiene alta afinidad por el hierro, capaz de ligar 8.5mg de hierro cada 100mg de DFO. Se une tanto al hierro circulante como al tisular y lo expulsa por orina y heces. En monoterapia es útil para eliminar la ferritina y el hierro intrahepático.

Su dosis es de 20-50mg/kg/d vía parenteral, idealmente subcutánea, mediante una bomba de perfusión continua, durante 8-10 horas al día, 5-7 días a la semana. En niños que no han terminado su crecimiento, la dosis no debe superar los 40 mg/kg/d. Se debe disminuir la dosis conforme van mejorando los niveles de ferritina, evitando así la toxicidad.

El uso de vitamina C antes de la infusión de DFO puede aumentar la excreción de hierro, sin embargo, la dosis no debe superar los 2-3mg/kg/d, ya que el exceso de vitamina C puede ocasionar un aumento de la liberación de hierro.

Dentro de los principales efectos adversos están las reacciones locales, toxicidad visual y auditiva, alteraciones esqueléticas y retraso del crecimiento e infecciones.

Deferiprona (DFP): se utiliza en casos de betatalasemia mayor cuando la DFO está contraindicada o es ineficaz. Tiene una capacidad de reducir la ferritina sérica similar a la

DFO, a dosis de 75mg/kg/d V.O. sin embargo, es menos efectiva en quelar el hierro hepático, pero con mayor capacidad de eliminar el hierro depositado a nivel cardíaco.

Es importante una adecuada vigilancia, ya que dentro de sus efectos adversos se encuentra la agranulocitosis y neutropenia. Otros efectos son molestias gastrointestinales y diarrea, artropatía, aumento de enzimas hepáticas y déficit de zinc.

Deferasirox (DFX): Tiene capacidad de eliminar mayor cantidad de hierro a dosis más bajas, además, se puede administrar por vía oral y se elimina en las heces. Se utiliza a dosis de 20-40mg/kg/d y no se puede administrar con leche.

Como inconveniente está la mayor toxicidad renal, mayor costo y una experiencia de apenas 5 años. Otros efectos adversos son los gastrointestinales, rash cutáneo, elevación de las transaminasas. ⁽¹⁹⁾

Esplenectomía

Anteriormente se solía realizar esplenectomía en pacientes con talasemias antes de los 5 años, sin embargo, actualmente este manejo terapéutico se ha puesto en duda, ya que el déficit de bazo aumenta el riesgo de infecciones por microorganismos encapsulados, también conduce a un estado de hipercoagulabilidad aumentando el riesgo tromboembólico y aumenta la toxicidad de hierro porque se disminuye la capacidad de almacenamiento con redirección a otros órganos.

Hoy en día se sabe que al transfundir a un paciente antes de que la hemoglobina descienda a menos de 9.5-10mg/dl, previene y revierte el hipersplenismo, por lo tanto, ya no se realiza esplenectomía hasta que se realice una adecuada terapia transfusional durante al menos 5 años. ⁽¹⁹⁾

Transfusión sanguínea

Los pacientes con talasemia mayor presentan anemias tan severas que más del 85% requieren soporte transfusional continuo, ya que de lo contrario morirían antes de los 5 años de vida. Las transfusiones sanguíneas revierten las complicaciones producidas por la hematopoyesis ineficaz y de la hemólisis crónica, así como el mejoramiento del crecimiento y desarrollo, hepatoesplenomegalia y deformidades óseas, disminuyendo considerablemente el fenotipo talasémico en los países donde se implementa esta técnica.

El objetivo de las terapias transfusionales es mantener una Hb pretransfusional entre 9 y 10.5g/dl, evitando cifras postransfusionales superiores a 14g/dl. Se deben administrar entre 10-20ml/kg a un ritmo de 5 ml/kg/h en un período de 2-3 horas y repitiendo periódicamente cada 2-4 semanas. Si el paciente tiene insuficiencia cardíaca o una anemia grave, la velocidad no debe ser mayor a 2 ml/kg/h. Para conseguir el objetivo transfusional se puede utilizar la siguiente fórmula: $[(\text{Hb deseada} - \text{Hb actual}) \times \text{Kg de peso} \times 3] / \text{hematocrito del concentrado}$.

A pesar de lo beneficiosas que son las transfusiones tienen como inconveniente que cada unidad de sangre contiene 250mg Fe lo que puede provocar sobrecarga férrica, por lo tanto, siempre se debe administrar un quelante. Además, otros efectos adversos como la aloinmunización eritrocitaria, reacción febril no hemolítica, reacciones alérgicas y anafilácticas, así como contaminación bacteriana. ⁽¹⁹⁾

Trasplante de progenitores hematopoyéticos

Este tipo de terapia tiene como finalidad sustituir un sistema eritropoyético ineficaz por uno normal, siendo hasta la actualidad la única opción curativa. La fuente de progenitores más importante es la médula ósea de un hermano HLA idéntico.

Después de la terapia se debe administrar ciclosporina A y metotexate en pautas cortas como profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped, además, se debe dar seguimiento estrecho durante el primer año con controles seriados de parámetros hematológicos como niveles de hemoglobina, electroforesis de hemoglobina y estudio de quimerismo.⁽¹⁹⁾

Otros tratamientos

Actualmente se encuentran en estudio otras técnicas de curación para las hemoglobinopatías, aunque no se han realizado estudios suficientes para utilizarlos como primera elección, es una puerta a un futuro de terapias dirigidas.

La modulación de la hemoglobina fetal es uno de estos tratamientos, se sabe que la HbF reduce la acumulación y precipitación de las cadenas presentes, ya sean α o β , disminuye la eritropoyesis ineficaz y la hemólisis y aumenta la concentración total de hemoglobina lo que aumenta la supervivencia de los eritrocitos.

También se encuentra en estudio la terapia génica, la cual se basa en una corrección in situ del defecto, es decir se sustituye el gen enfermo por uno sano en las células madre eritropoyéticas lo que supone la curación de la enfermedad. Actualmente hay un caso de curación mediante esta técnica, pero aún se requiere de más estudios.⁽¹⁹⁾⁽³¹⁾

2.6 Hemoglobinopatía S

La hemoglobinopatía S, también conocida como drepanocitosis o anemia de células falciformes, es un trastorno crónico causado por un desorden autosómico recesivo que se caracteriza por la presencia de hemoglobina S en los glóbulos rojos.

2.6.1 Epidemiología

La drepanocitosis para el año 2017 presentaba a nivel mundial una prevalencia de 72.13 casos por cada 100.000 habitantes, aumentando a 73.57 casos por cada 100.000 habitantes en el año 2019. Su distribución es más frecuente en personas de áreas como África, Mediterráneo, India y en especial en afrodescendientes del Caribe y América.

En Costa Rica el mayor número de casos se presentan en las provincias de Limón y Guanacaste, sin embargo la prevalencia de esta enfermedad ha tenido un marcado descenso en el país, el año 1995 tuvo el mayor número de casos con una tasa de prevalencia de 0.053 por cada 100.000 habitantes, pero para el año 2017 esta cifra descendió a 0.02 por cada 100.000 habitantes, manteniendo cifras similares en el año 2019.

La mortalidad de esta enfermedad en el 2017 fue de 0.0024 muertes por cada 100.000 habitantes, manteniendo cifras similares a la fecha, sin embargo, la carga de enfermedad es un poco más elevada; para el año 2017, la drepanocitosis presentó un total de 0.19 DALYs por cada 100.000 habitantes. ⁽³⁾

2.6.2 Fisiopatología

La drepanocitosis se caracteriza por la presencia de hemoglobina S, esto se produce por un cambio de bases, timina por adenina en el sexto codón del gen β -globina, lo que provoca que se sintetice una valina en el lugar de glutamina en el cromosoma 6 de la cadena β .

Como consecuencia, en situaciones de hipoxia, la hemoglobina S se polimeriza y forma cristales que deforman y vuelven rígidos a los eritrocitos, dándole una estructura con forma semilunar o falciforme, no deformable, que bloquea la microcirculación. Además, al ser una hemoglobina inestable, los depósitos de hemoglobina desnaturalizada dañan la membrana del eritrocito,

afecta las bombas celulares de iones llevando a deshidratación celular, aumentando la viscosidad sanguínea y su adherencia al endotelio vascular. Este daño endotelial activa la coagulación sanguínea y favorece la hiperplasia de la íntima, produciendo crisis vaso oclusivas y disminuye la vida media de los eritrocitos a un promedio de 10-15 días, en comparación con los 120 días de vida media que tienen los eritrocitos normalmente. Todo este proceso culmina en una anemia hemolítica. ⁽²⁹⁾

2.6.3 Aspectos genéticos

La transmisión de la hemoglobinopatía S se da por medio de un rasgo incompleto autosómico dominante y puede existir en 4 formas distintas:⁽²⁹⁾

1. Forma heterocigota o rasgo falciforme (Hb AS): esta se presenta cuando la mutación solo afecta a un solo alelo que codifica para la cadena beta. Por lo general es asintomática y no requiere tratamiento diario.
2. Forma homocigota o anemia falciforme (Hb SS): se presenta cuando hay una mutación en dos alelos que codifican para la cadena beta. Los pacientes con Hb SS, no son capaces de sintetizar Hb A por lo que alrededor del 90% del total de hemoglobina corresponde a la Hb S, siendo el restante hemoglobina fetal (Hb F). En estos casos, los pacientes se presentan con sintomatología grave.
3. Doble forma heterocigota, Hb S- talasemia: en este hay presencia de dos alelos anormales, unos para la hemoglobina S y otro para la talasemia.
4. Forma doble heterocigota Hb-SC: en esta forma hay dos alelos con mutación, uno para la hemoglobina S y otro para la hemoglobina C. No hay presencia de hemoglobina A, sin embargo, al existir la misma cantidad para cada una de las hemoglobinas presentes, se da un cuadro clínico menos severo.

2.6.4 Clínica

Las manifestaciones clínicas de esta enfermedad dependen de factores ambientales, como la presencia de malaria, tipo de nutrición o disponibilidad de servicios médicos; así como propiedades anormales del eritrocito y la expresión de polimorfismos.

En términos generales, se puede decir que los síntomas y signos de la drepanocitosis se relacionan a tres eventos patológicos fundamentales, estos son, la anemia hemolítica crónica, las crisis vaso-oclusivas a repetición y la asplenia funcional que hace al paciente susceptible a infecciones. ⁽²⁹⁾

Anemia hemolítica: por todos los mecanismos mencionados anteriormente, la drepanocitosis presenta un estado de hemólisis crónica manifestándose con anemia, palidez, fatiga, ictericia, esplenomegalia y aumento del riesgo de litiasis. Esta clínica se presenta después de los 4-6 meses de edad, debido a la protección que otorga la hemoglobina fetal en el recién nacido.

Por lo general los pacientes que no tienen una crisis presentan palidez, ictericia, esplenomegalia, bajo peso por la hipoxia y niveles de Hb entre 6-8mg/dl, producto de una constante destrucción de los glóbulos rojos. ⁽²⁹⁾⁽³²⁾

Crisis vaso-oclusivas: debido a la obstrucción que producen los eritrocitos deformados en la microcirculación, se presentan episodios a repetición de isquemia tisular en cualquier órgano del cuerpo, causando problemas tanto agudos como crónicos. Estos episodios suelen ser precipitados por situaciones que cursen con fiebre, hipoxia, acidosis o deshidratación, así como el enfriamiento prolongado; ya que provocan la desoxigenación de la hemoglobina S, sin embargo, pueden aparecer sin ningún evento evidente. Se caracterizan por ser episodios muy dolorosos.

Uno de los síntomas iniciales son la dactilitis y el síndrome mano-pie, ocurre aproximadamente en el 30% de los niños menores de 3 años, se dan por la presencia de infartos en la médula ósea de los huesos de las manos y los pies. Clínicamente se presenta como una aparición súbita de dolor e inflamación en el dorso de las manos y los pies (síndrome mano-pie), puede estar acompañado de fiebre y leucocitosis. Los cuadros son autolimitados y duran entre 1-3 semanas, con recidivas frecuentes. En la radiografía se observan áreas radiolúcidas con periostitis y zonas de lisis y esclerosis, dando un aspecto moteado. Raramente dejan secuelas.

El síndrome de tórax agudo es otra manifestación que se presenta tanto en niños como en adultos, se presenta con fiebre, dolor torácico, hipoxemia e infiltrados pulmonares. Las causas de este síndrome son las infecciones, infartos o embolismos grasos. Una complicación importante es la neumopatía crónica obstructiva y se desarrolla producto de episodios de tórax agudo a repetición. Es un síndrome que se debe tratar rápidamente, ya que junto con las infecciones es una de las primeras causas de muerte en niños con drepanocitosis.

Otras manifestaciones que se presentan en el niño son las crisis aplásicas, necrosis avascular de la cabeza del fémur y húmero, colelitiasis, colecistitis y la retinopatía drepanocítica.

En los adultos la principal causa de hospitalización son los cuadros recurrentes de dolor isquémico que ocurre generalmente a nivel del sistema musculoesquelético y en abdomen. También se pueden presentar crisis cerebrovasculares, como infarto cerebral o hemorragias, siendo una complicación frecuente la hemiplejía. Por lo general, estos pacientes presentan un aumento del flujo cerebral en el Doppler transcraneal, esto es de utilidad como predictor de riesgo.

Los micro infartos presentes en el bazo, junto con el secuestro esplénico agudo, producen acúmulo rápidamente de gran cantidad de sangre, que puede provocar colapso circulatorio. A nivel del sistema genitourinario se presentan manifestaciones como priapismo, hematuria, hipostenuria y enuresis. ⁽²⁹⁾⁽³³⁾

Infecciones: Aproximadamente el 95% de los niños presentan asplenia antes de los 5 años de edad, lo que los hace susceptibles a infecciones, principalmente por microorganismos encapsulados, tales como *Streptococcus Pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo b.

En la drepanocitosis se puede presentar infección por parvovirus B19 lo que produce una aplasia pura transitoria eritroide, manteniendo niveles de plaquetas y leucocitos normales. Esta presentación se puede mantener por 10-14 días. ⁽²⁹⁾⁽³²⁾

2.6.5 Diagnóstico

La primera sospecha de un paciente con drepanocitosis se puede deber a la presencia de un hemograma en condición basal con anemia normocítica normocrómica con una hemoglobina de 5 a 9mg/dl, reticulocitosis del 5-15%, y leucocitosis de 12.000 a 20.000/mm³. También se pueden encontrar datos de hemólisis como aumento de la bilirrubina indirecta.

En el frotis de sangre periférica se puede observar los eritrocitos falciformes con forma de semiluna o de hoz, aumento de la basofilia difusa (reticulocitos) y células en tiro al blanco. Para confirmar el diagnóstico se debe realizar una electroforesis de hemoglobina. ⁽²⁹⁾

2.6.6 Tratamiento

El manejo de los pacientes con drepanocitosis se basa en un tratamiento integral, donde se le brinda educación al paciente y a la familia, además, del apoyo de personal especializado en medicina, genética, laboratorio, psicología, trabajo social y banco de sangre.

En los niños a partir de los 2 meses se debe iniciar profilaxis con penicilina V en dosis de 125mg dos veces al día, vía oral, hasta los 3 años posteriormente se aumenta la dosis a 250mg al día. Todos los pacientes deben recibir el cuadro de vacunación completo, además de las 4 dosis de vacuna conjugada heptavalente contra el pneumococo a los 2,4,6 y 15 meses y la vacuna contra la influenza cada año.

El tratamiento de mantenimiento se puede realizar con hidroxiurea, este es un quimioterápico que induce la síntesis de hemoglobina fetal, la que a su vez inhibe la polimerización de la hemoglobina S, aumenta la hidratación de los eritrocitos y disminuye la tendencia de los eritrocitos a adherirse al endotelio vascular. Su prescripción y seguimiento solo puede ser realizada por un médico especialista.

El beneficio de este fármaco en los niños se traduce en una disminución del número y severidad de las crisis, disminución de las transfusiones y un menor número de hospitalizaciones.

Actualmente la única opción curativa es el trasplante alogénico de médula ósea proveniente de un hermano donante HLA idéntico. Solamente es útil en niños pequeños que aún no han desarrollado daño crónico en órgano blanco. Los criterios para realizar dicho trasplante aún no se encuentran definidos.

Manejo de las crisis:

En caso de las crisis vaso-oclusivas es fundamental mantener una adecuada hidratación del paciente mediante suero glucosado al 5%, con atención de no sobre hidratar. Además, se debe incluir analgesia con opioides intravenosos. Se debe manejar la acidosis si está presente, mantener la adecuada saturación de oxígeno y el tratamiento de cualquier foco infeccioso.

Ante la presencia de cualquier episodio febril se debe solicitar hemocultivos, otros exámenes que se consideren necesarios para la detección de infección, así como profilaxis inmediata con cefotaxime intravenoso.

En los pacientes que se presenten con alguna crisis cerebrovascular, se debe considerar el uso de anticonvulsivantes, exanguinotransfusión y transfusión con glóbulos rojos. Es importante repetir la transfusión de glóbulos rojos cada mes, esto para disminuir la concentración de hemoglobina S a cifras menores del 30% y así evitar las recidivas de los episodios.

Los casos de síndrome de tórax agudo deben recibir las medidas básicas de una crisis vaso-oclusiva y además se debe administrar terapia antibiótica que incluya cefotaxime, claritromicina, así como transfusión de glóbulos rojos empaquetados. ⁽²⁹⁾⁽³³⁾

2.6.7 Complicaciones:

La drepanocitosis es una enfermedad que puede generar alteraciones en distintos órganos, en los cuáles a largo plazo puede complicarse afectando su función y por ende la calidad de vida de los pacientes.

