

**UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA**  
**CARRERA DE MEDICINA Y CIRUGÍA**

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

**CARGA DE LA ENFERMEDAD Y  
MORTALIDAD POR  
HEMOGLOBINOPATÍAS Y ANEMIAS  
HEMOLITICAS EN COSTA RICA 1990-2019**

ALANIS FONSECA RODRÍGUEZ

**2022**

# TABLA DE CONTENIDO

|   |           |
|---|-----------|
| ÍNDICE DE GRÁFICOS .....  | 5         |
| ÍNDICE DE TABLAS .....  | 9         |
| ÍNDICE DE ILUSTRACIONES .....   | 10        |
| AGRADECIMIENTO .....  | 11        |
| RESUMEN .....   | 12        |
| ABSTRACT .....  | 13        |
| CAPÍTULO I: .....   | 14        |
| <b>1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN .....</b>              | <b>15</b> |
| 1.1.1 Antecedentes del problema.....                                      | 15        |
| 1.1.2 Delimitación del problema.....                                      | 20        |
| 1.1.3 Justificación .....   | 21        |
| <b>1.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....</b>                                 | <b>22</b> |
| <b>1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....</b>                             | <b>23</b> |
| 1.3.1 Objetivo general .....  | 23        |
| 1.3.2 Objetivos específicos .....   | 23        |
| <b>1.4 ALCANCES Y LIMITACIONES.....</b>                                   | <b>24</b> |
| 1.4.1 Alcances de la investigación.....                                   | 24        |
| 1.4.2 Limitaciones de la investigación.....                               | 24        |
| CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO .....  | 25        |
| <b>2.1 BASES TEORICAS SOBRE HEMOGLOBINOPATÍAS Y ANEMIAS HEMOLÍTICAS</b>   | <b>26</b> |
| 2.1.1 Contexto histórico de hemoglobinopatías y anemias hemolíticas ..... | 26        |
| 2.1.2 Contexto genético de hemoglobinopatías y anemias hemolíticas .....  | 27        |
| <b>2.2 HEMOGLOBINA .....</b>  | <b>28</b> |
| 2.2.1 Función.....  | 29        |
| 2.2.2 Estructura .....  | 29        |

|            |   |           |
|------------|---|-----------|
| 2.2.3      | Variantes de hemoglobina normal.....                      | 31        |
| <b>2.3</b> | <b>HEMOGLOBIOPATÍAS.....</b>                              | <b>32</b> |
| 2.3.1      | Clasificación.....  | 32        |
| 2.3.2      | Tamizaje neonatal.....                                    | 33        |
| 2.3.3      | Consejo genético.....                                     | 34        |
| <b>2.4</b> | <b>ANEMIA FALCIFORME.....</b>                             | <b>34</b> |
| 2.4.1      | Epidemiología.....  | 34        |
| 2.4.2      | Aspectos genéticos.....                                   | 35        |
| 2.4.3      | Fisiopatología.....                                       | 36        |
| 2.4.4      | Clínica.....  | 36        |
| 2.4.5      | Diagnóstico.....  | 39        |
| 2.4.6      | Tratamiento.....  | 40        |
| 2.4.7      | Complicaciones.....                                       | 41        |
| <b>2.5</b> | <b>TALASEMIAS.....</b>                                    | <b>42</b> |
| 2.5.1      | Epidemiología.....  | 42        |
| 2.5.2      | Aspectos genéticos.....                                   | 43        |
| 2.5.3      | Fisiopatología.....                                       | 44        |
| 2.5.4      | Clínica.....  | 45        |
| 2.5.5      | Diagnóstico.....  | 46        |
| 2.5.6      | Tratamiento.....  | 47        |
| 2.5.7      | Complicaciones.....                                       | 49        |
| <b>2.6</b> | <b>DÉFICIT DE GLUCOSA 6-FOSFATO DESHIDROGENASA.....</b>   | <b>51</b> |
| 2.6.1      | Epidemiología.....  | 51        |
| 2.6.2      | Aspectos genéticos.....                                   | 51        |
| 2.6.3      | Fisiopatología.....                                       | 52        |
| 2.6.4      | Clínica.....  | 53        |
| 2.6.5      | Diagnóstico.....  | 54        |
| 2.6.6      | Tratamiento.....  | 55        |
| 2.6.7      | Complicaciones.....                                       | 56        |
| <b>2.7</b> | <b>OTRAS HEMOLGOBINOPATÍAS Y ANEMIAS HEMOLÍTICAS.....</b> | <b>57</b> |
| <b>2.8</b> | <b>CARGA DE LA ENFERMEDAD.....</b>                        | <b>58</b> |
| 2.8.1      | Historia.....   | 58        |
| 2.8.2      | Definiciones.....   | 58        |
| 2.6.3      | Medición de la carga de la enfermedad.....                | 59        |
| <b>2.9</b> | <b>MORTALIDAD.....</b>                                    | <b>59</b> |
| 2.9.1      | Historia.....   | 59        |

|  |  |            |
|--|--|------------|
| 2.9.2  | Definiciones .....                                       | 60         |
| 2.9.3  | Medición de la mortalidad .....                          | 60         |
| <b>CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO .....</b>                        |  | <b>61</b>  |
| 3.1  | ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN.....                            | 62         |
| 3.2  | TIPO DE INVESTIGACIÓN .....                              | 63         |
| 3.3  | UNIDADES DE ANALISIS U OBJETOS DE ESTUDIO.....           | 64         |
| 3.3.1.   | Área de estudio .....                                    | 64         |
| 3.3.2.   | Fuentes.....   | 64         |
| 3.3.3.   | Población .....  | 64         |
| 3.3.4.   | Muestra .....  | 64         |
| 3.3.5.   | Criterios de inclusión y exclusión.....                  | 64         |
| 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 RECOLECCION DE DATOS .....             | 71         |
| 3.8  | ORGANIZACIÓN DE LOS DATOS .....                          | 72         |
| 3.9  | ANALISIS DE DATOS .....                                  | 73         |
| <b>CAPITULO IV: PRESENTACION DE RESULTADOS .....</b>                 |  | <b>74</b>  |
| <b>CAPÍTULO V: DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS.....</b> |  | <b>101</b> |
| 5.   | DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS .....       | 102        |
| <b>CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....</b>             |  | <b>110</b> |
| 6.1  | CONCLUSIONES .....                                       | 111        |
| 6.2  | RECOMENDACIONES.....                                     | 112        |
| <b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>  |  | <b>114</b> |
| <b>GLOSARIO Y ABREVIATURAS.....</b>                                  |  | <b>119</b> |
| <b>ANEXOS .....</b>  |  | <b>120</b> |

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

|   |    |
|---|----|
| Figura N °1. Tasas de incidencia por cada 100 000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en menores de 5 años, Costa Rica, años 1990-2019. Fuente: elaboración propia, 2022 con datos del IHME. <sup>(32)</sup> .....              | 75 |
| Figura N °2. Tasas de prevalencia por cada 100 000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en menores de 5 años, Costa Rica, años 1990-2019. Fuente: elaboración propia, 2022 con datos del IHME. <sup>(32)</sup> .....             | 76 |
| Figura N °3. Tasas de prevalencia por cada 100 000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en el grupo etario de 5-14 años, Costa Rica, años 1990-2019. Fuente: elaboración propia, 2022 con datos del IHME. <sup>(32)</sup> .....  | 77 |
| Figura N °4. Tasas de prevalencia por cada 100 000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en el grupo etario de 15-49 años, Costa Rica, años 1990-2019. Fuente: elaboración propia, 2022 con datos del IHME. <sup>(32)</sup> ..... | 78 |
| Figura N °5. Tasas de prevalencia por cada 100 000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en el grupo etario de 50-69 años, Costa Rica, años 1990-2019. Fuente: elaboración propia, 2022 con datos del IHME. <sup>(32)</sup> ..... | 79 |
| Figura N °6. Tasas de prevalencia por cada 100 000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en mayores de 70 años, Costa Rica, años 1990-2019. Fuente: elaboración propia, 2022 con datos del IHME. <sup>(32)</sup> .....            | 80 |

|   |    |
|---|----|
| Figura N °7. Tasas de AVAD por cada 100 000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en menores de 5 años, Costa Rica, años 1990-2019. Fuente: elaboración propia, 2022 con datos del IHME. <sup>(32)</sup> .....              | 81 |
| Figura N °8. Tasas de AVAD por cada 100 000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en el grupo etario de 5-14 años, Costa Rica, años 1990-2019. Fuente: elaboración propia, 2022 con datos del IHME. <sup>(32)</sup> .....   | 82 |
| Figura N °9. Tasas de AVAD por cada 100 000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en el grupo etario de 15-49 años, Costa Rica, años 1990-2019. Fuente: elaboración propia, 2022 con datos del IHME. <sup>(32)</sup> .....  | 83 |
| Figura N °10. Tasas de AVAD por cada 100.000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en el grupo etario de 50-69 años, Costa Rica, años 1990-2019. Fuente: elaboración propia, 2022 con datos del IHME. <sup>(32)</sup> ..... | 84 |
| Figura N °11. Tasas de AVAD por cada 100 000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en mayores de 70 años, Costa Rica, años 1990-2019. Fuente: elaboración propia, 2022 con datos del IHME. <sup>(32)</sup> .....            | 85 |
| Figura N °12. Tasas de AVD por cada 100 000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en menores de 5 años, Costa Rica, años 1990-2019. Fuente: elaboración propia, 2022 con datos del IHME. <sup>(32)</sup> .....              | 86 |
| Figura N °13. Tasas de AVD por cada 100 000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en el grupo etario de 5-14 años, Costa Rica, años 1990-2019. Fuente: elaboración propia, 2022 con datos del IHME. <sup>(32)</sup> .....   | 87 |

|  |    |
|--|----|
| Figura N °14. Tasas de AVD por cada 100 000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en el grupo etario de 15-49 años, Costa Rica, años 1990-2019. Fuente: elaboración propia, 2022 con datos del IHME. <sup>(32)</sup> ..... | 88 |
| Figura N °15. Tasas de AVD por cada 100 000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en el grupo etario de 50-69 años, Costa Rica, años 1990-2019. Fuente: elaboración propia, 2022 con datos del IHME. <sup>(32)</sup> ..... | 89 |
| Figura N °16. Tasas de AVD por cada 100 000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en mayores de 70 años, Costa Rica, años 1990-2019. Fuente: elaboración propia, 2022 con datos del IHME. <sup>(32)</sup> .....            | 90 |
| Figura N °17. Tasas de AVP por cada 100 000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en menores de 5 años, Costa Rica, años 1990-2019. Fuente: elaboración propia, 2022 con datos del IHME. <sup>(32)</sup> .....             | 91 |
| Figura N °18. Tasas de AVP por cada 100 000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en el grupo etario de 5-14 años, Costa Rica, años 1990-2019. Fuente: elaboración propia, 2022 con datos del IHME. <sup>(32)</sup> .....  | 92 |
| Figura N °19. Tasas de AVP por cada 100 000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en el grupo etario de 15-49 años, Costa Rica, años 1990-2019. Fuente: elaboración propia, 2022 con datos del IHME. <sup>(32)</sup> ..... | 93 |
| Figura N °21. Tasas de AVP por cada 100 000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en mayores de 70 años, Costa Rica, años 1990-2019. Fuente: elaboración propia, 2022 con datos del IHME. <sup>(32)</sup> .....            | 95 |

|  |     |
|--|-----|
| Figura N °22. Tasas de mortalidad por cada 100 000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en menores de 5 años, Costa Rica, años 1990-2019. Fuente: elaboración propia, 2022 con datos del IHME. <sup>(32)</sup> .....                            | 96  |
| Figura N °24. Tasas de mortalidad por cada 100 000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en el grupo etario de 15- 49 años, Costa Rica, años 1990-2019. Fuente: elaboración propia, 2022 con datos del IHME. <sup>(32)</sup> .....               | 98  |
| Figura N °25. Tasas de mortalidad por cada 100 000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en el grupo etario de 50-69 años, Costa Rica, años 1990-2019. Fuente: elaboración propia, 2022 con datos del IHME. <sup>(32)</sup> .....                | 99  |
| Figura N °26. Tasas de mortalidad por cada 100 000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en mayores de 70 años, Costa Rica, años 1990-2019. Fuente: elaboración propia, 2022 con datos del IHME. <sup>(32)</sup> .....                           | 100 |
| Figura N° 28. Tasas de mortalidad por cada 100.000 habitantes por anemia falciforme, talasemias y déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa en todos los grupos etarios, Costa Rica, 2019. Fuente: elaboración propia, con datos del IHME. <sup>(32)</sup> ..... | 108 |



## ÍNDICE DE TABLAS

|   |    |
|---|----|
| Tabla No. 1 Criterios de Inclusión y exclusión .....  | 64 |
| Tabla N° 2. Operacionalización de las variables ..... | 67 |

# ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

**Ilustración N°. 1.** a. Estructura cuaternaria de la hemoglobina con las dos cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  de color gris y café, respectivamente. b. Estructura de la Hb oxigenada(magenta) superpuesta a la estructura de la Hb desoxigenada (azul)..... 31

**Ilustración N°. 2.** Agentes que inducen anemia hemolítica en las personas deficientes de G6PD.  
..... 54

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco a Dios por permitirme seguir adelante, nunca rendirme y ser quien hoy soy.

Manifiesto mi mayor gratitud a mis padres, que desde siempre han brindado apoyo a mi persona a lo largo de la carrera, quienes no me han soltado nunca en los momentos de mayor dificultad. Gracias, por ser quienes me han enseñado la persistencia, responsabilidad, el esfuerzo y principalmente la fe en mí misma para lograr mis metas.

Muchas gracias a mis amigas y futuras colegas María Fernanda Carvajal y Karoline Robinson, con quienes he luchado por lograr alcanzar nuestra meta desde el primer año de nuestros estudios. Agradezco por su gran compañerismo y apoyo en los momentos más retadores de nuestra carrera.

Expreso un gran agradecimiento a mi tutora la Dra. Jackeline Solano Ruiz por la dedicación, comprensión, paciencia y apoyo que me ha brindado a lo largo de este proceso.

## RESUMEN

**Introducción:** Las hemoglobinopatías y anemias hemolíticas consisten en un grupo de patologías hematológicas de carácter genético y hereditario que presentan una distribución geográfica variable a nivel mundial. Debido a las migraciones de las poblacionales que se han presentado a lo largo de los años, tanto en Costa Rica como en el mundo, a estas enfermedades se les considera un problema de salud pública. Por lo tanto, actualmente es importante que se tenga conocimiento sobre esta problemática tomando en cuenta su clínica, diagnóstico, y tratamiento, así como también datos epidemiológicos tales como su incidencia, prevalencia, carga de la enfermedad y mortalidad. **Objetivo general:** Analizar la carga de la enfermedad y mortalidad por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en Costa Rica en el periodo 1990-2019. **Metodología:** Esta investigación consiste en un estudio de tipo descriptivo, observacional y transversal. La información recolectada para el análisis se obtiene con la plataforma Global Burden of Disease (GBD) utilizando el código B 12.4 para su búsqueda. **Resultados:** Se analiza la incidencia, prevalencia, mortalidad y carga de la enfermedad con sus indicadores por sexo y grupo etario. Con lo que se determina que en todas estas variables se ha presentado una disminución a lo largo del periodo de estudio. **Discusión:** En todas las variables se muestra una tendencia a la disminución con predominancia por el sexo femenino en la incidencia, prevalencia y carga de la enfermedad. Caso contrario en la mortalidad, en la cual predomina el sexo masculino. **Conclusiones:** Para todas las variables de estudio se determina que las tasas más altas se presentan en las poblaciones mayores de 70 años. Existe una tendencia a la disminución de tasas alcanzándose las cifras más bajas al final del periodo de estudio, correspondiente al año 2019. **Palabras clave:** Costa Rica, hemoglobinopatías, anemia hemolítica, incidencia, prevalencia, mortalidad, carga de la enfermedad.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Hemoglobinopathies and hemolytic anemias consists of genetic and hereditary hematological pathologies that presents a varied geographical distribution worldwide. Due to population migrations that have occurred over the years, in Costa Rica as well as in the world, these diseases are considered a public health problem. Therefore, currently it is important to have knowledge on this problem considering its clinic, diagnosis, and treatment, as well as epidemiological data such as its incidence, prevalence, burden of disease and mortality.

**General objective:** To analyze the burden of disease and mortality due to hemoglobinopathies and hemolytic anemias in Costa Rica for the period of 1990-2019. **Methodology:** This research consists of a descriptive, observational and cross-sectional study. The collected information for the analysis is obtained through the Global Burden of Disease (GBD) platform using code B 12.4 for its search. **Results:** The incidence, prevalence, mortality, and burden of the disease are analyzed with their indicators by sex and age group. It is determined that in all these variables there has been a decrease throughout the study period. **Discussion:** In all variables it shows a tendency to decrease, with a predominance of the female sex in the incidence, prevalence, and burden of the disease. The opposite case in mortality, in which the male sex predominates. **Conclusions:** For all the variables in the study, it is determined that the highest rates occur in populations older than 70 years. There is a tendency to decrease rates, reaching the lowest figures at the end of the study period, corresponding to the year 2019. **Keywords:** Costa Rica, hemoglobinopathies, hemolytic anemia, incidence, prevalence, mortality, burden of disease.

**CAPÍTULO I:**  
**PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

## **1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

### **1.1.1 Antecedentes del problema**

Las hemoglobinopatías constituyen un grupo de trastornos genéticos en la síntesis de hemoglobina, y las anemias hemolíticas son un conjunto de patologías de causa variada y de carácter congénito o adquirido. Según datos de la OMS, estas enfermedades exponen un importante problema sanitario en el 71% de los países a nivel global, en los cuales se producen el 89% de todos los nacimientos.<sup>(1)</sup>

Cada año nacen cerca más 330 000 niños afectados de los cuales el 83% de casos representan anemia falciforme y el 17% corresponden a talasemias. Aproximadamente estas patologías condicionan un 3.4% de las defunciones en niños menores de 5 años.<sup>(1)</sup>

A nivel mundial, aproximadamente un 7% de las mujeres embarazadas son portadoras de alguna hemoglobinopatía. El 75% de los nacimientos suceden en países donde las hemoglobinopatías son trastornos endémicos y el 13% ocurren donde estos son comunes a causa de la migración, sumado a esto, más de 9 millones de mujeres portadoras quedan embarazadas anualmente. Además, el riesgo de que su pareja también sea portadora oscila entre el 0.1 y el 40%, con un promedio mundial de 14%.<sup>(1)</sup>

Estas enfermedades presentan una distribución característica, se ha descrito que la distribución de los trastornos de la hemoglobina es muy heterogénea en diferentes países. La anemia drepanocítica es predominante en el continente africano, esta se distribuye en todo el África subsahariana y zonas de región mediterránea, Oriente Medio y el subcontinente indio.<sup>(2)</sup>

La talasemia beta es la hemoglobinopatía más frecuente en la cuenca mediterránea, el Oriente Medio y Asia. Las formas leves de talasemia alfa se encuentran sobre todo en África

subsahariana, Mediterráneo, Medio Oriente, subcontinente indio y sureste de Asia, mientras que la talasemia alfa grave es frecuente en Asia sudoriental. <sup>(2)</sup>

A pesar de que las hemoglobinopatías se dan particularmente en estas regiones, estas han sido transportadas a la mayoría de los países del mundo debido a las migraciones de población en el transcurso de muchos años. <sup>(2)</sup>

La drepanocitosis es causa de muerte del 5 % de menores de 5 años en todo el continente africano, 9 % en África Occidental y de hasta el 16 % en algunos países de esta región. A pesar de la falta de datos sólidos sobre la supervivencia de estos pacientes en África, hay estimados en los que se indica que la mitad de los pacientes con drepanocitosis fallecen antes de los 5 años. <sup>(3)</sup>

En Egipto la tasa de portadores de talasemia varía entre un 5.3 a un 9%. Además, se tiene estimado que alrededor de 1000 por cada 1.5 millones por año de nacidos vivos la van a padecer. En este país se ha realizado un estudio retrospectivo de 10 años en el que se indica que la tasa de mortalidad por talasemia es aproximadamente de 1.5%, mientras que sus tasas de supervivencia son del 80% a los 5 años y de un 20% a los 20 años. <sup>(4)</sup>

En el sudeste asiático, como en Tailandia y Malasia, la prevalencia de talasemias es del 20%. En países europeos como Italia y Grecia, alrededor del 10% de la población presenta talasemia, y esta prevalencia aumenta hasta 30% en Sicilia y en islas griegas. Se estima que solamente 100 000 pacientes con talasemia mayor en el mundo están registrados como vivos y recibiendo tratamiento, lo que indica que la mayoría de los niños que nacen con esta patología mueren a una corta edad. <sup>(5)</sup>

En España, en el año 2014 se implementa un registro nacional de hemoglobinopatías en el que se encuentra talasemia en 73 casos y drepanocitosis en 615 casos. La incidencia en 2014 se



estima en 4 casos de talasemias y 14 casos de drepanocitosis entre 426 303 nacidos vivos. Como resultado 0.002 por 1 000 nacidos vivos y 0.03 por 1 000 nacidos vivos, respectivamente. <sup>(6)</sup>

En ese país, la prevalencia de hemoglobinopatías es menor que en otros países mediterráneos con 1.5 casos por cada 100 000 habitantes siendo 1.34 casos para anemia falciforme y 0.16 casos para la talasemia por cada 100 000 habitantes, respectivamente. <sup>(7)</sup>

Además, se han realizado estudios en distintas áreas geográficas en los que se indica una prevalencia promedio de beta talasemia de 0.4%, lo que quiere decir que hay un paciente con beta talasemia por cada 250 habitantes. También se han realizado estudios para determinar la prevalencia de alfa talasemia, aplicando métodos moleculares en el ADN de sangre de cordón umbilical de recién nacidos, con lo que se logra observar una prevalencia de alelos alfa-talasémicos entre el 1.25-2.2%, lo que supone entre 3 y 6 pacientes por cada 250 habitantes. <sup>(8)</sup>

En América Latina según estudios se ha estimado una prevalencia de talasemia de 0.1 cada 1000 nacidos y para anemia falciforme, de 0.16 por cada 1000 nacidos. En las poblaciones en las que predominan etnias de origen africano-caribeño, se ha calculado una frecuencia de 6.1% a 18% de anemia falciforme. La supervivencia estimada en 1994 para Estados Unidos era de 42 años para los hombres y 48 años para las mujeres. En otros países como Jamaica, en el 2001 la supervivencia fue de 53 años para los hombres y 58.5 años para las mujeres en donde la mortalidad más alta se registra entre los 6 y 12 meses de vida, en los cuales fallece el 10% de los pacientes. <sup>(9)</sup>

Se realiza un estudio observacional analítico en Cuba en una población de 633 pacientes con drepanocitosis entre enero de 1973 y diciembre de 2009. La muestra fue constituida por 411 pacientes con diagnóstico confirmado de drepanocitosis. Se demuestra que el promedio anual de asistencia a consulta fue de 3.1 y el número de hospitalizaciones por año 1.7, con predominio

en las edades de 2 a 8 años y mayores 60 años. De 411 pacientes, 51 fallecieron, las complicaciones hepáticas fueron la causa más frecuente de muerte (19.6%), seguido del accidente cerebral encefálico (17.6%) y las complicaciones cardíacas (13.7%).<sup>(10)</sup>

En Cuba la drepanocitosis representa un problema de salud pública ya que el 3.08 % de la población es portadora de la hemoglobina HbS de la drepanocitosis. En la década de los 90 el Centro Nacional de Genética de Cuba inicia con un programa nacional de diagnóstico prenatal de anemia falciforme en todo el país en el cual se estudian 4 157 986 mujeres, de las cuales 144 229 (3.5 %) resultan portadoras. En ese estudio se detectan 6 507 parejas de riesgo, también se realizan 5 042 diagnósticos prenatales en los cuales se registran 992 fetos con la hemoglobinopatía.<sup>(11)</sup>

Según datos de la OMS, en Panamá, Nicaragua y Costa Rica las tasas de incidencia de lactantes afectados por hemoglobinopatías son mayores a 19 por cada 1000 nacidos. Honduras y El Salvador presentan una tasa de 1.0 a 4.9 por cada 1000 nacidos mientras que Guatemala cuenta con una tasa menor a 0.1 por cada 1000 nacidos.<sup>(12)</sup>

En Panamá, en el año 2009 se realiza un estudio con la finalidad de determinar la incidencia de hemoglobinopatías en recién nacidos en el Hospital del Niño de Panamá en el que se determina que de 8 620 recién nacidos tamizados, un 6.8% presentan hemoglobinopatías anormales en la que destaca la hemoglobinopatía S en un 5.4%, con lo que se concluye las hemoglobinopatías son un problema de salud pública en ese país.<sup>(13)</sup>

En Costa Rica el primer estudio en búsqueda de hemoglobinopatías realizado en Santa Cruz de Guanacaste en 1966 se encuentra que un 7.5% de las muestras corresponden con drepanocitosis y un caso homocigoto de hemoglobina S. En la década de los 80 se crea el Centro de investigación en Hemoglobinas Anormales y Trastornos Afines (CIHATA) de la Facultad de

Microbiología de la Universidad de Costa Rica, con lo cual empieza la investigación y análisis de estas patologías en nuestro país. <sup>(14)</sup>

Posteriormente, en el 2005 se inicia el Programa Nacional de Tamizaje Neonatal con una cobertura actual del 99%. Gracias a la implementación de este se realiza un estudio en el que se analiza un total de 70 943 muestras entre octubre 2005 y octubre 2006 en el que del total de muestras de sangre seca de neonatos, se detectan 897 casos con alguna variante de hemoglobina, es decir, 1 de cada 79 recién nacidos presenta una hemoglobinopatía. <sup>(14)</sup>

Este estudio además muestra una distribución geográfica de las hemoglobinopatías en el que se obtiene que San José presenta el mayor porcentaje de casos con un 23.3%, seguido de Guanacaste con un 18.1%, Limón 17.2%, Alajuela 14%, Puntarenas 11.8%, siendo Heredia y Cartago las provincias con menor afección, con un 5.8% y 4.8%, respectivamente. <sup>(14)</sup>

Según datos del INEC, en el X Censo Nacional de Población y Vivienda, 2011, en Costa Rica, la población afrodescendiente es de aproximadamente el 1.05 % de la población total. Además, en un estudio se encuentra que la frecuencia de casos detectados con alguna variante de hemoglobina a nivel nacional es de aproximadamente el 1.26 %, siendo la Hemoglobina S la más frecuente en un 90.7 %, seguida de la hemoglobina C en un 6.3 % y la hemoglobina D en un 2.9 %. <sup>(15)</sup>

Un estudio realizado en el 2006 muestra que en Costa Rica la prevalencia global de beta talasemia menor es del 0.25%. En una muestra de 12.000 niños de una población escolar representativa de todo el país, 0.70% de los niños eran de raza negroide de Guanacaste, y del 0.4% en raza negra de Limón. <sup>(16)</sup>

### **1.1.2 Delimitación del problema**

En la presente investigación se describen los datos obtenidos sobre la carga de la enfermedad y mortalidad por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en hombres y mujeres, de todas las edades y todas las etnias en Costa Rica en el período de 1990-2019.

