

Guía de manejo de las enfermedades falciformes

©2009 del texto: Grupo Español de Eritropatología de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia

©2009 de la edición: Grupo Acción Médica, S.A.

Reservados todos los derechos. El contenido de esta publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia o grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

Depósito legal:

Presentación

Es para mí una gran satisfacción presentar esta GUÍA DE MANEJO DE LAS ENFERMEDADES FALCIFORMES, estructurada en el seno del Grupo Español de Eritropatología de la AEHH, y que ha sido coordinada por la Dra. María Pilar Ricard Andrés. Lo primero que debo mencionar es que el documento se ha realizado en colaboración entre hematólogos de toda España, junto con pediatras y facultativos de otras especialidades médicas. No podía ser de otra forma, puesto que es una enfermedad que afecta a diversos órganos y en la que intervienen especialistas de las diferentes ramas de la Medicina Interna y de la Cirugía. Siempre he preconizado que el secreto del éxito es la realización de un buen trabajo en equipo, y a fe que el equipo editorial lo ha conseguido. Estoy convencido de que esta guía, que hoy parece indudable, representará mañana un gran paso en el bienestar del control clínico de los pacientes afectados de anemia drepanocítica.

Desearía que la presente guía fuese el estímulo iniciador de futuras guías con la finalidad de alcanzar la excelencia asistencial en el cuidado de nuestros pacientes hematológicos.

Aprovechemos el hecho del fenómeno inmigratorio actual para aprender y enriquecer nuestros conocimientos sobre enfermedades que hasta ahora eran prácticamente desconocidas para nosotros y contribuir a la lucha para vencerlas. Convirtamos, pues, la adversidad que representa tener que luchar contra una enfermedad como la drepanocitosis, en una oportunidad única que tenemos los hematólogos para conocerla y mejorar el cuidado de los pacientes que la padecen, trabajando juntos por el objetivo común de mejorar su calidad de vida y su tratamiento. Ellos serán los grandes beneficiados de nuestro esfuerzo por conseguir un día su curación definitiva.

Evarist Feliu

*Presidente de la Asociación Española
de Hematología y Hemoterapia*

Prólogo

Los trastornos congénitos de las hemoglobinas pueden clasificarse en dos grandes grupos: talasemias, en las que existe un defecto de síntesis de al menos una de las cadenas de globina que forman la hemoglobina; y hemoglobinopatías estructurales, en las que se produce la síntesis de una cadena de globina anormal.

Las hemoglobinopatías estructurales constituyen, junto con las talasemias, las alteraciones monogénicas más frecuentes en el mundo. Se producen por mutaciones puntuales, deleciones o inserciones en los genes que codifican las cadenas de globina, dando lugar a variantes de hemoglobina normal.

La HbS es la más frecuente y afecta a millones de individuos en África tropical y subtropical, península arábiga, India, América central y Estados Unidos. Le siguen en frecuencia las HbC, D y E, que se presentan en poblaciones del oeste de África, India y sudoeste de Asia.

Varios métodos se han empleado para su detección, como electroforesis convencional en acetato de celulosa, isoelectroenfoque y, más recientemente, la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de intercambio iónico o de la fase reversa.

Los flujos migratorios transcontinentales que se vienen desarrollando en los últimos años en nuestro país suponen un notable incremento de la prevalencia de las hemoglobinopatías estructurales y, en menor proporción, de las α y β -talasemias, tanto en sus formas leves (heterocigotos) como en sus formas graves (homocigotos y dobles heterocigotos), pasando de ser una rareza –sobre todo las hemoglobinopatías estructurales– a formar parte cada vez con mayor frecuencia de la práctica clínica rutinaria. Y está llegando a constituir un grave problema de salud pública. Esta población de inmigrantes procedentes de las regiones más deprimidas y con menores expectativas del planeta (África subsahariana, Magreb, Suramérica y sudeste asiático) se ha establecido y concentrado especialmente en los grandes núcleos urbanos, como Madrid, Barcelona o Valencia y, en general, en todo el territorio español (Murcia, Canarias, etc.).

Trabajos recientemente realizados en Madrid y Cataluña demuestran que la alta frecuencia de hemoglobinopatías estructurales es debida a la inmigración, con una incidencia veinte veces superior de recién nacidos con hemoglobinopatías estructurales (HbS, C y D), en relación con los recién nacidos españoles, en donde este tipo de hemoglobinopatías estructurales son extraordinariamente raras.

La hemoglobinopatía S homocigota es una enfermedad grave, con una alta mortalidad, que a lo largo de la vida de los pacientes puede afectar todos los órganos. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son consecuencia fundamentalmente de la oclusión vascular por el fenómeno drepanocítico y de la anemia hemolítica.

Las infecciones crónicas de repetición, el secuestro esplénico y las crisis aplásicas y hemolíticas se suman a las crisis vasooclusivas y son causantes de la sintomatología clínica de los pacientes y de su evolución.

El médico español se enfrenta en el momento actual a una enfermedad con una gran variabilidad clínica y numerosas complicaciones, que desconocíamos hasta la actualidad. Además, en ocasiones se asocian diferentes fenotipos que modifican el curso clínico evolutivo de la enfermedad.

Por todo ello, nos ha parecido lógico realizar una GUÍA DE MANEJO DE LA ENFERMEDAD FALCIFORME, con la cual pretendemos actualizar nuestros conocimientos de este problema, que afecta a millones de personas en el mundo, aunque la enfermedad falciforme era una gran desconocida hasta hace pocos años para los profesionales de nuestro país.

Dado que la enfermedad es multiorgánica y compleja, en la realización de estas guías han participado no sólo hematólogos, los más cualificados en este campo de la hematología española, sino también pediatras, cardiólogos, traumatólogos, especialistas de aparato digestivo, farmacólogos, microbiólogos, nefrólogos, oftalmólogos, médicos de familia y psicólogos clínicos.

Como presidenta del Grupo Español de Eritropatología (grupo de estudio de talaemias y hemoglobinopatías), quiero expresar mi sincero agradecimiento a todos los que han colaborado en esta magnífica Guía, así como a la Dra. María Pilar Ricard, por coordinarla.

Esta guía pretende mejorar la calidad de vida y tratamiento de los pacientes con enfermedad falciforme, facilitando su manejo a sus médicos responsables.

Ana Villegas

Presidenta del Grupo Español de Eritropatología de la AEHH

Introducción

Las hemoglobinopatías son las enfermedades monogénicas más comunes. Son uno de los mayores problemas de salud en EE UU y constituyen el error congénito más común en algunas poblaciones procedentes de África, área mediterránea, Asia, Caribe, América Central y del Sur. Aproximadamente el 7% de la población mundial es portadora, y anualmente nacen 300.000-400.000 niños con formas graves, con más de 200.000 casos de enfermedad falciforme (EF) en África.

La HbS es la hemoglobinopatía estructural mejor conocida y de mayor interés clínico y gravedad por causar la EF, grupo de trastornos que incluye el estado homocigoto y más grave HbSS y las dobles heterocigocias HbSC y HbS/ β -talasemia (β^0 o β^+). Cursa con anemia hemolítica crónica y amplia variedad de eventos vasooclusivos y sus consecuencias, así como predisposición a infecciones, con importante morbilidad y mortalidad tempranas. La génesis de la mayoría de los problemas clínicos de la EF radica en la oclusión vascular, representando una enfermedad crónica de importante carga económica y psicosocial para pacientes, profesionales sanitarios y sociedad en general. El diagnóstico precoz de la EF reduce significativamente las muertes asociadas a la enfermedad en su forma homocigota y mejora significativamente el estado del paciente, permitiendo adoptar medidas preventivas necesarias (profilaxis antibiótica y vacunación), disminuyendo su morbilidad y mortalidad.

Actualmente el problema es mundial y, difundido por migraciones desde sus áreas nativas, es ya endémico en Europa, América del Norte y del Sur y Australia, representando uno de los mayores problemas de morbimortalidad en salud pública, de gran carga económica si no se establecen programas de detección precoz, seguimiento y tratamiento. Es, por tanto, vital que los organismos de salud pública internacionales y los gobiernos de los países más afectados estén alertas ante la futura extensión del problema y desarrollen programas para su manejo y control.

Desde el año 2000, España ha presentado una de las mayores tasas de inmigración del mundo (tres o cuatro veces mayor que la tasa media de EE UU): según el censo de 2008, el 11,3% de los residentes en España son extranjeros. La población extranjera tiende a concentrarse en las zonas de mayor dinamismo económico, como Madrid y su área de influencia, el arco mediterráneo y las islas, si bien el 44,81% de todos los inmigrantes censados en España se reparten entre Madrid, Barcelona y Alicante, siendo en sus dos terceras partes latinoamericanos y africanos (incluidos magrebíes), predominando los primeros en Madrid y los segundos en Cataluña. Además, en 2005 se registraron en España 69.933 nacidos de madre extranjera, que suponen un 15,01% del total de nacimientos (13,7% en 2004). Por comunidades autónomas, las mayores cifras se dan en Andalucía (8,25%, predominando madres marroquíes), Cataluña (20,94%, sobre todo madres marroquíes), Madrid (21,05%, con más madres ecua-

torianas) y la Comunidad Valenciana (17,46%, predominio de madres marroquíes), de forma que en Madrid y Cataluña uno de cada cinco nacimientos fue de madre extranjera (uno de cada cuatro nacimientos en Baleares); en Murcia, el 20,12% de nacidos fue de madre extranjera, y el 22,84% en La Rioja.

Esta nueva población no sólo aporta su trabajo, sino también su genética, su herencia (incluida la patológica) y sus costumbres. Los niños inmigrantes, una vez en nuestro país, a menudo continúan en una situación precaria, volviendo con frecuencia a su país de origen para largos periodos, siendo frecuente que sus familias tengan residencia inestable y cambiante que a veces no puede garantizar la continuidad de los cuidados, a menudo sus padres cumplen horarios laborales extensos y condiciones muy estresantes. Son grupos poblacionales reticentes y desconfiados de los mecanismos sociales del país que los acoge.

Todos estos cambios étnicos pueden propiciar el desarrollo de una gran heterogeneidad de patologías y lesiones moleculares de la hemoglobina, apareciendo variantes estructurales en poblaciones sin ellas o cuya frecuencia era muy baja antes de la inmigración transcontinental.

Desde hace varios años se han generalizado los programas de cribado neonatal universal de hemoglobinopatías en diferentes países como Reino Unido, Francia, Bélgica y múltiples estados de América, entre otros, que han demostrado su coste-efectividad en el diagnóstico y prevención de la EF y sus complicaciones, mejorando la calidad de vida de los afectados. En el Reino Unido, se ha recomendado desde 1993 el cribado neonatal no selectivo o universal en áreas donde las minorías étnicas de riesgo exceden el 15%, y más recientemente donde la prevalencia de EF es $\geq 0,5\%$, sin olvidar que el procedimiento permite identificar otras variantes de hemoglobina de baja prevalencia, pero con importante repercusión clínica. Los estudios de prevalencia de las hemoglobinopatías en nuestro país concluyen en la necesidad de estos programas. Según datos del Programa de Prevención de Minusvalías en Recién Nacidos de la Comunidad de Madrid (CAM), que incluye desde mayo de 2003 el *screening* universal de hemoglobinopatías, se viene apreciando un aumento progresivo de la incidencia de hemoglobinopatías en la CAM (prevalencia de hemoglobinopatía en 2005 de 6,17‰), sin duda por el aumento de inmigración desde países de riesgo recibida en los últimos años, en especial latinoamericanos y africanos.

La situación descrita plantea la necesidad acuciante de desarrollar modelos de cuidados apropiados al manejo de la EF, desde hace tiempo en curso en otros países. Además, los recientes avances en el manejo de la enfermedad (tratamiento con hidroxiurea, manejo de complicaciones de riesgo vital como accidentes cerebrovasculares y síndrome torácico agudo, trasplante de progenitores hematopoyéticos, programas transfusionales y de tratamiento quelante) mejoran la calidad de vida y prolongan la supervivencia media de los pacientes, por lo que desde el Grupo de Eritropatología de la AEHH nos hemos propuesto facilitar esta labor al hematólogo que ha de atender a estos pacientes con esta GUÍA CLÍNICA DE MANEJO DE LA ENFERMEDAD FALCIFORME, en la que se desglosa el manejo de los principales síndromes

clínicos, así como aspectos menos familiares pero de gran trascendencia en la atención sanitaria de los pacientes.

Este proyecto ha sido elaborado a propuesta de la Dra. Ana Villegas, presidenta del Grupo de Eritropatología de la AEHH, y presentado y aprobado en las reuniones del Grupo de 2007 y 2008, siempre informando de su contenido y evolución, con la intención de que los interesados en los diferentes temas colaborasen en la elaboración de la guía, y aspirando a que la participación fuera lo más plural posible dentro del ámbito español, objetivo que razonablemente se ha logrado.

Se trata de una guía clínica multidisciplinar, en la que hemos contado con profesionales de las áreas de conocimiento de los diversos temas tratados, como especialidades médicas, oftalmología, traumatología y cirugía ortopédica, microbiología, medicina de familia, pediatría y psicología clínica. Es lógica, beneficiosa y enriquecedora su participación.

Dado que la idea inicial fue que esta guía clínica quedase disponible en la página web de la AEHH para ser consultada por el profesional ante el paciente falciforme a tiempo real en cualquier punto de España, se ha procurado que el desarrollo del temario tenga un enfoque práctico, que incluya lo que le diríamos al compañero preocupado que nos pide ayuda porque conocemos el manejo del problema.

Sólo me resta agradecer a todos los autores su desinteresada colaboración y su esfuerzo, como puede apreciarse en sus magníficos trabajos, que todos aceptaron con entusiasmo realizar, comprendiendo la trascendencia del problema. El mérito es de todos y cada uno de ellos. Muchas gracias también a la Dra. Ana Villegas por impulsar este proyecto y por gestionar su difusión.

Confiamos en que esta guía les sea útil. Si es así, habremos logrado nuestro propósito.

María Pilar Ricard Andrés

Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Madrid)

Sumario

Bloque I. Salud general

Salud general infantil 3

Áurea Cervera Bravo

Salud general de adolescentes y transiciones 13

Elena Cela de Julián

Cuidados de la salud del adulto con enfermedad falciforme.
Educación sanitaria. Papel de la atención primaria 17

Miguel Ángel Abreu Galán

Aspectos psicosociales 27

Javier Barbero Gutiérrez

La enfermedad de células falciformes.
Información para los pacientes y familiares 37

Juan Antonio Muñoz, María Pilar Ricard

Portadores de rasgo falciforme (hemoglobina S).
Información para los portadores y familiares 43

Juan Antonio Muñoz, María Pilar Ricard

Enfermedad falciforme. Información para los servicios de urgencias ... 47

Juan Antonio Muñoz Muñoz

Bloque II. Manejo de las complicaciones agudas

Dolor y crisis vasooclusivas 51

Ángel F. Remacha Sevilla

Dolor abdominal. Síndrome del cuadrante abdominal superior.
Secuestro esplénico 59

Fernando Ataulfo González Fernández

Fiebre. Infección. Osteomielitis	63
Esther Plensa i Alberca, Laia López i Viaplana	
Anemia transitoria. Crisis aplásicas	67
Guillermo Martín Núñez	
Accidente vascular cerebral agudo y problemas neurológicos agudos ..	75
Llorenç Font Ferré, Enric Contreras Barbeta, Virginia Callao Molina, Laia Ramiro Infante, José García-Arroba Peinado	
Síndrome torácico agudo y complicaciones pulmonares agudas de la enfermedad falciforme	81
José Ángel Hernández Rivas, Cecilia Heras Benito, Sara Nistal Gil, Juan Carlos López Aguilar	
Priapismo	87
Ana Belén Santos Montero	
Crisis hiperhemolíticas	91
José Manuel Vagace Valero	

Bloque III. Manejo de las complicaciones crónicas

Hallazgos oculares en la enfermedad falciforme	101
Julio Yangüela Rodilla, Loreto Illanas	
Afectación cardiovascular en la enfermedad falciforme	107
Pilar Martínez Barranco, Elena Batlle López	
Manifestaciones hepatobiliares de la enfermedad falciforme	117
Montserrat López Rubio, Inmaculada Beceiro	
Afectación renal	127
María Pilar Ricard Andrés, Katia López Revuelta	
Afectación ósea y articular. Necrosis avascular ósea. Úlceras en piernas	147
Montserrat López Rubio, Miguel Ángel Plasencia	
Afectación pulmonar	155
José Ángel Hernández Rivas, Ana Iglesias Pérez, Magdalena Ruiz Zamorano	

Bloque IV. Temas concretos

Vacunas	161
Laura Molina, Alberto Delgado-Iribarren	
Embarazo y hemoglobinopatía S	169
Ángel F. Remacha Sevilla, Carmen Canals Surís	
Manejo perioperatorio de la enfermedad falciforme	173
Manuel Muñoz Gómez, José Antonio García Erce	
Tratamiento transfusional en la enfermedad falciforme	189
María José García Bueno	
Sobrecarga de hierro y quelación	199
Beatriz Arrizabalaga Amuchastegui	
Inducción de la producción de HbF. Hidroxiurea	205
María Pilar Ricard Andrés	
Trasplante de progenitores hematopoyéticos	225
Cristina Díaz de Heredia	
Otras terapias	231
Juncal Pardo de Torres, Jorge Sánchez-Calero Guilarte	
Enfermedad tromboembólica y enfermedad falciforme	239
Karmele Arribalzaga Juaristi	

I. Salud general

1. Salud general infantil

Áurea Cervera Bravo

Hospital Universitario de Móstoles (Madrid)

2. Salud general de adolescentes y transiciones

Elena Cela de Julián

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

3. Cuidados de la salud del adulto con enfermedad falciforme. Educación sanitaria. Papel de la atención primaria

Miguel Ángel Abreu Galán

Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Madrid)

4. Aspectos psicosociales

Javier Barbero Gutiérrez

Hospital Universitario La Paz. Madrid

5. La enfermedad de células falciformes. Información sanitaria para los pacientes y familiares

Juan Antonio Muñoz⁽¹⁾, María Pilar Ricard⁽²⁾

⁽¹⁾Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

⁽²⁾Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Madrid)

6. Portadores de rasgo falciforme (hemoglobina S). Información para los portadores y familiares

Juan Antonio Muñoz⁽¹⁾, María Pilar Ricard⁽²⁾

⁽¹⁾Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

⁽²⁾Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Madrid)

7. Enfermedad falciforme. Información para los servicios de urgencias

Juan Antonio Muñoz Muñoz

Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

Salud general infantil

Áurea Cervera Bravo

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Móstoles (Madrid)

DIAGNÓSTICO

Cribado neonatal

Es recomendable su realización universal, sobre todo en regiones con un alto índice de inmigración. El cribado universal es más rentable cuanto mayor es el número de muestras al año, especialmente si se aprovecha la muestra recogida para el cribado de otras enfermedades (hipotiroidismo, fenilcetonuria, etc.) y evita la pérdida de pacientes afectos, como se está haciendo en la Comunidad de Madrid (CAM). El número de pacientes con variante anormal de hemoglobina en los primeros tres años de implantación de este programa en la CAM ha sido de 5,59/1.000, y 1/6.000 tenían enfermedad falciforme (EF)⁽¹⁾. El diagnóstico neonatal permite instaurar de forma precoz el tratamiento profiláctico de infecciones (vacunas, penicilina), disminuyendo la morbilidad^(2,3), así como educar sobre la enfermedad.

Diagnóstico posterior

Si no se ha realizado cribado neonatal, es recomendable realizar electroforesis de hemoglobinas en poblaciones de riesgo (personas de origen africano –magrebíes y subsaharianos–, centro y suramericanos, indios y de Oriente Medio).

ENTREVISTA Y EDUCACIÓN FAMILIAR^(4,5)

Las primeras entrevistas en las que se comunica el diagnóstico son fundamentales para concienciar sobre la gravedad de la enfermedad y la importancia de realizar controles periódicos en los que el niño está aparentemente asintomático (el concepto de “prevención” no se entiende en la cultura africana), ya que mejorarán la gravedad y frecuencia de las complicaciones agudas. También es importante comunicarles que sus hijos deben ser educados como niños normales, sin sobreprotegerles, ya que en general la mayor parte del tiempo de sus vidas no están enfermos⁽⁴⁾. La información sobre la enfermedad debe darse de forma progresiva, en cada control de salud, preguntando sobre lo que se ha entendido, y permitiendo que expresen sus dudas. En la primera consulta se debe reforzar la información con un folleto escrito. Ha sido cons-

tituida legalmente la **Asociación de Pacientes Talasémicos y con Hemoglobinopatías de España**, con el apoyo del Grupo Español de Eritropatología de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia.

Importancia de los controles periódicos

Permiten realizar lo siguiente:

- Educación sobre la enfermedad.
- Administración de vacunas.
- Detección precoz de problemas.
- Control del tratamiento.
- Control del desarrollo y el crecimiento.
- Situación clínica y analítica en condiciones basales.
- Detección de problemas sociales (es una población de riesgo en la que, a los problemas de la enfermedad, se suman todos los de la inmigración).

Es necesario el manejo multidisciplinario, en coordinación con atención primaria, salud mental, asistencia social e incluso el colegio.

Educación sobre la enfermedad

■ Inicialmente, informar sobre **bases de genética y fisiopatología de la enfermedad**. Posibilidad de realizar diagnóstico prenatal.

■ **Prevención de factores desencadenantes de crisis:**

- Ingesta adecuada de líquidos.
- Evitar condiciones extremas de temperatura (especialmente el frío).
- Evitar el ejercicio extremo, aunque es recomendable un ejercicio regular, parar al primer signo de fatiga y beber durante el mismo.
- Evitar infecciones (vacunas, profilaxis con penicilina), evitar los reptiles como animales domésticos, por el riesgo de salmonelosis.
- Viajes: no viajar en aviones no presurizados a grandes alturas, beber líquidos y moverse regularmente; evitar subir a alturas superiores a 1.500-2.000 metros.
- Evitar cafeína (café, refrescos de cola) por producir vasoconstricción.
- Evitar el ayuno (la acidosis producida por la cetosis puede desencadenar crisis).

■ **Situaciones por las que deben consultar urgentemente** con valoración hospitalaria:

- Fiebre mayor de 38,5 °C (ver capítulo 3 de la parte II de esta guía).
- Aumento de astenia y/o palidez (súbito desinterés por el medio externo, coloración de labios, lechos ungueales, plantas y palmas).
- Dolor moderado, que no cede con analgesia habitual o grave.
- Síntomas respiratorios (dolor torácico, disnea).
- Aumento importante del tamaño del bazo (enseñar a palparlo).

- Distensión y dolor abdominal.
- Síntomas o signos neurológicos, aunque sean transitorios (debilidad en un lado del cuerpo, cambios bruscos en el habla, cefalea que no cede con analgesia...).
- Priapismo de más de tres horas de evolución.

Insistir en la relación fiebre alta-infección grave, pues aún hoy sigue siendo ésta una causa importante de mortalidad durante la infancia.

■ **Consejos sobre la nutrición:** promover la lactancia materna. Dieta variada y completa, con verduras y frutas (vitamina C, ácido fólico) e hipercalórica, para compensar el gasto energético producido por la sobrecarga cardíaca y el incremento de la hematopoyesis.

Es importante reforzar la información en cada visita, centrándose en los problemas específicos de cada edad (ver sección de seguimiento y controles de salud).

EXPLORACIÓN FÍSICA

El primer signo suele ser la ictericia, acentuada en los procesos infecciosos o vaso-occlusivos por la profundización de la anemia⁽⁵⁾. Es importante ver la coloración de mucosas, palmas y plantas y lecho ungueal. Cuando la coloración de las palmas no es rosada sino blanquecina, los niveles de Hb suelen estar por debajo de 7 g/dL, y por debajo de 5 g/dL si ni siquiera los pliegues de las manos están coloreados⁽⁶⁾.

Es frecuente el abdomen abombado, hernias umbilicales y hepatomegalia que no tienen significado patológico⁽⁵⁾. La esplenomegalia es frecuente en los primeros años de la vida en los pacientes HbS homocigotos. Posteriormente se produce autoesplenectomía y deja de palpase el bazo, excepto en las formas dobles heterocigotas, en las que puede mantenerse toda la vida. Hay que tener en cuenta que, en los pacientes inmigrantes de origen africano, los homocigotos pueden presentar por encima de los cinco años de edad esplenomegalias llamativas por la contribución de la malaria.

Se suelen escuchar soplos sistólicos funcionales por la anemia. Es importante la toma de tensión arterial; generalmente suelen tenerla más baja que los individuos sanos. Sin embargo, las tensiones más altas (en el rango alto de la normalidad de los sanos) se asocian con mayor riesgo de infartos cerebrales⁽⁷⁾.

Pueden tener maloclusión dental por el sobredesarrollo de los maxilares por la expansión medular, por lo que se aconseja seguimiento odontológico.

Es importante seguir el desarrollo y el crecimiento del niño. El desarrollo puberal está retrasado, aunque la talla final suele llegar a ser normal⁽⁴⁾.

INMUNIZACIONES

Además de las vacunas normales, de forma específica deben ser vacunados frente a:

- Neumococo (vacuna conjugada heptavalente y de polisacáridos 23-valente).
- *Haemophilus influenzae*.

- Meningococo.
- Virus de la hepatitis B (VHB).
- Virus de la hepatitis A (VHA).
- Antigripal/anual (ver capítulo 1 de la parte IV de esta guía).

La mayoría de las vacunas ya están incluidas en el calendario universal (aunque hay diferencias por comunidades autónomas), a excepción de la vacuna antineumocócica 23-valente, la del VHA y la antigripal.

TRATAMIENTO

Basal

- Penicilina V de forma continuada a partir de los dos meses: 125 mg/12 horas hasta los tres años y posteriormente: 250 mg/12 horas (Benoral® suspensión: 50.000 unidades/mL; 125 mg = 200.000 unidades. Penilevel® sobres de 250 mg). Suspender a los cinco años salvo si esplenectomía o enfermedad invasiva previa por neumococo.
- Alérgicos: eritromicina: 20 mg/kg dividido en dos dosis/día.
- No olvidar ácido fólico (Acfol®):
 - A partir de los doce meses: 5 mg dos veces por semana.
 - A los seis años: subir a 5 mg tres veces por semana.
 - Adolescentes: 5 mg/día.

Profilaxis frente a la malaria

El paludismo por *Plasmodium falciparum* en las personas con drepanocitosis puede producir un aumento de la mortalidad y morbilidad de su enfermedad. Se ha demostrado la eficacia de la profilaxis continuada en países con endemia de paludismo, incluso en regiones de resistencia a la cloroquina⁽⁸⁾. Por tanto, en todo paciente que vaya a residir durante un periodo prolongado en su país de origen con endemia de malaria, o vaya a ir de viaje, se debe instaurar profilaxis frente al paludismo, con las siguientes opciones:

- Atovucona 250 mg-proguanil 100 mg (Malarone® comprimidos 250/100 mg; comprimidos 25/62,5 mg):
 - 11-20 kg de peso : ¼ comprimido/día.
 - 20-30 kg de peso: ½ comprimido/día.
 - 30-40 kg de peso: ¾ comprimido/día.
 - > 40 kg de peso: 1 comprimido/día.

Comenzar uno o dos días antes del viaje y mantener hasta una semana después de haber regresado.

- Mefloquina 250 mg (Lariam® comprimidos 250 mg):
 - 5-10 kg de peso: 1/8 comprimido/semana.

- 10-20 kg de peso: ¼ comprimido/semana.
- 20-30 kg de peso: ½ comprimido/semana.
- 30-45 kg de peso: ¾ comprimido/semana.
- > 45 kg de peso: 1 comprimido/semana.

Comenzar una semana antes del viaje y mantener hasta cuatro semanas después de la vuelta.

- Cloroquina-proguanil (especialmente indicado para la profilaxis crónica).
 - Cloroquina (Resochin® comprimidos 150 mg base): 5 mg/kg/base/semana.
 - Proguanil (Paludrine® comprimidos 100 mg): 3 mg/kg/base/día.

Comenzar una semana antes del viaje y completar hasta cuatro semanas después de la vuelta.

Problemas agudos. Tratamiento domiciliario

- Tratamiento domiciliario del dolor (ver capítulo 2 de la parte II de esta guía):
 - Ibuprofeno: 5-10 mg/kg/dosis/6 horas. Se puede alternar con paracetamol 10-15 mg/kg/día repartido en cuatro dosis.
 - Si precisa: codeína 1 mg/kg/dosis/6 horas.
 - Si no cede o se acompaña de fiebre > 38,5 °C: acudir a centro hospitalario.
- Fiebre: no administrar antipiréticos ante el primer signo de fiebre. Es erróneo considerar que sólo se debe consultar si la fiebre reaparece o persiste tras el tratamiento antitérmico⁽⁴⁾.

SEGUIMIENTO. CONTROLES DE SALUD^(4,5)

Periodo de lactancia (desde el nacimiento a los 12 meses)

- Controles cada 2-4 meses, coincidiendo con vacunas.
- Explicar reconocimiento y manejo de la dactilitis.
- Signos clínicos de alarma (astenia o palidez súbita, síntomas respiratorios, fiebre).
- Enseñar a palpar el bazo.
- Comenzar profilaxis de penicilina V a los 2-3 meses de edad: 125 mg/12 horas.
- Comenzar programa de inmunizaciones (específicas: frente al neumococo –vacuna conjugada heptavalente–, *Haemophilus influenzae* y meningococo; VHB. Ver capítulo 1 de la parte IV de esta guía). La mayoría están incluidas en la vacunación universal, aunque hay pequeñas variaciones por comunidades autónomas.
- Analítica:
 - Hemograma básico, reticulocitos, HbF.
 - Fenotipo eritrocitario antes de la primera transfusión (ver capítulo 4 de la parte IV de esta guía).
 - En la primera analítica, valorar la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Periodo de 12 meses-5 años de edad

- Controles cada 6-12 meses (salvo que su situación clínica precise una evaluación más frecuente).
- Posibles problemas (para revisión y educación familiar):
 - Agudos: crisis de anemia (secuestro esplénico o crisis aplásica), fiebre, dactilitis o dolor en otras localizaciones, síndrome torácico agudo (STA), accidente cerebrovascular (ACVA) o isquemia transitoria (TIA).
 - Crónicos: enuresis, apnea del sueño, asma, alteraciones del desarrollo neurológico.
- Controlar el tratamiento: subir dosis de penicilina V a los tres años: 250 mg/12 horas. Alérgicos: eritromicina. No olvidar ácido fólico: 5 mg/2 veces por semana.
- Programa de inmunizaciones:
 - Recuerdos de vacunas frente a neumococo (vacuna conjugada y a partir de los dos años la de polisacáridos, al menos 6-8 semanas después de la última dosis de la conjugada), meningococo y *Haemophilus influenzae*.
 - Vacuna antivariola.
 - Antigripal anual.
 - Antihepatitis A (estas dos últimas y la vacuna antineumocócica de polisacáridos 23-valente no están incluidas en los calendarios universales).
- Exploración física: desarrollo y crecimiento. Ictericia, cardiopulmonar y tensión arterial, tamaño del bazo, neurológica, dentición y oclusión dental.
- Analítica y pruebas de imagen:
 - Hemograma y reticulocitos, HbF, bioquímica (función renal y hepática, orina elemental, patrón férrico) y pulsioximetría en todos los controles.
 - ECG/12 meses.
 - Eco-Doppler transcraneal a partir de los dos años/anual.
 - Resto (radiografía de tórax, óseas, RNM cerebral, espirometrías, etc.) según indicación.
- Valoración por odontólogo.

Periodo de 5-13 años de edad

- Controles cada 6-12 meses (salvo que su situación clínica precise una evaluación más frecuente).
- Posibles problemas (para revisión y educación familiar):
 - Agudos: fiebre, dolor por crisis vasooclusiva (miembros, espalda, lumbares, abdominales o tórax), secuestro esplénico (sólo en pacientes con HbSC o S/ β^+ -talasemia), crisis aplásica, síndrome torácico agudo, ACVA y TIA. En varones: priapismo.
 - Crónicos: enuresis, necrosis avascular de fémur o húmero, hipertensión pulmonar (HTP), asma, apnea del sueño, alteraciones del desarrollo neurológico o rendimiento escolar, problemas oftalmológicos.

- Controlar el tratamiento:
 - Mantener el tratamiento con penicilina en los pacientes que hayan sufrido enfermedad neumocócica invasora. En los demás, suspenderlo a los cinco años: no está claramente demostrada su utilidad a partir de esa edad, y podría aumentar el estado de portador resistente.
 - Ácido fólico: 5 mg tres veces por semana y en adolescentes 5 mg/día.
 - Programa de inmunizaciones: vacuna antigripal anual y recuerdo de la vacuna anti-neumocócica de polisacáridos a los 3-5 años de la dosis anterior.
 - Promover actividad física, participación en deportes (pero evitando la fatiga y bebiendo).
 - Exploración física: desarrollo y crecimiento, incluido el puberal. Valoración de ictericia, cardiopulmonar y de tensión arterial, hepatoesplenomegalia, neurológica, aparato locomotor, marcha. No olvidar dentición y oclusión dental.
 - Analítica y pruebas de imagen:
 - Hemograma y reticulocitos, HbF, bioquímica (función renal completa con microalbuminuria y proteinuria, orina elemental, función hepática, patrón férrico) y pulsioximetría en todos los controles.
 - ECG/12 meses.
 - Eco-Doppler transcraneal/anual y hasta los 16 años⁽⁹⁾.
 - Ecografía abdominal (colecistitis, etc.)/12-24 meses.
 - Rx de caderas: a partir de los diez años/anual⁽⁹⁾.
 - Resto (radiografía de tórax y huesos, RNM cerebral, espirometrías, etc.) según indicación.
 - *Screening* oftalmológico para descartar retinopatía proliferativa, a partir de los diez años (especialmente si HbSC).
 - Si se dispone de ello: test neurocognitivos (detección de infartos silentes).
 - Valoración por odontólogo.
- La **Tabla 1** resume estas recomendaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cella de Julián E, Dulín Iñiguez E, Guerrero Soler M, et al. Evaluación en el tercer año de implantación del cribado neonatal universal de anemia falciforme en la Comunidad de Madrid. *An Pediatr (Barc)* 2007; 66: 382-6.
2. Gaston MH, Verter JI, Woods G, et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1986; 314: 1593-9.
3. Davies EG, Hirst, C, Lotttemberg R, et al. Pneumococcal vaccines for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004. Issue 1. Art. No.: CD003885.DOI: 10.1002/14651858.pub2.
4. National Heart, Lung, and Blood Institute. Management and therapy of sickle cell disease. 4.ª edición. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2002.
5. American Academy of Pediatrics. Section on Hematology/Oncology and Committee on Genetics. Health supervision for children with sickle cell disease. *Pediatrics* 2002; 109: 526-35.

Tabla 1. Recomendaciones de controles de salud, exploraciones y tratamiento por grupos de edad^(4,5,8)

Edad	Visitas	Análítica	Medicación	Vacunas	Cribados
RN-12 m	2-3 m	■ Hemograma retics. ■ Electr. Hb* ■ G6PDH† ■ Fenotipo eritr.‡	■ Penicilina V 125 mg/12 h (comenzar 2-3 m)**	■ Antineumocócica conjug. heptavalente: 2,4,6 m ■ Antimeningocócica: 2,4 m ■ Anti- <i>H. influenzae</i> B: 2,4,6 m	
1-5 años	6-12 m	■ Hemograma retics. ■ HbF ■ Bioquímica (FR, FH) ■ Patrón férrico	■ Subir penicilina V 250 mg/12 h a los 3 años ■ Ácido fólico 5 mg/2 veces/semana	■ Antineumocócica heptav. recuerdo (12-16 m) ■ 23-valente: 2 años ■ Antimeningocócica: recuerdo (12-16 m) ■ Anti- <i>H. influenzae</i> B: recuerdo (15-18 m) ■ Anti-VHA: 12, 18 m ■ Antigripal anual	■ EDT a partir de 2 años/anual ■ Pulsioximetría/visita ■ Odontólogo
5-13 años	6-12 m	■ Hemograma retics. ■ HbF ■ Bioquímica (FR, FH) ■ Patrón férrico	■ Retirar penicilina (salvo si infección invasiva previa por neumococo o esplenectomía) ■ Ácido fólico 5 mg/3 veces/semana	■ Antineumocócica 23-valente: recuerdo (5-7 años) ■ Antigripal anual	■ EDT anual/hasta los 16 años ■ Pulsioximetría/visita ■ ECG/ecocardio/1-2 años (anual >10 a) ■ Examen retiniano/anual a partir de 8 a ■ Rx de cadera/anual a partir de los 10 a ■ Odontólogo

*En la primera visita y repetir al año de vida. †En la primera visita. ‡Antes de la primera transfusión.

**Es contraindicado su empleo en enfermedad falciforme por HbS-beta + talasemia o HbSC^(4,5).

G6PDH: glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

FR: función renal (aclaramiento de creatinina o filtrado estimado por talla, función tubular –índices de excreción de Na y K–, reabsorción tubular de P, uricosuria, calciuria, orina elemental, microalbuminuria, proteinuria).

FH: función hepática (GOT, GPT, bilirrubina total y directa, fosfatasa alcalina, GGT, proteínas totales y albúmina).

EDT: eco-Doppler transcraneal. ECG: electrocardiograma.

6. **Montalembert M.** Prise en charge des enfants drépanocytaires: un travail d'équipe. Arch Pédiatr 2002; 9: 1195-201.
7. **Pegelow CH, Colangelo L, Steinberg M, et al.** Natural history of blood pressure in sickle cell disease: its impact on morbidity and mortality. Am J Med 1997; 102: 171-7.
8. **Oniyangi O, Omari AAA.** Malaria chemoprophylaxis in sickle cell disease. Cochrane Database Syst Rev 2006, Issue 4. Art. No.:CD003489. DOI 10.1002/14651858. CD003489. pub2
9. **Driscoll MC.** Sickle cell disease. Pediatr Rev 2007; 28: 259-68.

Salud general de adolescentes y transiciones

Elena Cela de Julián

Sección de Oncohematología Pediátrica.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

La atención del adolescente con enfermedad falciforme (EF) requiere un conocimiento adecuado de su desarrollo, de su forma de enfermar y la valoración de los recursos terapéuticos de los que se dispone.

El adolescente puede tener dificultades para acceder a los servicios de atención a la salud, y a su enfermedad de base se añaden problemas de salud integral: dificultades adaptativas, alteraciones en la salud mental, dificultades escolares, consumo de tóxicos, enfermedades de transmisión sexual, etc.

El seguimiento de los adolescentes con EF está frecuentemente fragmentado en distintas subespecialidades, que pueden estar lejos de su domicilio y en distintas instalaciones. Por ello, el hematólogo que atiende al adolescente debe coordinar la atención de todo el personal sanitario, estar formado en una correcta entrevista clínica, primero en solitario y después en conjunto con la familia, y basarse en el respeto por su autonomía. Por encima de los 14 años, la presunción inicial debe ser la capacidad del menor para decidir sobre su enfermedad, y entre los 12 y 14 años se debe valorar individualmente cada caso. Es recomendable transmitir al adolescente toda la información necesaria sobre su patología de manera progresiva e incorporarle a programas de educación sanitaria. Cuando existan conflictos por diferencias de pareceres entre el adolescente y los padres, se debe solicitar asesoramiento del comité de ética del centro.

El deseo natural de ser más independientes puede reconducirse para que acepten el probable cambio de lugar y personal sanitario que va a atenderle en la edad adulta, y reforzar que la continuidad en el cuidado minimizará la morbilidad y mortalidad. La relación entre departamentos pediátricos y de adultos es fundamental.

DIFICULTADES EN LA TRANSICIÓN

La relación entre los jóvenes afectados de EF y el entorno sanitario pediátrico que les ha atendido en sus primeros años de vida es muy familiar y estrecha. Con su dinámica de ambivalencias y dualidades, el adolescente puede negar su enfermedad y ser reticente a acudir a unas nuevas instalaciones de hematología de adultos. Por un

lado, reclama más independencia, pero por otro no es capaz de responsabilizarse de tomar las medicaciones y acudir a las citas. Como pueden sentirse sanos y con ansia de igualarse a la vida de sus pares, es frecuente que rechacen revisiones rutinarias para oftalmología, revisiones dentales, cardiovasculares, etc.

Necesitan que se señalen en las entrevistas médicas y en charlas de educación para la salud aspectos sobre el diagnóstico, consejo genético, anticoncepción, sobre todo si toman hidroxiurea (HU), posibles retrasos en la pubertad, priapismo y prevención de consumo de tóxicos y enfermedades de transmisión sexual.

HALLAZGOS CLÍNICOS

- **Independencia:** los pacientes deben ser animados para que desarrollen una alta independencia basándose en una evaluación realista de sus limitaciones. Deben participar en las decisiones sobre las alternativas de tratamiento, fortalecer su autoestima y pactar algunos límites ante comportamientos peligrosos. La manera en la que el paciente se enfrenta a la enfermedad predice significativamente la integración del adolescente en las actividades diarias y las visitas a los servicios de urgencias. Si tiene una adaptación “pasiva” a los problemas o “pensamientos negativos”, tenderá a buscar más frecuentemente los recursos sanitarios urgentes ante pequeñas dificultades y se integrará menos en las actividades domésticas y escolares. Además, como es un tiempo de transiciones, hay una intensa actividad psíquica evolutiva y se dan cambios en las emociones y en las actitudes. La adaptación de los padres a la enfermedad también puede afectar a la actividad de los hijos enfermos, por lo que es recomendable incluirlos en programas de afrontamiento de la enfermedad y de separación de su hijo.
- **Relación con los coetáneos:** el aislamiento social es frecuente por las frecuentes consultas médicas, hospitalizaciones o restricciones paternas.
- **Absentismo escolar o laboral:** se calcula en un 30% del tiempo, y puede condicionar dificultades de aprendizaje, la vocación futura, la actividad física o la aportación económica si ya trabaja.
- **Apariencia física:** el posible retraso en la pubertad u otros condicionantes físicos (ictericia, palidez, limitaciones en la actividad física, secuelas motoras, cicatrices posquirúrgicas, etc.) cobran especial importancia en la adolescencia. Para “probar” a sus pares que son normales, pueden iniciar la actividad sexual antes de estar emocionalmente preparados.
- **Miedo a la enfermedad grave y a la muerte:** algunos adolescentes han conocido a pacientes con la misma enfermedad que han tenido complicaciones graves o que incluso han fallecido.

IMPLANTACIÓN DE LA TRANSICIÓN A ADULTOS

- **Evaluación de la situación:** debe propiciarse la creación de un grupo de transición que incluya médicos, enfermeras, trabajadores sociales y psicólogos tanto de

departamentos pediátricos como de adultos. Las historias clínicas escritas no suelen tener todos los detalles sobre el paciente, por lo que las reuniones de grupo ayudan a completar varios aspectos. Los pediatras dedicados a la hematología suelen encargarse del cuidado global del niño, coordinando vacunaciones, complicaciones hematológicas, revisiones del desarrollo y cualquier otro problema que se presente. Los hematólogos de adultos suelen ser más especialistas consultores; pero en el caso de la EF, los jóvenes se sienten sanos y no acuden a sus médicos de atención primaria para medidas preventivas, por los que los hematólogos se convierten en la vía de acceso a los sistemas de salud.

La edad cronológica no debiera automáticamente conducir a la transición a adultos, sino que la guía ideal sería la edad de desarrollo mental, aunque esto suele estar rígidamente determinado administrativamente en los distintos sistemas sanitarios (de 16 a 21 años). Así, por ejemplo, un retraso en el desarrollo neurocognitivo por lesión cerebrovascular o un episodio grave de cualquier tipo harían recomendable retrasar la transición.

- **Preparación:** el personal sanitario debe tener un protocolo de transición preparado con antelación. La idea debe plantearse antes de la pubertad, y fijar una fecha que conozca el adolescente aproximadamente un año antes, ofreciendo material escrito y dando tiempo para plantear dudas. Para los padres, la transición significa pérdida de control en el cuidado de su hijo, y a menudo son reticentes a perder esta responsabilidad. La seguridad de que los pediatras y hematólogos seguirán en contacto aliviará sus miedos, y debe reforzarse la idea de que el paso a adultos es algo muy positivo, que se ha llegado a una meta y que, por tanto, deben estar de enhorabuena. Una de las maneras más eficaces de facilitar el proceso es la organización de reuniones con grupos de adultos jóvenes que ya han pasado por dicha transición.
- **Transferencia:** el pediatra debe presentar al paciente al grupo de hematólogos de adultos en las instalaciones de pediatría si es posible. En la primera cita en la unidad de adultos, un miembro del equipo debe presentar al paciente al personal, y enseñarle las instalaciones, por supuesto fuera de un episodio agudo. Es conveniente asegurar que el paciente no pierde la primera cita con los hematólogos y revisar los problemas que pudieran haber motivado no acudir a la misma. Los adultos jóvenes suelen perder las citas con los especialistas encargados de la prevención de las complicaciones de la EF, por lo que debe recogerse en cada revisión si lo están haciendo correctamente.

PROPUESTAS DE CUIDADOS

- Ser flexible en la edad en la que se realiza la transferencia a las unidades de adultos, teniendo en cuenta la edad mental de desarrollo. Debe empezar a hablarse de ello a los 12 años, y así quedara interiorizado como una cuestión que llegará en un futuro.
- Contar con el adolescente para decidir cuándo y a quién se le va a transferir.

- Informarle sobre grupos, asociaciones y páginas web sobre la enfermedad.
- Educación sanitaria sobre cómo evitar situaciones que exacerben los síntomas, cómo controlar los mismos, desarrollo de habilidades para minimizar los efectos diarios de su enfermedad...
- Fomentar su independencia de acuerdo a sus limitaciones.
- Indicar a los padres que mantengan un adecuado balance entre una supervisión suficiente y una excesiva sobreprotección. Deben aceptar logros en la autonomía de sus hijos, aunque perciban algunas conductas como potencialmente peligrosas.
- Preguntar sobre las relaciones sociales y asegurar el mantenimiento de las amistades.
- Contactar con profesorado para la integración en el programa escolar. Los padres deben tener unas expectativas académicas realistas de sus hijos.
- Informar antes de que se presente, de que es posible un retraso en la pubertad.
- Informar sobre enfermedades de transmisión sexual, embarazo, fertilidad, consejo genético, contracepción, prevención de abusos sexuales.
- Asegurar entendimiento en el propio adolescente, y no sólo por parte de sus padres, de medidas para controlar el dolor, ya sea agudo o crónico.
- Comentar acerca de episodios graves o incluso mortales cuando sea apropiado.

BIBLIOGRAFÍA

- Castellano G, Hidalgo M, Redondo AM.** Medicina de la adolescencia. Atención integral. Madrid: Ergón; 2004.
- National Institutes of Health.** Publication 02-2117. The management of sickle cell disease. 2002.
- Pinzon J, Harvey J.** Care of adolescents with chronic conditions. Adolescent Health Committee. Canadian Pediatric Society. Pediatrics Child Health 2006; 11 (1): 43-8.
- Telfair J, Myers J, Drezner S.** Transfer as a component fo the transition of adolescents with sickle cell disease to adult care. J Adolesc Health 1994; 15: 558-65.

Cuidados de la salud del adulto con enfermedad falciforme.

Educación sanitaria.

Papel de la atención primaria

Miguel Ángel Abreu Galán

Medicina de Familia. Área de Urgencias.

Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Madrid)

INTRODUCCIÓN

En apenas una generación, la supervivencia de los pacientes con enfermedad falciforme (EF) en los países desarrollados ha pasado de 14 a 50 años. Más del 90% de los pacientes, con independencia de su fenotipo, vivirá más de 20 años, y un número significativo de ellos pasará de los 50⁽¹⁾.

Los hechos determinantes de este aumento de la supervivencia han sido las medidas adoptadas desde la infancia más temprana: la prevención y el tratamiento precoz de las infecciones, la profilaxis de los accidentes isquémicos cerebrales, la detección de la hipertensión pulmonar y el control periódico de las funciones renal, hepática y pulmonar.

Esta situación hace necesaria una estrategia de actuaciones encaminadas tanto a la prevención de las complicaciones de la EF como a su tratamiento precoz, y todo ello sin olvidar la importancia de actuar sobre el resto de los problemas de salud propios de las edades medias de la vida, tanto por su propio riesgo como por la posibilidad de que agraven la EF o se vean agravados por ella.

LA SITUACIÓN DE LA ENFERMEDAD FALCIFORME DEL ADULTO EN ESPAÑA

La EF aparece de forma predominante en pacientes de raza negra y de procedencia africana. Según la encuesta de 2007 del Instituto Nacional de Estadística, este colectivo supone un 3,64% del total de los inmigrantes (entre 4,5 y 5 millones en total)⁽²⁾, aunque se estima que la alta tasa de ilegalidad puede aumentar esta cifra hasta el 4,12%⁽³⁾.

La mayoría de los pacientes de origen africano y raza negra con EF en España son niños o adolescentes, hijos de inmigrantes que empezaron a llegar a mediados de la

década de 1980, y ya empezamos a ver adultos jóvenes nacidos en nuestro país. Por esta razón, la mayor parte de las medidas de diagnóstico precoz, prevención de las complicaciones y tratamiento de las mismas ha sido hasta ahora responsabilidad de los pediatras, y casi siempre en el medio hospitalario^(4,5).