Una de estas complicaciones son las alteraciones funcionales ventilatorias; se ha observado que a largo plazo los pacientes con presencia de Hb S desarrollan un patrón ventilatorio restrictivo o mixto, este se debe a la ocurrencia de infartos por vaso oclusión, con sustitución del parénquima pulmonar por fibrótico. Esto afecta la elasticidad pulmonar y la expansión torácica, situación que empeora con la edad. ⁽³⁴⁾

A nivel neurológico, los accidentes cerebrovasculares son una de las complicaciones que causan más comorbilidad en estos pacientes, el accidente cerebrovascular isquémico es el más

frecuente, sin embargo, los accidentes cerebrovasculares hemorrágicos no son raros y se relacionan con los niveles de hemoglobina bajos y la leucocitosis presentes en la enfermedad.⁽³⁵⁾

A nivel ginecobstétrico, las mujeres con la enfermedad presentan un riesgo preconcepcional, es decir la posibilidad que ella o el feto sufran lesiones, daño e incluso la muerte durante el proceso de reproducción. Se ha observado que en la presencia de drepanocitosis se incrementan los casos de abortos a repetición, retardo en el crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer, eclampsia, aumento de infecciones, muerte fetal o materna.⁽³⁶⁾

2.7 Déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa

El déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (DG6PDH) es uno de los defectos enzimáticos más frecuentes en el mundo. El déficit de esta enzima altera la protección del glóbulo rojo frente al estrés oxidativo, relacionándose con una disminución de la calidad de vida o comprometiendo la vida de estos pacientes.⁽³⁷⁾

2.7.1 Epidemiología

La deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa es de las anemias hemolíticas más frecuentes en el mundo afectando a cerca del 10% de la población, de la cuál aproximadamente el 90% es del sexo masculino. La distribución geográfica es paralela a la de la malaria presentando mayor frecuencia en las áreas tropicales y subtropicales, con mayor proporción en África, Asia, Medio Oriente, Mediterráneo, Papuasía Nueva Guinea y América Latina.⁽³⁸⁾

En Costa Rica la incidencia para el año 1990 fue de 138.66 nuevos casos por cada 100.000 habitantes, disminuyendo considerablemente hasta a alcanzar los 48.14 nuevos casos por cada 100.000 habitantes en el año 2019. A pesar de la disminución en la incidencia, las tasas de

mortalidad en el país han ido en aumento pasando de 0.25 muertes por cada 100.000 habitantes en el año 1990 a 0.33 por cada 100.000 habitantes en el año 2019.

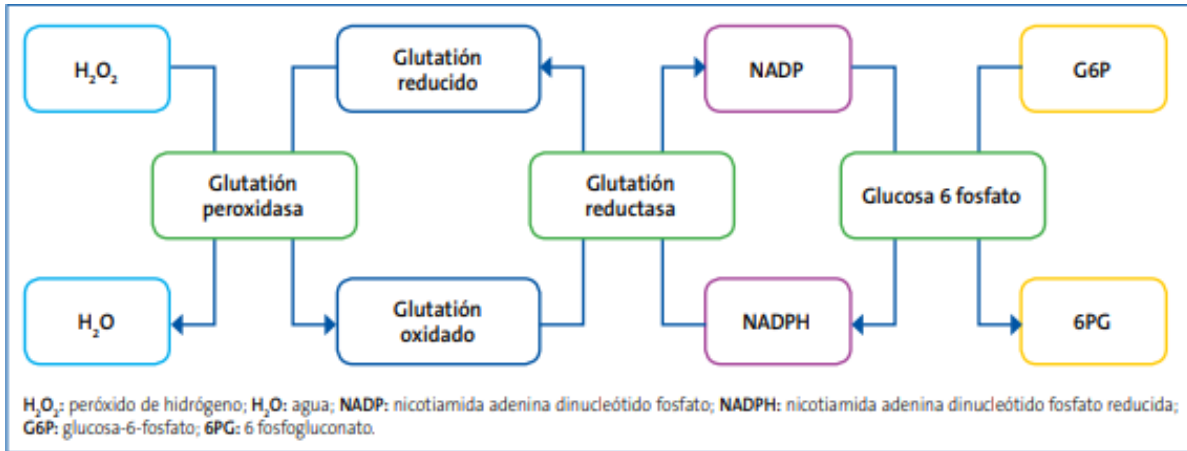
En cuanto a la carga de enfermedad, esta ha presentado un comportamiento muy fluctuante a lo largo del período de 1990 al 2017. Sin embargo, se ha observado un incremento de las tasas de AVADs, ya que para el año 1990 se contabilizan 15.75 AVADs por cada 100.000 habitantes y para el año 2017 esa asciende a un total de 17.84 por cada 100.000 habitantes. ⁽³⁾

2.7.2 Fisiopatología

La enzima G6PDH forma parte de la ruta metabólica de las pentosas monofosfato y su acción es catalizar el paso oxidativo de glucosa 6 fosfato hacia 6-fosfogluconato, también reduce la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP) a un NADPH. Este NADPH presente en el eritrocito sirve como cofactor en el metabolismo del glutatión, protegiendo al eritrocito frente a estímulos oxidativos. Además, la presencia de NADPH actúa como amortiguador de las noxas endógenas y exógenas, evita el acumulo oxidativo y la degeneración proteica eritrocitaria. Es decir, las principales funciones de la enzima G6PDH es mantener la homeostasis de los eritrocitos frente a insultos oxidativos.

El déficit de esta enzima provoca que los eritrocitos se encuentren más vulnerables a la destrucción frente a situaciones de estrés oxidativo , ya que no tienen la capacidad de revertir esta acción. ⁽³⁹⁾

Ilustración N°. 1 Ruta metabólica de G6PDH y su mecanismo de compensación oxidativa del eritrocito



Fuente: ⁽³⁹⁾

2.7.3 Aspectos genéticos

El déficit de la enzima glucosa 6 fosfato deshidrogenasa es una enfermedad que presenta patrón de herencia ligada al cromosoma X, el gen afectado se encuentra en el brazo largo del cromosoma sexual (Xq28). En el caso de los hombres, son hemicigotos para la enfermedad, por lo que pueden tener actividad enzimática normal o disminuida. Al contrario, las mujeres por el efecto Lyon, pueden ser heterocigotas con características similares a las del varón hemicigoto, o ser homocigotas.

Actualmente se han descrito más de 140 mutaciones y alrededor de 400 variables de esta enzima. La OMS ha clasificado esta enfermedad en cinco clases, según la actividad enzimática y las manifestaciones clínicas: ⁽³⁹⁾

- Clase I: se caracteriza por presentar una deficiencia grave y se manifiesta como anemia hemolítica no esferocítica o bien, anemia crónica con una función eritrocitaria normal.

- Clase II: presenta una deficiencia de la enzima grave con una actividad enzimática menor del 10% de lo normal. Es más frecuente en Asia y Mediterráneo.
- Clase III: presenta una deficiencia moderada con una actividad enzimática entre el 10-60% de lo normal. El 10% de los varones negros en Estados Unidos la presentan.
- Clase IV: existe un nivel de deficiencia leve con una actividad enzimática del 60-150% de lo normal.
- Clase V: no hay deficiencia enzimática pero su actividad es mayor del 150% de lo normal.

2.7.4 Manifestaciones clínicas

Debido a que existe gran variedad de alteraciones de esta enzima, también se presenta una clínica muy heterogénea. Generalmente los pacientes se encuentran asintomáticos, no obstante, los pacientes sintomáticos pueden presentar alguno de los siguientes cuadros clínicos:

Anemia hemolítica aguda: se da ante la presencia de infecciones o por el consumo de fármacos. Las infecciones más frecuentes son por virus de hepatitis A y B, citomegalovirus, neumonías, fiebre tifoidea y bacterias como *E. Coli*, *Salmonella* y *Streptococcus* del grupo B. Se cree que se da por la actividad fagocitaria en el sitio de la infección, sin embargo su mecanismo exacto aún se desconoce.

Los fármacos crean una hemólisis que se detecta hasta después de las 24-72 horas de su administración. La anemia se agudiza a los 7-8 días, momento en que la hemoglobina se empieza a recuperar. Una característica importante es el cambio en la coloración de la orina, producto de la hemoglobinuria.^{(37) (39)}

Ilustración N°. 2. Fármacos con efecto oxidante que pueden provocar crisis hemolítica en DG6PDH.

	Asociación definida	Asociación posible	Asociación dudosa
Antimaláricos	Primaquina Pamaquina	Cloroquina	Mepacrina Quinina
Sulfonamidas	Sulfanilamida Sulfacetamida Sulfapiridina Sulfametoxazol	Sulfadimidina Sulfasalazina Glibenclamida	Aldesulfona Sulfadiazina Sulfafurazol
Sulfonas	Dapsona		
Antipiréticos o analgésicos	Acetanilida	Ácido acetilsalicílico	Paracetamol Fenacetina
Otros fármacos	Ácido nalixídico Niridazol Metiltionino Fenazopiridina Cotrimoxazol	Ciprofloxacino Cloranfenicol Análogos vitamina K Ácido ascórbico Mesalazina	Ácido aminosalicílico Doxorrubicina Probenecid Dimercaprol
Otros químicos	Naftalina		

Fuente: ⁽⁴⁰⁾

La gravedad de las hemólisis depende del grado de deficiencia, ya que si la deficiencia es intermedia solo se afectan los eritrocitos más viejos, debido a que los eritrocitos nuevos tienen una actividad enzimática normal o levemente disminuida.

Favismo: se cree que se da por toxicidad que producen algunos elementos como el haba, la vicina y la convicina en sus formas activas, las cuáles son capaces de producir hemólisis de los glóbulos rojos. Los síntomas aparecen de 5-24 horas posteriores a la ingesta y se caracteriza por presentar una hemoglobinuria más grave que en otras formas clínicas, bilirrubinas con valores menores que en otras formas, anemia aguda y grave y en algunas ocasiones esplenomegalia. Lo más común son náuseas, vómitos, malestar y vértigo; estos síntomas remiten entre 2-4 días del inicio del cuadro.

Anemia hemolítica congénita no esferocítica: se trata de una anemia hemolítica crónica, generalmente extravascular. Se debe sospechar cuando el paciente presenta datos como;

ictericia neonatal, anemia crónica regenerativa que se exagera ante estímulos oxidativos, colelitiasis, esplenomegalia; así como, analíticas con datos de destrucción corpuscular.

La anemia suele ser normocítica normocrómica, aunque en ocasiones se han visto anemias macrocíticas debido a la cantidad de reticulocitos (>20%) los cuales aumentan el volumen corpuscular medio.

Hiperbilirrubinemia neonatal: se presenta entre los días 1 y 4 de vida, tiene una presentación muy similar a la ictericia fisiológica. En ocasiones la hemólisis puede iniciar intrauterina. La ictericia se debe a la inmadurez de las células hepáticas, más que por la hemólisis y se ha observado que los niveles de bilirrubina indirecta suelen ser más altos que los valores en niños sin el déficit. ⁽³⁷⁾

2.7.5 Complicaciones

Según estudios realizados en pacientes con déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, demostró que estos presentan un mayor riesgo de desarrollar hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular principalmente miocardiopatías y anomalías eléctricas.

Por otro lado, estudios realizados por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) afirman que los pacientes que presentan el déficit de la enzima tienen una reducción de la prevalencia de cáncer colorrectal en un 43.2%. ⁽⁴²⁾

2.7.6 Diagnóstico

Se debe sospechar un déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa en pacientes masculinos sin antecedentes clínicos y hemogramas normales, que presentan de manera brusca una crisis de anemia hemolítica con historia de exposición a un desencadenante o estrés oxidativo como infecciones o el uso de fármacos oxidantes (antipalúdicos, sulfamidas). A nivel de laboratorio

se encuentra una elevación de la hemoglobina plasmática y la bilirrubina no conjugada, junto con un descenso del hematocrito y de la haptoglobina.

Como técnica de screening se puede utilizar el test de mancha fluorescente, este detecta la generación de NADPH, por lo tanto, si la mancha de sangre no fluoresce bajo la luz UV se considera positivo para DG6PDH. Otro método de screening es la prueba en reacción de polimerasa para detectar mutaciones específicas, esta se utiliza para pruebas en poblaciones, estudios familiares o diagnóstico prenatales.

Para la confirmación del diagnóstico se utiliza la medición de la actividad enzimática, esta se lleva a cabo a una temperatura de 37°C en un espectrofotómetro mediante el método de Burties, este método lo que indica es que el NADPH que se obtiene tiene una absorbancia de 340nm, la actividad de la enzima G6PDH se informa en U/g Hb. ⁽³⁸⁾

2.7.7 Tratamiento de las crisis

Es importante brindar un manejo adecuado de las crisis, ya que en situaciones donde la anemia es grave y su instauración es rápida la vida del paciente se puede ver comprometida. Lo primero que se debe realizar es dar ingreso hospitalario y valorar la necesidad de cuidados intensivos, además identificar y retirar el agente desencadenante como fármacos o alimentos. En sospecha de infección de deberá brindar tratamiento antibiótico.

Se debe administrar suero glucosado al 5%: necesidades basales + el 50%, bicarbonato sódico: 30-40mEq/L como medida de protección renal, ácido fólico: 5mg/d durante el período de la crisis hemolítica. En caso de pacientes que presenten inestabilidad hemodinámica o niveles de Hb inferiores a los 7g/dl se debe realizar una transfusión de concentrados de hematíes.

Se debe monitorizar signos vitales por turno de enfermería, solicitar hemograma y bioquímica sanguínea cada 6,8,12 y 24 horas, además, reticulocitos cada 24-48 horas, así como tira reactiva en cada micción para el control de la hemoglobinuria. Después de superar la etapa aguda es importante educar al paciente sobre los alimentos y fármacos que se deben evitar⁽³⁹⁾

2.7.8 Complicaciones

La hemólisis presente en el déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, es la principal encargada de las complicaciones en estos pacientes, la primera complicación que se puede ver manifiesta es el kernicterus, este aparece típicamente a los 3-4 días después del nacimiento y es debido al efecto tóxico de la bilirrubina a nivel del sistema nervioso central.

La litiasis vesicular es una de las complicaciones más frecuentes en los adolescentes y adultos jóvenes, esta junto con la hepatitis son complicaciones de hemólisis y se manifiesta con trombocitopenia, neutropenia, anemia aplásica o hemolítica.

Mientras que a nivel renal, la acumulación de pigmentos en el túbulo proximal producto de la lisis de eritrocitos provoca una insuficiencia renal aguda por daño tubular. Si se mantiene la hemólisis el paciente puede desarrollar insuficiencia renal crónica. ⁽⁴⁰⁾

2.8 Otras hemoglobinopatías y anemias hemolíticas

Existen otros tipos de anemias hemolíticas que son menos comunes en nuestro medio, estas se mencionan a continuación:

1. Esferocitosis hereditaria: es una anemia hereditaria donde existe alteraciones cualitativas de algunas proteínas de membrana del eritrocito, como la espectrina, ankirina, proteína 4.2, banda 3. Estas alteraciones provocan que el eritrocito tome una

forma esférica y sea osmóticamente más frágil, por lo que será tomado y destruido por el bazo. ⁽¹⁸⁾

2. Anemia hemolítica autoinmune: esta es una enfermedad heterogénea e infrecuente. Se debe a la producción de anticuerpo (Ig) contra antígenos de la superficie de los glóbulos rojos. Este tipo de anemia se clasifica según las propiedades térmicas de Ig, siendo los anticuerpos calientes los más frecuentes (80-90%) y se manifiesta con una hemólisis extravascular y los anticuerpos fríos, los cuáles son menos frecuentes y se caracterizan una hemólisis intravascular. El diagnóstico se basa en la antiglobulina directa positiva. El tratamiento se emplea únicamente en pacientes sintomáticos, mediante dosis de corticoesteroides e inmunosupresores. ⁽⁴³⁾
3. Hemoglobinuria paroxística nocturna: anemia hemolítica crónica adquirida, es rara y presenta un curso clínico variable. Se caracteriza por una excesiva sensibilidad de las células hematológicas al complemento resultando en la lisis de estas. Su clínica depende de las líneas celulares que se vean afectadas. ⁽⁴⁴⁾

CAPITULO III

MARCO METODOLOGICO

3.1 ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN

Esta investigación consiste en un enfoque cuantitativo, ya que se realiza a partir de datos numéricos y estadísticos sobre las hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en Costa Rica, en el período de 1990-2017, recolectados de distintas bases de datos.

3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN

Este trabajo corresponde a un estudio observacional ya que no hay ninguna intervención en la población en estudio y es de tipo descriptivo, ya que expone datos numéricos y teóricos sobre la mortalidad y la carga de la enfermedad por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en la población costarricense, entre los años 1990-2017.

3.3 UNIDADES DE ANÁLISIS Y OBJETOS DE ESTUDIOS

- **Unidad de estudio:** corresponde a hombres y mujeres de todas las edades que presentan hemoglobinopatías y anemias hemolíticas.
- **Área de estudio:** Costa Rica es un país ubicado en América Central, limitado al norte con Nicaragua y al sur con Panamá, al este con el mar Caribe y al oeste con el Océano Pacífico. Es un país montañoso con elevaciones entre 900 y 1800 metros sobre el nivel del mar y su punto más alto es el cerro Chirripó con 3820msnm. También cuenta con 4 sistemas montañosos principales; la cordillera Volcánica de Guanacaste, la sierra Minera de Tilarán, cordillera Volcánica Central y la cordillera de Talamanca.

Costa Rica cuenta con una extensión de 51.100 Km² y una población de 5 111 238 habitantes, se divide en 7 provincias; San José, Alajuela, Cartago, Heredia, Guanacaste, Puntarenas y Limón. Siendo San José la capital del país. Además, se divide en 82 cantones y a su vez en 485 distritos.

3.3.1 Población

Se realiza en la población masculina y femenina de Costa Rica que ha sido diagnosticada de alguna hemoglobinopatía o de alguna anemia hemolítica en el período de 1990-2017.

3.3.2 Muestra

Debido a las características de este estudio, no se requiere trabajar con muestras.

3.3.3 Criterios de inclusión y exclusión

En la siguiente tabla se describen las características de la población que se incluye en este estudio, además de la población que por diversas razones debe ser excluida.

Tabla N° 2. criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Población costarricense de todos los grupos etarios y ambos sexos que presente alguna hemoglobinopatía.	En este estudio no se utilizan criterios de exclusión.
Población costarricense de todos los grupos etarios y ambos sexos con diagnóstico de anemia hemolítica.	