### **1.1.3 Justificación**

Las hemoglobinopatías son enfermedades de origen genético causadas por defectos cualitativos o cuantitativos en la producción de hemoglobina, de las cuales las más frecuentes son la anemia falciforme y la talasemia. Las anemias hemolíticas son condiciones de causa variable ya sea congénita o adquirida.

Es de suma importancia tener presente que estas condiciones sin una detección temprana y un tratamiento adecuado conllevan a múltiples complicaciones en los pacientes que los padecen e incluso pueden llevar a la muerte.

Desde el siglo XIX la hemoglobina es una de las proteínas más estudiadas, esta juega un papel muy importante en la ciencia y por lo tanto en la medicina. Aun en la actualidad se siguen estudiando y descubriendo modificaciones y variantes que aparecen de esta molécula, razón por la cual constituye un reto importante para la medicina moderna e investigación científica.

En la actualidad, se ha observado un aumento de estas enfermedades en las zonas no endémicas entre las cuales se incluye Costa Rica, lo cual puede ser debido a la migración a lo largo de la historia.

Es por esta razón que estas condiciones se han considerado como un problema de salud pública y debido a esto es de suma importancia el conocimiento y análisis de esta enfermedad, su prevalencia, carga de la enfermedad y mortalidad en nuestro país con la finalidad de brindarse una mejor atención a los pacientes que lo padecen.

## **1.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

A continuación, se plantea la pregunta de investigación del presente trabajo:

¿Cuál es la carga de la enfermedad y mortalidad por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en Costa Rica 1990-2019?

## **1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

### **1.3.1 Objetivo general**

Analizar la carga de la enfermedad y mortalidad por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en Costa Rica en el periodo 1990-2019.

### **1.3.2 Objetivos específicos**

1. Estimar la incidencia y prevalencia de anemias hemolíticas y hemoglobinopatías según sexo y grupo etario en Costa Rica en los años 1990 -2019.
2. Describir los años de vida ajustados por discapacidad, años vividos con discapacidad y años de vida perdidos a causa de anemias hemolíticas y hemoglobinopatías según sexo y grupo etario en Costa Rica en los años 1990-2019.
3. Determinar la mortalidad atribuible por anemias hemolíticas y hemoglobinopatías según sexo y grupo etario en Costa Rica en los años 1990-2019.

## **1.4 ALCANCES Y LIMITACIONES**

### **1.4.1 Alcances de la investigación**

Con la información obtenida del Institute for Health, Metrics and Evaluation, por medio de la herramienta Global Burden of Disease, se crea una base de datos en Excel con graficas de manera que se determinan las tendencias de los indicadores de la carga de la enfermedad y la mortalidad en Costa Rica durante los años 1990-2019.

### **1.4.2 Limitaciones de la investigación**

Información limitada y principalmente desactualizada en cuanto a epidemiología y estudios de casos en Costa Rica sobre hemoglobinopatías y anemias hemolíticas.



## **CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO**

## **2.1 BASES TEORICAS SOBRE HEMOGLOBINOPATÍAS Y ANEMIAS HEMOLÍTICAS**

### **2.1.1 Contexto histórico de hemoglobinopatías y anemias hemolíticas**

Las hemoglobinopatías son trastornos en la hemoglobina que forman parte del grupo de las anemias hemolíticas hereditarias. En el año 1871 se describe por primera vez el concepto de destrucción prematura de eritrocitos como un proceso patológico por Vanlair y Masius, quienes postularon dos mecanismos distintos para la ictericia clínica, uno descrito como de origen hepático y otro de origen sanguíneo. <sup>(17)</sup>

Se muestra que la ictericia asociada a la anemia hemolítica es distinta a la secundaria a procesos hepáticos gracias a Hayem. En 1898 la describió como “ictericia esplenomegálica infecciosa crónica”. Minkowski, en el año 1900 asocia la anemia con la urobilinuria y la esplenomegalia, además, postula la destrucción de los eritrocitos por patología esplénica, por lo que se atribuye el descubrimiento de la ictericia como un proceso asociado a la anemia hemolítica. <sup>(17)</sup>

La presencia de las variantes estructurales de la hemoglobina en Latinoamérica es dependiente del factor racial respecto al origen geográfico de sus poblaciones, cada país posee diferente composición genética, esto de acuerdo con el grado de mezcla que se ha llevado entre sus pobladores e inmigrantes. La inmigración forzada de africanos a América en los siglos XVIII y XIX ha sido el evento más significativo de distribución de una población relacionado a variantes de la hemoglobina. Esta heterogeneidad genética es causada debido a factores étnicos que forman parte de la población de los distintos países, y dentro de estos, en distintas regiones. <sup>(18)</sup> Particularmente el Caribe constituye una zona geográfica heterogénea, aspecto importante en la genética de sus pobladores, mostrando ciertos rasgos hereditarios, como las hemoglobinas S y C, lo que indica la influencia de algunas condiciones ecológicas en la tierra de origen. Estas dos

hemoglobinas son marcadores genéticos caracterizados por un polimorfismo, debido a la presión selectiva causada por la malaria. <sup>(18)(19)</sup>

Aproximadamente se siguen descubriendo por año 30 variantes raras de hemoglobina (Hb). Este significativo número de mutaciones indica que la Hb constituye el mejor y más estudiado polimorfismo genético. <sup>(19)</sup>

En Costa Rica las patologías hematológicas se dan entonces a partir del resultado de los caracteres genéticos autóctonos de su población indígena, de la aportada por el español conquistador y colonizador, y de otros inmigrantes como los africanos, europeos y asiáticos.

El primer caso reportado de hemoglobinopatía en Costa Rica se observa en el año 1941, cuando los médicos Sáenz Herrera y Álvarez Iraeta observaron un caso de “drepanocitemia” en un niño puertorriqueño. <sup>(20)</sup>

En 1945 se realiza la primera publicación sobre un caso de hemoglobina anormal en la “Revista Médica de Costa Rica” descrito por Aguilar y Piedra. En 1966 se inicia una búsqueda intencionada de hemoglobinas anormales lo cual motivó a que se realizasen más estudios poblacionales en nuestro país. <sup>(20)</sup>

El estudio de la hemoglobina y sus formas anormales ha permitido conocer la relación entre errores genéticos, defectos proteicos, y manifestaciones clínicas. La distribución de hemoglobinas anormales en regiones específicas, como en zonas endémicas maláricas, demuestra el polimorfismo equilibrado lo que equivale a la adaptación antropológica y mecanismos naturales de evolución. <sup>(21)</sup>

### **2.1.2 Contexto genético de hemoglobinopatías y anemias hemolíticas**

La síntesis de hemoglobina se relaciona estrechamente con la eritropoyesis debido a que la expresión genética y el contenido de hemoglobina se inicia en los precursores eritroides, ya que

en ellos se traduce la secuencia de ADN que codifica el gen. <sup>(21)</sup>

La hemoglobina posee cadenas polipeptídicas y cada una de estas cuentan con sus propios genes:  $\alpha, \beta, \delta, \gamma, \epsilon$ . De estos, los  $\alpha$  y  $\beta$  tienen la particularidad de ser independientes, por lo que se ubican en cromosomas distintos. El grupo  $\alpha$  se localiza en el brazo corto del cromosoma 16p13.3, contiene dos genes para las cadenas de globina  $\alpha$  y posee los codificadores de la cadena  $\zeta$  que es de expresión embrionaria. El grupo  $\beta$  se localiza en el brazo corto del cromosoma 11p15.5, es un solo gen para la cadena de globina  $\beta$ . Posee además los genes de las cadenas  $G\gamma$ ,  $A\gamma$ ,  $\delta$  y  $\epsilon$ , este último se expresa en la etapa embrionaria. <sup>(21)</sup>

Los genes de la globina poseen una estructura general para todos que consiste en 3 exones, son secuencias que se traducen y 2 intrones, secuencias que no se traducen. Tres secuencias de la región promotora se unen al ARN polimerasa el cual cataliza la síntesis de ARN mensajero.

Para el inicio de la transcripción existen dos secuencias: TATA y CAT; y se finaliza en la parte más distal del tercer exón (AATAAA). Se ha observado que las mutaciones que las afectan limitan la transcripción de ARNm. Se estima que de un 5% a 10% del material genético de los eritroblastos se transcribe, perteneciendo los genes de la globina a esta fracción. <sup>(21)</sup>

Las hemoglobinopatías se deben a una síntesis de hemoglobina normal en cantidades insuficientes, llamadas variantes de producción, o bien, se originan a razón de la producción de una molécula de hemoglobina de estructura anormal, siendo estas variantes estructurales. Este último tipo es descrito como el más común de las hemoglobinopatías. <sup>(22)</sup>

## **2.2 HEMOGLOBINA**

La hemoglobina es una proteína globular con una masa molecular de 64.4 k. presente en los eritrocitos en altas concentraciones, en cada uno de ellos aproximadamente 250 millones de moléculas de hemoglobina. Estructuralmente es un tetrámero constituido por la unión de cuatro

cadenas polipeptídicas, dos de tipo  $\alpha$ -globina de 141 aminoácidos y dos no alfa ( $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ) de 146 aminoácidos. <sup>(22) (23)</sup>

Cada una de las globinas posee un grupo protésico fuertemente unido, denominado grupo hemo, el cual se encuentra compuesto por un átomo de hierro que transporta el oxígeno y un anillo de porfirina. Es fundamental que durante la eritropoyesis las cadenas  $\alpha$ -globinas,  $\beta$ -globinas y el grupo hemo estén en proporciones estequiométricas 2:2:4 para un correcto ensamblaje de la hemoglobina, pues el desequilibrio de estos componentes es perjudicial. <sup>(22) (23)</sup>

### **2.2.1 Función**

La hemoglobina se encuentra de forma exclusiva en los eritrocitos donde tiene como función principal transportar el oxígeno obtenido de los pulmones hacia los capilares de los tejidos. Cada molécula de hemoglobina transporta cuatro moléculas de oxígeno, por lo que un eritrocito puede transportar un aproximado de mil millones de moléculas de oxígeno debido a la alta concentración de hemoglobina que contiene en condiciones normales.

Los mecanismos unión del oxígeno a la hemoglobina están regulados por los efectores alostéricos, estos son: el efecto Bohr y el efecto del 2,3 bifosfoglicerato. Además, la hemoglobina también tiene la capacidad de transportar protones ( $H^+$ ) y dióxido de carbono desde los tejidos a los pulmones, de manera que se da el intercambio gaseoso necesario. <sup>(23)</sup>

### **2.2.2 Estructura**

La hemoglobina posee dos estados clásicos que corresponden a: el estado tenso (T), en el que la hemoglobina no está ligada y tiene poca afinidad por el oxígeno, y el estado relajado (R), en el que esta sí se encuentra ligada y posee una alta afinidad por el oxígeno. El equilibrio entre estos estados se ve influenciado por los efectores alostéricos que modulan la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. <sup>(24)</sup>

La estructura de la hemoglobina es un heterotetrámero que está constituido por dos subunidades de globina alfa ( $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ ) y dos no alfa ( $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ) que corresponden a la estructura primaria. Estas se encuentran unidas a un grupo protésico que es la parte no polipeptídica de la proteína, llamado grupo hemo o protoporfirina IX. <sup>(25)</sup>

Las subunidades  $\alpha$  y las  $\beta$  están formadas por 7 y 8 segmentos helicoidales, denominadas desde la A a la H, que están unidas por segmentos no helicoidales, todo esto confiere la estructura secundaria de la hemoglobina. Cada subunidad tiene un bolsillo de unión para el hemo formado por las hélices E y F. La estructura terciaria está compuesta por un bolsillo hidrofóbico en el que se ubica el grupo prostético hemo. <sup>(24) (25)</sup>

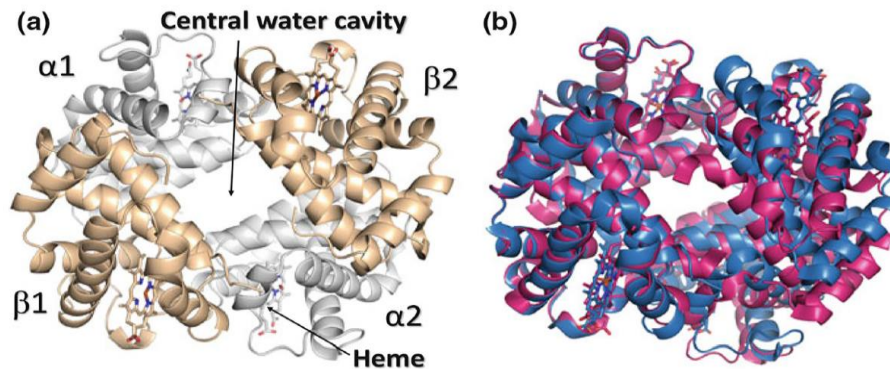
Los dos dímeros  $\alpha\beta$  ( $\alpha_1\beta_1$  y  $\alpha_2\beta_2$ ) se encuentran acomodados alrededor de un eje de doble simetría, lo que resulta en una cavidad central de agua en la estructura T desoxigenada y una cavidad más pequeña en la estructura R oxigenada. El contacto entre las cadenas le otorga a la hemoglobina su estructura cuaternaria. <sup>(24) (25)</sup>

El grupo hemo es una estructura plana con un átomo de hierro en su centro que se encuentra en su estado ferroso ( $Fe^{2+}$ ) y contiene dos grupos ácidos propiónicos, dos vinilos y cuatro metilos como cadenas laterales unidas a los anillos pirrólicos de la estructura de la porfirina. <sup>(21) (25)</sup>

El ion  $Fe^{2+}$  tiene posibilidad de formar 6 enlaces de coordinación de forma octaédrica, se forman cuatro enlaces con los nitrógenos de los anillos pirrólicos. El quinto enlace se realiza con el nitrógeno del imidazol de una histidina localizado en la hélice 8, denominada F82 o histidina proximal y el sexto enlace se da con el  $O_2$ , el cual se encuentra unido a un imidazol de una histidina denominada E7 o histidina distal. <sup>(24) (25)</sup>

Los primeros cuatro enlaces se dirigen desde el centro hacia los vértices de un cuadrado, mientras los dos restantes se encuentran en dirección perpendicular. El grupo hemo se

encuentra en una hendidura delimitada por las histidinas F y E que dan una forma de V hacia la parte superficial de la molécula. <sup>(25)</sup>



Fuente: <sup>(24)</sup>

**Ilustración N°. 1.** a. Estructura cuaternaria de la hemoglobina con las dos cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  de color gris y café, respectivamente. b. Estructura de la Hb oxigenada(magenta) superpuesta a la estructura de la Hb desoxigenada (azul).

### 2.2.3 Variantes de hemoglobina normal

Como se ha mencionado anteriormente, el genoma humano codifica para seis tipos diferentes de cadenas de globinas: alfa ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ), gamma ( $\gamma$ ) delta ( $\delta$ ), épsilon ( $\epsilon$ ) y zeta ( $\zeta$ ), su síntesis y aparición es distinta y dependiente de si se trata de un estado embrionario, fetal, recién nacido o adulto. La molécula de hemoglobina humana está formada por dos pares de cadenas de globina y se encuentra que fisiológicamente se forman seis variantes. <sup>(26)</sup>

Las primeras tres variantes por mencionar son de carácter transitorio. Únicamente están presentes en la etapa embrionaria y corresponden a la Hb Gower 1, Hb Gower 2 y Hb Portland.

De estas la de mayor importancia es la Hb Gower II la cual alcanza entre 50% y 60% de toda la hemoglobina embrionaria. Al parecer las cadenas polipeptídicas épsilon ( $\epsilon$ ) y zeta ( $\zeta$ ) se sintetizan en el saco vitelino. <sup>(27)</sup> <sup>(21)</sup>

Durante el desarrollo fetal la hemoglobina predominante es la Hb F ( $\alpha_2\gamma_2$ ), y en el recién nacido continúa siendo la que se encuentra en mayor proporción. Su nivel va disminuyendo hasta estabilizarse entorno a los 12-24 meses de vida después del nacimiento. Esta hemoglobina se encuentra adaptada al ambiente materno-fetal por lo que tiende a fijar el oxígeno con mayor fuerza para competir por el O<sub>2</sub> con la hemoglobina materna. <sup>(26) (27)</sup>

En la vida adulta solamente están presentes tres tipos de hemoglobina en individuos sanos. Además de la HbF, que se encuentra en niveles menores a un 1%, existe la HbA ( $\alpha_2\beta_2$ ) y la HbA<sub>2</sub> ( $\alpha_2\delta_2$ ), las cuales constituyen aproximadamente el 97% y el 1-3.5 % de la hemoglobina total del adulto respectivamente. <sup>(26) (27)</sup>

## **2.3 HEMOGLOBIOPATÍAS**

Se estima que los trastornos genéticos de la hemoglobina forman parte de las enfermedades monogénicas más comunes a nivel mundial. Las hemoglobinopatías son trastornos genéticos de carácter cualitativo o cuantitativo en las que se dan alteraciones como deleciones o mutaciones puntuales en los genes que codifican para las cadenas de globina, lo que resulta en modificaciones de tipo estructural (defecto cualitativo) o una disminución en la síntesis de una cadena de globina estructuralmente normal (defecto cuantitativo). <sup>(26) (28)</sup>

### **2.3.1 Clasificación**

Las hemoglobinas se clasifican en 5 clases, los cuales se exponen a continuación: <sup>(29)</sup>

1. Hemoglobinopatías estructurales: estas se producen cuando una mutación causa un cambio en la secuencia de aminoácidos de una cadena de hemoglobina lo que altera las propiedades fisiológicas de ésta dando lugar a distintas manifestaciones clínicas.
2. Talasemias: consiste en la biosíntesis deficiente de la cadena de globina, su causa se establece a partir de mutaciones que interfieren con la síntesis o traducción del ARN mensajero de



globina. El insuficiente suministro de hemoglobina y el desequilibrio en la síntesis de cadenas causa hemolisis prematura de eritroblastos y eritrocitos.

3. Variantes de la hemoglobina talasémica: este tipo de variantes son el resultado de la combinación de características de las hemoglobinopatías estructurales con el síndrome talasémico.
4. Persistencia hereditaria de hemoglobina fetal: esta se caracteriza por síntesis de grandes cantidades de Hb fetal dando como resultado concentraciones altas de esta en la vida adulta.
5. Hemoglobinopatías adquiridas: consisten en modificaciones de la molécula de hemoglobina inducidas por toxinas y anomalías clonales en la síntesis de hemoglobina. Dentro de estos se incluye a la metahemoglobina y sulfohemoglobina por exposición a tóxicos.

### **2.3.2 Tamizaje neonatal**

El tamizaje neonatal es el elemento inicial para la detección y atención de las hemoglobinopatías, el cual tiene como principal objetivo brindar una detección temprana para su mejor tratamiento, disminución de la morbi-mortalidad y por lo tanto una mejor calidad de vida para los pacientes que la padecen. <sup>(30)</sup>

En octubre del año 2005, Costa Rica da inicio al Programa de Tamizaje neonatal, detectando hemoglobinas anormales en la población neonatal con el fin de tratar a los pacientes con hemoglobinopatías desde su nacimiento. <sup>(14) (30)</sup>

El tamizaje de hemoglobinopatías detecta la gran mayoría de hemoglobinas anormales, sin embargo, no detecta la beta talasemia menor, por lo que, ante la sospecha de esta, el médico tratante debe realizar este estudio cuando el paciente tenga cumplido un año y seis meses de edad, además de realizarse estudios a los progenitores.

Cabe destacar que la primera muestra con resultado positivo no confirma el diagnóstico, este es solamente indicativo de sospecha de enfermedad. A todos los pacientes con muestras anormales se les debe realizar una segunda toma de muestra que confirme el diagnóstico y también se realiza un estudio a los padres. <sup>(30)</sup>

### **2.3.3 Consejo genético**

El objetivo del consejo genético posee connotaciones preventivas y educativas pues consiste en educar e informar a la familia del paciente o en sí a este sobre su enfermedad para la toma de decisiones conscientes y equilibradas con respecto a la procreación. Se hace énfasis a los aspectos de riesgo genético y hereditario, aspectos clínicos, tratamientos y la eficacia de estos, la importancia de la detección temprana, pronóstico, grado de sufrimiento físico, mental y social causado por la enfermedad. <sup>(30)</sup>

## **2.4 ANEMIA FALCIFORME**

La anemia falciforme también conocida como hemoglobinopatía S o drepanocitosis, es un tipo de hemoglobinopatía estructural que forma parte de las anemias hemolíticas hereditarias. Es un trastorno genético de carácter autosómico recesivo causado por una variante estructural en la hemoglobina, lo que resulta en la presencia de hemoglobina S en los eritrocitos. <sup>(31)</sup>

### **2.4.1 Epidemiología**

A nivel mundial la hemoglobinopatía S para el año 2019 presentó una prevalencia de 73.57 casos por cada 100.000 habitantes siendo una de las tasas de más altas desde 1990, mientras que la más baja fue en 1994, con una tasa de prevalencia de 67.62 casos por cada 100.000 habitantes. Sin embargo, se ha observado que la tasa de mortalidad global en los últimos años ha descendido, encontrándose una tasa de 0.54 muertes por cada 100.000 habitantes en el 2019. <sup>(32)</sup>

La distribución más frecuente a nivel mundial se encuentra principalmente en áreas como

África, Arabia Saudita, India y algunos países del mediterráneo. En América Latina es más frecuente en personas afrodescendientes de las zonas del caribe. <sup>(30)</sup> <sup>(32)</sup>

#### **2.4.2 Aspectos genéticos**

La aparición del gen de la drepanocitosis es causada por una mutación en el cromosoma 11, en el que se da la sustitución de un ácido glutámico por una valina en posición 6 de la cadena beta de la globina. Su transmisión es dada por un rasgo incompleto autosómico dominante, por lo que esta hemoglobinopatía puede existir en cuatro formas distintas: <sup>(30)</sup>

1. Forma heterocigota o rasgo falciforme (Hb AS): esta forma se presenta cuando únicamente se ve afectado uno de los alelos que codifican para la cadena beta. Por lo general esta condición cursa asintomática, no requiere tratamiento sin embargo es importante su seguimiento.
2. Forma homocigota o anemia falciforme (Hb SS): aparece cuando los dos alelos del gen correspondiente a la cadena beta se ven afectados. En estos casos la mayoría de hemoglobina corresponde a hemoglobina S (Hb S) en un 90% aproximadamente, siendo el resto hemoglobina F (Hb F). Esto debido a su incapacidad para formar hemoglobina normal (Hb A), por lo que su sintomatología es grave.
3. Forma doble heterocigota Hb S-talasemia: la aparición de esta forma se da cuando en un mismo paciente coexisten dos alelos anormales, uno para la hemoglobina S y otra para talasemia. Su sintomatología no es tan grave como la forma heterocigota (Hb SS).
4. Forma doble heterocigota Hb S-C: esta forma se presenta debido a la mutación en dos alelos. Un alelo codifica la síntesis de Hb S y el otro, la síntesis de Hb C. En estos casos no existe la hemoglobina A (Hb A), además, se presentan en igual cantidad tanto la hemoglobina S como la C, por lo que el cuadro clínico es menos severo.

### **2.4.3 Fisiopatología**

El reemplazo de adenina por timina en el codón del ADN que codifica el ácido glutámico en la posición 6 de la cadena  $\beta$  de la globina causa que este aminoácido se sustituya por valina, lo que da como resultado la producción de la hemoglobina S.

Dicha modificación afecta la carga superficial de la hemoglobina lo que altera su solubilidad, sobre todo en situaciones de desoxigenación, lo que conlleva al fenómeno de polimerización. Este fenómeno depende de la concentración de Hb S, el grado de desoxigenación celular, el pH y la concentración intracelular de Hb fetal (Hb F).<sup>(33)</sup>

La polimerización sucede debido a que al desoxigenarse la Hb mutada se forma un gel paracrystalino el cual es más insoluble y rígido produciéndose así el cambio conformacional en el hematíe en forma de hoz. Esto altera una propiedad esencial del eritrocito, que es su capacidad de deformidad.<sup>(33) (34)</sup>

Debido a que esta es una hemoglobina inestable, el depósito de la hemoglobina desnaturalizada daña la membrana del eritrocito de manera que afecta las bombas celulares de iones, situación que conlleva a la deshidratación celular, lo que aumenta la viscosidad sanguínea y la adherencia del eritrocito al endotelio.<sup>(33) (34)</sup>

### **2.4.4 Clínica**

Las manifestaciones clínicas en la drepanocitosis se ven altamente relacionados a tres eventos fisiopatológicos fundamentales causados por la forma falciforme de los eritrocitos, los cuales corresponden a las crisis vaso-oclusivas a repetición, anemia hemolítica y asplenia funcional que conlleva a constantes infecciones. Sin embargo, también juegan un papel importante los factores ambientales, presencia de malaria, estado nutricional del paciente, y calidad de atención médica.<sup>(30)</sup>

Algunos pacientes permanecen asintomáticos hasta la edad adulta, sin embargo, lo más frecuente es que la sintomatología se presente desde la niñez temprana, por lo que sufren de crisis recidivantes que obligan a la hospitalización. La sintomatología suele iniciar aproximadamente a los 4-6 meses de vida, debido a que en el periodo neonatal la presencia de Hb fetal (HbF) ejerce un efecto protector y es a partir de estos meses cuando los niveles de esta Hb F disminuyen para alcanzar su nivel usual. <sup>(29) (30)</sup>

**Anemia hemolítica:** Es moderada o severa y de carácter crónico, inicia después de los 6-7 meses de edad. Esto conduce a palidez, cansancio, ictericia, esplenomegalia y predisposición al desarrollo de litiasis. El estado hemolítico crónico puede conllevar a una esplenectomía funcional, es por esta razón que es importante la vacunación de estos pacientes frente a gérmenes encapsulados para prevenir infecciones frecuentes. <sup>(34)</sup>

**Crisis vaso-oclusivas:** Estas son de especial relevancia pues es la manifestación clínica más común en esta patología. Consisten en episodios de isquemia tisular debido a la forma en hoz de los hematíes. <sup>(29) (30)</sup>

Los episodios son de duración variable y pueden ser desencadenados por condiciones que favorecen la desoxigenación de la hemoglobina S, tales como fiebre, hipoxia, deshidratación, acidosis, sin embargo, las crisis pueden también aparecer sin ningún evento precipitante. <sup>(34)</sup>

Las crisis vaso-oclusivas se manifiestan como una isquemia muy dolorosa de manera espontánea y se puede acompañar de fiebre, taquicardia, sudoración y ansiedad. El dolor puede durar desde unas pocas horas hasta dos semanas, agregado a esto, constituyen la primera causa de hospitalización. <sup>(29) (30)</sup>

Los microinfartos recurrentes destruyen tejidos que poseen lechos microvasculares, razón por la cual es frecuente el infarto en el bazo en los primeros 18 a 36 meses de vida. Sumado a esto,

los episodios de secuestro esplénico agudo producen acumulo de gran cantidad de sangre en el bazo, lo que provoca un colapso circulatorio, esto causa susceptibilidad a las infecciones, sobre todo a las neumocócicas. <sup>(29) (30)</sup>

La dactilitis o síndrome mano-pie es uno de los síntomas iniciales y más comunes, con una presentación antes de los 3 años de edad en un 30% de los pacientes. Se debe a microinfartos en la medula ósea de manos y pies. Las secuelas son poco frecuentes.