La transición entre el modelo pediátrico y el del adulto es un punto especialmente complejo, ya que a las peculiaridades de la propia EF se suman los problemas psicológicos del adolescente y el cambio a un sistema de atención sanitaria muy diferente. El paciente falciforme pasa de ser atendido por pediatras, con participación de hematólogos y otros especialistas de forma puntual, a serlo por un sistema más caracterizado por la atención a demanda que por la actuación sobre medidas preventivas, y en el que el hematólogo corre el riesgo de convertirse en el principal proveedor de atención sanitaria del adulto joven con EF⁽¹⁾.

LOS MÉDICOS DE ATENCIÓN PRIMARIA Y LA ENFERMEDAD FALCIFORME

El incremento de la población adulta afecta de EF plantea un gran reto a la atención primaria, ya que el diagnóstico precoz y el tratamiento de las complicaciones médicas o quirúrgicas de la enfermedad va a estar a cargo de médicos con poca o ninguna experiencia en este tema. Es, pues, esencial que tanto los médicos de atención primaria como los de urgencias y el resto de los especialistas hospitalarios dispongan de guías que les ayuden a afrontar las peculiaridades de los problemas de estos pacientes.

La EF puede manifestarse de una forma muy variada y afectando de forma simultánea o secuencial a varios órganos y sistemas. El médico que atienda a estos pacientes debe tener experiencia en el manejo de problemas hematológicos, dolor, úlceras en los miembros, enfermedades renales, medicina del adolescente, psiquiatría, medicina preventiva y abordaje individual, familiar y comunitario de los problemas que plantea la enfermedad. Esta concepción holística y desarrollada por un solo profesional (y su equipo) es lo que necesitan los pacientes con EF, y es precisamente lo que caracteriza a la atención primaria. Si a esto añadimos la gran cantidad de médicos de familia que trabajan en servicios de urgencias en España, tenemos un excelente punto de partida para organizar la atención a la EF del adulto.

Para abordar de forma sistemática el problema que los pacientes falciformes adultos plantean en atención primaria deberemos ser capaces de responder a una serie de retos.

PRIMER RETO: CONOCER LA ENFERMEDAD FALCIFORME

La EF es una enfermedad emergente en nuestro país, en buena medida debido al flujo inmigratorio. Sin embargo, y a diferencia de lo que ocurre con otras enfermedades

“importadas”, no nos encontramos de repente con un brote de casos, sino que sabemos que en unos pocos años empezaremos a atender adultos jóvenes que han sido diagnosticados, tratados y seguidos por los pediatras.

Esta especial situación nos brinda la oportunidad de anticiparnos al problema mediante su estudio y la creación y difusión entre todos los profesionales implicados de guías y protocolos específicos. El esfuerzo realizado en este sentido por la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia (AEHH) debe coordinarse con las sociedades científicas de pediatría, urgencias y atención primaria para que pueda llegar con la antelación suficiente a todos los médicos que en uno u otro momento tengan que atender a pacientes con EF.

SEGUNDO RETO: LA TRANSICIÓN

Los pacientes con EF en edad pediátrica pasarán a ser controlados en atención primaria al cumplir los 16 años de edad. Muchos de estos pacientes presentan un retraso en la maduración que haría aconsejable retrasar este momento, pero el médico de atención primaria tendrá que asumir tarde o temprano a estos pacientes.

Los pediatras han sido hasta este momento los principales cuidadores del niño con EF, ejerciendo una labor de vigilancia y prevención constante, con un contacto muy personal y cercano con el paciente y con sus padres, y han realizado consultas a otros especialistas cuando lo han considerado oportuno. Además, y a diferencia de lo que ocurre en el caso del adulto, existen unidades pediátricas especializadas en EF.

El sistema de atención al adulto, sin embargo, está más orientado a la demanda por parte del paciente, quedando las medidas preventivas un tanto limitadas y siempre condicionadas a la solicitud y a la responsabilidad individual del enfermo.

Los adolescentes, y más aún sin son inmaduros, están pasando una fase de afirmación de su personalidad que les puede llevar a negar la enfermedad, a desoír los consejos de las figuras paternas, tanto familiares como educativas o sanitarias, y a interrumpir el cuidado de su salud, cuando no a perjudicarla abiertamente mediante conductas tóxicas, adictivas o de riesgo físico desmedido. Si a esto le sumamos un brusco cambio en el marco de su atención sanitaria, que pasa de estar muy regulada a depender de su (buen) criterio e interés, y en un marco completamente diferente y menos protector, es fácil comprender el grave riesgo para la salud presente y futura del paciente con EF en este momento de su vida.

Para poder solucionar este problema, es imperativo que antes de que se produzca la transición haya un periodo en el cual el joven y sus padres sean informados de la situación, de los cambios que van a tener lugar y, sobre todo, que propicie comunicación directa y en grupo de todas las partes implicadas, para conseguir que la línea de cuidados hasta ahora prestada no se interrumpa: se modificará, es cierto, pero ayudará al proceso madurativo y asegurará la tranquilidad de todos los implicados.

Es previsible que en un futuro no muy lejano se creen en España asociaciones de afectados por EF, a imagen de las existentes en otros países. Estas asociaciones

constituyen un apoyo muy valioso en todas las fases de la enfermedad y, sobre todo, en este delicado momento.

TERCER RETO: CUIDAR LA SALUD DEL PACIENTE ADULTO CON ENFERMEDAD FALCIFORME EN ATENCIÓN PRIMARIA

A la hora de enfrentarnos al cuidado del paciente con EF nos encontramos, en primer lugar, con un desconocimiento importante y generalizado de la enfermedad entre los médicos de atención primaria en el momento actual. Este desconocimiento, unido a la sobrecarga asistencial que soportan los centros de salud, puede llevar a un rechazo implícito de este tipo de pacientes, remitiéndoles al hematólogo o a urgencias cada vez que demanden asistencia e interrumpiendo así la continuidad de los cuidados.

La unidades pediátricas de EF podrían asumir a estos pacientes unos años más, pero no para siempre: podrían ser un apoyo en casos muy concretos (complejidad, inmadurez, como puente hasta que atención primaria esté preparada...). Del mismo modo, el papel del hematólogo no puede ampliarse hasta el de cuidador principal del paciente con EF, aunque va a jugar un papel decisivo en muchos aspectos, tanto asistenciales como formativos.

Los cuidados de salud del paciente adulto con EF van enfocados a cuatro aspectos: medidas preventivas generales y particulares, detección precoz de complicaciones, calidad de vida y ajustes familiares y laborales. Las peculiaridades de la atención a los problemas urgentes se desarrollarán en el siguiente apartado, aunque el tratamiento específico de cada uno de ellos se desarrolla en los capítulos correspondientes.

Las recomendaciones en **medidas preventivas** se ajustan en general a las recomendaciones habituales según los grupos de edad: vacunaciones, detección de la HTA, dislipemias, cáncer colorrectal y de mama, depresión, control de los factores de riesgo cardiovascular y consejos sobre tabaquismo y hábitos de vida saludables⁽⁶⁾. Los pacientes con EF presentan cifras tensionales algo más bajas que la población general de su mismo grupo de edad, por lo que hay que prestar atención a las elevaciones tensionales, aunque se mantengan dentro de los límites normales, ya que pueden indicar patología renal subyacente u otros problemas. Es imprescindible realizar pruebas de función renal una vez al año y prestar especial atención incluso a elevaciones discretas de creatinina, que pueden ser la primera indicación del inicio de insuficiencia renal.

Si bien no hay ensayos clínicos que evalúen la seguridad de los anticonceptivos orales, los estudios de series de casos no han demostrado efectos perjudiciales, por lo que se pueden recomendar en ausencia de otros factores de riesgo, junto a los métodos de barrera.

Además, y por las características de la EF, serán necesarias revisiones anuales oftalmológicas, audiométricas y de las funciones hepática y pulmonar.

Respecto a las vacunaciones, deben asegurarse la neumocócica de 23 antígenos, *Haemophilus influenzae* tipo B, meningococo y hepatitis B si no se hubieran administrado con anterioridad, así como revacunaciones anuales contra la gripe y cada cinco años contra el neumococo. Los pacientes transfundidos deben tener realizada serología de virus de la hepatitis C⁽⁷⁾.

La **detección precoz de las complicaciones** de la EF tiene una gran importancia por dos motivos: (i) permite establecer cuanto antes el tratamiento apropiado y (ii) posibilita en muchos casos que este tratamiento se realice eficaz y eficientemente sin tener que acudir a urgencias, lo que redundará en una mejor calidad de vida del paciente y refuerza su confianza en su médico.

La **calidad de vida** de los pacientes con EF se veía afectada principalmente por las complicaciones agudas, pero los tratamientos actuales la han transformado en una enfermedad crónica. La calidad de vida de estos pacientes, globalmente considerada, es mucho menor que la de la población general, y cuando se la compara con otras enfermedades crónicas se sitúa en el mismo nivel que la hemodiálisis crónica. El mal control de los episodios de dolor se apunta como el factor más importante a la hora de determinar la calidad de vida⁽⁸⁾.

Los episodios agudos de dolor o de otras complicaciones plantean en estos pacientes problemas de **absentismo escolar y laboral** durante periodos prolongados que pueden condicionar seriamente su educación y su permanencia en el mercado laboral, con todas las consecuencias que ello supone. El médico de atención primaria debe conocer esta circunstancia e intentar ponerla en conocimiento de educadores y empleadores.

CUARTO RETO: EL PACIENTE CON ENFERMEDAD FALCIFORME EN URGENCIAS

Las visitas a los servicios de urgencias hospitalarios plantean en primer lugar un problema de desconocimiento de la EF por parte del personal sanitario similar al ya mencionado para atención primaria.

El motivo principal de consulta es el dolor, tanto en sí mismo (agudo, crónico o mixto) como formando parte de alguno de los síndromes clásicos que se mencionan a continuación (y que se desarrollan posteriormente en capítulos específicos); pero la saturación habitual de los servicios de urgencias hospitalarios y la prioridad que suele asignarse a otro tipo de patologías puede hacer que la visita a urgencias se convierta en un auténtico calvario para el paciente con EF.

El **dolor agudo** es con mucho el más frecuente en la EF y se caracteriza por un comienzo, súbito, impredecible y sin otra explicación. Por lo general, acuden a urgencias cuando los tratamientos más convencionales han fracasado y prácticamente siempre van a requerir opiáceos para su control, generalmente por vía intravenosa y a dosis más elevadas de las que estamos acostumbrados a administrar, tanto por la intensidad del dolor como por la tolerancia que muchos pacientes con EF desarrollan con el uso

crónico de opiáceos. Es aconsejable evitar la meperidina, ya que su metabolito, la normeperidina, es irritante del sistema nervioso central, tiene una vida media larga y se elimina por vía renal (cuidado si se conoce o sospecha insuficiencia renal).

Los pacientes con EF suelen conocer muy bien su dolor y los fármacos y pautas capaces de aliviarlo, por lo que suelen ser muy demandantes al respecto. Esta demanda puede ser interpretada por parte de un personal sanitario poco habituado a enfrentarse a estos problemas como un intento de exagerar su sintomatología para obtener narcóticos, ya que suelen ser necesarios por las causas antedichas. Un reciente artículo ha demostrado que los pacientes con EF considerados hiperfrecuentadores de los servicios de urgencias hospitalarios presentan más intensidad de dolor y de complicaciones que el resto^(9,10).

La **fiebre** sin foco aparente debe ser evaluada y tratada en el contexto de un paciente funcionalmente asplénico, y de forma rápida y agresiva.

El **dolor óseo agudo** se debe a isquemia en la médula ósea; cuando se asocian necrosis e inflamación, el cuadro puede ser indistinguible de la **osteomielitis** o la **artritis séptica** (fiebre, leucocitosis, síntomas y signos locales...), por lo que es imprescindible apoyarse en el diagnóstico microbiológico y tomar cultivos de sangre, líquido sinovial o subperióstico previos al inicio del tratamiento antibiótico. Además, la necrosis ósea predispone a la colonización bacteriana en caso de diseminación hematógena; los pacientes con EF tienen predisposición a sufrir osteomielitis por *Salmonella*. Una vez llegados al diagnóstico de osteomielitis o artritis, es imperativo el drenaje quirúrgico precoz.

Las **úlceras en las piernas**, cuya etiología precisa se desconoce, suelen ser muy dolorosas y se acompañan con frecuencia de celulitis local reactiva y adenopatías. La respuesta a los tratamientos habituales es irregular y no hay pautas universalmente aceptadas ni siempre eficaces. El reposo con elevación del miembro afecto, el control del dolor y el tratamiento de las complicaciones infecciosas deben iniciarse en urgencias; las medidas de cura y cuidado de las úlceras de otras causas y, eventualmente, los injertos cutáneos se plantearán a medio y largo plazo.

El **síndrome torácico agudo** se define por fiebre, clínica respiratoria (taquipnea, sibilancias o tos) y aparición de un infiltrado en la radiografía de tórax. Una vez descartadas otras posibles causas y obtenidos hemocultivos, se tratará con oxígeno, transfusión y antibióticos, dada la imposibilidad de descartar un origen infeccioso en el ámbito de urgencias.

La **patología aguda del hipocondrio derecho** con fiebre, náuseas, vómitos y dolor abdominal plantea un diagnóstico diferencial en ocasiones difícil. La hemólisis crónica favorece la aparición de cálculos biliares pigmentados, ya desde edades tempranas, y aumenta el riesgo de complicaciones como la colecistitis; su tratamiento es igual que en el resto de los pacientes. Las hepatitis virales siguen en los pacientes con EF un curso similar al del resto de la población, pero con niveles de bilirrubinemia mayores a causa de la hemólisis. La crisis vasooclusiva hepática, o síndrome del cuadrante superior derecho, presenta dolor local, fiebre, ictericia, hepatomegalia

y elevación de GOT y GPT; el tratamiento suele ser sólo de soporte. Por el contrario, el infrecuente secuestro hepático se manifiesta con hepatomegalia, disminución de hemoglobina y hematocrito, gran elevación de bilirrubina y de fosfatasa alcalina y mínima de transaminasas, y obliga a plantearse la exanguinotransfusión.

El **secuestro esplénico** es más frecuente en la infancia, pero puede aparecer también en la edad adulta. Se debe al atrapamiento intraesplénico de los hematíes y se caracteriza por un descenso de al menos 2 g/dL de hemoglobina, aumento de la eritropoyesis (reticulocitosis marcada) y esplenomegalia. El tratamiento consiste en corregir la hipovolemia mediante una transfusión urgente; una vez resuelto el secuestro, los hematíes atrapados son liberados y la hemoglobina aumenta por encima de lo esperado para el volumen transfundido. Las crisis de secuestro esplénico son indicación de esplenectomía reglada.

El **priapismo** se define como una erección mantenida, dolorosa e indeseada, y se considera prolongada si dura más de tres horas; en este caso es necesario consultar de forma inmediata con un urólogo. Inmediatamente se procederá a hidratación intravenosa y alivio del dolor.

El **accidente cerebrovascular agudo** (ACVA) es relativamente frecuente en adultos con EF, y predomina la forma hemorrágica sobre la isquémica. Si bien no se ha determinado cómo se comportan los factores de riesgo vascular en el ACVA de la EF, sí se ha comprobado que la hipertensión arterial es un riesgo real en estos pacientes. El estudio inmediato incluye la realización de una tomografía axial computarizada (TAC) sin contraste para descartar hemorragia; la EF no contraindica la trombolisis si se cumplen los criterios establecidos en cada caso para realizarla. La prevención del ACVA en pacientes que han presentado episodios isquémicos transitorios o ACVA previos se realizará con antiagregantes o anticoagulantes según las guías y protocolos en uso.

La mayoría de las **crisis aplásicas** son debidas a infección por el parvovirus B19, causante del llamado eritema infeccioso o quinta enfermedad, y se dan sobre todo en la infancia, si bien pueden aparecer casos en la edad adulta. La supresión transitoria de la eritropoyesis que produce la infección puede desencadenar en los pacientes con EF una anemia muy importante y que requerirá transfusiones. El uso de gammaglobulina a altas dosis es el tratamiento de elección para la aplasia inducida por parvovirus, ya que elimina de forma rápida la infección.

El tratamiento convencional para las **crisis vasooclusivas** en general incluye la administración de oxígeno, sueros y analgésicos. Si bien la administración de oxígeno al 50% ha demostrado disminuir el número de células falciformes en comparación con respirar aire ambiente, no se ha demostrado que modifique la duración de la crisis ni que disminuya la necesidad de analgésicos en el paciente con saturación de oxígeno arterial normal. De la misma forma, la administración de líquidos por vía intravenosa pretende mejorar el flujo en los capilares y reducir así el dolor; pero no hay pruebas de que mejore al paciente normovolémico, para el que la hidratación oral es lo más apropiado.

Como hemos podido ver, el paciente con EF puede presentarse en urgencias con cuadros complejos, febriles o no, de dolor torácico, abdominal, ictus, hipovolemia..., que obligan a descartar siempre otras etiologías, además de la EF, y en los que el dolor va a jugar siempre un papel predominante y que puede llevar a confusión. Los servicios de urgencias hospitalarios deben contar con protocolos escritos y conocidos por todo su personal, sanitario o no, para el manejo de los pacientes con EF, incluyendo en ellos las pautas de analgesia poco habituales que estos pacientes necesitan.

QUINTO RETO: ¿UNIDADES DE ENFERMEDAD FALCIFORME O MÉDICOS CON EXPERIENCIA EN ENFERMEDAD FALCIFORME?

El diagnóstico precoz, la prevención de las complicaciones y los modernos tratamientos han convertido a la EF en una enfermedad crónica. Estos pacientes van a necesitar seguimiento y atención médicos durante toda su vida, cuya duración es cada vez mayor.

En esta situación cabe hacerse una pregunta crucial: ¿quién debe atender a estos pacientes en su fase adulta, una vez hayan dejado de ser atendidos por sus pediatras? Podemos plantear tres alternativas: los hematólogos, los médicos de atención primaria o las unidades de EF del adulto.

La base de la enfermedad es un trastorno de la hemoglobina; la causa de la mayoría de sus manifestaciones clínicas es una alteración hemorreológica; el tratamiento descansa en las transfusiones, la quelación del hierro y la administración de hidroxiurea (HU); y el tratamiento definitivo es el trasplante de progenitores hematopoyéticos, por lo que es indiscutible el papel cardinal del hematólogo. Sin embargo, como se ha referido, estos pacientes y sus familias plantean una constelación de problemas cuyo enfoque y solución sobrepasan el ámbito de actuación del hematólogo, aun si quisiera (y pudiera) adoptar el papel de coordinador del proceso y enlace con otras especialidades cuando fuera preciso. Mientras el número de pacientes con EF no se incrementa, esta situación podría darse, pero llegará, más pronto que tarde, la necesidad de recurrir a otros sistemas.

Los médicos de atención primaria prestan una atención integral a la mayor parte de la población, incluyendo las medidas preventivas y ofreciendo un proceso de atención personal y continuada. Estarían en inmejorables condiciones para asumir el cuidado de los pacientes con EF si contasen con:

- Tiempo suficiente.
- Conocimientos específicos sobre la EF.
- Comunicación fluida con hematología.
- Protocolos específicos y consensuados.

En cualquier caso, es necesario asumir que los médicos de atención primaria verían, por el momento, muy pocos casos de EF, por lo que no se puede esperar ni un

manejo ni una disposición a tal manejo de esta enfermedad de momento con tan baja prevalencia.

Precisamente por estas limitaciones, en países con mayor prevalencia de EF que el nuestro y mayor experiencia en su manejo, surgen las unidades de EF, en un intento de aunar una atención global con un cuidado especializado, e incluso de disminuir las visitas a urgencias y hasta los ingresos mediante un tratamiento precoz y agresivo de las complicaciones en el medio extrahospitalario. Estas unidades posibilitan, además, la creación, mantenimiento y coordinación de bases de datos sobre los pacientes con EF, la elaboración de protocolos de investigación sobre la enfermedad, el entrenamiento de los profesionales sanitarios de varios ámbitos que puedan estar implicados en su atención y la oferta educacional dirigida a padres, cuidadores, educadores y empleadores de estos pacientes⁽¹¹⁾.

Entonces, ¿quién debería hacerse cargo en España de la atención a los pacientes adultos con EF? Posiblemente no haya una respuesta clara y definitiva en este momento, ya que todas las alternativas tienen partes atractivas. Lo que sí queda claro es que hay que aunar esfuerzos y no dispersarlos, y que cada una de las tres posibilidades mencionadas pueden ser la mejor opción en un momento dado y para un paciente concreto.

La existencia de guías y protocolos basados en pruebas científicas, con aportaciones de todas y cada una de las partes implicadas en el proceso y consensuados por todas ellas es un requisito imprescindible cualquiera que sea el camino oficial que se adopte en nuestro país. No podemos improvisar ni actuar como si el problema no existiera o fuera responsabilidad de otros. Las nuevas tecnologías de la información nos permiten una difusión del conocimiento entre los profesionales como nunca hemos dispuesto hasta ahora, y ésta es precisamente la clave del éxito en este tipo de problemas.

La información que se entregue al paciente, tanto la referida a su enfermedad como la dirigida a los médicos que pudieran tener que atender alguna complicación, debe ser estándar en todo el territorio nacional y avalada por todas las sociedades científicas de las especialidades implicadas.

Podemos ayudar, y mucho, a unos pacientes (pocos en número, es cierto) con unos problemas de salud de gran trascendencia que comprometen seriamente su calidad de vida y que pueden suponer un enorme consumo de recursos sanitarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. **National Institutes Of Health.** National Heart, Lung and Blood Institute. Division of Blood Diseases and Resources. The management of sickle cell disease. 4.ª edición. Bethesda, MD: The Institute; 2002. NIH publication no. 02-2117.
2. **Encuesta Nacional de Inmigrantes 2007 del Instituto Nacional de Estadística (INE).** www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=%2Ft20%2Fp319&file=inebase&L=0 (localizado en enero de 2009).

3. **Evolución de la inmigración en España.** Obtenido en enero de 2009 de http://es.wikipedia.org/wiki/Inmigraci%C3%B3n_en_Espa%C3%B1a.
4. **Gómez-Chiari M, Tusell Puigbert J, Ortega Aramburu J.** Drepanocitosis: experiencia de un centro. *An Pediatr* 2003; 58 (2): 95-9.
5. **Cantalejo López MA, Cela de Julián ME, Cervera Bravo A, et al.** Protocolo de anemia de células falciformes o drepanocitosis. *Bol S Vasco-Nav Pediatr* 2005; 38: 20-38.
6. **Mehta SR, Afeniyi-Annan A, Byrns PJ.** Opportunities to improve outcomes in sickle cell disease. *Am Fam Physician* 2006; 74: 303-10, 313-4.
7. **Lottenberg R, Hazle KL.** An evidence-based approach to the treatment of adults with sickle cell disease. *Hematology* 2005: 58-65.
8. **McClish DK, Penberthy LT, Bovbjerg VE, et al.** Health related quality of life in sickle cell patients: the Pises Project. *Health and Quality of life Outcomes* 2005; 3: 50. Disponible en <http://www.hqlo.com/content/3/1/50> en enero de 2009.
9. **Todd KH, Green C, Bonham VL, Haywood C, Ivy E.** Sickle cell disease related pain: crisis and conflict. *The Journal of Pain* 2006; 7 (7): 453-8.
10. **Aisiku IP, Smith WR, McClish DK, et al.** Comparisons of high versus low emergency department utilizers in sickle cell disease. Article in press doi: 10.1016/j.annemerg-med.2008.07.050. *Annals of Emergency Medicine*.
11. **Graham RS.** The case for dedicated sickle cell centres. *Indian Journal of Human Genetics* 2006; 12 (3): 148-51.

Aspectos psicosociales

Javier Barbero Gutiérrez

*Psicólogo adjunto. Servicio de Hematología.
Hospital Universitario La Paz. Madrid*

INTRODUCCIÓN

Indolentes, despreocupados, *van a su bola*, hacen lo que quieren..., son expresiones demasiado comunes a la hora de referirnos a muchos de estos pacientes en nuestro entorno sanitario. Y eso es lo más suave. También escuchamos –de forma más excepcional– alguna que otra referencia a lo desagradecidos que son con nuestro sistema sanitario, que les cuida sin que ellos se lo hayan merecido. De algún modo, rompen los esquemas y nos introducen en la complejidad de la diferencia. Se salen del patrón habitual: yo prescribo y el paciente hace lo que yo he prescrito.

La realidad de estos pacientes nos confronta no sólo con lo distinto del otro, sino también con nuestro mundo de valores y de contradicciones. Depositar en el otro la única responsabilidad del encuentro clínico supone, cuando menos, un reduccionismo difícilmente asumible. En este capítulo, de forma breve, compartiremos algunas reflexiones acerca de los condicionantes para la relación clínica, la necesidad de revisión del estándar necesario de la misma y algunas pautas para mejorar la adhesión a los seguimientos clínicos, base técnica y ética de nuestro trabajo.

CONDICIONANTES PARA LA RELACIÓN CLÍNICA

A nuestro entender, los condicionantes más específicos de la relación clínica, en el caso de pacientes con anemia falciforme, son los que desarrollamos en los siguientes apartados.

Juventud

Estamos hablando de pacientes jóvenes, con un mundo de intereses centrado en lo más cercano, en aquello que proporciona un refuerzo inmediato y seguro, sin poder mirar mucho más allá. Ésta es una importante dificultad para nuestras estrategias de prevención secundaria. Por otra parte, en el entorno de las personas jóvenes el objetivo prioritario no es la salud, sino la vivencia gratificante del aquí y el ahora. Mirar hacia un futuro amenazante se convierte en contracultural para tu grupo de iguales. *Carpe diem*, que sobre el futuro nada podemos saber ni prever, podrían decir algunos.

Patrón cultural

Con frecuencia **distinto**, procedente de comunidades migrantes que tienen otra escala de prioridades. En muchas ocasiones, éstas se traducen en algo tan primario como la subsistencia o en algo tan complejo como la adaptación a un entorno que no es el naturalmente propio. En todos los colectivos inmigrantes existe la tensión entre adaptación y asimilación, y en las sociedades acogedoras la polémica entre multiculturalidad e integración⁽¹⁾. Para algunos autores, apostar por la diversidad que trae la **multiculturalidad** y su pretendida riqueza supone dejar al inmigrante con su cultura permanentemente a las puertas de la sociedad, con lo cual se le hace pagar un precio muy alto por el estricto respeto a su identidad. Como compensación, se le permite acceder a algunos de los bienes sociales que facilita el estado del bienestar, pero en condiciones nada fáciles. Los partidarios de la **integración** abogan por *forzar* al inmigrante a que se incorpore a fondo en el ámbito laboral y en el de usos y costumbres, para así poder sentirse integrado. Esta visión llevada a sus últimas consecuencias debería favorecer la participación social y política –incluida la toma de decisiones– de la población inmigrante. En Francia, la apuesta por tener un alto nivel de exigencia escolar con los hijos de los inmigrantes les ha llevado a una segunda generación en condiciones más reales de igualdad de oportunidades. El riesgo es llevar los planteamientos de integración al extremo de la asimilación y destrucción, por tanto, de lo que viene de fuera. No tener en cuenta las diferencias y el derecho a ellas nos sitúa en un escenario teóricamente defendible, pero en la práctica abocado a la dificultad en el seguimiento de las indicaciones médicas.

La construcción de los estereotipos

Como bien decía N. Thomas, “cuando definimos algo como real, se vuelve real en sus consecuencias”. Si defino a un niño como problemático, acabará padeciendo las consecuencias de esa etiqueta en la propia escuela y, con bastante probabilidad, terminará siendo de una u otra manera expulsado. Lo mismo ocurre con la población inmigrante: definirla como un problema acaba convirtiéndola a ella misma en problemática y, en último término, en sospechosa⁽²⁾. Pura y dura profecía autocumplida y perversión clínica. Desde el estereotipo, si no se está suficientemente atento, la tendencia es a confirmarlo. Es bastante conocido que las diferencias en salud de la población inmigrante no están basadas fundamentalmente en los diferentes comportamientos culturales de los distintos colectivos, sino que ahondan sus raíces en el problema de la **desigualdad social**⁽³⁾ y en la influencia diferencial de las **condiciones de vida**. Parece probado que hay dos factores clave –la **precariedad laboral** y las **condiciones de la vivienda**– que podrían tener una influencia negativa en su salud. De hecho, como consecuencia del tipo de trabajo al que acceden y de la dificultad para mantener la regularidad jurídica, podría haber un exceso tanto en la accidentalidad como en las enfermedades profesionales, constituyendo una desigualdad en

salud clara para la población inmigrante. Son sólo ejemplos, pero que nos sitúan de cara a considerar la respuesta de nuestros pacientes frente a la propuesta de nuestros cuidados. No olvidemos, además, que las generalizaciones son uno de nuestros mayores enemigos en el trabajo clínico.

La consideración insuficiente de la propia perspectiva

De la población inmigrante y, en nuestro caso, del **colectivo de pacientes con enfermedad falciforme (EF)**, ya contamos con algunos estudios cualitativos altamente interesantes en nuestro medio⁽⁴⁾, en los que se describe la conceptualización de la salud como algo básico. En su contraportada aparece la descripción, como metáfora, de una nueva patología, la “enfermedad del inmigrante”, en la cual depresión y estrés aparecen como síntomas, y que pone en juego, con mayor o menor peso, cuatro circunstancias o variables comunes: el desarraigo cultural, la situación laboral, la situación legal y las condiciones de vida. Sin tener en cuenta el concepto de salud que hay de fondo en los pacientes, nuestras propuestas pueden no tener ninguna sintonía y caer en saco roto. Tratar a todo el mundo por igual, sin tener en cuenta esas particularidades, paradójicamente puede entrar en contradicción con lo que clásicamente se entiende por principio de justicia^(5,6).

La no percepción de riesgo

Por el no cumplimiento de seguimientos, y **la no percepción de utilidad de las revisiones**. Probablemente una negación desadaptativa, pero negación en último término. Por muy distorsionada que pensemos que pueda ser su percepción, el hecho es que valdría la pena que nos preguntáramos qué hacer, más allá de explicar las cosas, para que la percepción esté más ajustada a la realidad. Las estrategias de potenciación de la adhesión que comentaremos posteriormente irán en esa línea.

TIPO DE RELACIÓN CLÍNICA

Este tipo de pacientes, de algún modo, se salen de lo habitual, y por esa misma razón debemos cuestionarnos el tipo de relación clínica. Podemos caer en el riesgo de deslizarnos a uno de estos dos extremos: modelo paternalista o modelo informativo; proponiendo como más indicado el modelo deliberativo⁽⁷⁾, que en breve expondremos.

El **modelo paternalista** pretende asegurar que el paciente recibe las intervenciones necesarias. Desde ahí se presupone la existencia de un criterio objetivo para determinar qué es lo mejor, sabiendo que quien lo establece es el propio médico. El énfasis se mantiene en el bienestar frente a la autonomía, en la salud frente a elección. El médico actúa a modo de tutor del paciente y entiende que sus obligaciones están en poner los intereses del paciente por encima de los propios. La autonomía del paciente se entiende como la capacidad de éste de asentir frente a los criterios del médico. Si

el paciente no *obedece* y no sigue nuestras indicaciones, es considerado un desagradado, irresponsable y “paciente difícil”⁽⁸⁾. Este modelo –muy clásico– es bastante más habitual de lo que pensamos, aunque en la perspectiva teórica tengamos dificultades en admitirnos como tales. Lo que parece cada día más claro es que, hoy por hoy, resulta muy difícil asumir que tanto el paciente como el médico tengan valores y puntos de vista similares acerca de lo que es o no beneficioso.

En el otro extremo se encuentra el **modelo informativo**, también denominado científico, técnico o del consumidor. Desde este modelo hay una distinción clara entre hechos y valores. Se supone que los valores del paciente son conocidos por éste y están bien definidos. Lo que el paciente no conoce son los hechos, y esto es lo que aporta diferencialmente el médico. El papel del médico es el de técnico experto. Informa de los hechos y de las alternativas teóricas de tratamiento y seguimiento, pero no entra explícitamente a definir qué es mejor o qué es peor, y lo hace además con el argumento del *respeto* al mundo de valores de la persona. Ante la duda o la dificultad de un paciente en qué hacer, sencillamente se inhibe, porque entiende que su papel es esencialmente informar de alternativas técnicamente correctas e indicadas y luego poner en marcha lo que el paciente decide.

Éste es un modelo claramente insuficiente. El paciente no espera que su médico sea básicamente un fiel transmisor y traductor de las últimas novedades de *Blood* que afecten a su enfermedad. Quiere un determinado compañero de viaje para el proceso de toma de decisiones o de valoración de dificultades y posibilidades para las mismas. Este modelo carece del enfoque humano necesario para comprender lo que el paciente valora o debería valorar y de qué manera afecta su enfermedad a estos valores. Desde el enfoque estrictamente informativo, la negación de la gravedad del no seguimiento de la EF en sus consecuencias a largo plazo sencillamente no se contempla. Los pacientes valoran el dominio técnico, pero consideran deficiente al médico distante, al que parece que no le interesa lo que realmente le puede estar afectando a la persona, por un desarrollo de la práctica profesional claramente impersonal.

Parece un error presuponer que las personas poseemos valores personales conocidos y fijos, y más ante la situación amenazante de una enfermedad. Se suele tener dudas sobre qué es lo que se quiere en realidad cuando afecta a variables complejas que tienen que ver con necesidades, deseos, expectativas, miedos y temporalidades distintas.

Desde nuestra perspectiva, proponemos como más idóneo para este tipo de paciente –y probablemente para casi todos– el **modelo deliberativo**. Para este modelo, el objeto de la relación es ayudar al paciente a determinar y elegir entre los valores relacionados con su salud que aparecen y, a la par, introducir estrategias que le ayuden a ser consistente con las decisiones que tomen. Estos pacientes, como todos, tienen la capacidad de decirnos lo que queremos oír y después ir haciendo aquello que les parece en el día a día más conveniente en función de sus circunstancias. Deliberar supone tener en cuenta distintos valores y distintas opciones y, sobre todo, clarificar preferencias reales y no sólo teóricamente más asumibles. Pero eso sí, sin cas-

tigar por las dificultades que pueda tener el sujeto tanto eligiendo una opción como llevándola después a cabo. El médico, desde esta perspectiva, le ayuda a dilucidar acerca del tipo de valores incluidos en las opciones posibles y a elegir entre ellos. Sin imposiciones, pero con acompañamiento. Le ayudará también a definir las posibles resistencias y dificultades, así como las posibilidades reales. Como luego veremos, el médico estará atento tanto a los “qué” como a los “cómo”, pues sabe que no todo lo indicado y prescrito puede ser realizado sin tener en cuenta las circunstancias reales que nos permitan pasar realmente de la eficacia a la efectividad de las propuestas.

Un estilo deliberativo supone una actitud de exploración de posibilidades y no dar nada por supuesto en cuanto a las capacidades y dificultades del sujeto en elegir lo adecuado y, posteriormente, en ponerlo realmente en marcha. Ese estilo deliberativo difícilmente podrá desarrollarse sin que el médico conozca y emplee estrategias comunicativas tipo *counselling*.

ADHESIÓN A LOS SEGUIMIENTOS

La eficacia nos habla de condiciones ideales y de población seleccionada, al estilo del ensayo clínico. La efectividad, sin embargo, nos traslada a la población tal cual es, al mundo de las personas con sus problemas significativos y cotidianos; en definitiva, al mundo real. Para que la efectividad se acerque lo más posible a las tasas de eficacia de las intervenciones, necesitamos introducir el concepto de cumplimiento y/o adherencia terapéuticos.

La definición clásica y académica de **cumplimiento terapéutico** habla de coincidencia entre el comportamiento de una persona y los consejos y prescripciones que ha recibido. La Organización Mundial de la Salud⁽⁹⁾ considera la falta de adherencia a los tratamientos crónicos y sus consecuencias clínicas negativas y económicas un tema prioritario de salud pública.

Cuando la adherencia no se produce en nuestros pacientes, las consecuencias pueden ser muy desafortunadas: una cierta “escalada terapéutica” (procedimientos más invasivos), un aumento de las intervenciones de urgencia y de los ingresos hospitalarios y una distracción de recursos que haga la actividad ineficiente.

No es posible establecer predictores de mal cumplimiento, pero sí factores de riesgo importantes. Por ejemplo, en tuberculosis⁽¹⁰⁾ es sabido que la historia previa de no adherencia, el escaso soporte familiar o social, la carencia de empleo y de acceso a los medios de transporte y la pertenencia a minorías étnicas son factores de riesgo importantes. Más en concreto, en nuestro caso, relacionados con la enfermedad, parecen importantes la ausencia más o menos habitual de síntomas, la cronicidad y, por tanto, no curación de la dolencia y la ausencia de síntomas tras la suspensión de la actividad programada (por ejemplo, tras no ir a la revisión). Por último, y relacionados con el contexto sanitario, también van a incidir negativamente una mala relación profesional-paciente, escasas habilidades de comunicación en el profesional y los largos intervalos en las visitas.

Tabla 1. Diferencias modelo de cumplimiento/modelo de adherencia

	Enfoque	Responsabilidad
Cumplimiento		
■ Completa el tratamiento ■ Se “pliega” a las instrucciones ■ Profesional sabe, paciente dócil ■ Beneficente-paternalista	■ Enfermedad ■ Tratamiento	■ Paciente
Adherencia		
■ El paciente coopera en su tratamiento ■ Opina y finalmente decide ■ Se aceptan las dificultades ■ Autonomista	■ Paciente	■ Mutua

Los facilitadores descritos en la literatura son muy variados. No obstante, a nuestro entender, la clave comienza en clarificar el enfoque de fondo. Nosotros optamos por el **modelo de adhesión o adherencia** frente al modelo cumplimiento (**Tabla 1**).

Desde la perspectiva de la adherencia se considera la percepción del individuo acerca de la enfermedad, su susceptibilidad personal y la gravedad de la misma, el análisis coste-beneficio que hace el propio paciente respecto al impacto que tiene la indicación médica en su propia vida, tanto en costes a corto como a largo plazo, y, por último, la evaluación que hace respecto a las barreras que impiden el seguimiento de las pautas prescritas. El objetivo “cumplimiento” no es un objetivo real para nuestros pacientes; éstos toman decisiones acerca de los tratamientos o seguimientos que encajen con sus propias creencias y circunstancias personales. Por ello, para nosotros, la adherencia ha de ser un medio –un medio fundamental, pero un medio en último término– que no ha de hacernos perder la vista del fin, que es cuidar del paciente teniendo en cuenta su propio sistema de referencia.

En nuestro medio, investigadores como Ramón Bayés llevan investigando más de diez años las variables que influyen en la adherencia. Aunque no hace referencia específicamente al problema que nos ocupa, entendemos que es de interés conocerlas, pues están en la base de la dificultad de adherencia en los seguimientos y prescripciones de la EF. A saber:

- La complejidad y la duración –en este caso, prácticamente indefinida– del tratamiento.
- Las posibilidades reales del paciente (económicas, temporales, físicas, de estado de ánimo, etc.) de seguir el tratamiento.
- La historia biográfica previa de cumplimiento, así como lo que hace referencia al uso de drogas y el estilo de vida (organizado/desorganizado).
- Las circunstancias (dónde, quién, cómo, cuándo) en las cuales se comunica y se supervisa el seguimiento del tratamiento.

- El grado de aversión que producen en el paciente la enfermedad y/o las consecuencias de abandono del tratamiento.
- La importancia que atribuye el paciente al control de la enfermedad.
- El coste **inmediato** (gravedad percibida de los efectos secundarios, abandono del estilo de vida, etc.) que supone para el paciente seguir el tratamiento.
- El apoyo (y los refuerzos, verbales y no verbales, **inmediatos**) que recibe de la pareja, familiares y/o los “iguales”, así como de los profesionales sanitarios, por el hecho de seguir el tratamiento.
- El grado sostenido de autoeficacia que presenta el paciente en cuanto a su capacidad para seguir el tratamiento.
- La percepción o no de síntomas (*feedback inmediato*). Si el paciente se encuentra bien, aparentemente recuperado y no percibe ningún síntoma, es más fácil que olvide su medicación o se tome “vacaciones farmacológicas”.

Nosotros sabemos, y también nuestros pacientes, que la EF no tiene cura. En su percepción no suelen tener clara la utilidad de las consultas de seguimiento y, fundamentalmente en función de su edad –jóvenes muchos de ellos– y de su baja percepción de riesgo, no *metabolizan* la información como a nosotros nos gustaría. Nos encontramos entre la **dialéctica entre la indicación y la elección**. Hay disonancia entre ellas, y el resultado no puede ser nuestra desazón paternalista o nuestra despreocupación desde un modelo informativo que se ampara en el “si no quieren venir, es su problema, que yo ya les he explicado de qué va la cosa”. En otras patologías tan complejas en sus prescripciones y con un encuadre social tan particular, como son las que acompañan al VIH/sida, se han hecho esfuerzos⁽¹¹⁾ importantes que nos indican que vale la pena intentar modificar el encuadre y las estrategias para conseguir objetivos más efectivos.

El médico especialista en hematología, preferiblemente en consenso con otros profesionales sanitarios, como enfermeros y psicólogos, en clave interdisciplinar, podrán diseñar estrategias para evaluar al menos estos cuatro factores que influyen significativamente en la adherencia:

- Cuantificación de la prioridad de seguir las pautas.
- Percepción de gravedad de la enfermedad.
- Confianza en la eficacia de las propuestas terapéuticas.
- Aceptación de los cambios recomendados.

A partir de esas premisas, parece más fácil intentar generar cambios. Para ello puede ser útil el ya clásico decálogo de recomendaciones de Meichenbaum y Turk (1991)⁽¹²⁾:

1. Anticipar la falta de adherencia.
2. Considerar el régimen de autocuidados prescritos desde la perspectiva del paciente.
3. Promover una relación de colaboración basada en la negociación.
4. Pensar en el paciente.
5. Tratamiento personalizado.
6. Incorporar el apoyo familiar.

7. Proveer un sistema de continuidad y accesibilidad.
8. Utilizar a otros profesionales y personal sanitario, además de los recursos comunitarios.
9. Repetirlo todo.
10. No rendirse.

A MODO DE CONCLUSIÓN

Para poder mejorar los resultados necesitamos, al menos, dos premisas básicas: en primer lugar, la **identificación del problema** como tal problema, para lo cual va a ser necesario que el profesional tenga consciencia de la existencia del no cumplimiento y de lo que eso significa y, además, que posea una motivación suficiente para establecer una estrategia de cambio. En segundo lugar, va a ser necesario un **cambio de modelo** o enfoque del problema, para pasar del modelo cumplimiento al modelo adherencia, basándose en la idea de corresponsabilidad y de alianza terapéutica.

A partir de ahí, podremos **diseñar programas** para mejorar los resultados terapéuticos que integren la *psicoeducación* (corrección de percepciones erróneas y de mitos/creencias sobre la enfermedad, etc.), el entrenamiento en *habilidades de comunicación asertiva* (para abrir vías de comunicación, plantear dudas o fomentar el proceso de toma de decisiones, por ejemplo), añadiendo además **estrategias de información efectiva** con instrucciones claras en base al nivel sociocultural y mental del paciente, y delimitando claramente el objetivo del tratamiento, **fomentando la red social** cuantitativa (implicando a familiares y amigos) y cualitativamente (promoviendo la confianza en el equipo interdisciplinar), **abordando la ansiedad y los cuadros depresivos asociados** a los periodos de ingresos prolongados, etc.

Lo que dicen muchos clínicos es que, aunque al final los resultados sean mejores, ellos no tienen ni el tiempo ni los aprendizajes para incorporar estas mediaciones. En ocasiones, utilizar métodos diagnósticos situacionales como el modelo PRECEDE^(13,14) puede ayudar a detectar los factores predisponentes, facilitadores y reforzantes adecuados para conseguir los cambios de conducta, pero también en función de la factibilidad de los mismos.

Nuevos retos. Frente a la tentación de buscar culpables, la satisfacción de poder encontrar soluciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Lucas Martín J. Integración, inmigración, derechos humanos. En: Rubio MJ, Monteros S (coords.). La exclusión social: teoría y práctica de la intervención. Madrid: CCS; 2002. pp. 71-98.
2. Barbero J. Inmigración, salud y bioética. Consideraciones éticas en la atención al inmigrante. En: Alonso A, Huerga H, Morera J. Guía de atención al inmigrante. Madrid: Novartis-SMMFyC; 2006. pp. 35-47.

3. **Berra S, Elorza Ricart JM, Bartomeu N, Asuman S, Serra-Sutton V, Rajmil L.** Necesidades en salud y utilización de los servicios sanitarios en la población inmigrante en Cataluña. Revisión exhaustiva de la literatura científica. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Mayo de 2004.
4. **Inmigración, Salud y Servicios Sanitarios.** La perspectiva de la población inmigrante. Instituto de Salud Pública. Consejería de Sanidad, Alimentación y Consumo. Comunidad de Madrid; 2004.
5. **Gracia D.** ¿Qué es un sistema justo de servicios de salud? Principios para la asignación de recursos escasos. Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana 1990; 108 (5-6): 187-201.
6. **Drane J.** Cuestiones de justicia en la prestación de servicios de salud. Bol. De la Oficina Sanitaria Panamericana, may-jun 1990; vol 108, nº 5-6: 202-14.
7. **Emanuel EJ, Emanuel LL.** Cuatro modelos de la relación médico-paciente. En: Couceiro A (ed.). Bioética para clínicos. Madrid: Triacastela; 1999. pp. 109-26.
8. **Martín MN.** La relación clínica con el paciente difícil. Aten Prim 2000; 6: 443-7.
9. **World Health Organization.** Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Geneva: WHO; 2003.
10. **Sumartojo E.** When tuberculosis treatment fails. A social behavioral account of patient adherence. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 1311-20.
11. **Recomendaciones GESIDA/SEP/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento anti-retorival.** Enferm infecc Microbiol Clin 2000; 18: 27-39.
12. **Meichenbaum D, Turk DC.** Cómo facilitar el seguimiento de los tratamientos terapéuticos. Guía práctica para los profesionales de la salud. Bilbao: DDB; 1991.
13. **Green LW.** Educational diagnosis: assessing causes of health behaviour. En: Health Education Planning: a diagnostic approach. Palo Alto (California): Mayfield Publishings Co.; 1980. pp. 68-85.
14. **Bimbela JL.** Cuidando al cuidador. Counseling para médicos y otros profesionales de la salud. Granada: EASP; 1996. pp. 82-9.

La enfermedad de células falciformes. Información para los pacientes y familiares

Juan Antonio Muñoz⁽¹⁾, María Pilar Ricard⁽²⁾

Servicio de Hematología. ⁽¹⁾Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. ⁽²⁾Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Madrid)

¿QUÉ ES LA ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES?

Es una **enfermedad hereditaria** que afecta a los glóbulos rojos de la sangre o hematíes.

Los glóbulos rojos de la sangre transportan el oxígeno a todas las partes del cuerpo mediante una proteína que contienen, llamada *hemoglobina*. Los glóbulos rojos normales contienen sólo hemoglobina normal y tienen una forma parecida a un disco, pero son muy flexibles y fluyen fácilmente a través de los vasos sanguíneos pequeños.

En la enfermedad de células falciformes, los glóbulos rojos contienen hemoglobina S, que les hace cambiar su forma a la de una hoz (hematíes falciformes) cuando han liberado el oxígeno. Estos glóbulos rojos falciformes no son flexibles y obstruyen vasos sanguíneos pequeños, provocando una interrupción de la circulación de la sangre que puede dañar los órganos de cualquier parte del cuerpo, además de producir una anemia congénita y hereditaria por destrucción de dichos glóbulos rojos falciformes. Hay **varias formas de enfermedad de células falciformes**. Las más comunes son:

- Anemia de células falciformes (doble carga genética del gen de la hemoglobina S).
- Combinación de hemoglobina S con otros trastornos hereditarios de la hemoglobina (SC, rasgos talasémicos).

Cuando la persona posee una sola carga genética del gen de la hemoglobina S (la persona tiene hemoglobina S y hemoglobina normal), se dice que es portador de rasgo falciforme y no necesita control por el especialista, salvo consejo genético adecuado (ver más abajo).

Su médico le informará qué tipo padece. **Asegúrese de llevar una copia de su informe siempre que necesite ir al médico.**

TENGO ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES. ¿QUÉ PROBLEMAS PUEDE CAUSAR?

Este escrito puede ayudarle a comprender la enfermedad de células falciformes y cómo puede afectarle. Lo mejor para usted y su familia es aprender todo lo que pueda sobre la enfermedad y los problemas que puede causar.

A continuación, encontrará una descripción de los **problemas más frecuentes** que podría tener, pero recuerde cuando lo lea que **no todas las personas afectadas tienen por qué sufrir forzosamente todos los problemas que se describen**.