Fuente: Elaboración propia 2020

3.4 INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

En esta investigación no se utiliza ningún tipo de instrumento para la recolección de datos, ya que se investigan bases de datos ya existentes. Esta información se organiza en una hoja de recolección de datos, para su posterior tabulación.

3.5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Este tipo de investigación cuenta con un diseño de estudio de tipo observacional, descriptivo, transversal y ecológico mixto.

Se considera observacional ya que durante el estudio no se realiza intervención alguna sobre la población y se basa únicamente en recolección de datos numéricos y estadísticos sin ser modificados. Además, es descriptivo porque describe la incidencia, prevalencia, mortalidad y carga de enfermedad de las hemoglobinopatías y anemias hemolíticas.

Como describe el comportamiento de esas variables en un período, de 1990-2017, se considera un estudio transversal y además ecológico, ya que analiza una población específica de un país.

3.6 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Tabla N° 3. Operacionalización de las variables

Objetivo específico	Variable	Definición conceptual	Indicadores	Instrumento
<p>Analizar la mortalidad por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas según sexo y grupo etario en Costa Rica en el período de 1990 al 2017.</p>	Mortalidad	<p>Cantidad de personas que mueren en un lugar y tiempo determinado por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en relación con la población general.</p>		<p>Datos estadísticos del GBD.</p>
	Sexo		<p>Femenino</p> <p>Masculino</p>	
	Grupo etario		<ul style="list-style-type: none"> • Menores de 5 años • 5-14 años • 15-49 años • 50-69 años • Mayores de 70 años 	
<p>Describir el número de años vividos asociados a discapacidad por hemoglobinopatías y anemias</p>	AVD	<p>Medida utilizada para cuantificar la carga de</p>		

hemolíticas según sexo y grupo etario, en Costa Rica, 1990-2017.	Sexo	enfermedad asociada a discapacidad.	Femenino Masculino	Datos estadísticos sobre AVD obtenidos del GBD
	Grupo etario		<ul style="list-style-type: none"> • Menores de 5 años • 5-14 años • 15-49 años • 50-69 años • Mayores de 70 años. 	
Describir el número de años de vida perdidos atribuibles a las hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en Costa Rica, 1990-2017.	AVP	Medida utilizada para cuantificar la carga de enfermedad asociada a muerte prematura.		Datos estadísticos sobre AVP obtenidos del GBD.
	Sexo		Femenino Masculino	
	Grupo etario		<ul style="list-style-type: none"> • Menores de 5 años. • 5-14 años • 15-49 años • 50-69 años • Mayores de 70 años. 	
Determinar el número de años perdidos ajustados por discapacidad debido a	AVADs	Medida global utilizada para expresar la carga de la		Datos estadísticos sobre AVADs obtenidos del GBD.

hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, según sexo y grupo etario en Costa Rica en el período de 1990-2017.	Sexo	enfermedad, tomando en cuenta los AVP y AVPD	Femenino
	Grupo etario		Masculino <ul style="list-style-type: none"> • Menores de 5 años • 5-14 años • 15-49 años • 50-69 años • Mayores de 70 años

Fuente: elaboración propia, 2020.

3.7 PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Los datos se recolectan de la siguiente manera:

- Se recaba información sobre tasas de mortalidad del sitio Global Borden of Disease, utilizando los filtros: hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, medida: muerte, localización: Costa Rica, rango: 1990-2017, edad: todas, sexo: ambos.
- Se consigue datos sobre la carga de enfermedad por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas del sitio Global Borden of Disease, mediante los filtros de AVAD, AVP, AVD, localización: Costa Rica, sexo: ambos, edad: todas.

3.8 ORGANIZACIÓN DE LOS DATOS

Los datos de esta investigación se ordenan en tablas de Excel, clasificando los datos por sexo, edad y variable; para su posterior análisis por medio de tasas por cada 100 000 habitantes, tanto en mortalidad como en carga de la enfermedad. Con estos datos se procede a realizar gráficos y tablas para una mejor comprensión.

3.9 ANÁLISIS DE DATOS

Se estudia la mortalidad y carga de enfermedad por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en ambos sexos y en todas las edades, por lo tanto, para el análisis de estos, se utilizan las siguientes fórmulas:

- Tasa general de mortalidad= número total de muertes / población a mitad del periodo x 100.000
- Años de vida ajustados por discapacidad= años de vida perdidos por muerte prematura + años de vida vividos con discapacidad.

Gracias a estos indicadores se observa el comportamiento que han tenido estas enfermedades en la población costarricense, durante el periodo 1990-2017.

CAPITULO IV

PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

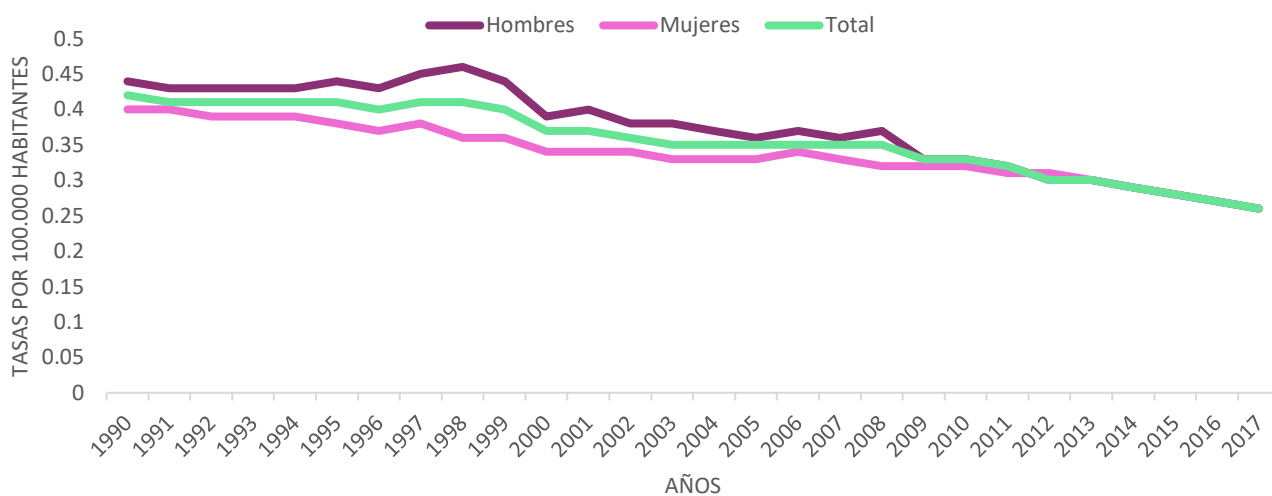


Figura N°1. Tasas de mortalidad por cada 100.000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en menores de 5 años, Costa Rica, años 1990-2017. Fuente: elaboración propia, 2020.⁽³⁾

En la figura anterior se describen las tasas de mortalidad en niños menores de 5 años para hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, se puede observar que la mayor tasa de mortalidad para este grupo la presentan los hombres en el año 1998 con 0.46 por cada 100.000 habitantes.

Se puede observar que al inicio el sexo masculino presenta mayor cantidad de muertes en comparación con el sexo femenino. En ambos sexos, en el año 1998 se dio un aumento bastante notorio en el número de muertes y se mantuvo hasta 1999, para descender bruscamente en el año 2000. Además, en el año 2008, los hombres muestran otro incremento, disminuyendo nuevamente en el año 2009 y manteniendo cifras bajas similares a las mujeres, para finalmente igualarlas en el año 2013. En ambos sexos se da una constante disminución de muertes a partir del años 2000, presentando la cifra más baja el año 2017.

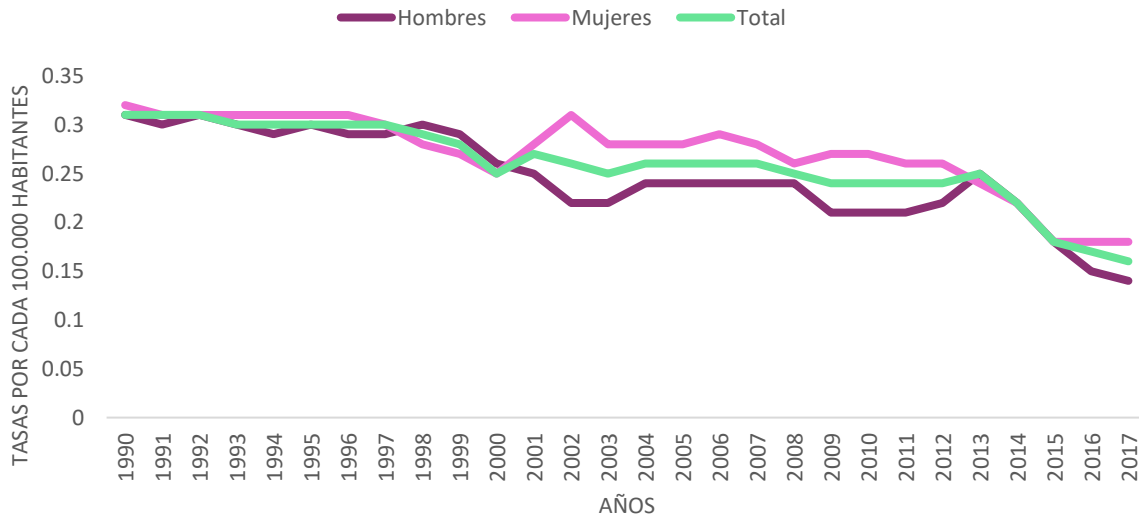


Figura N°2. Tasas de mortalidad por cada 100.000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en el grupo etario de 5-14 años, Costa Rica, años 1990-2017. Fuente: Elaboración propia, 2020 ⁽³⁾

La figura N°2 detalla las tasas de mortalidad en el grupo etario de 5-14 años, donde se muestra que de 1990-1997 ambos sexos tienen tasas muy similares, sin embargo, predomina levemente el sexo femenino. En el año 1998, las tasas en la población femenina tuvieron un descenso notable, mientras que la mortalidad en la población masculina tuvo un leve aumento.

Además, se puede notar que en el año 2000 la población masculina y femenina van nuevamente en direcciones contrarias, presentando un incremento de muertes en la población femenina, y un descenso en la población masculina.

A partir del año 2014 las cifras se igualan para ambos sexos, aunque los hombres vuelven a tener una disminución a partir del año 2016, llegando a la tasa más baja que se presentó en ese período y grupo etario, de 0.14 por cada 100.000 habitantes en el año 2017.

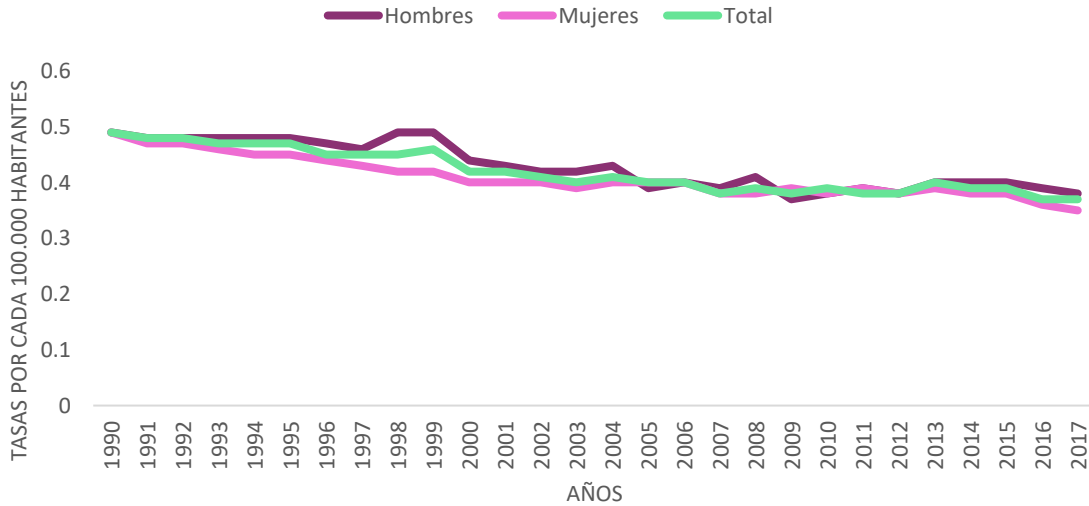


Figura N°3. Tasas de mortalidad por cada 100.000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en el grupo etario de 15-49 años, Costa Rica, años 1990-2017. Fuente: Elaboración propia, 2020. ⁽³⁾

En la figura anterior se muestran las tasas de mortalidad por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en el grupo etario de 15-49 años, donde se puede observar que las tasas más altas en este período se presentan en el año 1990 con 0.49 por cada 100.000 habitantes para ambos sexos, mientras que la tasa más baja para el sexo masculino se presenta en el año 2009 con 0.37 por cada 100.000 habitantes y para el sexo femenino se presenta en el sexo 2017 con 0.35 por cada 100.000 habitantes.

Es notable que las mujeres presentan un comportamiento más constante con una disminución progresiva en las cifras de mortalidad, mientras que los hombres mantienen cifras constantes hasta el año 1998 donde presenta un ligero aumento, para posteriormente presentar un descenso brusco en el año 2000.

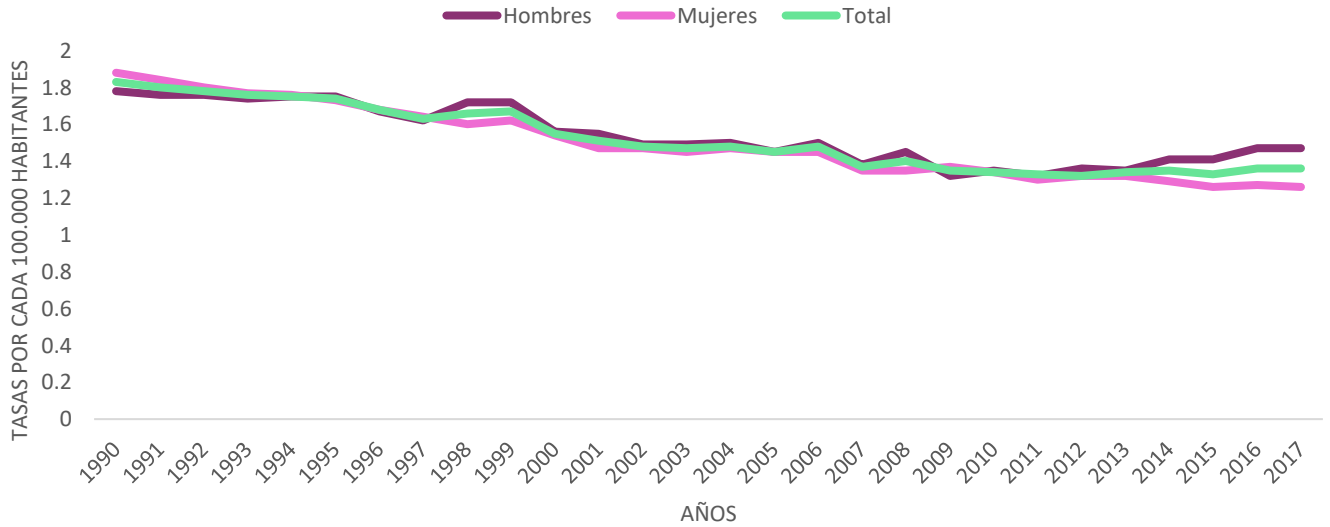


Figura N°4. Tasas de mortalidad por cada 100.000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en el grupo etario de 50-69 años, Costa Rica, años 1990-2017. Fuente: Elaboración propia, 2020 ⁽³⁾

La figura N°4 representa las tasas de mortalidad en el grupo etario de 50-69 años, donde se ve que la mayor tasa de mortalidad en este grupo etario lo presentan las mujeres en el año 1990 con 1.88 por cada 100.000 habitantes, también presenta las cifras más bajas con 1.26 por cada 100.000 habitantes en los años 2015 y 2017. Mientras que la cifra más alta de mortalidad que presentan los hombres se da en el año 1990 con 1.78 muertes por cada 100.000 habitantes y las cifras más bajas se dan en los años 2009 y 2011 con 1.32 muertes por cada 100.000 habitantes.

Durante el periodo se observa un descenso constante en las tasas de mortalidad en el sexo femenino al contrario del sexo masculino, el cual presenta algunas oscilaciones con los picos más altos de mortalidad en los años 1998 y 1999 y al final del período, en el año 2017 muestran tasas más elevadas en comparación con las mujeres.

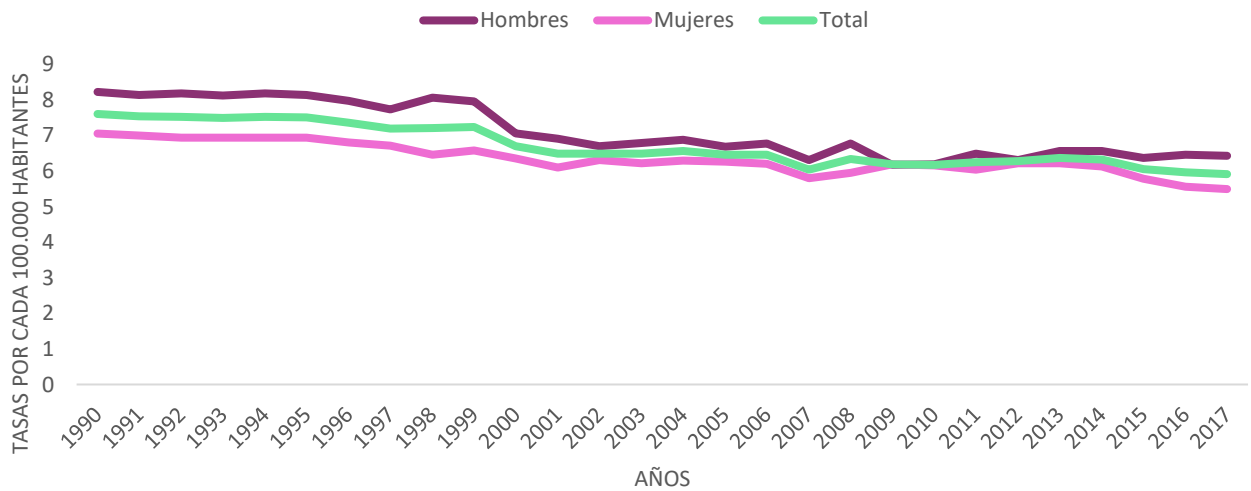


Figura N°5. Tasas de mortalidad por cada 100.000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en mayores de 70 años, Costa Rica, años 1990-2017. Fuente: Elaboración propia, 2020 ⁽³⁾

Según datos de la figura anterior, la cual muestra la mortalidad en los pacientes mayores de 70 años, los hombres presentan una mayor mortalidad, con la cifra más alta en el año 1990 siendo esta de 8.22 por cada 100.000 habitantes y en el año 2007 se presenta la cifra más baja de 6.3 por cada 100.000 habitantes. En el caso de las mujeres la tasa más alta es de 7.05 por cada 100.000 habitantes, esto en 1990 y el año 2017 presenta la tasa de mortalidad menor con 5.49 muertes por cada 100.000 habitantes.