Las crisis cerebrovasculares son frecuentes en niños y presentan una elevada recurrencia. Aproximadamente 10% de los pacientes presentan de forma sintomática una crisis cerebral mientras que un 20% presentan evidencia de infarto cerebral asintomático en la resonancia magnética cerebral. Estas crisis cerebrovasculares corresponden a infartos cerebrales y hemorragias y representan una causa frecuente de hemiplejia en estos pacientes. <sup>(30)</sup>

El síndrome de tórax agudo se considera como una de las complicaciones más importantes ya que junto con las infecciones, es la primera causa de muerte y la segunda causa de hospitalización en niños. Este síndrome se caracteriza por fiebre, tos, dolor torácico, hipoxemia e infiltrados pulmonares y su causa puede estar dada por infartos, embolismos grasos o infecciones pulmonares. Los episodios repetidos del síndrome de tórax como consecuencia pueden conducir a una neumopatía crónica restrictiva. <sup>(30)</sup>

Dentro de las complicaciones genitourinarias se encuentran la hematuria, enuresis e hipostenuria y en los varones el priapismo. Algunas manifestaciones que se presentan en los niños corresponden a necrosis avascular de la cabeza del fémur y húmero, colelitiasis y colecistitis y la retinopatía drepanocítica. <sup>(30)</sup>

En adultos las manifestaciones causadas por crisis vaso-oclusivas a repetición son derivadas del daño crónico en diferentes órganos y sistemas. Dentro de las más importantes se encuentran las

alteraciones en el crecimiento, en sistema nervioso central (retraso psicomotor), a nivel cardiovascular (insuficiencia ventricular izquierda), pulmonar (fibrosis pulmonar), hepatobiliar (litiasis biliar y hepatomegalia), retinopatía proliferativa y úlceras maleolares. <sup>(34)</sup>

**Infecciones:** Debido a la presencia de eritrocitos drepanocíticos se da una congestión en el bazo causando esplenomegalia desde la niñez. A los 6 meses de edad los niños ya podrían presentar una asplenia funcional y se calcula que para los 5 años el 95% de los niños con drepanocitosis ya la presentan. La asplenia funcional predispone al paciente a un alto riesgo de infecciones graves por bacterias encapsuladas tales como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo b.

Una manifestación clínica que se da a raíz de una infección corresponde a la crisis aplásica, la cual se debe a la infección por parvovirus B19 que produce el freno de la producción de eritrocitos en la médula ósea lo que conlleva a una anemia grave sin reticulocitosis compensadora. <sup>(30)</sup>

**Clínica del rasgo drepanocítico:** Suele cursar asintomático. Un signo característico, pero poco común es la hematuria asintomática que se atribuye a una posible necrosis papilar. Una manifestación más común del mismo trastorno es la isostenuria. <sup>(29)</sup>

#### **2.4.5 Diagnóstico**

En la mayoría de los casos el diagnóstico se corrobora en la niñez, sin embargo, de forma ocasional en algunos pacientes, principalmente los que presentan estados heterocigotos compuestos, no tienen síntomas hasta el inicio de la pubertad, el embarazo o la edad adulta temprana. <sup>(29)</sup>

La sospecha inicial de un paciente con drepanocitosis se debe principalmente al hallazgo en el hemograma de una condición basal caracterizada por una anemia normocítica normocrómica

con una hemoglobina de 5 a 9 g/dL, reticulocitosis (5 a 15%) la cual se se acentúa a partir de los 6 meses de edad y leucocitosis (12.000 a 20.000/mm<sup>3</sup>). Agregado a esto, se observa un discreto aumento de la bilirrubina a expensas de la fracción indirecta. <sup>(30)</sup>

En el frotis de sangre periférica se observa policromasia, punteado basófilo, eliptocitos, ovalocitos y drepanocitos. A pesar de que el diagnóstico de drepanocitosis puede sospecharse por clínica o por el hemograma, el diagnóstico definitivo se confirma mediante la electroforesis de Hb, al identificar una banda anómala de HbS. <sup>(30) (34)</sup>

#### **2.4.6 Tratamiento**

La atención del paciente con anemia falciforme debe darse de forma integral, donde se debe destacar la educación al paciente y a su familia sobre su condición, basado en el apoyo del personal médico especializado, laboratorio, genética, psicología, trabajo social y banco de sangre. <sup>(30)</sup>

Los pacientes con drepanocitosis deben recibir cuidados ininterrumpidos, razón por la cual la detección de los síntomas es el mejor elemento para evitar las visitas al servicio de urgencias, la hospitalización y la necesidad de uso constante de analgésicos narcóticos.

Entre otras medidas para evitar estas situaciones se encuentran: la profilaxis antibiótica para pacientes sin bazo durante las manipulaciones dentales u otros procedimientos con penetración corporal, hidratación intensiva por vía oral antes o durante el ejercicio extremo, evitar la exposición al calor o al frío, la tensión emocional y las infecciones. Las vacunas contra neumococos y *Haemophilus influenzae* presentan menor eficacia en aquellos pacientes sin bazo, por lo que se les deben aplicar en etapas tempranas de la vida a pacientes con anemia falciforme. La profilaxis debe iniciarse a partir de los 2 años con penicilina V en dosis de 125 mg dos veces día vía oral hasta los tres años. Posterior a esta edad se aumenta a 250 mg dos veces al día.



Todos estos pacientes deben recibir el esquema de vacunación completo, además, es de suma importancia que reciban las cuatro dosis de vacuna conjugada heptavalente contra neumococo antes de los 2 años (2, 4, 6 y 15 meses), y anualmente la vacuna contra la influenza. <sup>(30)</sup>

Uno de los avances más importantes en el tratamiento de la drepanocitosis ha sido el uso de la hidroxiurea. Este es un agente quimioterápico que a dosis entre 10-30mg/kg/día aumenta la concentración de la hemoglobina fetal y puede ejercer efectos beneficiosos en la hidratación de los eritrocitos, disminución de la adhesión a la pared vascular y la supresión del número de granulocitos y reticulocitos. Además, se ha observado que puede mejorar la supervivencia. Se debe considerar el uso de hidroxiurea en pacientes que experimentan episodios recidivantes de síndrome torácico agudo o más de tres crisis al año que conlleven a hospitalización. <sup>(34)</sup>

En la actualidad el único tratamiento considerado curativo para la drepanocitosis es el trasplante alogénico de médula ósea de un hermano donante HLA idéntico. Es únicamente eficaz y seguro en niños de muy corta edad que no han desarrollado daño crónico significativo de los órganos blanco. <sup>(30)</sup>

#### **2.4.7 Complicaciones**

La anemia falciforme es una condición que puede causar alteraciones crónicas en distintos órganos lo que conlleva a múltiples complicaciones y secuelas a largo plazo que van a afectar la calidad de vida del paciente. Se conoce que la oclusión vascular de los pequeños y grandes vasos puede generar daño crónico en órganos como el hígado, cerebro, pulmones, hueso, riñón, bazo entre otros. <sup>(35)</sup>

El daño hepatobiliar causado a raíz de la isquemia y la hiperbilirrubinemia, puede conllevar a colelitiasis, colecistitis, secuestro hepático, colestasis intrahepática. También se pueden dar complicaciones secundarias a los tratamientos transfusionales, por ejemplo, las hepatitis virales.

La afectación a nivel renal inicia desde la infancia al presentarse con hematuria macroscópica asintomática, posteriormente se da una necrosis papilar y alteraciones de la función tubular, desencadenados por fenómenos vaso-oclusivos. Todo ello podría conllevar a insuficiencia renal aguda y crónica, pielonefritis, proteinuria y síndrome nefrótico. <sup>(35)</sup>

En el sistema nervioso central (SNC) se da la isquemia e infarto que da lugar a secuelas motoras y disfunción neurocognitiva. El riesgo de accidente vascular cerebral es del 0,5-1 %/año. Una vez que el paciente ha presentado un infarto el riesgo de recurrencia es del 50%.

La enfermedad pulmonar crónica causada por episodios recurrentes de infarto e infección con sustitución del parénquima pulmonar por tejido fibrótico, genera un patrón ventilatorio restrictivo o mixto de manera que afecta la espasticidad pulmonar y la expansión del tórax. <sup>(36)</sup>

Se ha observado que las mujeres que tienen anemia falciforme presentan un alto riesgo preconcepcional, lo que significa que las posibilidades de daño o muerte fetal y materna son altas. En las pacientes con anemia falciforme se incrementa la posibilidad de contraer infecciones, abortos a repetición, eclampsia; el feto podría presentar retardo en el crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer. <sup>(37)</sup>

## **2.5 TALASEMIAS**

Las talasemias corresponden a un conjunto de trastornos hereditarios de carácter autosómico recesivo en el que la biosíntesis de una o más de las diferentes cadenas de globina que integran la hemoglobina se ve alterada. Se nombran o describen de acuerdo con la cadena de globina afectada, siendo los más comunes las  $\alpha$ - y  $\beta$ - talasemias. <sup>(33)</sup>

### **2.5.1 Epidemiología**

A nivel mundial para el año 2019 se presentó una de prevalencia de 13.76 casos por cada 100.00 habitantes. La tasa de mortalidad global para ese año fue de 0.13 muertes por cada 100.000

habitantes, lo que demuestra que tanto la prevalencia como la mortalidad por talasemias en el mundo han tenido una marcada disminución a lo largo de los últimos años. <sup>(32)</sup>

Según datos de la OMS, cada año a nivel mundial nacen aproximadamente 300.000 niños con síndromes talasémicos y las áreas donde se presentan con mayor frecuencia corresponden a Oriente Medio, Asia y zonas del Mediterráneo como Grecia, Chipre, Sur de Italia, Cerdeña, Sicilia y España. <sup>(12)</sup>

### **2.5.2 Aspectos genéticos**

Las alfa talasemias y beta talasemias presentan varias diferencias entre sí desde el punto de vista genotípico. Pueden ser subdivididas en formas  $\alpha^0$  y  $\beta^0$ , en las cuales no se produce síntesis de la cadena afectada y en formas  $\alpha^+$  y  $\beta^+$  en la que las que la cadena sí se sintetiza, pero en cantidad reducida. <sup>(38)</sup>

La  $\beta$ -talasemia es el resultado de la insuficiencia ( $\beta^+$ ) o ausencia ( $\beta^0$ ) de la producción de  $\beta$ -globina. En cada locus o cromosoma existe solamente un gen  $\beta$ , cada uno heredado por ambos padres, a raíz de esto se distinguen tres formas clínicas: <sup>(28)</sup>

1. Talasemia  $\beta$  mínima: es heterocigota para los genotipos  $\beta^+$  o  $\beta^0$ , lo que corresponde a los portadores asintomáticos.
2. Talasemia  $\beta$  intermedia: esta puede ser homocigota para genotipos  $\beta^+$ , doble heterocigota para genotipos  $\beta^+$  o  $\beta^0$  y triple alfa, rara vez heterocigota para genotipo  $\beta^0$  por mutaciones en el tercer exón (talasemias dominantes).
3. Talasemia  $\beta$  mayor: es homocigota para genotipos  $\beta^0$  o doble heterocigota para genotipos  $\beta^0$  y  $\beta^+$ .

Con respecto a las alfa talasemias, en estas condiciones en el cromosoma 16 hay dos genes  $\alpha$  en cada alelo, por lo que hay una mayor complejidad genética, por esta razón se han distinguido cuatro formas clínicas: <sup>(28)</sup> <sup>(38)</sup>

1. Portador silente: heterocigoto para un genotipo  $\alpha^0$ , que corresponde a la pérdida de un gen  $\alpha$  en un alelo. Los pacientes que presentan esta alteración se encuentran asintomáticos.
2. Rasgo talasémico o talasemia menor: en este se da la pérdida de dos genes  $\alpha$ , por lo que podría ser heterocigoto para un genotipo  $\alpha^0$  u homocigoto para dos genotipos  $\alpha^+$ , lo que quiere decir que las pérdidas de los genes podrían ser en un mismo alelo o en cada alelo respectivamente.
3. Enfermedad de la hemoglobina H: esta condición corresponde a la pérdida de dos genes  $\alpha$  en un alelo y a la pérdida de uno en el otro alelo, por lo que se dice que es doble heterocigoto para un genotipo  $\alpha^0$  y genotipo  $\alpha^+$ .
4. Hidropesía fetal por hemoglobina Bart: esta es una condición incompatible con la vida y que corresponde a la pérdida de los cuatro genes  $\alpha$ , por lo que es homocigota para dos genotipos  $\alpha^0$ .

### **2.5.3 Fisiopatología**

En las talasemias se observa que se da una sustitución de bases nitrogenadas que altera el mecanismo de síntesis de la hemoglobina sin embargo esto no afecta su estructura como lo que ocurre en las hemoglobinopatías estructurales. Al sintetizarse menor cantidad de una cadena de hemoglobina, la formación de hemoglobina normal se ve disminuida dando lugar a microcitosis e hipocromía, hallazgos muy característicos de esta patología.

Por otro lado, la cadena de hemoglobina que se produce en cantidad normal no logra aparearse con la cadena que presenta déficit, por lo que se agrupa en heterotetrámeros ligeramente estables

o se precipita en el interior del eritrocito como hemicromos. <sup>(38)</sup>

Lo anterior conduce a alteraciones en la maduración del eritrocito junto con una importante desestructuración de la membrana por lo que fácilmente se da la apoptosis de los precursores eritroides en la médula ósea, lo que corresponde a una eritropoyesis ineficaz. Debido a la activación del sistema reticuloendotelial esplénico se da una hemolisis de los eritrocitos maduros por lo que se evidencia que su supervivencia también se ve afectada por esta razón.

En las  $\beta$  talasemias hay mayor predominancia de la eritropoyesis ineficaz debido al desbalance provocado por la ausencia o disminución de producción de la  $\beta$ -globina junto con la producción normal de cadenas  $\alpha$ . Mientras que en las  $\alpha$  talasemias la deficiencia de las cadenas  $\alpha$  conduce a la producción en exceso de cadenas  $\gamma$  y  $\beta$ , lo que conlleva a la formación de Hemoglobina de Bart y la Hemoglobina H, respectivamente. Los tetrámeros formados no se precipitan por lo que la eritropoyesis es más efectiva, sin embargo, es de mayor predominancia la hemolisis. <sup>(38) (39)</sup>

#### **2.5.4 Clínica**

Las manifestaciones clínicas que se presentan especialmente en las formas graves van a tener su origen debido a la eritropoyesis ineficaz y la anemia por lo que se presenta sintomatología típica de un síndrome anémico y debido al aumento de los precursores eritroides en la médula ósea, se pueden presentar alteraciones esqueléticas y osteoporosis.

Debido a la anemia, la hipoxia y la expansión de la eritropoyesis los pacientes presentan una disminución de la hepcidina por lo que la absorción intestinal de hierro se encuentra aumentada observándose una sobrecarga de hierro que se puede intensificar debido a las transfusiones en los pacientes que las requieren. <sup>(38)</sup>

En la  $\beta$  talasemia, los pacientes desde el primer año de vida presentan retraso del crecimiento, palidez, infecciones y una esplenomegalia establecida. El desarrollo temprano en el niño es

normal hasta la pubertad mientras el paciente reciba terapia transfusional apropiada. Sin una adecuada terapia quelante de hierro, al final de la primera década de vida se inician los efectos de la hemosiderosis en la que el crecimiento y desarrollo sexual se retrasa y aparecen afecciones hepáticas, endocrinas y cardíacas.

En cuanto a la  $\alpha$  talasemia, en su forma más grave e incompatible con la vida que corresponde a la hidropesía fetal por hemoglobina de Bart, los fetos nacen entre las 28-40 semanas de gestación y se observa un cuadro típico de hidropesía fetal con palidez extrema, anasarca y hepatoesplenomegalia masiva, anormalidades congénitas. <sup>(39)</sup>

En la enfermedad por hemoglobina H los rasgos talasémicos y el retraso del crecimiento son infrecuentes, los pacientes pueden llegar a la edad adulta y se caracteriza por anemia y esplenomegalia. <sup>(39)</sup>

### **2.5.5 Diagnóstico**

La microcitosis y la hipocromía constituyen un marcador diagnóstico de la enfermedad y se encuentran relacionados con el grado de reducción de síntesis de la cadena deficitaria que se manifiesta con una disminución del volumen corpuscular medio (VCM), disminución en la hemoglobina corpuscular media (HCM) y en la concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM). <sup>(38)</sup>

En los pacientes con talasemia menor o talasemia intermedia el frotis muestra microcitosis, hipocromía, anisocitosis, poiquilocitos microcíticos, dacriocitos, dianocitos y eritroblastos. En el de individuos heterocigotos los cambios son menores y no se observan eritroblastos. <sup>(34)</sup>

Para realizar un diagnóstico de alta probabilidad es necesaria la electroforesis de hemoglobina, que analiza el tipo de hemoglobinas presentes. En las  $\beta$  talasemia homocigotas no existe HbA

o se encuentra en muy bajos niveles, entre un 10%-30%, por lo que la hemoglobina fetal constituye la totalidad de la hemoglobina o bien está presente entre un 70%-90%.<sup>(38)</sup>

En cuanto a las  $\beta$  talasemias heterocigotas, estas presentan una elevación superior a 3,4% de HbA2, lo que constituye un marcador del diagnóstico de las  $\beta$ -talasemias. Esta elevación se debe a la disminución de síntesis de cadena  $\beta$ , lo que permite que las cadenas  $\delta$  puedan combinarse con mayor facilidad con las cadenas  $\alpha$ . Cuando los valores de HbA2 superan el 8%-9%, son indicativos de la existencia de variantes de hemoglobina que se pueden determinar por medio de técnicas de cromatografía. La electroforesis de hemoglobina no es útil en recién nacidos, debido a que presentan cifras muy bajas de Hb A2.

Con respecto a las  $\alpha$ -talasemias, únicamente se observa que no hay aumento de la HbA2 sin embargo no hay marcadores de proteínas con los cuales realizar el diagnóstico por lo que es necesario recurrir a marcadores moleculares para un adecuado diagnóstico.<sup>(34)(38)</sup>

Los estudios de biología molecular se realizan por medio de distintas técnicas de PCR. Estos estudios brindan un diagnóstico certero para todas las talasemias, ya que confirman si se trata de una forma grave de la enfermedad y el pronóstico que va a tener, lo que va a permitir planificar el manejo de las complicaciones que los pacientes puedan presentar a futuro.<sup>(38)</sup>

## **2.5.6 Tratamiento**

### **Trasplante de progenitores hematopoyéticos**

El objetivo del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos es sustituir un sistema eritropoyético infeccioso por uno normal, siendo este tratamiento la única opción en la actualidad de curación para estos pacientes.

Los progenitores hematopoyéticos deben provenir de la médula ósea de hermano un HLA- idéntico. Como profilaxis para la enfermedad de injerto contra huésped se utiliza ciclosporina

A y metotrexate. Se realiza el seguimiento de estos pacientes durante el primer año postrasplante con pruebas como electroforesis de hemoglobina y hemograma. <sup>(38)</sup>

### **Transfusión sanguínea**

Las transfusiones sanguíneas pueden revertir las complicaciones de la hematopoyesis ineficaz y hemólisis crónica. Son fundamentales en el tratamiento, sin embargo, su beneficio es a expensas del aumento en la sobrecarga de hierro. Cada unidad de sangre contiene 250mg Fe, superando la capacidad diaria de eliminación, por lo que sin una terapia quelante los pacientes pueden desarrollar hemosiderosis con insuficiencia cardiaca antes de los 10 a los de edad. <sup>(38)</sup>

Entre los objetivos de la terapia transfusional se encuentra la corrección de la anemia, la supresión de la eritropoyesis y la inhibición de la absorción intestinal del hierro. La meta principal es mantener niveles de hemoglobina pretransfusional entre 9 y 10.5 g/dl ya que con estos niveles se logra una adecuada supresión medular con tasas menores de carga férrica. <sup>(38)</sup>

Se administran entre 10-20 ml/kg en cada transfusión a un ritmo de 5 ml/kg/h en un periodo de 2 a 3 horas repitiéndose periódicamente cada 2 a 4 semanas. Para conseguir el objetivo transfusional se puede emplear la fórmula:  $[(\text{Hb deseada} - \text{Hb actual}) \times \text{kg de peso} \times 3] / \text{hematocrito del concentrado de hematíes}$ . <sup>(38)</sup>

### **Tratamiento farmacológico**

El tratamiento farmacológico que se ofrece en las talasemias consiste en el uso de quelantes ya que estos forman complejos con el exceso de hierro de manera que promueve su excreción. El objetivo principal es alcanzar niveles de hierro seguros para así evitar complicaciones debidas a la sobrecarga de hierro, así como para revertir daños.

La deferoxamina (DFO) es un quelante que presenta una fuerte afinidad por el hierro, capaz de ligar 8,5 mg de Fe cada 100 mg de esta. Se une al hierro circulante y al tisular y su excreción



por medio de orina y heces. Su dosis es entre 20-50 mg/kg/d, por vía parenteral, preferiblemente por vía subcutánea por medio de una bomba de perfusión continua, durante 8-10 horas diarias, por 5 a 7 días a la semana sin superar dosis de 40 dosis mg/kg/día en niños. A medida que van mejorando los niveles de ferritina, se disminuyen las dosis con la finalidad de disminuir el riesgo de toxicidad. <sup>(38)</sup>

La defepirona (DFP) está indicada cuando el tratamiento con deferoxamina está contraindicado o es ineficaz en pacientes con  $\beta$ -talasemia. Es menos efectiva en quelar el Fe hepático que la DFO, sin embargo, es superior en eliminar el hierro depositado a nivel cardiaco. Se elimina principalmente vía urinaria. Su administración es vía oral 75-100 mg/kg/día, cada 8 horas dividido en tres tomas diarias. <sup>(38)</sup>

El deferasirox (DFX) es un fármaco que ha representado un avance en el tratamiento quelante de hierro. Es un excelente quelante hepático y ha mostrado eficacia en la reducción de sobrecarga férrica cardiaca. Presenta la capacidad de eliminar mayor hierro a dosis más bajas comparado a los quelantes anteriormente mencionados. Se administra media hora antes de la comida, a dosis entre 20-40 mg/kg/d. <sup>(38)</sup>

### **2.5.7 Complicaciones**

Los niños con una inadecuada terapia transfusional presentan complicaciones desde la niñez temprana. Se conoce que la sobrecarga de hierro a largo plazo puede conllevar a alteraciones en diferentes tejidos, órganos y sistemas: <sup>(38)</sup>

**Osteopatías:** la osteopenia y osteoporosis constituyen una de las principales causas de morbilidad a largo plazo. Las complicaciones óseas se manifiestan con facies toscas, hueso malar prominente y depresión del puente de la nariz debido a la hematopoyesis extramedular, dolor óseo y articular, cambios degenerativos en los discos intervertebrales y fracturas.

**Endocrinopatías:** entre las principales complicaciones se encuentra el hipogonadismo, hipoparatiroidismo, talla baja, hipotiroidismo, diabetes, insuficiencia renal. Todas se deben principalmente a la sobrecarga de hierro que se acumula en las distintas glándulas endocrinas junto con desequilibrio en el estrés oxidativo y peroxidación lipídica.

**Hepatopatías:** debido a la sobrecarga crónica de hierro a nivel hepatocelular se da una cirrosis y fibrosis hepática. Entre un 10%-20% de los pacientes con talasemia desarrollan cirrosis, lo cual disminuye su supervivencia, incluso tienen alta posibilidad de sufrir hepatocarcinoma debido a que la sobrecarga de hierro crónica tiene efectos cancerígenos. La infección con los virus de hepatitis B y hepatitis C son frecuentes en estos pacientes ya que las alteraciones hepáticas que presentan suponen un mayor riesgo de infección por este tipo de virus.

**Cardiopatías:** entre un 3-11% de los pacientes presentan fallo cardiaco como consecuencia directa de la sobrecarga férrica, siendo esta la primera causa de muerte en estos pacientes. Entre las manifestaciones clínicas más frecuentes se encuentran las arritmias.

**Hipertensión pulmonar:** se ha observado que contribuye en el aumento de la falla cardiaca y por consiguiente aumenta la mortalidad. Esta condición es el resultado de la combinación distintos mecanismos que conllevan al aumento del gasto cardiaco y la resistencia vascular pulmonar. La hipoxia tisular y la hemolisis desempeñan un papel importante en su patogenia.

**Infecciones:** estas representan la segunda causa de muerte por lo que forman parte de las complicaciones más graves en estos pacientes. La talasemia se caracteriza por presentar una serie de anomalías inmunológicas que están relacionadas con la sobrecarga férrica, la terapia transfusional y el bazo, lo que podrían aumentar el riesgo de padecer infecciones.

## **2.6 DÉFICIT DE GLUCOSA 6-FOSFATO DESHIDROGENASA**

El déficit de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (DG6FD) es una enfermedad hereditaria recesiva ligada al cromosoma X y constituye el déficit enzimático más frecuente a nivel mundial. Consiste en la ausencia de G6FD lo cual desestabiliza la membrana del eritrocito provocando crisis hemolíticas. <sup>(40)</sup>

### **2.6.1 Epidemiología**

El déficit de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa es la enzimopatía más común y el quinto defecto congénito más frecuente a nivel mundial. Aproximadamente 400 millones de personas padecen esta enfermedad lo que corresponde a al 10% de la población mundial y se estima que un 90% de los afectados son del sexo masculino. Las zonas en las que se presentan mayores proporciones de afectados van desde 5% hasta 30%, y se encuentran en África, Asia, Medio Oriente, Mediterráneo y Nueva Guinea. <sup>(41)</sup>

### **2.6.2 Aspectos genéticos**

La deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa es una enfermedad genética con patrón de herencia ligado al cromosoma X. El gen que se encuentra dañado se localiza en la región telomérica del brazo largo de este cromosoma (Xq28). Las mujeres pueden ser homocigotas u heterocigotas, mientras que los hombres son heterocigotos.

Este gen es uno de los más polimórficos en el genoma humano. Se han identificado 450 variantes de la deficiencia enzimática de las cuales 100 son polimórficas. La deficiencia de G6PD se da por distintos mecanismos genéticos los cuales funcionalmente conllevan la disminución de la actividad enzimática. La OMS ha descrito 5 clases de deficiencia en función de la actividad de la enzima y sus manifestaciones clínicas: <sup>(40)</sup> <sup>(42)</sup>

- Clase I: es muy poco frecuente, la deficiencia que se presenta es severa y se asocia a anemia hemolítica crónica no esferocítica.
- Clase II: se presenta una deficiencia severa con actividad residual de 1% a 10%, asociado con anemia por hemolisis aguda.
- Clase III: deficiencia moderada con actividad residual de 10% a 60%. Se asocia a hemolisis ocasional.
- Clase IV: deficiencia rara en la que se presenta una actividad normal 60-150% sin manifestaciones clínicas asociadas.
- Clase V: es muy poco prevalente y su actividad se muestra incrementada mayor al 150%, sin manifestaciones clínicas asociadas.