- **Crisis dolorosas:** se producen cuando los glóbulos rojos falciformes taponan los vasos sanguíneos e impiden la circulación de la sangre.
- **Infecciones graves:** las personas afectadas, sobre todo los niños con enfermedad falciforme, tienen un riesgo muy grande de sufrir infecciones graves como la sepsis (infección en la sangre), meningitis y neumonías. Se debe a que el bazo no funciona normalmente.
- **Anemia grave:** en general, disminuye el número de glóbulos rojos de la sangre. Las personas con anemia se pueden cansar fácilmente, están pálidas y pueden tener las conjuntivas de los ojos de color amarillento (ictericia). Puede ser una urgencia que necesite transfusión de sangre.
- **Infartos cerebrales:** se dan cuando la circulación cerebral queda detenida de repente por glóbulos rojos falciformes, produciendo infarto cerebral. Afecta a uno de cada diez niños con enfermedad de células falciformes. Sus síntomas pueden ser convulsiones, debilidad o parálisis en brazos y piernas, dificultad para hablar o andar, conducta anormal o pérdida de consciencia. Ante estos signos, se debe acudir inmediatamente al médico.
- **Complicaciones pulmonares:** se manifiestan como fiebre, fatiga por insuficiencia respiratoria, dolor en pecho o costados y anomalías en la radiografía de tórax. Pueden ser muy graves, incluso mortales, por lo que se debe buscar asistencia médica urgentemente.
- **Infartos de huesos:** suelen afectar a huesos largos (cabeza de fémur típicamente) y vértebras. El dolor y la dificultad para mover el brazo o la pierna afectada son los síntomas de aviso.
- **Complicaciones oculares:** puede haber afectación crónica de la retina, llamada *retinopatía proliferativa*, parecida a la que tienen los enfermos diabéticos. Incluso podría producirse ceguera si hubiera taponamiento de la arteria central de la retina.
- **Complicaciones cardíacas:** puede producirse insuficiencia cardíaca, que puede ser debida a la anemia y al acúmulo excesivo de hierro en el organismo (miocardiopatía). Sus síntomas son la fatiga y la hinchazón de las dos piernas y pies.
- **Complicaciones renales:** se debe a que el riñón no puede concentrar la orina (hipostenuria). Puede haber sangre en la orina, infecciones e incluso insuficiencia renal.
- **Complicaciones del hígado y vías biliares:** se puede producir inflamación del hígado (a veces por hepatitis transmitidas por las transfusiones) y piedras en la vesícula.

Recuerde que **no todas las personas afectadas tienen por qué sufrir forzosamente todos estos problemas y complicaciones.**

TENGO ENFERMEDAD FALCIFORME. ¿CÓMO DEBO CUIDARME?

La mejor manera de cuidarse es aprender todo lo que pueda sobre la enfermedad falciforme, y asegurarse de que está atendido por su médico. Las personas con enfermedad falciforme tienen necesidades especiales y necesitan atención médica periódica. Su médico le indicará cada cuánto tiempo debe acudir a la consulta y qué puede hacer si se nota enfermo. Aunque los bebés afectados parezcan saludables, es necesario que sigan revisiones médicas cada dos o tres meses hasta los dos años, y después cada seis meses.

Los niños deben recibir las vacunas establecidas en el calendario de vacunación infantil. Se debe consultar con el médico la conveniencia de otras vacunas adicionales.

Los niños con enfermedad falciforme, **a los dos meses de edad** deben comenzar a tomar **penicilina** vía oral dos veces al día, que sirve para ayudar a prevenir infecciones graves (incluso mortales), y debe seguir tomándola hasta tener al menos cinco años.

Si su médico considera que el niño tiene un riesgo alto de accidente cerebrovascular, le comentará la conveniencia de realizarle transfusiones periódicas.

Cuando cambie de médico o acuda a otro médico distinto al habitual, debe explicarle que usted tiene enfermedad falciforme.

Procure llevar una dieta variada, saludable y equilibrada y beba abundante líquido (agua, zumos, refrescos, leche, infusiones, etc.).

Intente no pasar mucho calor ni mucho frío; procure mantenerse en un ambiente templado. Tenga en cuenta que los baños fríos o el aire frío pueden hacer más lenta la circulación y causar problemas.

Si no ha recibido estos cuidados a su debido tiempo, deberá recibirlos en cuanto sea diagnosticado.

Debe tener siempre libertad para preguntar cualquier duda sobre la enfermedad falciforme y sobre cómo puede afectarle a usted o a su familia. Puede encontrar más información en:

- www.aehh.org
- www.alheta.com
- www.sicklecellsociety.org
- www.sicklecelldisease.org
- www.scinfo.org
- O escribiendo a: anemia.hpm.sspa@juntadeandalucia.es

CONSEJO GENÉTICO

Es **necesario el consejo genético** para detectar todos los casos de enfermedad falciforme y portadores en la familia, para ofrecerles educación sanitaria y tratamiento

(informar de la enfermedad y su significado, cómo se hereda o transmite, disponibilidad de pruebas diagnósticas y consecuencias para la persona y su descendencia). **Todo portador del rasgo falciforme** (una sola carga genética del gen de la hemoglobina S) **debe saber que:**

■ **Con una pareja normal** existe probabilidad del 50% de engendrar un hijo normal y otro 50% de probabilidad de engendrar un hijo portador del rasgo falciforme (estas probabilidades existen en cada embarazo de la pareja), como se muestra en la **Figura 1**.

Los portadores de rasgo falciforme están sanos, por lo que pueden transmitir la hemoglobina S durante muchas generaciones sin que nadie de la familia lo sepa.

En esta situación no existe peligro para sus hijos. Alguno de ellos será portador de rasgo falciforme como lo es usted, y todos sus hijos deberán ser estudiados para descartar o confirmar este dato antes de ser padres.

■ **Con una pareja con rasgo falciforme** existen las siguientes posibilidades (**Figura 2**) al engendrar a sus hijos:

- 25% de probabilidad de que su hijo sea sano.
- 50% de probabilidad de que su hijo sea portador del rasgo falciforme.
- 25% de probabilidad de que su hijo padezca enfermedad falciforme.

Estas probabilidades existen en cada embarazo de la pareja, independientemente de que ya hayan tenido hijos o no con enfermedad falciforme. Esta pareja tendrá **un riesgo de uno entre cuatro de tener un hijo con enfermedad falciforme en cada embarazo**.

■ **Con una pareja afectada con otras alteraciones de la hemoglobina**, como hemoglobinopatías estructurales (C, Lepore, E) o rasgos talasémicos

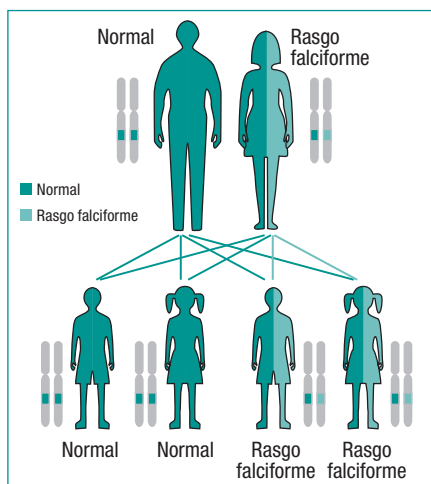


Figura 1. Descendencia del portador de rasgo falciforme con una pareja normal

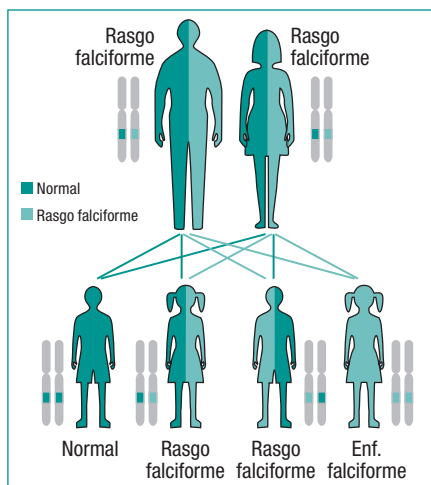


Figura 2. Descendencia del portador de rasgo falciforme con una pareja también afecta de rasgo falciforme

(β -talasemia...), existe peligro para los futuros hijos porque si el hijo hereda las dos anomalías (una del padre y otra de la madre) le ocasionará un cuadro clínico grave (Figura 3). En esta situación debe consultar con su médico, porque corre el riesgo de tener un niño con enfermedad falciforme. Esta pareja tendría las siguientes probabilidades al engendrar a sus hijos:

- 25% de probabilidad de que su hijo esté sano.
- 25% de probabilidad de que su hijo herede la otra alteración de la hemoglobina.
- 25% de probabilidad de que su hijo sea portador del rasgo falciforme.
- 25% de probabilidad de que su hijo padezca enfermedad falciforme.

Estas probabilidades existen en cada embarazo de la pareja, independientemente de que ya hayan tenido hijos o no con enfermedad falciforme. Esta pareja tendrá **un riesgo de uno entre cuatro de tener un hijo con enfermedad falciforme en cada embarazo**.

RECOMENDACIONES

■ **Presente su informe siempre que acuda a una consulta médica** (los portadores del rasgo falciforme no necesitan control por el especialista, salvo consejo genético adecuado). Los **pacientes diagnosticados de anemia de células falciformes o combinación de hemoglobina S y otros trastornos hereditarios de la hemoglobina deben:**

- **Acudir a un servicio de urgencias** cuando presenten:
 - Fiebre $> 38,5^{\circ}\text{C}$ acompañada o no de otros síntomas.
 - Síntomas respiratorios (tos, dolor en el tórax, dificultad al respirar, etc.) con o sin fiebre.
 - Dolor en la parte del estómago o sensación de hinchazón abdominal puede significar problemas de hígado o bazo.
 - Agravamiento de los síntomas de anemia (palidez, cansancio, ictericia, orina de color oscuro, etc.).
 - Dolor en el pecho, en los costados o en la espalda.
 - Dolor moderado o intenso en brazos, piernas, manos o pies.
 - Erección del pene que persiste sin desearlo.

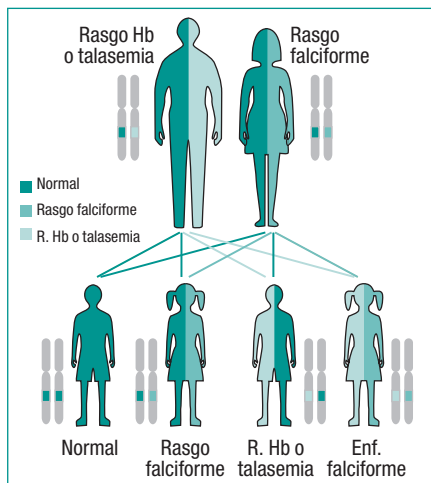


Figura 3. Descendencia del portador de rasgo falciforme con una pareja afecta de otras alteraciones de la hemoglobina como hemoglobinopatías estructurales y/o rasgo talasémico

- Convulsiones, debilidad o parálisis en brazos y piernas, dificultad para hablar o andar, conducta anormal o pérdida de consciencia.
- **Evitar en lo posible:**
 - Ejercicios físicos violentos, sobre todo si se realizan en altitud.
 - Climas muy fríos.
 - Vuelos en cabinas despresurizadas.
- Si una **mujer** se queda **embarazada**, **debe seguir controles periódicos** del embarazo.
- **Niños pequeños:** tenga en cuenta que un niño pequeño no puede expresarse correctamente, y sus padres o cuidadores deben saber cuando existen signos de alarma para buscar atención médica. Lo más importante que necesita usted saber sobre el **cuidado de un niño con enfermedad falciforme** es:
 - Si tiene **fiebre por encima de 38 °C**, **debe ir al médico inmediatamente**. Tome siempre la temperatura al niño cuando parezca enfermo.
 - Si **está enfermo**, **debe ir al médico inmediatamente**. Necesita atención médica rápidamente si:
 - › Tiene fatiga o respira rápidamente o con dificultad.
 - › Tose con frecuencia.
 - › Lloro más de lo habitual o está irritable.
 - › Grita cuando se le toca.
 - › Está muy cansado o tiene poca actividad o energía.
 - › Está muy débil.
 - › Vomita.
 - › No quiere comer.
 - › Tiene diarrea.
 - › Moja menos pañales.
 - › Tiene dolor o hinchazón de vientre.
 - › Tiene hinchazón o dolor en manos o pies.
 - › Tiene la piel o los labios grises o amoratados.
- **En caso de intervención quirúrgica, debe presentar su informe a los médicos responsables y al anestesista.** Puede ser necesaria la transfusión de sangre antes de la operación para disminuir la probabilidad de problemas derivados de la intervención quirúrgica.
- **Se debe estudiar a otros familiares**, y para ello deben solicitarlo a su médico.

Portadores de rasgo falciforme (hemoglobina S). Información para los portadores y familiares

Juan Antonio Muñoz⁽¹⁾, María Pilar Ricard⁽²⁾

Servicio de Hematología. ⁽¹⁾Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. ⁽²⁾Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Madrid)

¿QUÉ ES SER PORTADOR DE RASGO FALCIFORME (HEMOGLOBINA S)?

La hemoglobina S es un defecto hereditario que se encuentra en la sangre de algunas personas de todo el mundo, pero es más frecuente en África, Caribe, América Central y América del Sur. Con respecto a la hemoglobina S, las personas pueden ser:

- Portador de rasgo falciforme (una carga genética de hemoglobina S). Están sanos y no sufren la enfermedad falciforme, pero pueden transmitir la hemoglobina S a sus hijos y provocar que sus hijos padezcan la enfermedad falciforme o por hemoglobina S.
- Enfermedad falciforme o por hemoglobina S (doble carga genética de hemoglobina S, o bien una carga genética de hemoglobina S más otra alteración hereditaria de la hemoglobina), que es una grave enfermedad de la sangre sintomática desde la infancia por anemia, infecciones e interrupciones de la circulación (infartos).

Muchos portadores de rasgo falciforme no saben que lo son, porque sólo se descubre cuando se hace una prueba especial de sangre o si se tiene un hijo afectado por la enfermedad falciforme:

- Ser portador de rasgo falciforme no es una enfermedad y no daña su salud, **pero puede afectar a la salud de su hijo**.
- Ser portador de rasgo falciforme no es nada vergonzoso. Por lo tanto, debe comentarlo con su familia y animarles a someterse a un estudio si no lo han hecho todavía.
- Un portador de rasgo falciforme puede hacer vida normal y trabajar con completa normalidad.

¿CÓMO TRANSMITEN LOS PADRES CON RASGO FALCIFORME LA HEMOGLOBINA S A SUS HIJOS? CONSEJO GENÉTICO

Es **necesario el consejo genético** para detectar todos los casos de enfermedad falciforme y portadores en la familia, para ofrecerles educación sanitaria y tratamiento (informar de la enfermedad y su significado, cómo se hereda o transmite, disponibilidad de pruebas diagnósticas y consecuencias para la persona y su descendencia). **Todo portador del rasgo falciforme** (una sola carga genética del gen de la hemoglobina S) **debe saber** que:

- **Con una pareja normal** existe probabilidad del 50% de engendrar un hijo normal y otro 50% de probabilidad de engendrar un hijo portador del rasgo falciforme (estas probabilidades existen en cada embarazo de la pareja), como se muestra en la **Figura 1**.

Los portadores de rasgo falciforme están sanos, por lo que pueden transmitir la hemoglobina S durante muchas generaciones sin que nadie de la familia lo sepa.

En esta situación no existe peligro para sus hijos. Alguno de ellos será portador de rasgo falciforme como lo es usted, y todos sus hijos deberán ser estudiados para descartar o confirmar este dato antes de ser padres.

- **Con una pareja con rasgo falciforme** existen las siguientes posibilidades (**Figura 2**) al engendrar a sus hijos:
 - 25% de probabilidad de que su hijo sea sano.
 - 50% de probabilidad de que su hijo sea portador del rasgo falciforme.
 - 25% de probabilidad de que su hijo padezca enfermedad falciforme.

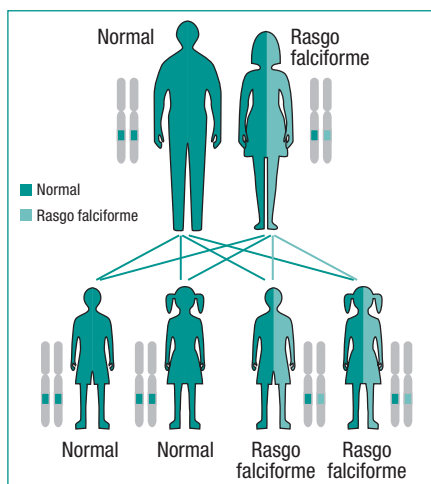


Figura 1. Descendencia del portador de rasgo falciforme con una pareja normal

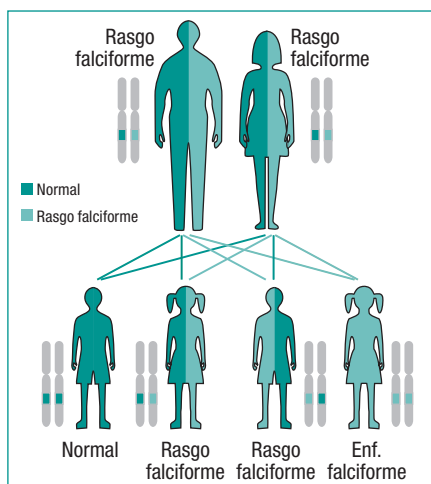


Figura 2. Descendencia del portador de rasgo falciforme con una pareja también afecta de rasgo falciforme

Estas probabilidades existen en cada embarazo de la pareja, independientemente de que ya hayan tenido hijos o no con enfermedad falciforme. Esta pareja tendrá **un riesgo de uno entre cuatro de tener un hijo con enfermedad falciforme en cada embarazo.**

■ Con una pareja afectada con otras alteraciones de la hemoglobina, como hemoglobinopatías estructurales (C, Lepore, E) o rasgos talasémicos (β -talasemia...), existe peligro para los futuros hijos porque si el hijo hereda las dos anomalías (una del padre y otra de la madre) le ocasionará un cuadro clínico grave (Figura 3). En esta situación debe consultar con su médico, porque corre el riesgo de tener un niño con enfermedad falciforme. Esta pareja tendría las siguientes probabilidades al engendrar a sus hijos:

- 25% de probabilidad de que su hijo esté sano.

- 25% de probabilidad de que su hijo herede la otra alteración de la hemoglobina.
- 25% de probabilidad de que su hijo sea portador del rasgo falciforme.
- 25% de probabilidad de que su hijo padezca enfermedad falciforme.

Estas probabilidades existen en cada embarazo de la pareja, independientemente de que ya hayan tenido hijos o no con enfermedad falciforme. Esta pareja tendrá **un riesgo de uno entre cuatro de tener un hijo con enfermedad falciforme en cada embarazo.**

Debe tener siempre libertad para preguntar cualquier duda sobre la condición de portador de rasgo falciforme y la enfermedad falciforme, y sobre cómo puede afectarle a usted o a su familia. Puede encontrar más información sobre la hemoglobina S en:

- www.aehh.org
- www.alheta.com
- www.sicklecellsociety.org
- www.sicklecelldisease.org
- www.scinfo.org
- O escribiendo a: anemia.hpm.sspa@juntadeandalucia.es

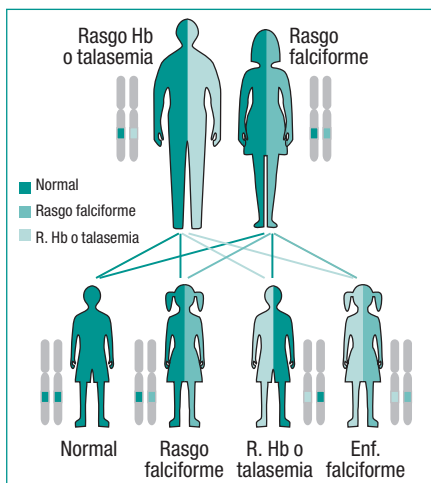


Figura 3. Descendencia del portador de rasgo falciforme con una pareja afecta de otras alteraciones de la hemoglobina como hemoglobinopatías estructurales y/o rasgo talasémico

Enfermedad falciforme.

Información para los servicios de urgencias

Juan Antonio Muñoz Muñoz

Jefe de Sección de Hematología.

Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

La enfermedad falciforme (EF) es una forma de anemia hemolítica congénita que precisa, a lo largo de la vida del paciente, atención urgente por diversos servicios médicos. **Las urgencias más frecuentes son:**

- **Síndrome febril**, que es el problema más frecuente, ante el que deben realizarse medidas generales de hidratación y soporte hasta su traslado al hospital, si procede.
- **Crisis dolorosas** por infartos localizados debidos a obstrucciones vasculares por hematíes falciformes. Se caracterizan porque no suelen ser fatales, aunque requieren mucha asistencia sanitaria, ser autolimitadas pero limitantes para una vida normal. Se debe etiquetar la **intensidad del dolor** mediante EVA (escala visual analgésica) y se debe valorar tratar en la misma ambulancia si es intenso o insoportable mediante:
 - Mantenimiento de la oxigenación ($SO_2 > 95\%$).
 - Fluidoterapia adecuada.
 - Analgesia.
 - Control periódico de nivel de dolor, sedación, signos vitales, ritmo respiratorio, SO_2 , etc.

Recomendamos para la analgesia:

- Terapia no opiácea (paracetamol, ibuprofeno o ketorolaco a las dosis habituales).
- Terapia opiácea si procede.
- Terapia adyuvante (laxantes, antihistamínicos, ansiolíticos, antibióticos, etc.) según criterio médico.
- **Síndrome torácico agudo** (clínica de tos, taquipnea, dolor torácico con/sin fiebre, etc.) exige:
 - Mantener saturación $O_2 > 95\%$.
 - Fluidoterapia adecuada.
 - Soporte general.
 - Tratamiento del dolor y la fiebre si la presenta.

- Cuadros de **dolor abdominal agudo** con mareos, vómitos y astenia.
 - **Accidente cerebrovascular agudo:** suele producirse por fenómenos vasooclusivos o hemorrágicos, y los pacientes pueden presentar:
 - Convulsiones.
 - Déficit motor focal.
 - Alteraciones visuales.
 - Pérdida de peso.
- Deben estabilizarse sus signos vitales hasta su traslado a un hospital.

NOTAS

- Si el paciente va a requerir cirugía urgente, informar al anestesista del diagnóstico de enfermedad falciforme.
- Todo lo anterior son recomendaciones generales que podrán ser alteradas por el mejor criterio del médico que le atienda de urgencias.

II. Manejo de las complicaciones agudas

1. Dolor y crisis vasooclusivas

Ángel F. Remacha Sevilla

Hospital Virgen de la Salud. Toledo

2. Dolor abdominal. Síndrome del cuadrante abdominal superior. Secuestro esplénico

Fernando Ataulfo González Fernández

Hospital Clínico San Carlos. Madrid

3. Fiebre. Infección. Osteomielitis

Esther Plensa i Alberca, Laia López i Viaplana

Hospital de Mataró. Consorci Sanitari del Maresme. Barcelona

4. Anemia transitoria. Crisis aplásicas

Guillermo Martín Núñez

Hospital Virgen del Puerto. Plasencia (Cáceres)

5. AVCA y problemas neurológicos agudos

Llorenç Font Ferré⁽¹⁾, Enric Contreras Barbeta⁽²⁾, Virginia Callao Molina⁽²⁾, Laia Ramiro Infante⁽²⁾, José García-Arroba Peinado⁽²⁾

⁽¹⁾Hospital Virgen de la Cinta. Tortosa (Tarragona).

⁽²⁾Banco de Sangre y Tejidos. Hospital Universitario Juan XXIII. Tarragona

6. Síndrome torácico agudo y complicaciones pulmonares

José Ángel Hernández Rivas, Cecilia Heras Benito,

Sara Nistal Gil, Juan Carlos López Aguilar

Hospital Infanta Leonor. Madrid

7. Priapismo

Ana Belén Santos Montero

Hospital de Cuenca

8. Crisis hiperhemolíticas

José Manuel Vagace Valero

Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz

Dolor y crisis vasooclusivas

Ángel F. Remacha Sevilla

Servicio de Hematología.

Hospital Virgen de la Salud. Toledo

En la enfermedad falciforme (EF), el hematólogo se enfrenta con su gran variabilidad clínica. Algunos pacientes llevan una vida casi normal y, en cambio, otros sufren complicaciones graves, sobre todo por crisis vasooclusivas (CVO). Al final del capítulo se citan varias referencias donde se puede consultar o completar esta guía. En caso de los niños, se remite a lo expuesto en la guía clínica de la Sociedad Española de Hematología Pediátrica, disponible *online* (www.svnp.es/Documen/protodrepanocitosis.htm).

FACTORES DE RIESGO DE LAS CRISIS DOLOROSAS VASOOCLUSIVAS

Las complicaciones de la EF dependen del genotipo y, además, se han identificado una serie de variables predictoras:

- En cuanto al genotipo:
 - Los pacientes con HbA (por ejemplo, la doble heterocigocia HbS/ β^+ -talasemia) tienen una clínica más moderada.
 - La presencia de cifras elevadas de HbF (HbS y persistencia hereditaria de la HbF) produce una clínica más moderada.
 - La presencia de otra hemoglobinopatía suele acompañarse de una clínica más moderada (HbS y C, HbS y E, HbS y O).
 - La asociación de una α -talasemia ($-\alpha/\alpha\alpha$, $-\alpha/-\alpha$) condiciona una clínica más leve.
- Entre los factores de riesgo para las crisis dolorosas-vasooclusivas:
 - Leucocitosis, aumenta el riesgo.
 - Hb < 70 g/L, menos riesgo de crisis dolorosas.
 - Dactilitis antes del primer año.
 - La mayor frecuencia de crisis dolorosas predispone a muerte prematura y a necrosis aséptica.

CLÍNICA GENERAL DE LAS CRISIS VASOOCLUSIVAS DE LA ENFERMEDAD FALCIFORME

Clínicamente, la EF se caracteriza por episodios agudos (crisis) consecuencia de dos mecanismos que coinciden en esta enfermedad. La EF es una anemia hemolítica y,

además, la HbS, en condiciones de hipoxia, tiende a formar polímeros insolubles que provocan la formación de los hematíes falciformes, que ocluyen los vasos provocando las CVO y que, según el órgano afectado, darán una clínica diferente. Es decir, las CVO derivan del bloqueo de los vasos pequeños por la falciformación.

- **Factores precipitantes:** hipoxia, deshidratación, acidosis e infecciones.
- **Consecuencias de las CVO:** crisis dolorosas, síndrome torácico agudo (STA), accidente cerebrovascular (ACVA), síndrome del flanco derecho, priapismo, retinopatía, alteraciones renales, óseas (síndrome mano-pie de los niños), etc.
- **Claudicación de los órganos por las CVO:** como suelen ser repetidas, los órganos van claudicando y provocan insuficiencias de los mismos (síndrome de fracaso multiorgánico, que afecta a múltiples órganos como el pulmón, el riñón, el hígado y el sistema nervioso central).

CRISIS DOLOROSAS

La crisis de dolor agudo (CDA) derivada de una CVO es la causa más frecuente de ingreso de los pacientes con EF. Las CDA son consecuencia del daño tisular que provoca la CVO, que pone en marcha las señales nociceptivas. Es decir, es un dolor nociceptivo, este estímulo doloroso es modulado por fibras descendentes del cerebro medio vía endorfinas, serotonina y norepinefrina. Las **Figuras 1, 2 y 3** muestran ejemplos de estimación de la intensidad del dolor y de su control con tratamiento.

Clínicamente hay que distinguir entre una CDA no complicada y una CDA complicada, cuando se asocia a otras manifestaciones de la EF derivadas de las CVO (por ejemplo, un STA).

FASES CLÍNICAS DE LA CRISIS DOLOROSA

La CDA de la EF no complicada puede durar unos diez días y se divide en cuatro fases:

- La **fase prodrómica** (días -2 a 0), caracterizada por parestesias, entumecimiento y dolores. El dolor (en escala categórica) se sitúa entre 0 y 2.
- La **fase inicial** (días 1 a 3) con problemas de ansiedad, miedo y problemas con el personal sanitario. En el laboratorio se observan aumentos en el número de hematíes densos; a la vez disminuyen las plaquetas y el número de hematíes. El dolor va incrementándose pasando de 2 a 10 en la escala categórica.
- En la **fase estable**, entre los días 3 y 7, el dolor se mantiene en la parte más elevada de la escala categórica (mese-ta de dolor). En esta fase se elevan la temperatura, los leucocitos, la proteína

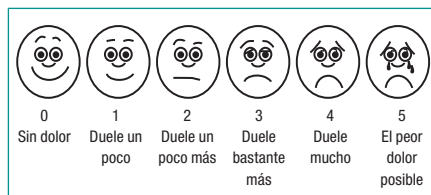


Figura 1. Escala facial de Wong-Baker

Para adultos y adolescentes, la tarjeta está doblada por la línea de puntos, por lo que cada escala de medición aparece separada por orden de numeración.

4 Escala de humor Mal humor ----- Buen humor	3 Escala de alivio Sin alivio del dolor ----- Completo alivio del dolor
1 Escala de dolor Mínimo dolor posible ----- Peor dolor posible	2 Moderado Fuerte Apenas notado Torturador Medio No dolor Débil Intenso

Figura 2. Tarjeta recordatoria de evaluación del dolor

FECHA ____/____/____

TIEMPO ____:

1. Rodee con un círculo el número que mejor describa su dolor actual

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sin dolor						Peor dolor posible				

5. Sombree en la figura donde sienta dolor

2. Rodee con un círculo el número que mejor describa su alivio

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sin alivio						Completo alivio				

6. Marque con una X donde el dolor sea más intenso

3. Rodee con un círculo el número que mejor describa su humor

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Mal humor						Buen humor				

4. Rodee con un círculo lo que mejor indique su estado de vigilia

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Despierto						Dormido				

FRENTE

Derecha

Izquierda

ESPALDA

Derecha

Izquierda

Figura 3. Evaluación multidimensional del dolor agudo

C reactiva y la sustancia amiloide A. Después, hacia el final de la fase, se elevan los reticulocitos, la lactodeshidrogenasa (LDH) y creatinfosfocinasa (CPK) y disminuye la hemoglobina.

- La **fase de resolución** aparece a los 7 y se alarga a los 10 días. El dolor va disminuyendo paulatinamente y se recuperan las cifras hasta sus valores basales; a la vez, se observa la desaparición de las células densas y de las células irreversiblemente falciformes.

TRATAMIENTO

La mayoría de las presentaciones agudas de las EF se deben a CDA (90%). Hay que reconocerlas sin demora y manejarlas pronto y adecuadamente. Lo primero es conocer si se trata de una forma complicada o no de CDA, pues las crisis complicadas con otros eventos producidos por la CVO condicionarán la morbimortalidad del episodio.

Desde el punto de vista clínico el dolor en la EF se puede dividir en dolor agudo y dolor crónico.

La **Tabla 1** resume las medidas terapéuticas a tomar ante crisis dolorosas y de secuestro.

Tratamiento del dolor agudo

El tratamiento es con analgesia con/sin otro tratamiento concomitante (**Tabla 1**). Se hará siguiendo las **recomendaciones de la OMS** en tres pasos:

- Paso 1. **Dolor leve:** analgésicos no opiáceos (paracetamol/codeína, ibuprofeno, ketorolaco) con adyuvantes (por ejemplo, opioides débiles).
- Paso 2. **Dolor moderado:** opioide débil (codeína, etc.) o baja dosis de opioide fuerte con/sin analgesia no opioide con/sin adyuvantes.

Tabla 1. Esquema para el tratamiento de las crisis dolorosas y de secuestro

Crisis dolorosas	Tratamiento
Moderada	Domicilio: ■ Abundante ingesta de líquidos ■ Paracetamol y codeína (si no cede, ir al hospital)
Grave (valorar CDA complicada)	Hospital (unidad especializada) ■ Analítica (descartar infección) ■ Monitorización respiratoria ■ Hidratación ■ Analgesia (suficiente para mitigar el dolor) a) Morfina • 0,1 mg/kg e.v. lenta o s.c. cada 20 min • Después 0,05-0,15 mg/kg cada 2-4 h • Control de los efectos secundarios b) Ibuprofeno o ketorolaco (>12 años) c) Transfusión o exanguinotransfusión (crisis prolongada)
Prevención	■ Evitar desencadenantes ■ Hidroxiurea ■ Transfusiones crónicas

- Paso 3. **Dolor intenso:** opioide fuerte con/sin analgésico no opioide con/sin adyuvante.

Normas generales del tratamiento del dolor agudo leve o moderado

El paciente debe estar instruido en que cuando presente un dolor leve o moderado debería comenzar el tratamiento. Si no cede, debe acudir a su médico para modificar el tratamiento o valorar la posibilidad de un dolor crónico, que requiere otro tipo de atención médica.

Con el tiempo, al dolor nociceptivo se añade un componente neuropático (sensación de quemazón, sensación lancinante), que se trata con anticonvulsivantes.

Normas generales del tratamiento del dolor agudo intenso

- Hay que tener un protocolo consensuado con urgencias, hospital de día o similares para el inicio inmediato de la analgesia.
- Se ha de notificar al hematólogo la llegada de una CDA.
- El manejo de las formas complicadas ha de ser multidisciplinario.
- Cuando el paciente deje el hospital debe obtener suficiente analgesia para evitar readmisiones.
- Evaluar cuidadosamente los reingresos dentro de las 48 horas de una admisión.
- Si se producen más de dos episodios, iniciar hidroxiurea (HU). La HU no tiene ningún papel en la crisis aguda, pero sí en su prevención.

Elección y manejo del opioide

- La primera elección es la morfina, diamorfina o un analgésico opioide equivalente. **No usar petidina**, salvo en casos excepcionales.
- La primera dosis se debería administrar dentro de los 30 minutos tras el inicio de la crisis, y se debería conseguir un control del dolor a los 60 minutos.
- Controlar cada 20-30 minutos el dolor, mejor con la ayuda de una escala, hasta que se controle el dolor (ver figuras de <http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/blood/sickle/index.htm>). Después, controlar el dolor cada 2 horas. Al mismo tiempo se controla el grado de sedación, la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno.
- En niños se puede usar analgesia oral, aunque en una crisis intensa inicialmente puede requerir tratamiento parenteral.
- Se recomienda administrar un bolus de entrada y después una dosis de mantenimiento.
- Se puede usar una bomba tipo PCA, siempre y cuando se esté familiarizado con su manejo.
- Manejo de los efectos secundarios de los opiáceos, especialmente la depresión respiratoria, el picor, las náuseas y el estreñimiento.

Tratamiento farmacológico de las crisis de dolor agudo en adultos (enfermedad falciforme sin crisis dolorosa previa)

Durante el traslado en ambulancia se puede usar una mezcla 50/50 de óxido nitroso/oxígeno. Sin embargo, no debe usarse frecuentemente o durante más de 60 minutos.

■ **Opiáceos:**

- Bolus inicial: morfina o diamorfina 0,1 mg/kg i.v. o s.c. y repetir cada 20 minutos hasta que ceda el dolor.
- Mantenimiento: morfina o diamorfina 0,05-0,1 mg/kg cada 2-4 horas i.v. o s.c. Considerar PCA.
- Dosis de rescate cada 30 minutos: 50% dosis de mantenimiento (cuando reaparece dolor o no se controla bien con la dosis de mantenimiento).
- Tras 2-3 días, considerar reducir analgesia y pasar a dosis equivalentes orales.
- Dar de alta con el dolor controlado y en mejoría sin analgesia o con dosis aceptables de analgesia oral.
- Control ambulatorio y domiciliario (equipo preparado).

■ **Adyuvantes:** ketorolaco, ibuprofeno, diclofenaco o paracetamol.

■ **Tratamiento para prevenir efectos secundarios de los opiáceos:**

- Laxantes (lactulosa 10 mL, docusato 100 mg, etc.).
- Antipruriginoso (hidroxicina 25 mg).
- Antieméticos (metoclopramida 10 mg).
- Ansiolíticos (haloperidol 1-3 mg).

• **Depresión respiratoria:**

- Si ritmo respiratorio < 10/minuto, parar dosis de mantenimiento opiáceo.
- Si no cede depresión respiratoria grave, dar 100 mg de naloxona i.v. y repetir cada 2 minutos si es necesario.

■ **Transfusiones:** si no cede crisis dolorosa, considerar transfusión o exanguinotransfusión.

Otros aspectos del tratamiento de las crisis dolorosas

Se recomienda hacer el tratamiento en unidades especializadas que conocen a este tipo de pacientes. En su defecto, el paciente debe conocer dónde y cómo ir. Si viaja, debería tener un informe con sus características clínicas.

Las personas que se ocupen de estos pacientes han de conocer el manejo de las CDA, los efectos secundarios de su tratamiento y cómo reconocer las CDA complicadas para ponerse en contacto con los especialistas de esas áreas (urólogos, neurólogos, etc.).

Dolor crónico

Muchos pacientes, tras múltiples CDA, acaban con dolor crónico. Hay dos tipos de dolor crónico:

■ **Secundario a complicaciones de la EF** (úlceras en piernas, necrosis avascular, osteomielitis).

■ **Dolor crónico de causa no conocida.** Se relaciona con no haber tratado agresivamente las CDA. En su patogenia existe un fenómeno de sensibilización en el que el dintel del dolor disminuye. Este tipo de dolor es independiente de las CVO.

El tratamiento del dolor crónico es multidisciplinario, tratando las causas obvias y usando opiáceos de larga duración junto con opiáceos de duración corta.

PREVENCIÓN DE LAS CRISIS DOLOROSAS

- Evitar los desencadenantes (bien nutridos, bien hidratados, bien vestidos, evitar ejercicios extenuantes, evitar infecciones).
- Tratamiento con HU.
- Exanguinotransfusión.

BIBLIOGRAFÍA

Ballas SK. Current issues in sickle cell pain and its management. Hematology 2007; 97-105.

Benjamin LJ, Dampier CD, Jacox AK, et al. Guideline for the management of acute and chronic pain in sickle-cell disease. APS Clinical Practice Guideline series, No. 1 Glenview, IL, 1999.

Cantalejo López MA. Protocolo de anemia de células falciformes o drepanocitosis. Bol S Vasco-Nav Pediatr 2005; 38: 20-38.

National Institute of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute: The management of sickle cell disease. 4.^a edición. Bethesda, MD: The Institute; 2002; NIH publication n. 02-2117.

Rees DC, Olujohungbe A, Parker NE, Stephens AD, Telfer P, Wright I. Task force by the Sickle Cell Working Party. Guidelines for the management of the acute painful crisis in sickle cell disease. Br J Haematol 2003; 120: 744-52.

Standards for the clinical care of adults with sickle cell disease in the UK. Sickle Cell Society 2008. www.sicklecellsociety.org

<http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/blood/sickle/index.htm>

Dolor abdominal. Síndrome del cuadrante abdominal superior. Secuestro esplénico

Fernando Ataulfo González Fernández

Servicio de Hematología y Hemoterapia.

Hospital Clínico San Carlos. Madrid

DOLOR ABDOMINAL

El dolor abdominal es un componente frecuente de las crisis vasooclusivas y se ha relacionado con infartos mesentéricos y de las vísceras abdominales por oclusión microvascular de hematíes falciformes. En la mayoría de las ocasiones su curso es autolimitado y se resuelve espontáneamente. Sin embargo, es indistinguible del producido por otros procesos o patologías intraabdominales que requieren un tratamiento quirúrgico o médico urgente, por lo que es necesaria una **valoración** para descartar otras causas (hepáticas, biliares, intestinales, pancreáticas, vertebrales, urológicas, ginecológicas, neurológicas o pulmonares) que incluya:

- Hemograma con reticulocitos.
- Bioquímica (transaminasas, amilasa, lipasa, creatinina, bicarbonato, iones, etc.).
- Cultivos: hemocultivo, urocultivo.
- Radiología simple de tórax si signos o síntomas de enfermedad respiratoria.
- Eco abdominal; TAC de abdomen si hay sospecha de otra patología.

Su **tratamiento** se basaría en la siguiente pauta:

- Igual que las crisis vasooclusivas, pero **sin** dosis altas de analgésicos.
- Dieta absoluta.
- Valoración por cirugía.

SÍNDROME DEL CUADRANTE ABDOMINAL SUPERIOR

Se define como el dolor abdominal que se localiza con predominio en el cuadrante superior derecho (hipocondrio) y se asocia a ictericia, náuseas y vómitos, febrícula y hepatomegalia dolorosa, con elevación de las transaminasas e hiperbilirrubinemia. Puede ser debido a complicaciones de la propia enfermedad por vasooclusión intrahepática, colelitiasis (cólico biliar o colecistitis) secundaria a la hemólisis, hepatitis

viral postransfusional o hepatotoxicidad inducida por drogas. No obstante, la distinción entre ellas a veces es difícil, y pueden concurrir en un mismo paciente.

Complicaciones derivadas de la propia enfermedad (crisis aguda hepática, secuestro hepático y colestasis intrahepática)

Las complicaciones derivadas de la propia enfermedad presentan una base fisiopatológica común con falciformación intrahepática que determina vasooclusión y congestión de los sinusoides con isquemia tisular. La hipoxia da lugar a vacuolización de los hepatocitos con colestasis intracanalicular. Desde un punto de vista clínico predominan algunas de las manifestaciones que definen este síndrome en cada complicación:

- En la **crisis aguda hepática** predomina el dolor y el aumento de las transaminasas.
- En el **secuestro hepático** predomina la hepatomegalia de instauración brusca y dolorosa a la palpación con bajada aguda del hematocrito y poca repercusión en las transaminasas y la bilirrubina.
- En la **colestasis intrahepática**, que constituye la forma más grave de estas complicaciones, destaca la ictericia por hiperbilirrubinemia muy elevada, que se puede acompañar de fracaso renal agudo, coagulopatía con hipofibrinogenemia y trombocitopenia, acidosis láctica y encefalopatía.

Su **tratamiento** dependería de la situación clínica:

- En la **crisis aguda hepática**, el tratamiento de soporte con hidratación intravenosa y analgesia es suficiente, resolviéndose los síntomas y las alteraciones de laboratorio en un plazo de 3-14 días.
- En el **secuestro hepático** además hay que restaurar de forma rápida el volumen sanguíneo y la masa eritroide e intentar revertir la falciformación con transfusión de hematíes concentrados, expansores del plasma, oxigenoterapia con inspiraciones incentivadas e incluso exanguinotransfusión.
- En la **colestasis intrahepática** hay que realizar exanguinotransfusión precoz y medidas de soporte si fueran necesarias, como plasma fresco congelado, fibrinógeno y hemodiálisis en caso de coagulopatía e insuficiencia renal, respectivamente.

Complicaciones derivadas de la hemólisis (colecistitis y barro biliar, colecistitis)

La litiasis y el barro biliar son complicaciones frecuentes que pueden causar una colecistitis aguda, un cólico biliar con colestasis por obstrucción de la vía biliar y una pancreatitis aguda. El **tratamiento**:

- Debe ser conservador, con medidas de soporte, antibioterapia, hidratación y reposición de electrolitos.
- Colecistectomía electiva después del episodio agudo (normalmente dentro de las seis semanas siguientes para evitar adherencias alrededor de la vesícula inflamada).

- Colectistectomía de urgencia o esfinterectomía endoscópica y extracción de cálculos por ERCP si hay obstrucción de la vía biliar o empeoramiento de la función hepática.

Hepatitis viral

Estudios serológicos indican una mayor prevalencia de infección por virus de la hepatitis B y C en pacientes con enfermedad falciforme (EF) que en la población general, en clara relación con el grado de transfusión. Sin embargo, en la actualidad es una complicación muy poco frecuente. Las hepatitis agudas presentan un curso clínico similar al de la población general, salvo un pico de hiperbilirrubinemia mayor por la hemólisis, sin que se recomienden medidas terapéuticas especiales.

Hepatotoxicidad inducida por drogas

Se han descrito alteraciones en la bioquímica hepática en pacientes tratados con análogos y en menos del 10% de los tratados con hidroxiurea (HU), normalizándose cuando se suspende el fármaco.

Otras alteraciones

Se han descrito diferentes alteraciones hepáticas en pacientes con EF que pueden cursar como un síndrome del cuadrante abdominal superior, como el absceso hepático, el síndrome de Budd-Chiari, la hepatitis autoinmune, la hiperplasia nodular focal, la histiocitosis maligna y la colangitis esclerosante primaria. Sin embargo, su relación etiológica con la EF es incierta.

Secuestro esplénico

El secuestro esplénico constituye una de las complicaciones agudas más graves de la EF, con una frecuencia de entre el 7,5 y el 20% y una mortalidad de alrededor del 10%. Es causado por la captura intraesplénica de hematíes, que determina una anemia brusca y que puede provocar un shock hipovolémico. Aunque se ha descrito a edades tempranas como cinco semanas, en la mayoría de los casos el primer episodio ocurre entre los tres meses y los cinco años, antes de producirse la autoesplenectomía, y suele recurrir en la mitad de los casos que sobreviven al primer episodio. Sin embargo, en los pacientes tratados con HU o en los dobles heterocigotos S/β-talasemia y SC puede ocurrir a edades más tardías, incluso en la edad adulta, aunque su frecuencia es menor (5%).

Desde un punto de vista clínico, se caracteriza por dolor abdominal repentino con náuseas y vómitos, debilidad, palidez, taquicardia, taquipnea y aumento del bazo. Los episodios de secuestro esplénico con frecuencia se asocian o están desencadenados por infecciones virales o agudas. Los **criterios diagnósticos** serían:

- Disminución de hemoglobina o hematocrito de al menos un 20% del valor basal o 2 g/dL.
- Aumento brusco esplénico.
- Evidencia de reticulocitosis compensadora y trombopenia.

Las medidas de **tratamiento** deben incluir:

- Valorar ingreso en UCI dependiendo de la gravedad.
- Corrección de la hipovolemia de forma precoz con expansores del plasma y transfundir sólo hasta conseguir una hemoglobina de 8-9 g/dL, para evitar riesgo de hiperviscosidad los días posteriores por retorno a la circulación de los hematíes secuestrados en el bazo.
- Evaluación cardiovascular y del tamaño del bazo cada 2-4 horas, con hemograma cada 4-12 horas dependiendo de la gravedad de la anemia, de la tasa de caída de la hemoglobina y de los cambios en el tamaño del bazo, hasta la estabilización del paciente.
- Exanguinotransfusión parcial si existen signos de distrés cardiorrespiratorio.
- Analgesia dependiendo del grado de dolor.
- Inspiraciones incentivadas para disminuir el riesgo de síndrome torácico agudo.
- Antibioterapia si hay sospecha de infección bacteriana.
- Esplenectomía si se producen más de dos episodios o uno grave en niños mayores de tres años, o programa de transfusión crónico para obtener una HbS < 30% en niños menores de tres años hasta esplenectomía.
- Descartar malaria en los pacientes que vienen de países endémicos.
- Es importante enseñar a la familia a palpar el bazo para reconocer precozmente esta complicación y no demorar el tratamiento. Con esta medida se ha reducido dramáticamente la mortalidad.

Fiebre. Infección. Osteomielitis

Esther Plensa i Alberca, Laia López i Viaplana

Hospital de Mataró. Consorci Sanitari del Maresme. Barcelona

INTRODUCCIÓN

La fiebre es un síntoma frecuente en varias complicaciones de la enfermedad falciforme (EF). Aunque suele ser la primera manifestación de una infección bacteriana invasiva, también puede estar presente en otras complicaciones graves de la EF, como el síndrome torácico agudo (STA) o las crisis vasooclusivas (CVO). Por lo tanto, los pacientes con EF y fiebre se han de evaluar y tratar de manera precoz para reducir su morbimortalidad.

Los pacientes con EF tipo SS o con EF/ β^0 -talasemia son los que tienen un mayor riesgo de bacteriemia, debido a la pérdida precoz del funcionalismo esplénico. Pacientes con EF tipo SC o EF/ β^+ -talasemia tienen un menor riesgo, pero superior al de la población normal.

MANEJO DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD FALCIFORME Y FIEBRE

La asplenia funcional de los pacientes con EF aumenta el riesgo de infecciones invasivas por gérmenes encapsulados, principalmente *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. Aunque las medidas preventivas, como la inmunización precoz y la terapia antibiótica empírica, han reducido la mortalidad por infección, los niños con EF tienen un mayor riesgo de infección neumocócica invasiva.

Debido a que la fiebre puede ser la primera manifestación de una infección bacteriana grave, los pacientes con EF han de saber que ante un aumento de la temperatura axilar superior a 38 °C han de acudir a un centro hospitalario dentro de las primeras 4 horas.

El manejo agudo del paciente con fiebre consiste en:

- Breve historia clínica basada en síntomas sugestivos de infección localizada o diseminada.
- Exploración física, focalizada en: constantes vitales, estado cardiopulmonar para valorar la inestabilidad hemodinámica o la presencia de STA, grado de palidez para descartar anemia aguda secundaria a crisis aplásica, signos de infección loca-

lizada, palpación esplénica para detectar aumento de la medida del bazo, que puede asociarse al secuestro esplénico y exploración neurológica para descartar AVC.

- Hemocultivos.
- Hemograma, recuento reticulocitario, bioquímica y coagulación.
- Terapia antibiótica empírica endovenosa.

Sólo cuando se ha administrado la primera dosis del antibiótico, se ha de valorar realizar otros exámenes complementarios según la sintomatología:

- Radiografía de tórax, punción lumbar, urinoanálisis y urinocultivo si se sospecha infección localizada.
- Si existe palidez, síntomas pulmonares o neurológicos o aumento significativo de la medida del bazo: solicitar pruebas cruzadas.

Debido a que la fiebre puede ser una manifestación de otras complicaciones de la EF, hemos de sospechar:

- STA si existen síntomas respiratorios e hipoxemia.
- Anemia aplásica por parvovirus B19 si fiebre, palidez extrema y taquicardia.
- CVO si dolor torácico con febrícula.