Si se analiza el comportamiento de este grupo, se puede observar que ambos sexos presentan una tendencia hacia la disminución. Además, se puede ver que los hombres han tenido ligeros aumentos en los años 1998 y 2008, sin embargo, en los años posteriores vuelven a descender las cifras. En las mujeres no se visualizan picos de ascensos ni descensos importantes, no obstante, las tasas de mortalidad si han descendido paulatinamente.

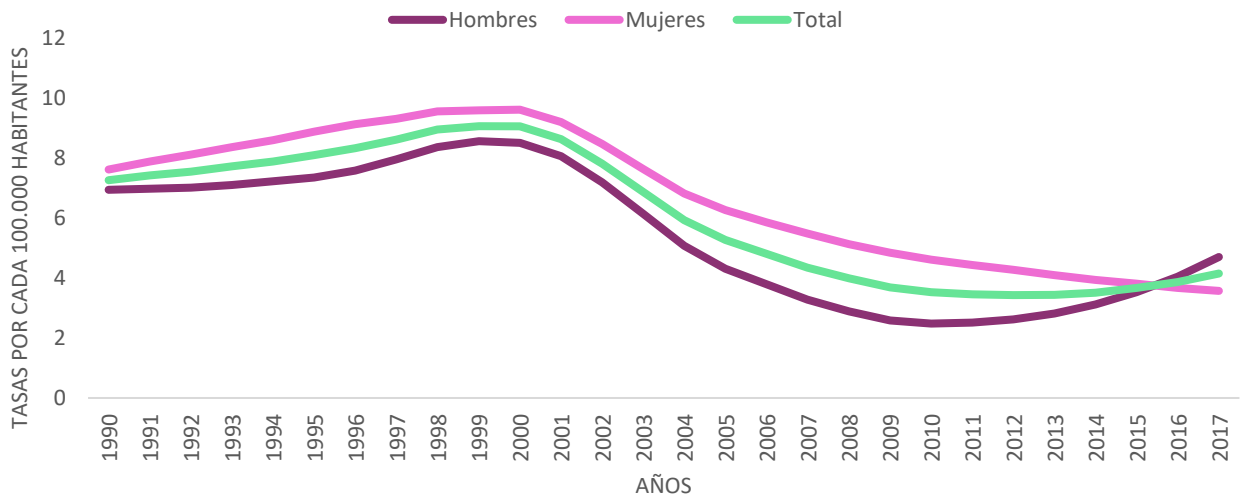


Figura N°6. Tasas de AVD por cada 100.000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en menores de 5 años, Costa Rica, años 1990-2017. Fuente: Elaboración propia, 2020. (3)

En la figura anterior se observa la cantidad de años vividos con discapacidad en los niños menores de 5 años, como se puede observar, las tasas han tenido variaciones considerables durante los años. Se puede notar el predominio de discapacidad en el sexo femenino, además, a partir de 1998 hay un incremento en ambos sexos para posteriormente en el año 2001 descender bruscamente. En las mujeres se mantiene el descenso hasta el final del período, sin embargo, los hombres presentan un nuevo incremento a partir del 2014.

En el caso de los hombres el año que presenta mayor cantidad de años con discapacidad es 1999 con 8.56 por cada 100.000 habitantes, y la tasa más baja es de 2.48 por cada 100.000 habitantes en el año 2010. Las mujeres presentan su mayor tasa de AVD en el año 2000 con 9,61 años vividos con discapacidad por cada 100.000 habitantes y su tasa más baja es de 3.57 años vividos con discapacidad, esto en el año 2017.

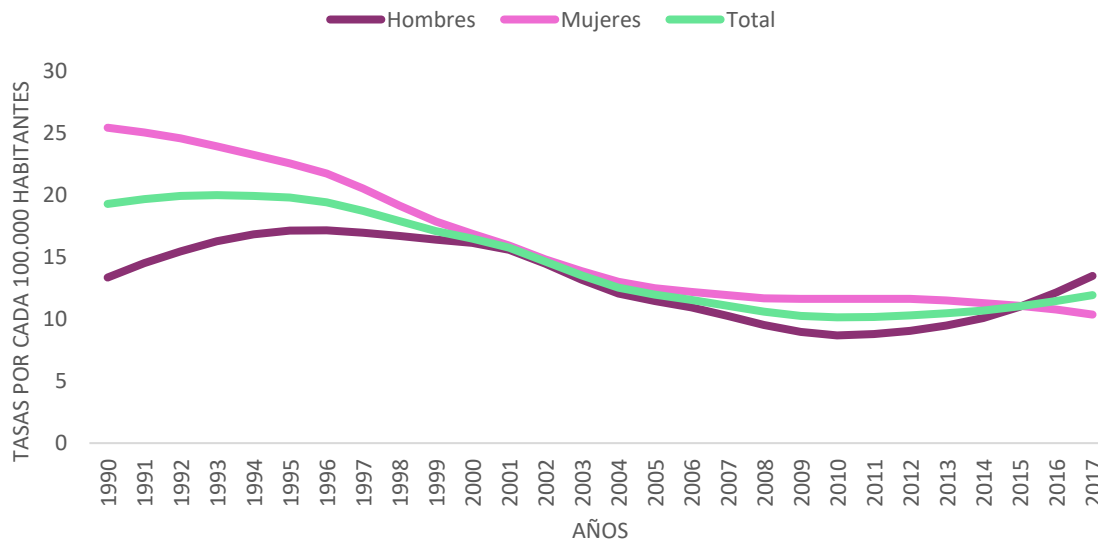


Figura N°7. Tasas de AVD por cada 100.000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en el grupo etario de 5-14 años, Costa Rica, años 1990-2017. Fuente: Elaboración propia, 2020. (3)

La figura N°7, muestra que el año 1993 presenta la mayor cantidad de años vividos con discapacidad en la población costarricense de 5-14 años, con 20.01 AVD por cada 100.000 habitantes y el año con menor cantidad fue el 2008 con 10.6 AVD por cada 100.000 habitantes.

Si se analizan los datos según el sexo, se observa que el sexo masculino presenta su mayor tasa en 1996 con 17.17 por cada 100.000 habitantes y en las mujeres la mayor cifra se da en 1990 con 25.45 por cada 100.000 habitantes. Las tasas más bajas en los hombres se presentan en el año 2010 con 8.69 y en las mujeres en el año 2017 con 10.37.

Se pueden observar que en el sexo femenino se mantiene un constante descenso en el transcurso de los años a diferencia del sexo masculino, el cual presenta tasas más bajas al inicio del período en comparación con el sexo femenino, con un posterior aumento a partir del año 2012 hasta el año 2017.

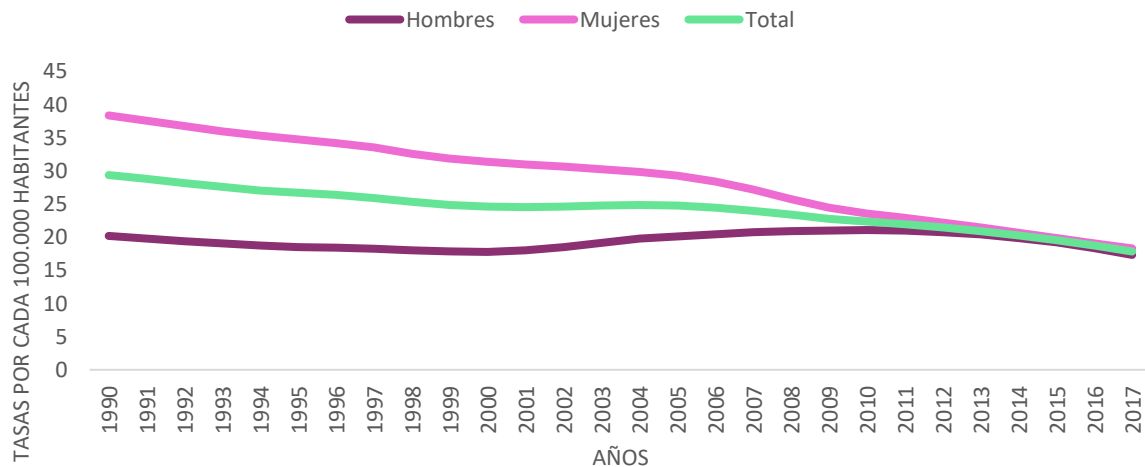


Figura N°8. Tasas de AVD por cada 100.000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en el grupo etario de 15-49 años, Costa Rica, años 1990-2017. Fuente: Elaboración propia, 2020. ⁽³⁾

En el grupo etario de 15-49 años, según la figura N°8; el año que presenta mayor cantidad de años vividos con discapacidad en general es 1990 con una tasa de 29.36 por cada 100.000 habitantes y el año con menor cantidad de años es el 2017 con 17.83 AVD por cada 100.000 habitantes. El sexo femenino representa un mayor número de AVD con la cifra más alta de 38.35 por cada 100.000 habitantes en el año 1990 y la cifra más baja de 18.3 en el 2017; presentando cifras más elevadas en comparación con el sexo masculino, quienes presentan la cantidad más alta en el año 2010 con 21.07 AVD por cada 100.000 habitantes y la cantidad más baja en el año 2017 con 17.32 por cada 100.000 habitantes.

Se puede observar que el sexo femenino representa la mayor cantidad de años, sin embargo, a través de los años va descendiendo progresivamente, al contrario del sexo masculino, quienes inicialmente presentan cifras más bajas de AVD, con un leve aumento a partir del año 2003 y cerca del año 2014 presentar cifras similares al sexo femenino.

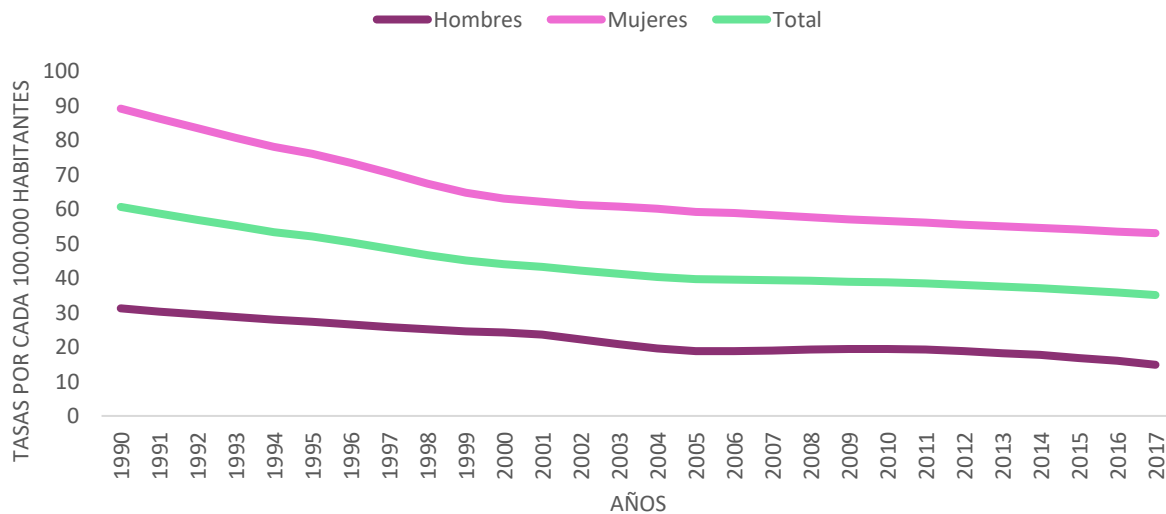


Figura N°9. Tasas de AVD por cada 100.000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en el grupo etario de 50-69 años, años 1990-2017. Fuente: Elaboración propia, 2020. ⁽³⁾

Con respecto a la figura N°9 sobre los años vividos por discapacidad en el grupo de 50-69 años, en 1990 se presenta la mayor cantidad de años con discapacidad con una tasa de 60.65 por cada 100.000 habitantes, siendo de mayor importancia el sexo femenino con una tasa de 89.18 AVD por cada 100.000 habitantes para el mismo año y siendo la cifra más alta en este grupo. Mientras que el sexo masculino presenta su mayor tasa en el año 1990 con 31.22 AVD por cada 100.000 habitantes, siendo menos de la mitad en comparación con las mujeres. Tanto hombres como mujeres presentan sus tasas más bajas en el año 2017 con 14.84 y 53.04 por cada 100.000 habitantes, respectivamente.

Además, es notorio el descenso de AVD que han presentado ambos sexos a través de los años llegando a su punto más bajo en el 2017 pero sin igualarse en ningún año del período.

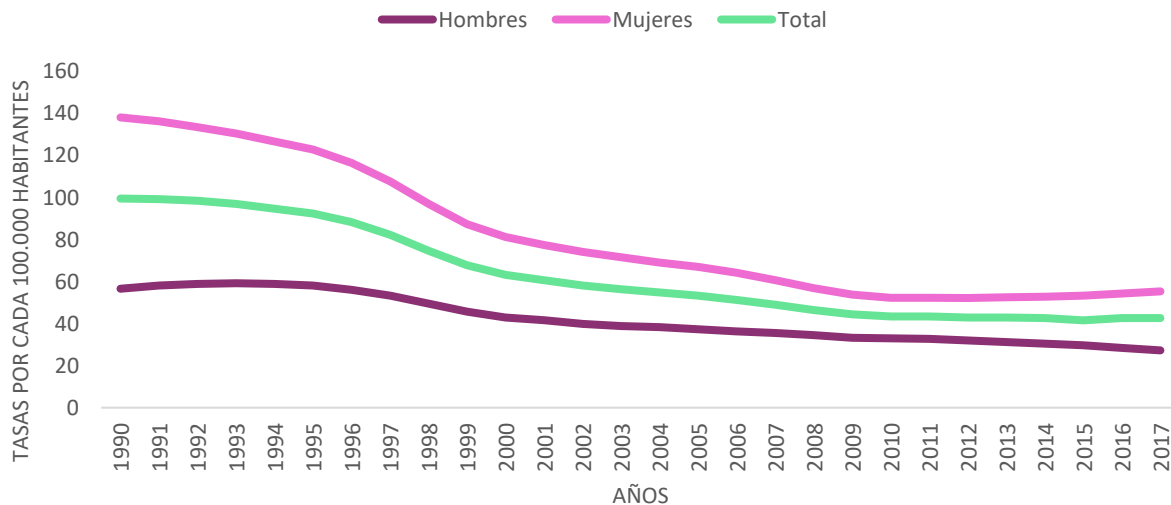


Figura N°10. Tasas de AVD por cada 100.000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en mayores de 70 años, Costa Rica, años 1990-2017. Fuente: Elaboración propia, 2020. ⁽³⁾

La figura anterior muestra las tasas de años vividos con discapacidad en la población mayor de 70 años que presentan alguna hemoglobinopatía o anemia hemolítica, como se observa en general el año que presenta la tasa más alta fue 1990 con 99.48 AVD por cada 100.000 habitantes, siendo las mujeres las principales responsables de esta tasa, presentando estas una tasa de 138.07 AVD por cada 100.000 habitantes para este mismo año.

Los hombres de este grupo etario a diferencia de las mujeres presentan la mayor tasa de discapacidad en el año 1993 con 59.19 AVD por cada 100.000 habitantes y el 2017 con la tasa más baja, siendo esta de 27.24 AVD por cada 100.000 habitantes y para las mujeres de 55.35 por cada 100.000 habitantes.

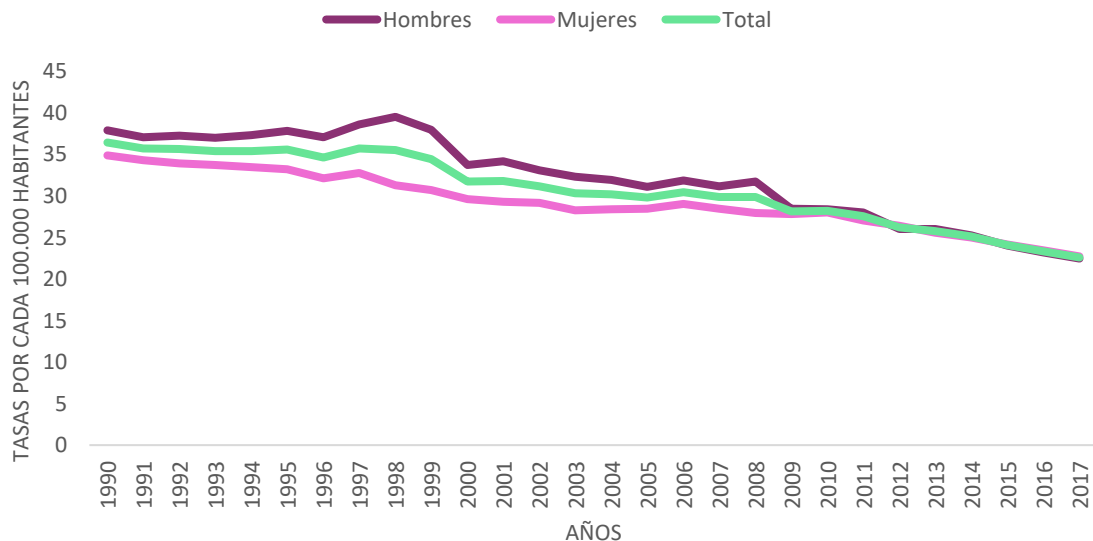


Figura N°11. Tasas de AVP por cada 100.000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en menores de 5 años, Costa Rica, años 1990-2017. Fuente: Elaboración propia, 2020. ⁽³⁾

En la figura anterior se puede visualizar el comportamiento de los años de vida perdidos en menores de 5 años, se observa que el sexo masculino presenta una mayor tasa en comparación con el sexo femenino. Además, tanto hombres como mujeres presentan una tendencia a la disminución.