### **2.6.3 Fisiopatología**

La glucosa 6-fosfato deshidrogenasa tiene como función mantener la homeostasis de los eritrocitos por medio de la producción de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducida (NADPH). Esta es una enzima que forma parte de la ruta metabólica de las pentosas monofosfato y se encarga de catalizar la oxidación de la glucosa-6-fosfato hacia 6-fosfogluconato, así como también tiene cumple la función de reducir la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP) a NADPH. <sup>(42)</sup>

El NADPH participa como cofactor en el metabolismo de glutatión en el eritrocito, el cual tiene función protectora frente a los estímulos oxidativos que pueda sufrir esta célula. El eritrocito depende de la producción de NADPH por esta vía para el balance del estrés oxidativo debido a la ausencia de mitocondrias para su obtención. El NADPH está implicado en al menos tres vías antioxidantes: los ciclos del glutatión, de la tiorredoxina y de la glutarredoxina. <sup>(42) (43)</sup>

La deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa aumenta la susceptibilidad del eritrocito a

que sobrepase la capacidad antioxidante de los eritrocitos ante estímulos oxidativos. La interacción hemoglobina y O<sub>2</sub>, peróxido de hidrogeno, acidosis metabólica, infecciones, el consumo de habas y la exposición a algunos fármacos son algunos de los agentes oxidativos que producen metahemoglobina lo que causa que las proteínas intracelulares del eritrocito se oxiden y agreguen, formando los cuerpos de Heinz, lo que otorga rigidez al eritrocito. Esto ocasiona hemólisis intravascular y extravascular por el daño de la membrana del hematíe. <sup>(41)</sup>

#### **2.6.4 Clínica**

El cuadro clínico se relaciona estrechamente con el nivel de deficiencia de G6FD que presente cada paciente. Los que presentan niveles moderados de deficiencia en su mayoría se encuentran asintomáticos. Mientras que las manifestaciones clínicas en los pacientes con las variantes deficientes graves pueden dividirse en tres grandes grupos: <sup>(41) (44)</sup>

**Ictericia neonatal:** no es bien conocido aún el mecanismo por el cual la deficiencia de G6FD lo causa. Se ha considerado que la disminución en la conjugación de la bilirrubina y la depuración hepática contribuyen más que la hemólisis. El diagnóstico debe considerarse en neonatos que desarrollan hiperbilirrubinemia mayor de 10 mg/dL dentro de las primeras 24 horas de nacimiento y que poseen el antecedente de un hermano con ictericia neonatal.

**Hemólisis aguda:** esta es la manifestación clínica más común producida cuando el eritrocito se encuentra bajo estrés oxidativo causado por algún agente oxidante. Se manifiesta con fatiga, malestar generalizado, dolor abdominal o lumbar, ictericia, hemoglobinuria y ocasionalmente esplenomegalia. El consumo de habas causa hemólisis aguda, esto se denomina favismo. El agente oxidativo procedente de las habas es el metabolito de la dopaquinona. Los síntomas inician 24-48 horas después de su consumo, los más comunes son las náuseas, vómitos, malestar y vértigo cesando luego de 2 a 6 días.

La causa más común de anemia hemolítica en estos pacientes son las infecciones debido a que el anión superóxido y el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> se generan en los macrófagos en respuesta a la infección, lo que conlleva a la producción de agentes que de manera indirecta dañan a los glóbulos rojos. También existe una larga lista de fármacos hemolíticos que se han relacionado con cuadros de hemólisis aguda sin embargo no se tiene claridad sobre el mecanismo exacto de destrucción. Típicamente se manifiesta de 24 a 72 horas con ictericia, es intravascular y se asocia con hemoglobinuria.

| AGENTES   |
|---|
| <p style="text-align: center;">                     Antimaláricos<br/>                     Sulfonamidas<br/>                     Sulfonas<br/>                     Nitrofuranos<br/>                     Analgésicos y Antipiréticos<br/>                     Infecciones<br/>                     Ingesta de habas<br/>                     Cetosis Diabética<br/>                     Otros Fármacos: Cloranfenicol, L-Dopa, Fenitoína, entre otros.                 </p> |

Fuente: <sup>(44)</sup>

**Ilustración N°. 2.** Agentes que inducen anemia hemolítica en las personas deficientes de G6PD.

**Anemia hemolítica crónica no esferocítica:** se suele presentar en los pacientes con la variante deficitaria más grave de la enfermedad, esto se debe a que la baja actividad de la enzima no es capaz de mantener un aporte suficiente de NADPH para evitar el estrés oxidativo generado por el metabolismo normal, por lo que se da una hemólisis extravascular. Se puede presentar con ictericia neonatal, anemia crónica regenerativa que se exacerba con estímulos oxidativos, colelitiasis y esplenomegalia.

### 2.6.5 Diagnóstico

Para el diagnóstico de déficit de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa es necesaria una exploración

física dirigida a la identificación de signos y síntomas causados por una anemia hemolítica. <sup>(42)</sup>

Por lo regular se sospecha en pacientes que presentan una anemia hemolítica de forma brusca durante o después de una infección o la exposición a un fármaco sospechoso. También el diagnóstico debe de considerarse en neonatos que desarrollan hiperbilirrubinemia mayor de 10 mg/dL dentro de las primeras 24 horas de nacimiento y que poseen el antecedente de un hermano con ictericia neonatal. <sup>(33) (42)</sup>

Una prueba sencilla y rápida para la búsqueda de esta patología es la prueba de la mancha fluorescente, la cual es confiable y sensible. Esta se basa en la fluorescencia del NADPH cuando éste se expone a la luz ultravioleta, lo cual es indicativo de que la actividad de la enzima se encuentra presente, lo que significa que la prueba es negativa para deficiencia de G6PD. <sup>(33)</sup>

De acuerdo con las recomendaciones de la OMS, el diagnóstico de confirmación consiste en la prueba bioquímica de la deficiencia de G6PD. Esta se realiza con la cuantificación sérica de la actividad enzimática por medio de métodos espectrofotométricos siguiendo la reducción del NADPH a 340 nm. La actividad de G6PD determinada en eritrocitos normales por este método se encuentra entre 7 y 10 UI/g Hb a 30 °C. <sup>(42) (43)</sup>

### **2.6.6 Tratamiento**

El tratamiento de la deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa tiene como objetivo principal anular las causas de estrés oxidativo. Con respecto a la ictericia neonatal el tratamiento con fototerapia es altamente efectiva en la mayoría de los casos, sin embargo, cuando los niveles de bilirrubina son arriba de 300 µmol/L se opta por realizar exanguinotransfusión. <sup>(41)</sup>

En la hemolisis aguda es sumamente importante evitar los agentes oxidantes que la precipitan, sobre todo los fármacos. Ante hemolisis graves, las transfusiones sanguíneas son útiles, en ciertos casos puede llegar a ser necesaria la hemodiálisis cuando existe falla renal aguda. La

suplementación con hierro y ácido fólico posterior al evento hemolítico puede considerarse dependiendo del grado de la hemólisis. <sup>(41) (43)</sup>

En cuanto a la anemia hemolítica crónica no esferocítica, es importante la vigilancia continua para evitar que un evento exacerbante empeore de forma grave la anemia, brindar suplementación con hierro, transfusión sanguínea cuando sea necesario y agregar al tratamiento agentes quelantes en caso de sobrecarga de hierro. <sup>(43)</sup>

En las crisis hemolíticas es importante el ingreso hospitalario del paciente y de ser necesario a la unidad de cuidados intensivos. Se debe retirar el agente oxidativo externo desencadenante y en caso de tratarse de una infección, administrar antibioterapia. Ante hemolisis intravascular, es importante la hidratación y alcalinización de la orina con la administración de suero glucosado al 5% y bicarbonato sódico 30-40 mEq/l como medida de protección renal. La transfusión de concentrado de hematíes a 15-20 ml/Kg está indicado cuando el paciente presente alteración hemodinámica y cifras de hemoglobina menores a 7 g/dL. <sup>(42)</sup>

### **2.6.7 Complicaciones**

La hemolisis es el principal desencadenante de complicaciones en los pacientes con esta patología. Debido a las hemolisis agudas se puede presentar hemoglobinuria, la cual es mucho más intensa en el favismo que en la hemolisis aguda causada por fármacos y por infección, la anemia es aguda y severa lo cual puede llevar a falla renal en algunos pacientes. Cabe destacar que la ictericia neonatal, sobre todo en los casos mal controlados, puede producir kernícterus y daño neurológico permanente lo que puede llevar a la muerte. <sup>(42)</sup>

Los pacientes con deficiencia de la enzima están más expuestas a infecciones, principalmente por virus de la hepatitis A y B, citomegalovirus, cuadros de neumonía y fiebre tifoidea, lo que predispone a un mayor riesgo de sepsis. <sup>(45)</sup>



## 2.7 OTRAS HEMOLGOBINOPATÍAS Y ANEMIAS HEMOLÍTICAS

**Esferocitosis hereditaria:** esta es una anemia hemolítica frecuente en la cual se presentan defectos cualitativos o cuantitativos en algunas proteínas de la membrana eritrocitaria, lo conlleva a la formación de hematíes de forma esférica. Estos eritrocitos son osmóticamente frágiles y debido a que pierden su capacidad de deformarse como lo haría un eritrocito normal, tienden a quedar atrapados en el bazo y ahí ser destruidos. <sup>(17)</sup>

**Eliptocitosis hereditaria:** la eliptocitosis hereditaria es un trastorno raro autosómico dominante el cual se debe a un conjunto de trastornos que producen déficit de distintas proteínas de membrana, por ejemplo, la espectrina la cual es la más frecuente. La deficiencia de estas proteínas produce inestabilidad en la membrana eritrocitaria que conduce a la transformación en eliptocitos, al igual que los esferocitos, son captados y destruidos en el bazo.

**Anemia hemolítica autoinmune:** están causadas por autoanticuerpos dirigidos contra los propios hematíes. Este tipo de anemias se clasifican según la temperatura óptima de reacción de los anticuerpos. Los autoanticuerpos calientes (IgG) constituyen el 80% de los casos mientras que los autoanticuerpos fríos (IgM) menos frecuentes. Para ambos, su principal etiología es idiopática, pero pueden presentarse secundarias a síndromes proliferativos, enfermedades autoinmunes e infecciones.

**Anemias hemolíticas autoinmunes por autoanticuerpos bifásicos:** mejor conocida como hemoglobinuria paroxística a frigore. Se origina por la presencia de anticuerpos IgG con especificidad anti-P. Estos se unen a la membrana del hematíe y fijan el complemento a bajas temperaturas. Cuando regresan a la circulación central se completa la cascada del complemento produciéndose una hemólisis intravascular, rápida y grave. <sup>(35)</sup>

## 2.8 CARGA DE LA ENFERMEDAD

### 2.8.1 Historia

La carga de la enfermedad ha sido uno de los aportes más importantes para el estudio estadístico y epidemiológico sobre la situación de salud a nivel global el cual fue un proyecto liderado por el Dr. Christopher Murray en los años noventa. El primer estudio sobre la carga mundial de la enfermedad fue encargado por el Banco mundial para el “Informe sobre el Desarrollo Mundial 1993: Invertir en Salud” en 1993. El estudio fue llevado a cabo en conjunto con la Universidad de Harvard y la Organización Mundial de la Salud. <sup>(46)</sup>

Con este estudio se introdujo una nueva métrica como única medida para cuantificar la carga de la enfermedad, factores de riesgo y lesiones, la cual corresponde a los años de vida ajustados por discapacidad (DALY o AVAD) que se basa en los años de vida perdidos por muerte prematura y los años de vida vividos con una salud inferior a la plena. Agregado a esto, Instituto de Métricas de Salud en colaboración con Murray, ha realizado distintas publicaciones sobre informes de la carga mundial de la enfermedad, lo cual ha incrementado el entendimiento sobre los procesos de salud y enfermedad a nivel global. <sup>(47)</sup>

Es de suma importancia la cuantificación de la carga de la enfermedad por su función en los estudios de salud. El uso que se quiere dar a un indicador de la carga de enfermedad reviste una importancia crítica para su diseño. <sup>(48)</sup>

### 2.8.2 Definiciones

**Carga de la enfermedad:** se le define como el método de medición de las pérdidas de salud de la población en las que se representan las consecuencias tanto mortales como no mortales de las enfermedades y factores de riesgo que se encuentran asociadas a ellos. Su principal indicador corresponde a los años de vida ajustados por discapacidad. <sup>(49)</sup>

**Años de vida ajustados por discapacidad (AVAD, AVISA o DALY):** se define como un año de vida saludable perdido por muerte prematura o / por vivir con una discapacidad. Es el principal indicador de la carga de la enfermedad. Permite medir las pérdidas de salud que para una población representan la mortalidad prematura y la discapacidad asociada a las enfermedades. Lo años de vida ajustados por discapacidad se componen por los años de vida perdidos por muerte prematura (AVP) más los años vividos con discapacidad (AVD). <sup>(47) (50)</sup>

**Años vividos con discapacidad (AVD o YLD):** consiste en los años que se acompañan de una condición de salud peor a la que se le considera normal que presenta una medida de acuerdo con la severidad del daño, el cual puede variar desde 0 (salud perfecta) hasta 1 (muerte). <sup>(47)</sup>

**Los años de vida perdidos por muerte prematura (AVP o YLL):** corresponde al tiempo de vida que se pierde a causa de una muerte antes de lo esperado. Su cálculo se realiza a partir de la esperanza de vida que poseía el individuo antes de su fallecimiento. <sup>(47)</sup>

### **2.6.3 Medición de la carga de la enfermedad**

Se calcula mediante la suma de los años de vida perdidos por muerte prematura (AVP) más los años vividos con discapacidad (AVD) lo que da como resultado los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD). <sup>(47)</sup>

## **2.9 MORTALIDAD**

### **2.9.1. Historia**

Su origen se remonta en Inglaterra, cuando a finales de los años 30 del siglo XIX se inicia el registro y difusión de los nacimientos y defunciones lo que seguidamente pasa a ser obligatorio.

A partir de la creación del registro civil en los países, se establece que esta institución es la encargada de la inscripción legal de los hechos vitales a finales del siglo XIX. <sup>(51)</sup>

A mediados del siglo XX la División de Estadística de la Organización de Naciones Unidas (ONU) publicó un Manual de métodos de estadísticas vitales, con el objetivo de poner a disposición de los países normas estadísticas, conceptos y definiciones con vistas a mejorar la comparabilidad internacional.

Cabe destacar la importancia del conocimiento de la mortalidad de la población, ya que es de suma relevancia y utilidad para la evaluación de programas de salud y definición de nuevas estrategias. <sup>(51)</sup>

### **2.9.2 Definiciones**

La mortalidad consiste en la magnitud con la que se presenta la muerte en una población en un momento determinado en el tiempo, lugar y causa. Se clasifica en: mortalidad general que consiste en la cantidad de muertes ocurridas por todas las causas de enfermedad, en todos los grupos de edad y para ambos sexos; y mortalidad específica la cual se divide para su estudio cuando existen razones para suponer que la mortalidad puede variar entre los distintos subgrupos de la población. <sup>(52)</sup>

### **2.9.3. Medición de la mortalidad**

- Tasa de mortalidad general = número de muertes en el período  $t$  / población total promedio en el período  $t \times 10n$ .
- Mortalidad específica = total de muertes en un grupo de edad y sexo específico en un período dado / población total estimada en el mismo grupo de edad y sexo en el mismo período  $\times 10n$ . <sup>(52)</sup>

## **CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO**

### **3.1 ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN**

En la presente investigación se utiliza un enfoque cuantitativo el cual se desarrolla a partir de la recolección de datos de distintas fuentes estadísticas y epidemiológicas con el fin de realizar un análisis estadístico sobre la situación en Costa Rica con respecto a la carga de la enfermedad y mortalidad en anemias hemolíticas y hemoglobinopatías en el periodo 1990-2019.

### **3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN**

El tipo de investigación de este trabajo es de tipo descriptivo ya que se da una recopilación de datos estadísticos y epidemiológicos con la finalidad de determinar e identificar las tendencias y características de la población en estudio.

### **3.3 UNIDADES DE ANALISIS U OBJETOS DE ESTUDIO**

#### **3.3.1. Área de estudio**

El área de estudio comprende todas las provincias y cantones del país ya que es necesario para el estudio completo sobre el tema de investigación.

#### **3.3.2. Fuentes**

Artículos de revistas médicas y científicas, herramienta Global Burden of Disease (GBD), literatura médica relacionada con el tema de investigación.

#### **3.3.3. Población**

Este estudio se realiza en la población femenina y masculina, de todo grupo etario en Costa Rica que presente diagnóstico de hemoglobinopatía o anemia hemolítica en el período de 1990-2019.

#### **3.3.4. Muestra**

Debido al tipo de estudio no es requerida una muestra.

#### **3.3.5. Criterios de inclusión y exclusión**

A continuación, se presentan los criterios de inclusión y exclusión requeridos para esta investigación.

**Tabla No. 1 Criterios de Inclusión y exclusión**

| <b>Criterios de inclusión</b>  | <b>Criterios de exclusión</b>   |
|--|---|
| Población costarricense de todo sexo y grupo etario que presenten alguna hemoglobinopatía. | Por la naturaleza del estudio no se cuenta con criterios de exclusión |
| Población costarricense que presente anemia hemolítica.                                    |   |

Fuente: elaboración propia, 2021.



### **3.4 INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN**

En esta investigación no se aplica el uso de instrumentos para recolección por la naturaleza del tipo de estudio.

La información requerida es recolectada de bases de datos del Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) por medio de la herramienta *Global Burden of Disease (GBD)*, artículos de revistas y libros médicos relacionados con el tema.

### **3.5 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN**

El diseño de investigación que posee este trabajo es de tipo observacional, esto debido a que se realiza un análisis a partir de datos epidemiológicos y estadísticos ya existentes sin ser modificados y literatura médica relacionada con el tema.

Se considera un estudio transversal ya que describe las tendencias y características de las variables en un periodo de tiempo comprendido entre 1990-2019.

### 3.6 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

**Tabla N° 2.** Operacionalización de las variables

| <b>Objetivo específico</b>  | <b>Variable</b> | <b>Definición conceptual</b>   | <b>Definición operacional</b>   | <b>Dimensiones</b>                              | <b>Indicadores</b>            | <b>Instrumento</b>   |
|---|-----------------|--|---|---|-------------------------------|--|
| Estimar la incidencia y prevalencia de anemias hemolíticas y hemoglobinopatías según sexo y grupo etario en Costa Rica en los años 1990 - 2019. | Incidencia      | Número de nuevos casos de una enfermedad que se presentan, entre el número total de población en un determinado período de tiempo. | Casos nuevos de la enfermedad que se presentan en la población en dicho momento.        | Tasa de incidencia<br><br>Periodo en el tiempo  | Incidencia<br><br>1990-2019.  | Datos estadísticos del Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). |
|   | Prevalencia     | Cantidad de individuos que presentan una determinada enfermedad en un determinado periodo de                                       | Casos existentes de la enfermedad en un determinado momento en el tiempo entre el total | Tasa de prevalencia<br><br>Periodo en el tiempo | Prevalencia<br><br>1990-2019. |  |

Describir los años de vida ajustados por discapacidad, años vividos con discapacidad y años de vida perdidos por anemias hemolíticas y hemoglobinopatías según sexo y grupo etario en Costa Rica en los años 1990-2019.

|      |  |  |  |  |                  |   |
|------|--|--|--|--|------------------|---|
|      | tiempo.  | de la población.   |  |  |                  |   |
| Sexo | Características anatómicas, y biológicas de un ser humano en hombre y mujer. | Hombres y mujeres.   | Hombres y mujeres.   | Sexo   |                  |   |
| Edad | Tiempo en años transcurrido desde el momento nacimiento.                     | Años de vida.  | Menores de 5 años<br>5-14 años<br>15-49 años<br>50-69 años<br>Mayores de 70 años   | Edades.  |                  |   |
|      | Carga de la enfermedad por anemias hemolíticas y hemoglobinopatías.          | Este consiste en el resultado que se da al sumar los años de Vida perdidos por muerte prematura y los años vividos con discapacidad. | Es la medida de las pérdidas de salud originadas por las consecuencias tanto mortales como no mortales de las condiciones médicas de la población. | Años de vida ajustados por discapacidad<br><br>Años vividos con discapacidad | Años<br><br>Años | Datos estadísticos del Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME).<br><br>AVAD<br><br>AVD |

Determinar la mortalidad atribuible por anemias hemolíticas y hemoglobinopatías según sexo y grupo etario en Costa Rica en los años 1990-2019.

|            |  |   | Años de vida perdidos  | Fallecimientos                       | AVP  |
|------------|--|---|--|--------------------------------------|--|
| Sexo       | Características anatómicas, y biológicas de un ser humano en hombre y mujer. | Hombres y mujeres.  | Hombres y mujeres.   | Sexo                                 |  |
| Edad       | Tiempo en años transcurrido desde el momento nacimiento.                     | Años de vida.   | Menores de 5 años<br>5-14 años<br>15-49 años<br>50-69 años<br>Mayores de 70 años | Edades.                              |  |
| Mortalidad | Cantidad total de defunciones de una determinada población.                  | Número de personas que fallecen en un lugar y tiempo determinado por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en relación con la población general. | Fallecimientos<br><br>Periodo de tiempo  | Tasa de mortalidad<br><br>1990-2019. | Datos estadísticos del Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). |

|      |  |                    |  |        |  |
|------|--|--------------------|--|--------|--|
| Sexo | Características anatómicas, y biológicas de un ser humano en hombre y mujer. | Hombres y mujeres. | Hombres y mujeres  | Sexo   |  |
| Edad | Tiempo en años transcurrido desde el momento nacimiento.                     | Años de vida.      | Menores de 5 años<br>5-14 años<br>15-49 años<br>50-69 años<br>Mayores de 70 años | Edades |  |

Fuente: Elaboración propia, 2021.

### **3.7 PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCION DE DATOS**

Los datos sobre carga de enfermedad y sus componentes, así como los datos sobre la mortalidad, incidencia y prevalencia serán recolectados de la base de datos del Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME).

Se utilizarán los filtros: hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, medida: muerte, incidencia, prevalencia. También los filtros de: AVAD, AVP, AVD, localización: Costa Rica, rango: 1990-2019, edad: grupos etarios de menores de 5 años, 5-14 años, 15-49 años, 50-69 años, mayores de 70 años, sexo: ambos.

### **3.8 ORGANIZACIÓN DE LOS DATOS**

Los datos de la presente investigación se organizan en tablas de Excel, en los que estos son clasificados por edad, sexo y variables. También se utilizan gráficos, todo esto con la finalidad de mostrar la información de una forma ordenada y comprensible para su análisis.



### **3.9 ANALISIS DE DATOS**

Los datos obtenidos de la carga de la enfermedad y mortalidad son analizados por medio de tasas de prevalencia, incidencia, mortalidad utilizándose tasas medidas por 100 000 habitantes en el periodo 1990-2019 los cuales van a ser organizados en tablas de Excel y representados en gráficos para su adecuada comprensión.

## **CAPITULO IV: PRESENTACION DE RESULTADOS**

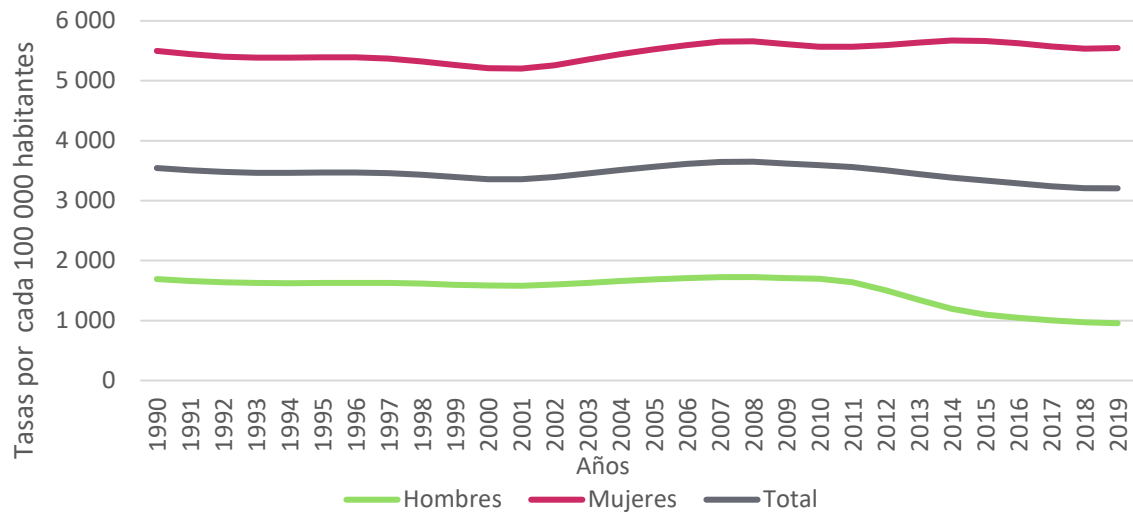


Figura N °1. Tasas de incidencia por cada 100 000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en menores de 5 años, Costa Rica, años 1990-2019. Fuente: elaboración propia, 2022 con datos del IHME. <sup>(32)</sup>

En la figura N °1 se muestran las tasas de incidencia en personas menores de 5 años para hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en la cual se puede observar que en las mujeres se presenta de forma evidente una incidencia más elevada que en los hombres.

En el año 1997 se observa un descenso de las cifras, predominantemente en el sexo femenino para seguidamente presentar un aumento importante entre los años 2002 y 2008, alcanzándose la cifra total más alta en el último año mencionado para ambos sexos con una tasa de 3 651 casos por cada 100 000 habitantes.

Entre los años 2011-2019 en los hombres se observa un importante descenso llegando a la cifra más baja en el 2019 con una tasa de 956 casos por cada 100 000 habitantes, a su vez durante este periodo se observa un aumento de las cifras en mujeres de manera que alcanza la tasa más alta para estas en el año 2014 con 5 673 casos por cada 100 000 habitantes.

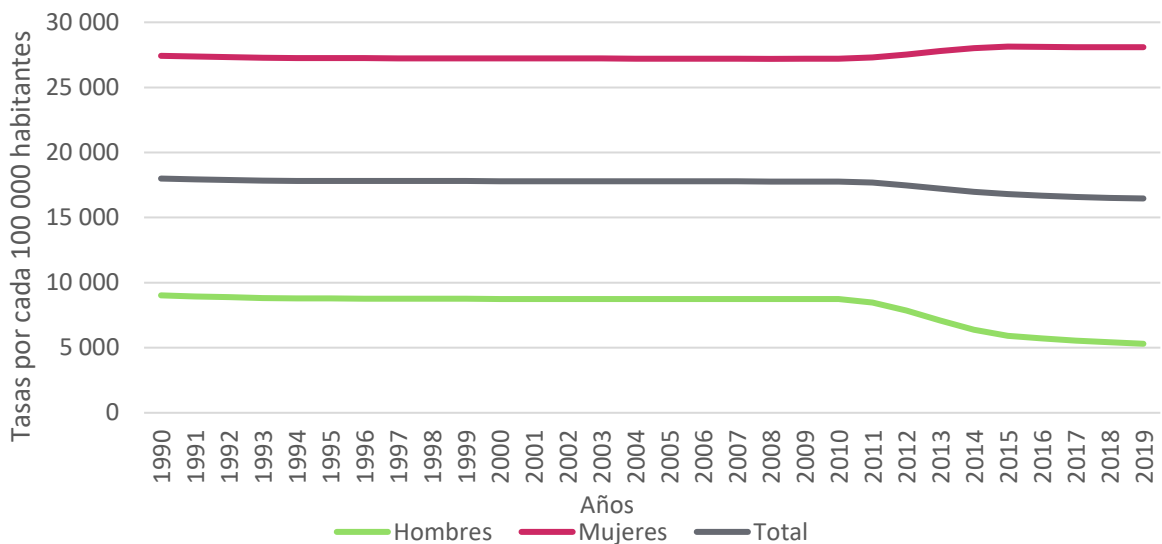


Figura N °2. Tasas de prevalencia por cada 100 000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en menores de 5 años, Costa Rica, años 1990-2019. Fuente: elaboración propia, 2022 con datos del IHME. <sup>(32)</sup>

En la anterior figura se observan las tasas de prevalencia en personas menores de 5 años para hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en la cual se aprecia un predominio de forma constante en las mujeres a lo largo de todo el periodo.