Tratamiento antibiótico empírico

La administración de tratamiento antibiótico empírico se ha de realizar de manera precoz, justo después de obtener las muestras de los hemocultivos y hemograma, sin esperar los resultados y antes de cualquier prueba de imagen. El tratamiento antibiótico empírico será:

- Si el paciente no ingresa: ceftriaxona e.v./i.m., 50-75 mg/kg/día, una dosis; y posteriormente amoxicilina-clavulánico, 80 mg/kg/día (de amoxicilina) v.o., en tres dosis.
- Si el paciente ingresa: cefotaxima e.v. 150 mg/kg/día, en tres dosis, durante siete días. Alternativas:
 - Si enfermedad grave: añadir vancomicina e.v. 40 mg/kg/día, en cuatro dosis.
 - Si meningitis: cefotaxima e.v. 200 mg/kg/día, en tres dosis más vancomicina e.v. 60 mg/kg/día, en cuatro dosis, durante 10-14 días.
 - Si alergia a β -lactámicos: clindamicina e.v. 20-40 mg/kg/día, en tres dosis.
 - Si sobrecarga férrica: suspender la quelación y administrar cefotaxima.

Indicaciones de ingreso hospitalario

- Edad por debajo de un año.
- Signos de gravedad: toxicidad sistémica, fiebre alta, meningismo.
- Evidencia de complicación: dolor intenso, crisis aplásica, secuestro esplénico, STA, hemiplejía, priapismo.

- Historia de sepsis previa.
- Leucocitosis ($>30 \times 10^9/L$) o leucopenia ($<5 \times 10^9/L$).
- Pacientes esplenectomizados.
- Inaccesibilidad a la atención médica inmediata si existe empeoramiento clínico.
- Historia previa de falta de adherencia al tratamiento.

OSTEOMIELITIS

La oclusión microvascular por hematíes falciformes produce infartos tisulares y necrosis. Los pacientes con EF tienen una incidencia aumentada de osteomielitis por estos infartos óseos.

Etiología

Los gérmenes más frecuentes son: *Salmonella enteritidis*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*.

Diagnóstico

La forma de presentación de la osteomielitis o la artritis séptica es similar a las CVO y el diagnóstico suele ser difícil. Los episodios infecciosos se asocian más con fiebre, dolor mantenido y limitación del movimiento si hay afectación articular, pero el calor local y la tumefacción son síntomas comunes a las dos entidades.

Las pruebas diagnósticas no son definitivas, y en muchas ocasiones no permiten hacer un diagnóstico diferencial, pero se recomienda:

- Hemograma, PCR, hemocultivo, aspiración de la lesión ósea para cultivo.
- Gammagrafía ósea con TAC (tiene validez sólo si se realiza de forma muy precoz).
- Ecografía ósea.
- TAC con contraste o RMN.

Tratamiento

El tratamiento antibiótico empírico es:

- Cloxacilina e.v. 2 g/4 h (150-200 mg/kg/día en seis dosis, en el niño) + cefotaxima e.v. 2 g/8 h (100-150 mg/kg/día en tres dosis, en el niño) (3-6 semanas). A partir de la segunda semana, si la evolución es favorable, el tratamiento puede pasarse a vía oral.
- Si existe alergia a β -lactámicos: clindamicina e.v. 40 mg/kg/día, en tres dosis.

BIBLIOGRAFÍA

Dreyer ZE. Initial approach to the child who presents with sickle-cell disease and fever. Semin Pediatr Infect Dis 1995; 6 (4): 232-6.

- Mensa J, Gatell JM, Azanza JR, Domínguez Gil A, García JE, Jiménez de Anta MT, Prats G.** Guía de terapéutica antimicrobiana. 17.^a edición. Elsevier Masson; 2007.
- National Heart, Lung and Blood Institute.** The management of sickle cell disease. 4.^a edición. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2002. [Fecha de consulta: 28/04/09]. Disponible en: http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/blood/sickle/sc_mngt.pdf
- Sociedad Española de Hematología Pediátrica (SEHP).** Protocolo de anemia de células falciformes o drepanocitosis. Drep-2002-SEHP. [Fecha de consulta: 28/04/09]. Disponible en: <http://www.svnp.es/Documen/protodrepanocitosis.pdf>
- UpToDate.** [Fecha de consulta: 28/04/09]. Disponible en: www.uptodate.com

Anemia transitoria. Crisis aplásicas

Guillermo Martín Núñez

Servicio de Hematología.

Hospital Virgen del Puerto. Plasencia (Cáceres)

En la enfermedad de células falciformes (EF), la vida media eritrocitaria está acortada hasta aproximadamente unos 17 días, equilibrándose con un incremento en la producción de hematíes, lo que genera un estado hemolítico crónico compensado, que es una de las señas de identidad de esta enfermedad. Este estado puede desequilibrarse en determinadas situaciones, lo que se manifiesta como un aumento agudo o crónico de la anemia basal, que habitualmente es bien tolerada por estos pacientes.

El nivel de anemia crónica tiene un cierto valor predictivo de algunos fenómenos habituales de esta enfermedad. Así, aquellos pacientes con anemia más intensa son más propensos a desarrollar infartos e ictus hemorrágicos y a tener disfunción glomerular, y las embarazadas a tener hijos de bajo peso al nacer. Sin embargo, tienen menos tendencia a presentar síndromes torácicos agudos (STA), menos crisis de dolor y, superados los veinte años de edad, menor tasa de mortalidad.

Algunas de las causas de anemización en estos pacientes son frecuentes en ellos, y son las primeras a considerar, si bien no debemos olvidar otras que, actuando como en los enfermos sin hemoglobinopatía, pueden pasar desapercibidas y retrasar el diagnóstico de la causa que está empeorando la situación basal del paciente.

Estos procesos causales, enumerados en la [Tabla 1](#), pueden presentarse en cualquier edad, aunque algunos son más frecuentes en la infancia, y todos tendrán unos síntomas acompañantes que nos orientarán al diagnóstico de los mismos y su siguiente tratamiento.

CRISIS APLÁSICAS

Son paradas transitorias de la eritropoyesis caracterizadas por una caída brusca de los niveles de hemoglobina, de los reticulocitos y de los precursores eritroides medulares. La causa más frecuente en niños es la infección por parvovirus B19, pero en los adultos esta causa es menos probable, y suele asociarse a otros agentes, tales como *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella* y virus de Epstein-Barr.

El proceso suele venir precedido de un cuadro febril más o menos intenso, unos días antes, acompañado o no de exantema, o artralgias en el caso del parvovirus B19,

Tabla 1. Causas de anemia en la enfermedad de células falciformes**Anemización aguda**

- Crisis aplásica
- Crisis de secuestro esplénico
- Necrosis de médula ósea
- Hiperhemólisis
- Otras carencias congénitas asociadas: déficit glucosa-6-fosfato dehidrogenasa

Anemización crónica

- Disminución de eritropoyetina: anemia de la insuficiencia renal crónica
- Carenciales: déficit de ácido fólico o de hierro
- Anemia de trastorno crónico (infección crónica, enfermedades inflamatorias, etc.)
- Otras causas centrales: infiltración medular tumoral (mieloma)
- Otras causas periféricas: hemorragia digestiva, hematuria

Reacciones transfusionales tardías y otras causas inmunes

o de la sintomatología acompañante al proceso infeccioso de los otros agentes referidos, tales como neumonía, diarrea o síndrome mononucleósico.

El **diagnóstico sindrómico** se establece mediante punción de médula ósea (MO), confirmando la desaparición de precursores eritroides y la presencia en ocasiones de proeritroblastos gigantes en la infección por parvovirus B19. El diagnóstico causal se confirmará por la demostración del ADN viral en el suero de los enfermos, que en esta fase está muy presente, y la determinación de los anticuerpos IgM e IgG específicos para el parvovirus B19, que irán apareciendo a lo largo del proceso. Las otras causas referidas se demostrarán mediante los cultivos y pruebas serológicas específicas.

El **tratamiento** principal de la crisis aplásica es la transfusión de hematíes cuando es necesaria por la gravedad de los síntomas cardiorrespiratorios. Suele bastar con una única transfusión, y los reticulocitos reaparecerán espontáneamente en algunos días. La transfusión puede evitarse manteniendo al paciente en reposo y con oxígeno a tensiones suprafisiológicas, sobre todo si se observa que los reticulocitos han comenzado a elevarse.

El tratamiento más agresivo, que en el caso de parvovirus B19 sería con gammaglobulina intravenosa (400 mg/kg durante 4-10 días o con 1 g/kg/día durante tres días), se reserva generalmente para cuadros de anemia e infección crónica. Por lo general, salvo en inmunocomprometidos, no suele repetirse el episodio al lograrse una inmunización permanente frente al virus. La vacunación no está todavía disponible.

NECROSIS DE MÉDULA ÓSEA

El cuadro debuta con fiebre, dolor óseo, reticulocitopenia y reacción leucoeritroblástica con aspirado medular característico. Su origen hay que buscarlo en los infartos

medulares más o menos masivos secundarios a crisis de falciformación provocadas por cualquiera de las causas que la generan. Como la necrosis no suele ser generalizada, las partes no necrosadas intentan compensar la anemia aumentando la producción de reticulocitos, por lo que éstos pueden no estar disminuidos y generar cierta confusión diagnóstica. Si la anemia y el dolor son importantes, una buena oxigenación, analgesia y transfusión serán necesarias.

SECUESTRO ESPLÉNICO

Se caracteriza por una exacerbación aguda de la anemia (descenso de al menos 2 g/dL de su nivel basal), con reticulocitosis persistente en un paciente con esplenomegalia progresiva y dolorosa y con distensión abdominal, que puede generar hipovolemia, a veces con shock, provocado por un atrapamiento brusco de los hematíes en el bazo.

Suele producirse en aquellos pacientes cuyo bazo aún no está fibrótico, como en niños de cualquier edad (más entre tres y cinco años) o jóvenes con Hb tipo SS o en adultos con S/C o doble heterocigocia S/ β^+ -talasemia. El cuadro puede ser muy grave, y generalmente es desencadenado por procesos infecciosos víricos o bacterianos.

El diagnóstico debe hacerse rápido, porque el tratamiento puede ser urgente, centrándose en la corrección de la hipovolemia con reposición de líquidos y hematíes, además de las medidas de oxigenación y analgesia que se demanden. Posteriormente los eritrocitos almacenados en el bazo se remobilizan, la esplenomegalia revierte y el nivel de hemoglobina sube más de lo esperable de acuerdo a la cantidad de hematíes transfundidos.

CRISIS HIPERHEMOLÍTICAS

Se refieren a una brusca caída de la hemoglobina con reticulocitosis. Esta complicación es rara, de causa discutida (ver capítulo 8 de la parte II de esta guía), difícil de diferenciar en algunos casos de los episodios de secuestro esplénico o incluso de crisis aplásicas en proceso de resolución. Los episodios son graves y están provocados por la destrucción de los hematíes del paciente y de los transfundidos por macrófagos activados. Algunos casos han respondido a gammaglobulina i.v. y corticoides.

ANEMIZACIÓN CRÓNICA

Como hemos comentado, la anemia de la EF suele ser razonablemente bien tolerada al estar compensada con una adecuada reticulocitosis. Por lo general, la hemoglobina está alrededor de 7-8 g/dL, el hematocrito en un 22-23% y los reticulocitos en torno a 500.000/mm³; y el VCM suele ser ligeramente macrocítico, salvo asociación con

síndromes talasémicos. En un momento dado, otros factores diferentes a los comentados y actuando por otras vías pueden dificultar la producción o incrementar la demanda de hematíes, desequilibrando la situación previa, lo que se manifiesta por una disminución progresiva durante un periodo variable, de los niveles de hemoglobina y un empeoramiento de los síntomas basales del paciente. Así, se relacionan a continuación según sus diferentes mecanismos fisiopatológicos.

Producción de eritropoyetina inapropiadamente disminuida

Dificulta la compensación de la hemólisis, como ocurre en la insuficiencia renal crónica (ver capítulo 4 de la parte III de esta guía). El fracaso renal se incrementa con la edad: un 4% lo desarrollan alrededor de los 25 años como mediana y un 12% en torno a los 37 años. Por ello, este proceso suele observarse más frecuentemente en adultos.

La causa principal del deterioro renal parece ser la falciformación de los eritrocitos en los pequeños capilares, que genera microinfartos, la ingesta excesiva de analgésicos, etc.

La sospecha se establecerá al observar disminución de la hemoglobina con reticulocitopenia asociada a deterioro de la función renal, confirmándose con una disminución de los niveles de eritropoyetina (EPO).

El objetivo del tratamiento de estos casos es mantener la concentración de hemoglobina total no más alta de 10 g/dL (hematocrito 30%), bien con transfusiones o con EPO exógena, evitando que el hematocrito se eleve más de 1-2% por semana. Niveles superiores o el incremento rápido del hematocrito pueden precipitar una crisis vasooclusiva. Si se opta por el usar EPO exógena, debe iniciarse con dosis bajas, controlando la respuesta para evitar que sea excesivamente rápida y sin sobrepasar los límites referidos.

Carencia de vitaminas (fólico) y minerales (hierro)

- **Ferropenia**, debida principalmente a pérdidas urinarias, pero sin descartar pérdidas por otros lugares. Su diagnóstico puede sospecharse ante la progresiva microcitosis, que no suele alcanzar niveles tan bajos como en las ferropenias de la población general, dado que se parte de volúmenes eritrocitarios más bien elevados por la reticulocitosis basal. En los casos de doble heterocigocia S/β^+ -talasemia esta regla no sirve, por ser los hematíes microcíticos. Para su confirmación diagnóstica hay que tener en cuenta que el hierro sérico puede no estar disminuido, y el límite bajo para la ferritina debe considerarse más alto que en la población general; así, niveles de ferritina de 25-30 ng/mL deben considerarse ferropénicos.
- **Deficiencias de ácido fólico**, debidas a una demanda aumentada de folato. Suelen ser raras al estar la mayoría de pacientes tratados profilácticamente, pero debe sospecharse ante un incremento progresivo de la macrocitosis en un paciente que no

está tomando hidroxíurea (HU). Antes de su tratamiento, debemos asegurarnos de que los niveles de vitamina B₁₂ son normales.

Anemia de trastorno crónico

Estos pacientes tienen alteraciones de la inmunidad secundarias entre otras causas a la autoesplenectomía, lo que genera infecciones crónicas principalmente urinarias y de otras localizaciones. Asimismo, los procesos inflamatorios crónicos, bien por crisis gotosas u otros procesos inflamatorios articulares, provocan liberación de citoquinas que estimulan la producción de hepcidina, disminuyendo la absorción de hierro y su bloqueo en el sistema reticuloendotelial, generando una eritropoyesis ferropénica que obstaculiza la respuesta a la hemólisis y origina el consiguiente incremento de la anemia.

El diagnóstico diferencial es como en la población general, determinando sideremia, transferrina y ferritina. La cuantificación del receptor soluble de la transferrina, que distingue entre ferropenia y enfermedad crónica, puede ser muy útil en caso de duda, puesto que estos pacientes padecen situaciones en las que la ferritina puede estar falsamente elevada.

Otras causas centrales

Como pueden ser la infiltración tumoral, osteoesclerosis y fibrosis medular. El diagnóstico lo encontraremos en el estudio de la médula ósea.

Otras causas periféricas

Como las **hemorragias**, hematuria o trastornos digestivos, que tampoco son raros, dada la frecuente ingesta de analgésicos gastroerosivos que en múltiples ocasiones precisan estos pacientes.

Reacciones hemolíticas transfusionales tardías y otras causas autoinmunes

De fisiopatología de sobra conocida, pensaremos en ellas cuando la respuesta a las transfusiones no sea la correcta, a su vez con incremento de la bilirrubina indirecta sin otra causa que lo justifique. También puede ser detectada dentro del proceso diagnóstico del síndrome anémico, entre cuyas determinaciones no debe faltar una *prueba de antiglobulina directa*.

Para prevenir la primera, la hemólisis transfusional tardía, deben fenotiparse detalladamente los hematíes de los pacientes antes de iniciar las primeras transfusiones. Pero una vez desarrollado el anticuerpo, por transfusiones previas de incompatibilidad ignorada, es necesario siempre transfundir sangre de igual fenotipo y con prueba

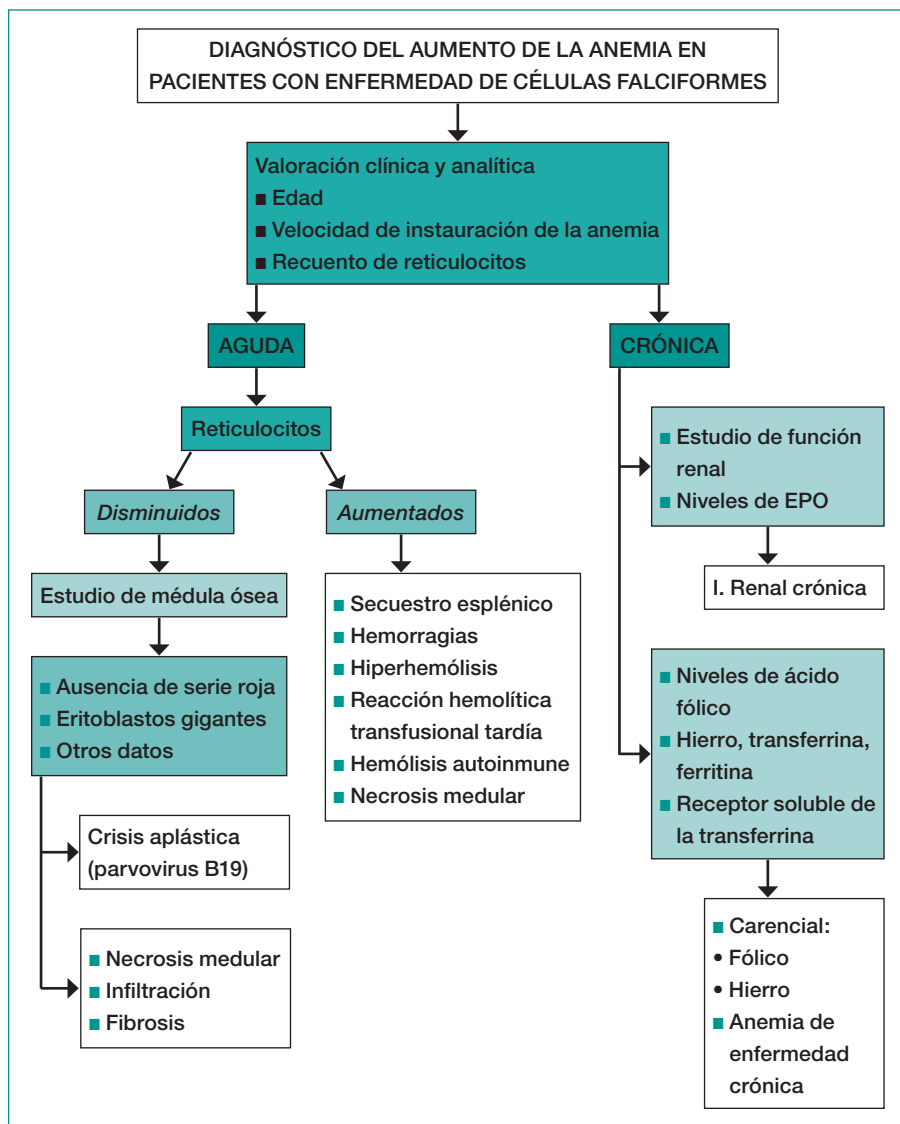


Figura 1. Enfoque diagnóstico de la anemización en pacientes con EF

cruzada completa. El tratamiento de la anemia hemolítica autoinmune es el mismo que en la población general.

El enfoque diagnóstico de la anemización en pacientes con EF se detalla en la **Figura 1**. Debe centrarse en un primer paso en la valoración clínica del paciente, teniendo en cuenta la edad y el tiempo de instauración de la anemia y otros signos y

síntomas orientativos que hemos comentado. La determinación de los reticulocitos y pruebas bioquímicas básicas (bilirrubina, transaminasas, creatinina, LDH) completan el primer nivel de estudio, no olvidando que las situaciones agudas son de diagnóstico y tratamiento urgente; y que las crónicas pueden en ocasiones requerir paciencia para lograr su diagnóstico etiológico y que en no pocas ocasiones éste es multifactorial.

BIBLIOGRAFÍA

- Federación Internacional de Talasemia.** Directrices para el control clínico de la talasemia. 2.^a edición. 2007. ISBN: 978-9963-623-59-4.
- Sauntharajah Y, Vichinsky EP, Embury SH.** Sickle cell disease. En: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P (eds.). Hematology: basic principles and practice. 4.^a edición. 2005. ISBN 0-443-06628-0.
- Vagace JM.** El síndrome hiperhemolítico. SETS 2008; 20: 6-9.
- Vichinsky EP.** Overview of the clinical manifestations of sickle cell disease. Editor section: Stanley L. Schrier. Deputy editor: Stephan A. Landaw. In Uptodate last updated July 2008.

Accidente vascular cerebral agudo y problemas neurológicos agudos

Llorenç Font Ferré⁽¹⁾, Enric Contreras Barbeta⁽²⁾, Virginia Callao Molina⁽²⁾, Laia Ramiro Infante⁽²⁾, José García-Arroba Peinado⁽²⁾

¹Hospital Verge de la Cinta. Tortosa (Tarragona)

²Banco de Sangre y Tejidos.

Hospital Universitario Juan XXIII. Tarragona

INTRODUCCIÓN

Los accidentes neurológicos agudos son una de las mayores complicaciones de los pacientes con enfermedad falciforme (EF).

Los pacientes con EF pueden tener diversas anomalías que afectan al sistema nervioso central (SNC), incluso aunque parezcan neurológicamente normales. Estas anomalías se pueden asociar con alteraciones de las funciones cognitivas, con efectos en el aprendizaje y en el comportamiento.

Existe un amplio espectro de alteraciones con un impacto variable en la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con EF⁽¹⁾. Probablemente esta variabilidad se debe a la interacción entre polimorfismo genético y factores ambientales⁽²⁾.

La complicación neurológica más grave de la EF es el infarto cerebral agudo. La base fundamental de la patogenia del accidente vascular cerebral agudo (AVCA) es la oclusión de los grandes vasos en el polígono de Willis. En la patogenia de la enfermedad, además de la polimerización de la hemoglobina S, se han identificado diversas alteraciones que afectan a la relación entre eritrocitos y células endoteliales, así como anomalías en el metabolismo del óxido nítrico⁽³⁾. Estos descubrimientos abren el camino a la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas.

Durante los últimos años se han producido avances relevantes en el tratamiento y la prevención del AVCA. Por una parte, el uso de la exanguinotransfusión puede mejorar la mortalidad y la morbilidad de esta complicación. Además, un programa de transfusión periódica (*estudio STOP*) ha demostrado su eficacia en la prevención de AVCA en un grupo de pacientes de alto riesgo en un determinado intervalo de edad⁽⁴⁾.

La realización de la ultrasonografía transcraneal mediante Doppler permite identificar a un grupo de pacientes con mayor riesgo de presentar AVCA y, por tanto, susceptibles de ser incluidos en un programa transfusional de mantenimiento⁽⁵⁾. No

obstante, deben tenerse en consideración los efectos secundarios adversos asociados a la transfusión con el fin de establecer una relación riesgo-beneficio individualizada⁽⁶⁾. También hay que tener en cuenta algunas limitaciones. El *estudio STOP* se ha realizado en pacientes con hemoglobina SS o hemoglobina Sβ°. Por tanto, es probable que los resultados no se puedan extrapolar a los pacientes con hemoglobina SC⁽⁷⁾.

Las recomendaciones de este capítulo de la guía están basadas en la *Guía Americana de Manejo de la Enfermedad Falciforme*⁽⁸⁾. No obstante, se han realizado diversas actualizaciones, especialmente en lo relativo a la prevención transfusional del AVCA.

OBJETIVO DE LA GUÍA

El tratamiento y la prevención, primaria o secundaria, de los accidentes neurológicos agudos en pacientes afectados de anemia de células falciformes.

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS EN EL NIÑO

- **Complicaciones neurológicas de la EF.** Los niños diagnosticados de EF pueden sufrir un amplio espectro de complicaciones neurológicas asociadas a su enfermedad.
- El **accidente cerebrovascular agudo (AVCA)** es la complicación más discapacitante de la EF. La forma de presentación más frecuente (80%) es el **daño isquémico (AVCAi)**, siendo la incidencia del 1% anual en niños entre dos y cinco años y del 11% en pacientes de hasta veinte años. La edad media de aparición de un AVCAi está entre los siete y ocho años (cuanto más joven, peor pronóstico). La forma clínica de aparición suele ser una hemiparesia, pudiendo asociarse otros síntomas como la afasia y las convulsiones. En dos terceras partes de los casos se evidencia una recurrencia de los episodios isquémicos (la mayoría dentro del primer año, 80% en los tres primeros años).

Cuando el evento isquémico se resuelve en menos de 24 horas, sin secuelas, se habla de **accidente isquémico transitorio (AIT)**. Los AIT son fuertes predictores de AVCAi, por lo que los pacientes afectados deben recibir tratamiento preventivo.

La **forma hemorrágica**, menos frecuente, se asocia a mayor tasa de mortalidad.

El **infarto silente** se define como daño cerebral objetivado en la RNM/TAC, sin clínica evidente, aunque recientemente se ha demostrado que se asocia a un mayor riesgo de aparición de AVCA.

DIAGNÓSTICO. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS⁽⁸⁻¹⁰⁾

- **TAC sin contraste:** primera prueba a realizar. Puede ser negativo en las primeras 3 horas.

- **RNM o angio-RNM:** proporciona mejor detalle de las áreas isquémicas. A realizar siempre si la TAC es negativa.
- **PET:** gran sensibilidad ya que demuestra alteraciones en el metabolismo neuronal.
- **Ultrasonografía transcraneal mediante Doppler (UST).**
- **Estudio de trombofilia:** es frecuente la asociación con síndrome. antifosfolípido y déficit de proteínas C y S.
- Considerar otras causas de AVCA en niños (infección, embolismo cardíaco, alteraciones de la coagulación...).

TRATAMIENTO⁽⁸⁻¹⁰⁾

Medidas generales

- Estabilizar signos vitales.
- Monitorizar la función cardiaca y respiratoria.
- Valorar ingreso en unidad de cuidados intensivos.
- Hidratar, tratar la hipertermia y la hipotensión arterial.
- Evitar hipoglucemia e hipoxemia.

No hay evidencia que apoye ninguna de las siguientes medidas:

- Sangría terapéutica previa.
- Tratamiento trombolítico.
- Tratamiento antiagregante.
- Tratamiento con corticoides.

Terapia transfusional

- **Consideraciones generales.** La terapia transfusional en estos pacientes tiene como finalidad reducir el porcentaje de HbS hasta valores < 30%. El riesgo de aloinmunización en estos pacientes es muy alto (25-30% de los casos), por lo que es conveniente tomar las siguientes medidas de prevención:
 - Realizar el fenotipo eritrocitario extensivo al diagnóstico.
 - Intentar respetar el fenotipo Rh, Kell y Jk en la transfusión de hematíes.
 - En caso de AVCA de origen hemorrágico, lo más importante es tratar la causa del sangrado. En estos casos las ventajas de la terapia transfusional no son tan evidentes. Debe realizarse una valoración neuroquirúrgica, ya que algunos pacientes pueden ser tributarios de intervención para evacuar el hematoma o para implantar en catéter en casos de obstrucción del flujo ventricular.
- **Exanguinotransfusión parcial:** se recomienda como primera opción en casos de Hb > 5 g/dL, para evitar el riesgo de hiperviscosidad que puede ocurrir con las elevaciones rápidas del hematocrito. Se puede realizar con:

- Sangre total: es la mejor opción posible, ya que se consigue reducir más rápidamente la concentración de hematíes S, sin aumentar la viscosidad. Sin embargo, no siempre está disponible.
- Concentrados de hematíes reconstituidos con suero fisiológico o albúmina.
- **Transfusión simple aislada:** en casos de Hb < 5 g/dL o Hto < 15% (o caída de dos puntos en la cifra de hemoglobina basal, siempre que ésta sea < 7 g/dL), como alternativa a la exanguinotransfusión.
- **Programa de hipertransfusión crónica** (transfusión de hematíes cada tres o cuatro semanas).
 - **Indicaciones.** Está indicado su inicio dada la alta tasa de recurrencia de AVCA en estos pacientes (hasta 70% en tres años). Se recomienda mantener una HbS < 30% al menos durante dos o tres años. Posteriormente, mantener una HbS < 50% hasta los 18 años mínimo (siempre que el paciente se haya mantenido asintomático)⁽⁴⁾.
 - **Efectos secundarios a tener en cuenta:**
 - **Aloinmunización**, que se previene intentando respetar al máximo el fenotipo eritrocitario del paciente.
 - **Sobrecarga férrica**, que se previene con tratamiento quelante. Se aconseja iniciarlo si la ferritina supera los 1.000 ng/dL o si en la biopsia hepática el nivel de hierro es mayor de 5 mg/g de hígado (peso seco).

Tratamiento con hidroxiurea⁽¹¹⁾

Produce un aumento de hemoglobina fetal y, por tanto, una disminución compensatoria del resto de hemoglobinas. Además, tiene un efecto vasodilatador y reduce la adhesividad eritrocitaria. Se puede utilizar como alternativa ante el rechazo al programa de hipertransfusión crónica, aunque no hay evidencia científica que avale su eficacia en los niños, dado el riesgo de complicaciones graves a largo plazo (carcinogénesis, teratogenicidad...).

Trasplante de progenitores hematopoyéticos

Sólo se contempla si el donante es un hermano HLA compatible. Es la única opción curativa de la enfermedad.

Prevención del AVCA en niños⁽¹²⁾

Para seleccionar el grupo de niños susceptibles de beneficiarse de un programa de prevención de los AVCA, se realizan las siguientes exploraciones:

- Ultrasonografía transcraneal (UST).
- Resonancia nuclear magnética (RNM), con o sin angiografía.
- Estudios neuropsicométricos.

Un aumento en la velocidad de flujo sanguíneo de la arteria cerebral media o de la arteria carótida interna se asocia con un riesgo aumentado de AVCA.

Respecto a la UST, en niños homocigotos SS se recomienda iniciar las exploraciones a los dos años de edad y continuar anualmente hasta los 16 años, siempre y cuando el resultado sea normal. Si es dudoso, se repetirá la exploración cada dos o cuatro meses. En los resultados patológicos, realizar RNM y valorar soporte transfusional cada tres o cuatro semanas. Valores de referencia:

- Velocidad de flujo < 170 cm/s: normal.
- Entre 170 y 200 cm/s: dudoso.
- Superior a 200 cm/s: patológico.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LAS COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS EN ADULTOS

Infarto cerebral

El estudio cooperativo americano de la EF ha confirmado los riesgos relativamente altos de AVCA en pacientes con EF y el predominio de hemorragia en relación con el infarto cerebral⁽¹³⁾. Se debe valorar en cada caso si conviene tratarlo como al niño afecto de la enfermedad o como al resto de pacientes adultos.

El tratamiento del AVCA en adultos se basa en el uso del activador tisular del plasminógeno recombinante (t-PA). A pesar de su riesgo hemorrágico no hay una justificación clara para excluir a los pacientes con EF de su uso⁽⁸⁾. Las indicaciones y contraindicaciones para el empleo del t-PA son las mismas que para el resto de adultos⁽¹⁴⁾. Debe informarse al paciente y/o a su familia de los riesgos hemorrágicos asociados al uso del t-PA. Si se produce una hemorragia, debe realizarse tratamiento con factores de la coagulación, en forma de plasma fresco o crioprecipitados, y la transfusión de plaquetas⁽⁸⁾. Después de la administración de t-PA no debe administrarse heparina ni antiagregantes plaquetarios durante las primeras 24 horas.

La prevención del AVCA se debe realizar con antiagregantes plaquetarios o cumarínicos, en función de la causa de la patología. Los esquemas de prevención, tipo de fármaco y dosis se recogen en las guías correspondientes⁽¹⁵⁾.

Hemorragia cerebral

Los pacientes con hemorragia cerebral deben tratarse de la misma forma que los niños, con la salvedad de que puede utilizarse nimodipino en los pacientes con hemorragia subaracnoidea⁽¹⁶⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Platt O.** Prevention and management of stroke in sickle cell anemia. *Hematology* 2006; 54-7.
2. **Montalembert M.** Management of sickle cell disease. *BMJ* 2008; 337: 626-30.
3. **Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH, et al.** Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role for hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood* 2007; 21: 37-47.
4. **Adams RJ, Virgil CM, Lewis H, et al.** Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998; 339: 5-11.
5. **Adams R, McKie V, Nichols F, et al.** The use of transcranial ultrasonography to predict stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med* 1992; 326: 605-10.
6. **Cassandra D, Josephson L, Drist L, et al.** Transfusion in the patient with sickle cell disease: a critical review of the literature and transfusion guidelines. *Transfusion Medicine Reviews* 2007; 21: 118-33.
7. **DeBaun M, Field J.** Limitations of clinical trials in sickle cell disease: a case study of the Multi-center Study of Hydroxyurea (MSH) Trial and the Stroke Prevention (STOP) Trial. *Hematology* 2007.
8. **National Heart, Lung and Blood Institute.** The management of sickle cell disease. 2004. www.nhlbi.nih.gov/health/prof/blood/sickle
9. **Cantalejo-López MA.** Protocolos de anemia de células falciformes o drepanocitosis. *Bol S Vasco-Nav Pediatr* 2005; 38: 20-38.
10. **Frenette PS, Atweh GF.** Sickle cell disease: old discoveries, new concepts, and future promise. *J Clin Invest* 2007; 117: 850-8.
11. **Zimmerman SA, Schultz WH, Burgett S, et al.** Hydroxyurea therapy lowers transcranial Doppler flow velocities in children with sickle cell anemia. *Blood* 2007; 110: 1043-7.
12. **Miller ST, Sleeper LA, Pegelow CH, et al.** Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2008; 342: 83-9.
13. **Ohene-Frempong K, Weiner S, Sleeper L, et al.** Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 1998; 91: 288-94.
14. **The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group.** Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-7.
15. **Albers GW, Amarenco P, Easton JD, et al.** Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke; American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133 (Suppl): 630S-669S.
16. **Borderick JP, Adams HP, Barsan W, et al.** Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1994; 30: 905-15.

Síndrome torácico agudo y complicaciones pulmonares agudas de la enfermedad falciforme

José Ángel Hernández Rivas, Cecilia Heras Benito,
Sara Nistal Gil, Juan Carlos López Aguilar

Servicio de Hematología y Hemoterapia.
Hospital Infanta Leonor. Madrid

El flujo migratorio constante hacia nuestro país ha producido la aparición de enfermedades emergentes, algunas de ellas poco conocidas en nuestro ámbito, pero que hoy en día constituyen ya una realidad y un reto ante el que se debe estar preparado. La emigración desde la zona ecuatorial africana y algunas áreas americanas con población de ancestros africanos se ha multiplicado en los últimos años, lo que ha conllevado el aumento de casos de diversas parasitosis, como la malaria, y de algunas hemoglobinopatías (Hb), como la HbS en nuestros hospitales.

La enfermedad falciforme (EF) (*sickle cell disease*) se caracteriza por una tétrada en la que se incluyen el cuadro clínico de anemia y las secuelas que produce la misma, el dolor –que es una de las características distintivas de la enfermedad–, diversas comorbilidades y la alteración de múltiples órganos y sistemas.

El aumento de la esperanza de vida de estos pacientes en los países desarrollados, por la profilaxis con penicilina y la vacunación frente a *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* en la infancia y por la implementación de programas de cribado de detección precoz y la educación de los padres de los niños con EF, ha conllevado el aumento de otras alteraciones clínicas tanto en la edad infantil como en la adulta.

Entre éstas, las complicaciones respiratorias, tanto agudas como crónicas, ocupan un lugar destacado del cuadro clínico que puede acompañar a la EF. Afortunadamente, estas complicaciones se producen en la forma homocigota de la enfermedad (HbSS), aunque en los casos heterocigotos de HbS con interacción con otra Hb participante en la formación de polímeros se pueden dar también las manifestaciones clínicas de la EF, como sucede en la HbSC (*sickle-C disease*) y en las dobles heterocigocías HbS/ β^0 -talasemia y HbS/ β^+ -talasemia (*sickle-thalassemia*).

COMPLICACIONES PULMONARES AGUDAS DE LA ENFERMEDAD FALCIFORME

Suponen, en la mayoría de los estudios, alrededor del 20-25% del total de las muertes producidas por la EF. Aun así, probablemente estas cifras no representan la verdadera dimensión del problema, ya que en los últimos años se ha demostrado que la hipertensión pulmonar crónica es uno de los aspectos más invalidantes de las alteraciones a largo plazo de la EF^(1,2).

- El **asma bronquial** constituye una alteración muy prevalente en los pacientes con EF. Hasta el 60% de ellos presentan hiperreactividad bronquial, fundamentalmente al frío. Asimismo, entre el 30 y el 40% manifiestan signos y síntomas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la mitad de ellos de características mixtas (patrón obstructivo y restrictivo), y el resto alteraciones restrictivas de la función pulmonar.
- El riesgo de **tromboembolismo pulmonar** (TEP) se halla también aumentado. Los infartos pulmonares, debidos a las trombosis que se producen *in situ*, y los embolismos grasos de la médula ósea que migran a la vasculatura pulmonar explican este incremento en su incidencia respecto a la población general. Otro hecho que puede desempeñar un papel es la posibilidad de aparición de TEP en el contexto del síndrome torácico agudo (STA). En un trabajo reciente sobre muerte súbita en EF y enfermedad pulmonar, se observó que más del 70% de los fallecimientos se produjeron por causas de origen pulmonar, de las cuales el 38% eran un TEP y el 28% trombos oclusivos microvasculares. Es probable que, en la génesis del TEP, pueda participar un estado crónico de hipercoagulabilidad, que incluya la formación de radicales hidroxilo, la reactividad plaquetaria, la elevación de niveles plasmáticos de fibronectina, trombospondina y factor VIII o un déficit de las proteínas C o S. A pesar de los datos presentados, no existen hasta la fecha estudios epidemiológicos amplios que analicen la incidencia y prevalencia del TEP en los pacientes con EF.
- Las **neumonías** que sufren los pacientes con EF deben considerarse una emergencia y recibir antibioticoterapia de amplio espectro. En muchas ocasiones, como se reflejará más adelante, pueden confundirse con las manifestaciones del STA.
- El **síndrome del embolismo graso** se produce tras el infarto y necrosis de la médula ósea. La médula necrosada y la grasa pueden embolizar a la vasculatura pulmonar. Además de la clínica de insuficiencia respiratoria, puede producirse un fallo multiorgánico con afectación de órganos como el cerebro y el riñón. Debe sospecharse en los casos en los que a la clínica respiratoria se suma alteración de la biología renal, hepática, confusión/coma, anemia, trombocitopenia y coagulopatía de consumo. El ingreso en una unidad de críticos es esencial para su tratamiento. La transfusión o exanguinotransfusión precoz puede hacer que algunos pacientes sobrevivan.

SÍNDROME TORÁCICO AGUDO

Es un término genérico para las complicaciones pulmonares producidas por la EF por causas tan heterogéneas como las infecciones bacterianas o víricas, la vasooclusión de las arteriolas pulmonares (16% de los casos), los infartos costales, el tromboembolismo y el embolismo graso pulmonar (9% de los pacientes).

El término es un cajón de sastre donde se incluyen cuadros relativamente banales que siguen una buena evolución y otros que evolucionan a un síndrome de distrés respiratorio con necesidad de ventilación mecánica.

El STA se caracteriza por fiebre y sintomatología respiratoria (tos, expectoración, taquipnea, disnea, hipoxia) y la aparición, que puede ser posterior en el tiempo, de nuevos infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax. En ocasiones, la presentación es semejante a la de un proceso neumónico, aunque el curso es diferente por la aparición de nuevos infiltrados pulmonares en el mismo proceso y la afectación de varios lóbulos. Además, la resolución de los infiltrados se produce a los 10-12 días del inicio de la sintomatología.

El STA supone **la causa aguda más importante de muerte y la segunda de ingreso hospitalario en los pacientes con EF**. Casi la mitad de los pacientes con EF presentarán, al menos, un episodio a lo largo de la vida. Desde el punto de vista etiológico se ha invocado una probable causa infecciosa en algunos casos. La generalización de la profilaxis con penicilina y la vacunación frente al neumococo en los pacientes con EF ha producido una reducción sustancial de este germen como posible causa. En la infancia, los microorganismos más comúnmente aislados en pacientes con EF y STA son *Mycoplasma pneumoniae* y los virus respiratorios (fundamentalmente rinovirus), mientras que en los adultos son *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*. Aun así, en más de la mitad de los casos no se aísla ningún germen.

El STA se presenta más frecuentemente en la infancia, en la que la mortalidad que ocasiona es inferior al 2%, mientras que el 5% de los pacientes de los adultos fallecen por este motivo. El genotipo más afecto por el STA es el SS.

Desde el punto de vista clínico, en los dos estudios más extensos publicados (Cooperative Study of Sick Cell Disease y Multicenter Acute Chest Syndrome Study)^(4,5) los signos y síntomas más frecuentes son:

- Fiebre: 80%
- Tos: 75%
- Dolor torácico: 50%
- Dolor costal: 25%
- Disnea: 35%
- Taquipnea: 2-45%
- Crepitantes: 60%
- Auscultación normal: 35%

La afectación aislada de los lóbulos superiores o medios es más frecuente en los niños, mientras que la afectación de más de un lóbulo y/o de los lóbulos infe-

riores, así como la presencia de derrame pleural, es más característica de la edad adulta.

La leucocitosis constituye un signo de mal pronóstico en cuanto a la supervivencia y a la posibilidad de presentación de ictus isquémicos. La fosfolipasa secretora A_2 aumenta notablemente y puede considerarse un buen marcador para el diagnóstico precoz del STA. Es preferible determinar la pO_2 mediante cooximetría que mediante pulsioximetría.

Desde el punto de vista fisiopatológico, además de los procesos infecciosos ya mencionados, pueden contribuir o ser la causa principal del STA:

- El síndrome del embolismo graso (caracterizado por un aumento de los eritroblastos en sangre periférica, de la LDH, del ácido úrico, de la lipasa sérica y de la fosfolipasa secretora A_2 y una disminución de la calcemia).
- La oclusión vascular.
- El tromboembolismo venoso.
- La hipoventilación secundaria al dolor y/o a infartos costales. Conviene recordar que la paliación del dolor con morfina oral produce más hipoventilación en los pacientes con EF que la morfina parenteral, por lo que debe extremarse el cuidado con el uso de la forma oral.

Entre los factores que implican un mal pronóstico deben considerarse:

- Sintomatología neurológica.
- Frecuencia cardíaca > 125 lpm.
- Taquipnea, tiraje costal.
- Temperatura > 40 °C.
- Hipotensión.
- $pH < 7,35$.
- Saturación $O_2 < 88\%$ y/o disminución de la misma.
- Disminución de la Hb > 2 g/dL y/o plaquetas $< 200 \times 10^9/L$.
- Derrame pleural.
- Infiltrados pulmonares multilobulares.
- Fallo multiorgánico.

El abordaje terapéutico del STA debe basarse en:

- Profilaxis infecciosa: uso de penicilina profiláctica, vacunación frente a neumococo, *H. influenzae* B, virus respiratorio sincitial, virus influenzae y parvovirus B19.
- Profilaxis contra la vasooclusión: el tratamiento con hidroxiurea, indicado si se han producido dos o más episodios de STA, disminuye la incidencia de STA alrededor del 40%.
- Tratamiento inicial: el objetivo fundamental es la mejora de la oxigenación que evite el colapso alveolar y el deterioro de la función pulmonar. Es prioritaria la determinación seriada del O_2 en sangre y la evolución de la radiología torácica.
- Tratamiento antibiótico: la recomendación actual se basa en el uso de una cefalosporina de tercera o cuarta generación asociada a un macrólido (eritromicina).

- Tratamiento del dolor: debe evitarse la depresión respiratoria y la hipoventilación. Si existe dolor pleurítico refractario puede plantearse el bloqueo del nervio intercostal.
- Hidratación: debe realizarse la administración de 1,5 veces los requerimientos de mantenimiento con suero glucosado 5% o glucosalino. La hidratación vigorosa puede producir edema pulmonar y contribuir al empeoramiento del STA.
- Uso de incentivadores respiratorios para evitar la hipoventilación pulmonar.
- Los objetivos de la transfusión son mejorar el síndrome anémico y reducir el gasto cardíaco. En casos extremos puede estar justificada la realización de una exanguinotransfusión, aunque su éxito depende de que el procedimiento se practique precozmente. Una de sus indicaciones principales son los casos de síndrome de embolismo graso.
- En los casos recurrentes de STA, debe realizarse una prevención secundaria vigorosa que incluya el uso de hidroxiurea⁽⁶⁾, la realización de transfusiones crónicas y el trasplante de precursores hematopoyéticos.
- Entre los tratamientos más novedosos^(3,7), la dexametasona a dosis de 0,3 mg/kg cada 12 horas durante dos días mejora la sintomatología del STA, probablemente debido a la inhibición de la fosfolipasa secretora A₂ y a la prevención de otras citoquinas relacionadas con la inflamación. La administración de óxido nítrico inhalado puede mejorar la función pulmonar al disminuir la resistencia vascular pulmonar y mejorar el flujo vascular. Por último, el uso de surfactantes no iónicos, como el polaxámero 188, que reducen la viscosidad sanguínea, pueden jugar algún papel, aunque parece que secundario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Minter KR, Gladwin MT. Pulmonary complications of sickle cell anemia. A need of increased recognition, treatment and research. *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 164: 2016-9.
2. Graham JK, Mosunjac M, Hanzlick RL, et al. Sickle cell lung disease and sudden death: a retrospective/prospective study of 21 autopsy cases and literature review. *Am J Forensic Med Pathol* 2007; 28: 168-72.
3. Johnson CS. The Acute Chest Syndrome. *Hematol Oncol Clin N Am* 2005; 19: 857-79.
4. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles NA, et al. National Acute Chest Syndrome Study Group. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 1855-65.
5. Vichinsky EP, Styles LA, Colangel LH, et al. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Acute chest syndrome in sickle cell disease: clinical presentation and course. *Blood* 1997; 89: 1787-92.
6. Platt OS. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia. *N Engl J Med* 2008; 358: 1362-9.
7. Hagar W, Vichinsky E. Advances in clinical research in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2008; 141: 346-56.

Priapismo

Ana Belén Santos Montero

Servicio de Hematología. Hospital de Cuenca

DEFINICIÓN

El priapismo se define como una erección dolorosa y persistente relacionada o no con el estímulo sexual. Según la Asociación Americana de Urología⁽¹⁾ para el tratamiento del priapismo, esta definición queda restringida a una duración de la erección superior a 4 horas.

La prevalencia parece mayor de lo que se describe en la mayoría de los estudios, ya que en muchas ocasiones los pacientes no relacionan los síntomas con la enfermedad. La prevalencia de priapismo grave en pacientes ingresados con anemia falciforme se describe en un 2-5%⁽²⁾. Un estudio realizado en varios centros mediante un cuestionario dirigido a pacientes con anemia falciforme reveló hasta un 35% de pacientes que afirmaron haber tenido algún episodio de priapismo⁽³⁾. La mediana de edad de comienzo es a los 15-20 años, el 75% de los pacientes han tenido su primer episodio antes de los veinte años, un 25% antes de los diez años y es raro el inicio después de los treinta años.

FISIOPATOLOGÍA

El mecanismo no está claramente establecido. La erección normal disminuye la pO_2 en los cuerpos cavernosos, lo que favorece la falciformación de los hematíes en los sinusoides del espacio cavernoso y, con ello, el estasis venoso, perpetuando así el priapismo. A este proceso le sigue una reacción inflamatoria, con fibrosis de las trabéculas espongiiformes que probablemente lleve a la consecuente impotencia.

CLÍNICA

Se pueden producir episodios de corta duración, autolimitados, pero pueden presentar episodios recurrentes sin una etiología obvia de base.

Los episodios suceden con mayor frecuencia durante el sueño en relación con la deshidratación y acidosis secundaria a la hiperventilación, lo cual aumenta la rigidez de los hematíes en estos pacientes. Por otro lado, existe la erección fisiológica que ocurre durante el sueño REM. Otros factores desencadenantes pueden ser una infección local, la toma de drogas o la actividad sexual⁽⁴⁾.

TRATAMIENTO

Muchos pacientes no asocian el problema con su enfermedad de base, y esto puede retrasar una actuación terapéutica. Por tanto, es importante en primer lugar preguntar e informar a los pacientes sobre esta cuestión. Es una urgencia urológica que requiere una intervención para evitar un daño isquémico irreversible y el desarrollo de fibrosis e impotencia.

Es importante el tiempo de duración desde el inicio del síntoma hasta que el paciente consulta; se describen mejores resultados cuando las medidas conservadoras se realizan antes de las 6 horas de evolución.

No existe una guía basada en la evidencia para la prevención del priapismo recurrente y ninguno de los tratamientos descritos han sido comparados en estudios aleatorizados.

El tratamiento quirúrgico conlleva un mayor riesgo de complicaciones a nivel local, como infecciones, celulitis, abscesos o fístula uretral, así como del desarrollo de impotencia, aunque la impotencia final puede estar relacionada tanto con las complicaciones quirúrgicas como con la erección prolongada. Por tanto, la cirugía se debe reservar para los casos más graves que no responden al tratamiento conservador.