En el año 1998 se observa el pico más alto de años de vida perdidos, principalmente en los hombres, con un marcado descenso en el 2000 y vuelve a subir en el 2001, a partir de este año se inicia una disminución progresiva. Se puede observar que la tasa más alta para el sexo masculino se presenta en 1998 con una cifra de 39.52 por cada 100.000 habitantes y la cifra más baja se presenta en el 2017 con 22.46 por cada 100.000 habitantes. El sexo femenino presenta la mayor tasa en 1990 con 34.88 por cada 100.000 habitantes y su cifra más baja de 22.72 por cada 100.000 habitantes en el 2017, cifra muy similar a la tasa de AVP de los hombres.

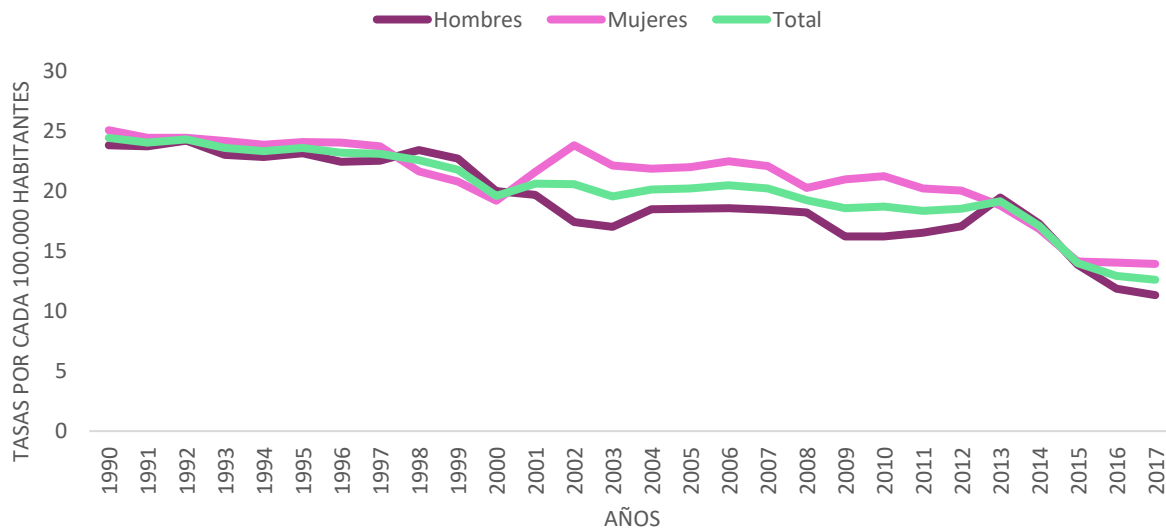


Figura N°12. Tasas de AVP por cada 100.000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en el grupo etario de 5-14 años, Costa Rica, años 1990-2017. Fuente: Elaboración propia, 2020 ⁽³⁾

Según datos de la figura N°12, las tasas de años de vida perdidos en el grupo etario de 5-14 años que presentan alguna hemoglobinopatía y/o anemia hemolítica, han presentado una disminución en los números a lo largo de los años. En general, las tasas más altas se observan en el año 1990 con 24.45 AVP por cada 100.000 habitantes, en el caso de las mujeres la tasa más alta corresponde a 25.09 y en los hombres 23.83 por cada 100.000 habitantes.

Se aprecia que se mantienen tasas similares en ambos sexos durante el período de 1990-1997, a partir de este año ambos sexos toman sentidos contrarios, presentando un aumento en el sexo masculino y vuelve a descender en el año 2000 manteniendo cifras constantes hasta el 2013 donde se da un ligero incremento para volver a descender en los años posteriores. En el caso de las mujeres, estas presentan un descenso a partir de 1997, para posteriormente, alrededor de los años 2001-2002 aumentar las cifras de AVP en este grupo y los siguientes años tener leves descensos hasta llegar a su punto más bajo en el 2017.

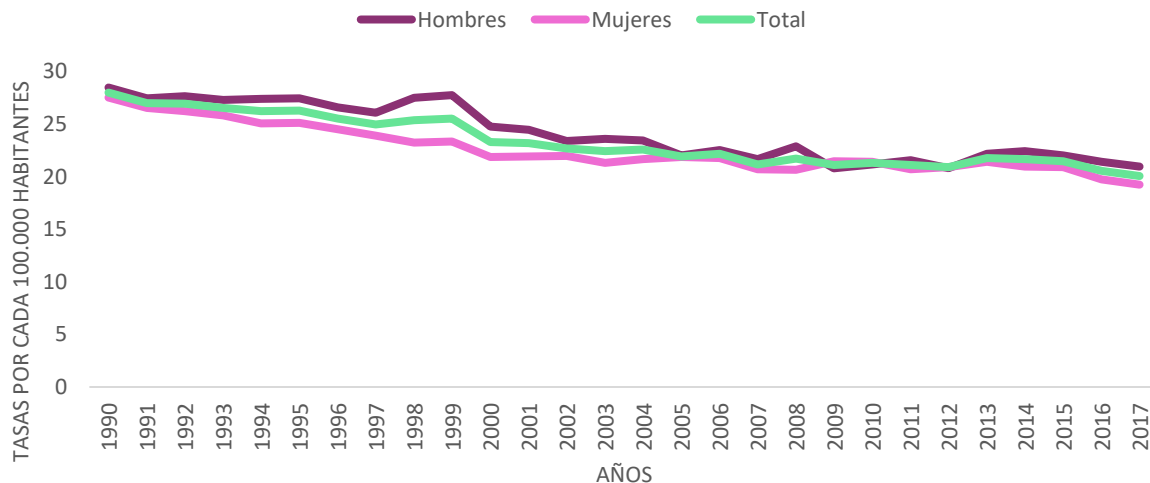


Figura N°13. Tasas de AVP por cada 100.000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en el grupo etario de 15-49 años, Costa Rica, años 1990-2017. Fuente: Elaboración propia, 2020. ⁽³⁾

Según datos de la figura anterior, donde se muestran los años de vida perdidos por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en pacientes de 15-49 años se observa que 1990 es el año con mayor tasa de AVP para ambos sexos, con 27.51 para las mujeres y 28.46 por cada 100.000 habitantes en los hombres.

Los hombres se presentan con tasas superiores a lo largo del periodo en estudio, con leves descensos a través de los años, con excepción del año 1999, el cuál es el segundo año con las cifras más altas. A partir del año 2000 se presentan ligeras disminuciones. En las mujeres se observa que mantienen tasas más bajas en comparación con los hombres y va presentando pequeñas disminuciones a través de los años. Las tasas más bajas se consiguen en el año 2009 para los hombres con 20.78 AVP por cada 100.000 habitantes y en las mujeres en el año 2017 con 19.23 AVP por cada 100.000 habitantes.

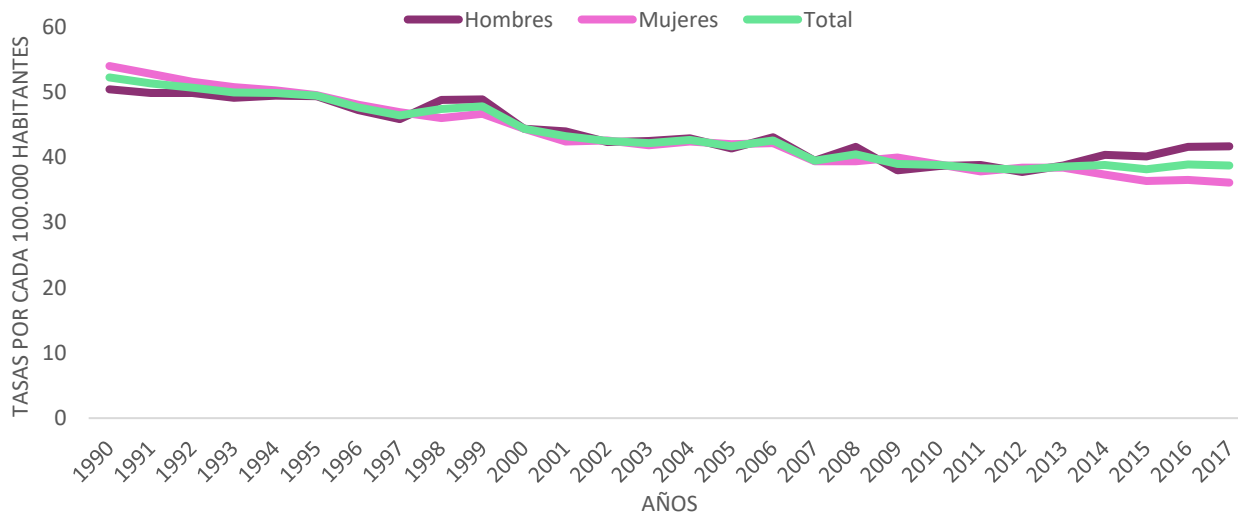


Figura N°14. Tasas de AVP por cada 100.000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en el grupo etario de 50-69 años, Costa Rica, años 1990-2017. Fuente: Elaboración propia, 2020. ⁽³⁾

Como se visualiza en la figura anterior, ambos sexos presentan tasas de años de vida perdidos similares, sin embargo, los hombres tienen leves aumentos en sus cifras en los años 1998 y 1999 y a partir del año 2014 hasta el año 2017 se presentan aumentos en sus tasas de AVP. Las mujeres muestran una disminución constante a través de los años con la cifra más baja en el 2017.

Se observa que el año con mayor tasa de años de vida perdidos es 1990 para ambos sexos, con 50.4 en hombres y 53.97 AVP por cada 100.000 habitantes en mujeres. La tasa más baja en hombres se observa en 2009 con una cifra de 37.97 por cada 100.000 habitantes y en las mujeres en el año 2017 con 36.1 AVD por cada 100.000 habitantes.

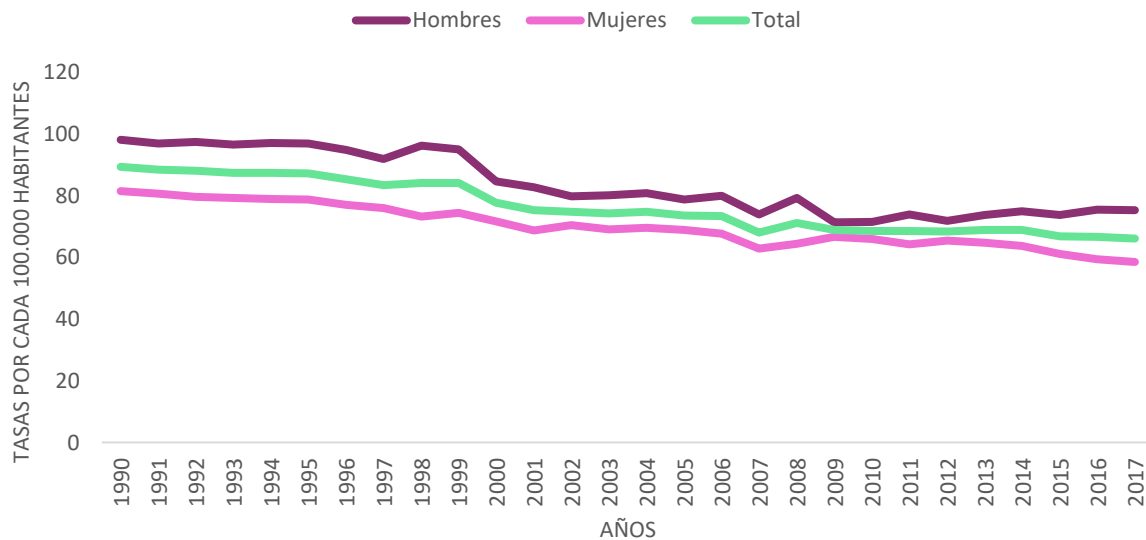


Figura N°15. Tasas de AVP por cada 100.000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en mayores de 70 años, Costa Rica, años 1990-2017. Fuente: Elaboración propia. 2020. ⁽³⁾

En la figura N°15 se aprecia como hay un predominio del sexo masculino en la cantidad de años perdidos en la población mayor de 70 años con hemoglobinopatías y/o anemias hemolíticas. Además, se aprecia como ambos sexos han tenido constantes descensos, con excepción de los años 1998, 1999 y 2008 que presentaron ligeros aumentos en el sexo masculino. Las mujeres si presentan descensos regulares.

El año con las tasas más altas para ambos sexo es 1990 con 98.11 por cada 100.000 habitantes en los hombres y 81.46 por cada 100.000 habitantes en las mujeres. Si se comparan las tasas más bajas se puede observar que hay cambios en cada sexo y el año que presenta las tasas más bajas en el sexo masculino es el 2009 con 71.35 por cada 100.000 habitantes, mientras que en la mujer es el 2017 con 58.51 AVP por cada 100.000 habitantes.

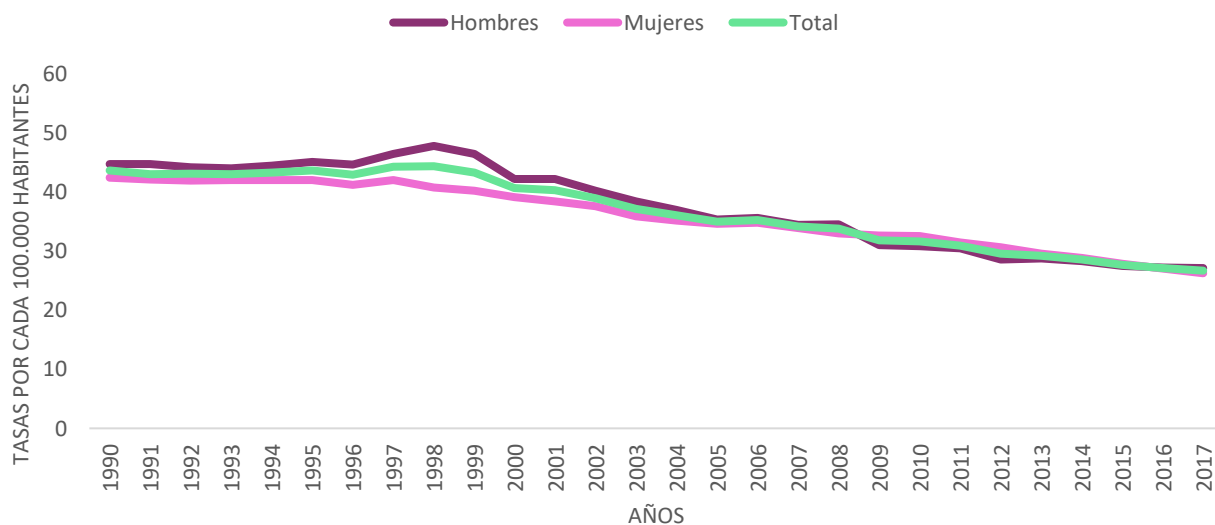


Figura N° 16. Tasas de AVADs por cada 100.000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en menores de 5 años, Costa Rica, años 1990-2017. Fuente: Elaboración propia, 2020. ⁽³⁾

En la figura anterior se observa que en el período de 1990-2004 hay un predominio de la carga de enfermedad en los hombres, presentando un pico en el año 1998 para descender en el año 2000 y seguir descendiendo en los consiguientes años. Las mujeres presentan una constante disminución a través de los años con excepción del año 1997 donde se muestra un ligero incremento.

De forma general el año con mayor carga de enfermedad es 1998 con una tasa de 44.43 por cada 100.000 habitantes y la menor carga se presenta en el 2017 con 26.73 AVAD por cada 100.000 habitantes. Las mujeres presentan su tasa más alta en 1990 con 42.49 AVAD por cada 100.000 habitantes, mientras que los hombres la presentan en el año 1998 con 47.87 AVAD por cada 100.000 habitantes. Las menores cargas de enfermedad se presentan en el 2017 para ambos sexos, con tasas de 27.17 en hombres y 26.29 por cada 100.000 habitantes en mujeres.

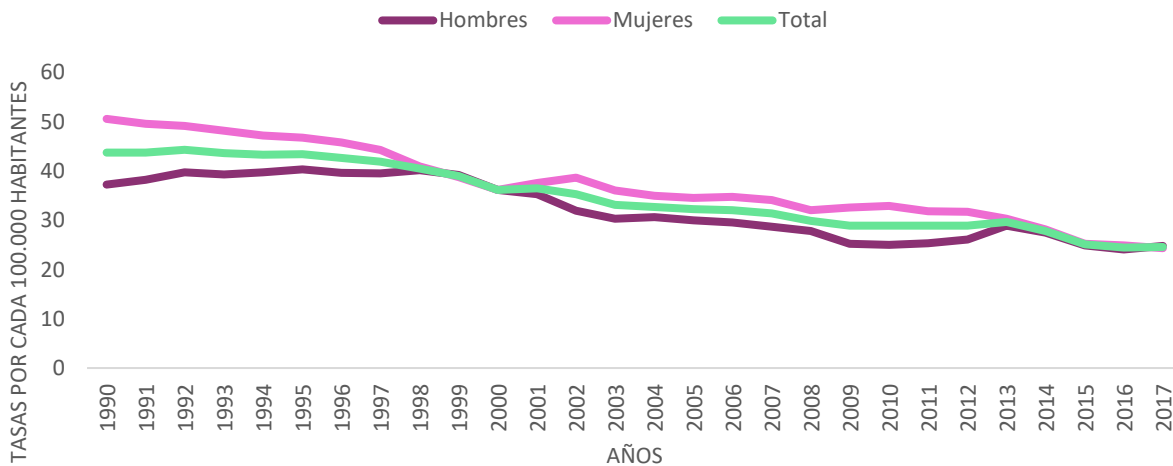


Figura N°17. Tasas de AVADs por cada 100.000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en el grupo etario de 5-14 años, Costa Rica, años 1990-2017. Fuente: Elaboración propia, 2020. ⁽³⁾

Analizando la figura anterior se puede ver como el sexo femenino presenta tasas de años de vida ajustados por discapacidad mayores en el grupo etario de 5-14 años por alguna hemoglobinopatía y/o anemia hemolítica. Además, se hace evidente el marcado descenso que se presenta a partir del año 1997 hasta el año 2000, para volver a subir sus cifras en los años 2001 y 2002, posterior a este último año se da una disminución constante hasta llegar a su cifra más baja en el año 2017.