Para el sexo femenino a partir del año 2010 inicia un aumento de manera que se alcanza la cifra más alta en el año 2015 con una tasa de 28 136 casos por cada 100 000 habitantes, seguidamente se mantienen tasas similares. En los hombres sucede lo contrario, a partir del año 2010 inicia un descenso alcanzándose la tasa más baja en el año 2019 correspondiente a 5 302 casos por cada 100 000 habitantes.

Para ambos sexos la mayor tasa observada corresponde a 17 682 casos por cada 100 000 habitantes en el 2011, a partir de ese año se da una tendencia a la disminución en las cifras llegando a la más baja en el 2019 con una tasa de 16 464 casos por cada 100 000 habitantes.

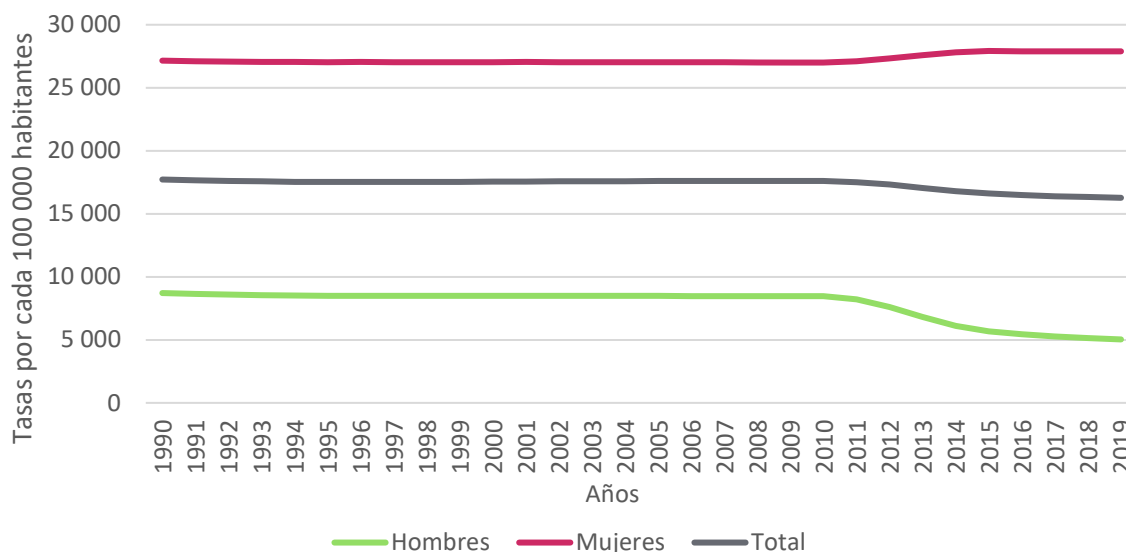


Figura N °3. Tasas de prevalencia por cada 100 000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en el grupo etario de 5-14 años, Costa Rica, años 1990-2019. Fuente: elaboración propia, 2022 con datos del IHME. <sup>(32)</sup>

En la figura N °3 se aprecian las tasas de prevalencia para hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en el grupo etario entre 5- 14 años, en la cual se puede observar que se mantienen cifras constantes en la gran mayoría del periodo.

Es notable una prevalencia mucho más alta en las mujeres, en las cuales las tasas se mantienen similares entre los años 1990- 2010. Entre los años 2011 y 2015 se observa un aumento de las cifras en mujeres, siendo la más alta en el 2015 con una tasa de 27 920 casos por cada 100 000 habitantes, seguidamente se mantienen tasas semejantes en los años restantes.

En la población masculina sucede lo mismo que en la femenina entre los años 1990-2010, sin embargo, a partir del año 2011 se da un marcado descenso hasta alcanzar la tasa más baja en el año 2019, correspondiente a 5 033 casos por cada 100 000 habitantes.

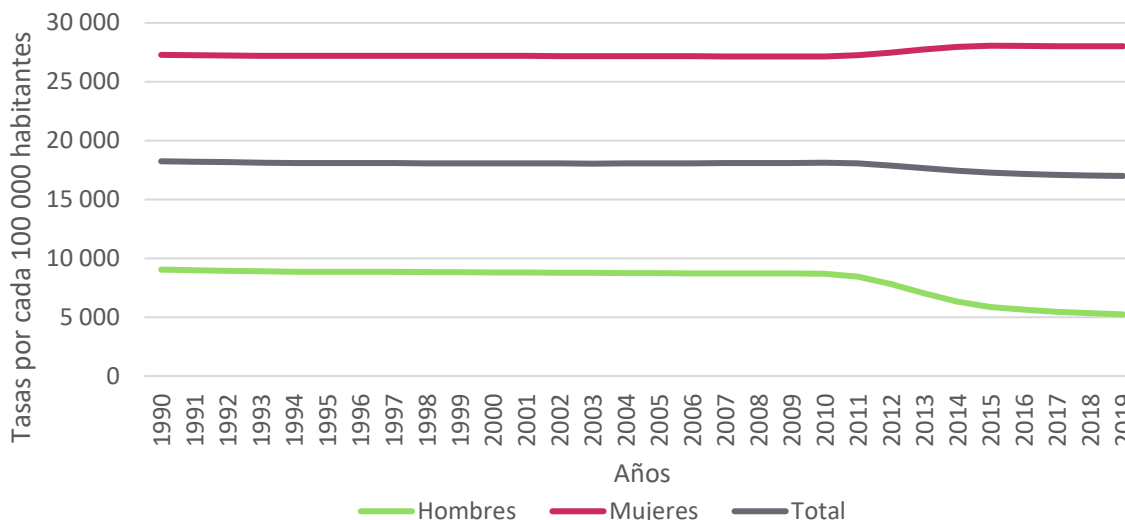


Figura N °4. Tasas de prevalencia por cada 100 000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en el grupo etario de 15-49 años, Costa Rica, años 1990-2019. Fuente: elaboración propia, 2022 con datos del IHME. <sup>(32)</sup>

En la anterior figura se muestran las tasas de prevalencia en personas en el grupo etario entre 15-49 años de edad para hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en el cual se evidencia que las tasas más altas se presentan en las mujeres mientras que los hombres presentan a lo largo del periodo una tendencia a la disminución de las cifras.

Para ambos sexos la cifra más alta se observa en el año 2009, siendo este un ligero aumento presentado a lo largo del periodo, correspondiente a una tasa de 18 103 por cada 100 000 habitantes. Mientras que la tasa más baja es de 19 998 casos por cada 100 000 habitantes en el 2019.

En el año 2010 se observan cambios en ambos sexos; en las mujeres se da un aumento de las tasas siendo la más alta en el año 2015 con 28 059 por cada 100 000 habitantes, mientras que en los hombres sucede lo contrario, disminuyen las cifras encontrándose la más baja en el 2019 con 5 233 por cada 100.000 habitantes.

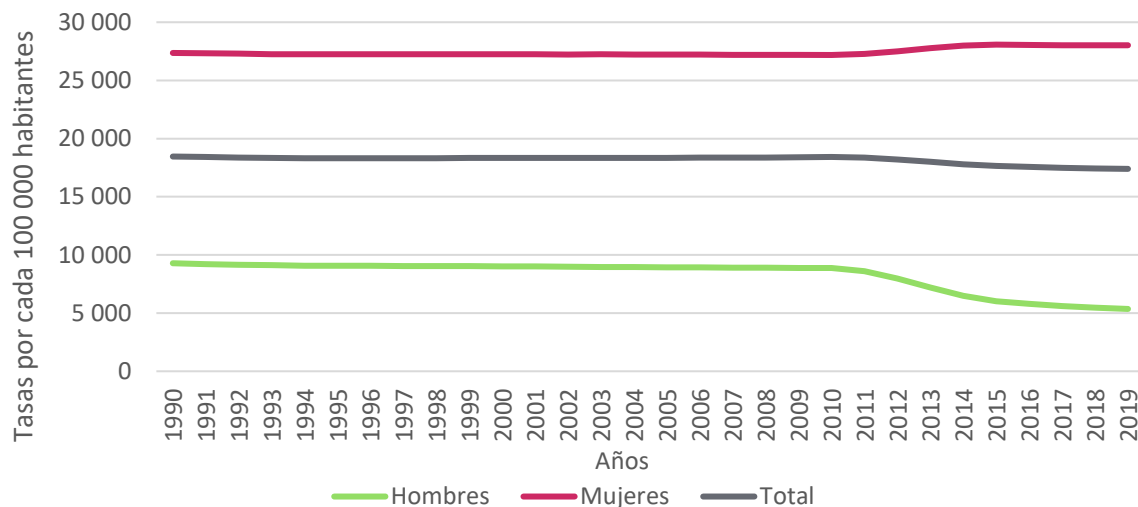


Figura N °5. Tasas de prevalencia por cada 100 000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en el grupo etario de 50-69 años, Costa Rica, años 1990-2019. Fuente: elaboración propia, 2022 con datos del IHME. <sup>(32)</sup>

En la figura N °5 se presentan las tasas de prevalencia para hemoglobinopatías y anemias hemolíticas para el grupo etario comprendido entre los 50-69 años de edad. Se observa una tendencia a cifras similares para ambos sexos entre los años 1990-2010 y tasas predominantemente más altas en mujeres a lo largo de todo el periodo.

La tasa más alta para ambos sexos se encuentra en el año 2010, siendo esta de 18 412 por cada 100 000 habitantes, posterior a este año las cifras disminuyen de manera que se observa la más baja en el año 2019 la que corresponde a 17 395 casos por cada 100 000 habitantes.

Entre el periodo 2010-2019 en la población masculina se observa una disminución de las tasas hasta alcanzar la más baja en el 2019 con 5 356 casos por cada 100 000 habitantes, mientras que en el sexo femenino durante ese periodo se encuentra un aumento, siendo la cifra más alta 28 076 por cada 100.000 habitantes en el año 2015.

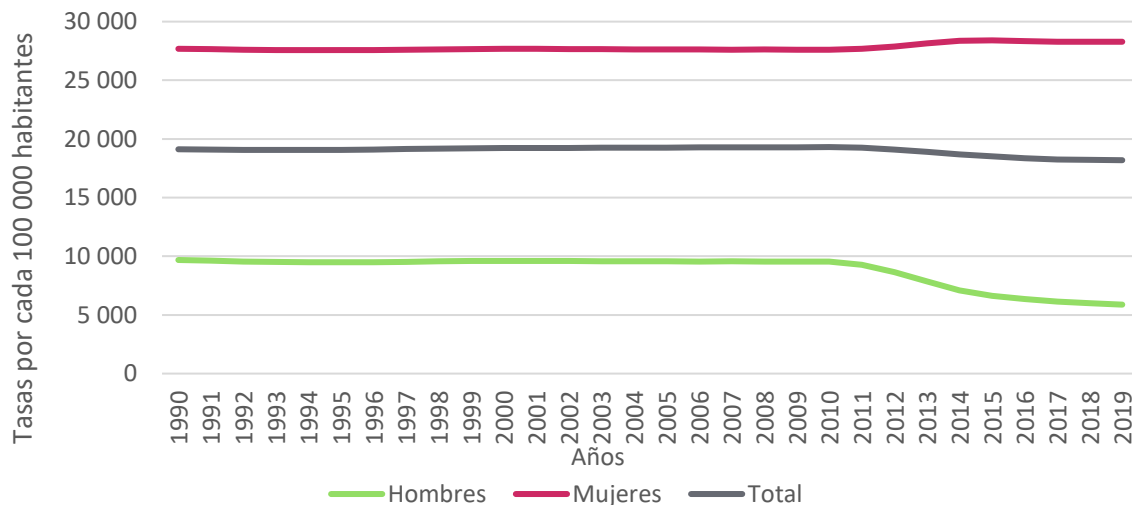


Figura N °6. Tasas de prevalencia por cada 100 000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en mayores de 70 años, Costa Rica, años 1990-2019. Fuente: elaboración propia, 2022 con datos del IHME. <sup>(32)</sup>

Según los datos de la figura anterior en la cual se muestran las tasas de prevalencia para hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en personas mayores de 70 años, si se analiza el comportamiento de este grupo se observa la predominancia de cifras más altas en mujeres, agregado a esto, existe una constancia de las tasas para ambos sexos a lo largo de los años hasta el 2011 donde inician las diferencias para cada sexo.

En la población femenina, en el 2011 la tasa corresponde a 27 682 casos por cada 100 000 habitantes la cual es similar a los años anteriores sin embargo a partir de este año se da un aumento de las cifras observándose la más alta en el 2016 siendo esta de 28 341 casos por cada 100 000 habitantes.

En los hombres sucede lo contrario, a partir del 2011 se observa una marcada disminución de las cifras de manera que la más baja se alcanza en el año 2019 con 5 778 casos por cada 100 000 habitantes.



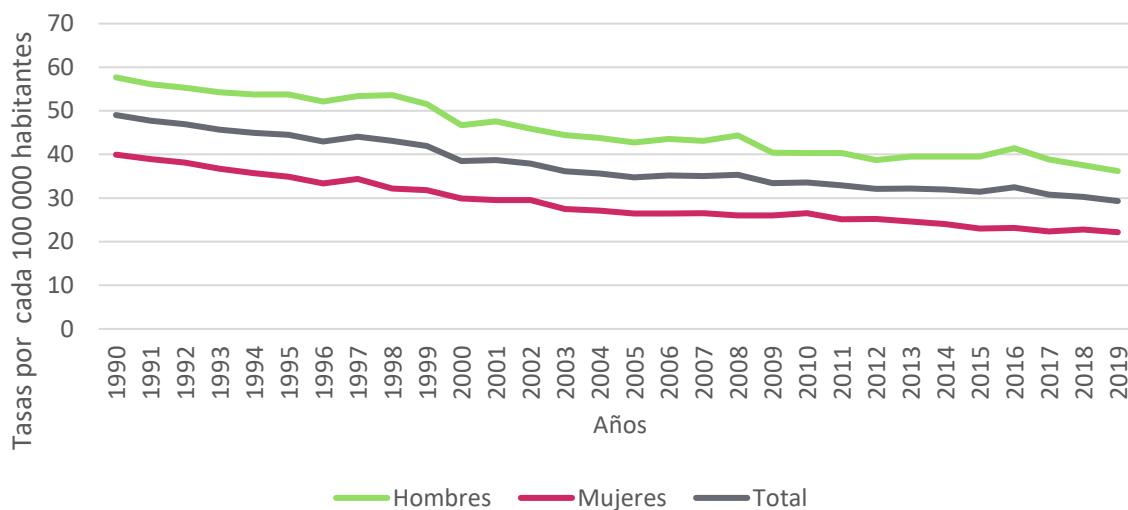


Figura N °7. Tasas de AVAD por cada 100 000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en menores de 5 años, Costa Rica, años 1990-2019. Fuente: elaboración propia, 2022 con datos del IHME. <sup>(32)</sup>

En la figura anterior se muestra el comportamiento las tasas de los años de vida ajustados por discapacidad en menores de 5 años de edad, en la cual se puede observar que en ambos sexos hay una tendencia a la disminución a lo largo del periodo. Además, se observan cifras más elevadas en la población masculina. La tasa más alta para ambos sexos se observa en 1990, la cual corresponde a 49.03 años por cada 100 000 habitantes.

Entre los años 1990-1996 en ambos sexos se da una disminución de las tasas para seguidamente en 1997 presentar un pico con una tasa de 44.06 AVAD por cada 100 000 habitantes, seguidamente las cifras disminuyen nuevamente presentando ligeras fluctuaciones hasta alcanzar la tasa más baja en el año 2019, la cual corresponde a 29.31 AVAD por cada 100 000 habitantes. Las cifras más altas para la población masculina se encuentran en el año 1990 siendo esta de 58.57 años por cada 100 000 habitantes mientras en las mujeres en ese mismo año la tasa corresponde a 39.95 años por cada 100 000 habitantes

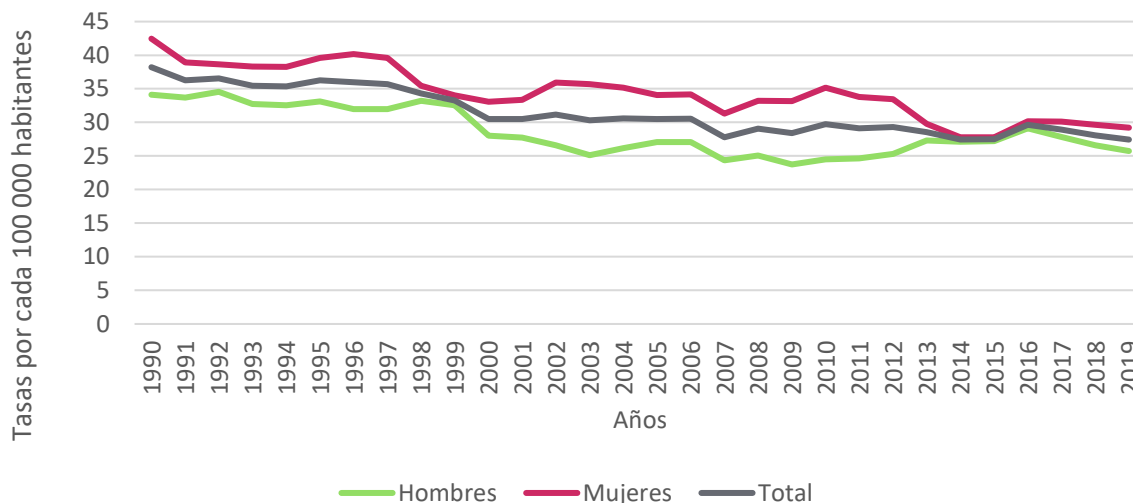


Figura N °8. Tasas de AVAD por cada 100 000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en el grupo etario de 5-14 años, Costa Rica, años 1990-2019. Fuente: elaboración propia, 2022 con datos del IHME. <sup>(32)</sup>

Según los datos que se presentan en la figura N °8 se observan las tasas de AVAD para hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en el grupo etario de 5-14 años, en la cual se puede observar una disminución de las cifras para toda esta población a lo largo del periodo, agregado a esto, se presentan tasas más elevadas para el sexo femenino.

En las mujeres se observa la tasa más alta en 1990 siendo esta de 42.46 años por cada 100 000 habitantes, seguidamente se da una tendencia a la disminución encontrándose picos en los años 1997, 2002 y 2010. La cifra más baja en mujeres se encuentra en el año 2015 la cual corresponde a 27.78 años por cada 100 000 habitantes. En los hombres la tasa más alta observada se encuentra en el año 1992 siendo esta de 34.55 años por cada 100 000 habitantes. A lo largo del periodo se da una disminución, con picos en los años 1998, 2006, 2013 y 2016, encontrándose la cifra más baja en el 2007 la cual corresponde a 24.36 años por cada 100 000 habitantes.

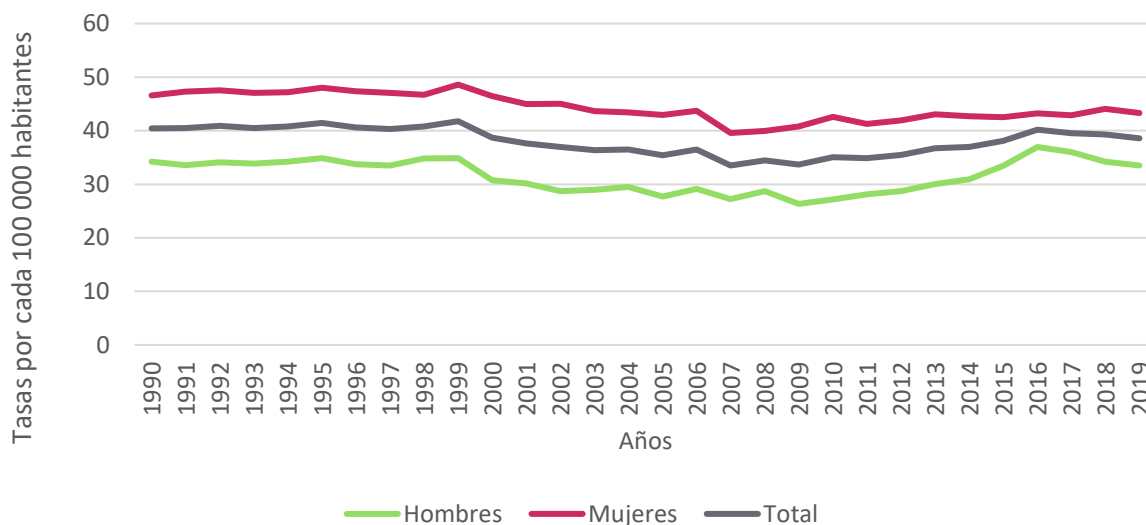


Figura N °9. Tasas de AVAD por cada 100 000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en el grupo etario de 15-49 años, Costa Rica, años 1990-2019. Fuente: elaboración propia, 2022 con datos del IHME. <sup>(32)</sup>

En la figura anterior se muestran las tasas de AVAD para la población comprendida entre los 15-49 años con hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en la cual se observa que las tasas más altas predominan en mujeres. Para ambos sexos se observa que la tasa más alta de todo el periodo se encuentra en el año 1999, con 41.77 años por cada 100 000 habitantes. Seguidamente se da una disminución de las cifras para alcanzar la más baja en el 2007 siendo esta de 33.50 años por cada 100 000 habitantes. A partir del 2008 se da un nuevo aumento sin superar la tasa más alta para seguidamente a partir del año 2016 mantenerse en valores similares.

En la población masculina entre los años 1999-2009 se da una disminución para seguidamente a partir del año 2010 aumentar las tasas hasta llegar a la más alta en el 2016 la cual corresponde a 36.96 años por cada 100 000 habitantes. En las mujeres la tasa de AVAD más alta se encuentra en el año 1999 siendo esta de 48.60 años por cada 100 000 habitantes mientras que las más baja se encuentra en el año 2007 con 39.58 AVAD por cada 100 000 habitantes.

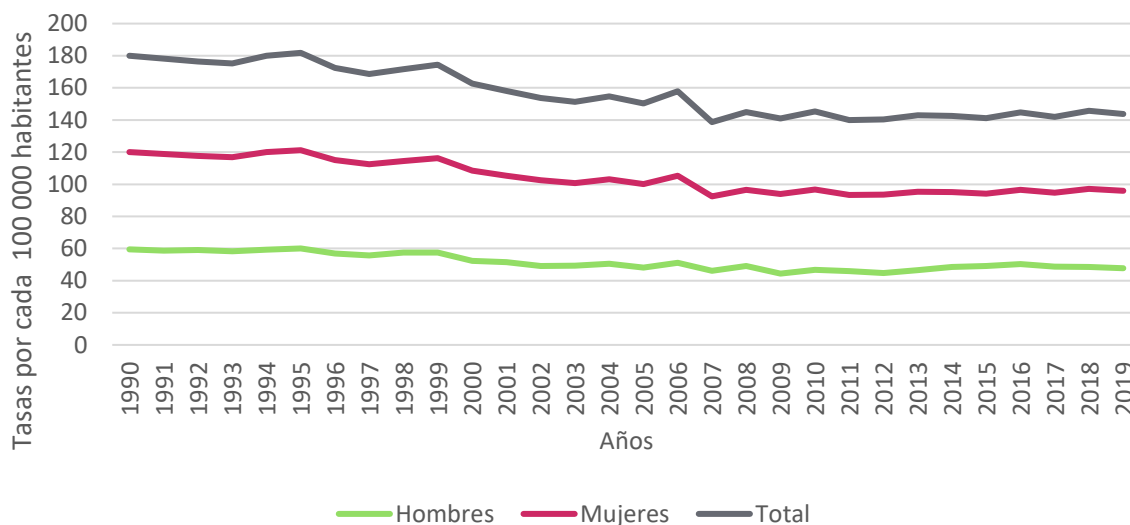


Figura N °10. Tasas de AVAD por cada 100.000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en el grupo etario de 50-69 años, Costa Rica, años 1990-2019. Fuente: elaboración propia, 2022 con datos del IHME. <sup>(32)</sup>

La figura N °10 se presentan las tasas de AVAD en el grupo etario de 50-69 años con hemoglobinopatías y anemias hemolíticas. Se observa que las mayores tasas predominan en la población femenina y que en ambos sexos se da una tendencia a la disminución de las cifras a lo largo de los años.

La tasa más elevada para ambos sexos se encuentra en el año 1995, correspondiendo a un total de 60.02 años por cada 100 000 habitantes, mientras que la más baja se encuentra en el 2007 cuando se da una marcada disminución, la que corresponde a 46.23 AVAD por cada 100 000 habitantes. En ambos sexos se observan picos en los años 1999 y 2006 manteniéndose siempre con tendencia a la disminución. A partir del año 2007 se registran cifras similares en lo que resta del periodo con un ligero aumento a partir del 2013, sin acercarse a las cifras más superiores.

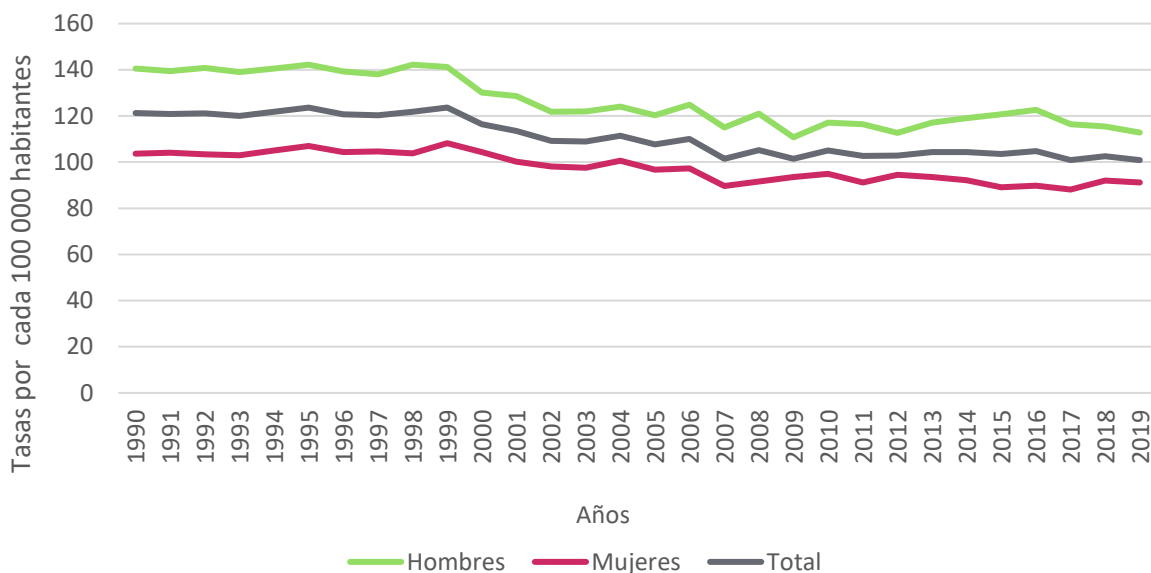


Figura N °11. Tasas de AVAD por cada 100 000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en mayores de 70 años, Costa Rica, años 1990-2019. Fuente: elaboración propia, 2022 con datos del IHME. <sup>(32)</sup>

La figura N °11 muestra el comportamiento de las tasas de los años de vida ajustados por discapacidad en personas mayores de 70 años, en el cual se evidencia una predominancia en la población del sexo masculino, con tendencia a la disminución de las cifras para ambos sexos.