Actitud inicial ante un episodio agudo

- Medidas generales: analgesia (empleo de mórficos), hidratación y alcalinización.
- Aspiración y drenaje de los cuerpos cavernosos e inyección de agonistas α -adrenérgicos en el espacio cavernoso. Se han descrito buenos resultados con el empleo de etilefrina, un agonista α_1 -adrenérgico, potente vasoconstrictor con mínimos efectos cardiovasculares cuando se emplea en inyección intracavernosa⁽⁵⁾. Otros fármacos empleados son fenilefrina y epinefrina⁽⁶⁾.
- Exanguinotransfusión: el objetivo de esta medida es disminuir la concentración de HbS en torno al 30-40%. La indicación no está tan establecida como en otras complicaciones de la enfermedad falciforme, y no hay estudios que evalúen el papel de la exanguinotransfusión o la transfusión simple en el priapismo^(7,8).
- Tratamiento quirúrgico: No está claramente establecida la relación entre el tiempo de duración del priapismo y el riesgo de impotencia, por tanto, no está definido el tiempo en el que un paciente refractario a tratamiento conservador debe ser tratado quirúrgicamente. Es decir, debido a las complicaciones que conlleva el tratamiento quirúrgico, tanto a nivel de infecciones como del riesgo de impotencia, se discute en qué momento es necesario o más beneficioso⁽⁹⁾. Por otro lado, en los estudios en los que se observa una mayor tasa de complicaciones con la cirugía podría deberse a que la impotencia esté más relacionada con la duración del episodio agudo que por la propia cirugía. La clave del tratamiento quirúrgico es permitir el flujo de sangre fuera del cuerpo cavernoso mediante la creación de una fístula entre el cuerpo cavernoso y el glande, o cuerpo esponjoso, vena dorsal del pene o vena safena.

La técnica menos invasiva es la técnica de Winter: consiste en un *shunt* entre el cuerpo cavernoso y el glande⁽¹⁰⁾. Por otro lado, puede ser precisa la implantación de una prótesis de pene si finalmente evoluciona a impotencia.

Prevención de priapismo recurrente

Varias medidas han sido empleadas para tratar el priapismo recurrente, pero, como se ha comentado anteriormente, no existen estudios clínicos controlados ni una guía de actuación basada en la evidencia.

- Tratamiento hormonal para disminuir los niveles de testosterona: antiandrógenos (acetato de ciproterona) y análogos de las gonadotropinas.
- Fármacos que aumentan el tono muscular en los cuerpos cavernosos:
 - Agonistas α -adrenérgicos: se han descrito buenos resultados con el empleo de etilefrina de forma sistémica por vía oral⁽⁵⁾, así como con la inyección intracavernosa por parte del propio paciente^(11,12). Esta medida parece eficaz, sobre todo en las primeras 4-6 horas del episodio. Otros fármacos empleados han sido epinefrina⁽⁶⁾ y fenilefrina.
 - Agonista β -adrenérgico: terbutalina⁽¹³⁾.
- Otros fármacos o medidas empleadas:
 - Exanguinotransfusión con el fin de disminuir la cantidad de HbS a un 30-40%.
 - Hidroxiurea: hay pocos estudios que muestren el beneficio en esta complicación, con resultados exitosos anecdóticos. Saad *et al.*⁽¹⁴⁾ describen cinco pacientes con priapismo recurrente que respondieron al tratamiento con hidroxiurea, requiriendo dosis más elevadas de las que se emplean habitualmente (hasta 25 y 30 mg/kg).

BIBLIOGRAFÍA

1. Montague DK, Jarow J, Broderick GA, et al. American urological association guideline on the management of priapism. J Urol 2003; 170: 1318-24.
2. Tarry WF, Duckett JW, Snyder HM, et al. Urological complications of sickle cell disease in a pediatric population. J Urol 1987; 138: 592-4.
3. Adeyoku AB, Olujohungbe ABK, Morris J, et al. Priapism in sickle-cell disease; incidence, risk factors and complications-an international multicentre study. BJU International, 2002; 90: 898-902.
4. Fowler JE, Koshy M, Strub M, et al. Priapism associated with the sickle cell hemoglobinopathies: prevalence, natural history and sequelae. J of Urol 1991; 145: 65-8.
5. Opkala I, Westerdale N, Jegede T, et al. Etilefrina for the prevention of priapism in adult sickle cell disease. Br J Haematol 2002; 118: 918-21.
6. Mantadakis E, Ewalt DH, Cavender JD, et al. Outpatient penile aspiration and epinephrine irrigation for young patients with sickle cell anemia and prolonged priapism. Blood 2000; 95: 78-82.

7. Walker EM, Mitchum EN, Rous SN, et al. Automated erythrocytapheresis for relief of priapism in sickle cell hemoglobinopathies. J Urol 1983; 130: 912-6.
8. Ballas SK, Lyon D, Hall N, et al. Safety of blood exchange transfusion for priapism complicating sickle cell disease. J Clin Apher 2006; 21: 16.
9. Hamre MR, Harmon EP, Kirkpatrick DV, et al. Priapism as a complication of sickle cell disease. J Urol 1991; 145: 1-5.
10. Winter CC. Cure of idiopathic priapism: new procedure for creating fistula between glans penis and corpora cavernosa. Urology 1976; 8: 389-91.
11. Virag R, Bachir D, Lee K, et al. Preventive treatment of priapism in sickle cell disease with oral and self administered intracavernous injection of etilefrine. Urology 1996; 47: 777-81.
12. Teloken C, Ribeiro EP, Chammas M, et al. Intracavernosal etilefrine self-injection therapy for recurrent priapism: one decade of follow-up. Urology 2005; 65: 1002.
13. Shanta TR, Finnerty DP, Rodríguez AP. Treatment of persistent penile erection and priapism using terbutaline. J Urol 1989; 141: 1427-9.
14. Saad STO, Lajolo C, Gilli S, et al. Follow-up of sickle cell disease patients with priapism treated by hydroxiurea. Am J Hematol 2004; 77: 45-9.

Crisis hiperhemolíticas

José Manuel Vagace Valero

Servicio de Hematología y Hemoterapia.

Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con enfermedad falciforme (EF) presentan una elevada incidencia de reacciones hemolíticas transfusionales tardías (RHTT) debido a la frecuente tasa de aloinmunización, que se estima entre el 18 y el 36% según las series.

Aunque la mayoría de estas reacciones siguen el patrón típico de una RHTT, con la aparición de un nuevo aloanticuerpo a los siete o diez días de la transfusión, que genera una hemólisis extravascular y un Coombs directo positivo.

Son numerosos los casos publicados que recogen formas “atípicas” en estos pacientes en las que se dan hallazgos tales como crisis dolorosas (87%), hemoglobina postransfusional menor que la previa (83%), hemoglobinuria (33%), Coombs directo negativo (26%) o ausencia de nuevos anticuerpos en el seguimiento posterior a la crisis hemolítica (20%). La gravedad de estas reacciones se refleja en el hecho de que más de un 10% de estos pacientes fallecieron como consecuencia de la hemólisis⁽¹⁾.

EL SÍNDROME HIPERHEMOLÍTICO

El primero en reconocer estas particularidades como una complicación específica de la EF fue Petz, que en 1997 definió el denominado síndrome hiperhemolítico (SHH) como una particular forma de reacción hemolítica transfusional que se da en estos pacientes⁽²⁾. El autor presentaba cinco enfermos con EF, todos ellos aloinmunizados, que desarrollaron un brusco descenso en la cifra de hemoglobina después de una transfusión. A diferencia de la RHTT típica, sus pacientes sufrieron una hemólisis intravascular grave acompañada de un descenso en la cifra de reticulocitos. Como hecho característico, la hemólisis empeoraba con la transfusión de hematíes, aunque éstos fueran compatibles con los anticuerpos detectados. De forma empírica, se proponía evitar las transfusiones e iniciar tratamiento esteroideo en estos pacientes (Tabla 1).

Como veremos más adelante, el SHH constituye una auténtica **emergencia hematológica**, en general poco conocida, que requiere un alto índice de sospecha para su diagnóstico y manejo por parte del hematólogo.

Tabla 1. Características del síndrome hiperhemolítico (modificado de Petz⁽²⁾)

Hemólisis intravascular grave tras la transfusión de sangre
Síntomas sugestivos de una crisis dolorosa
La Hb después de la transfusión cae por debajo del nivel pretransfusional
Cursa con reticulocitos bajos
El estudio inmunohematológico es negativo o no explica el cuadro hemolítico
Cuando se detecta un anticuerpo, la transfusión de sangre compatible no evita la hemólisis
Las transfusiones empeoran el cuadro, que puede ser mortal
La Hb se recupera y aparece reticulocitosis al evitar las transfusiones y añadir esteroides
El síndrome puede reaparecer en sucesivas transfusiones

CLÍNICA DEL SÍNDROME HIPERHEMOLÍTICO

Desde la descripción del SHH se han descrito un total de 45 casos en 41 pacientes, incluidos los cinco descritos inicialmente por Petz (Tabla 2). La edad media es de 24 años (14 niños y 27 adultos). Entre los adultos predominan las mujeres (20/7), indicando probablemente la influencia de la gestación sobre la demanda transfusional.

La mayoría (31 casos) tenían EF (29 HbSS y dos HbSC), pero también se han descrito casos en dos talasemias mayor, seis talasemias intermedias, una mielofibrosis y una anemia de trastorno crónico. Lo que indica que **no se trata de una complicación exclusiva de la EF**.

La clínica aparece en la primera semana después de la transfusión en las llamadas *formas agudas* o después de la primera semana en las *formas retardadas*.

El paciente comienza con fiebre, síndrome anémico grave, ictericia, hemoglobinuria y, en los casos más graves, insuficiencia cardíaca como consecuencia de la anemia. Los pacientes con drepanocitosis suelen presentar dolor durante la crisis, lo que hace que esta complicación pueda confundirse con una crisis vasooclusiva.

Las **transfusiones pueden agravar el cuadro**, empeorando la hemólisis e incluso precipitando la muerte del paciente.

En una serie de siete pacientes pediátricos presentada por Talano⁽³⁾ se recogen varias complicaciones desarrolladas durante la reacción: tres episodios de síndrome torácico agudo (STA), una pancreatitis, un fallo cardíaco congestivo y una insuficiencia renal aguda. Otras series, como la de Aygun⁽⁴⁾, han descrito casos que coincidieron con neumonía, hemorragia subaracnoidea, distrés respiratorio o secuestro esplénico.

En total se han descrito 24 complicaciones graves en 16 pacientes, de los cuales tres fallecieron (7,5% del total). Los fallecidos fueron: un varón de 19 años con

HbSS que desarrolló un distrés respiratorio; una gestante de 32 años con HbSC que falleció por CID; y un enfermo de 54 años con mielofibrosis que desarrolló un fallo multiorgánico. Los tres fueron transfundidos hasta su muerte y ninguno recibió tratamiento inmunosupresor. De estos datos se deduce que **el error o el retraso diagnóstico es probablemente el factor pronóstico más desfavorable en el SHH.**

Es importante señalar que más de la mitad de los casos descritos ocurrieron en pacientes que no estaban aloimmunizados, y no se han encontrado características que permitan identificar a las personas con más riesgo de padecer un SHH. El único factor de riesgo conocido para esta complicación es el haberla padecido previamente. Así, de los

once pacientes que volvieron a ser transfundidos, seis desarrollaron un nuevo SHH.

Tampoco existe forma de prevención más allá del uso adecuado de las transfusiones en estos pacientes. La sangre parcialmente fenotipada no previene el desarrollo del SHH⁽⁴⁾.

Tabla 2. Casos publicados de síndrome hiperhemolítico

Autor	Revista	Año	Casos
Petz	Transfusion	1997	5
Sirchia	Transfusion	1997	7
King	Transfusion	1997	5
Win	Transfusion	2001	2
Aygun	Transfusion	2002	5
Talano	Pediatrics	2003	7
Reed	Transfusion	2000	1
Grainger	Transfus Med	2001	1
Uhlmann	Abstract	2004	1
Treleaven	Hematology	2004	1
Darabi	Transfusion	2005	1
McGlennan	Anesthesia	2005	1
Allwright	Abstract	2006	1
Win	Abstract	2007	1
Proudfit	Obstetr Gyn	2007	1
Lu	J H Medicine	2008	1
TOTAL			41

HALLAZGOS DE LABORATORIO

La hemoglobina postransfusional puede bajar a niveles de hasta 3 g/dL, **siempre por debajo de la hemoglobina pretransfusional**. Hay aumento de la LDH, hiperbilirrubinemia indirecta, haptoglobina indetectable, hemoglobina libre en plasma y/o hemoglobinuria. Sin embargo, a diferencia de otras reacciones hemolíticas con las que podría confundirse, la cifra absoluta de reticulocitos está disminuida durante la crisis, y se produce reticulocitosis con la recuperación de la hemoglobina.

El Coombs directo es con frecuencia negativo, y no se encuentra ningún anticuerpo que explique la hemólisis. En pacientes politransfundidos puede observarse una forma retardada, denominada por algunos RHTT/hiperhemólisis, en la que pueden detectarse uno o varios aloanticuerpos en el momento de la reacción. El Coombs

directo puede ser positivo, y podemos encontrar en el eluido un anticuerpo de especificidad concreta o una panaglutinina. Sin embargo, en estos casos la transfusión de sangre negativa para los antígenos implicados no evita la caída progresiva de la hemoglobina.

FISIOPATOLOGÍA DEL SHH

Se desconoce aún el mecanismo fisiopatológico del SHH. Resumiremos a continuación las distintas teorías que se han propuesto para explicar los interrogantes que plantea este síndrome.

¿Puede explicarse la caída de la hemoglobina por un cese en la eritropoyesis?

Analizando los índices de producción reticulocitaria en sus cinco pacientes, Petz *et al.*⁽²⁾ atribuían la caída de la hemoglobina en el SHH a un cese total en la hematopoyesis, quizás precipitado por una infección. Un trabajo posterior publicado por Win⁽⁵⁾, en el que se describían dos pacientes con HbSS y SHH, demostró mediante HPLC la presencia de HbA y HbS en la orina durante la crisis. Esto indica, sin duda, que hay hemólisis de los hematíes transfundidos y propios en este síndrome. Además, el autor observó una hiperplasia eritroide en la médula ósea de uno de sus enfermos, lo cual, además de descartar la teoría propuesta por Petz, explica la rápida respuesta reticulocitaria que tienen estos pacientes cuando responden al tratamiento y, lo que es más interesante, supone que los reticulocitos deben estar implicados de forma especial en el proceso hemolítico que sufren estos pacientes. Más adelante veremos de qué manera.

¿Puede existir un mecanismo de “espectador inocente”?

En cuanto a esta teoría, similar a la propuesta para explicar la púrpura postransfusional, existen datos experimentales que indican una mayor susceptibilidad de los hematíes S a este fenómeno. Así, se ha demostrado que estos hematíes presentan un defecto en la formación del complejo de ataque del sistema del complemento sobre la membrana, lo que se traduce en un aumento de la unión del C5b-7-9, probablemente debido a una disfunción del CD59⁽⁶⁾. De este modo, la activación del complemento precipitada por una reacción antígeno-anticuerpo podría inducir la hemólisis indirecta de estos hematíes. En los casos que cursan con un estudio inmunohematológico negativo, se ha propuesto que anticuerpos anti-HLA, producidos con frecuencia por los pacientes politransfundidos⁽¹⁾, podrían inducir esta hemólisis, aunque esto no ha podido probarse en la mayoría de los casos.

Más atractiva resulta la hipótesis de un mecanismo de hemólisis independiente del complemento, directamente mediada por el macrófago. Este mecanismo fue demos-

trado por primera vez por Jasinski *et al.*⁽⁷⁾ en ratones que tenían inactivado el gen PIGA, en los cuales la depleción de los macrófagos utilizando clodronato liposomal normalizaba la vida media de sus hematíes. El defecto en la activación del sistema del complemento que presentan los hematíes falciformes y su mayor adherencia a los macrófagos debida a la presencia de fosfolípidos anormales de membrana podría hacerlos más susceptibles al daño inducido por estas células.

Hemólisis mediada por el macrófago

Actualmente se conoce la importancia de las moléculas de adhesión en la patogenia de la EF⁽⁸⁾. Se ha demostrado que los reticulocitos falciformes expresan receptores denominados $\alpha_4\beta_1$ para la molécula de adhesión vascular VCAM-1⁽⁹⁾. Esta molécula está anormalmente sobreexpresada en el macrófago “activado” por la acción de citocinas inflamatorias. Una vez producida esta unión, podría darse la fagocitosis o, lo que es más probable, la lisis directa del reticulocito. La hemólisis de los hematíes transfundidos podría estar mediada por la interacción entre ICAM-4, expresado por hematíes normales, y CD11C, sobreexpresado por el macrófago activado (Figura 1).

La hemólisis intravascular, deplecionando los niveles de óxido nítrico, puede inducir vasoconstricción y explicar así la asociación entre el SHH y las crisis vasooclusivas⁽¹⁰⁾.

DIAGNÓSTICO DEL SHH

Para poder sospechar un SHH es necesario que se den al menos las tres circunstancias siguientes en el contexto de una reacción transfusional:

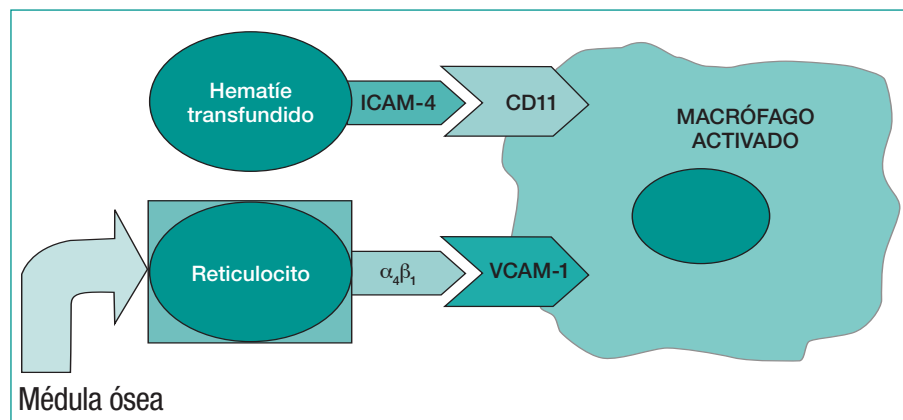


Figura 1. Médula ósea: hiperplasia eritroide (Sycle reticulocytes adhere to VCAM-1. Blood 1995; 85: 268-74).

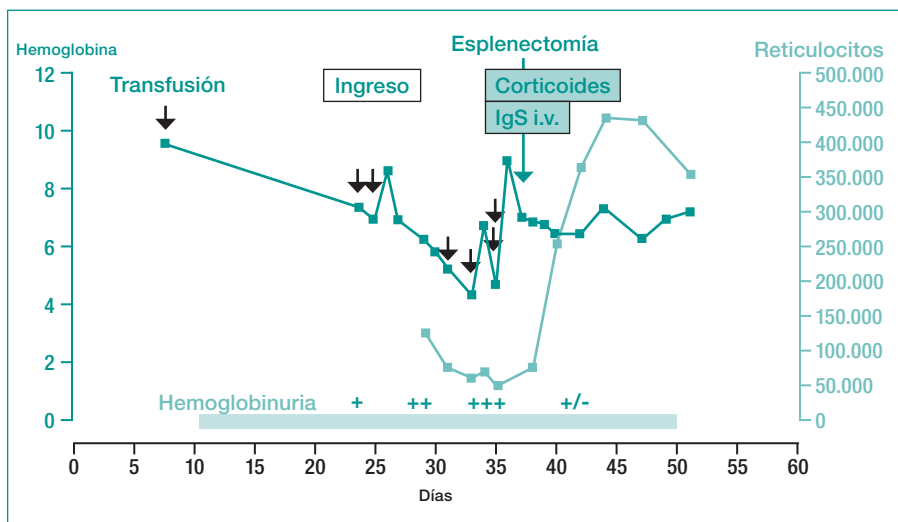


Figura 2. Evolución analítica de un SHH. La figura representa la evolución de un niño con talasemia intermedia que ingresó en nuestro hospital por fiebre y hemoglobinuria dos semanas después de una transfusión. Puede observarse la tríada que sugiere el diagnóstico: hemoglobinuria, reticulocitos bajos y caída de la hemoglobina postransfusional por debajo de la previa. El estudio inmunohematológico fue negativo y el paciente respondió al tratamiento con inmunoglobulinas (IgS), corticoides y posterior esplenectomía, presentando crisis reticulocitaria (en verde claro) y estabilización de las cifras de hemoglobina (en verde).

- Hemólisis intravascular.
- Reticulocitopenia.
- Hemoglobina postransfusional siempre menor a la previa, lo que sugiere la hemólisis de los hematíes transfundidos y propios. En la **Figura 2** se representa la evolución analítica de un SHH.

En el diagnóstico diferencial de este síndrome hay que considerar otras causas de hemólisis intravascular, algunas de las cuales, como la transfusión de sangre ABO incompatible, la deficiencia de G6PDH (muy común en la población de raza negra) o infecciones como la malaria, pueden originar un cuadro clínico de hemólisis catastrófica similar a un SHH. Por último, no hay que olvidar a la anemia hemolítica autoinmune (AHAI), que es una complicación relativamente común en pacientes alograftados como consecuencia de la transfusión⁽⁴⁾. El análisis del Coombs directo de los reticulocitos (que es positivo en la AHAI y negativo en la RHTT) puede ser útil para identificar esta complicación.

TRATAMIENTO DEL SHH

Una vez diagnosticado el SHH, debe iniciarse de inmediato la monitorización estrecha del paciente, haciendo hincapié en la adecuada hidratación, oxigenación y tratamiento del dolor cuando lo haya. La mayoría de los pacientes requieren para ello el ingreso en una unidad de cuidados intensivos.

En estos pacientes, la primera medida a tomar es **evitar la transfusión e instaurar de inmediato tratamiento con corticoides e inmunoglobulinas i.v.** (IgS). Los corticoides se han empleado a dosis variables de entre 1 y 2 mg/kg/día de prednisona, generalmente vía intravenosa. Las IgS i.v. se emplean en dosis altas (por ejemplo, a 400 mg/kg/día) durante cuatro o cinco días.

Corticoides e IgS parecen actuar de manera sinérgica en estos pacientes. Los primeros inhibiendo la actividad macrofágica, mientras que las IgS, además de su conocido efecto inmunomodulador sobre el macrófago, podrían actuar inhibiendo la adhesión entre los hematíes falciformes y los macrófagos del mismo modo que inhiben la adhesión a los leucocitos⁽¹¹⁾.

La transfusión debe reservarse para los casos en que la intensidad de la anemia ponga en peligro la vida del paciente, siempre iniciando previamente o de forma concomitante tratamiento con corticoides + IgS i.v. Se ha demostrado que de esta forma se incrementa el rendimiento transfusional y se atenúa la hemólisis.

La eritropoyetina se ha empleado en un 25% de los casos publicados, aunque se desconoce el papel que pueda desempeñar en la recuperación de estos pacientes.

Otros tratamientos ensayados en casos refractarios han sido los inmunosupresores y/o la esplenectomía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Garratty G. Severe reactions associated with transfusion of patients with sickle cell disease. *Transfusion* 1997; 37: 357-61.
2. Petz LD, Calhoun L, Shulman JA, Jonson C, Herron RM. The sickle cell haemolytic transfusion reaction syndrome. *Transfusion* 1997; 37: 382-92.
3. Talano JM, Hillery ChA, Gottschall JL, et al. Delayed hemolytic transfusion reaction/hyperhemolysis syndrome in children with sickle cell disease. *Pediatrics* 2003; 111: 661-5.
4. Aygun B, Padmanabhan S, Paley C, Chandrasekaran V. Clinical significance of RBC alloantibodies and autoantibodies in sickle cell patients who received transfusions. *Transfusion* 2002; 42 (1): 37-43.
5. Win N, Doughty H, Telfer P, Wild BJ, Pearson TC. Hyperhemolytic transfusion reaction in sickle cell disease. *Transfusion* 2001; 41 (3): 323-8.
6. Test ST, Woolworth VS. Defective regulation of complement by the sickle erythrocyte: evidence for a defect in control of membrane attack complex formation. *Blood* 1994; 83: 842-52.

7. **Jasinski M, Pantazopoulos P, et al.** A novel mechanism of complement-independent clearance of red cells deficient in glycosyl phosphatidylinositol – linked proteins. *Blood* 2004; 103: 2827-34.
8. **Telen MJ.** Role of adhesion molecules and vascular endothelium in the pathogenesis of sickle cell disease. *Hematology* 2007; 2007: 84-90.
9. **Gee BE, Platt OS.** Sickle reticulocytes adhere to VCAM-1. *Blood* 1995; 85: 268-74.
10. **Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT.** The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin. A novel mechanism of human disease. *JAMA* 2005; 293: 1653-62.
11. **Turhan A, Jenab P, Bruhns P, Ravetch JV, Collier BS, Frenette PS.** Intravenous immune globulin prevents venular vaso-occlusion in sickle cell mice by inhibiting leukocyte adhesion and the interactions between sickle erythrocytes and adherent leukocytes. *Blood* 2004; 103: 2397-400.

III. Manejo de las complicaciones crónicas

1. Hallazgos oculares en la enfermedad falciforme

Julio Yangüela Rodilla, Loreto Illanas

Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Madrid)

2. Afectación cardiovascular en la enfermedad falciforme

Pilar Martínez Barranco, Elena Batlle López

Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Madrid)

3. Manifestaciones hepatobiliares de la enfermedad falciforme

Montserrat López Rubio, Inmaculada Beceiro

Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares (Madrid)

4. Afectación renal

María Pilar Ricard Andrés, Katia López Revuelta

Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Madrid)

5. Afectación ósea y articular. Necrosis avascular ósea. Úlceras en piernas

Montserrat López Rubio, Miguel Ángel Plasencia

Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares (Madrid)

6. Afectación pulmonar

José Ángel Hernández Rivas, Ana Iglesias Pérez,

Magdalena Ruiz Zamorano

Hospital Infanta Leonor. Madrid

Hallazgos oculares en la enfermedad falciforme

Julio Yangüela Rodilla, Loreto Illanas

Servicio de Oftalmología.

Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Madrid)

INTRODUCCIÓN

El conocimiento de las lesiones oculares que puede provocar la enfermedad falciforme (EF) es importante tanto para los pacientes afectados como para los profesionales involucrados en su manejo:

- Dado que las primeras fases las lesiones oculares no provocan clínica, es importante que los pacientes revisen sus ojos periódicamente a partir de la adolescencia. También han de saber que deben acudir con prontitud al oftalmólogo ante cambios en su visión o traumatismos en los ojos, por la posible gravedad que ello puede suponer.
- El hematólogo debe conocer bien las complicaciones oculares para poder informar a sus pacientes de forma adecuada, enviarlos periódicamente al oftalmólogo para un *screening* visual y saber actuar ante la aparición súbita de clínica ocular.
- Los oftalmólogos deben conocer que los pacientes con EF pueden tener una evolución más grave –por ejemplo, ante un hipema o una cirugía de retina– que otras personas con clínica similar no afectadas por esta enfermedad, precisando una actitud terapéutica diferente.
- Algunas de las lesiones oculares, especialmente los *stops* vasculares conjuntivales en forma de coma, son muy característicos y fácilmente reconocibles, lo que es de gran ayuda para el clínico ante pacientes que no se saben afectados por esta enfermedad.

FISIOPATOLOGÍA

Las lesiones oculares van a estar ocasionadas por dos fenómenos principales:

Isquemia

La mayoría de los cambios detectados dependen de las lesiones vasculares producidas por la isquemia vascular, que pueden afectar a cualquier parte del ojo. Frente a las lesiones vasculares, el ojo reacciona principalmente de dos formas:

- **Hemorragias** secundarias a la lesión vascular.
- Mediante el desarrollo de **neovasos**, provocados por los mecanismos de angiogénesis ante la isquemia en la periferia de la retina. Estos neovasos a su vez van a ocasionar nuevas hemorragias retinianas, que pueden llevar a hemorragias vítreas, proliferación vitreoretiniana y ceguera.

Dificultad de eliminación del ojo de los eritrocitos, menos flexibles

El ojo está continuamente produciendo humor acuoso –necesario para nutrirlo y mantener su transparencia–, que es drenado a través de la malla trabecular. Si por cualquier causa –un traumatismo, cirugía de la retina– se produce un sangrado en la cámara anterior del ojo, los eritrocitos falciformes, poco flexibles, tienen una gran resistencia a pasar por la malla trabecular, taponándola. La producción del humor acuoso continúa: se va a producir un aumento de la presión intraocular, que puede llevar a una isquemia del nervio óptico o falta de perfusión de la arteria central de la retina, con la consiguiente ceguera.

CLÍNICA

Las lesiones se agrupan clásicamente en lesiones no proliferativas y proliferativas.

Lesiones no proliferativas

Generalmente no causan problemas visuales ni requieren tratamiento. Son las siguientes:

- **Lesiones vasculares conjuntivales.** Las lesiones oclusivas vasculares se aprecian en la conjuntiva en forma de fragmentos vasculares aislados clásicamente llamados “en forma de coma”. Son más frecuentes en la conjuntiva bulbar inferior. Se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y desaparecen con la vasodilatación, el calor (al explorar con una linterna), tras una transfusión o al inhalar oxígeno. No provocan molestias al paciente.
- **Atrofia de iris,** por procesos de isquemia sectoriales.
- **Hemorragias retinianas color salmón.** Son lesiones bien definidas, de hasta 2 mm, en periferia media. Se cree que se deben a rotura de las paredes vasculares de los vasos retinianos, tras episodios repetidos de isquemia.
- **Manchas iridescentes.** Tras la resolución de las hemorragias color salmón, la retina puede parecer totalmente normal. Otras veces quedan como secuelas unos hoyuelos, ocupados por gránulos refringentes amarillentos, que corresponden a macrófagos cargados de hemosiderina. Están presentes en el 13-33% de los pacientes.
- **Manchas solares negras en retina.** Son manchas negras en la retina, de 0,5-2 mm. Representan la hiperplasia del epitelio pigmentario de la retina en respuesta a fenómenos hemorrágicos previos. Las presentan el 20-40% de los pacientes.

- **Estrías angioides.** Son estrías pigmentadas en el polo posterior, causadas por anomalías de la membrana de Bruch. Generalmente no ocasionan problemas, pero puede producirse neovascularización subretiniana, sangrado macular y, con ello, pérdida de visión.
- **Alteración en la visión de los colores.** Algunos pacientes presentan una alteración de la visión del eje azul-amarillo, con poca significación clínica.
- **Signo de depresión macular.** La oclusión arteriolar de la mácula puede producir un adelgazamiento de la retina interna, provocando una depresión o concavidad de la mácula, conocida como signo de depresión macular. Puede acompañarse o no de pérdida de agudeza visual.
- **Cambios vasculares en la cabeza del nervio óptico.** No provocan alteraciones visuales.
- **Retinopatía no proliferativa.** Se produce principalmente en la retina periférica. Presente en el 32-47% de los casos. Se produce una interrupción brusca de la circulación vascular y se forman arcadas vasculares anómalas en forma de rizos o abanicos. A diferencia de la retinopatía proliferante, estos vasos no presentan hiperfluorescencia durante la angiografía fluoresceínica. Se ven también vasos retinianos obstruidos como “hilos de plata”.

Lesiones proliferativas: retinopatía proliferativa

La oclusión retiniana arteriolar periférica es el evento inicial en la génesis de la retinopatía proliferativa. La isquemia estimula la producción de factores de crecimiento vascular, que llevan a la aparición de vasos anómalos (neovasos), que sangran con facilidad dentro de la cavidad vítrea.

El sangrado predispone a:

Proliferación fibrovascular → Tracción vítrea → Desprendimiento de retina → Pérdida visual

Clásicamente se distinguen cinco etapas (clasificación de Goldberg).

- Etapa I: oclusión vascular periférica.
- Etapa II: remodelación vascular con anastomosis arteriovenosas.
- Etapa III: neovascularización periférica.
- Etapa IV: hemorragia vítrea.
- Etapa V: desprendimiento de retina.

TRATAMIENTO

Tratamiento preventivo

- El tratamiento preventivo de las lesiones proliferativas se realiza con fotocoagulación láser de la retina.

- Se puede utilizar también la crioterapia con un efecto similar al láser, cuando éste no está disponible o no se puede visualizar adecuadamente la retina (por cataratas, hemorragias, etc.).

Estos tratamientos provocan una isquemia generalizada que, al disminuir los requerimientos energéticos de la retina, hace que cesen los mecanismos de producción de los factores de proliferación vascular y provoca también la desaparición de los neovasos.

Cada caso debe ser valorado individualmente:

- Generalmente se intentan tratar las lesiones durante el estadio III, antes de que se produzcan las hemorragias vítreas y desprendimientos de retina.
- Hasta un 60% de las anastomosis arteriovenosas periféricas pueden regresar espontáneamente, por lo que es difícil dar una pauta homogénea de tratamiento.
- Generalmente se tratan los casos bilaterales, los casos de hemorragias espontáneas, cuando el otro ojo ha perdido la visión o ante avance rápido de la retinopatía proliferativa.

Tratamiento de las complicaciones vitreoretinianas

Las hemorragias vítreas persistentes y la proliferación vitreoretiniana con desprendimiento de retina requieren la realización de técnicas de vitrectomía y cirugía retiniana escleral.

Tratamiento del hipema

La sangre puede penetrar en la cámara anterior del ojo, debido a un traumatismo o durante la cirugía intraocular. Los eritrocitos falciformes, más rígidos, no pueden atravesar la malla trabecular, zona de drenaje de la cámara anterior del ojo. La producción del humor acuoso continúa y se va a producir un aumento de la presión intraocular, que puede llevar a un cese de la perfusión ocular (resultado de la presión vascular menos la presión intraocular). Un moderado aumento de la presión intraocular, incluso de 25 mmHg, puede llevar a una isquemia del nervio óptico o falta de perfusión de la arteria central de la retina, con la consiguiente ceguera. Por ello, **la presencia de sangre en la cámara anterior de un paciente con EF es una urgencia médica que debe ser valorada por un oftalmólogo.**

Su tratamiento es farmacológico con medicamentos hipotensores y la evacuación quirúrgica de la sangre de cámara anterior, mediante paracentesis y lavado.

RESUMEN

- Todo paciente con EF debe revisar sus ojos anualmente a partir de la adolescencia.

- Las lesiones no proliferativas, presentes en la mayoría de los casos, no requieren tratamiento.
- La retinopatía proliferativa se trata preventivamente mediante láser/crioterapia, aunque cada caso debe ser individualizado.
- Las complicaciones como hemorragias y desprendimientos de retina requieren cirugía vitreoretiniana.
- El hipema puede ser una complicación muy grave y requiere la valoración urgente de un oftalmólogo.

BIBLIOGRAFÍA

- Charache S.** Eye disease in sickle disorders. *Hematol/Oncol Clinics of North America* 1996; 10 (6).
- Emerson GG, Luty GA.** Effects of sickle cell disease on the eye: clinical features and treatment. *Hematol Oncol Clin N Am* 2005; 19: 957-73.
- Nagpal KC, Golderg MF, Rabb MF.** Ocular manifestations in sickle hemoglobinopathies. *Surv Ophthalmol* 1977; 21 (5): 391-411.
- Sickle cell eye disease.** En: The management of sickle disease. National Institutes of Health. NIH Publication 02-2117. 1984. pp. 95-9.
- Walton W, Von Hagen S, Griorgan R, et al.** Management of traumatic hypema. *Survey of Ophthalmol* 2002; 47 (4).

Afectación cardiovascular en la enfermedad falciforme

Pilar Martínez Barranco⁽¹⁾, Elena Batlle López⁽²⁾

Servicios de ⁽¹⁾Hematología y ⁽²⁾Cardiología.

Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Madrid)

INTRODUCCIÓN

La enfermedad falciforme (EF), ya sea en estado homocigoto o heterocigoto, es un problema médico importante tanto por la afectación multisistémica como por las implicaciones económicas y sociales. Casi el 8% de la población negra americana es heterocigota para esta enfermedad. El daño orgánico crónico por episodios vasooclusivos recurrentes es el marcador de la enfermedad⁽¹⁾.

Las anomalías cardiovasculares constituyen una parte específica del cuadro clínico de esta entidad y fueron descritas por primera vez en la literatura por el cardiólogo James Herrick, en el año 1910, cuando detectó cardiomegalia y un soplo precordial en un paciente afroamericano. Sin embargo, la coincidencia de síntomas musculoesqueléticos y soplos sistólicos y/o diastólicos le llevó al diagnóstico erróneo de fiebre reumática aguda o afectación cardíaca por fiebre reumática crónica. En 1942, Klinefelter presentó la primera referencia sistematizada de hallazgos cardiovasculares en la EF. Comparó las alteraciones cardíacas de pacientes con EF y otro tipo de anemias, estableciendo que la duración prolongada de la enfermedad sería responsable de la mayor frecuencia y gravedad de las alteraciones. Artículos esporádicos de hallazgos anatomopatológicos en pacientes muertos por cardiopatía han sugerido la presencia de una miocardiopatía específica probablemente relacionada con la morfología de los eritrocitos.

El corazón es casi siempre anormal en la EF, por sobrecarga crónica de volumen, el desarrollo de hipertensión pulmonar y/o hipoxia, isquemia e infarto miocárdicos. También se ha descrito disfunción autonómica, que podría desencadenar arritmias y ser una de las causas de muerte súbita en estos pacientes.

FISIOPATOLOGÍA DE LAS ALTERACIONES FUNCIONALES CARDIACAS

Todos los pacientes con anemia tienen una capacidad reducida para transportar oxígeno. Mientras la hemoglobina (Hb) es mayor de 7 g/dL, los tejidos anémicos son capaces de corregir parcialmente el déficit de oxígeno aumentando el metabolis-

mo glicolítico en los eritrocitos, con la consiguiente producción de 2,3-DPG, lo que hace que se desplace a la derecha la curva de disociación de la Hb-oxígeno. Cuando la anemia es grave ($Hb < 7 \text{ g/dL}$) o la demanda de oxígeno es mayor (situación de estrés, infección o ejercicio), es necesario un incremento en el gasto cardíaco para mantenerse a la altura del consumo de oxígeno.

La anemia en la EF cursa con un aumento del volumen sanguíneo (expansión del volumen plasmático e incremento en la precarga por activación del eje renina-angiotensina-aldosterona) y una reducción en la resistencia vascular sistémica (descenso en la poscarga). Además, el desplazamiento de la curva de disociación del oxígeno en los pacientes con EF afecta a la carga de oxígeno en los alveolos. La hipoxemia arterial, las alteraciones morfológicas de los eritrocitos, la disfunción hepática y la afectación pulmonar de la enfermedad conducen a un defecto en el patrón de ventilación-perfusión y al desarrollo de *shunts* arteriovenosos. Como resultado, el paciente con EF necesitará un incremento mayor en el rendimiento cardíaco que el que se precisaría para compensar un mismo nivel de anemia de otra etiología.

En lo referente a los efectos sobre el sistema cardiovascular, hoy en día está bien establecido que la EF es una enfermedad inflamatoria. Aunque el defecto primario se asocia con la estructura y estabilidad de la hemoglobina, citocinas inflamatorias circulantes más la activación del endotelio inician un proceso patogénico, que conduce a vasculopatía con daño multiorgánico. En determinadas circunstancias se expresan las moléculas de adhesión y desencadenan la interacción entre las células endoteliales y los eritrocitos, la activación de la cascada de la desaturación de la HbS, polimerización y falciformación, lo que resulta en la obstrucción de arterias de pequeño calibre e hipoxia tisular. La respuesta de la célula endotelial al estrés hipóxico resulta en los tejidos adyacentes en dos consecuencias diferentes: la exposición a corto plazo causa una modulación fisiológica reversible del tono vascular y del flujo sanguíneo, mientras que la hipoxia crónica produce una remodelación irreversible de la vasculatura y de los tejidos adyacentes con proliferación de músculo liso y fibrosis. Esta dicotomía de respuesta a la hipoxia puede explicar en parte, tanto las secuelas fisiopatológicas agudas como crónicas en la EF. La disfunción endotelial como resultado del daño a la célula endotelial por el proceso de falciformación y la alteración de las propiedades a favor de la vasoconstricción complica el mecanismo fisiopatológico de daño orgánico, incluida la afectación cardíaca.

HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICOS

En los estudios de necropsia de los pacientes con EF, los hallazgos más frecuentes son la dilatación e hipertrofia biventriculares. No se han descrito lesiones ateroscleróticas en las arterias coronarias. Sin embargo, en un estudio de 72 corazones consecutivos de pacientes con EF, se observaron datos anatomopatológicos de infarto de miocardio en el 9,7% de los casos, probablemente causados por oclusión de la microcirculación⁽²⁾.

HALLAZGOS CLÍNICOS

Los síntomas cardiológicos más frecuentes en estos pacientes son la disnea de esfuerzo, la astenia y las palpitaciones. El **dolor torácico** es muy frecuente en estos pacientes durante las crisis vasooclusivas, y en algunos casos puede ser debido a isquemia miocárdica.

Los signos físicos cardiovasculares son los característicos de una circulación hiperdinámica. Pulsos llenos y saltones. Impulso apical cardíaco hiperdinámico y generalmente desplazado hacia la izquierda. Soplo mesosistólico, sobre todo en borde esternal izquierdo. También se pueden auscultar soplos diastólicos, sobre todo mitral, por hiperaflujo, tercer y cuarto ruidos. En pacientes con hipertensión pulmonar el segundo ruido estará reforzado.

En niños, la **insuficiencia cardíaca** es poco frecuente, aunque con la prolongación de la expectativa de vida de estos pacientes, en un futuro, probablemente su incidencia sea mucho mayor. La pérdida de reserva cardíaca dependiente de la edad puede predisponer a la insuficiencia cardíaca en la edad adulta, añadido a otras causas, como la sobrecarga crónica de volumen, la transfusión, la disminución en la capacidad para transportar oxígeno o la hipertensión.

La insuficiencia cardíaca es un síndrome clínico que se caracteriza por la presencia de síntomas de insuficiencia cardíaca como la disnea de esfuerzo o de reposo o la astenia, signos de retención hídrica como congestión pulmonar o edemas y la evidencia objetiva de anomalía estructural o funcional cardíaca⁽³⁾. El diagnóstico en estos pacientes es en ocasiones más complejo al presentar patología pulmonar asociada y poder tener hepatomegalia o edemas de otra etiología (por ejemplo, hipoalbuminemia) en fases avanzadas.

La **capacidad para realizar ejercicio físico** está con frecuencia reducida en pacientes con EF, aproximadamente en la mitad de los adultos y en el 60-70% de los niños, en relación con la gravedad de la anemia. En estudios realizados para valorar la respuesta cardiopulmonar al esfuerzo se ha objetivado que la disminución de la capacidad de esfuerzo tiene un componente cardíaco independiente de las limitaciones pulmonares que pueden coexistir en estos pacientes. Durante la ergometría, en algunos casos se han observado alteraciones electrocardiográficas sugestivas de isquemia miocárdica. Se ha postulado que los episodios repetidos de isquemia transitoria pueden ser uno de los causantes de la disfunción sistólica que se observa en algunos pacientes con EF.

El **infarto agudo de miocardio (IAM)** se asocia comúnmente a enfermedad coronaria aterosclerótica⁽⁴⁾. Más del 80% de los IAM son causados por la complicación y trombosis de una placa de ateroma en la arteria coronaria. El diagnóstico se basa en la detección de la elevación de los marcadores de necrosis miocárdica (preferentemente troponina) y al menos uno de los siguientes criterios: síntomas de isquemia miocárdica, cambios isquémicos en ECG (cambios en el segmento ST-T o aparición *de novo* de bloqueo de rama izquierda), aparición de ondas Q patológicas en el ECG

o evidencia mediante técnicas de imagen de pérdida actual de miocardio viable o aparición de nuevas alteraciones segmentarias de la contractilidad⁽⁵⁾.

La incidencia de IAM en los pacientes con EF es desconocida y probablemente muy superior a la diagnosticada, como muestran los hallazgos de las necropsias. En estos pacientes el dolor torácico es frecuente, pero el diagnóstico de IAM puede no ser sospechado por varias razones. Las crisis drepanocíticas pueden causar dolor difuso en diferentes localizaciones, incluido el dolor torácico. Estos pacientes suelen ser jóvenes y tener pocos o ningún factor de riesgo coronario. Los cambios electrocardiográficos pueden ser inespecíficos o estar ausentes, y hasta hace poco tiempo las enzimas de necrosis miocárdica que se utilizaban (la CPK y las troponinas de primera generación) eran poco específicas en este contexto. Actualmente, las nuevas generaciones de troponina, sobre todo la troponina I, son marcadores muy específicos de necrosis miocárdica, lo que podrá facilitar el diagnóstico del IAM en estos pacientes.

En los pacientes con EF que refieran dolor torácico, se debe descartar el IAM mediante la realización de electrocardiogramas seriados, para valorar la presencia de cambios que, aunque inespecíficos, sean dinámicos, y una seriación de enzimas cardíacas que incluya la troponina.

Las técnicas de imagen, como el ecocardiograma, pueden ayudar al diagnóstico al detectar anomalías de la contractilidad segmentaria.

Incluso cuando reconocemos un IAM en un paciente con EF, éste tiene una mortalidad elevada debido a la pobre comprensión de las modalidades terapéuticas, por ser un diagnóstico infrecuente y con pocos casos descritos en la literatura. La enfermedad de las arterias coronarias epicárdicas es excepcional en la EF. La anemia y la hipoxia pueden llevar a IAM debido no sólo a una reducción en la oxigenación, sino también a anomalías en la microvasculatura miocárdica. Se ha demostrado en pacientes con EF displasia fibromuscular de los pequeños vasos cardíacos, y puede explicar cambios en los miocitos. Como en el síndrome torácico agudo (STA), la adherencia aumentada de los eritrocitos falciformes al endotelio está implicada como evento inicial de vasooclusión en el IAM, conduciendo a la obstrucción. La hemólisis subsiguiente conlleva la liberación de hemoglobina, que actúa como un colector de óxido nítrico. Las plaquetas activadas patológicamente y los leucocitos son secuestrados en las masas obstructivas de eritrocitos falciformes y liberan mediadores inflamatorios, incluido el tromboxano. Todo esto conduce a vasoconstricción, trombosis y empeoramiento de la isquemia.

Los pacientes con EF tienen la tensión arterial (TA) más baja que la población general pero tienden a presentar valores más altos que los individuos con el mismo o menor grado de anemia. La **hipertensión arterial** ha sido comunicada en pacientes mayores con EF. Además, se ha descrito una asociación entre accidente cerebrovascular y cifras de TA elevadas en pacientes con EF, incluso en un rango de TA diastólica y sistólica considerado normal por los estándares convencionales. Estos hallazgos revelan la posibilidad de que una hipertensión relativa pueda asociarse con varias manifestaciones vasooclusivas de la EF.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS. DIAGNÓSTICO

- **Radiografía de tórax:** los hallazgos cardiológicos más frecuentes son la presencia de cardiomegalia, generalmente moderada, y de dilatación de las arterias pulmonares y grandes vasos.
- El **electrocardiograma** suele mostrar alteraciones inespecíficas, como taquicardia sinusal, signos de hipertrofia de ventrículo izquierdo (VI), extrasistolia auricular y, con menos frecuencia, bloqueo de primer grado y alteraciones inespecíficas del ST onda T.
- **Ecocardiograma:** es una técnica inocua, barata y accesible que nos aporta mucha información, no sólo morfológica, sino también hemodinámica y funcional cardíaca. Los hallazgos más frecuentes en la EF son la dilatación de ambos ventrículos y aurículas, la hipertrofia ventricular y el aumento del gasto cardíaco. La dilatación ventricular izquierda se correlaciona directamente con la edad e inversamente con las cifras de hemoglobina. Aunque generalmente la fracción de eyección ventricular izquierda suele estar conservada, estudios que han utilizado parámetros ecocardiográficos que valoran conjuntamente las funciones sistólicas y diastólicas, menos dependientes de la precarga y poscarga, han demostrado que la función ventricular no es normal en muchos pacientes.

Las alteraciones diastólicas ventriculares pueden ser los hallazgos iniciales de la disfunción ventricular.

También nos permite estimar en la mayoría de pacientes la presión pulmonar. Dependiendo de los estudios, en un 30-40% de los pacientes se observa hipertensión pulmonar (HTP), un importante factor predictor de mortalidad en pacientes con EF. Es la prueba de elección para el *screening* de HTP en estos pacientes. Con la generalización de nuevos tratamientos para la HTP no valvular y ante el mal pronóstico asociado a ella, su detección será primordial.

En los pacientes con soplos cardíacos, nos permite descartar la presencia de valvulopatía asociada. Generalmente se observan insuficiencia mitral y tricúspideas leves o moderadas, funcionales.

En pacientes con sospecha de IAM, el ecocardiograma puede ayudar al diagnóstico mediante la visualización de alteraciones segmentarias de la contractilidad.