Los hombres a diferencia de las mujeres presentan tasas más bajas y en los años 1997 al 2000 presentan un aumento en sus cifras casi igualando al sexo femenino. Posteriormente, a partir del 2001 se da un descenso constante hasta el año 2013 donde vuelve a aumentar sus tasas.

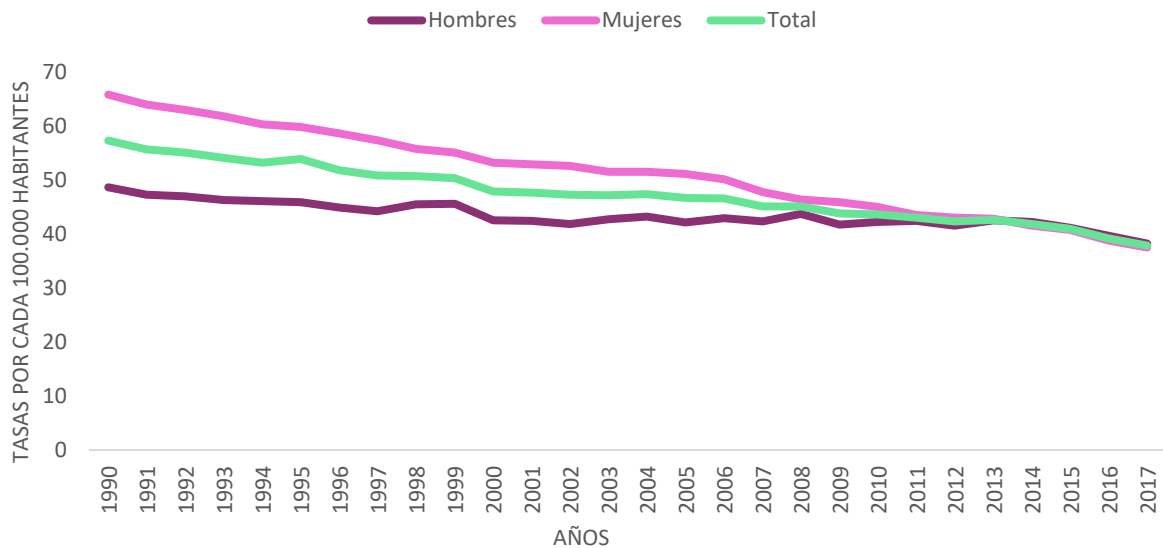


Figura N°18. Tasas de AVADs por cada 100.000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en el grupo etario de 15-49 años, Costa Rica, años 1990-2017. Fuente: Elaboración propia, 2020. ⁽³⁾

Según los datos observados en la figura N°18 donde se muestran las tasas de AVADs por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en el grupo etario de 15-49 años, se puede observar que el sexo femenino tiene tasas más altas en comparación con el sexo masculino. Además, es notoria la marcada tendencia a la disminución en ambos sexos.

Como se observa, los hombres presentan ligeras elevaciones de tasas de AVADs en los años 1998, 1999 y 2008 y a partir del 2013 sus cifras casi se igualan con el sexo femenino. Las mujeres presentan una disminución constante a través de los años.

El año 1990 es el que presenta las tasas más altas en ambos sexos, con una tasa de 57.34 por cada 100.000 habitantes en general, mientras que las mujeres presentan una tasa más alta en

comparación con los hombres con una cifra de 65.85 por cada 100.000 habitantes y 48.68 por cada 100.000 habitantes, respectivamente.

Además, se observa que para ambos sexos el año con la menor cifra de AVADs es el 2017; con una tasa de 37.88 por cada 100.000 habitantes en general. Las mujeres presentan la menor tasa de 37.53 por cada 100.000 habitantes y los hombres una tasa de 38.25 por cada 100.000 habitantes.

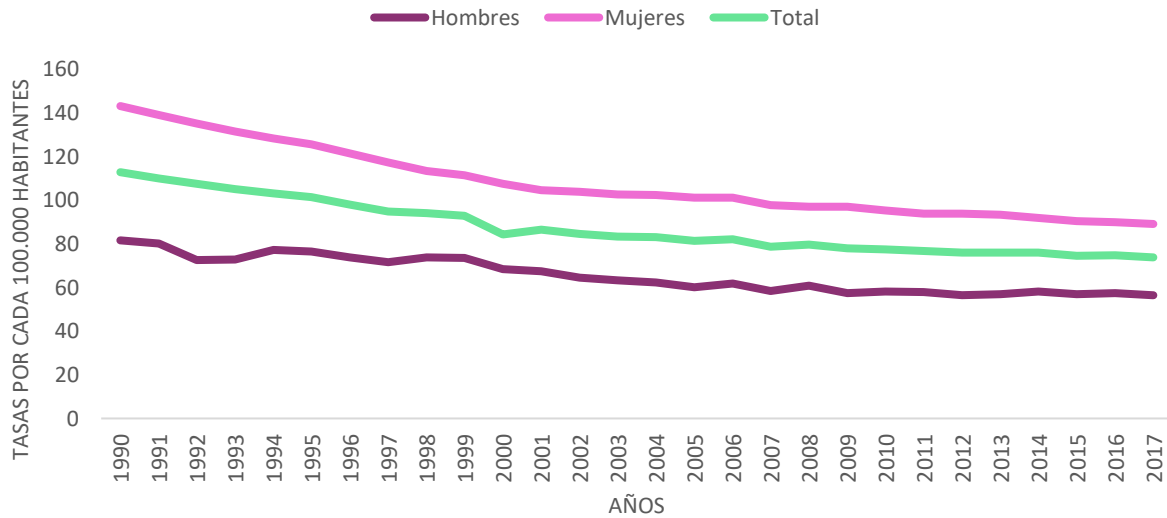


Figura N°19. Tasas de AVADs por cada 100.000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas por grupo etario de 50-69 años, Costa Rica, años 1990-2017. Fuente: Elaboración propia, 2020. ⁽³⁾

En relación con la figura anterior, la diferencia de las tasas de AVADs entre el sexo femenino y masculino es bastante evidente. Como se puede ver las mujeres presentan cifras más elevadas de AVADs en el grupo etario de 50-69 años por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en Costa Rica y a pesar de tener una disminución constante a través de los años no logra igualarse con el sexo masculino.

Los hombres presentan un comportamiento más fluctuante con leves disminuciones en los años 1992 y 1993 y pequeños aumentos en 1994, 1998, 2006 y 2008, sin embargo, estos no son muy importantes y la mayor tendencia para este grupo es la disminución de tasas de AVADs.

Se puede mencionar que el año 1990 muestra las tasas más altas con 112.86 por cada 100.000 habitantes, para el sexo femenino la tasa es de 143.16 por cada 100.000 habitantes y el sexo masculino presenta tasas mucho más bajas con 81.62 por cada 100.000 habitantes.

Las cifras más bajas de AVADs se presentan en el año 2012 para los hombres con una tasa de 56.49 por cada 100.000 habitantes y para las mujeres en el año 2017 con una tasa de 89.13 AVADs por cada 100.000 habitantes.

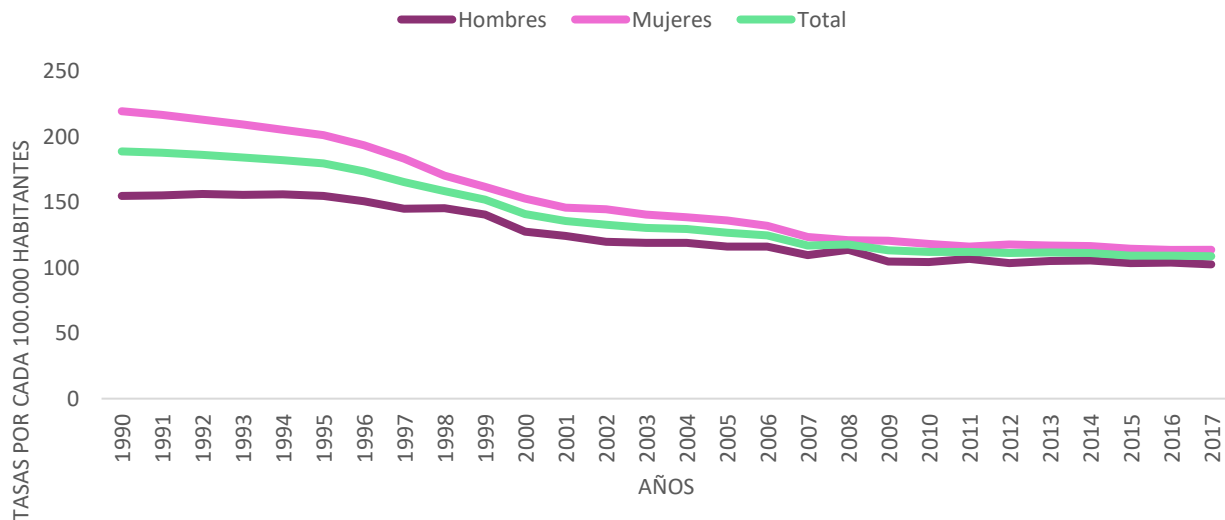


Figura N°20. Tasas de AVADs por cada 100.000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en mayores de 70 años, Costa Rica, años 1990-2017. Fuente: Elaboración propia, 2020 ⁽³⁾

Según la figura N°20, que representa la carga de enfermedad en la población mayor de 70 años, se observa que las mujeres presentan tasas más altas a lo largo de todos los años. Sin embargo, debido a su tendencia a disminuir logran alcanzar tasas similares a los hombres al final del período. Como se puede ver a partir del año 1996 es donde se da la mayor disminución en las cifras de AVADs.

Los hombres al igual que las mujeres presentan una constante disminución durante el periodo de 1990-2017, con excepción de los años 1998, 1999 y 2008 donde se encuentran pequeñas elevaciones en sus tasas de AVADs. Para el sexo femenino la tasa más alta es de 219.52 por cada 100.000 habitantes en el año 1990, mientras que el sexo masculino presenta su tasa más alta en 1992 con 156.33 AVADs por cada 100.000 habitantes. Las cifras más bajas se presentan en los años 2016 para los hombres con 102.56 por cada 100.000 habitantes y 2017 en las mujeres con 113.61 AVADs por cada 100.000 habitantes.

CAPITULO V

DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

5.1 DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN O EXPLICACIÓN DE LOS RESULTADOS

Las hemoglobinopatías y anemias hemolíticas son enfermedades principalmente hereditarias con un aumento de sus prevalencias y una distribución muy amplia a lo largo del mundo debido a la migración, en Costa Rica a pesar de ser un país con una composición multiétnica y con un porcentaje considerable de afroamericanos, ha presentado a través de los años disminuciones en las tasas de prevalencia, mortalidad y carga de enfermedad por estas patologías.

Los resultados de esta investigación demuestran, que la mortalidad para hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en Costa Rica presenta una tendencia a la disminución a lo largo de todo el periodo de 1990-2017, siendo el grupo etario mayor de 70 años el grupo que presenta las mayores tasas. Además, se observa que la población masculina en la mayoría de los grupos etarios es la que predomina con tasas de mortalidad más altas, con excepción de la población entre los 5-14 años donde el mayor número de muertes se observa en la población femenina.

Se demuestra que en hombres de todos los grupos etarios el pico más alto de mortalidad para el período en estudio se presenta en el año 1998 y en la mayoría de los grupos etarios el año 2009 es donde se ubican las tasas más bajas.

La principal causa de muerte por hemoglobinopatías en el país es el déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa con una tasa en el año 2017 de 0.3 muertes por cada 100.000 habitantes, seguido de las talasemias con tasas de 0.0085 y drepanocitosis con 0,003 por cada 100.000 habitantes. ⁽³⁾

Los factores que más han participado en la disminución de las tasas de mortalidad es el estudio genético de estas enfermedades por parte del CIHATA en la UCR a partir de 1980, así como el programa de tamizaje neonatal implementado a partir del año 2005, gracias a esto los abordajes terapéuticos se han dado de forma más temprana, evitando las complicaciones propias de la enfermedad y brindando mejor calidad de vida al paciente y una esperanza de vida similar a la población en general. ⁽¹³⁾

Así mismo, la implementación de la norma nacional de vacunas por parte de la CCSS ha proporcionado protección contra agentes como el neumococo, que podrían provocar la muerte de pacientes con la enfermedad. También la administración de penicilina profiláctica en los recién nacidos con un tamizaje positivo ha logrado disminuir la muerte de estos niños por sepsis neumocócica, siendo esta una de las principales causas de mortalidad. ⁽⁴⁵⁾

Además, en el año 2020 se oficializa la norma para la atención integral en salud de estos pacientes la cual indica que se debe brindar asistencia al paciente y a la familia de manera integral, abordando las esferas bio-psico- social y espiritual. También se menciona que la OMS declara el día mundial para la drepanocitosis el 19 de junio, sin embargo en Costa Rica se conmemora el día 28 de febrero. ⁽⁴⁶⁾

Al comparar a Costa Rica con países como Colombia y Cuba, los cuáles, debido a su alto número de población afrodescendiente, son los primeros en incorporar estas enfermedades a su programa de salud pública; se puede observar que los tres han tenido una constante disminución de la prevalencia a lo largo del periodo, alcanzando sus cifras más bajas en el año 2017. ⁽³⁾

Por otro lado, comparando Costa Rica con un país como Panamá, el cual cuenta con una población similar siendo esta para el año 2017 de 4.95 millones y 4.107 millones de habitantes,

respectivamente. Así como un sistema de salud y una inversión del PIB comparable entre ambos países; se puede observar que las tasas de mortalidad son más altas en Panamá, pero ambos países presentan una disminución progresiva a lo largo del periodo. ^{(47) (3)}

De los cuatro países que se comparan en este estudio, Panamá es el que presenta tasas de mortalidad más altas para el año 1990, seguido de Cuba, Costa Rica y por último Colombia. Para el año 2017, Panamá sigue presentando la mortalidad más alta con una tasa de 1.05 muertes por cada 100.000 habitantes, seguido de Costa Rica con 0.79, Cuba con 0.76 y por último Colombia con 0.51 por cada 100.000 habitantes, a pesar de ser el país con prevalencias más altas. Se destaca que el sexo masculino es el que predomina en Costa Rica, Panamá y Cuba, pero no es así para Colombia donde las mayores tasas de mortalidad en el año 2017 las presentan las mujeres.

En general la principal hemoglobinopatía que genera más muertes es el déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, esto para, Panamá con 0.47, Costa Rica con 0.32 y Colombia con 0.13 muertes por cada 100.000 habitantes, sin embargo, en Cuba la hemoglobinopatía que presenta tasas de mortalidad más altas es la drepanocitosis con 0.24 muertes por cada 100.000 habitantes.

Panamá presenta la mortalidad más alta por talasemias, seguido de Costa Rica, Colombia y Cuba, mientras que para la drepanocitosis Cuba supera al resto de países, seguido de Colombia, Panamá y por último Costa Rica.⁽³⁾

Según un estudio realizado durante 36 años en Cuba , en este país la población más afectada por hemoglobinopatías es la femenina y principalmente en la edad adulta, sin embargo, la mayor mortalidad la presentan los hombres, esto debido a que las mujeres en muchos casos son diagnosticadas en el embarazo y se les da seguimiento en el Instituto de Hematología e

Inmunología, así mismo, las mujeres se mantienen más constantes en sus consultas médicas en comparación con los hombres. Se evidencia que la principal causa de hospitalizaciones y muerte en los niños es la infección por neumococos, la cual ha presentado una marcada disminución desde la introducción de la penicilina oral profiláctica y la vacuna contra el *Streptococcus pneumoniae*. En el adulto la principal causa de muerte es la insuficiencia hepática.