La tasa más alta en hombres se encuentra en el año 1998 siendo esta de 142.16 AVAD por cada 100 000 habitantes. Seguidamente a partir del 1999 se da una disminución con fluctuaciones. Entre los años 2012-2016 se da un aumento para nuevamente disminuir hasta alcanzar la tasa más baja en el año 2019, la cual corresponde a 112.75 años por cada 100 000 habitantes.

En las mujeres la tasa más alta es de 108.18 AVAD por cada 100 000 habitantes en el año 1999. A partir de ese año se da una disminución de las tasas con varias fluctuaciones a lo largo de lo que resta el periodo. La cifra más baja se encuentra en el año 2007 siendo esta de 89.59 años por cada 100 000 habitantes.

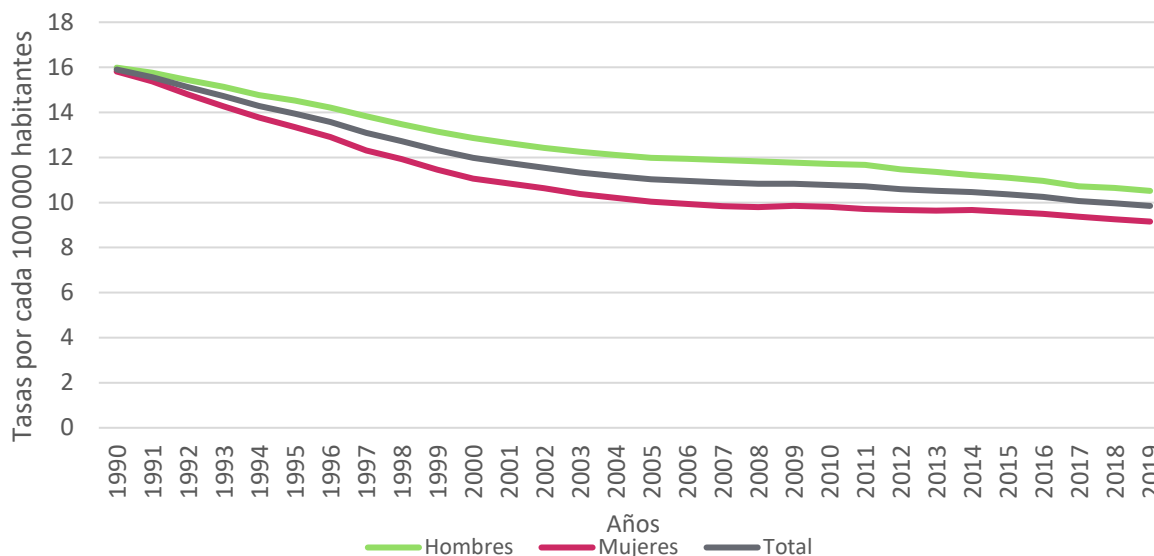


Figura N °12. Tasas de AVD por cada 100 000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en menores de 5 años, Costa Rica, años 1990-2019. Fuente: elaboración propia, 2022 con datos del IHME. <sup>(32)</sup>

En la figura anterior se observa la cantidad de años vividos con discapacidad en los niños menores de 5 años, se puede observar que las tasas presentan una disminución a lo largo de los años para ambos sexos, presentándose tasas mayores en el sexo masculino. En ambos sexos se puede observar que la tasa más alta de discapacidad se encuentra en el año 1990, siendo esta de 15.90 años por cada 100 000 habitantes, mientras que la más baja alcanzada se registra en el año 2019, la cual corresponde a 9.84 AVD por cada 100 000 habitantes.

En las mujeres la disminución de las cifras es más marcada que en los hombres, en ambos sexos se observa una disminución importante entre los años 1990-2003. Seguidamente se mantienen tasas similares en lo que resta del periodo. En las mujeres la tasa más alta de AVD es de 15.81 años por cada 100 000 habitantes mientras que en los hombres el valor es similar, siendo este 15.98 años por cada 100 000 habitantes. La cifra más baja en mujeres es de 9.15 años por cada 100 000 habitantes y en hombres corresponde a 10.51 AVD por cada 100 000.

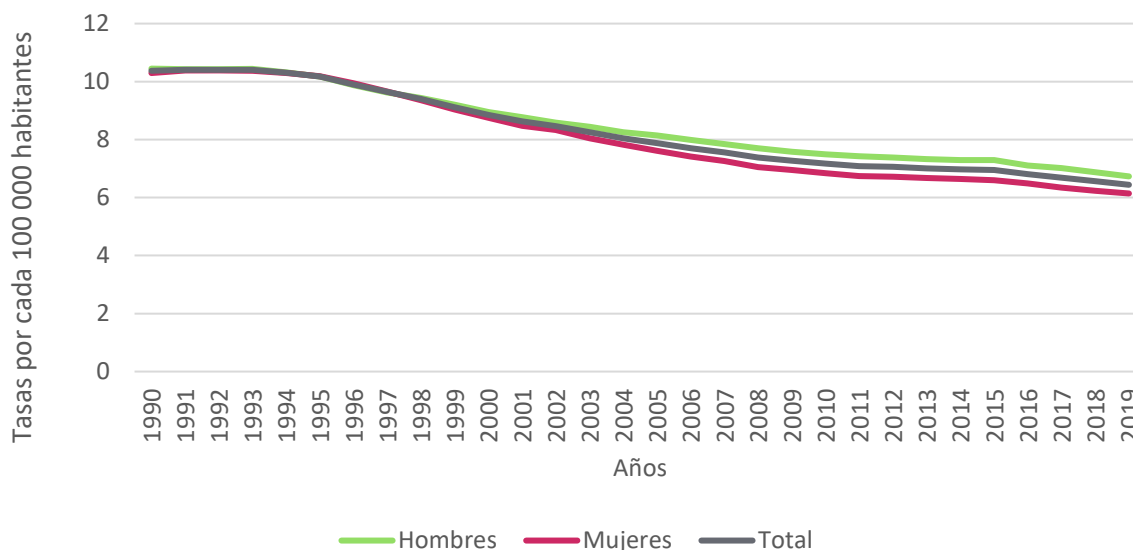


Figura N °13. Tasas de AVD por cada 100 000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en el grupo etario de 5-14 años, Costa Rica, años 1990-2019. Fuente: elaboración propia, 2022 con datos del IHME. <sup>(32)</sup>

En la figura N °13 se muestran las tasas de los años vividos con discapacidad en el grupo etario de 5-14 años. Se puede observar que en entre los años 1990-2000 las cifras en ambos sexos son muy similares y que a partir del año 2001 se logra diferenciar que las tasas más altas predominan en el sexo masculino, con una tendencia a la disminución de las cifras en ambos sexos.

La tasa más alcanzada en las mujeres se observa en el año 1992, siendo esta de 10.38 años por cada 100 000 habitantes mientras que en los hombres el valor más alto se da en 1990 el cual corresponde a 10.44 AVD por cada 100 000 habitantes. A partir de 1995 en ambos sexos inicia una marcada disminución de las tasas hasta llegar a las cifras más bajas en el año 2019. En el sexo femenino la menor tasa de AVD corresponde a 6.14 años por cada 100 000 habitantes, mientras que el sexo masculino esta corresponde a 6.73 AVD por cada 100 000 habitantes.

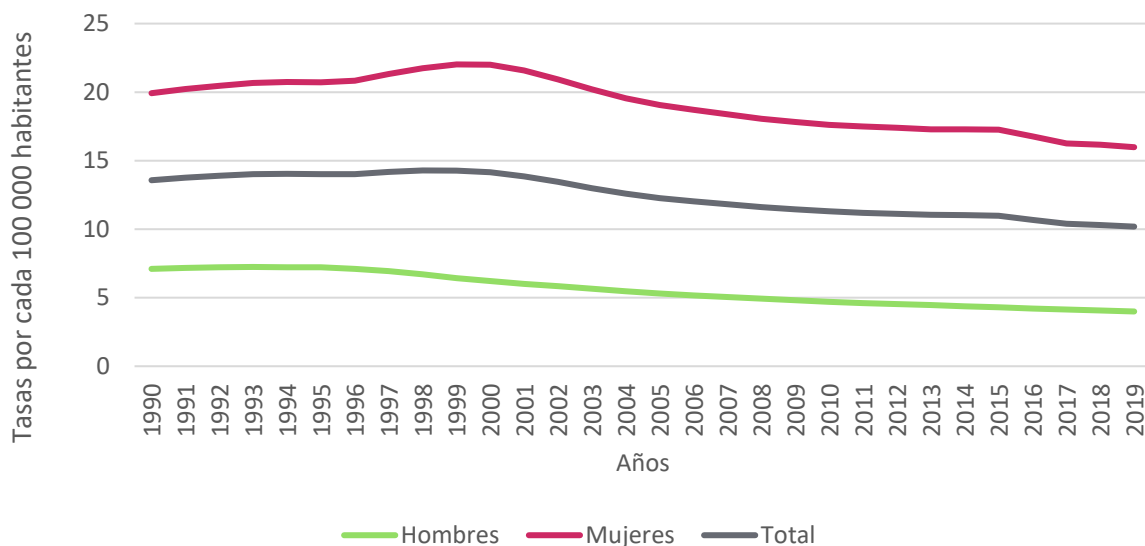


Figura N °14. Tasas de AVD por cada 100 000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en el grupo etario de 15-49 años, Costa Rica, años 1990-2019. Fuente: elaboración propia, 2022 con datos del IHME. <sup>(32)</sup>

En la figura N °14, con respecto años vividos con discapacidad en personas con edades entre los 15-45 años por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas se observan cifras predominantemente mayores el sexo femenino.

Para el sexo masculino la mayor tasa se observa en 1993, la cual corresponde a 7.24 AVD por cada 100 000 habitantes. En las mujeres se da un aumento de las cifras a partir de 1996 hasta alcanzar la mayor cantidad de años vividos con discapacidad en 1999 con una tasa de 22.02 años por cada 100 000 habitantes. En el año 2000 empiezan a descender las cifras y se alcanza la menor tasa de AVD en ambos sexos, siendo esta de 10.18 AVD por cada 100 000 habitantes para el total de este grupo etario.



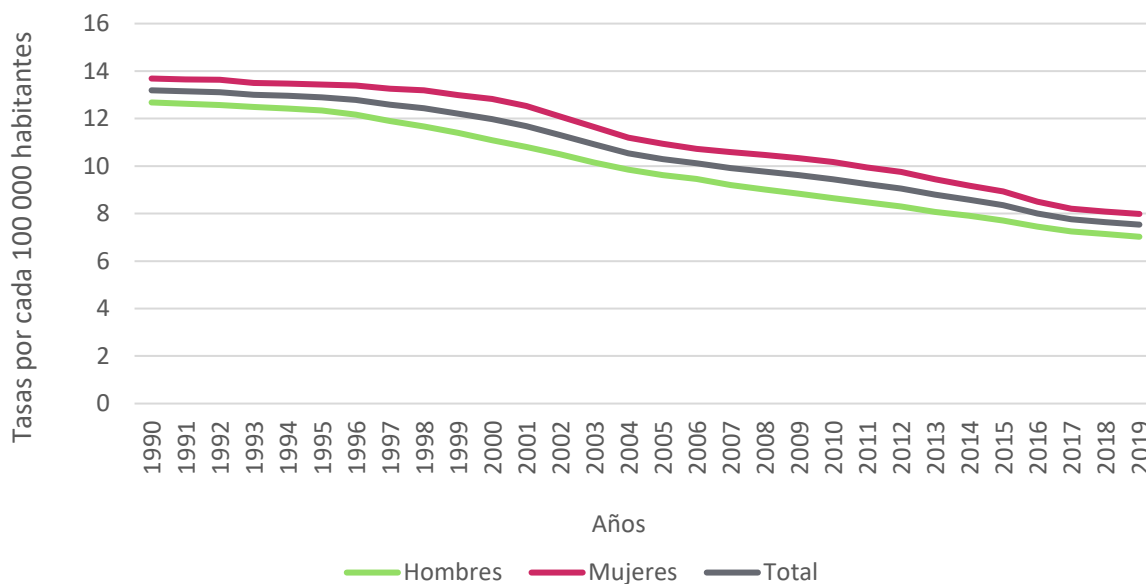


Figura N °15. Tasas de AVD por cada 100 000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en el grupo etario de 50-69 años, Costa Rica, años 1990-2019. Fuente: elaboración propia, 2022 con datos del IHME. <sup>(32)</sup>

En la figura anterior sobre los años vividos con discapacidad en el grupo etario de 50-69 años por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas se presenta la cifra más alta para ambos sexos en 1990, con 13.19 AVD por cada 100 000 habitantes.

La mayor tasa para el sexo femenino se encuentra en 1990, siendo esta de 13.68 AVD por cada 100 000 habitantes. A partir del año 2000 se da una tendencia a la disminución de las tasas hasta llegar al valor más bajo observado en el sexo femenino el cual corresponde a 7.98 años por cada 100 000 habitantes en el año 2019. En cuanto al sexo masculino, su mayor tasa es de 12.67 AVD por cada 100 000 habitantes en 1990. En 1995 se observa una marcada disminución hasta llegar a la tasa más baja en el año 2019, correspondiente a 7.02 AVD por cada 100 000 habitantes

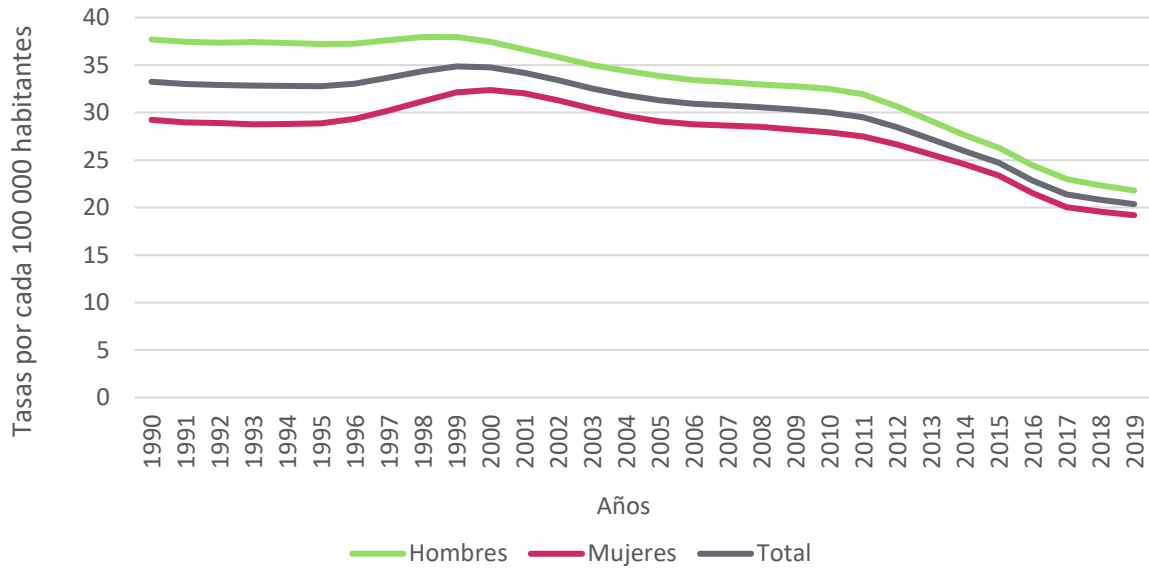


Figura N °16. Tasas de AVD por cada 100 000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en mayores de 70 años, Costa Rica, años 1990-2019. Fuente: elaboración propia, 2022 con datos del IHME. <sup>(32)</sup>

En la figura N °16 se muestran las tasas de años vividos con discapacidad en las personas mayores de 70 años con hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en la cual se observa un evidente predominio de cifras mayores en el sexo masculino. La tasa más alta en hombres se encuentra en 1999, la cual corresponde a 37.94 AVD por cada 100 000 habitantes.

En el sexo femenino se da un aumento en las tasas en 1997 llegando a la mayor cifra en el año 2000, siendo esta de 32.37 años por cada 100 000 habitantes, seguidamente se observa una tendencia a la disminución en ambos sexos, la cual se muestra más marcada entre los años 2011-2019, de manera que se observa la menor tasa en el 2019 con 20.36 AVD por cada 100 000 habitantes en la totalidad de esta población.

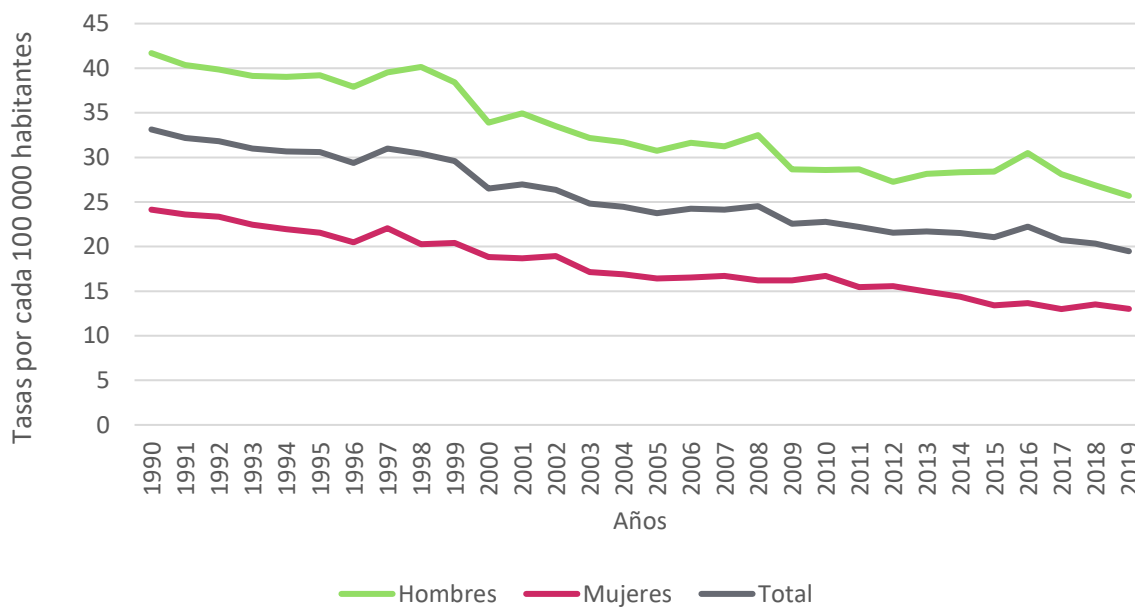


Figura N °17. Tasas de AVP por cada 100 000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en menores de 5 años, Costa Rica, años 1990-2019. Fuente: elaboración propia, 2022 con datos del IHME. <sup>(32)</sup>

En la anterior figura se muestran las tendencias de las tasas de años de vida perdidos en los pacientes menores de 5 años por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas. En ambos sexos se visualiza una disminución a lo largo de los años con fluctuaciones principalmente observadas en la población masculina con leves picos en los años 2001, 2008 y 2016.

La mayor tasa en la población femenina es de 24,13 por cada 100 000 habitantes mientras que en el sexo masculino corresponde a 41.69 AVP por cada 100 000 habitantes. En ambos sexos se observa un aumento entre los años 1996-1998 el cual seguidamente disminuye de manera que se continúa con una tendencia a la disminución de las cifras a lo largo de los años. La cifra más baja para ambos sexos corresponde a 19.47 AVP por cada 100 000 habitantes en el 2019.

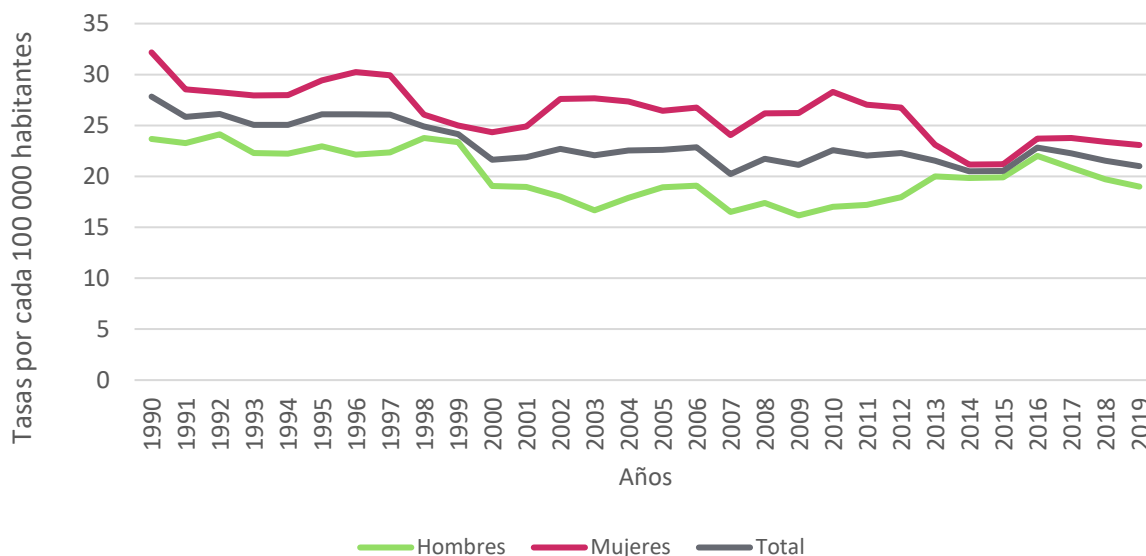


Figura N °18. Tasas de AVP por cada 100 000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en el grupo etario de 5-14 años, Costa Rica, años 1990-2019. Fuente: elaboración propia, 2022 con datos del IHME. <sup>(32)</sup>

Según lo que se muestra en la N °18, en el grupo etario de 5-14 años existe mucha variabilidad de las cifras a lo largo de los años tanto en hombres como en mujeres, sin embargo, las mayores tasas predominan en la población femenina. A pesar de las fluctuaciones que se observan, la tendencia a lo largo de los años ha sido la disminución de las de las cifras

La mayor tasa en el sexo femenino se observa en el año 1990, siendo esta de 32.17 por cada 100 000 habitantes mientras que en los hombres la tasa más alta se observa en 1998 con 23.76 por cada 100 000 habitantes. En cuanto a las menores tasas, en la población femenina en el 2014 se muestra la menor cifra, con 21.16 AVP por cada 100 000 habitantes, mientras que en los hombres esta se encuentra en el año 2010 con una tasa de 17.01 años de vida perdidos por cada 100 000 habitantes.

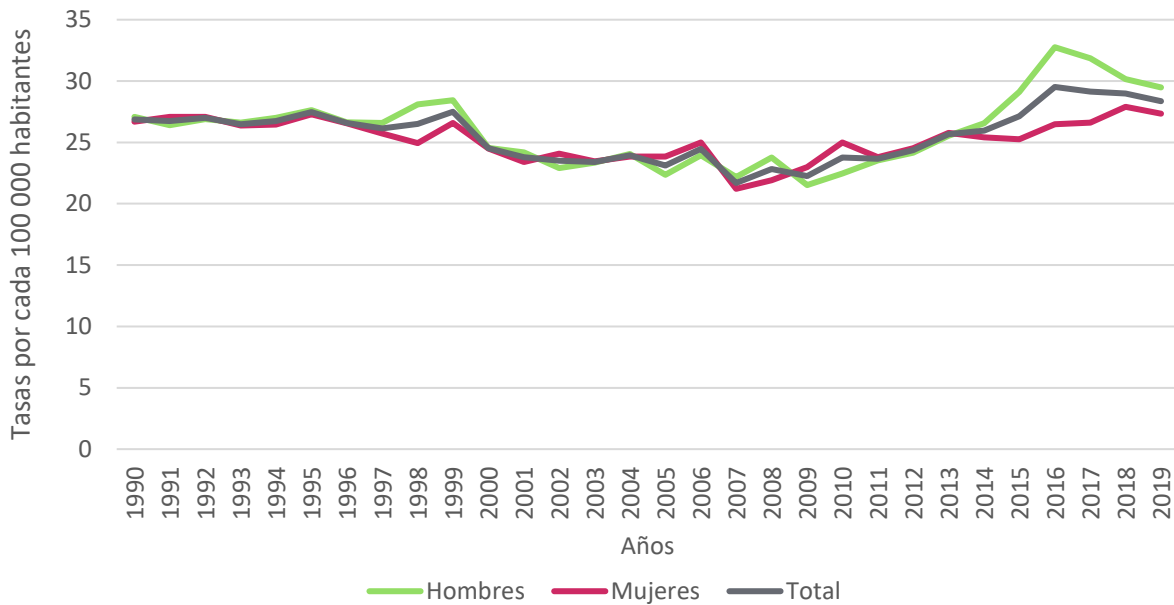


Figura N °19. Tasas de AVP por cada 100 000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en el grupo etario de 15-49 años, Costa Rica, años 1990-2019. Fuente: elaboración propia, 2022 con datos del IHME. <sup>(32)</sup>

En la figura anterior se observan las tasas de años de vida perdidos en las personas en el grupo etario de 15-49 años en la cual se muestra que en ambos sexos las tasas presentan valores y tendencias similares a lo largo del periodo con distintas fluctuaciones. La cifra más baja se observa en 1990 para la totalidad de esta población con una tasa de 26.88 AVP por cada 100 000 habitantes.

En ambos sexos se da un aumento de las tasas, sin embargo, la población masculina es la que presenta mayores cifras. A partir del año 2009 en hombres, se observa un aumento importante de las cifras de manera que se llega a la tasa en el año 2017 la cual es de 31.86 AVP por cada 100 000 habitantes. En cuanto al sexo femenino las tendencias son similares sin embargo el incremento de las cifras inicia en el año 2007 y la mayor tasa es de 27.90 AVP por cada 100 000 habitantes en el año 2019.