- **Estudios isotópicos cardíacos:** nos permiten valorar la función sistólica de ambos ventrículos. También nos permiten detectar defectos de perfusión tanto en reposo (utilidad, por ejemplo, durante los episodios de dolor torácico como coadyuvante en el diagnóstico del IAM) como durante el ejercicio. Al igual que con la ergometría, en algunos pacientes con EF se observan defectos de perfusión sugestivos de isquemia miocárdica con el esfuerzo.
- **TAC multicorte y resonancia magnética cardíacas:** en los últimos años se han producido grandes avances en las pruebas de imagen cardíaca, sobre todo con la TAC multicorte y la resonancia magnética. Son pruebas no invasivas que nos per-

miten actualmente realizar diagnósticos fiables que anteriormente sólo se podían hacer mediante técnicas invasivas como la coronariografía o la biopsia endomiocárdica. Además, se ha generalizado su utilización y disponibilidad en numerosos centros. Nos permiten valorar la anatomía cardíaca, el tamaño de las cavidades cardíacas, la presencia de hipertrofia ventricular y también la función sistólica ventricular tanto global como segmentaria.

En los pacientes con EF en los que se diagnostica o sospecha un IAM, la **TAC multicorte** nos permite de forma no invasiva descartar la presencia de enfermedad en las arterias epicárdicas. Esta técnica es especialmente útil en pacientes con baja probabilidad pretest de enfermedad coronaria, como son los pacientes con EF en los que la ausencia de enfermedad aterosclerótica coronaria es casi la norma. En estos pacientes, el valor predictivo negativo de la TAC multicorte es altísimo, prácticamente del 100%, lo que permite excluir de forma no invasiva, si el resultado de la prueba es negativo, la enfermedad coronaria en estos pacientes. También nos permite la detección de anomalías coronarias congénitas. Por otro lado, las imágenes con realce tardío, tanto en TAC como en resonancia magnética, nos muestran patrones de realce diferentes en distintas patologías. La miocarditis y el IAM son a veces clínicamente muy difíciles de diferenciar. En el IAM se observa un realce tardío localizado típicamente en el subendocardio, mientras que en las patologías no isquémicas se puede observar el realce en el subepicardio o miocardio medio. Estas técnicas pueden tener una gran utilidad en el diagnóstico –que es, como hemos visto previamente, difícil– del IAM en pacientes con EF.

- La miocardiopatía por sobrecarga de hierro es una importante causa de mortalidad en pacientes con hemoglobinopatías, sobre todo en pacientes con β -talasemia. La **resonancia magnética** es una prueba muy útil para detectar la sobrecarga miocárdica de hierro incluso en fases tempranas, al tener un límite de normalidad bien definido. La afectación miocárdica por sobrecarga de hierro es poco frecuente en pacientes con EF, pero puede existir sobre todo en pacientes politransfundidos. La resonancia magnética también es útil para valorar la respuesta a los tratamientos quelantes de hierro y ha sustituido en la práctica clínica a la biopsia endomiocárdica.

MANEJO TERAPÉUTICO

La **insuficiencia cardíaca congestiva** (ICC) en EF debe ser tratada con las medidas habituales. Ante la posibilidad de que la deshidratación pueda favorecer la deformación falciforme de los eritrocitos en pacientes con EF, se deben utilizar con prudencia los diuréticos. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) han demostrado en algún estudio ser útiles para disminuir el remodelado y la dilatación ventricular en pacientes con EF. En aquellos pacientes con síntomas de ICC o angina se debe perseguir el incremento de la concentración de hemoglobina con mucho cuidado, mediante transfusión y/o, si es posible, con hidroxiurea.

No hay estudios que ayuden a tomar decisiones sobre cuándo iniciar el **tratamiento antihipertensivo**, qué fármacos son los más efectivos o qué cifras de TA deben mantenerse, ni que afirmen que la reducción de la TA pueda disminuir la incidencia de accidente cerebrovascular o prolongar la vida. Una aproximación racional sería, si el riesgo de accidente cerebrovascular comienza por debajo de TA de 140/90 mmHg, evaluar cuidadosamente al paciente y considerar el inicio del tratamiento antihipertensivo cuando exista evidencia de daño orgánico cardíaco, nefropatía y/o enfermedad vascular periférica, para mantener cifras de TA inferiores a 135/85 mmHg. Podría estar indicado mantener cifras de TA inferiores a 120/75 mmHg si la proteinuria/24 horas fuera mayor de un gramo. Los IECA, los inhibidores del receptor de la angiotensina II (ARA-II) y los calcioantagonistas pueden ser muy útiles; los dos primeros reducen la proteinuria y preservan la función renal, mientras que los calcioantagonistas pueden inducir tasas de respuesta mayor en los pacientes de raza negra. Los diuréticos y los bloqueantes β -adrenérgicos también pueden utilizarse.

El **infarto agudo de miocardio** en ausencia de enfermedad coronaria epicárdica ha sido descrito en pacientes con EF de forma casi anecdótica, mientras su incidencia real debe ser mucho mayor, por lo que debería ser considerado en todos los individuos con EF y dolor torácico. El infarto puede reflejar un aumento en las necesidades de oxígeno que exceden la limitada capacidad de transporte o producirse por oclusión de la microcirculación.

La dificultad para diagnosticar IAM en pacientes con EF y la ausencia de unas guías terapéuticas han conducido a diversas modalidades de tratamiento⁽⁴⁾. Algunos artículos describen el diagnóstico de IAM, pero no cómo se trató al paciente. En la mayoría de artículos se describen el uso de medidas de soporte, recambio de concentrados de hematíes (exanguinotransfusión-eritroaféresis) $\pm$ transfusión de concentrados de hematíes (CH). En los artículos más recientes se introducen fármacos que han demostrado su beneficio en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación de ST, como son el uso de anticoagulación (con heparina de bajo peso molecular o no fraccionada), aspirina, clopidogrel, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y nitroglicerina. No se ha descrito ningún paciente que recibiera óxido nítrico inhalado o estatinas.

Como en cualquier otro paciente con IAM, es necesaria la monitorización electrocardiográfica continua que permite la detección y el tratamiento precoz de arritmias potencialmente mortales.

La deshidratación y desoxigenación contribuyen a incrementar la polimerización de HbS y empeorar la vasooclusión. Por tanto, la hidratación y oxigenación, que son medidas básicas en el tratamiento de las crisis, deberían emplearse en pacientes con IAM precipitado por EF. Un adecuado control del dolor es obligado, ya que el dolor agudo estimula la actividad simpática e incrementa la sobrecarga miocárdica.

El soporte hemoterápico mejora la oxigenación en pacientes con **STA**. El objetivo de una transfusión es aumentar el hematocrito al 30% o la hemoglobina a 11 g/dL.

A estos niveles, es menos probable la falciformación en la sangre del paciente y mejora la oxigenación. El recambio de CH es la terapia recomendada en pacientes con EF y STA grave y progresivo. El objetivo es disminuir el nivel de HbS por debajo del 30%, sin exceder una cifra de hemoglobina de 10 g/dL. Se ha descrito el uso del recambio de CH en IAM en la EF, con resultados prometedores: todos los pacientes que reciben esta terapia sobreviven, ya que se reemplazan los eritrocitos que contienen HbS por otros que contienen HbA normal; por lo tanto, se reduce la viscosidad en la microcirculación. También disminuyen los mediadores inflamatorios, efecto de corta duración, pero que puede ser suficiente para frenar el inicio de la cascada trombótica.

El óxido nítrico parece tener efectos favorables *in vitro*, pues inhibe la adherencia de los eritrocitos falciformes al endotelio. Por lo tanto, los nitratos, liberadores de óxido nítrico, pueden ser útiles en el manejo de eventos isquémicos agudos en EF, pero son necesarios más estudios para poder probar la eficacia de los nitratos orales en esta situación particular.

Greenberg *et al.* evaluaron los efectos de bajas dosis de aspirina en la frecuencia y gravedad de las crisis vasooclusivas dolorosas en niños con EF y no encontraron beneficios. Aunque un ensayo clínico evaluando ticlopidina en pacientes con EF sin IAM presentó beneficios, estudios controlados subsiguientes no mostraron diferencias en la frecuencia de las crisis, lo que hace que el efecto beneficioso de la ticlopidina sea ambiguo. No hay datos sobre el uso del clopidogrel ni de los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa en pacientes con EF.

La angioplastia coronaria no tiene indicación en los pacientes con IAM y EF, ya que la patología es a nivel de la microcirculación.

El manejo a largo plazo en los pacientes supervivientes debe ir dirigido a prevenir la recurrencia del STA, lo que incluye disminuir el riesgo de infección con el uso de antibióticos profilácticos e inmunización y el riesgo de falciformación mediante el tratamiento con hidroxiurea y los programas de transfusión crónica. La hidroxiurea ha sido considerada el principal tratamiento de mantenimiento durante la última década, pues reduce la gravedad de la enfermedad mediante una serie de mecanismos: induce la síntesis de hemoglobina fetal, lo cual tiene un efecto reductor en la polimerización de la HbS, disminuye la adhesión al endotelio vascular de los reticulocitos porque dis regula los receptores de adhesión de los eritrocitos, modula los procesos inflamatorios e induce la síntesis de óxido nítrico. El trasplante de precursores hematopoyéticos constituye en la actualidad la única esperanza de cura para la EF, aunque la experiencia comunicada es muy limitada. Hanna *et al.* han demostrado recientemente el éxito en el tratamiento de la EF usando células madre pluripotenciales derivadas de la piel. La terapia génica, todavía experimental, tiene un potencial de cura para esta enfermedad. Los factores de riesgo tales como la hipertensión, diabetes e hiperlipidemia deben ser controlados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tsironi M, Aessopos A, The heart in sickle cell disease. *Acta Cardiol* 2005; 60 (6): 589-98.
2. Martin CR, Jonson CS, Coob C, Tatter D, Haywood LJ. Myocardial infarction in sickle cell disease. *J Nat Med Assoc* 1996; 88 (7): 428-32.
3. Dikstem K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J* 2008; 29: 2388-442.
4. Pannu R, Zhang J, Andrews R, et al. Acute Myocardial Infarction in sickle cell disease. A systematic review. *Crit Pathways in Cardiol* 2008; 7: 133-8.
5. Thygesen K, Alpert JS, White HD; on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 2525-38.

Manifestaciones hepatobiliares de la enfermedad falciforme

Montserrat López Rubio⁽¹⁾, Inmaculada Beceiro⁽²⁾

Servicios de ⁽¹⁾Hematología y ⁽²⁾Digestivo. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares (Madrid)

La enfermedad falciforme (EF) presenta alteraciones hepáticas y biliares de forma frecuente, aunque la verdadera incidencia no está claramente establecida. En estudios realizados en autopsias de enfermos portadores de la enfermedad (tanto en su forma homocigota como heterocigota) se describió hepatomegalia en el 91% de 70 pacientes, indicando que el hígado está involucrado de forma frecuente en esta patología. En otras series publicadas, también realizadas en autopsias, se observó la presencia de cirrosis hepática entre el 16 y el 29% de los enfermos, sin poder determinar si la causa de la cirrosis estaba en relación con la propia enfermedad o era consecuencia de situaciones concurrentes tales como la sobrecarga férrica o la sobreinfección por hepatitis virales.

Las alteraciones en los parámetros de función hepática son muy frecuentes. El aumento de la fracción no conjugada de la bilirrubina es constante, aunque la concentración de bilirrubina total no suele superar los 6 mg/dL. En situaciones de hemólisis, los niveles de bilirrubina se correlacionan con los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH), y en cierta medida con los de la aspartato aminotransferasa (AST). Sin embargo, un incremento en los valores de la alanino aminotransferasa (ALT) y de la fosfatasa alcalina (FA) suele indicar la existencia de daño hepatocitario, sobre todo en contexto de las crisis agudas.

En la EF, las alteraciones hepáticas que pueden aparecer son variadas, a menudo solapadas, y en muchas ocasiones con un difícil diagnóstico diferencial. Conceptualmente dividiremos este capítulo en:

- Alteraciones hepatobiliares en relación con la falciformación.
- Alteraciones hepatobiliares secundarias y factores concomitantes.

ALTERACIONES HEPATOBILIARES EN RELACIÓN CON LA FALCIFORMACIÓN

Los pacientes con EF pueden presentar cuadros agudos caracterizados por dolor en hipocondrio derecho, fiebre e ictericia, también llamado *síndrome del cuadrante superior derecho* (SCSD). El diagnóstico diferencial incluye la crisis hepática aguda, la colestasis intrahepática, la hepatitis viral aguda, la colecistitis o la coledocolitiasis.

Tabla 1. Causas poco frecuentes de dolor en hipocondrio derecho y alteración de test hepáticos en la enfermedad falciforme

Bilioma
Hiperplasia nodular focal del hígado en niños
Infección fúngica
Estenosis arterial hepática
Infarto o absceso hepático
Isquemia mesentérica o colónica
Pancreatitis
Absceso pericolónico o periapéndice
Infarto o absceso pulmonar
Trombosis de vena renal

En este apartado comentaremos aquellas relacionadas con isquemia tisular ocasionadas por el proceso de falciformación.

Crisis hepática aguda

- **Patogenia.** Se produce por isquemia provocada por la obstrucción sinusoidal. Se ha descrito en el 10% de los pacientes con crisis vasooclusiva (CVO). En pacientes que consumen cocaína se pueden desencadenar cuadros de crisis hepática por efecto sinérgico en relación con la vasoconstricción, provocando mayor grado de isquemia hepática.
- **Clínica.** Dolor en hipocondrio derecho, fiebre aunque no muy elevada, hepatomegalia e ictericia. Analíticamente, existe hipertransaminasemia moderada, siendo los niveles de ALT y AST raramente superiores a 300 UI/L, aunque en ciertas ocasiones se han descrito valores por encima de 1.000 UI/mL, en probable relación con mayor grado de isquemia hepática. Los niveles de bilirrubina no suelen superar los 15 mg/dL.
- **Diagnóstico.** Es clínico y analítico. La TAC muestra en el infarto hepático una lesión periférica hipodensa en forma de cuña. La biopsia hepática realizada en dos pacientes bajo esta circunstancia mostró obstrucción sinusoidal por las células falciformes con formación de trombos e hipertrofia de las células de Kupffer por eritrofagocitosis. También se ha observado leve necrosis centrolobulillar y estasis biliar. Se ha documentado mayor riesgo de hemorragia si se realiza la biopsia hepática durante este proceso, por lo que es recomendable evitar realizarla en este momento.

El diagnóstico diferencial debe establecerse con las patologías relacionadas en la **Tabla 1**. El rápido descenso de las enzimas hepáticas y los test serológicos lo diferencian de la hepatitis viral aguda, donde el descenso de las mismas es más lento.

Los abscesos hepáticos muestran en la TAC formas irregulares. La hiperplasia nodular focal del hígado se demuestra por una masa avascular en la angiografía.

- **Tratamiento.** La crisis hepática suele evolucionar de forma autolimitada con tratamiento conservador, resolviéndose entre 3 y 14 días con hidratación intravenosa y analgesia.

Secuestro hepático

El secuestro hepático agudo es una complicación poco frecuente de las CVO. Los pacientes pueden presentar de forma aguda secuestro de hematíes desarrollando anemia grave, shock e incluso muerte. Es frecuente la recurrencia.

- **Clínica.** Se caracteriza por dolor en hipocondrio derecho (HCD), hepatomegalia rápida y progresiva con pocas alteraciones en el resto de la función hepática. Se produce una disminución dramática de la hemoglobina y el hematocrito.
- **Diagnóstico.** El hígado es de contorno liso y de consistencia blanda. La bilirrubina puede superar los 24 mg/dL, con predominio de la fracción conjugada. La fosfatasa alcalina puede ser tan alta como 650 IU/L o normal; las transaminasas mínimamente elevadas o normales.

La ecografía y la TAC sólo muestran hepatomegalia difusa. La biopsia hepática muestra sinusoides dilatados de forma masiva, con drepanocitos y eritrofagocitosis de las células de Kupffer. Puede verse colestasis intrahepática con tapones de bilis en los canalículos. La necrosis hepática es infrecuente.

- **Tratamiento.** Requiere una actuación rápida y agresiva con restauración de la volemia y del nivel de hemoglobina. La transfusión, exanguinotransfusión o sólo cuidados de soporte resuelven el secuestro hepático. Hay que valorar adecuadamente la situación, ya que está descrito el síndrome de hiperviscosidad en un paciente sometido a transfusión por un aumento brusco de la hemoglobina al resolverse el secuestro y retornar a la circulación los hematíes secuestrados. Debido a esto, es preferible la exanguinotransfusión.

Colestasis

Los síndromes de colestasis aguda y crónica se han atribuido a una amplia variedad de entidades clínicas en los pacientes con EF. Se han descrito cuadros de gravedad muy diferente.

Colestatis intrahepática aguda

A menudo mortal, representa una variante grave de la crisis hepática. Ocurre como consecuencia de una falciformación importante dentro de los sinusoides, provocando isquemia hepática. La hipoxia provoca balonización de los hepatocitos y colestasis intracanalicular.

- **Clínica.** El cuadro clínico es similar a la crisis hepática, con dolor en HCD, fiebre, náuseas y vómitos, tendencia a hepatomegalia y leucocitosis. Sin embargo, en este

caso la ictericia es de mayor magnitud, siendo el dato más característico, habiéndose descrito incluso niveles de bilirrubina de hasta 27 mg/dL, lo que aumenta el riesgo de insuficiencia renal, diátesis hemorrágica y encefalopatía.

- **Diagnóstico.** Aumento de bilirrubina con la fracción conjugada que excede el 50% en la mayoría de los casos. El resto de los parámetros analíticos pueden variar considerablemente con niveles de ALT de 34-3.000 UI/mL, de AST de 100-6.600 UI/mL y de FA de 50-900 UI/mL. También es común observar datos de fallo hepático: alargamiento del tiempo de protrombina, tromboplastina, hipofibrinogenuemia, trombocitopenia y la acidosis láctica.

Las biopsias hepáticas realizadas *postmortem* en cuatro pacientes con colestasis intrahepática mostraron dilatación de los canalículos biliares con tapones de bilis, microinfartos diseminados en uno de los pacientes, mientras que en los otros tres existían áreas de necrosis alternando con áreas de inflamación aguda y crónica.

- **Tratamiento.** La mortalidad debida a hemorragia incontrolable o fallo hepático es frecuente. Todos los supervivientes han sido tratados con exanguinotransfusión, plasmáferesis con plasma fresco congelado y transfusión de plaquetas para controlar el sangrado secundario al fallo hemostático.

Hiperbilirrubinemia benigna

En contraste con el cuadro previamente comentado, se ha descrito tanto en niños como en adultos un proceso de evolución benigna con poca repercusión clínica, pero con un marcado aumento en los niveles de bilirrubina.

- **Clínica.** Los pacientes se encuentran asintomáticos excepto por la ictericia o prurito. No muestran fiebre, dolor abdominal ni alteraciones gastrointestinales.
- **Diagnóstico.** Los niveles de bilirrubina están muy aumentados, incluso por encima de 50 mg/dL, en la mayoría de los casos predominantemente conjugada. Se producen aumentos leves de fosfatasa alcalina y transaminasas.

Las reacciones a drogas pueden estar implicadas en algunos casos, y los niveles de anticuerpos microsomales antirrenales o hepáticos pueden ayudar al diagnóstico.

- **Tratamiento.** Se resuelve espontáneamente en unas 2-8 semanas sin recurrencia posterior. No se ha realizado biopsia hepática los casos descritos. La principal teoría es que se trate de una forma benigna de la colestasis intrahepática a la que ya hemos hecho referencia.

ALTERACIONES HEPATOBILIARES EN RELACIÓN CON FACTORES COEXISTENTES

Colelitiasis y barro biliar

La litiasis biliar es extremadamente frecuente en pacientes homocigotos, presentando coleditiasis aproximadamente un 58% de los pacientes de entre 10 y 65 años de

edad, comparado con un 17% de pacientes con HbSC y HbS/ β -talasemia. Se ha descrito en niños incluso de tres años. La prevalencia de cálculos de pigmento negro (bilirrubinato cálcico) es proporcional al grado de hemólisis.

■ **Patogenia.** La hemólisis crónica, con aumento de la producción de bilirrubina, aumenta la incidencia de los cálculos biliares. Habitualmente, los niveles de bilirrubina en los pacientes con EF no superan los 4 mg/dL, siendo la fracción conjugada menor del 10%. En pacientes con síndrome de Gilbert se observan niveles más altos de la fracción indirecta. Los cálculos son menos frecuentes en pacientes con α -talasemia asociada como consecuencia de un menor grado de hemólisis.

Existen variaciones geográficas y étnicas en la incidencia de la litiasis biliar, atribuidas a diferencias en la dieta, factores genéticos e incluso a la utilización de diferentes antibióticos. Las cefalosporinas de tercera generación pueden cristalizar en la vesícula biliar.

La obstrucción del conducto biliar es con frecuencia incompleta, pero produce igualmente los cambios característicos de coledocistitis. Los cálculos biliares pueden producir pancreatitis.

■ **Clínica y diagnóstico.** El cuadro clínico puede ser indistinguible de los cuadros del síndrome del cuadrante superior derecho. El diagnóstico diferencial entre un cólico biliar complicado o no y de una crisis aguda falciforme puede ser complicado. Las pruebas de imagen no siempre son diagnósticas a no ser que exista una clara evidencia colecistitis o coledocolitiasis. Por eso, en pacientes muy sintomáticos se debe considerar la colecistectomía electiva.

■ **Tratamiento.** La colecistectomía por laparoscopia es de elección en pacientes sintomáticos. Sin embargo, ciertos síntomas atribuidos a la colecistitis con frecuencia persisten después de la colecistectomía. La presencia de coledocolitiasis se ha observado en aproximadamente un 18% de los pacientes a los que se les ha realizado colecistectomía; por ello se debe realizar colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP) intraoperatoria.

La decisión de proceder a la **colecistectomía** debería basarse en la historia natural de la enfermedad en esta población de pacientes. Los datos de pacientes jamaicanos indican medidas conservadoras (parecen ser menos sintomáticos que los norteamericanos).

La colecistectomía reduce el riesgo de complicaciones de la coledocistitis, pero en pacientes asintomáticos existe controversia acerca de su indicación. No hay que olvidar que estos enfermos tienen un aumento de morbilidad, incluso con la cirugía laparoscópica electiva, pudiéndose desarrollar hasta en un 10% de los casos síndrome torácico agudo y en un 5% crisis de dolor.

Una aproximación a la coledocistitis asintomática o mínimamente sintomática es la vigilancia hasta que los síntomas indiquen la necesidad de cirugía. La bacteriemia, colangitis ascendente, empiema y otras complicaciones biliares hiperagudas requieren cirugía de manera urgente.

El barro biliar es un material viscoso detectable por ultrasonografía y puede ser el precursor de los cálculos biliares. Ciertos antibióticos, como la ceftriaxona, pare-

cen favorecer la formación del barro biliar. EL barro biliar debe valorarse mediante ecografía cada 12-24 meses, a menos que ocurra colestasis. En este momento estaría indicada la colecistectomía por laparoscopia.

Colecistitis aguda

- **Clínica.** La fiebre, las náuseas, los vómitos y el dolor abdominal son síntomas comunes con un amplio diagnóstico diferencial, incluyendo trastornos hepáticos, intestinales, pancreáticos, vertebrales, neurológicos y pulmonares (Tabla 1).
- **Diagnóstico.** Es necesaria la evaluación clínica cuidadosa para establecer el diagnóstico. La ecografía es la técnica más usada para el diagnóstico. La gammagrafía biliar puede ser útil, pero tiene una alta tasa de falsos positivos y un bajo valor predictivo positivo. Sin embargo, tiene un alto valor predictivo negativo. Los falsos positivos pueden resultar de ayuno prolongado, enfermedad hepatocelular grave, obstrucción extrahepática, colecistitis crónica o espasmo del esfínter de Oddi inducido por narcóticos.
- **Tratamiento.** El tratamiento de la colecistitis aguda no difiere del de la población general, y consiste en el uso de antibióticos y cuidados de soporte, considerando la colecistectomía electiva varias semanas después de que remita el episodio agudo.

Hemosiderosis y hemocromatosis

- **Patogenia.** La sobrecarga de hierro que presentan estos pacientes está en relación con las múltiples transfusiones que reciben. De hecho, los niveles de ferritina se correlacionan con el número de unidades de sangre transfundidas. En estudios de vigilancia de niños en programa transfusional para prevenir enfermedad cerebrovascular, con una media de seguimiento de 42 meses, se ha constatado un aumento de ferritina de diez y de ocho veces las cifras de GOT/GPT. Los estudios llevados a cabo en gestantes en programa transfusional muestran acumulación de hierro en hepatocitos mediante biopsia en dos tercios de las pacientes, con una media de transfusiones de 14 unidades.

En pacientes politransfundidos, el aumento del depósito férrico ocurre dentro de las células reticuloendoteliales del hígado, incluyendo las células de Kupffer, a diferencia del acúmulo de hierro observado en la hemocromatosis hereditaria, descrito fundamentalmente en los hepatocitos.

- **Diagnóstico.** Los niveles de ferritina son una buena estimación sobre el grado de sobrecarga férrica hepática, pero pueden ser desproporcionadamente altos en relación con los depósitos de hierro a causa de factores tales como la inflamación, déficit de ascorbato o enfermedad hepática.

Los depósitos de hierro hepático se estiman mediante resonancia magnética (RM) comparando la señal del hígado, páncreas y bazo con el músculo; pero la RM no es muy sensible para cuantificar la sobrecarga de hierro. La disminución en la intensi-

dad de la señal del páncreas es un índice muy útil de hemocromatosis. La elastografía podría tener alguna utilidad en el seguimiento de la fibrosis hepática relacionada con la hemocromatosis, pero no es una técnica validada para este fin.

■ **Tratamiento.** El tratamiento con quelantes de hierro incrementa la eliminación de hierro, observándose una disminución en los niveles de ferritina y ALT. La desferroxiamina en régimen subcutáneo ha sido el tratamiento de elección hasta hace unos años, existiendo actualmente alternativas con tratamientos quelantes orales de similar eficacia y mejor seguimiento por parte del paciente (ver capítulo 5 de la parte IV de esta guía).

Hepatitis virales

En pacientes con EF, la prevalencia de hepatitis virales está aumentada con respecto a la población general debido a múltiples transfusiones que suelen precisar a lo largo de su vida. Además de ser una población de riesgo, pueden presentar una evolución más grave, por lo que se recomienda la vacunación de hepatitis A y B.

■ **Hepatitis A:** no existen estudios que hayan valorado la prevalencia de hepatitis A en estos pacientes en Estados Unidos. En Arabia Saudí no se observaron diferencias entre este grupo y población normal. Sin embargo, se han descrito hasta dos casos de hepatitis fulminante secundarios a hepatitis A, lo que puede suponer un factor de riesgo de mal pronóstico. Por ello se debe hacer *screening* a todos los pacientes con EF y vacunarlos.

■ **Hepatitis B:** la prevalencia de hepatitis aguda B es variable, en relación con la endemicidad del virus y las prácticas transfusionales. La evolución del cuadro agudo generalmente es similar a la población normal. La hepatitis fulminante tiene una alta mortalidad (0,5%) en la población general, siendo la cronicidad inversamente relacionada con la edad. Está indicada la vacunación precoz.

La prevalencia de hepatitis crónica B en pacientes con EF ha disminuido en los últimos años en Estados Unidos un 0-3,3%, reflejando probablemente la disminución de la prevalencia en la población general como consecuencia de los programas de vacunación, y probablemente por un mejor manejo en los bancos de sangre. En otros lugares del mundo donde el virus B es más prevalente, las tasas de infección son mucho mayores comparadas con las de la población general.

■ **Hepatitis C:** la infección por hepatitis C está claramente relacionada con la práctica transfusional y la localización geográfica. La hepatitis crónica en pacientes con EF es tan frecuente como en la población general. La hepatitis fulminante es inusual, pero el 65% desarrollan hepatitis crónica y cirrosis.

La hepatitis crónica es sutil, con sólo un 25% de los pacientes que muestran aumentos de GOT/GPT de dos veces los valores normales. También puede aparecer cirrosis, empezando a realizarse ahora trasplantes hepáticos en estos pacientes.

La hepatitis crónica C se asocia a manifestaciones extrahepáticas que pueden confundir en el manejo de los pacientes con EF. Éstas incluyen vasculitis leucocitoclásti-

ca cutánea y crioglobulinemia mixta esencial con púrpura, artralgias, glomerulonefritis y neuropatía periférica.

Las hemoglobinopatías suponen una contraindicación para el uso de rivabirina en el tratamiento de la hepatitis C crónica.

Miscelánea

Existen múltiples procesos hepáticos que se han descrito en pacientes con EF, unos en relación con la propia enfermedad, como en caso del infarto hepático o procesos trombóticos como el síndrome de Budd-Chiari, o trombosis de la cava inferior, que ocurren como consecuencia de una CVO. El absceso piógeno también se puede desarrollar sobre un hígado con áreas de necrosis. Además, se han documentado otros procesos en estos pacientes tales como la hepatitis autoinmune, la hiperplasia nodular focal o la colangitis esclerosante, sin que se haya podido determinar el papel de la EF.

BIBLIOGRAFÍA

- Banerjee S, Owen C, Chopra S.** Sick cell hepatopathy. *Hepatology* 2001; 33: 1021-8.
- Berry PA, Cross TJ, Thein SL, Portmann BC, Wendum JA, Karani JB, Heneghan MA, Bormford A.** Hepatic dysfunction in sickle cell disease: a new system of classification based on global assesment. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2007; 5: 1469-76.
- Brittenham GM, Cohen AR, McLaren CE, et al.** Hepatic iron stores and plasma ferritin concentration in patients with sickle cell anemia and thalassemia major. *Am J Hematol* 1993; 42: 81-5.
- Emre S, Kitibayashi K, Schwartz M, et al.** Liver transplantation in a patient with acute liver failure due to sickle cell intrahepatic cholestasis. *Transplantation* 2000; 69: 675-6.
- Harmatz P, Butensky E, Quirolo K, et al.** Severity of iron overload in patients with sickle cell disease receiving chronic red blood cell transfusion therapy. *Blood* 2000; 96: 76-9.
- Johnson CS, Omata M, Tong MJ, Simmons JF, Weinwe J, Tatter D.** Liver involvement in sickle cell disease. *Medicine (Baltimore)* 1985; 64: 349-56.
- Klion FM, Weiner MJ, Schaffer F.** Cholestasis in sickle cell anemia. *Am J Med* 1964; 37: 829-32.
- Mills LR, Mwakyusa D, Milner PF.** Histopathologic features of liver biopsy specimens in sickle cell disease. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112: 290-4.
- Sheehy TW, Law De, Wade BH.** Exchange transfusion for sickle cell intrahepatic cholestasis. *Arch Intern Med* 1980; 140: 1364-6.
- Shubert TT.** Hepatobiliary system in sickle cell disease. *Gastroenterology* 1986; 90: 2013-21.
- Sickle cell disease in children and adolescents: diagnosis, guidelines for comprehensive care, and care paths and protocols for management of acute and chronic complications.** Sick cell disease care consortium (2008). En www.dshts.state.tx.us/newborn/pdf/sedona02.pdf

- Standards for the Clinical Care of Adults with Sickle Cell Disease in the UK.** Sickle Cell Society (2008). Disponible en www.sicklecellsociety.org
- The management of sickle cell disease.** National Institutes of Health. Division of Blood Diseases and Resources (2008). En www.nhlbi.nih.gov/health/prof/blood/sickle/index.htm
- Walker TM, Hambleton IR, Serjeant GR.** Gallstones in sickle cell disease: observations from the Jamaican cohort study. *J Pediatr* 2000; 136: 80-5.

RECURSOS ONLINE

- American Association for the Study of Liver Diseases: www.aasld.org
- The American Gastroenterological Association: www.gastro.org
- American Liver Foundation: www.liverfoundation.org
- Hepatitis B Coalition: www.immunize.org
- Hepatitis B Foundation: www.hepb.org
- Hepatitis Foundation International: www.hepfi.org

Afectación renal

María Pilar Ricard Andrés⁽¹⁾, Katia López Revuelta⁽²⁾

*Servicios de ⁽¹⁾Hematología y Hemoterapia y ⁽²⁾Nefrología.
Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Madrid)*

INTRODUCCIÓN

La afectación renal clínicamente significativa en la enfermedad falciforme (EF) ocurre más frecuentemente en individuos homocigotos que en heterocigotos y heterocigocias compuestas, con la excepción del carcinoma medular renal, que es más frecuente en los portadores del rasgo falciforme. Los fenómenos vasooclusivos son el principal mecanismo etiopatogénico de la afectación tubulointersticial, clásicamente la más reconocida en la EF, por la especial vulnerabilidad de la médula renal a la falciformación. Sus manifestaciones más frecuentes son la hematuria macroscópica asintomática, las alteraciones funcionales tubulares y la necrosis papilar. Sin embargo, de forma indirecta también están implicados en el desarrollo de la glomerulopatía que conduce a enfermedad renal crónica (ERC) y del carcinoma medular renal. Los pacientes con EF y ERC tienen una supervivencia comparativamente menor que los pacientes con EF sin ERC, así como una mayor mortalidad en diálisis y trasplante respecto a pacientes sin EF. El conocimiento de los diferentes mecanismos etiopatogénicos implicados es importante para comprender las distintas manifestaciones de la EF a nivel renal, así como para adecuar el tratamiento en cada una de ellas (Tabla 1).

HEMATURIA Y NECROSIS PAPILAR RENAL

La hematuria asintomática

Es la manifestación nefrourológica más frecuente en la EF. Puede ser microscópica o, más a menudo, macroscópica y autolimitada. Frecuentemente es unilateral y procedente del riñón izquierdo (por la mayor longitud de la vena renal izquierda y su localización anatómica, que por compresión entre la aorta y la arteria mesentérica superior estaría sometida a una mayor presión venosa con hipoxia relativa en la médula renal, que favorece la falciformación). Puede producirse a cualquier edad, y se ha descrito sobre todo en el rasgo falciforme (HbAS, mucho más frecuente que la forma homocigota HbSS).

Tabla 1. Resumen de las anomalías renales detectables en la EF

Anormalidad renal	Comentarios
Anormalidades funcionales de la nefrona distal ■ Hipostenuria ■ Trastorno de la acidificación urinaria ■ Alteración de la excreción de potasio	■ No debida a anemia ■ Acidosis tubular distal incompleta ■ Aparece a pesar de niveles normales de renina/aldosterona
Función hipernormal del túbulo proximal ■ Resorción aumentada de β_2-microglobulina ■ Resorción aumentada de fosfatos ■ Resorción aumentada de uratos ■ Resorción aumentada de creatinina	Sin significación nosológica
Alteraciones hemodinámicas ■ Aumento del flujo plasmático renal ■ Aumento de la filtración glomerular ■ Reducción de la fracción de filtración	Mediados por prostaglandinas
Hematuria	En el riñón izquierdo en el 80% de los casos
Carcinoma medular renal	Precisa un despistaje concienzudo de la hematuria
Necrosis papilar	Causa infrecuente de insuficiencia renal
Fracaso renal agudo	Puede asociarse a rabdomiolisis
Infección de vías urinarias	Especialmente en gestantes
Anormalidades glomerulares ■ Proteinuria ■ Síndrome nefrótico ■ Insuficiencia renal crónica	En edad avanzada o con haplotipo CAR- β

La necrosis papilar renal y los infartos renales

Son también una complicación común de la EF, con una prevalencia estimada del 30-40% de las formas HbSS homocigotas. Su presentación clínica varía desde hematuria macroscópica asintomática (no siempre presente) hasta un cuadro agudo acompañado de dolor, fiebre e incluso fracaso renal agudo (FRA) obstructivo. Se ha reportado una frecuencia similar de necrosis papilar renal (NPR) en individuos sintomáticos y asintomáticos (65 y 62%, respectivamente). A menudo coexiste con

infección del tracto urinario (ITU, 61,5%), que se considera un factor favorecedor o modificador de riesgo.

Anatomía patológica

Los cambios histológicos que suelen estar presentes en la hematuria aislada son relativamente menores, y primariamente es una congestión medular. Los *vasa recta*, tras la fase inicial de dilatación y congestión, quedan destruidos dentro de áreas de fibrosis. Las papilas son dependientes de los *vasa recta*, de forma que tras la destrucción de éstos se producen pequeños infartos focales repetidos de las papilas. La NPR subsiguiente es un proceso focal, y algunos tubos colectores sobreviven dentro de un área difusa de fibrosis. Los cambios más importantes en la médula renal afectan a la médula interna y las papilas, cambios todos que resultan en disfunción predominante de los túbulos colectores de las nefronas yuxtamedulares.

Etiopatogenia

La hematuria es probablemente consecuencia de falciformación en la médula renal combinada con obstrucción vascular y extravasación de hematíes. El ambiente medular es proclive por naturaleza a la falciformación por su presión parcial de O_2 de 35-40 mmHg, por debajo del umbral de falciformación (45 mmHg), además de su elevada osmolaridad, que deshidrata los hematíes concentrando la HbS, y de su pH ácido, que aumenta la probabilidad de falciformación.

Diagnóstico

La hematuria macroscópica continuada o persistente tras una micción en un paciente con EF o con rasgo falciforme (HbAS) suele representar una crisis falciforme renal. Sin embargo, deben excluirse otras causas de hematuria tratables más graves, como el carcinoma medular renal. Si existe dolor intenso, el diagnóstico diferencial es más amplio, especialmente con crisis renouretal (por litiasis o papila renal) o infarto renal. Un moderado disconfort en un lado suele sugerir la lateralización del sangrado.

Para el diagnóstico de NPR es muy importante la sospecha clínica. La **ecografía renal** es la técnica de elección para su despistaje y diagnóstico diferencial con la litiasis o carcinoma medular renal. El hallazgo más precoz de la NPR es una ecogenicidad aumentada de las pirámides medulares (la zona más interna medular), lo que en ausencia de hipercalciuria en un paciente con EF y hematuria sugiere NPR. Posteriormente puede aparecer la calcificación de las pirámides medulares con un patrón típico de sombra en guirnalda que rodea la pelvis renal o defecto de ecogenicidad en alguna pirámide por desprendimiento de la papila. La **urografía i.v., que debe evitarse** por el riesgo elevado de nefrotoxicidad por contrastes yodados en estos pacientes, demostraba en las series originales de EF un 39% de deformidad calicial del tipo

clubbing o abombamiento (Figura 1), no acompañado de cicatrización cortical como la observada en la pielonefritis crónica. En casos dudosos puede recurrirse a la TAC helicoidal, que es más sensible que la ecografía para detectar precozmente NPR, así como carcinoma medular renal, siempre utilizando medidas profilácticas para la nefrotoxicidad por contrastes yodados, fundamentalmente expansión de volumen.

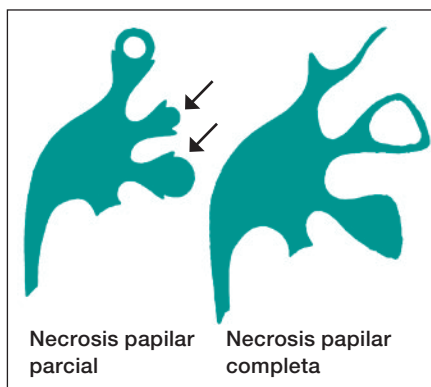


Figura 1. Necrosis papilar renal. Visión esquemática UIV.

Adaptado de Harrow BR, Sloane JA, Liebman NC. JAMA 1963; 184:

Tratamiento

- Dada la patología generalmente benigna y autolimitada de la hematuria falciforme, es apropiado su manejo conservador con **reposo** en cama para evitar el desprendimiento de los microtrombos.
- Además, es aconsejable mantener una **diuresis forzada** (objetivo: 4 L/1,73 m² diarios), con hidratación preferiblemente con sueros hipotónicos y uso de diuréticos tiazídicos o del asa. Esta medida disminuiría la osmolaridad medular y podría aminorar la falciformación en los *vasa recta*, ayudando además a eliminar los coágulos de la vía urinaria. La expansión de volumen con suero fisiológico sería inefectiva para disminuir la osmolaridad plasmática, y con las transfusiones puede aumentar el riesgo de insuficiencia cardíaca.
- La administración combinada con **vasopresina** es defendida por algunos autores, ya que induciría la hidratación de los hematíes, disminuyendo la concentración de HbS y, por tanto, la falciformación.
- También se ha recomendado la **alcalinización**, potencialmente útil para aumentar la afinidad de la hemoglobina por el O₂ y reducir la falciformación, además de disminuir la toxicidad tubular de la hemoglobinuria, aunque no ha demostrado su eficacia como medida terapéutica.
- El uso de ácido **ε-aminocaproico** quedaría reservado para aquellos casos en los que las medidas anteriores hubieran fallado, y requiere mucha precaución por el riesgo de trombosis.
- En casos aislados de hematuria grave, refractaria a las medidas anteriores, podría requerirse la **localización arteriográfica y embolización** selectiva del segmento renal afecto que obviaría la nefrectomía.

En cualquier caso, el tratamiento de la hematuria debe realizarse como parte del tratamiento general de la EF, principalmente con hidroxíurea (HU), que ha demostrado su eficacia tanto en el niño como en el adulto en la reducción de la incidencia de las crisis con un perfil de seguridad aceptable. El uso de antioxidantes, como el

ácido ascórbico, podría proteger frente al daño oxidativo de la HU y aumentar su seguridad.

DEFECTOS TUBULARES FUNCIONALES

Alteraciones funcionales de la nefrona distal

■ **Hipostenuria.** El defecto en la concentración urinaria o hipostenuria es la anomalía tubular más precoz en la EF, así como la más frecuente. La concentración de orina máxima que pueden alcanzar estos pacientes es de 400-450 mOsm/kg. Esta alteración, exclusiva de las hemoglobinopatías falciformes, generalmente no tiene repercusión clínica. En los individuos homocigotos puede aparecer en edad muy temprana, y se manifiesta como enuresis y un mayor riesgo de deshidratación que puede sobrevenir en el caso de que coexistan pérdidas extrarrenales o aporte insuficiente si no es posible la ingesta. Puede ser reversible en menores de diez años de edad con transfusión sanguínea.

En edad más avanzada, generalmente a partir de los quince años, los fenómenos de microtrombosis de los *vasa recta* condicionan pérdida progresiva de los mismos, con obliteración y tortuosidad de los restantes, apreciable por técnicas angiográficas y fibrosis de la médula renal. En este caso estaríamos ante una diabetes insípida nefrogénica irreversible cuyas manifestaciones clínicas típicas son nicturia, poliuria y polidipsia.

■ **Acidosis tubular distal.** La anomalía más incipiente es una acidosis tubular distal incompleta que acompaña a la hipostenuria. La aparición de hiperkaliemia es rara, a no ser que concurren circunstancias que comprometan los mecanismos compensatorios renales, como la administración concomitante de antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, betabloqueantes o insuficiencia renal.

Función tubular proximal supranormal

La función del túbulo proximal en la EF está alterada de manera que existe una reabsorción aumentada de sodio y una disminución de su excreción urinaria, por lo que la respuesta a los diuréticos del asa está disminuida o abolida. Estas alteraciones podrían ser adaptativas para compensar la incapacidad medular para reabsorber agua y sodio. La reabsorción proximal de fosfato que generalmente acompaña a la reabsorción de sodio está también aumentada, por lo que puede existir hiperfosfatemia, sobre todo en presencia de una sobrecarga de fosfato, como en la hemólisis. Ya que la secreción tubular está preservada, la determinación de creatinina sérica en estos pacientes condiciona un nivel de creatinina sérica menor y una sobreestimación mayor del filtrado glomerular (FG) mediante el aclaramiento de creatinina (CCr) que en condiciones normales. Se han observado diferencias

de hasta un 30% en la estimación de FG mediante aclaramiento de inulina y creatinina en estos casos.

La secreción de ácido úrico está aumentada, posiblemente como mecanismo adaptativo a un aumento en su generación condicionado por la hemólisis, por lo que suele coexistir con niveles séricos elevados y riesgo de gota úrica. También está descrito un incremento en la reabsorción de β_2 -microglobulina, con el consiguiente aumento en sus niveles séricos.

Etiopatogenia

Para concentrar la orina es necesario un tubo colector intacto en proximidad estrecha con los *vasa recta* medulares. Las nefronas yuxtamedulares son las más implicadas en los mecanismos de concentración urinaria, ya que sus túbulo colectores llegan a las zonas más profundas de la médula renal. Si el sodio reabsorbido no puede ser lavado por la circulación de los *vasa recta*, esta reabsorción se ve comprometida. Ya que la falciformación, como hemos explicado anteriormente, se produce inicialmente a nivel de los *vasa recta*, donde el medio es altamente hipertónico, ácido y con hipoxia relativa, la obliteración de éstos altera los mecanismos de contracorriente medulares, impidiendo la reabsorción de agua libre, y conduce a la congestión medular.

Sin embargo, la capacidad de dilución urinaria se mantiene intacta, así como la secreción de ADH por la preservación de la porción superficial de las asas de Henle de las nefronas corticales, irrigadas por los capilares peritubulares.

La excreción de ácido requiere un gradiente de protones desde el ápex celular tubular a la luz, y se lleva a cabo en el tubo colector. Aunque se desconoce el mecanismo etiopatogénico exacto de la acidosis tubular renal distal que puede verse en los pacientes con EF, se piensa que el daño de la vascularización medular renal y la hipoxia secundaria puede comprometer el aporte energético suficiente para mantener el gradiente electroquímico y de hidrogeniones a nivel de los túbulo colectores. Ya que el daño protagonista en la EF ocurre en el segmento más profundo del asa de Henle, es muy raro que exista un defecto grave de la acidificación urinaria en la EF, y por eso la acidosis es incompleta. Sin embargo, pueden verse trastornos en la acidificación y excreción de potasio tras la administración de IECA, betabloqueantes o diuréticos ahorradores de potasio, o bien cuando existe insuficiencia renal.

En cuanto a la función tubular proximal supranormal, el mecanismo etiopatogénico apuntado por algunos autores sería la liberación de prostaglandinas estimulada por la isquemia en la médula renal. Se ha observado un efecto inhibitor en la reabsorción proximal de sodio por la indometacina mayor en pacientes con EF que en pacientes sin EF. La inhibición de prostaglandinas reestablece a la normalidad la reabsorción proximal de sodio incrementada en la EF, que es responsable de la disminución en la respuesta natriurética a los diuréticos del asa observada en estos pacientes. Por otra parte, los niveles aumentados de prostaciclina y prostaglandina E_2 encontrados en pacientes con EF podrían mediar, al menos en parte, la secreción de

renina plasmática y de síntesis de aldosterona (se han encontrado niveles de renina plasmática elevados en pacientes con EF), aunque la tendencia a hiperpotasemia es fundamentalmente independiente de aldosterona.

Diagnóstico

Los pacientes con EF e hipostenuria alcanzan una osmolaridad máxima urinaria de 400-450 mOsm/kg tras 8-10 horas de sed, en comparación con 900-1.200 mOsm/kg en sujetos normales. Además, no responde a vasopresina.

La acidosis tubular renal distal incompleta se pondría de manifiesto tras sobrecarga con cloruro amónico, que conseguiría una acidificación urinaria disminuida pH 5,8 vs. 5,1 en sujetos normales a pesar de una excreción de amonio normal. La acidez titulable, por tanto, está reducida en estos sujetos.

La afectación y desestructuración de los *vasa recta*, tanto en el rasgo falciforme como más severo en la EF, puede evidenciarse mediante técnicas angiográficas (Figura 2).

Tratamiento

La mayoría de los defectos tubulares en los pacientes con EF no requieren medidas terapéuticas adicionales al cuidado o restricción en el uso de betabloqueantes, inhibidores de la ciclooxigenasa 2, IECA o sobrecarga de volumen.

Se deben evitar nefrotóxicos, ya que son pacientes más vulnerables a la deshidratación.

En caso de insuficiencia renal es importante evitar aportes elevados de potasio.

GLOMERULOPATÍA FALCIFORME

Los pacientes con EF pueden desarrollar una glomerulopatía que se manifiesta por proteinuria e insuficiencia renal que progresa a ERC terminal. La afectación renal responsable es una glomerulopatía, cuyo marcador inicial es la albuminuria (o microalbuminuria). Su prevalencia

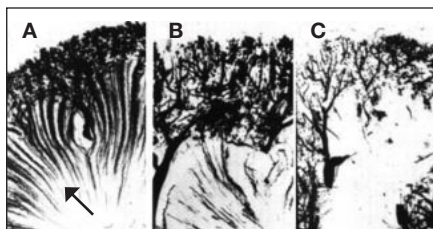


Figura 2. Vascularización renal en la enfermedad falciforme. A) No hemoglobinopatía, con *vasa recta* radiales desde la papila y vasculatura cortical densa y uniforme. B) Rasgo falciforme, con vasculatura cortical disminuida y *vasa recta* atenuados y distorsionados. C) Enfermedad falciforme, con considerable disminución de la vasculatura cortical y *vasa recta* virtualmente ausentes. Tomado de <http://www.utdol.com/online>. De Statius van Eps LW, Earley LE. En: Earley LE, Gottschalk CW (eds.). *Strauss and Welt's Diseases of the Kidney*, 3.^a ed. Boston: Little Brown; 1979.

aumenta con la edad, de forma que entre los tres y los veinte años se ha descrito albuminuria en un 21,3-28% de los casos, de los cuales un 10,5% progresan a proteinuria en un tiempo de seguimiento de veinte meses, que en la mayoría de los casos (72%) conduce a insuficiencia renal, aunque estas series son retrospectivas y se desconoce el efecto de distintas intervenciones terapéuticas. En un estudio prospectivo reciente en 300 adultos de entre 20 y 70 años de edad se ha encontrado una prevalencia de albuminuria de un 68% (26% proteinuria) en individuos homocigotos, frente a un 32% (10% proteinuria) en heterocigotos. En esta misma serie, un 21% de los pacientes presentaban insuficiencia renal.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que en este tipo de afectación glomerular la creatinina sérica e incluso la estimación de FG partiendo de su valor, parámetro para estadiar la ERC según la clasificación vigente, no serían útiles en la EF hasta fases avanzadas de enfermedad ($FG < 30\text{-}40 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), ya que la secreción tubular de creatinina se mantiene intacta con FG comprometido, como hemos explicado anteriormente. Cuando aparece albuminuria en los pacientes con EF, existe una disminución significativa del coeficiente de ultrafiltración glomerular comparado con pacientes con EF sin albuminuria, incluso en aquellos con FG preservado, indicando que la albuminuria es un marcador muy sensible de daño glomerular establecido en la EF, y no como ocurre en otras nefropatías (por ejemplo, en la diabetes tipo 2). Por esta razón, algunos autores han recomendado la determinación plasmática de cistatina C como mejor aproximación al FG que la creatinina sérica, aunque se necesitan estudios más amplios que lo confirmen.