Se observa que las curvas de supervivencia empiezan a disminuir a partir de los 20 años en el sexo masculino y a partir de los 30 años en el sexo femenino, demostrando que las muertes se presentan cada vez a edades más tempranas, a pesar de los avances en las técnicas terapéuticas.⁽⁴⁸⁾

En Colombia, estudios realizados han demostrado que la enfermedad huérfana más frecuente es la drepanocitosis, presentando mayor prevalencia y mortalidad en el sexo femenino, principalmente en el grupo etario de 5-14 años y la principal causa de muertes son las infecciones, en especial las infecciones del tracto respiratorio superior.⁽⁴⁹⁾

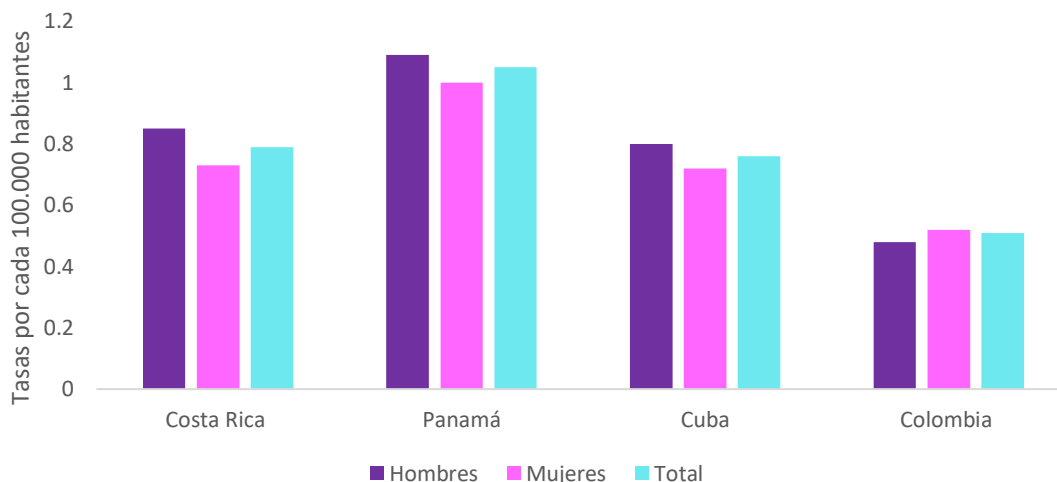


Figura N° 21. Tasas de mortalidad por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en Costa Rica, Panamá, Cuba, Colombia en el año 2017. Fuente: Elaboración propia, 2020. ⁽³⁾

La disminución de la mortalidad en estos países se debe a múltiples estudios genéticos realizados, así como campañas para el reconocimiento de la enfermedad. En Latinoamérica, se cuenta con un protocolo sobre el manejo de estas enfermedades en niños, este protocolo es dirigido por Cuba y participan países como El Salvador, República Dominicana, Honduras, Panamá y Costa Rica. ⁽⁴⁸⁾

Cuba también cuenta con un programa para la detección de hemoglobinas anormales en mujeres embarazadas y el estudio de su pareja, lo que permite realizar consejo genético y realizar la interrupción del embarazo en los casos en que la pareja así lo desee; disminuyendo la incidencia por hemoglobinopatías. Además, cuenta con un plan para la detección precoz del recién nacido afectado y derivación inmediata a los servicios de hematología en los casos en los que los padres decidieron continuar con el embarazo. ⁽⁴⁸⁾

En el 2002 en este país se da un salto importante en la formación de asesores genéticos, lo que hace posible incrementar la cobertura de atención de los servicios de genética medica de atención primaria, así como la creación de centros para el desarrollo de la genética comunitaria en todos los municipios del país. ⁽⁴⁴⁾

Hoy en día Cuba es uno de los países donde se realizan mayor número de estudios sobre la histocompatibilidad de todos los enfermos para realizar trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. ⁽⁴⁴⁾

En el caso de Colombia se cuenta con la ley 1392 que es dirigida a vigilar la drepanocitosis infantil, la cual indica que se debe realizar un sistema de información, así como la conformación de una red de referencia para la atención de estos pacientes.

Colombia cuenta con un programa de tamizaje, el cual se basa en un estudio electroforético de hemoglobina en las mujeres gestantes lo cual brinda un diagnóstico prenatal a todas las parejas, principalmente a aquellas que tienen riesgo de tener hijos enfermos. ⁽⁵⁰⁾

Panamá por su parte desde el año 2007 cuenta con un programa nacional de tamizaje neonatal, donde se realizan pruebas de electroforesis en la sangre de todos los recién nacidos con el fin de un diagnóstico precoz de enfermedades genéticas como las hemoglobinopatías y anemias hemolíticas. ⁽⁵¹⁾

También cuenta con la Asociación Panameña para la Prevención de la Anemia Falciforme (A.P.P.A.F) y la Asociación de Niños y Adolescentes con Anemia Falciforme (ANAAF), las cuales brindan orientación e información a los pacientes y familiares, y concientizan a la población en general sobre la existencia de esta. ⁽⁵²⁾

En los demás países del mundo al igual que en Costa Rica, la mortalidad por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas ha presentado una disminución constante, una de las principales causas de este comportamiento es la intervención realizada por el consejo ejecutivo de la OMS mediante la resolución WHA57.13 sobre la genómica y la salud mundial y la resolución EB117.R3 sobre las anemias falciformes, donde se reconoce a estas enfermedades como una prioridad de salud pública a nivel mundial, así como la desigualdad de acceso a servicios genéticos seguros. Por esta razón se solicita a los estados miembros a crear programas para la vigilancia, la difusión de información, la concienciación y la detección de estas enfermedades genéticas; intensificar la formación de profesionales sanitarios en las zonas de alta prevalencia, así como la cooperación internacional en la lucha contra las hemoglobinopatías. ⁽²⁾

Con respecto a la carga de enfermedad, este estudio la desarrolla mediante los indicadores AVD, AVP y AVADs. Al analizar estos indicadores en la población costarricense que presenta alguna hemoglobinopatía y/o anemia hemolítica, se observa que los tres han presentado una tendencia a la disminución, esto se debe a que existe un reconocimiento más temprano de las patologías, un cambio en el manejo de estos pacientes, así como avances en el desarrollo de distintos tratamientos que han reducido considerablemente las complicaciones.

Analizando cada uno de estos indicadores en Costa Rica se observa que en los AVD la población mayor de 70 años es la que presenta mayores tasas tanto al inicio como al final de período, así mismo el sexo femenino es el que predomina con una tendencia a la disminución durante los 27 años, lo mismo ocurre en el sexo masculino, con excepción de los grupos etarios menores de 5 años y de 5-14 años, quienes muestran una tendencia al aumento al final del período.

El año que presenta mayores tasas de AVD es 1990 con 34.7 por cada 100.000 habitantes, lo mismo ocurre en Panamá, sin embargo Cuba y Colombia presentan un aumento al inicio del

período y alcanzan su mayor tasa en el año 1997 y 1994 respectivamente, para luego descender de manera continua. En general para el año 2017 el país que presenta más años vividos con discapacidad es Cuba, seguido de Panamá, Costa Rica y por último Colombia con una tasa de 9.63 por cada 100.000 habitantes. Además, se reconoce que en este indicador el sexo femenino predomina en los 4 países.

En relación con los AVP en Costa Rica, estos presentan un comportamiento más fluctuante durante los 27 años, con una tendencia a la disminución al final del periodo. En este indicador predomina el sexo masculino, con excepción del grupo etario de 5-14 años donde el sexo femenino presenta tasas más altas. Así mismo es el grupo etario con cifras más bajas en términos generales, mientras que la población mayor de 70 años es la que presenta las tasas más altas.

Costa Rica muestra su tasa más baja en el año 2017 con 24.63 AVP por cada 100.000 habitantes, mientras que Panamá muestra cifras considerablemente más altas con una tasa de 44.58 AVP por cada 100.000 habitantes para el año 2017. Después de Panamá, Cuba es el que presenta tasas más altas, seguido de Costa Rica y por último Colombia. En los cuatro países el sexo masculino es el que presenta mayor cantidad de años de vida perdidos.

Los AVADs en Costa Rica presentan un comportamiento igual al de los demás indicadores de carga de enfermedad, con una tendencia a la disminución. Se puede observar que las mujeres son las que presentan las cifras más altas de carga de enfermedad con una tasa de 46.32 AVADs por cada 100.000 habitantes para el año 2017. El grupo etario con mayor número de AVADs es la población mayor de 70 años, tanto al inicio como al final del periodo en estudio.

Para el año 2017, la tasa de AVADs en Costa Rica es de 44.12 por cada 100.000 habitantes, siendo la más baja del periodo y la más baja en comparación con Cuba y Panamá, pero no así en comparación con Colombia. ⁽³⁾

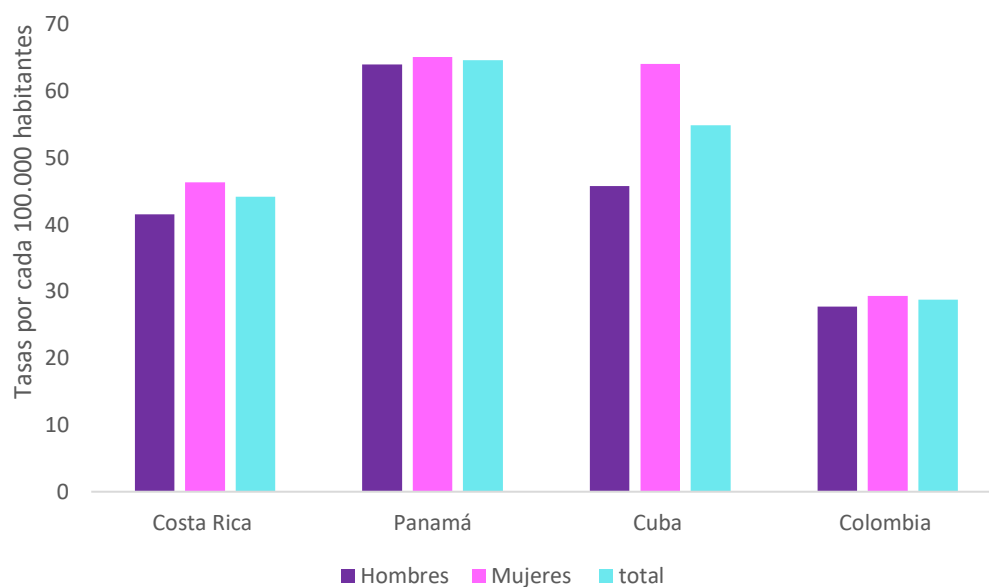


Figura N° 22. Tasas de AVADs por cada 100.000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en Costa Rica, Panamá, Cuba, Colombia en el año 2017. Fuente: Elaboración propia, 2020. ⁽³⁾

Panamá es el país que cuenta con mayor número de AVADs para las hemoglobinopatías y anemias hemolíticas con una tasa de 64.58 por cada 100.000 habitantes para el año 2017, seguido de Cuba con 54.85, Costa Rica y por último Colombia con 28.73 por cada 100.000 habitantes. Además, se puede observar que en los cuatro países las mujeres son las que presentan la mayor carga de enfermedad. ⁽³⁾

En el 2017 el déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa es la hemoglobinopatía que genera más carga de enfermedad en Panamá con tasas de 27,7, en Costa Rica con 17,49 y Colombia con 11.49 AVADs por cada 100.000 habitantes; para Cuba la drepanocitosis es la que representa el mayor número de AVADs con una tasa de 16.06 por cada 100.000 habitantes. En los cuatro países, las talasemias presentan una carga de enfermedad con tasas inferiores a 2 AVADs por cada 100.000 habitantes.

Las principales causas de carga de enfermedad en Cuba son infecciones bacterianas, debido a pérdida temprana de la función esplénica, se calcula mínimo dos infecciones por años, seguido del síndrome torácico agudo y las úlceras maleolares. Según los estudios, la sobrevivencia en Cuba para estos pacientes es de 55 años y no existe diferencias significativas por sexo. Y queda demostrado que la atención integral y multidisciplinaria de los pacientes con hemoglobinopatías, donde se les brinda un seguimiento cercano en los distintos aspectos de salud, ha disminuido la carga de la enfermedad en este país. ⁽⁴⁸⁾

La tendencia a la disminución que muestran estos cuatro países en cuanto a la carga de enfermedad es una consecuencia de los avances en estudios moleculares y nuevas tecnologías para la investigación genética, así como las estrategias propias de cada país en cuanto a prevención como lo es el consejo genético y el diagnóstico temprano, que se mencionaron anteriormente.

Sin embargo, otra de las razones para la disminución de la carga de la enfermedad es la atención integral que se ha dado tanto en Costa Rica como en los otros países en estudio. Costa Rica proporciona una atención de forma temprana en las consultas de hematología, y una atención integral del dolor por parte de las Unidades de Cuidados Paliativos y las Clínicas del Dolor,

también se le brinda atención psicológica al paciente y a la familia, mejorando la calidad de vida de los pacientes.

Panamá por su parte, cuenta con distintas clínicas de atención integral como la Clínica de anemias del Hospital del Niño junto con la Fundación Infantil de Anemia Falciforme, y trabajan brindando un manejo a los pacientes para evitar las crisis de la enfermedad, las complicaciones futuras y la salud mental. ⁽⁵²⁾

Se espera que con estas técnicas que se han implementado y el desarrollo de nuevas tecnologías y tratamientos como lo es la terapia génica, así como una mejor educación a la población la prevalencia de estas enfermedades continúe disminuyendo en el futuro, y por ende la mortalidad y carga de enfermedad también descendan.

CAPITULO VI

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 CONCLUSIONES

- Se identifica que la mortalidad por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en Costa Rica en este periodo es más frecuente en la población masculina, en cuanto al grupo etario, se observa que la mortalidad aumenta conforme aumenta la edad y queda demostrado que es la población mayor de 70 años con tasas de mortalidad más altas.
- Se demuestra que las tasas de años vividos con discapacidad fueron mayores en el año 1990 y que a través de los años ha tenido una significativa disminución. La población que se muestra principalmente afectada es el sexo femenino y según grupo etario, los mayores de 70 años.
- En cuanto a los años de vida perdidos se observa que han presentado un curso fluctuante durante el periodo en estudio. El grupo etario en el cual se ve una mayor tasa de AVP es en los mayores de 70 años, seguido de la población entre 50-69 años y menores de 5 años. Además, queda demostrado que la población masculina es la que presenta las tasas más altas.
- Las tasas de años de vida ajustados por discapacidad, demuestra que la población femenina es la que presenta mayor carga de enfermedad en todos los grupos etarios, con excepción de los menores de 5 años donde predomina el sexo masculino. Se demuestra que la carga de enfermedad en ambos sexos ha disminuido a lo largo de los 27 años.

6.2 RECOMENDACIONES

- Educar a la población en general sobre la existencia de estas patologías y la importancia de realizar el tamizaje neonatal en todos los niños.
- Fomentar y crear campañas sobre la importancia de la donación de sangre, ya que es un elemento indispensable en el tratamiento de estas patologías.
- Brindar educación al paciente sobre cuáles son los factores que pueden desencadenar las crisis, así como la importancia de cumplir con el tratamiento correctamente y llevar estilos de vida saludable.
- Brindar educación sexual y consejo genético a las parejas que sean portadoras y enfermas y asesorar sobre las posibilidades de tener hijos con la enfermedad y los riesgos que esto conlleva tanto para la madre como para el niño.
- Brindar educación al personal de salud, principalmente los que se encuentran en zonas rurales; sobre como identificar estas enfermedades, las complicaciones que pueden presentar y efectos que tienen los medicamentos utilizados en su tratamiento.
- Educar al personal de salud principalmente los que brindan servicios de atención primaria, en cuanto al control del sistema de referencias y contrarreferencias de estos pacientes, así como enfatizar en la continuidad de la atención médica integral en la población portadora o enferma de alguna de estas patologías.

BIBLIOGRAFÍA

1. OMS | Epidemiología mundial de las hemoglobinopatías e indicadores de los servicios correspondientes [Internet]. WHO. [citado 28 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/bulletin/volumes/86/6/06-036673-ab/es/>
2. OMS. Talasemia y otras hemoglobinopatías. Consejo ejecutivo. [Internet]. 11 mayo 2006 [citado 28 de mayo de 2020]. Disponible en: https://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/EB118/B118_5-sp.pdf
3. GBD Compare | IHME Viz Hub [Internet]. [citado 30 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>
4. Fernández Águila J, Pérez Cogle A, Fragoso M, Rivero Jiménez R. El diagnóstico temprano de la anemia falciforme: un problema no resuelto en África negra. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. junio de 2012 [citado 29 de mayo de 2020];28(2):195-7. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-02892012000200011&lng=es&nrm=iso&tlng=es
5. Mokhtar GM, Gadallah M, El Sherif NHK, Ali HTA. Morbidities and mortality in transfusion-dependent Beta-thalassemia patients (single-center experience). *Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. marzo de 2013 [citado 29 de mayo de 2020];30(2):93-103. Disponible en: <https://search.ebscohost.com.uh.remotexs.xyz/login.aspx?direct=true&db=mcd&AN=23301991&lang=es&site=eds-live&scope=site>
6. Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional. Anemias microcíticas hipocrómicas guía de diagnós. SAP [Internet]. 2017 [citado 29 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2017/v115n5a30s.pdf>
7. Goñi Murillo MC, Galindo Vergara C, Goñi Murillo A. Actualización en Medicina de Familia. Talasemias. *Med Fam SEMERGEN* [Internet]. 1 de marzo de 2008 [citado 31 de mayo de 2020];34(3):138-42. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-actualizacion-medicina-familia-talasemias-13116853>
8. OMS. Anemia falciforme. 59ª asamblea mundial de la salud [Internet]. 24 de abril 2006 [citado 31 de mayo de 2020]. Disponible en: https://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/WHA59/A59_9-sp.pdf
9. García SM, Molina IÁ, Svarch E, Vaitía AM, Padrón CH, Palacios OS. Morbilidad y mortalidad de la anemia drepanocítica. Estudio observacional de 36 años. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 10 de abril de 2015 [citado 30 de mayo de 2020];31(3). Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/268>
10. Svarch E, Marcheco-Teruel B, Machín-García S, Menéndez-Veitía A, Nordet-Carrera I, Arencibia-Núñez A, et al. La drepanocitosis en Cuba. Estudio en niños: Study in children. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. marzo de 2011 [citado 30 de mayo de 2020];31(3):138-42. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/268>

2020];27(1):0-0. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-02892011000100005&lng=es&nrm=iso&tlng=es

11. Dra Gladys Cossio, Dra Teresa Chavéz, Lic. Doris González, Lic. Melissa Delgado. Estudio preliminar de incidencia de hemoglobinopatías, en neonatos tamizados en el hospital de niños de Panamá. Agosto-diciembre 2009. *Pediátr Panamá* [Internet]. 29 de marzo del 2011 [citado 30 de mayo de 2020]. Disponible en:
<http://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/10/849452/201140115-18.pdf>

12. Pernudy-Ubau AX, Campos-Gómez VA, Rojas-Vanegas LL, Ramírez ML, Mejía-Baltodano G, Rodríguez-Romero W, et al. Identificación de β -talasemia en anemias microcíticas hipocrómicas refractarias al tratamiento con hierro en Nicaragua. *Acta Médica Costarric* [Internet]. diciembre de 2018 [citado 31 de mayo de 2020];60(4):162-6. Disponible en:
http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0001-60022018000400162&lng=en&nrm=iso&tlng=es

13. Abarca G, Navarrete M, Trejos R, de Céspedes C, Saborío M. Hemoglobinas anormales en la población neonatal de Costa Rica. *Rev Biol Trop* [Internet]. septiembre de 2008 [citado 28 de mayo de 2020];56(3):995-1001. Disponible en:
http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-77442008000300002&lng=en&nrm=iso&tlng=es

14. Cartín-Sánchez et al. - 2019 - Herencia conjunta de α^+ -talasemia y portador de hemoglobina S. *Acta médica costarricense, Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica* [Internet]. octubre-diciembre 2019 [citado 31 de mayo de 2020]. Disponible en:
<https://www.scielo.sa.cr/pdf/amc/v61n4/0001-6002-amc-61-04-190.pdf>

15. Sáenz-Renaud GF, Rodríguez-Romero W. Síndromes talamésicos. Nuevos conceptos y estado actual del conocimiento en Costa Rica. *Acta Médica Costarric* [Internet]. octubre de 2006 [citado 30 de mayo de 2020];48(4):172-8. Disponible en:
http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0001-60022006000400006&lng=en&nrm=iso&tlng=es

16. Sáenz GF, Chaves MA, Quintana EM. LAS HEMOGLOBINOPATÍAS EN COSTA RICA ASPECTOS HISTÓRICOS, CULTURALES Y EPIDEMIOLÓGICOS. *CIHATA*. [Rev. Cost. Cienc. Méd [internet]. 1986:12.