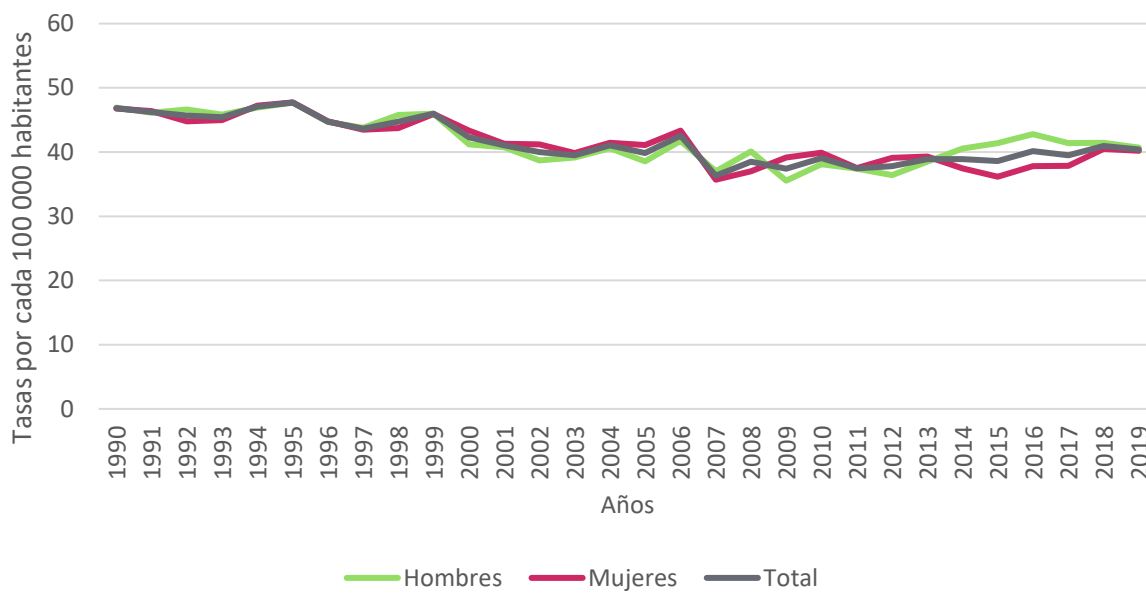


Figura N °20. Tasas de AVP por cada 100 000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en el grupo etario de 50-69 años, Costa Rica, años 1990-2019. Fuente: elaboración propia, 2022 con datos del IHME. <sup>(32)</sup>

En la figura N °20 se muestran las tasas de años de vida perdidos en las personas en el grupo etario de 50-69 años. Se observa como las tasas en ambos sexos a lo largo de todo el periodo son muy semejantes y fluctuantes presentándose cierta tendencia a la disminución. La tasa más alta para la totalidad de esta población corresponde a 46.83 AVP por cada 100 000 habitantes en el año 1990.

En ambos sexos se observan varios picos en los años 1995,1999 y 2006. En la población masculina se observa la menor tasa en el 2009 siendo esta de 35.54 AVP por cada 100 000 habitantes, mientras que en las mujeres la menor tasa se observa en el 2007 con un valor de 35.68 años por cada 100 000 habitantes, además, se observa un aumento de las cifras en la población masculina entre los años 2012-2016, mientras que, durante esos años, las cifras en el sexo femenino disminuyen.

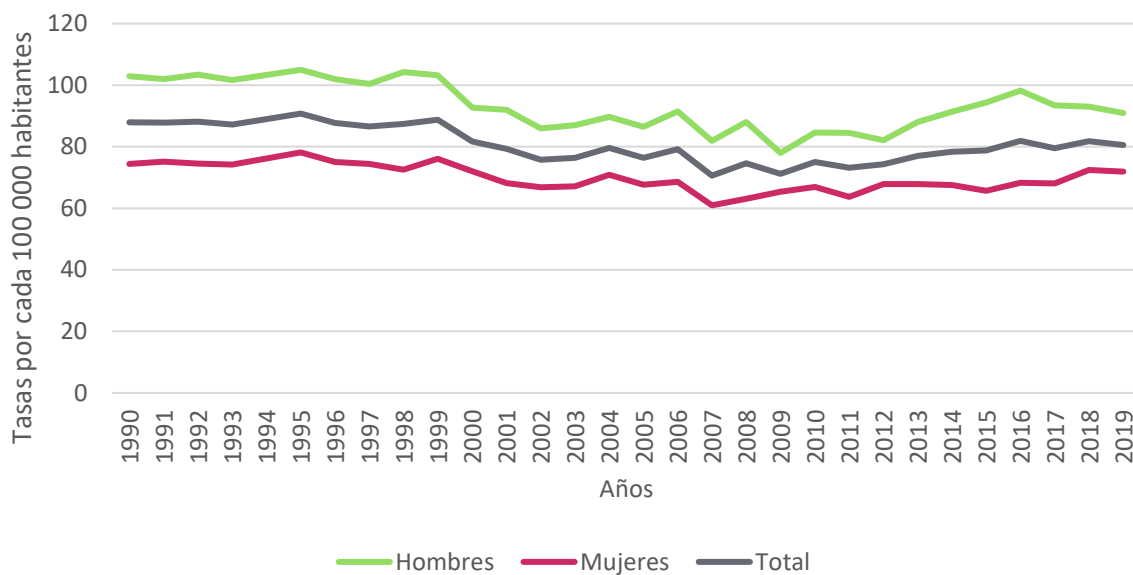


Figura N °21. Tasas de AVP por cada 100 000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en mayores de 70 años, Costa Rica, años 1990-2019. Fuente: elaboración propia, 2022 con datos del IHME. <sup>(32)</sup>

En la figura N °21 se muestran las tasas de años de vida perdidos en las personas mayores de 70 años con hemoglobinopatías y anemias hemolíticas. Se visualiza que en ambos sexos se da una importante disminución entre los años 1999-2007 para luego nuevamente presentar un aumento a partir del año 2009.

Se logra observar que las tasas son predominantemente mayores en la población masculina, entre los años 2012-2016 se observa un importante aumento de las cifras. La mayor tasa para el sexo masculino es de 104.97 AVP por cada 100 000 habitantes. En la población femenina la mayor cifra es de 78.13 añospor cada 100 000 habitantes en 1995 y para ambos sexos la menor tasa se observa en el 2007 siendo esta de 70.60 AVP por cada 100 000 habitantes.

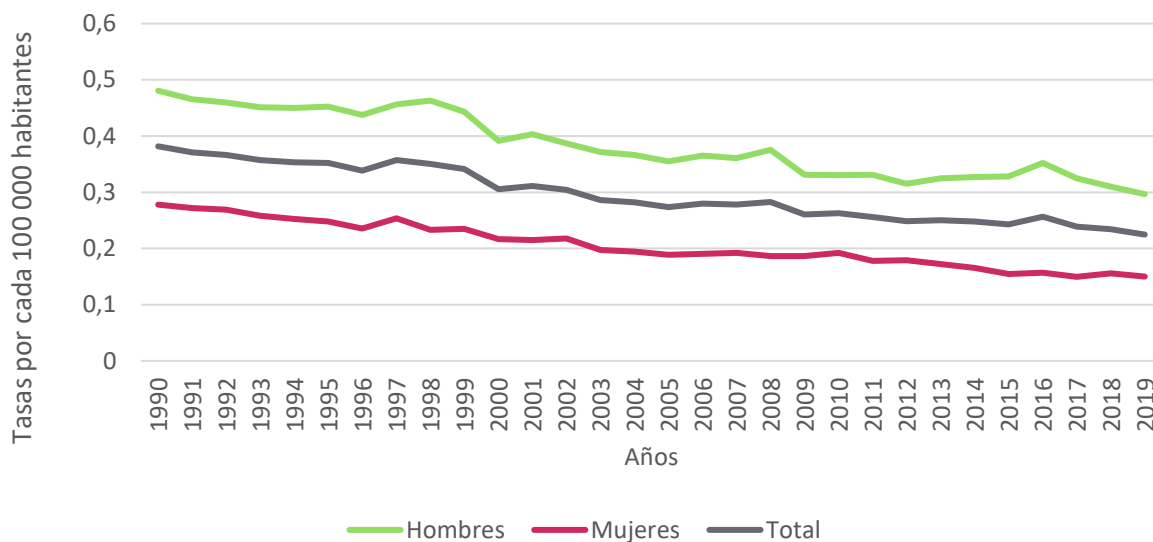


Figura N °22. Tasas de mortalidad por cada 100 000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en menores de 5 años, Costa Rica, años 1990-2019. Fuente: elaboración propia, 2022 con datos del IHME. <sup>(32)</sup>

En la figura N °22 se muestran las tasas de mortalidad en niños menores de 5 años para hemoglobinopatías y anemias hemolíticas. En ambos sexos se observa una tendencia a la disminución y las mayores tasas las presentan la población masculina. La tasa más elevada se observa en el sexo masculino en 1998 con 0.46 muertes por cada 100 000 habitantes. Mientras que la tasa más alta en la población femenina corresponde a 0.25 muertes por cada 100 000 habitantes en 1997.

En ambos sexos a partir del año 1996 se inicia un aumento en el número de muertes llegando a su punto más alto en 1998, seguidamente desciende en el año 2000. En la población masculina se dan dos aumentos más en el 2008 y el 2016. Para ambos sexos la tasa de mortalidad más baja corresponde a 2.22 muertes por cada 100 000 habitantes en el año 2019.



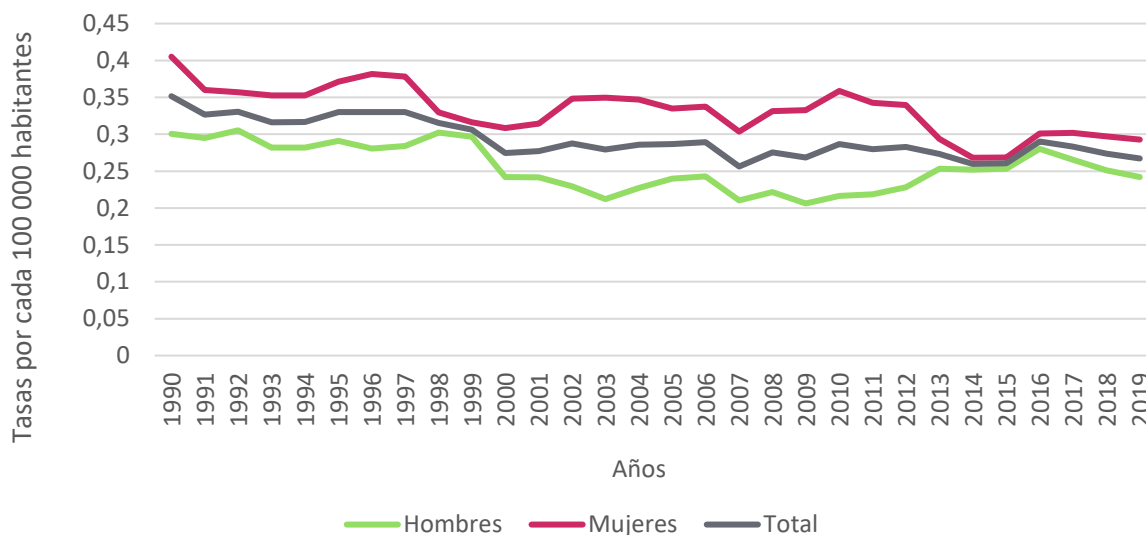


Figura N °23. Tasas de mortalidad por cada 100 000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en el grupo etario de 5- 14 años, Costa Rica, años 1990-2019. Fuente: elaboración propia, 2022 con datos del IHME. <sup>(32)</sup>

En la figura anterior se visualizan las tasas de mortalidad para las personas en el grupo etario de 5-14 años en el cual se observan evidentes variaciones de las cifras en ambos sexos con tasas predominantemente más elevadas en el sexo femenino. La cifra más alta en este grupo etario se observa la población femenina en 1990 con una tasa de mortalidad de 0.40 muertes por cada 100 000 habitantes.

En la población femenina se observan aumento de las tasas en los años 1996,2002 y 2010. En el sexo masculino se dan descensos principalmente en los años 200,2003,2007 y 2009.

La tasa más alta en la población masculina es de 0.31 muertes por cada 100 000 habitantes. Las tasas más bajas de observan en el año 2009, en hombres la tasa más baja es de 0.20 por cada 100 000 habitantes, mientras que en mujeres esta corresponde a 0.30 muertes por cada 100 000 habitantes.

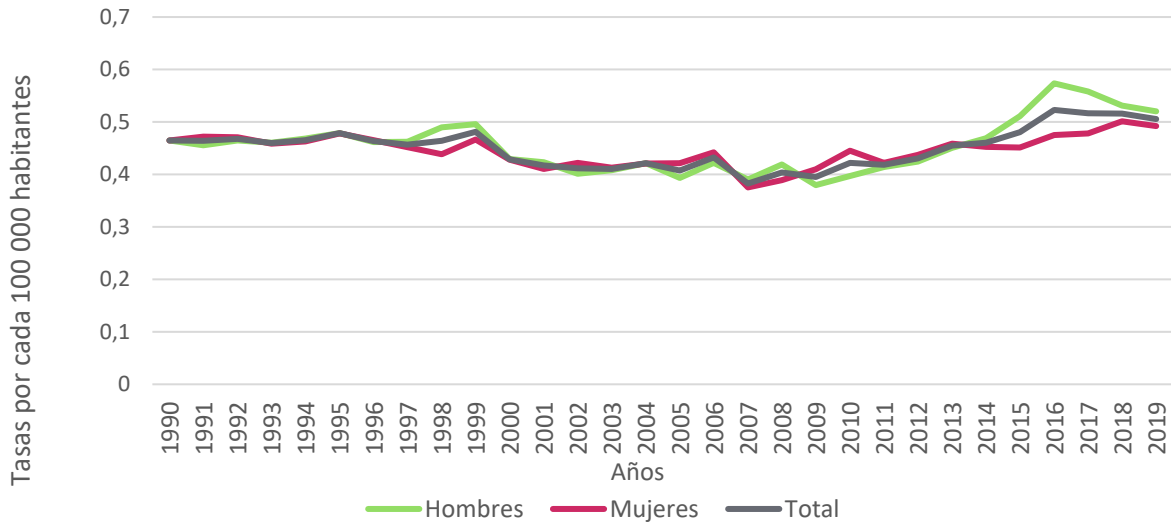


Figura N °24. Tasas de mortalidad por cada 100 000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en el grupo etario de 15- 49 años, Costa Rica, años 1990-2019. Fuente: elaboración propia, 2022 con datos del IHME. <sup>(32)</sup>

En la figura N °24 se muestran las tasas de mortalidad para el grupo etario comprendido entre 15-49 años. Se visualiza que ambos sexos mantienen tasas muy similares con varias fluctuaciones entre los años 1999-2008 y cierta predominancia con tasas mayores en los últimos años del periodo por la población masculina.

En la población masculina se observan aumentos importantes en los años 1999 y 2016, en este último mencionado se observa la cifra más alta para este grupo etario siendo de 0.57 muertes por cada 100 000 habitantes. La tasa de mortalidad más elevada en el sexo femenino se observa en el año 2016 con 0.51 muertes por cada 100 000 habitantes. Para ambos sexos, la tasa de mortalidad más baja corresponde a 0.38 muertes por cada 100 000 habitantes.

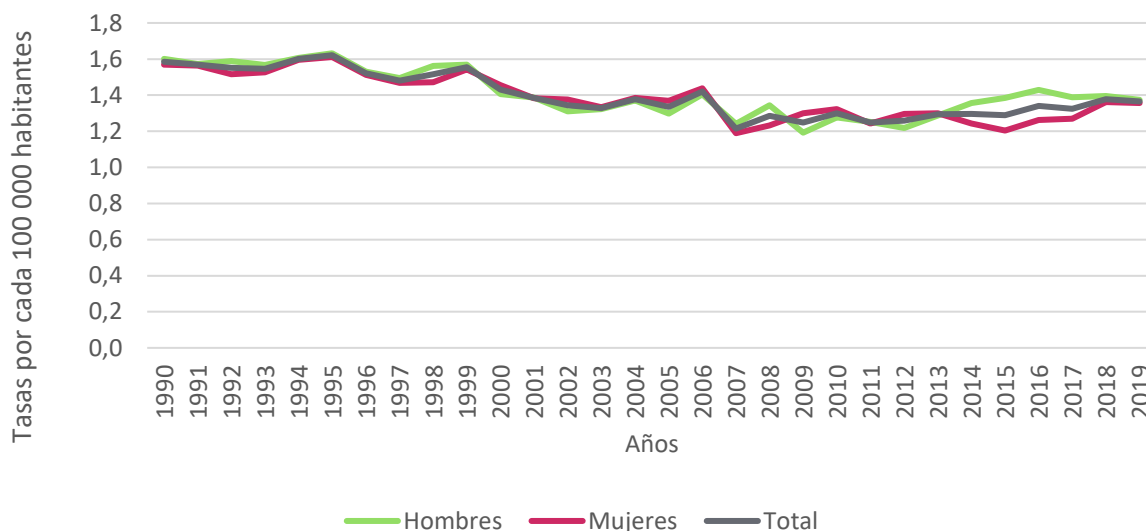


Figura N °25. Tasas de mortalidad por cada 100 000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en el grupo etario de 50-69 años, Costa Rica, años 1990-2019. Fuente: elaboración propia, 2022 con datos del IHME. <sup>(32)</sup>

En la figura N °25 se presentan las tasas de mortalidad para el grupo etario comprendido entre 50-69 años donde se observa que las tasas de mortalidad de cada sexo son muy semejantes. La tasa de mortalidad más elevada en este grupo etario corresponde a 1.63 muertes por cada 100 000 habitantes en hombres en el año 1995.

Se logra observar que existe una tendencia a la disminución de las cifras a lo largo de los años presentándose elevaciones de las tasas en los años 1995, 1999, 2006. En la población masculina en el 2012 se da un aumento de las tasas hasta el 2016 donde nuevamente empieza a descender, caso contrario en el sexo femenino, las cifras disminuyen entre esos años para finalizar en con un aumento. Para ambos sexos la tasa de mortalidad más baja se observa en el 2007 con 1.21 muertes por cada 100 000 habitantes.

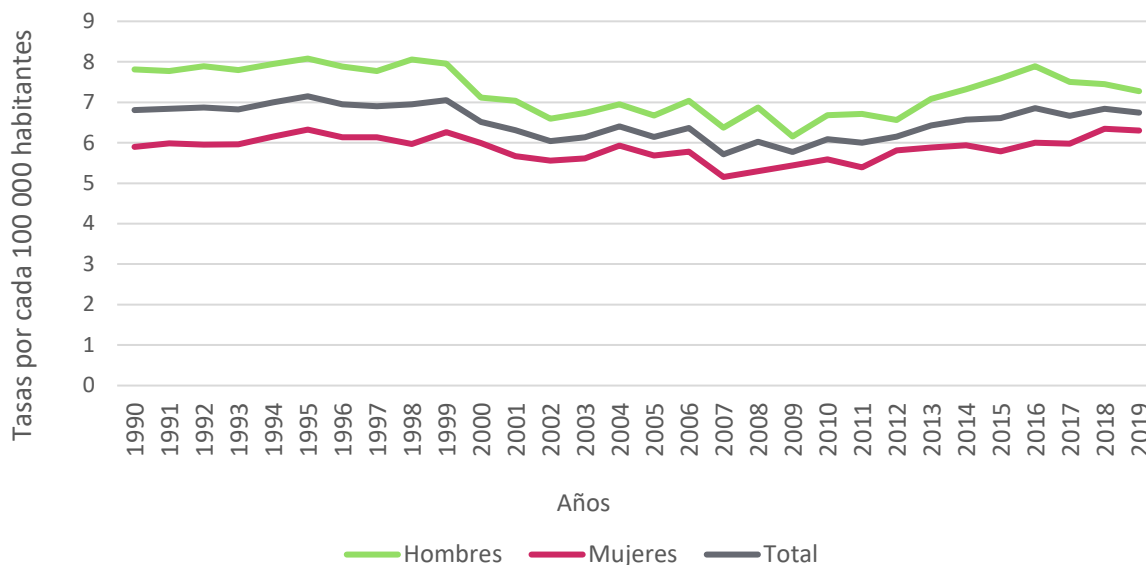


Figura N °26. Tasas de mortalidad por cada 100 000 habitantes por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en mayores de 70 años, Costa Rica, años 1990-2019. Fuente: elaboración propia, 2022 con datos del IHME. <sup>(32)</sup>

En la figura anterior se presentan las tasas de mortalidad en las personas mayores de 70 años en el cual se visualiza un comportamiento fluctuante en el que las cifras más altas predominan en el sexo masculino. Se observa que en ambos sexos entre los años 1990 y 1997 se mantienen cifras constantes similares, a partir de 1999 se da una disminución de las muertes de forma importante, seguidamente en el 2004 presentan varias fluctuaciones ligeras para nuevamente aumentar a partir del 2009.

En ambos sexos la tasa de mortalidad más baja es de 5.71 muertes por cada 100 000 habitantes. La tasa de mortalidad más elevada se observa en el año 1998 en la población masculina con 8.05 muertes por cada 100 000 habitantes. En las mujeres la mayor tasa se encuentra en el año 2016 y corresponde a 6.84 muertes por cada 100 000 habitantes.

## **CAPÍTULO V: DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS**

## **5. DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS**

El propósito de este trabajo de investigación consiste en realizar un análisis de forma detallada con respecto a la carga de la enfermedad y mortalidad sobre las anemias hemolíticas y hemoglobinopatías en Costa Rica en el periodo comprendido entre 1990-2019. En este se incluyen las tasas de mortalidad, incidencia, prevalencia y los indicadores de la carga de la enfermedad los cuales se analizan tomando en cuenta hombres y mujeres, así como los grupos etarios de menores de 5 años, 5-14 años, 15-49 años, 50-69 años y mayores de 70 años de edad. Como se ha expuesto anteriormente, las hemoglobinopatías y anemias hemolíticas son un conjunto de patologías de carácter hereditario que han presentado una distribución cada vez más amplia en el mundo. Esto se ha dado a raíz de la migración durante muchos años de distintas poblaciones principalmente de las provenientes de zonas endémicas por malaria, las cuales han sido originariamente las más afectadas por estas enfermedades. A su vez, se ha observado conforme el paso de los años el aumento de las tasas de prevalencia a nivel global.

A pesar de que Costa Rica es un país que presenta una población compuesta por múltiples etnias, entre las cuales existe cierto porcentaje de habitantes afrodescendientes, destaca que a lo largo del periodo 1990-2019, se ha observado una disminución de la prevalencia, así como también de la incidencia, mortalidad y carga de la enfermedad de este grupo de patologías.

Los resultados de la investigación muestran que nuestro país ha presentado una tendencia a mantener un número similar de las tasas de incidencia para anemias hemolíticas y hemoglobinopatías en personas menores de 5 años de edad de a lo largo de los años. Se ha podido visualizar que después del año 2008 para la totalidad de esta población se presenta una disminución continua, sin embargo, si se compara entre sexos se observa una discrepancia en lo que respecta al aumento o disminución de nuevos casos por año.

Se observa qué en cuanto a predominancia, la mayoría de casos se presentan en mujeres en las cuales se determina que a lo largo de los años se ha dado un aumento de estos, especialmente a partir del año 2002 hasta alcanzar su pico más alto en el año 2014 estableciéndose seguidamente una cantidad semejante de casos nuevos por año en lo que resta del periodo de estudio.

En cuanto a las tasas de incidencia en hombres se demuestra que durante los primeros veinte años la cantidad de casos nuevos por año fueron similares, sin embargo, a partir del año 2011 se ha presentado una menor cantidad de casos nuevos de forma relevante con una continua tendencia a la disminución hasta el final de los años de estudio.

La patología en la que se presenta una mayor tasa de incidencia para el año 2019 corresponde a el déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa con 48.14 casos nuevos por cada 100 000 habitantes, seguido de las talasemias y anemia de células falciformes con 0.009 y 0.003 casos nuevos por cada 100 000 habitantes respectivamente. <sup>(32)</sup>

Cabe destacar que las tasas de incidencia en personas menores de 5 años son lo único que existe en cuanto a incidencia para el grupo de enfermedades de estudio del presente trabajo de investigación, lo cual se atribuye a la naturaleza de estas patologías que son de carácter genético, por lo que la mayoría de los casos registrados han sido detectados gracias al tamizaje neonatal y anterior a esto gracias a los estudios por parte del CIHATA desde 1980.

Con la implementación del Programa Nacional de Tamizaje Neonatal para la detección de hemoglobinopatías en el año 2005 con el cual se han detectado en un 99% las hemoglobinopatías en toda la población neonatal desde entonces, ha sido clave no solamente debido al control del registro de casos nuevos por año de estas enfermedades, sino también en la mejora de la calidad de vida de estos pacientes debido a que la detección temprana supone la prevención de complicaciones y el inicio de un tratamiento pronto y óptimo.

En nuestro país la toma de la muestra para el tamizaje se realiza en todos los neonatos en los primeros 4 días de nacidos, y su determinación es realizada por cromatografía líquida de alta eficiencia y técnicas de electroforesis de hemoglobina. <sup>(14) (30)</sup>

Con respecto a la prevalencia, al observar los resultados obtenidos se muestra que para todos los grupos etarios y en ambos sexos se da una leve disminución de los casos a partir de los años 2009-2010 aproximadamente después de mantenerse por años con tasas casi idénticas. Las diferencias encontradas radican en que las tasas de prevalencia en mujeres son superiores de los hombres, lo cual se observa nuevamente también en todos los grupos etarios.

Se logra observar que en todos los grupos etarios la población masculina presenta una notoria tendencia a la disminución de la prevalencia a partir del año 2010, alcanzando los valores más bajos en el último año del periodo de estudio. Mientras tanto en las mujeres se aprecia la situación contraria a partir del año 2011 aproximadamente, en el cual se da un aumento del número de tasas de prevalencia en todos los grupos etarios.

La mayoría de casos prevalentes para el año 2019 se encuentran en la deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa con una tasa de 3364 casos por cada 100 000 habitantes, mientras que en las talasemias y drepanocitosis se observan 0.08 y 0.019 casos por cada 100 000 habitantes respectivamente. <sup>(32)</sup>

En general, la prevalencia depende de la incidencia y de la duración de la patología en un tiempo determinado. Especialmente, en el caso de este grupo de enfermedades, se observa que la prevalencia y la incidencia se encuentran estrechamente relacionadas, la ocurrencia de la primera variable mencionada refleja de manera incuestionable los resultados de prevalencia, por esta razón las tendencias contempladas entre esas variables en este estudio son similares.

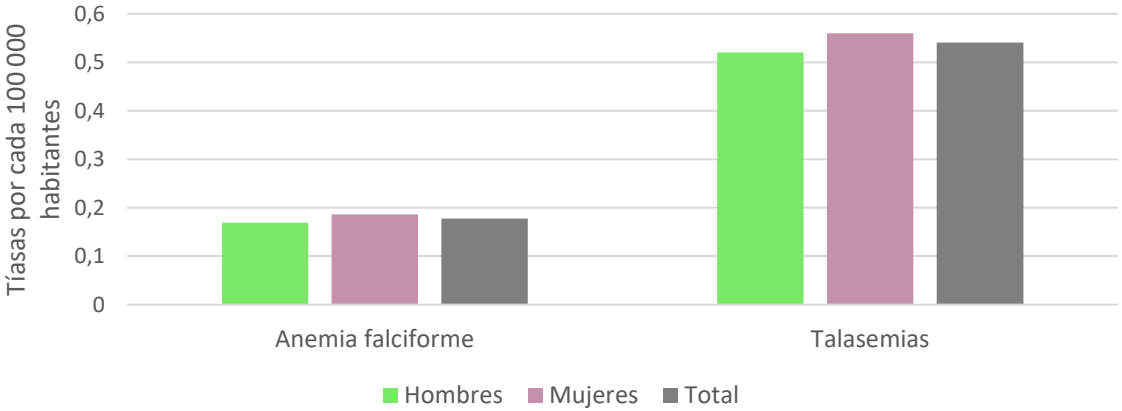
En relación a la carga de la enfermedad por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas, en esta investigación se explica por medio de los indicadores AVAD, AVD, AVP. En el análisis de



estos se ha determinado que, en conjunto, todos estos indicadores han presentado una tendencia decreciente a lo largo del periodo de estudio.