Aunque la proteinuria puede alcanzar rango nefrótico, su incremento es gradual con la edad y, por tanto, su curso clínico es diferente a la instauración brusca de síndrome nefrótico.

La proteinuria se asocia a mayor anemia, hemólisis y reticulocitosis, y también se ha relacionado con la incidencia de crisis dolorosas, colelitiasis, síndrome torácico agudo (STA) y accidente cerebrovascular agudo (ACVA). Es más prevalente con cuatro genes α -globina intactos, y menos entre los α -talasémicos, con prevalencias del 40% en adultos HbSS sin α -talasemia y de sólo un 13% en los adultos HbSS con α -talasemia. Además, la tensión arterial (TA) media es superior con cuatro genes α -globina intactos que en los α -talasémicos. La α -talasemia asociada confiere, por tanto, cierto efecto protector frente al desarrollo de glomerulopatía falciforme no relacionado con el grado de anemia.

La prevalencia de hipertensión arterial (HTA) en la ERC de la EF es notablemente menor que en otras causas de ERC, como se comenta más adelante.

Anatomía patológica

Los casos de afectación glomerular publicados originalmente en la EF se trataban de glomerulonefritis membranoproliferativas. Sin embargo, posteriormente se vio que éstos estaban asociados a nefropatía por virus de la hepatitis C (VHC) y VIH.

El hallazgo anatomopatológico glomerular más común en la nefropatía falciforme es la glomeruloesclerosis segmentaria y focal (GESF), íntimamente asociada a la hipertrofia glomerular, la cual en todos los pacientes HbSS es mayor que en la GESF idiopática y está presente, como ya hemos mencionado, en pacientes con EF sin evidencia de ERC. Pueden encontrarse tanto formas colapsantes como expansivas, y existe fibrosis intersticial con atrofia tubular adyacente a los glomérulos esclerosados. Sobre todo afecta a los glomérulos yuxtamedulares que están vascularizados por los *vasa recta*, y se acompaña de fibrosis medular prominente. Tanto la inmunofluorescencia como la microscopía electrónica evidencia la ausencia de depósitos inmunes. En una menor proporción de casos se encuentra esclerosis glomerular global. También se han descrito infartos corticales focales, y casi universalmente existen depósitos de hemosiderina en las células tubulares.

Etiopatogenia

Se piensa que el mecanismo inicial para el desarrollo de glomerulopatía sería la hiperfiltración o aumento de FG, común en los pacientes con EF, especialmente en el niño. Además, el flujo plasmático renal está aumentado incluso más que el FG, por lo que la fracción de filtración está disminuida en el paciente con EF en comparación con sujetos normales. Una explicación para este hallazgo sería que el aumento del flujo plasmático cortical causado por el efecto vasodilatador de las prostaglandinas podría disminuir la eficacia de la difusión por la velocidad del flujo aumentada. Aunque se piensa que no sería sólo un efecto hemodinámico, sino que la permeabilidad glomerular estaría también aumentada probablemente por hipertensión glomerular por vasoconstricción de la arteriola eferente. La inhibición de las prostaglandinas restablece a la normalidad el flujo plasmático renal y la fracción de filtración. La hiperfiltración, junto con el daño directo endotelial por la oclusión vascular en la EF, podría conducir a la hiperplasia endotelial y finalmente a la esclerosis glomerular.

Cualquier hipótesis etiopatogénica debería tener en cuenta que la hipertrofia glomerular es un hallazgo constante en la EF y que probablemente es secundaria a la anemia crónica (concordante con una menor prevalencia de daño renal en pacientes de otros tipos de EF menos anémicos, como HbSC). Sin embargo, la proteinuria no es universal en la EF ni se relaciona con el número ni gravedad de las crisis, por lo que otros factores deben estar implicados.

La hiperfiltración, la hipertrofia glomerular y la GESF no son necesariamente secuenciales ni causales. Algún mecanismo común podría actuar en las tres condiciones, como factores de crecimiento y citocinas inflamatorias. La GESF podría ser la causa y no consecuencia de la fibrosis intersticial, que podría obstruir las arteriolas eferentes incrementando la presión intraglomerular, resultando en esclerosis glomerular.

El rol protector de la α -talasemia se debe a una mejor reología y disminución de la adhesividad eritrocitaria asociada, que supondrían menor efecto lesivo sobre el endotelio y, por ende, menor daño orgánico. En estos pacientes, la densidad eritroide está

disminuida, lo que reduce la hemólisis y se asocia con cifras menores de bilirrubina (cuyos niveles pueden afectar la biodisponibilidad del óxido nítrico) por la menor reticulocitosis, con menor riesgo de STA.

Diagnóstico

Los pacientes con EF deben ser considerados pacientes de riesgo de ERC, y en ellos se debería determinar periódicamente (mínimo una vez al año) el **cociente albúmina/creatinina** para su despistaje en la edad infantil (por ejemplo, a partir de los siete años), particularmente en los pacientes con EF más grave. Es recomendable determinar preferiblemente en la primera orina de la mañana. En los casos en los que éste es positivo, confirmar con una segunda determinación. Los criterios de positividad para albuminuria (cociente albúmina/creatinina ≥ 30 mg/g) y proteinuria (albúmina/creatinina ≥ 300 mg/g) son los vigentes para ERC.

En los casos de albuminuria positiva recomendamos determinación de cistatina C plasmática o la medición de FG mediante estudios isotópicos (^{99}Tm -DTPA, ^{125}I -iotalamato) para valorar el FG. La estimación de FG mediante fórmulas recomendada por guías internacionales para *screening* de ERC no es recomendable en la EF hasta que existe compromiso importante del FG $< 35\text{-}40$ mL/min/1,73 m².

Debe testarse la seropositividad para virus de hepatitis y VIH por la elevada prevalencia en pacientes con EF y su asociación a glomerulopatías.

Debe plantearse biopsia renal en casos de síndrome nefrótico de rápida instauración o enfermedad renal rápidamente progresiva.

Tratamiento

Se recomienda seguir la evolución de los pacientes con albuminuria y tratar al menos a los enfermos con proteinuria, por su mayor probabilidad de deterioro de la función renal. La nefropatía falciforme, al igual que otras glomerulopatías proteinúricas, probablemente es modificable con medidas que frenen su progresión, esto es, bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Existe más evidencia con los IECA, que han demostrado reducir la proteinuria en adultos y en niños con EF. El uso de estos fármacos conlleva más riesgo de hiperkaliemia en los pacientes con EF debido a la hemólisis, por lo que serían especialmente recomendadas las medidas preventivas y la monitorización de los niveles de potasio e incluso la suspensión del tratamiento en las crisis hemolíticas.

Es posible que la HU o el tratamiento transfusional tengan cierto rol protector, especialmente por la importancia de la anemia y la hemólisis como factores de riesgo de enfermedad renal.

El tratamiento con HU en niños previene el desarrollo de proteinuria, e incluso disminuye la tasa de albuminuria. El fármaco mejora la anemia y la reología eritrocitaria, disminuye la leucocitosis y modula la expresión de moléculas de adhesión.

El uso combinado de IECA y HU puede prevenir la progresión de la microalbuminuria a proteinuria franca, si bien el efecto del tratamiento a largo plazo sobre la prevención de insuficiencia renal no está evaluado.

FRACASO RENAL AGUDO

El fracaso renal agudo (FRA) no es raro en la EF. Se ha estimado que un 10% de los pacientes que requieren ingreso hospitalario doblan al menos la cifra de creatinina sérica, y puede deberse a distintas etiologías que a menudo coexisten. El factor precipitante más frecuente es la depleción de volumen. El uso de AINE probablemente es responsable, al menos en parte, de muchos episodios de FRA por inhibir los mecanismos compensadores renales mediados por prostaglandinas ya comentados. Suele asociarse con infecciones, rabdomiolisis y anemización (promedio de hemoglobina de 6,4 g/dL vs. 8,7 g/dL de los enfermos sin elevación aguda de la cifra de creatinina). La mayoría de los pacientes sobreviven y recuperan la función renal.

También puede aparecer en el contexto de fracaso multiorgánico en pacientes con EF. Este síndrome se caracteriza por el fallo agudo de al menos dos sistemas mayores (riñón, corazón, pulmón, etc.) durante una crisis aguda vasooclusiva dolorosa.

Puede ocurrir FRA obstructivo por necrosis papilar o hematuria macroscópica.

En sujetos con rasgo falciforme (HbAS) se ha descrito FRA asociado a rabdomiolisis y coagulación intravascular diseminada tras entrenamiento militar riguroso.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA

Los pacientes con EF tienen niveles de TA menores que controles afroamericanos sanos ajustando por edad. No así los sujetos con rasgo falciforme, que presentan cifras de TA similares. Se ha estimado una prevalencia de HTA menor que en la población general (2-6% vs. 28%, respectivamente).

Los mecanismos etiopatogénicos potenciales son la obstrucción de los *vasa recta* y la isquemia reiterada en la médula renal, involucrados en la hipostenuria, así como el menor índice de masa corporal y menor rigidez arterial descrito en estos pacientes. Existen recientes estudios que sugieren disfunción endotelial y vasculopatía sistémica asociada a reducción de la biodisponibilidad del óxido nítrico en los pacientes con EF. Incluso dentro del rango de TA normal la aparición de ACVA se ha asociado con cifras de TA sistólica de 120-139 mmHg o diastólica de 70-89 mmHg, lo que definiría la categoría de HTA sistémica relativa en pacientes con EF, asociada también con mayor riesgo de hipertensión pulmonar (HTP) y disfunción renal.

La asociación entre HTP y cifras más elevadas de TA sistémica en los adultos con EF apoya la posibilidad de una fisiopatología común a ambos problemas. Además, la HTA contribuye a la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, factor éste predictivo independiente de muerte en los pacientes con EF. Incluso aumentos leves

de presión arterial pulmonar se toleran mal por el paciente falciforme, lo que podría extrapolarse a la HTA sistémica.

Por todas estas evidencias se postula la posible indicación de instaurar tratamiento antihipertensivo en la categoría de prehipertensión (TA sistólica: 130-139 mmHg; o diastólica: 80-89 mmHg), o incluso antes en los pacientes con EF debido al riesgo de daño en órganos diana (corazón, pulmón, riñón). Sería una condición a añadir a las seis situaciones que recoge el JNC7 con indicación de tratamiento antihipertensivo en fase de prehipertensión: insuficiencia cardíaca, postinfarto de miocardio, riesgo elevado de enfermedad coronaria, diabetes mellitus, ERC y prevención de la recurrencia de ACVA, aunque se necesitan ensayos clínicos para establecer las guías de manejo y objetivos de TA en los pacientes con EF.

Debido a los mecanismos etiopatogénicos apuntados en la ERC de la EF y a extrapolación de otras glomerulopatías, los inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona serían de elección en el tratamiento de la pre-HTA en la EF con albuminuria o HTP. En el caso de HTA se mantendría esta recomendación con las precauciones respecto a hipotensión ya comentadas, evitando asociar varios fármacos retenedores de potasio.

Recomendamos especial precaución en el uso de diuréticos porque la deshidratación puede precipitar las crisis vasooclusivas, y recordemos además la predisposición a ésta por la hipostenuria casi universal en los pacientes con EF.

CARCINOMA MEDULAR RENAL

El carcinoma medular renal es raro, de muy mal pronóstico y descrito casi exclusivamente en la población negra con rasgo falciforme, y menos frecuente en la EF. Aparece en la mayoría de los casos antes de los veinte años de edad, con una mayor incidencia en el sexo masculino. Se sugiere una predisposición genética y se distingue del carcinoma de tubo colector por determinados marcadores, incluyendo un factor inducible por hipoxia. La hipoxia medular en la EF puede promover su desarrollo.

Su presentación clínica típica es hematuria macroscópica, dolor lumbar y masa abdominal y/o síndrome constitucional. Es frecuente la existencia de metástasis en el momento del diagnóstico, por lo que la extirpación del tumor no es curativa. La supervivencia tras el diagnóstico no supera los 6-12 meses.

La aparición de hematuria macroscópica debe alertar su posibilidad diagnóstica en el niño con rasgo falciforme o EF, por lo que debe descartarse mediante TAC en estas situaciones.

INFECCIONES

Los pacientes con EF pueden tener comprometida la inmunidad humoral por hipoesplenismo (infartos esplénicos), lo que les predispone a infecciones por bacterias encapsuladas, entre ellas ITU. Debe prestarse especial atención a su aparición en la gestación, y ya se ha mencionado que pueden contribuir a la NPR.

Al igual que otras infecciones, las ITU pueden precipitar una crisis falciforme, lo que debe alertar en el niño por la mayor frecuencia de ITU asintomáticas.

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADA

La EF supone menos del 1% de los pacientes que inician tratamiento renal sustitutivo (TRS) en Estados Unidos.

En este capítulo se han revisado las distintas manifestaciones renales de la EF, sus mecanismos fisiopatológicos, factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento. Ya se ha comentado la frecuencia de ERC en los pacientes con EF adultos y niños, casi siempre secundaria a glomerulopatía falciforme. En principio, cualquier avance en el tratamiento de la EF que limite la frecuencia y gravedad de la falciformación afectaría beneficiosamente a las consecuencias renales de la EF. La patocronia, mecanismos fisiopatológicos, factores de riesgo y tratamiento de las complicaciones renales de la EF se han recopilado en la [Tabla 2](#).

En el caso de ERC terminal con nefropatía falciforme avanzada, el tratamiento implicaría diálisis y trasplante. Éste sería, con diferencia, mejor opción por sus resultados que la diálisis, si bien la evolución no es tan favorable como con otros tipos de ERC. En este apartado comentaremos las particularidades del manejo de la ERC estadios 3b-5 en la EF.

La anemia en la EF con ERC suele ser multifactorial, por disminución de la eritropoyesis y hemólisis, pero también es muy frecuente un componente ferropénico por pérdidas gastrointestinales. Por lo tanto, su manejo debe contemplar estos aspectos para instaurar el tratamiento adecuado. Su tratamiento se basaría en transfusiones y/o uso de eritropoyetina humana recombinante (rh-EPO) sólo o en combinación con HU, aunque la utilidad del tratamiento con rh-EPO no está establecida. Tampoco lo está el nivel objetivo de hemoglobina, aunque en general se recomienda no corregir por encima de valores de hemoglobina de 10 g/dL, y en la fase de corrección evitar incrementos de hematocrito superiores a 1-2% semanal, ya que niveles superiores de hemoglobina o corrección más rápida pueden desencadenar crisis vasooclusivas.

La HU es de eliminación renal, por lo que debe ajustarse su dosis en insuficiencia renal.

Diálisis

En un estudio con datos del registro americano USRDS sobre 397 pacientes incidentes en diálisis con EF, la mortalidad global a los dos años era similar a la de los pacientes ERC terminal (ERCT) sin EF (33 y 37% respectivamente). Sin embargo, los pacientes con EF eran más jóvenes al inicio del TRS (edad media 40 vs. 60 años). Ajustando por edad, los pacientes con EF mostraban una supervivencia menor que los enfermos sin EF, de forma que para una edad media de 35 años la supervivencia en los pacientes ERCT con EF era del 60% a los tres años y del 40% a los cinco años, frente a 80 y 70% en la población ERCT sin EF respectivamente.

Tabla 2. El perfil cambiante con la edad de la disfunción renal en

Edad promedio (años)	Observaciones clínicas	Proceso
1	Anemia, dolor	Falciformación
5-10	Hematuria	Congestión medular
	TGF aumentada, creatinina sérica disminuida	Hiperperfusión
		Hipertrofia
		Necrosis papilar
		Hiperfiltración
15	Microalbuminuria	Hiperperfusión
20	Niveles urinarios de NAG y β_2 -microglobulina aumentados	Daño tubular
30	■ Proteinuria elevada ■ TFG baja	■ Hipertensión glomerular ■ GESF
35	TGF baja, niveles de cistatina C elevados	Pérdida de función glomerular
40	Aclaramiento de creatinina bajo	Pérdida adicional de función glomerular
50	Creatinina sérica aumentada	Pérdida adicional de función glomerular
En Scheinman JI. Sickle cell disease and the kidney. Nat Clin Pract Nephrol 2008; 1-11 (www.nature.com/clinicalpractice/neph)		

la enfermedad falciforme

Modificadores ^a	Opciones terapéuticas
Niveles elevados de HbF (+)	Hipertransfusión, hidroxiurea, bloqueantes de canales de tipo Gardos, suplemento de zinc
Nivel de β -globina aberrante ($\pm$)	Terapia génica para β -globina
Nivel aumentado de HbA (+)	Trasplante de médula ósea
■ Aumento de la adhesión leucocitaria y aumento de la adhesión eritrocitaria (-)	Hidratación
Producción de prostaglandina E aumentada (+)	■ IECA ■ Evitar AINE
Hipoxia (-)	Análogos de la somatostatina
■ Síntesis de NO aumentada (+) ■ Niveles de caspasa 3 aumentados (+) ■ Niveles de HSP70 aumentados (+) ■ Producción de COX-2 aumentada (+) ■ Niveles de proteína C aumentados (-)	Hidratación
Producción de angiotensina II aumentada (+)	IECA o ARA-II
Niveles de proteína C aumentados (-)	Análogos de la prostaciclina
Niveles de HSP70 aumentados (+)	No hay tratamiento específico
Producción de prostaglandina E aumentada (+)	IECA
No conocido	No hay tratamiento específico
Producción de angiotensina II aumentada (+)	IECA o ARA-II
No conocido	No hay tratamiento específico
No conocido	No hay tratamiento específico
No conocido	No hay tratamiento específico

^a+: indica factor atenuante; -: factor de riesgo

GEFS: glomeruloesclerosis focal y segmentaria; TFG: tasa de filtración glomerular

Trasplante

Un estudio reciente refiere una supervivencia ajustada por edad en trasplante renal al cabo de un año similar a la de los pacientes y en injertos en la EF similar a la de los pacientes sin EF. Sin embargo, la pérdida de injerto aumenta significativamente con el tiempo de seguimiento en los trasplantados con EF respecto a los pacientes sin EF. Scheinman *et al.* analizaron los datos del USRDS hasta el año 2000: en total 237 pacientes con EF trasplantados con una supervivencia global del 56% respecto a una supervivencia del 14% en 1.419 pacientes con EF en diálisis. De los trasplantados, sólo 53 correspondían al periodo de la era de los anticalcineurínicos, esto es, a partir de 1991, frente a 957 pacientes ERCT con EF en el mismo periodo. Por ello, pensamos que la mejor opción de TRS para los pacientes con ERCT es el trasplante renal, aunque se ha descrito mayor frecuencia de crisis postrasplante en relación con la corrección de la anemia y recurrencias de la nefropatía falciforme en el injerto incluso a los 3,5 años, aunque la pérdida del mismo por esta causa es rara. Se baraja que la HU podría prevenir la recurrencia.

Debido a la alta tasa de hiperinmunizados en los pacientes con EF, los nuevos tratamientos de inmunosupresión podrían ofrecer ventajas en el pronóstico del trasplante renal en la EF.

Los pacientes deben ser informados sobre los potenciales beneficios y complicaciones antes de ser incluidos en lista de trasplante.

RASGO FALCIFORME

La prevalencia de rasgo falciforme (HbAS) es de aproximadamente 8-10% en la población afroamericana, y hasta del 25-30% en ciertas áreas de África occidental. Existen aproximadamente 30 millones de personas en el mundo (2,5 millones en EE UU) heterocigotas para el gen HbS. El rasgo falciforme en un estado de portador benigno sin manifestaciones hematológicas, con parámetros eritroides (morfología, índices corpusculares, reticulocitos) normales. Son individuos sin anemia, sin necesidad de tratamiento o restricciones ocupacionales.

El rasgo falciforme es asintomático en la inmensa mayoría de afectos, aunque son posibles algunas complicaciones clínicas por vasooclusión en caso de fiebre muy alta y/o en condiciones de hipoxia significativa (como en el montañismo a alturas elevadas), ejercicio vigoroso y complicaciones anestésicas. Existe bajo riesgo de muerte súbita asociada al ejercicio vigoroso, particularmente en altitudes elevadas y complicado con deshidratación y acidosis, circunstancias que pueden abocar en rabdomiolisis, coagulación intravascular diseminada y fracaso renal.

Puede producirse falciformación espontánea en la papila renal (normalmente con tensión de oxígeno baja) con NPR, de forma que un 5% de los afectos de rasgo falciforme (HbAS) pueden sufrir episodios de hematuria en algún momento de la vida (causa común de hematuria en afroamericanos). La mayoría muestran deterioro de la capacidad de concentración de la orina, directamente relacionada con el %HbS

intraeritrocitario. La hipostenuria progresa con los años, siendo reversible hasta cierta edad con transfusión. Pueden aumentar las infecciones urinarias y existe asociación con el carcinoma medular renal.

Las gestantes con rasgo falciforme tienen una mayor incidencia de bacteriuria y pielonefritis y de hipertensión asociada al embarazo.

BIBLIOGRAFÍA

- Abbott KC, Hypolite IO, Agodoa LY.** Sick cell nephropathy at end-stage renal disease in the United States: patient characteristics and survival. *Clin Nephrol* 2002; 58: 9.
- Allon M, et al.** Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on renal function in sickle cell anemia. *Kidney Int* 1988; 34: 500-6.
- Álvarez O, López-Mitnik G, Zilleruelo G.** Short-term follow-up of patients with sickle cell disease and albuminuria. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50: 1236-9.
- Bain BJ.** Sick cell haemoglobin and its interactions with other variant haemoglobins and with thalassemias. En: Bain BJ (ed.). *Haemoglobinopathy diagnosis*. 1.ª edición. Oxford: Blackwell Science Ltd; 2001; 4: 113-53.
- Bhathena DB, Sondheimer JH.** The glomerulopathy of homozygous sickle haemoglobin (SS) disease: morphology and pathogenesis. *J Am Soc Nephrol* 1991; 1: 1241-52.
- Bonds DR.** Three decades of innovation in the management of sickle cell disease: the road to understanding the sickle cell disease phenotype. *Blood Rev* 2005; 19: 99-110.
- Brawley OW, et al.** National Institutes of Health consensus development conference statement: hydroxyurea treatment for sickle cell disease. *Ann Intern Med* 2008; 148: 932-8.
- Clark BE, Thein SL.** Molecular diagnosis of haemoglobin disorders. *Clin Lab Haem* 2004; 26: 159-76.
- Dauphin-McKenzie N, Gilles JM, Jacques E, Harrington T.** Sickle cell anemia in the female patient. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2006; 61(5): 343-52.
- De Jong PE, Statius van Eps LW.** Sickle cell nephropathy: new insights into its pathophysiology. *Kidney Int* 1985; 27: 711-7.
- Falk RJ, Scheinman J, Phillips G, et al.** Prevalence and pathologic features of sickle cell nephropathy and response to inhibition of angiotensin-converting enzyme. *N Engl J Med* 1992; 326: 910.
- Fitzhugh CD, Wigfall DR, Ware RE.** Enalapril and Hydroxiurea therapy for children with sickle nephropathy. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45: 982-5.
- Gordeuk VR, Sachdev V, Taylor JG, Gladwin MT, Kato G, Castro OL.** Relative systemic hypertension in patients with sickle cell disease is associated with risk of pulmonary hypertension and renal insufficiency. *Am J Hematol* 2008; 83: 15-8.
- Guasch A, Cua M, Mitch WE.** Extent and the course of glomerular injury in patients with sickle cell anemia. *Kidney Int* 1996; 49: 786-91.
- Guasch A, Navarrete J, Nass K, et al.** Glomerular involvement in adults with sickle cell hemoglobinopathies: prevalence and clinical correlations of progressive renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2228-35.

- Guasch A, Zayas CF, Eckman JR, et al. Evidence that microdeletions in the α globin gene protect against the development of sickle cell glomerulopathy in humans. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1014-9.
- Hatch FE, Crowe LR, Miles DE, Young JP, Portner ME. Altered vascular reactivity in sickle hemoglobinopathy. A possible protective factor for hypertension. *Am J Hypertens* 2005; 23: 2041-7.
- Hebbel RP. Pathobiology of sickle cell disease. En: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P (eds.). *Hematology. Basic principles and practice*. 4.^a edición. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005; 36: 591-604.
- Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Rev* 2007; 21: 37-47.
- K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (2 Suppl 1): S1-266.
- McKie KT, Hanevold CD, Hernández C, Waller JL, Ortiz L, McKie KM. Prevalence, prevention, and treatment of microalbuminuria and proteinuria in children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29: 140-4.
- Odita JC, et al. Urographic changes in homozygous sickle cell disease. *Diagn Imaging* 1983; 52: 259-63.
- Ojo AO, Govaerts TC, Schmouder RL, et al. Renal transplantation in end-stage sickle cell nephropathy. *Transplantation* 1999; 67: 291.
- Pandya KK, et al. Renal papillary necrosis in sickle cell hemoglobinopathies. *J Urol* 1976; 115: 497-501.
- Pegelow CH, Colangelo L, Steinberg M. Natural history of blood pressure in sickle cell disease: risks of stroke and death associated with relative hypertension in sickle cell anemia. *Am J Med* 1997; 102: 171-7.
- Sauntharajah Y, Vichinski EP, Embury SH. Sickle cell disease. En: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P (eds.). *Hematology. Basic principles and practice*. 4.^a edición. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005; 37: 605-44.
- Sebastiani P, Nolan V, Baldwin CT, et al. A network model to predict the risk of death in sickle cell disease. *Blood* 2007; 110: 2727-35.
- Scheinman JI. Sickle cell disease and the kidney. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 1-11 (www.nature.com/clinicalpractice/neph).
- Scheinman JI. Sickle cell nephropathy. En: Avner ED et al. *Pediatric Nephrology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. pp. 917-30.
- Sklar AH, Pérez JC, Harp RJ, Caruana RJ. Acute renal failure in sickle cell anemia.
- Steinberg MH. Management of sickle cell disease. *NEJM* 1999; 340 (13): 1021-30.
- Steinberg MH. Predicting clinical severity in sickle cell anemia. *Br J Haematol* 2005; 129: 465-81.
- The JNC 7 Report *JAMA*. 2003; 289 (doi:10.1001/jama.289.19.2560)
- USRDS.
- Van Eps S, De Jong PE. Sickle cell disease. En: Schrier RW, Gottschalk CW (eds.). *Diseases of the Kidney*. Boston: Little, Brown and Company; 1988. pp. 2561-281.

Zayas CF, Platt J, Eckman JR, Elsas L, Clark WS, Mitch WE, Guasch A. Prevalence and predictors of glomerular involvement in sickle cell anemia [Abstract]. J Am Soc Nephrol 1996; 7: 1401.

Afectación ósea y articular.

Necrosis avascular ósea.

Úlceras en piernas

Montserrat López Rubio⁽¹⁾, Miguel Ángel Plasencia⁽²⁾

Servicios de ⁽¹⁾Hematología y ⁽²⁾Traumatología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares (Madrid)

AFECTACIÓN ÓSEA Y ARTICULAR

Las manifestaciones musculoesqueléticas de la enfermedad falciforme (EF) son frecuentes y pueden provocar morbilidad severa. La afectación ósea y articular tiene tres posibles causas:

- **Hiperplasia de la médula ósea**, que provoca deformidad y alteraciones del crecimiento, particularmente en el cráneo, vértebras y huesos largos.
- **Eventos vasooclusivos**, que producen infartos de las metáfisis y diáfisis óseas y osteonecrosis de la zona yuxtaarticular.
- **Infección** bacteriana hematógena que ocasiona osteomielitis y artritis séptica.

Deformidades óseas

La anemia hemolítica crónica provoca hiperplasia eritroide asociada a una osteopenia, con proliferación celular en los espacios medulares que resulta en deformidades óseas. Es especialmente llamativa en la **bóveda craneal**, donde se produce una proliferación ósea subperióstica que forma múltiples espículas perpendiculares a la tabla interna, dando la clásica imagen radiológica de *cráneo en cepillo*, y aumento de la distancia entre las tablas internas y externas del hueso frontal, resultando en imagen de cráneo laminar, en forma de “capas de cebolla”. Las alteraciones del crecimiento en el **maxilar** producen proyección hacia adelante de los incisivos superiores, y una malaoclusión dental. En las **vértebras** se pueden producir fracturas del cuerpo vertebral por compresión que conducen a un aplanamiento y deformidad cifótica de la columna. En los **huesos largos** se manifiesta por ensanchamiento medular, adelgazamiento cortical e hipertransparencia ósea. La osteopenia predispone a fracturas patológicas, generalmente diafisarias. Se puede observar protrusión acetabular en una o las dos caderas de los pacientes con EF, y se atribuye a osteopenia asociada con hiperplasia medular.

Las **alteraciones del crecimiento** pueden determinar el acortamiento de algunos huesos largos, creando una disparidad en la longitud de los miembros. También existen alteraciones vertebrales, más frecuentes en el raquis dorso-lumbar, caracterizadas por deformidad de los platillos vertebrales en forma de “peldaños de escalera”, debidas a una depresión en la parte central de los platillos superiores e inferiores, que determina la denominada **vértebra en H**.

Infartos óseos

- **Patogenia.** En el 30% de las crisis vasooclusivas se producen infartos óseos. Los huesos y las articulaciones son los lugares principales donde se produce el dolor en los eventos vasooclusivos. Se piensa que la hipoxia en los sinusoides de los espacios medulares predispone a la falciformación y trombosis. La zona infartada comprende, a la vez, trabéculas óseas y médula hematopoyética. El infarto puede ocurrir en cualquier hueso, pero los lugares más comúnmente afectados son la columna vertebral, pelvis, costillas y huesos largos. Los infartos vertebrales pueden causar colapso de las placas terminales, produciendo la llamada **vertebra “de pescado”**. Los huesos largos afectados con mayor frecuencia son el húmero, tibia y fémur (en este orden), localizados generalmente a la unión diafiso-metáfisaria del segmento distal.
- **Sintomatología.** El paciente presenta aumento de la sensibilidad, calor y tumefacción, así como limitación de la movilidad de las articulaciones adyacentes. A diferencia de los casos de osteomielitis, el paciente está afebril o sólo presenta febrícula, y el recuento diferencial leucocitario no suele mostrar desviación izquierda. La punción de los sitios afectos muestra cultivos negativos.
- **Diagnóstico.** Las radiografías no muestran alteraciones en las fases agudas (primeras tres semanas). La imagen radiológica más frecuente es una lesión condensante de localización medular. Un infarto de un hueso largo puede causar una osteoformación reactiva, paralela a la cara interna de la cortical, que crea la imagen de “hueso dentro de hueso”. En los infartos de las metáfisis y diáfisis de huesos largos las secuelas a largo plazo son mínimas.

Mediante la RMN podrían distinguirse los infartos recientes de los antiguos, ya que en los primeros la reacción edematosa local configura una zona de hiperseñal en secuencias ponderadas en T2.

A causa de la dificultad para diferenciar entre infarto agudo y osteomielitis crónica se debe realizar un seguimiento estrecho con hemocultivos y hemogramas repetidos hasta que el diagnóstico esté firmemente establecido. La punción de la zona afecta, debido a la mayor frecuencia del infarto y al riesgo de provocar infección, se reserva para cuando la evolución no sea satisfactoria.

- **Tratamiento.** Ver tratamiento de crisis vasooclusivas (parte II. Manejo de complicaciones agudas).

Dactilitis o “síndrome de mano-pie”

- **Patogenia.** Es un fenómeno limitado que ocurre en los huesos tubulares de manos y pies de niños (de seis meses a tres años) por vasooclusión aguda. Puede haber afección de una o de las cuatro extremidades.
- **Clínica y diagnóstico.** El síndrome se presenta con dolor agudo en metacarpo, metatarso y falanges de manos y pies. Se produce una tumefacción edematosa, simétrica o asimétrica del dorso, extendiéndose a los dedos, acompañado de calor cutáneo. Los síntomas se resuelven en 1-4 semanas, y no se producen secuelas. Los signos radiológicos aparecen una semana más tarde y revelan reacción del periostio y una apariencia apolillada del hueso afecto.
- **Tratamiento.** Consiste en analgesia e hidratación. Las transfusiones, antibióticos y otras medidas generalmente no son necesarias. La curación se obtiene en un plazo de entre una y tres semanas. Aunque es poco frecuente, debe considerarse la posibilidad de infección si no mejora con manejo conservador. Un episodio de dactilitis, dentro de los dos primeros años de vida, sobre todo asociado a leucocitosis y anemia grave, puede predecir un curso clínico grave de la EF.

Osteonecrosis

- **Patogenia.** La necrosis avascular (NAV) es un problema importante que afecta generalmente a la cabeza del fémur o el húmero. A la edad 35 años, el 50% de los pacientes SS tienen NAV. Suele acarrear las consecuencias de la EF más graves desde el punto de vista funcional. La NAV parece ser resultado de un aumento de la presión intramedular, que disminuye el delicado flujo sanguíneo de las cabezas de los huesos largos, además de trombosis de los vasos endarteriales.
- La cabeza femoral y humeral son las más frecuentemente afectas. Las osteonecrosis suelen ser bilaterales y/o múltiples. La osteonecrosis de la cabeza femoral puede ocurrir en cualquiera de las variantes genéticas de la EF, pero es más frecuente en pacientes con genotipo SS- α -talasemia. La media de edad al diagnóstico se sitúa entre los 28 y 40 años, dependiendo del genotipo, siendo más precoz en los pacientes SS- α -talasemia y más tardía en los genotipos SC.
- **Diagnóstico.** La radiografía simple puede ser normal en fases iniciales. Existe un sistema de graduado con cinco etapas (clasificación de FICAT) para la NAV de la cabeza femoral: radiografía normal (RMN y gammagrafía anormal); aumento de densidad/esclerosis; luminosidad creciente; irregularidad de la cabeza femoral; colapso; cambios degenerativos. La RMN y la gammagrafía ósea permiten realizar el diagnóstico de manera más precoz. La gammagrafía ósea precoz tiene sensibilidad y especificidad mayor del 90% en el diagnóstico de la NAV, pero la RMN es el estudio de elección.
- **Tratamiento.** La historia natural de la afectación de la cadera que se tratan de manera conservadora varía con la edad del paciente. En pacientes con esqueleto

inmaduro, que tienen menos de doce años, el tratamiento conservador generalmente resulta en curación y remodelamiento de la epífisis, de manera similar a lo que ocurre en la enfermedad de Legg-Calve-Perthes. Este manejo permite preservar la articulación a pesar de persistencia de deformidades tales como: coxa magna, coxa plana y —más rara— coxa vara.

Sin embargo, el manejo conservador suele fracasar en pacientes adolescentes y adultos. La inflamación articular progresiva y el colapso de la cabeza femoral provocan una artritis degenerativa dolorosa precoz, que aparece entre los 20 y 40 años.

El enfoque no quirúrgico incluye la observación, los analgésicos y limitar el peso que soporta la articulación, mediante aparatos de descarga durante uno o dos años. El tratamiento quirúrgico no está estandarizado por la ausencia de estudios aleatorizados que demuestren la eficacia (revisión Cochrane).

Las opciones quirúrgicas incluyen la reconstrucción articular (reemplazo total de la cadera), así como la descompresión del núcleo epifisario (forage), el injerto óseo, los injertos óseos vascularizados, la estimulación eléctrica y la osteotomía. El reemplazo articular no está libre de riesgos y de complicaciones, destacando la hemorragia intraoperatoria, la infección y el aflojamiento de la prótesis.

La osteonecrosis de la cabeza humeral ocurre frecuentemente en pacientes con EF. La prevalencia de osteonecrosis de la cabeza humeral en radiografías varía entre 28 y 48% en distintos estudios. El tratamiento de la osteonecrosis de la cabeza humeral es similar al descrito para la cabeza femoral; pero debido a que las cargas en la articulación del hombro son menores, la sintomatología es menos pronunciada. Las indicaciones para el reemplazo son similares a las de cualquier artroplastia: dolor y disfunción que no responden a medidas no quirúrgicas.

Osteomielitis

- **Patogenia.** Las bacterias transmitidas por la sangre pueden proliferar en los sinusoides arteriales de los espacios medulares, donde el flujo sanguíneo es lento. Además, los huesos previamente infartados proporcionan un ambiente adecuado para la infección bacteriana, y la probabilidad de osteomielitis puede aumentar en la EF por la disminución de la respuesta inmunitaria. La prevalencia de osteomielitis puede ser rara o tan alta como un 61% en los pacientes con EF. La infección por *Salmonella*, *Staphylococcus aureus* y enterobacterias gramnegativas son las más frecuentes. Tiene una mayor incidencia en niños y adolescentes, y se localiza principalmente en huesos largos de los miembros (fémur, tibia y húmero), más a menudo a nivel diafisario que metafisario. Como ya se ha mencionado previamente, la osteomielitis aguda debe diferenciarse del infarto óseo agudo.
- **Clínica y diagnóstico.** Sensibilidad dolorosa intensa, aumento de temperatura local y tumefacción. Fiebre alta con escalofríos, aumento de leucocitos con desviación izquierda y de la VSG. En la osteomielitis aguda suele haber hemocultivos y

cultivos de aspiración ósea positivos. (Ver diagnóstico diferencial con infarto en epígrafes previos.)

Las radiografías rara vez revelan cambios óseos precoces, y la única anomalía que se evidencia es la inflamación de tejidos blandos. Las infecciones crónicas pueden afectar a los huesos de manera extensa, resultando en osteosclerosis reactiva (involucro) rodeando a la parte central de hueso muerto (secuestro). La ecografía puede orientar al diagnóstico si evidencia líquido subperióstico mayor de 4 mm. La asociación de gammagrafía con galio y tecnecio proporciona una mayor precisión para el diagnóstico en fases iniciales.

La RM y la TAC permiten visualizar precozmente un secuestro óseo, un absceso de partes blandas, un absceso subperióstico o una osteomielitis vertebral. La RM no diferencia entre infección e infarto, pero es útil para monitorizar respuesta al tratamiento si hay lesiones focales. El diagnóstico definitivo se basa en la identificación del germen causal, lo que puede requerir una punción biopsia ósea.

■ **Tratamiento.** Antibióticos con actividad frente *Salmonella* y *S. aureus* hasta conocimiento del resultado de cultivos y antibiograma. El tratamiento debe mantenerse durante seis semanas. El drenaje quirúrgico está indicado si existe un absceso subperióstico o un secuestro que no responde a antibióticos. Se requiere a veces descarga del peso corporal y uso de corsés cuando existe una destrucción ósea significativa.

Artritis séptica

■ **Patogenia.** La artritis séptica, igual que la osteomielitis, puede producirse por diseminación hematógena bacteriana o directamente de un foco de osteomielitis adyacente. El germen causal más frecuente es el *Streptococcus pneumoniae*. Las principales localizaciones son cadera, hombro y tobillo.

■ **Clínica y diagnóstico.** Los síntomas característicos son dolor intenso de comienzo agudo, sensibilidad, tumefacción articular con derrame sinovial, fiebre y marcada limitación de la movilidad.

La artritis séptica debe diferenciarse de otros tipos de artropatía, incluyendo el infarto sinovial, la sinovitis asociada con osteonecrosis adyacente y la sinovitis no específica o aséptica, la cual es generalmente autolimitada y rara vez progresa a condrolisis.

La analítica muestra una leucocitosis con desviación izquierda y aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG). En la radiografía no se observan anomalías articulares. La RM está indicada en el diagnóstico de las articulaciones sintomáticas una vez se ha excluido la infección mediante aspiración. El líquido de aspiración suele contener más de 5.000 células/mm³ con mayoría de polimorfonucleares.

■ **Tratamiento.** El drenaje quirúrgico se mantiene como la forma más segura para evacuar el exudado completamente y evitar la condrolisis por enzimas proteolíticas.

cas, que puede predisponer a la infección crónica y a la destrucción del cartílago articular. Se administran antibióticos intravenosos y se inmoviliza la articulación durante pocos días, seguido de ejercicios activos para ampliar el rango del movimiento. El cuadro suele evolucionar a la curación en un plazo de dos semanas.

ÚLCERAS CRÓNICAS EN PIERNAS

Las úlceras en las piernas son frecuentes en los pacientes con EF y tienen una alta tasa de recurrencia. Afectan a ambos sexos y generalmente aparecen durante la adolescencia, con una prevalencia que aumenta con la edad. Se localizan con mayor frecuencia sobre la espinilla y maléolo. Los pacientes con genotipo SS tienen mayor prevalencia que otros genotipos.

- **Patogenia.** El mecanismo de la ulceración no está claro. Las úlceras pueden desarrollarse como resultado de un traumatismo o espontáneamente. Los pacientes pueden quejarse de dolor en el punto exacto donde posteriormente aparece la úlcera.
- **Tratamiento.** Es importante la instauración precoz para evitar la progresión a una herida crónica. Consiste en las siguientes medidas:
 - Elevación de la pierna en la cama para reducir el edema.
 - Tratamientos tópicos: emolientes o cremas barrera sobre la piel. No se deben usar antibióticos tópicos para evitar sensibilización.
 - Limpieza de la herida de manera cuidadosa, sin causar traumatismo, para crear unas condiciones óptimas que favorezcan la curación de la herida en un ambiente húmedo.
 - Tomar muestra de la herida si la úlcera empeora, si no mejora o si hay evidencia de infección. Las infecciones deben tratarse de acuerdo a las guías locales.
 - Los vendajes de compresión progresiva reducen la hipertensión venosa, pero deben aplicarse por expertos y tras excluir enfermedad arterial. Se debe informar a los pacientes acerca de signos y síntomas de posible complicación en relación con la compresión.
 - Realizar estudios de Doppler seriados para medir el índice de presión branquial en el tobillo.
 - Si se sospecha osteomielitis (fiebre, dolor, leucocitosis, aumento de PCR, hemocultivos positivos), se deben realizar estudios de imagen.
 - Explicar la importancia de un calzado adecuado, sobre todo si las úlceras se localizan en el maléolo.
 - Dieta sana y corrección de deficiencia de zinc puede ser beneficiosa en estos pacientes.
 - En pacientes que no responden a medidas conservadoras, aunque no hay ensayos clínicos que lo demuestren, las transfusiones de sangre pueden tener beneficio en pacientes individuales.

BIBLIOGRAFÍA

Standards for the Clinical Care of Adults with Sickle Cell Disease in UK 2008. Sickle Cell Society. www.sicklecellsociety.org

The Management of Sickle Cell Disease. National Institutes of Health. Division of Blood Disease and Resources No. 02-2117 www.nhlbi.nih.gov

Martí-Carvajal A, Dunlop R, Agreda-Pérez L. Tratamiento para la necrosis ósea avascular en pacientes con enfermedad de células falciformes (revisión Cochrane traducida) <http://www.update-software.com:80/abstractsES/AB004344-ES.htm>

Afectación pulmonar

José Ángel Hernández Rivas, Ana Iglesias Pérez,
Magdalena Ruiz Zamorano

*Servicio de Hematología-Hemoterapia.
Hospital Infanta Leonor. Madrid*

ENFERMEDAD PULMONAR CRÓNICA. HIPERTENSIÓN PULMONAR CRÓNICA

Generalidades

El aumento de la supervivencia de los pacientes con enfermedad falciforme (EF) ha conducido a un incremento sustancial de la **hipertensión pulmonar** (HTP) como complicación a medio y largo plazo de la EF (o *sickle cell disease*). De hecho, entre el 30 y el 40% de los pacientes con EF presentan esta alteración en un grado medio o moderado (definida por una velocidad de eyección tricuspídea $> 2,5$ m/s). Además, en estudios necrópsicos de pacientes con EF, hasta un 75% de los pacientes tienen evidencias histológicas de HTP. Hoy en día se piensa que la HTP se halla relacionada con la hiperhemólisis.

Factores de riesgo

Los marcadores biológicos de anemia hemolítica se asocian con un riesgo mayor de presiones pulmonares elevadas. La HTP representa un hecho más de la vasculopatía sistémica que se produce en algunos pacientes con EF. Así, los pacientes adultos con priapismo, insuficiencia renal o hipertensión arterial suelen tener más riesgo. También se ha observado que en los enfermos con asplenia funcional o esplenectomizados el riesgo es mayor. En la infancia se ha observado una mayor asociación de HTP con el asma, sepsis y síndrome torácico agudo (STA).

Diagnóstico

La ecocardiografía proporciona una información no invasiva esencial para la medición de la presión sistólica de la arteria pulmonar, de la función valvular y ventricular. Así la HTP puede diagnosticarse en los casos de una velocidad de regurgitación tricuspídea $> 2,5$ m/s. Si este parámetro es superior a 3 m/s, la HTP es de características moderadas a severas.

Pronóstico

Los pacientes con EF e HTP crónica presentan una mortalidad mayor que los enfermos que no poseen esta alteración pulmonar crónica. Así, la mediana de supervivencia se sitúa alrededor de los 30 meses, con una tasa de riesgo de muerte de alrededor de ocho. De hecho, la HTP es el factor de riesgo más importante en la población adulta con EF y probablemente el de otro tipo de pacientes con diferentes tipos de hemólisis intravasculares graves.

Tratamiento

No existen recomendaciones clínicas ni ensayos clínicos que hayan analizado con un suficiente grado de evidencia el tratamiento de la HTP en la EF. Por ello, las directrices que se exponen a continuación se basan más en opiniones de expertos, con lo que el nivel de recomendación aportado es bajo.

- En los enfermos con HTP leve (velocidad de regurgitación tricuspídea 2,5-2,9 m/s) se aconseja:
 - Tratamiento con hidroxiurea (HU) a dosis plenas, añadiendo eritropoyetina si la reticulocitopenia limita el uso de la HU.
 - Si la respuesta a la HU es mala, considerar realizar soporte transfusional mensual y quelantes del hierro.
 - Controles periódicos por cardiología/neumología.
 - Tratamiento de los factores de riesgo de la HTP, como son la hipoxemia, la apnea del sueño, las disfunciones ventriculares, la anemia grave y la sobrecarga férrica.
- En los enfermos con HTP moderada-grave (velocidad de regurgitación tricuspídea > 3 m/s) se aconseja:
 - Cateterismo cardiaco para evaluar la función del ventrículo derecho.
 - Angiografía pulmonar para descartar que la causa de la HTP sea tromboembólica.
 - A valorar anticoagulación con dicumarínicos.
 - Se puede considerar el tratamiento con vasodilatadores pulmonares selectivos, como el bosentan o alguna prostaglandina. Existen también experiencias piloto con sildenafil con resultados prometedores.
 - La arginina puede reducir notablemente las presiones pulmonares y ser útil en la HTP aguda en el ámbito hospitalario.

CONCLUSIONES

- Los pacientes con HTP crónica tienen una mortalidad superior, con una mediana de supervivencia de 2,5 años.
- Los mecanismos para su génesis son múltiples e incluyen la vasculopatía relacionada con la enfermedad, las desaturaciones de oxígeno, la hipoventilación que,

por ejemplo, se produce durante el sueño, los episodios repetidos de STA –aunque este aspecto no se ha observado por algunos grupos– y de tromboembolismo, las infecciones, la embolización grasa y el alto flujo sanguíneo pulmonar secundario a la anemia crónica.

- La disnea por hipoxemia en las formas moderadas y la insuficiencia cardiaca congestiva, síncope y muerte súbita en las formas graves constituyen los signos clínicos y complicaciones más evidentes.
- Desafortunadamente, no existe tratamiento específico, con lo que la terapia se basa, como en el caso de la HTP primaria, en el uso de prostaciclina, bloqueantes de los canales del calcio, anticoagulantes orales, oxigenoterapia y transfusiones. El sildenafil y la arginina pueden constituir alternativas válidas de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 886-95.
- Haque AK, Gokhale S, Rampy BA, et al. Pulmonary hypertension in sickle cell hemoglobinopathy: a clinicopathologic study of 20 cases. *Hum Pathol* 2002; 33: 1037-43.
- Lin EE, Gladwin MT, Machado RF. Pulmonary hypertension in patients with hemoglobinopathies: could a mechanism for dysfunction provide an avenue for novel therapeutics? *Haematologica* 2005; 90: 441-4.
- Lottemberg R, Hassell KL. An evidence-based approach to the treatment of adults with sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005; 58-65.
- Machado RF, Gladwin MT. Chronic sickle cell lung disease: new insights into the diagnosis, pathogenesis and treatment of pulmonary hypertension. *Br J Haematol* 2005; 129: 449-64.
- Machado RF, Martyr S, Kalo GJ, et al. Sildenafil therapy in patients with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *Br J Haematol* 2005; 130: 445-53.
- Sutton LL, Castro O, Crosss DJ, et al. Pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Am J Cardiol* 1994; 74: 626-8.