17. Peñuela OA. Hemoglobin: a model molecule for research. *Colomb Médica* [Internet]. septiembre de 2005 [citado 15 de septiembre de 2020];36(3):215-25. Disponible en:
http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1657-95342005000300013&lng=en&nrm=iso&tlng=es

18. Donato H, Reneé L, Rapetti M, García E, Attie M. Esferocitosis hereditaria. Revisión. Parte I. *Hist. Arch Argent Pediatr* [Internet]. 2015 [citado 21 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2015/v113n1a22.pdf>

19. SEHOP Guía-de-Talasemia 2015.[Internet]. España. CEGE. julio 2015 [citado 27 de octubre de 2020]. Disponible en: <http://www.sehop.org/wp-content/uploads/2015/07/Gu%C3%ADa-de-Talasemia-SEHOP.2015.pdf>

20. Organización Panamericana de la Salud. Lineamientos básicos para el análisis de la mortal.pdf [Internet]. Washington, D.C.: OPS, 2017 [citado 21 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34492/9789275319819-spa.pdf?sequence=7>
21. Moreno-Altamirano et al. - Principales medidas en epidemiología.pdf [Internet]. Universidad Nacional Autónoma de México. 2000 [citado 21 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.scielo.org/pdf/spm/v42n4/2882.pdf>
22. Evans-Meza R. Carga Global de la Enfermedad: breve revisión de los aspectos más importantes. REV HISP CIENC SALUD [Internet]. diciembre de 2015;1(2):107-16. Disponible en: <http://www.uhsalud.com/index.php/revhispano/article/view/58>
23. González Anaya T. ENTENDIENDO EL USO Y RESULTADOS DEL INDICADOR AÑOS DE VIDA AJUSTADOS POR DISCAPACIDAD [Internet]. Revista Mexicana de Análisis Político y Administración Pública; 2015. Disponible en: [Dialnet-EntendiendoElUsoYResultadosDelIndicadorAnosDeVidaA-5634623.pdf](http://dialnet-entendiendoelusoysresultadosdelindicadoranosdevida-5634623.pdf)
24. Oscar Andrés Peñuela. Hemoglobin-a-model-molecule-for-research.pdf [Internet]. Corporación Editora Médica del Valle. 2005. [citado 16 de septiembre de 2020]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/262671039_Hemoglobin_a_model_molecule_for_research/fulltext/03a1b0530cf25960f4931a67/Hemoglobin-a-model-molecule-for-research.pdf
25. Chiappe, Gustavo, Talasemias: Aspectos clínicos. Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana [Internet]. 2017;51(3):281-289. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53553013003>.
26. Muñoz R1 , Laso Bautista J2 , Rapún L2 , Banús C2 , Prado MC2 , Montero E2 , Huete L2 , López Andreoni L. Aplicación de un algoritmo diagnóstico de laboratorio para la detección de hemoglobinopatías vol22 [Internet].SAH. 2018 [citado 20 de septiembre de 2020]. Disponible en: <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol22/n3/09-vol22-N3.pdf>
27. López-Santiago N, López-Santiago N. La biometría hemática. Acta Pediátrica México [Internet]. agosto de 2016 [citado 20 de septiembre de 2020];37(4):246-9. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0186-23912016000400246&lng=es&nrm=iso&tlng=es
28. Jameson F, Hauser L, Loscalzo. Harrison principios de medicina interna. 19th ed. Vol. 2. Mexico, DF: McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V; 2015. págs 631-641.
29. Dirección Desarrollo Servicios de Salud. Manual drepanocitosis.CCSS [Internet].2013 [citado 15 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/protocolos/manualdrepanocitosis.pdf>
30. MC. Goñi Murillo, C. Galindo Vergara, A. Goñi Murillo. Actualización en Medicina de Familia. Talasemias. ELSEVIER DOYMA [Internet]. 2017 [citado 18 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-pdf-13116853>
31. Cavazzana M, Antoniani C, Miccio A. Gene Therapy for β -Hemoglobinopathies. Mol Ther the journal of the American Society of Gene Therapy, [Internet]. 3 de mayo de 2017

[citado 19 de noviembre de 2020];25(5):1142-54. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5417842/>

32. Alfonso J. Ayala Vilorio, Henry J. González Torres, Gabriel J. David Tarud- Anemia de células falciformes una revisión. SciELO [Internet].2016 [citado 17 de noviembre de 2020]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/sun/v32n3/v32n3a14.pdf>

33. Jirout Casillas Fernando, Zapico Fernández Isabel, Torre Alonso Juan Carlos. Dactilitis ELSEVIER DOYMA [Internet].2013 [citado 17 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-seminarios-fundacion-espanola-reumatologia-274-pdf-S1577356613000523>

34. Peña Batista AP, Sierra Martínez DP, Fernández Águila JD, Cabrera Zamora M, Pino Blanco R, Fernández Villares F, et al. Alteraciones funcionales ventilatorias en pacientes adultos con drepanocitosis. MediSur [Internet]. febrero de 2020 [citado 20 de noviembre de 2020];18(1):50-7. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1727-897X2020000100050&lng=es&nrm=iso&tlng=en

35. Vacca MVM, Lora Blank. Drepanocitosis: situación actual y perspectivas. Nursing; 2017.

36. Llanes OMA, Molina CP, Rodríguez RT. Riesgo reproductivo preconcepcional, drepanocitosis y coordinación entre los tres niveles de atención a la salud. MediCiego [Internet]. 18 de septiembre de 2019 [citado 20 de noviembre de 2020];26(2). Disponible en: <http://www.revmediciego.sld.cu/index.php/mediciego/article/view/1560>

37 UNIDAD DE ATENCION MÉDICA. Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa. Tamizaje, diagnóstico y tratamiento. 1 º, 2º y 3er nivel de atención. México: Instituto Mexicano del Seguro Social [Internet]. Noviembre 2016 [citado 18 de noviembre de 2020]. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/247GER.pdf>

38. Bo W, Vasquez W, Calix-Pineda F, Chavarria-Mejia J, Yáñez L, Raudales-Martínez C, et al. Deficiencia de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa: Revisión de la Literatura Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: Review of the literature. 30 de junio de 2017;

39. Bello Gutiérrez P, Mohamed Dafa L. Déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa: revisión a propósito de un caso. Pediatría Aten Primaria [Internet]. diciembre de 2015 [citado 17 de noviembre de 2020];17(68):361-8. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1139-76322015000500014&lng=es&nrm=iso&tlng=es

40. Chuico G, Crespo M. COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA DEFICIENCIA DE GLUCOSA 6 FOSFATO. Licenciatura [Internet].Universidad Estatal de Milagro. setiembre 2019. [citado 21 de noviembre de 2020]. Disponible en: <http://repositorio.unemi.edu.ec/bitstream/123456789/4792/1/2.%20COMPLICACIONES%20ASOCIADAS%20A%20LA%20DEFICIENCIA%20DE%20GLUCOSA%206%20FOSFATO.pdf>

41. Sánchez Sánchez NJ, Acosta Benito MA, Hernández Gómez MA. Déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD) en países occidentales. Revisión bibliográfica. Med Fam

SEMERGEN [Internet]. 1 de enero de 2020 [citado 19 de noviembre de 2020];46(1):68-74. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1138359319302084>

42. López-Vidal H, Peña C, Gajardo C, Valladares X, Cabrera C. ME, López-Vidal H, et al. Autoimmune hemolytic anemia. Review of 43 cases. Rev Médica Chile [Internet]. julio de 2019 [citado 21 de noviembre de 2020];147(7):836-41. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-98872019000700836&lng=en&nrm=iso&tlng=en

43. Rojas VAG, Hernández GAM. HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA. REVISTA MEDICA DE COSTA RICA Y CENTROAMERICA LXXIII [internet] 2016 [citado 22 de noviembre de 2020] disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/620/art44.pdf>

44. Svarch E. Programa cubano de atención integral al paciente con drepanocitosis. Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. junio de 2011 [citado 9 de diciembre de 2020];27(2):165-7. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-02892011000200001&lng=es&nrm=iso&tlng=es

45 CCSS. Efecto de la universalización de la vacuna conjugada 13 valente contra el neumococo en la carga de enfermedad neumocócica en Costa Rica, 2005-2013.pdf [Internet]. 2015 [citado 22 de enero de 2021]. Disponible en: <https://repositorio.binasss.sa.cr/repositorio/bitstream/handle/20.500.11764/211/00001.pdf?sequence=1&isAllowed>

46. Gaceta. Norma para la atención integral en salud a las personas con enfermedad de células falciformes (ECF) o Drepanocitosis.pdf [Internet].2020 [citado 22 de enero de 2021]. Disponible en: [https://www.binasss.sa.cr/opac-ms//media/digitales/Norma%20para%20la%20atenci%C3%B3n%20integral%20en%20salud%20a%20las%20personas%20con%20enfermedad%20de%20c%C3%A9lulas%20falciformes%20\(ECF\)%20o%20Drepanocitosis.pdf](https://www.binasss.sa.cr/opac-ms//media/digitales/Norma%20para%20la%20atenci%C3%B3n%20integral%20en%20salud%20a%20las%20personas%20con%20enfermedad%20de%20c%C3%A9lulas%20falciformes%20(ECF)%20o%20Drepanocitosis.pdf)

47. PAHO. Salud en las Américas 2017. [citado el 22 de enero de 2021].

48. García SM, Molina IÁ, Svarch E, Vaitía AM, Padrón CH, Palacios OS. Morbilidad y mortalidad de la anemia drepanocítica. Estudio observacional de 36 años. Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 10 de abril de 2015 [citado 17 de enero de 2021];31(3). Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/268>

49. Ramírez-Cheyne J, Moreno M, Mosquera S, Duque S, Holguín J, Camacho A. Primeros dos años de notificación de las enfermedades huérfanas-raras en Cali e identificación de algunas variables asociadas con la mortalidad. Iatreia. 2020 Abr-Jun;33(2):111-122. DOI 10.17533/udea.iatreia.37.

50. Ochoa - LEY 1392 DE 2010 PARA LA ATENCIÓN Y EL DIAGNOSTICO.pdf [Internet]. 2005 [citado 9 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://repository.ucatolica.edu.co/bitstream/10983/2767/1/LEY%20%201392%20de%202010%20PARA%20LA%20ATENCI%C3%93N%20Y%20EL%20DIAGN%C3%93STICO%20DE%20PACIENTES%20ENFERMEDADES%20HU%C3%89RFANAS.pdf>
51. decreto_no_323_de_2009. programa_de_tamizaje_neonatal-_panama.pdf [Internet]. 2009 [citado 22 de enero de 2021]. Disponible en: http://www.sipi.siteal.iipe.unesco.org/sites/default/files/sipi_normativa/decreto_no_323_de_2009_-_raglamenta_la_ley_no_4_de_2007_-_programa_de_tamizaje_neonatal-_panama.pdf
52. Poder ejecutivo. Decreto Ejecutivo N° 323/2009. Reglamenta la Ley N° 4 de 2007, que crea el "Programa Nacional de Tamizaje Neonatal" [Internet]. 2018 [citado 22 de enero de 2021]. Disponible en: https://www.siteal.iiep.unesco.org/sites/default/files/sit_accion_files/pa_0040_0.pdf

ANEXOS

DECLARACIÓN JURADA

Yo Yenedith Melissa Díaz Quirós, cédula de identidad número 1 1580 0260, en condición de egresado de la carrera de Medicina y Cirugía de la Universidad Hispanoamericana, y advertido de las penas con las que la ley castiga el falso testimonio y el perjurio, declaro bajo la fe del juramento que dejo rendido en este acto, que mi trabajo de graduación, para optar por el título de Licenciatura titulado “ Mortalidad y Carga de enfermedad por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en Costa Rica, años 1990-2017” es una obra original y para su realización he respetado todo lo preceptuado por las Leyes Penales, así como la Ley de Derechos de Autor y Derecho Conexos, número 6683 del 14 de octubre de 1982 y sus reformas, publicada en la Gaceta número 226 del 25 de noviembre de 1982; especialmente el numeral 70 de dicha ley en el que se establece: “Es permitido citar a un autor, transcribiendo los pasajes pertinentes siempre que éstos no sean tantos y seguidos, que puedan considerarse como una producción simulada y sustancial, que redunde en perjuicio del autor de la obra original”. Asimismo, que conozco y acepto que la Universidad se reserva el derecho de protocolizar este documento ante Notario Público. Firmo, en fe de lo anterior, en la ciudad de San José, el 13 de diciembre del 2020.



Yenedith Melissa Díaz Quirós

San José, 14 de Diciembre, 2020

Dirección de registro
Universidad Hispanoamericana
Presente

La estudiante YENEDITH DÍAZ QUIRÓS, cédula de identidad número 1 1580 0260, me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación: **MORTALIDAD Y CARGA DE ENFERMEDAD POR HEMOGLOBINOPATÍAS Y ANEMIAS HEMOLÍTICAS EN COSTA RICA, AÑOS 1990-2017**, el cual ha elaborado para optar por el grado académico de Licenciatura en Medicina y Cirugía.

He verificado que se han incluido las observaciones y hecho las correcciones indicadas, durante el proceso de tutoría y he evaluado los aspectos relativos a la elaboración del problema, objetivos, justificación; antecedentes, marco teórico, marco metodológico, tabulación, análisis de datos; conclusiones y recomendaciones.

Los resultados obtenidos por el postulante implican la siguiente calificación:

a)	ORIGINAL DEL TEMA	10%	10%
b)	CUMPLIMIENTO DE ENTREGA DE AVANCES	20%	20%
c)	COHERENCIA ENTRE LOS OBJETIVOS, LOS INSTRUMENTOS APLICADOS Y LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACION	30%	30%
d)	RELEVANCIA DE LAS CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	20%	20%
e)	CALIDAD, DETALLE DEL MARCO TEORICO	20%	20%
	TOTAL	100%	100%

Por consiguiente, se avala el traslado de la tesis al proceso de lectura. Atentamente,

CHRISTIAN
DAVID
VALVERDE
SOLANO (FIRMA)

Firmado digitalmente
por CHRISTIAN DAVID
VALVERDE SOLANO
(FIRMA)

Fecha: 2020.12.13
18:08:38 -06'00'

Dr. Christian Valverde Solano
Ced. 113750845
Cod. 13482

San José, 08 de febrero, 2021.

Srs.
Departamento de Registro
Universidad Hispanoamericana
Presente

Estimados:

La estudiante **Yenedith Díaz Quirós**, cédula de identidad número **1-1580-0260**, me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado **“MORTALIDAD Y CARGA DE ENFERMEDAD POR HEMOGLOBINOPATÍAS Y ANEMIAS HEMOLÍTICAS EN COSTA RICA, AÑOS 1990-2017”** el cual ha elaborado para optar por el grado académico de Licenciatura.

He revisado y hecho observaciones basándome en mi función como lector, en lo referente a contenido analizado, coherencia entre el marco teórico y el análisis de datos; la consistencia de los datos recopilados y la coherencia entre estos y las conclusiones; asimismo, la aplicabilidad y originalidad de las recomendaciones, en términos de aporte de la investigación. He verificado que se han hecho las modificaciones mínimas aceptables, correspondientes a las observaciones indicadas.

Por lo anterior, en calidad de lector metodológico, doy visto bueno al trabajo de investigación para que sea defendido públicamente.

Atentamente,

Valeria
Delgado
Bermúdez



Firmado digitalmente
por Valeria Delgado
Bermúdez
Fecha: 2021.02.08
22:46:34 -05'00'

Dra. Valeria Delgado Bermúdez
Céd. 1-1336-0934
Cód. 15625

BIBLIOTECA UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA

**CARTA DE AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA
REPRODUCCIÓN PARCIAL O TOTAL Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA
DE LOS TRABAJOS FINALES DE GRADUACIÓN**

San José, 24 de marzo de 2021


Señores:
Universidad
Centro de Información Tecnológico (CENIT)

Estimados Señores:

El suscrito (a) Yenedith Díaz Quirós con número de identificación 115800260 autor (a) del trabajo de graduación titulado *"Mortalidad y carga de enfermedad por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en Costa Rica, años 1990-2017"* como requisito para optar por el grado de Licenciatura en medicina y cirugía; *Si* autorizo a la Biblioteca de la Universidad Hispanoamericana para que con fines académicos, muestre a la comunidad universitaria la producción intelectual contenida en este documento.

De conformidad con lo establecido en la Ley sobre Derechos de Autor y Derechos Conexos N° 6683, Asamblea Legislativa de la República de Costa Rica.

Cordialmente,


1-1580 0260
Firma y Cédula de Identidad