Al análisis del indicador de años de vida ajustados por discapacidad, de todo sexo y grupo etario, se observa que conforme la población se encuentra más envejecida, mayor es el número de tasas. Por lo que es en las personas mayores de 70 años que se presentan tasas con cifras mayores, además, la población femenina es la que tiene predominancia en cuanto a tasas más elevadas, excepto en los grupos etarios de menores de 5 años y mayores de 70 años.

La tasa de AVAD más alta observada entre todos los grupos etarios y sexos se encuentra en el año 1995 en la población masculina mayor de 70 años de edad, con una tasa 142 AVAD por cada 100 000 habitantes. Mientras que la más baja se presenta en la población de menores de 5 años de edad del sexo femenino con una tasa de 22.16 AVADs por cada 100 000 habitantes.



*Figura N° 27. Tasas de AVAD por cada 100.000 habitantes por anemia falciforme y talasemias, en todos los grupos etarios, Costa Rica, 2019. Fuente: elaboración propia, con datos del IHME.*

(32)

Con respecto a las tasas por cada patología, en el año 2019 se observa que la hemoglobinopatía que presenta menores casos AVAD corresponde la anemia falciforme con una tasa de 0.17

AVAD por cada 100 000 habitantes. Las Talasemias presentan cifras más elevadas, con una tasa de 0.54 AVAD por cada 100 000 habitantes. Se observa que en ambos hay una ligera predominancia por el sexo femenino. <sup>(32)</sup>

Sin embargo, el déficit de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa es la patología que presenta las tasas más altas, sus cifras mucho más elevadas en comparación a la anemia falciforme y las talasemias, con una tasa de 17.21 AVAD por cada 100 000 habitantes y con predominancia en hombres. <sup>(32)</sup>

Referente al análisis del indicador de años de vida vividos con discapacidad se observa que el comportamiento de las tendencias es dirigido a una marcada disminución de todas las tasas en todo grupo etario y sexo a lo largo de todos los años respectivos al periodo de estudio. Con respecto a la predominancia las tasas más elevadas las presenta la población femenina.

El año en el que se encuentran mayores tasas de este indicador corresponde a 1999, en hombres mayores de 70 años de edad con una tasa de 37.94 AVD por cada 100 000 habitantes. En la mayoría de los grupos etarios al principio del periodo se encuentra el valor más alto para finalizar con el más bajo en el último año del periodo de estudio, esto a excepción de los grupos etarios de 15-49 años y los mayores de 70 años de edad, en ambos se observa su punto más alto en 1999 para ambos sexos.

En relación al indicador de años de vida perdidos, este presenta variabilidad entre los grupos etarios con respecto a sus tendencias de aumento o disminución, sin embargo, su tendencia general se dirige al decrecimiento de casos y presenta predominancia por la población de sexo masculino. Agregado a esto, en todos los grupos etarios se aprecian distintas fluctuaciones a lo largo del periodo de estudio.

La cifra más alta observada en todos los grupos etarios se encuentra en el año 1995 en hombres

mayores de 70 años con una tasa de 104.97 AVP por cada 100 000 habitantes. Mientras que la más baja de todo el periodo se encuentra en el año 2019 con una tasa de 13 AVP por cada 100 000 habitantes en la población femenina menor de 5 años.

Como se ha observado, en todos los indicadores se da la disminución de las cifras. Los factores relacionados a este decremento de las tasas se atribuyen a la detección temprana que supone un tratamiento precoz, un mayor conocimiento de estas enfermedades por parte de los profesionales en salud lo que ha propiciado una mejora en la atención integral y multidisciplinaria para estos pacientes. Agregado a esto la educación del paciente y familia con respecto a su enfermedad.

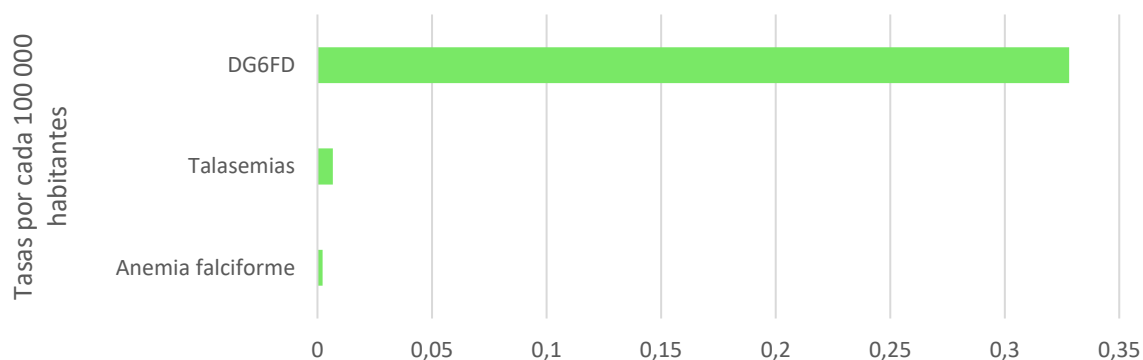
Por otra parte, los resultados de la investigación han mostrado que la mortalidad por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en Costa Rica presenta una disminución de los casos a lo largo de todo periodo comprendido entre 1990-2019. El grupo etario en el que se observan las mayores tasas de mortalidad corresponde a los mayores de 70 años de edad, en hombres. En general, para todas las tasas de mortalidad es la población masculina la que presenta las cifras más elevadas.

Una excepción a lo anterior encuentra en el grupo etario comprendido entre 5-14 años de edad, en el que la población femenina presenta tasas más elevadas de mortalidad que los hombres. Agregado a esto, esta población en particular muestra importantes fluctuaciones a lo largo del periodo de estudio, sin embargo lo finaliza con la disminución de las cifras.

En todos los grupos etarios se presentan variadas fluctuaciones e incluso, en el grupo etario de 15-49 años se visualiza un aumento de las cifras al final del periodo, esto se muestra como parte de la variabilidad que ha presentado Costa Rica en cuanto a la mortalidad en los grupos etarios. En la población femenina la tasa más alta de mortalidad observada entre todos los grupos etarios

se encuentra en el año 2018 con una cifra de 6,34 muertes por cada 100 000 habitantes. Mientras que para el sexo masculino se presenta en el año 1995 con una tasa de 8.07 muertes por cada 100 000 habitantes, ambos sexos pertenecientes a la población mayor de 70 años de edad.

La tasa de mortalidad más baja para toda la población en general en todo el periodo de estudio, se encuentra en el año 2019 en la población menor de 5 años de edad con una tasa de 0.22 muertes por cada 100 000 habitantes.



*Figura N° 28. Tasas de mortalidad por cada 100.000 habitantes por anemia falciforme, talasemias y déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa en todos los grupos etarios, Costa Rica, 2019. Fuente: elaboración propia, con datos del IHME. <sup>(32)</sup>*

Con respecto a las patologías en sí, es evidente que déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa tiene la tasa de mortalidad más elevada de este grupo de enfermedades, siendo esta de 0.32 muertes por cada 100 000 habitantes, mientras que las cifras de las talasemias y la anemia falciforme corresponden a tasas de 0.006 y 0.002 muertes por cada 100 000 habitantes respectivamente.

Los aportes brindados por parte de CIHATA desde 1980 y el inicio del programa de tamizaje neonatal en el 2005 han aportado positivamente en la disminución de las tasas de mortalidad en nuestro país lo cual es visible a lo largo de los años del periodo de estudio. Gracias a estos

aportes el abordaje de estos pacientes ha sido óptimo ya que este se da inicio de forma temprana por lo que se disminuyen e incluso se evitan las complicaciones que pueden causar estas patologías lo que otorga una mejor calidad de vida para los pacientes.

Agregado a esto, en nuestro país se ha implementado la "Norma para la atención integral en salud a las personas con enfermedad de Células Falciformes (ECF) o Drepanocitosis" la cual se aplica de forma obligatoria en todos los centros de salud del país desde el año 2020, esto confiere una atención más amplia y completa en cuanto al abordaje multidisciplinario ya que se recalca la atención bio-psico-social para el paciente entre otros servicios. En este también se comenta el día de conmemoración de esta patología en Costa Rica el cual corresponde al 28 de febrero mientras que a nivel mundial dictado por la OMS corresponde al 19 de junio.

Dentro de esta norma además de mencionar la importancia del esquema de vacunación completo vigente contra *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus Influenzae* también considera esta población como parte del grupo de riesgo para la aplicación de la vacuna contra la influenza estacional. (53)

## **CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

## 6.1 CONCLUSIONES

- Se determina que la incidencia por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en Costa Rica en las personas menores de 5 años ha mantenido tasas similares con una ligera tendencia a la disminución.
- El sexo femenino es en el que se presentan notoriamente mayores tasas de incidencia en comparación con los hombres.
- Se demuestra que la prevalencia se ha visto influenciada por la incidencia, por lo que presentan tendencias semejantes entre ambas.
- Se observa predominancia en la población femenina en cuanto a casos prevalentes.
- Los indicadores de la carga de la enfermedad demuestran que, entre más envejecida sea la población, mayores son sus tasas.
- Se evidencia la predominancia de la carga de la enfermedad en la población femenina.
- Se identifica que la mortalidad general para estas patologías ha presentado un importante descenso a lo largo de todo el periodo 1990-2019.
- Se observa que las mayores tasas de mortalidad se presentan en la población masculina mientras que las menores tasas se encuentran en la población femenina al final del periodo de estudio.

## 6.2 RECOMENDACIONES

- Informar a la población en general sobre la existencia de este conjunto de enfermedades, su herencia y la importancia de la detección temprana por medio del tamizaje neonatal que se realiza en nuestro país.
- Educar a los padres o encargados del paciente menor de edad con una alguna hemoglobinopatía sobre la importancia de la asistencia a las citas médicas desde el momento del diagnóstico y en cada consulta para un seguimiento apropiado junto con el cumplimiento de tratamiento tal y como se indica.
- Informar al paciente en cada cita sobre la importancia de la asistencia a las citas de las distintas disciplinas de salud que se le brinda ya que el seguimiento multidisciplinario de estas patologías es necesario para establecer un mejor control de la enfermedad y por lo tanto una mejor calidad de vida.
- Promover la donación de sangre orientando a la población sobre las necesidades que en este sentido presentan los pacientes objetivo de este estudio mediante la difusión de mensajes informativos sobre estas patologías en volantes repartidos a las personas que se encuentren en centros médicos y por medio de redes sociales.
- Reforzar el consejo genético y educación sexual para los todos los pacientes enfermos o portadores de alguna hemoglobinopatía con el fin de asesorar la toma de decisiones en cuanto a la procreación e informar sobre los posibles riesgos para la madre y el hijo que se pueden presentar durante la gestación.
- Educar al personal de salud de atención primaria mediante charlas en los centros médicos sobre la importancia del reconocimiento de manifestaciones clínicas de crisis



que ponen en riesgo la vida del paciente además el conocimiento sobre el abordaje apropiado para estos casos.

- Fomentar la investigación sobre hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en Costa Rica debido a la escasa cantidad de estudios recientes sobre estas patologías a través de la concientización de los profesionales y estudiantes del área de la salud por medio de charlas informativas en los centros médicos y difusión de información en redes sociales.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ.* junio de 2008;86:480-7.
2. Williams TN, Weatherall DJ. World Distribution, Population Genetics, and Health Burden of the Hemoglobinopathies. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 9 de enero de 2012;2(9):a011692.
3. 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.* junio de 2012;28(2):195-7.
4. Mokhtar GM, Gadallah M, El Sherif NHK, Ali HTA. Morbidities and mortality in transfusion-dependent Beta-thalassemia patients (single-center experience). *Pediatr Hematol Oncol.* marzo de 2013;30(2):93-103.
5. Anemias microcíticas hipocrómicas: guía de diagnóstico diferencial. Texto completo. *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 1 de octubre de 2017 [citado 14 de octubre de 2021];115(5). Disponible en: <http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2017/v115n5a30s.pdf>
6. Canatan D, Vives Corrons JL, Piacentini G, Kara F, Keskinılıç B, Tezel B, et al. Immigration and screening programs for hemoglobinopathies in Italy, Spain and Turkey. *Acta Bio Medica Atenei Parm.* 2021;92(4):e2021410a.
7. Bardón Cancho EJ, García-Morín M, Beléndez C, Velasco P, Benítez D, Ruiz-Llobet A, et al. Actualización del registro español de hemoglobinopatías de niños y adultos. *Med Clínica.* 14 de agosto de 2020;155(3):95-103.
8. Goñi Murillo MC, Galindo Vergara C, Goñi Murillo A. Actualización en Medicina de Familia. Talasemias. *Med Fam SEMERGEN.* 1 de marzo de 2008;34(3):138-42.
9. Asamblea Mundial de la Salud 59. Anemia falciforme: informe de la Secretaría [Internet]. Organización Mundial de la Salud; 2006 [citado 14 de octubre de 2021]. Report No.: A59/9. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/24412>
10. 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 octubre de 2021];31(3). Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/268>

11. Machín-García S, Svarch E. DREPANOCITOSIS: 50 AÑOS DE EXPERIENCIA EN CUBA. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2017 [citado 17 de octubre de 2021];33(S1). Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/633>
12. Consejo Ejecutivo 118. Talasemia y otras hemoglobinopatías: informe de la Secretaría [Internet]. Organización Mundial de la Salud; 2006 [citado 14 de octubre de 2021]. Report No.: EB118/5. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/24080>
13. Cossio G, Chávez T, González D, Delgado M. Estudio preliminar de incidencia de hemoglobinopatías, en neonatos tamizados en el Hospital del Niño de Panamá. *Agosto-diciembre 2009. Pediatr Panamá*. 2011;15-8.
14. Abarca G, Navarrete M, Trejos R, de Céspedes C, Saborío M. Hemoglobinas anormales en la población neonatal de Costa Rica. *Rev Biol Trop*. septiembre de 2008;56(3):995-1001.
15. Sánchez WC, Brenes MC, Viales KA. Herencia conjunta de  $\alpha$ -talasemia y portador de hemoglobina S. *Acta Médica Costarric* [Internet]. 16 de julio de 2020 [citado 18 de octubre de 2021];61(4). Disponible en: [http://actamedica.medicos.cr/index.php/Acta\\_Medica/article/view/1052](http://actamedica.medicos.cr/index.php/Acta_Medica/article/view/1052)
16. Sáenz-Renaud GF, Rodríguez-Romero W. Síndromes talamésicos. Nuevos conceptos y estado actual del conocimiento en Costa Rica. *Acta Médica Costarric*. octubre de 2006;48(4):172-8.
17. Esferocitosis hereditaria. Revisión. Parte I. Historia, demografía, etiopatogenia y diagnóstico. *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 1 de febrero de 2015 [citado 11 de diciembre de 2021];113(1). Disponible en: <http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2015/v113n1a22.pdf>
18. Renaud GFS, Romero WR, Villalobos MC. Variantes estructurales de la hemoglobina en Iberoamérica. *Rev Biol Trop*. 1993;393-403.
19. Renaud GFS. Hemoglobinopatías en los países de la Cuenca del Caribe. *Rev Biol Trop*. 1988;36(2B):361-72.
20. Elizondo J, Sáenz GF, Páez CA, Arroyo G. Hemoglobinopatías poco comunes en Costa Rica. *Rev Biol Trop*. 1979;27(1):51-5.
21. Peñuela OA. Hemoglobina: una molécula modelo para el investigador. *Colomb Médica*. septiembre de 2005;36(3):215-25.

22. Proteínas globulares. 1 de enero de 2021 [citado 10 de diciembre de 2021]; Disponible en:  
<http://cienciasbasicas.lwwhealthlibrary.com.uh.remotexs.xyz/content.aspx?bookId=3177&sectionId=252264179&resultClick=1#252264271>
23. Carrillo C, González O, Perea J. Bases moleculares de las hemoglobinopatías. En: Montes AMS, Rodríguez ASS, Borunda JSA, editores. *Biología Molecular Fundamentos y aplicaciones en las ciencias de la salud*, 2e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2016 [citado 11 de diciembre de 2021]. Disponible en:  
<accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1127410993>
24. Ahmed MH, Ghatge MS, Safo MK. Hemoglobin: Structure, Function and Allostery. *Subcell Biochem.* 2020;94:345-82.
25. Vera LF. LA HEMOGLOBINA: UNA MOLÉCULA PRODIGIOSA. *Real Acad Cienc Exactas Físicas Nat Dep Bioquímica Biol Mol Univ Valencia.* 2010;104.
26. Andreoni LL, Muñoz R, Bautista JL, Rapún L, Banús C, Prado MC, et al. Aplicación de un algoritmo diagnóstico de laboratorio para la detección de hemoglobinopatías. *Rev Hematol.* 2018;22(3):269-76.
27. Cela E, Beléndez C, Galarón P. Interpretación de la electroforesis de hemoglobina. *An Pediatría Contin.* 1 de junio de 2009;7(3):152-5.
28. Chiappe G. Talasemias: Aspectos clínicos. *Acta Bioquímica Clínica Latinoam.* 2017;51(3):281-9.
29. Benz Jr Edward J. Hemoglobinopatías. En: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editores. *Harrison Principios de Medicina Interna*, 20e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018 [citado 11 de diciembre de 2021]. Disponible en:  
<accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1161978479>
30. <manualdrepanocitosis.pdf> [Internet]. [citado 12 de diciembre de 2021]. Disponible en:  
<https://www.binasss.sa.cr/protocolos/manualdrepanocitosis.pdf>
31. Svarch E, García SAM. Epidemiología de la drepanocitosis en países de América Latina y del Caribe. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 14 de septiembre de 2020 [citado 14 de octubre de 2021];36(2). Disponible en:  
<http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1112>
32. 32. GBD Compare | IHME Viz Hub [Internet]. [citado 5 de marzo de 2022]. Disponible

en: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>.

33. Hematología. La sangre y sus enfermedades, 4e | AccessMedicina | McGraw Hill Medical [Internet]. [citado 21 de diciembre de 2021]. Disponible en: <http://accessmedicina.mhmedical.com/uh/remotexs.xyz/content.aspx?bookid=1732&sectionid=121013923>
34. Berenguer Piqueras M, Cabañas Perianes V, Moya Arnao M, Salido Fierrez E. Actualización en anemias hemolíticas. Med - Programa Form Médica Contin Acreditado. 1 de octubre de 2016;12(20):1148-58.
35. Castañeda M. GUIA CLINICA ENFERMEDAD DREPANOCITICA SVH 2013 1. [citado 16 de marzo de 2022]; Disponible en: [https://www.academia.edu/11126664/GUIA\\_CLINICA\\_ENFERMEDAD\\_DREPANOCITICA\\_SVH\\_2013\\_1](https://www.academia.edu/11126664/GUIA_CLINICA_ENFERMEDAD_DREPANOCITICA_SVH_2013_1)
36. Díaz de Heredia Rubio C. Complicaciones pulmonares de la drepanocitosis. An Pediatría. 5 de mayo de 2005;62:12-7.
37. Llanes OMA, Molina CP, Rodríguez RT. Riesgo reproductivo preconcepcional, drepanocitosis y coordinación entre los tres niveles de atención a la salud. MediCiego. 18 de septiembre de 2019;26(2):1560.
38. Guía-de-Talasemia-SEHOP.2015.pdf [Internet]. [citado 17 de marzo de 2022]. Disponible en: <http://www.sehop.org/wp-content/uploads/2015/07/Gu%C3%ADa-de-Talasemia-SEHOP.2015.pdf>
39. Gilberto Soler Noda1 MFB. Anemias hemolíticas hereditarias por defectos en la síntesis de globina.
40. Sánchez Sánchez NJ, Acosta Benito MA, Hernández Gómez MA. Déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD) en países occidentales. Revisión bibliográfica. Med Fam SEMERGEN. 1 de enero de 2020;46(1):68-74.
41. Alatorre-Salas MA, González-Bizarro JI, López-Venegas IF. Deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa. 2017. 4(3):178-84.
42. Bello Gutiérrez P, Mohamed Dafa L. Déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa: revisión a propósito de un caso. Pediatría Aten Primaria. diciembre de 2015;17(68):361-8.
43. Gómez-Manzo S, López-Velázquez G, García-Torres I, Hernández-Alcantara G, Méndez-Cruz ST, Marcial-Quino J, et al. Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa: De

lo clínico a lo bioquímico. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* :12.

44. Fonseca D, Mateus H, Silva C, Contreras N, Restrepo C. Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa: Aspectos generales de la eritroenzimopatía más frecuente en el mundo. *Acta Medica Colomb.* junio de 2005;30(2):59-64.

45. Verdugo L P, Calvanese T M, Rodríguez V D, Cárcamo C C. Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa en niños: Caso clínico. *Rev Chil Pediatría.* febrero de 2014;85(1):74-9.

46. Murray CJ, Lopez AD, Mathers CD, Stein C. The Global Burden of Disease 2000 project: aims, methods and data sources. :57.

47. Evans-Meza R. Carga Global de la Enfermedad: breve revisión de los aspectos más importantes. *Rev Hispanoam Cienc Salud.* 2015;1(2):107-16.

48. Murray CJL. Cuantificación de la carga de enfermedad: la base técnica del cálculo de los años de vida ajustados en función de la discapacidad. :23.

49. Catalá-López F, Gènova-Maleras R. La carga de enfermedad atribuible a los principales factores de riesgo en los países de Europa occidental: el reto de controlar los factores de riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 1 de julio de 2013;66(7):591-3.

50. Alvis N, Valenzuela MT. QALYs and DALYs as synthetic indicators of health. *Rev Médica Chile.* septiembre de 2010;138:83-7.

51. Lineamientos básicos para el análisis de la mortalidad. :145.

52. Moreno-Altamirano A, López-Moreno S, Corcho-Berdugo A. Principales medidas en epidemiología. *Salud Pública México.* agosto de 2000;42:337-48.

53. Gaceta. Norma para la atención integral en salud a las personas con enfermedad de células falciformes (ECF) o Drepanocitosis.pdf [Internet].2020 [citado 5 de marzo de 2022].

Disponible en:

[https://www.binasss.sa.cr/opacms//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/opacms//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)

## **GLOSARIO Y ABREVIATURAS**

AVAD: Años de Vida Ajustados por Discapacidad

AVD: Años de Vida con Discapacidad

AVP: Años de Vida Perdidos

DG6PD: Déficit de Glucosa-6 Fosfato Deshidrogenasa

GBD: Global Burden of Disease

HLA: Antígenos Leucocitarios Humanos

Hb: Hemoglobina

IHME: Institute for Health Metrics and Evaluation

NADPH: Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato Reducida

ONU: Organización de Naciones Unidas

OMS: Organización Mundial de la Salud

## ANEXOS

San José, 12 de abril del 2022

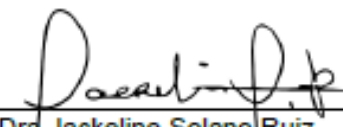
Dirección de Registro  
Universidad Hispanoamericana  
Presente

La estudiante Alanis Fonseca Rodríguez, cédula de identidad número 116920104, me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado "CARGA DE LA ENFERMEDAD Y MORTALIDAD POR HEMOGLOBINOPATÍAS Y ANEMIAS HEMOLITICAS EN COSTA RICA, 1990-2019", 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) | ORIGINALIDAD DEL TEMA   | 10%  | 10%  |
| b) | CUMPLIMIENTO DE ENTREGA DE AVANCES  | 20%  | .19% |
| c) | COHERENCIA ENTRE LOS OBJETIVOS, LOS INSTRUMENTOS APLICADOS Y LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACION | 30%  | 30%  |
| d) | RELEVANCIA DE LAS CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES  | 20%  | 18%  |
| e) | CALIDAD, DETALLE DEL MARCO TEÓRICO  | 20%  | 20%  |
|    | TOTAL   | 100% | .97% |

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

  
Dra. Jackeline Solano Ruiz  
Céd. 113920991  
Cód. 15755



## DECLARACIÓN JURADA

Yo Alanis Fonseca Rodríguez, mayor de edad, portador de la cédula de identidad número 116920104 egresado de la carrera de Medicina y Cirugía de la Universidad Hispanoamericana, hago constar por medio de éste acto y debidamente apercibido y entendido de las penas y consecuencias con las que se castiga en el Código Penal el delito de perjurio, ante quienes se constituyen en el Tribunal Examinador de mi trabajo de tesis para optar por el título de Licenciatura, juro solemnemente que mi trabajo de investigación titulado: "Carga de la enfermedad y Mortalidad por hemoglobinopatías y Anemias Hemolíticas en Costa Rica 1990-2019" es una obra original que ha respetado todo lo preceptuado por las Leyes Penales, así como la Ley de Derecho 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; incluyendo el numeral 70 de dicha ley que advierte; artículo 70. 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, quedo advertido que la Universidad se reserva el derecho de protocolizar este documento ante Notario Público.

En fe de lo anterior, firmo en la ciudad de San José, a los 12 días del mes de abril del año dos mil veintidós.



Firma del estudiante

Cédula: 116920104

San José, 11 de julio de 2022

Departamento de Registro  
Universidad Hispanoamericana  
Presente

Estimados señores:

La estudiante **ALANIS FONSECA RODRÍGUEZ**, cédula de identidad número **1-1692-0104**, me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado: **CARGA DE LA ENFERMEDAD Y MORTALIDAD POR HEMOGLOBINOPATÍAS Y ANEMIAS HEMOLITICAS EN COSTA RICA 1990-2019**. El cual ha elaborado para optar por el grado de Licenciatura en Medicina y Cirugía.

He revisado y he hecho las observaciones relativas al contenido analizado, particularmente, lo relativo a la 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 esenciales correspondientes a las observaciones indicadas.

Por consiguiente, este trabajo cuenta con los requisitos para ser presentado en la defensa pública.

Atentamente,

KAREN  
PATRICIA  
JARA ZUNIGA

Firmado digitalmente  
por KAREN PATRICIA  
JARA ZUNIGA  
Fecha: 2022.07.11  
14:05:06 -06'00'

Dra. Karen Jara Zúñiga  
Céd. 1-1368-0471  
Cód. 13226

**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 noviembre del 2022


Señores:  
Universidad  
Centro de Información Tecnológico (CENIT)

Estimados Señores:

El suscrito (a) Alanis Fonseca Rodríguez con número de identificación 116920104 autor (a) del trabajo de graduación titulado *Carga de la enfermedad y Mortalidad por hemoglobinopatías y anemias hemolíticas en Costa Rica 1990-2019*, como requisito para optar por el grado de licenciatura en Medicina y Cirugía; sí 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,

  
116920104  
Firma y Cédula de Identidad