IV. Temas concretos

1. Vacunas

Laura Molina⁽¹⁾, Alberto Delgado-Iribarren⁽²⁾

(1)Hospital Infanta Leonor. (2)Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Madrid)

2. Embarazo y hemoglobinopatía S

Ángel F. Remacha Sevilla, Carmen Canals Suris

Complejo Hospitalario de Toledo

3. Manejo perioperatorio de la enfermedad falciforme

Manuel Muñoz Gómez⁽¹⁾, José Antonio García Erce⁽²⁾

(1)Facultad de Medicina. Universidad de Málaga

(2)Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

4. Tratamiento transfusional en la enfermedad falciforme

María José García Bueno

Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Madrid)

5. Sobrecarga de hierro y quelación

Beatriz Arrizabalaga Amuchastegui

Hospital Universitario de Cruces. Baracaldo (Vizcaya)

6. Inducción de la producción de HbF. Hidroxiurea

María Pilar Ricard Andrés

Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Madrid)

7. Trasplante de progenitores hematopoyéticos

Cristina Díaz de Heredia

Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

8. Otras terapias

Juncal Pardo de Torres, Jorge Sánchez-Calero Guilarte

Hospital Universitario de Móstoles (Madrid)

9. Enfermedad tromboembólica y enfermedad falciforme

Karmele Arribalzaga Juaristi

Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Madrid)

Vacunas

Laura Molina⁽¹⁾, Alberto Delgado-Iribarren⁽²⁾

Microbiología. ⁽¹⁾Hospital Infanta Leonor. Madrid.

⁽²⁾Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Madrid)

INTRODUCCIÓN Y RECUERDO HISTÓRICO

El término *vacuna* se define como “virus extraído de las pústulas originada en la teta de las vacas por la *vaccinia*, y cuya inoculación preserva al hombre de las viruelas”; y por extensión: “sustancia que inoculada a un individuo le inmuniza contra una enfermedad determinada”. Debemos remontarnos al médico británico Edward Jenner, que realizó la primera inmunización en 1796, inoculando el virus de la vacuna para obtener respuesta inmunitaria frente a la viruela, y ser conscientes de que aún no existía la microbiología como ciencia, y aún menos la virología. Es decir, que el efecto de la inmunización se introdujo antes del conocimiento de los agentes etiológicos causantes de la enfermedad. Su denominación, por lo tanto, procede de la viruela vacuna, enfermedad vírica contagiosa de las vacas, en las cuales Jenner observó que las personas infectadas por esta enfermedad adquirían inmunidad frente a la viruela humana, una enfermedad parecida pero más grave. Un segundo autor que es imprescindible nombrar es Louis Pasteur (1822-1895), químico y biólogo francés considerado uno de los fundadores de la microbiología, que demostró la teoría de los gérmenes como causantes de enfermedades (patógenos) y zanjó la polémica de la “generación espontánea”, inventó el proceso que lleva su nombre y desarrolló vacunas contra varias enfermedades, incluida la rabia.

Es difícil cuantificar el número de vidas que ha salvado el desarrollo de la vacunología, pero no nos equivocamos si decimos que es quizá el principal avance en la lucha frente a las enfermedades infecciosas de la humanidad, unido al desarrollo de la antibioterapia y al avance en los sistemas de control de higiene y sanitización.

En la actualidad persisten diferencias cualitativas interesantes entre vacunas y antibióticos, puesto que las principales familias de antimicrobianos se introdujeron en las últimas décadas del siglo pasado y son muy pocos los nuevos antibióticos que se introducen en la práctica asistencial, lo que contrasta fuertemente con la incorporación de nuevas vacunas en nuestro arsenal terapéutico –asunto que será tratado posteriormente.

La principal recomendación sobre vacunas en pacientes con enfermedad falciforme (EF) es que deben ser incluidos en los procedimientos habituales de inmunización, y

salvo algunas consideraciones especiales –que serán tratadas más adelante, como es la inmunización frente al neumococo o frente a los virus gripales–, deben recibir las mismas pautas recomendadas en la actualidad para el resto de la población.

INFECCIÓN E INMUNIDAD

Las infecciones suponen una importante complicación en la EF, por lo que hay que llevar a cabo medidas especiales de prevención frente a las infecciones y las inmunizaciones habituales. La causa aislada más frecuente de muerte en niños con EF es la sepsis por *Streptococcus pneumoniae*. Esta especial susceptibilidad es causada por malfunción esplénica y la incapacidad para producir anticuerpos específicos IgG frente a antígenos capsulares. Las células falciformes obstruyen el flujo sanguíneo del bazo produciendo asplenia funcional en los primeros años de vida. Cuando el bazo sufre infartos y destrucción, pierde la capacidad de producción de anticuerpos por las células B. La asplenia funcional favorece la susceptibilidad a infecciones bacterianas, sobre todo por neumococo, por su gran prevalencia, aunque también presentan importancia otros microorganismos capsulados como *Haemophilus influenzae* tipo B y los meningococos⁽¹⁾.

TIPOS DE VACUNAS

Las vacunas se clasifican en vivas-atenuadas, muertas, toxoides, de fracciones u obtenidas por biología molecular en función de su fabricación dependiendo de que se empleen:

- Virus vivo atenuado: un virus debilitado en el laboratorio de manera que no produzca la enfermedad (como la vacuna de la polio desarrollada por Albert Sabin, o las vacunas del sarampión y la fiebre amarilla)
- Microorganismos muertos por la exposición al calor o a agentes químicos (como la primera vacuna de la polio, o la vacuna de la fiebre tifoidea).
- Toxoide: forma inactivada de la toxina producida por el microorganismo (vacunas del tétanos y la difteria).
- Fracciones antigénicas: consiste en purificar el o los antígenos con acción inmunizante, que suelen presentar menos efectos adversos.
- Biología molecular: consiste en sintetizar en microorganismos no relacionados (frecuentemente virus, pero también bacterias o levaduras) mediante ingeniería genética los antígenos con acción inmunizante, que no sólo consiguen presentar menos efectos adversos, sino además un menor coste en el proceso de fabricación.

También se pueden clasificar en función de la vía de administración y de la inmunidad que producen. La administración suele ser por vía parenteral, salvo algunas excepciones, como la vacuna oral de la polio tipo Sabin. La duración del efecto protector es muy variable, desde seis meses en el caso de la peste hasta diez años para la fiebre amarilla, y de por vida en otras infecciones. Finalmente, podemos distinguir

entre vacunas terapéuticas –que se administran a pacientes que han adquirido la infección, como la de Pasteur ya mencionada– y profilácticas –que suponen la inmensa mayoría y sirven para prevenir la infección.

ESTRATEGIAS DE INMUNIZACIÓN Y CALENDARIO DE VACUNACIÓN

Para inmunizar a una población hay dos estrategias diferentes de vacunación: vacunar de manera selectiva sólo a aquellos individuos con mayor probabilidad de padecer la enfermedad (grupos de riesgo) o bien implementar la vacunación universal. Esta última es muy efectiva, pues aunque la cobertura poblacional no sea absoluta la transmisión de la enfermedad tiende a desaparecer por un efecto de inmunidad colectiva. Por lo tanto, no es necesario que toda la población esté vacunada para evitar la propagación de un microorganismo; pero para muchas enfermedades se deben alcanzar niveles de protección de al menos el 90% de sus miembros. De entre ellos es primordial que estén incluidos aquellos pacientes con algún defecto en la respuesta inmunitaria, como son los pacientes con EF. Por lo tanto, la principal labor de los médicos clínicos que tratan a estos pacientes es la de insistir en que se lleve a cabo el calendario de vacunación que se expone en la **Figura 1**, que es el recomendado por la Asociación Española de Pediatría (AEP)⁽²⁾ e incluye los patógenos de mayor relevancia en nuestro medio. Es de gran importancia el que se cumpla la inmunización recomendada para aumentar la supervivencia de los niños con esta enfermedad, especialmente la de microorganismos capsulados, además de otras medidas expuestas en otros apartados. Hay que recordar algunas no están implementadas en todas nuestras comunidades autónomas.

Vacunación del paciente con enfermedad falciforme

Los pacientes con EF deben recibir todas las vacunas expuestas en el calendario de vacunación, incluyendo la antimeningococo de tipo C con las limitaciones generales que se exponen en el apartado, pero es preciso recordar ciertas consideraciones especiales para estos pacientes:

- **Vacuna antineumocócica.** La morbilidad y mortalidad de la infección por neumococo en estos pacientes merece una especial atención, pues además de los procedimientos de inmunización también se recomienda una profilaxis con penicilina⁽³⁾ al menos hasta los cinco años de edad⁽⁴⁾. La reciente introducción de la vacuna conjugada heptavalente (Prevenar® de Wyeth-Lederle), que incluye los serotipos 4, 9V, 14, 19F, 23F, 18C y 6B, ha supuesto un gran avance en la eficacia de la vacuna; pero aunque está recomendada su administración universal por los principales comités asesores sobre vacunas, no está incluida en muchos países y, como se ha mencionado previamente, en nuestro país tan sólo está incluida en el calendario de la Comunidad de Madrid (CAM). La inmunización también puede proteger frente

Vacunas	Edad (meses)						Edad (años)			
	0	2	4	6	12-15	15-18	3-4	6	11-12	13-16
Hepatitis B ¹ (madres HBsAg[-])	HB ²	HB ^{2,3}	HB ³	HB ^{2,3}					HB ⁴	
Difteria ⁵										
Tétanos		DTPa	DTPa	DTPa		DTPa		DTPa		dTpa ⁶
Tosferina										
Polio ⁷		VPI	VPI	VPI		VPI				
H. influenzae B ⁸		Hib	Hib	Hib		Hib				
Meningococo C ⁹		MC	MC		MC ⁸					
Sarampión ¹⁰										
Rubéola					TV		TV			
Parotiditis										
Varicela ¹¹					Var		Var	Varicela		
Neumococo ¹²		Pn7v	Pn7v	Pn7v	Pn7v					
Papilomavirus ¹³									VPH	
Rotavirus ¹⁴⁻¹⁵		ROTAV								
Gripe ¹⁶				GRIPE			GRIPE			
Hepatitis A ¹⁷					HA	HA	HA			
Recomendadas Recomendadas grupos riesgo Rango de edad recomendado Catch-up										

Figura 1. Calendario de vacunación recomendado por la Asociación Española de Pediatría

a otros serotipos, como el 6A, 9A, 9L, 18B y 18F, lo que puede suponer una protección frente al 87% de los episodios de bacteremia y al 83% de los de meningitis causada por el neumococo.

La vacuna frente al neumococo debe incluir tanto la vacuna conjugada heptavalente descrita, tan sólo incluida actualmente en el calendario de vacunación de la CAM, como la clásica de polisacáridos 23-valente. Esta vacuna no ha demostrado ser efectiva en menores de tres años por su baja inmunogenicidad, aunque sí presenta un beneficio por el menor número de complicaciones en pacientes que sufren la infección, por lo que se recomienda su administración⁽⁵⁾, que requiere un refuerzo a los 3-5 años de la dosis anterior.

Las pautas de vacunación recomendadas por la Academia Americana de Pediatría para pacientes con o sin inmunización previa^(6,7) se exponen en la **Tabla 1**.

El impacto de la vacunación puede conducir a efectos beneficiosos no sólo en los pacientes que reciben la inmunización, sino también en otros grupos de riesgo, como son los ancianos, e incluso en un descenso en el nivel de resistencia a penicilina de los neumococos circulantes y en los ingresos por neumonía causados por este

Tabla 1. Calendario vacunación antineumocócica de la Sociedad Americana de Pediatría recomendado en niños con enfermedad falciforme

NO INMUNIZADOS PREVIAMENTE			
Producto	Edad 1.ª dosis	Primera serie	Dosis adicionales
PCV7 (Prevna [®])	2-6 meses	3 dosis separadas 6-8 sem	1 dosis entre 12 y 16 m
	7-11 meses	2 dosis separadas 6-8 sem	1 dosis entre 12 y 16 m
	≥ 12 meses	2 dosis separadas 6-8 sem	
PPV23 (Pneumovax [®])	≥ 24 meses	1 dosis al menos 6-8 sem después de última dosis PCV7	1 dosis, 3-5 años después 1.ª dosis PPV23
PREVIAMENTE INMUNIZADOS			
Edad	Dosis previa	Recomendación	
12-23 meses	PCV7 Incompleta	2 dosis PCV7, separadas 6-8 sem	
≥ 24 meses	4 dosis PCV7	■ 1.ª dosis PPV23, 6-8 sem después PCV7 ■ 2.ª dosis PPV23, 3-5 años después 1.ª PPV23	
	1-3 dosis PPV7 (antes de 24 meses edad)	■ 1 dosis PCV7 ■ 1.ª dosis PPV23, 6-8 sem después PCV7 ■ 2.ª dosis PPV23, 3-5 años después 1.ª PPV23	
	1 dosis PPV23	■ 2 dosis PCV7, separadas 6-8 sem ■ 1.ª dosis al menos 8 sem después dosis PPV23 ■ 2.ª dosis PPV23, 3-5 años después de 1.ª PPV23	

microorganismo⁽⁸⁾. Este hecho puede ser beneficioso para la profilaxis sistemática recomendada para estos pacientes al ser los serotipos circulantes más sensibles a penicilina⁽⁹⁾. No está claro cuáles serán los efectos ecológicos a más largo plazo, pero hay muchos estudios poblacionales en marcha para dilucidarlos, incluyendo el que está en marcha en la CAM.

El futuro inmediato es la inclusión de la 13-valente, que presumiblemente conferirá un mayor grado de protección frente a este microorganismo, al incluir una cobertura más amplia, ya que contiene los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F. Las vacunas antineumocócicas conjugadas al estimular la respuesta inmune de células T dependientes inducen una mayor respuesta inmunitaria en niños menores y ancianos⁽¹⁰⁾. Los estudios en adultos de la vacuna 13-valente han demostrado una buena tolerancia y adecuada respuesta inmunitaria, lo que conducirá próximamente a su implementación en niños⁽¹¹⁾.

■ **Otras vacunas.** La vacuna antigripal (frente a los virus *Influenzae* A y B) se ha de administrar todos los años antes del inicio de la epidemia, pues la variabilidad antigénica continua del virus lo exige. En nuestro país la campaña suele iniciarse

a principios de octubre, recomendándose la vacunación a un amplio número de grupos de riesgo, entre los cuales están incluidos los pacientes con enfermedades hematológicas. Las recomendaciones de la AEP (igual que las de la ACIP –American Committee for Immunization and Profilaxis–) incluye a todos los niños menores de dos años por ser de alto riesgo de complicaciones causadas por este virus. A destacar que la primera vez que se realice la vacunación se recomienda una dosis de refuerzo al mes.

Existen otras vacunas que se han de administrar cuando se viaja a regiones endémicas: cólera, fiebre amarilla, meningococo A..., y que deben ser administradas a la población general, pero con especial importancia a grupos de riesgo.

LIMITACIONES DE LAS VACUNAS

Las únicas limitaciones a considerar son las habituales para el empleo de estos agentes, como son la alergia a alguno de los componentes incluidos en la fabricación de la vacuna, antecedentes de síndrome de Guillain-Barré u otro efecto adverso de importancia relacionado con la administración de alguna vacuna o la inmunodepresión severa para vacunas atenuadas.

La mayor parte de ellas suelen presentar efectos adversos de baja intensidad relacionados con la vía de administración o alteraciones clínicas de escasa relevancia.

Otra limitación que suele observarse en grupos de riesgo para la infección por virus gripales es la administración parenteral, que puede conducir a una mayor tasa de rechazo a la vacuna. Además, la primera vez que se administra en niños se recomienda una dosis de refuerzo al mes.

CONCLUSIONES: NUEVAS VACUNAS Y EXPECTATIVAS FUTURAS

Son muchas las vacunas que están en desarrollo, y también las que aún no están comercializadas, algunas de gran importancia, como la del VIH o la del VHC, y otras enfermedades con menos repercusiones en población general pero que pueden ser de importancia en estos pacientes, como la del parvovirus B19. Las más recientemente incorporadas son la del VPH (virus del papiloma humano) o la de rotavirus, y según se vayan incorporando a la práctica clínica deben aplicarse a pacientes con EF. En cuanto a virus gripales, un gran avance puede ser la administración de las vacunas por vía intranasal, que facilite la adhesión de los pacientes.

Respecto al neumococo, principal complicación infecciosa para estos pacientes, se ha de incidir en la importancia de la cobertura vacunal de estos pacientes, tanto con vacuna de polisacáridos como con la conjugada. Las principales expectativas se dirigen hacia la implementación de la vacuna 13-valente y estudio del impacto ecológico de la vacunación masiva con la 7-valente.

BIBLIOGRAFÍA

1. **National Heart, Lung, and Blood Institute.** Management and therapy of sickle cell disease. 4.^a edición. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2002.
2. **Calendario de vacunación de la AEP.**
3. **Gaston MH, Verter JI, Woods G, et al.** Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1986; 314: 1593-9.
4. **Falletta JM, Woods GM, Verter JI, et al.** Discontinuing penicillin prophylaxis in children with sickle cell anemia. Prophylactic Penicillin Study II. *J Pediatr* 1995; 127: 685-90.
5. **Davies EG, Hirst, C, Lottemberg R, et al.** Pneumococcal vaccines for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004. Issue 1. Art. No.: CD003885.DOI: 10.1002/14651858.pub2.
6. **Committee on Infectious Diseases.** American Academy of Pediatrics. Policy statement: recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate vaccine (Prevnar), pneumococcal polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 2000; 106: 362-6.
7. **Overturf GD; the American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Disease.** Technical report: prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics*.
8. **Halasa NB, Shankar SM, Talbot TR, et al.** Incidence of invasive pneumococcal disease among individuals with sickle cell disease before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (11): 1428-33.
9. **Cohen R.** Antipneumococcal vaccines in sickle-cell anemia and asplenia. *Presse Med* 2003; 32 (28 Suppl): S12-4.
10. **Hak E, et al.** Rationale and design of CAPITA: a RCT of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine efficacy among older adults. *Neth J Med* 2008; 66 (9): 378-83.
11. **Scott D, Ruckle J, Dar M, Baker S, Kondoh H, Lockhart S.** Phase 1 trial of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Japanese adults. *Pediatr Int* 2008; 50 (3): 295-9.

Embarazo y hemoglobinopatía S

Ángel F. Remacha Sevilla, Carmen Canals Suris

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

RASGO FALCIFORME (HbAS)

Existen varios estudios sobre las complicaciones del embarazo en mujeres portadoras de HbS o HbC, con resultados contradictorios. En un reciente estudio realizado en Birmingham, en el que se estudiaron 36.987 embarazos en 22.196 mujeres afro-americanas, no se demostró un mayor riesgo de preeclampsia o mortalidad perinatal en las mujeres portadoras de HbS o HbC, comparadas con las mujeres con HbAA⁽¹⁾. Por el contrario, otros estudios han reportado en gestantes con rasgo falciforme o drepanocítico un mayor riesgo de retraso del crecimiento intrauterino, ruptura prematura de membranas, infección de líquido amniótico y muerte fetal intrauterina⁽²⁾. El estudio de las placentas demostró agregados falciformes en los vasos deciduales. Este fenómeno, junto a una hipoperfusión de la placenta, podría explicar el mayor riesgo de complicaciones observado.

En conclusión, el embarazo en las mujeres con rasgo drepanocítico requiere una mayor atención por parte del ginecólogo, ya que debe considerarse el posible mayor riesgo para el feto.

En general, se acepta que en estas mujeres el embarazo es casi tan bien tolerado como en las mujeres con HbAA. Se aconseja el tratamiento profiláctico con ácido fólico y hierro.

ENFERMEDAD FALCIFORME

Las mujeres con enfermedad falciforme (EF) (HbSS, HbSC o HbS/β-talasemia), pueden presentar complicaciones graves durante el embarazo, que incluso pueden llegar a condicionar la vida del feto y de la madre. La mortalidad perinatal en estas pacientes ha disminuido significativamente en los últimos años, gracias en parte a un mejor manejo general de este tipo de anemias, mejoras en la medicina transfusional, un mejor y más frecuente control obstétrico, así como a los avances en neonatología:

- **Complicaciones fetales:** abortos espontáneos, retardo del crecimiento intrauterino, partos prematuros, bajo peso al nacer, distrés fetal durante el trabajo del parto,

así como una mayor tasa de mortalidad perinatal. Las oclusiones vasculares por los drepanocitos explican la hipoperfusión de la placenta, justificando estos eventos.

- **Complicaciones en las gestantes:** la complicación más frecuente es la hipertensión (preeclampsia), con una incidencia de hasta un 14%. Asimismo, presentan mayor riesgo de eclampsia, placenta previa, ruptura precoz de membranas e infecciones endometriales posparto, siendo actualmente la mortalidad materna perinatal inferior al 1%. El manejo de la preeclampsia depende de la gravedad del cuadro, así como de la edad gestacional, recomendándose el parto si la gestación supera las 32 semanas. En estos casos es importante el diagnóstico diferencial con otras anemias hemolíticas microangiopáticas, como la PTT, el SHU y el síndrome HELLP⁽³⁾.

Recomendaciones durante el embarazo

- Es fundamental considerar el embarazo en estas pacientes como de **alto riesgo**.
- Hematimetría basal: en las pacientes con HbSS, la hemoglobina (Hb) basal puede ser de 60-80 g/L, y superior en las pacientes con HbSC o HbS/β-talasemia.
- Hay que administrar siempre tratamiento con ácido fólico.
- Si la mujer recibía tratamiento con hidroxiurea (HU), éste debe suspenderse, ya que estudios en animales han demostrado su papel teratogénico; sin embargo, en algunos casos se ha seguido tratamiento con HU, por diferentes razones, sin que se haya evidenciado en ningún caso malformaciones fetales.
- El embarazo debe ser controlado por una unidad multidisciplinar, con una estrecha coordinación entre el ginecólogo y el hematólogo.
- Los controles deben ser frecuentes, cada mes el primer trimestre, cada dos semanas en el segundo y semanales en el tercer trimestre.
- Es muy importante ofrecer una buena información a la paciente, dirigida a mejorar los hábitos de vida, mejorar el estado nutricional, y educar en la prevención de las crisis vasooclusivas (CVO) y las complicaciones infecciosas.
- Las gestantes con EF requieren con mayor frecuencia ingreso hospitalario, siendo las causas más frecuentes de ingreso las CVO (50%), pielonefritis y anemia⁽⁴⁾.
- Las CVO requieren hidratación, analgesia –que puede requerir la administración de narcóticos– y tratamiento de la posible infección desencadenante del episodio. Son frecuentes los eventos neurológicos, una de las complicaciones que requiere soporte transfusional.

Soporte transfusional durante el embarazo

- Transfusión profiláctica: no existen evidencias suficientes que apoyen las transfusiones profilácticas, a pesar de que se ha demostrado que la transfusión profiláctica disminuía la aparición de CVO⁽⁵⁾. En general se acepta que deben evitarse las transfusiones profilácticas en las pacientes con embarazos no complicados.

- Considerar transfusiones en: anemia severa (o caída de la cifra de Hb > 30% por cualquier causa), preeclampsia, incremento en la frecuencia de CVO, cuadros neurológicos, síndrome torácico agudo (STA), complicaciones hemorrágicas en el parto o preparación para la cesárea.
- Las pacientes con historia previa de pérdida fetal, o con embarazos gemelares, pueden beneficiarse de transfusiones.
- Deben transfundirse concentrados de hematíes leucodeplecionados y fenotipados extensivamente, por el elevado riesgo de aloinmunización⁽⁶⁾.
- Objetivo de la transfusión: alcanzar unos niveles de HbS que se aproxime al 30-40%, con unas cifras de hemoglobina cercanas a 90 o 100 g/L. En aquellas pacientes con una hemoglobina basal alta, se debe realizar una eritroaféresis⁽⁷⁾, con el objetivo de reducir la proporción de HbS.

Parto

- Es aconsejable la monitorización fetal y, en caso de distrés fetal, se realizará una cesárea urgente.
- Debe valorarse la necesidad de transfundir, según los niveles de hemoglobina.
- En el posparto puede requerir también soporte transfusional si las pérdidas hemáticas han sido importantes.
- Promover deambulación precoz para prevenir complicaciones tromboembólicas.
- En este momento, es importante el diagnóstico del recién nacido, la información al pediatra y el consejo a los padres respecto a la contracepción para el futuro.

Conclusión

El embarazo en pacientes con EF debe ser considerado de riesgo y controlarse en unidades de obstetricia preparadas, y en estrecha colaboración con un equipo multidisciplinar. En el manejo de gestantes con talasemias y hemoglobinopatías, es importante seguir las recomendaciones elaboradas por expertos en el tema, como las que publica el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia⁽⁸⁾. Recordar siempre que se trata de un **embarazo de riesgo**:

- Control en unidades de obstetricia de alto riesgo.
- Estrecha colaboración con un equipo multidisciplinar.
- Correcta política transfusional.
- Valorar riesgo de complicaciones trombóticas: ¿estudio de trombofilia completo? Considerar la conveniencia de tratamiento profiláctico.
- En el manejo obstétrico: seguir siempre las recomendaciones elaboradas por expertos en el tema, como las que son publicadas por el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia: *Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. ACOG Practice Bulletin*.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tita AT, Biggio JR, Chapman V, Neely C, Rouse DJ. Perinatal and maternal outcomes in women with sickle or hemoglobin C trait. *Obstet Gynecol* 2007; 110 (5): 1113-9.
2. Taylor MY, Wyatt-Ashmead J, Gray J, Bofill JA, Martin RW, Morrison JC. Pregnancy loss after first trimester viability in women with sickle cell trait: a preliminary report. *South Med J* 2008; 101 (2): 150-1.
3. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002; 347: 589-600.
4. Sun PM, Wilburn W, Raynor BD, Jamieson D. Sickle cell disease in pregnancy: twenty years of experience at Grady Memorial Hospital, Atlanta, Georgia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184 (6): 1127-30.
5. Mahomed K. Prophylactic versus selective blood transfusion for sickle cell anaemia during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000040.
6. Castro O, Sandler SG, Houston-Yu P, Rana S. Predicting the effect of transfusing only phenotype-matched RBCs to patients with sickle cell disease: theoretical and practical implications. *Transfusion* 2002; 42 (6): 684-90.
7. Swerdlow PS. Red cell exchange in sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006: 48-53.
8. ACOG Committee. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists 2005; 64.

Manejo perioperatorio de la enfermedad falciforme

Manuel Muñoz Gómez⁽¹⁾, José Antonio García Erce⁽²⁾

⁽¹⁾Medicina Transfusional. GIEMSA.

Facultad de Medicina. Universidad de Málaga.

⁽²⁾Unidad de Medicina Transfusional y Aféresis.

Servicio Regional de Hematología y Hemoterapia.

Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

INTRODUCCIÓN

A lo largo de su vida los pacientes afectos de enfermedad falciforme (EF) pueden requerir en algún momento algún tipo de intervención quirúrgica (IQ) para tratar algunas de las complicaciones habituales de su enfermedad, tales como las necrosis avasculares o la coledocolitiasis, o cualquier otra circunstancia ajena a su enfermedad de base.

Se acepta universalmente que el riesgo de morbilidad y mortalidad en los pacientes afectos de EF es muy superior al de la población general. Entre las causas de este mayor riesgo están la propia anemia, la propensión de sus hemáties a la falciformación y posterior obstrucción del lecho microvascular, la presencia de daño orgánico crónico en algunos de estos pacientes, los riesgos de hipoxia y los efectos deletéreos de la anesplenía.

Honi *et al.*⁽¹⁾ presentaron una serie retrospectiva de 200 pacientes sometidos a un total de 284 IQ, con seis casos de mortalidad post-IQ y dos preoperatorios: uno, por embolismo pulmonar y el otro por demora de la IQ. En una de las primeras grandes series prospectivas publicadas de pacientes afectos de EF, Koshy *et al.*⁽²⁾ comunicaron los resultados de una cohorte de 3.765 pacientes, con un seguimiento medio de cinco años. El 19% de los pacientes (717) fueron sometidos al menos a una de las 1.079 IQ. El 31% de la serie fue sometido a dos o más procedimientos en tan corto lapso de tiempo. El procedimiento quirúrgico más frecuente fue la cirugía abdominal para la realización de colecistectomía o esplenectomía (24% de todos los procedimientos quirúrgicos, n = 258). En dicha serie ya se comenta que el tipo de IQ es un factor predictivo de la aparición de complicaciones postoperatorias, pero que es posible realizar con éxito diversas IQ en los pacientes con EF, siempre que se documente adecuadamente el genotipo de la hemoglobina (Hb), los antecedentes médicos y los factores de riesgo. Además, consideran que la trans-

fusión sanguínea alogénica (TSA) debe continuar siendo una parte importante de la evaluación y preparación preoperatoria de estos pacientes, recomiendan la TSA simple para aumentar los niveles de hemoglobina hasta 100 g/L y el reemplazo sanguíneo en la anemia grave con hemoglobina menor de 50 g/L y la hemorragia aguda intraoperatoria.

Por otra parte, la IQ no es probable que se complique por el hecho de que el paciente sea portador de un rasgo falciforme o drepanocítico. Estos pacientes portadores no tienen un riesgo incrementado de efectos adversos por ser sometidos a anestesia general, por lo que no se les deberá limitar la elección de agentes anestésicos a utilizar. En la actualidad no hay evidencia de que el ser portador del rasgo falciforme se asocie con mayor frecuencia ni gravedad de retinopatía, infartos cerebrovasculares o miocárdicos, úlceras en las piernas, necrosis avasculares o artritis. Aquellos casos descritos de una posible asociación del rasgo con el incremento de la morbilidad médica pueden representar situaciones de infradiagnóstico de alguna variante talaémica asociada al rasgo.

En este capítulo revisaremos, de forma esquemática, tanto las IQ a las que con mayor frecuencia son sometidos nuestros pacientes afectos de EF como los cuidados médicos y anestésicos especiales que debemos recordar –tanto la hidratación como la analgesia–, el tratamiento farmacológico en la cirugía electiva y, en especial, el manejo transfusional de los mismos. Dentro del manejo transfusional específico, revisaremos la necesidad o no de transfundir, el volumen a transfundir y objetivo terapéutico, qué hemoderivados utilizar, e incluso la posibilidad de la realización de exanguinotransfusión. En su caso, haremos una breve descripción de la técnica automática por eritrocitaféresis de la misma.

COMPLICACIONES ESPECÍFICAS

Entre las manifestaciones clínicas o complicaciones crónicas de la EF, discutidas en otros capítulos de este manual, existe una serie importante de ellas que pueden requerir una IQ con más frecuencia que la población general. Hay dos circunstancias muy frecuentes en las diferentes formas de anemias hemolíticas crónicas, especialmente las congénitas, que suelen requerir tratamiento quirúrgico, como son la colelitiasis biliar y la esplenomegalia, así como sus complicaciones. Hay tres complicaciones específicas de la EF que pueden requerir cirugía:

- La necrosis ósea avascular, siendo las cabezas femoral y humeral su localización más frecuente, la cual requerirá con el tiempo la sustitución protésica articular.
- La retinopatía proliferativa, que podrá necesitar tratamiento local.
- El priapismo, por congestión venosa en los cuerpos cavernosos.

Otra complicación no específica es el desarrollo de úlceras cutáneas, principalmente en las extremidades inferiores, las cuales podrán con el tiempo precisar tratamiento con cirugía plástica reparadora.

Litiasis biliar

Entre las complicaciones debidas al hipermetabolismo hemoglobínico destaca la colelitiasis. La aparición de litiasis biliar en el curso de cualquier síndrome hemolítico crónico es un fenómeno relativamente frecuente y no exige una especial intensidad del cuadro anémico. Casi el 80% de los pacientes con EF HbSS y hasta el 50% de los pacientes HbSC desarrollarán litiasis biliar. Estos cálculos están constituidos por bilirrubina desecada o bilirrubinato cálcico, y sólo el 50% son visibles en las radiografías, por lo que se recomienda la realización de ecografías para su seguimiento. Muchas veces, el dolor abdominal que produce esta complicación constituye la primera y única manifestación de la enfermedad. Por otra parte, la aparición de una ictericia progresiva puede ser la primera manifestación de esta colelitiasis. Cuando los síntomas se cronifiquen se debe plantear la realización de colecistectomía programada, pero ésta no está indicada en los pacientes asintomáticos.

En una serie clásica, Haberman *et al.*⁽³⁾ concluyen que los pacientes con EF sometidos a colecistectomía tienen una elevada de morbilidad perioperatoria, pudiendo ser la incidencia de eventos vasooclusivos más elevada en los pacientes no transfundidos preoperatoriamente. Por ello, el Preoperative Transfusion in Sickle Cell Disease Study Group recomienda “un régimen preoperatorio transfusional conservador” y propugna el “uso de técnicas laparoscópicas en aquellos pacientes con EF programados para colecistectomía”⁽³⁾.

Patología del bazo

La esplenomegalia de los pacientes con EF se puede complicar con infartos esplénicos, incluso de una “anesplenia funcional” (precede al anatómico, con riesgo incrementado de infecciones graves). Algunos pacientes pueden requerir con el tiempo la realización de esplenectomía total o parcial —o embolectomías esplénicas parciales— cuando presenten manifestaciones debidas a hiperfunción esplénica o hiperesplénismo en la evolución de su síndrome hemolítico crónico. Habrá que sospechar una “crisis de secuestro esplénico” en caso de desarrollo de leucopenia, trombocitopenia, rápida anemia acompañada de crisis reticulocitaria persistente y una tendencia a crecimiento del bazo. Existe un riesgo de “shock hipovolémico”, particularmente en niños, con una tasa de mortalidad del 15%, por secuestro sanguíneo. El riesgo mayor, con una incidencia del 30%, lo presentan los niños con EF homocigotos HbSS, pero cualquier paciente puede desarrollarlo. Por ello, ya que el “secuestro” es recurrente hasta en un 50% de los casos, se recomienda la esplenectomía tras una crisis aguda; aunque en niños pequeños se pueden administrar transfusiones crónicas para prevenir una nueva crisis hasta que se pueda realizar la esplenectomía con seguridad⁽⁴⁾.

En una reciente serie se ha descrito la realización de esplenectomía tras infarto esplénico masivo después de un esfuerzo físico intenso y exposición a la altura en individuos que no eran conocedores de su estado de portador del rasgo falciforme⁽⁵⁾.

No obstante, aunque la esplenectomía, en cualquiera de sus modalidades (parcial o total, por cirugía abierta, laparoscópica o embolectomía), es una práctica habitual en los pacientes tras un cuadro de “crisis”, en las sucesivas revisiones metodológicas de la evidencia científica disponible no se demuestra un beneficio claro de la misma. La última revisión sistemática Cochrane señala la necesidad de la realización de estudios aleatorizados prospectivos bien diseñados para evaluar los beneficios y riesgos de la esplenectomía frente a los programas de transfusión crónica, con los objetivos de mejorar la supervivencia y reducir la morbilidad de esta complicación de los pacientes afectos de EF⁽⁶⁾.

Retinopatía proliferativa

Los pacientes con HbSC o HbS/ β -talasemia y formas más leves de EF presentan riesgo de desarrollar retinopatía proliferativa, incluso a edades tan jóvenes como la década de los veinte años. Deberán ser remitidos a oftalmología para revisión y seguimiento al menos cada dos años. En la retinopatía de grado III está indicado el tratamiento con láser ablativo o crioterapia para prevenir la hemorragia vítrea y el subsiguiente desprendimiento retiniano. En cualquier caso, aunque los pacientes HbSS homocigotos presenten menos riesgo de retinopatía, deben ser evaluados periódicamente, sobre todo si presentan niveles altos de hemoglobina.

Necrosis ósea avascular de la cabeza femoral o humeral

Debido a sus características anatómicas de vascularización de los extremos epifisarios proximales o “cabezas” del fémur y del húmero, los pacientes afectos de EF presentan un elevado riesgo de desarrollo de necrosis ósea avascular. En esta población se estima una incidencia de necrosis avascular de entre 2,5 y 4 casos por cada 100 pacientes/año y una prevalencia del 10%. Habrá que sospecharla en aquellos casos en los que el paciente presente dolor articular en cadera u hombro, junto a limitación del movimiento de estas articulaciones. En los últimos años se han desarrollado algunas técnicas ortopédicas específicas, principalmente atornillados, aplicables en los primeros estadios de la complicación, cuyo objetivo es el de retrasar el desarrollo completo de la necrosis y demorar así la necesidad de realizar artroplastias parciales, y luego totales, de ambas articulaciones. Dicha cirugía es una de las más frecuentes en los pacientes que alcanzan la edad adulta y que requieren un manejo anestésico y perioperatorio adecuado.

En la primera gran serie prospectiva del National Sickle Cell Surgery Study Group de 118 pacientes sometidos a 138 IQ ortopédicas, hasta el 50% son por necrosis óseas avasculares⁽⁷⁾. Este grupo de pacientes presentó un 67% de complicaciones graves, siendo un 17% de ellas crisis vasooclusivas y otro 12% complicaciones transfusionales. Los autores concluyeron que un régimen transfusional preoperatorio conservador para alcanzar un nivel de hemoglobina de entre 90 y 110 g/L fue tan efectivo como un régimen transfusional para reducir el nivel de HbS al 30%.

Úlceras en las piernas

Entre el 10 y el 20% de los pacientes afectados de EF homocigotos HbSS desarrollarán a lo largo de su vida úlceras dolorosas en sus extremidades inferiores. Pueden aparecer entre los diez y los 50 años, con más incidencia en hombres. Con frecuencia, si los cuidados locales no son suficientes o la cicatrización es tórpida, requieren cirugía plástica reparadora.

Priapismo

Es una complicación común en pacientes con EF, con dos formas de presentación: el priapismo intermitente, con menos de tres horas de duración y resolución espontánea, o el priapismo agudo prolongado, que persiste por más de tres horas, es doloroso y tiene mayor riesgo de provocar disfunción sexual. En una reciente guía de prevención y tratamiento fácilmente aplicable, se propone que a partir de la cuarta hora se debe proceder a la aspiración de sangre intracavernosa y a la instilación de un α -agonista con anestesia local, repetir si se requiere y, a partir de las 12 horas, evaluar la realización de IQ local para instalación de fístula⁽⁸⁾.

MEDIDAS PERIOPERATORIAS TERAPÉUTICAS Y PREVENTIVAS

Manejo transfusional

Se acepta que el manejo perioperatorio consiste en correcta hidratación y TSA. La transfusión crónica con el objetivo de mantener un nivel de HbS alrededor del 30% es el objetivo principal en aquellos niños con EF que han presentado algún cuadro vasooclusivo en territorio cerebral⁽⁹⁾. Con ese mismo objetivo analítico, en aras de prevenir posibles crisis vasooclusivas, a consecuencia del estrés quirúrgico, el uso de analgésicos o anestésicos y la hipoxia, se ha propuesto la administración profiláctica de TSA en la preparación a la anestesia. En cambio, también se acepta la simple administración de concentrado de hematíes, con el objetivo de mejorar la oxigenación, pero sin superar un nivel de hemoglobina de 100 g/L o de hematocrito (Hto) del 30%. La fórmula clásica utilizada para calcular el volumen de hematíes a administrar es la siguiente:

$$(\text{Hb}_{\text{deseada}} - \text{Hb}_{\text{inicial}}) \times 3 \times \text{Peso (kg)} = \text{mL a transfundir}$$

Exanguinotransfusión

Dentro de los diferentes regímenes se han propuesto tanto un régimen transfusional “agresivo” (exanguinotransfusión) como uno más “conservador”. La exanguinotransfusión puede utilizarse en la EF en dos circunstancias:

- Para reducir la incidencia de crisis vasooclusivas, ya sea en forma de infarto del sistema nervioso central o como cuadro torácico.
- Cuando el paciente va a ser sometido a IQ, con objeto de que tenga mayor seguridad.

Consideraciones sobre la exanguinotransfusión:

- **Exanguinotransfusión previa a la cirugía.** Si un enfermo con EF debe ser sometido a una anestesia general, es muy importante evitar la exposición de su sangre a tensiones de oxígeno muy bajas. Evidentemente, el riesgo de falciformación puede evitarse llevando a cabo una exanguinotransfusión con sangre normal una semana antes de la IQ. No obstante, en una revisión se concluyó que las ventajas de la exanguinotransfusión parcial no sobrepasan los riesgos. Más aún: los riesgos de las crisis importantes de falciformación son realmente pequeños. Honi *et al.*⁽¹⁾, en su experiencia de 200 anestesiás a pacientes con EF, concluyeron que los incidentes de la anestesia estaban asociados a una morbilidad y mortalidad mínimas. Aproximadamente el 70% de sus pacientes no necesitaron transfusiones durante la IQ. Años más tarde, numerosos autores han empezado a cuestionar dicha práctica por no estar exenta de riesgos hemolíticos^(10,11).

Parece, por tanto, que la exanguinotransfusión parcial antes de la IQ en pacientes con EF estaría indicada solamente en aquellos que tengan riesgo de desarrollar hipoxia tisular en el periodo perioperatorio. No obstante, a nivel teórico hay autores que prefieren la “exanguinotransfusión”, para evitar el riesgo teórico de aumento en la viscosidad que puede ocurrir con elevaciones rápidas del hematocrito, pero debe vigilarse la hipotensión, que puede agravar la isquemia cerebral.

- **Técnicas de exanguinotransfusión.** Dentro de las técnicas de exanguinotransfusión habrá que diferenciar la “parcial” de la “total”. La primera consistía en la realización simultánea por dos accesos venosos diferentes de la extracción por medio de flebotomías del mismo volumen transfundido por la otra vía. Uno de los problemas de esta técnica, por la no disponibilidad actual de sangre total en nuestros centros de donación, es la diferencia de viscosidad por el diferente nivel de hematocrito entre el paciente y la sangre administrada.

Cuando se van a recambiar solamente dos o tres unidades de concentrados de hematíes, ello puede llevarse a cabo por simple sangría del paciente por un brazo y transfusión por otro. En pacientes con EF, como es deseable no aplicar torniquete salvo por breves periodos de tiempo, es importante escoger una vena grande y producir vasodilatación calentando al paciente antes de empezar. Alternativamente, se puede poner un catéter en una vena para asegurarse un buen flujo.

Cuando se van a recambiar grandes cantidades de sangre, se debe usar un separador de células para la realización de una exanguinotransfusión “total”. Los separadores celulares que existen en la actualidad en el mercado nos permiten su realización de forma sencilla y muy segura. Para el cálculo del volumen a “extraer” y “reemplazar” se suele disponer un programa informático de ayuda, donde se introducen las

características del paciente (sexo, altura, peso, hematocrito y porcentaje de HbS), el nivel de hematocrito de los concentrados de hematíes a administrar, así como el hematocrito final, el nivel de HbS y el balance hídrico deseado. No obstante, por defecto no se suelen realizar con balance hídrico final negativo ni un nivel de HbS final inferior al 30-40%.

■ **Complicaciones de las aféresis.** Clásicamente se han descrito las alteraciones hemodinámicas (hipotensión, taquicardia, hipovolemia), calambres y parestesias (por el citrato), hipotermia (por la temperatura de los concentrados), obstrucciones de vías o hemólisis. En la actualidad, con los separadores celulares de flujo continuo isovolémicos que existen en la actualidad son raras las complicaciones graves, por el control de la ratio del anticoagulante (citrato), el calentamiento del circuito, la perfusión continua de calcio, la administración de oxigenoterapia durante el proceso y la correcta selección de los hemoderivados.

Selección de hemoderivados

En aras de reducir el riesgo de aloinmunización (entre 5 y 47%) debemos seleccionar aquellos concentrados de hematíes con el mayor número de antígenos eritrocitarios idénticos o compatibles (Rh extendido, Kell, Duffy [Fya y Fyb], Kidd [Jka y Jkb] y MNSs)^(1,10). Se deben realizar las pruebas de compatibilidad completas previas a la transfusión o exanguinotransfusión, así como un escrutinio de anticuerpos irregulares –idealmente frente a tres o cuatro células.

En 1990, Vichinsky *et al.* presentaron una serie de 107 pacientes afectados de EF, de los cuales 32 (30%) estaban aloinmunizados, 17 con múltiples anticuerpos y al menos 14 han presentado una reacción transfusional hemolítica retardada⁽¹²⁾. En una serie histórica de diez años, Aygun *et al.* (2002) encontraban una mayor tasa de aloinmunización en adultos (47%) que en niños (29%), al igual que la tasa de reacciones hemolíticas retardadas 9,7% vs. 7%, e incluso de autoanticuerpos, que alcanza el 8%⁽¹³⁾. Talano *et al.*, en una población pediátrica, encontraban hasta un 11% de reacciones hemolíticas retardadas que aparecían entre los seis y diez días tras la transfusión⁽¹⁰⁾.

Vichinsky *et al.*, en el primer estudio prospectivo aleatorizado sobre práctica transfusional en EF, demostraron que la selección antigénica de los concentrados de hematíes (CH) reducía frente a la práctica estándar un 0,5-3%, encontrando un incremento progresivo de aloinmunización por unidad administrada y reduciendo en un 90% las reacciones hemolíticas postransfusionales. Por ello, recomiendan la selección de los CH respetando al menos los antígenos RhC, RhE y Kell⁽¹⁴⁾.

Hoy en día, una de las pocas indicaciones de la administración de “sangre total” es la exanguinotransfusión. No obstante, al no disponer de ella en la actualidad en nuestros centros de donación, se puede reconstituir un concentrado de hematíes fresco (menos de cinco días) con la unidad de plasma fresco congelado del mismo donante o plasma “solidario”. En el caso de los niños de bajo peso, se podrá fraccionar en alícuotas según el volumen deseado.

Igualmente, con el fin de asegurar la máxima viabilidad de los hematíes transfundidos, con la máxima capacidad funcional de transporte y cesión del oxígeno, y reducir los riesgos de vasooclusión, se deberían administrar concentrados de hematíes frescos (“menos de cinco días”), tal como se hace en la transfusión pediátrica.

Además, en algunos servicios de transfusión, aunque no se incluyan entre las indicaciones universalmente aceptadas de irradiación, los hemoderivados son irradiados.

Guía española sobre la transfusión sanguínea en pacientes falciformes

Por su parte, la *Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos* de la Sociedad Española de Transfusión Sanguínea⁽¹⁵⁾ recoge una serie de recomendaciones específicas para la transfusión de CH en los niños con EF HbSS homocigótica:

- Conviene situarlos con hemoglobina preoperatoria de 100-130 g/L, con una tasa de HbS que no sea superior al 30-40%, garantizando además una adecuada hidratación, oxigenación y mantenimiento de temperatura corporal.
- En caso de cirugía cardiovascular, neurocirugía, cirugía ortopédica y accidentes cerebrovasculares isquémicos, es deseable mantener la hemoglobina en el rango superior de los valores descritos y la tasa de HbS incluso por debajo del 30%.
- En el caso de IQ, estos valores pueden obtenerse mediante transfusiones programadas durante las 2-4 semanas previas.
- Si se precisa una preparación rápida por indicación quirúrgica urgente o ictus isquémico, puede recurrirse a una eritrocitaféresis o en su defecto a una exanguino-transfusión de un volumen.
- En crisis vasooclusivas graves (pulmonares, hepáticas, esplénicas) o en las que no responden al tratamiento médico (hiperhidratación, analgesia) puede estar indicada la transfusión, debiendo individualizarse la prescripción.
- Los pacientes con rasgo falciforme no suelen requerir medidas especiales, salvo en determinados casos de intervención con circulación extracorpórea o cirugía ortopédica con isquemia.

Fármacos

Sulfato de zinc

Se ha publicado una revisión de la Cochrane en la que se evalúan riesgos y beneficios relativos de los fármacos que procuran prevenir las crisis drepanocíticas al reducir la deshidratación de los eritrocitos. De los 39 estudios identificados, sólo uno cumplió los criterios de inclusión. Este estudio probó la efectividad del sulfato de zinc para prevenir las crisis drepanocíticas en un total de 145 participantes y mostró una reducción significativa del número total de crisis dolorosas, hemolíticas, aplásicas y de secuestro durante un año y medio [DMP -2,83 (IC del 95%: -3,51 a -2,15)]. Sin embargo, el análisis se vio limitado por las desviaciones estándar no informadas de

algunos datos. Los cambios en los parámetros de los eritrocitos y los recuentos de sangre fueron inconsistentes, aunque no se observó ningún evento adverso grave en el estudio. Los autores concluyen que, aunque los resultados del zinc como reductor de las crisis falciformes son alentadores, se necesitan estudios multicéntricos más amplios y a más largo plazo durante varios años para evaluar la efectividad de este tratamiento para pacientes con EF⁽¹⁶⁾.

Eritropoyetina

La eritropoyetina humana recombinante (rHU-EPO) es un fármaco que tiene entre sus propiedades aumentar la hemoglobina fetal (HbF). Numerosos experimentos han demostrado la capacidad de la rHU-EPO de incrementar las células F y la HbF, sola o acompañada de otros fármacos, como la hidroxiurea (HU)⁽¹⁷⁾. Sin embargo, queda por definir los esquemas de administración, la dosis de rHU-EPO a utilizar, el manejo del déficit de hierro y los riesgos trombóticos. Igualmente, aunque se ha documentado el beneficio de la administración de rHU-EPO en pacientes sometidos a cirugía ortopédica con un nivel de recomendación A⁽¹⁸⁾, no hay casos descritos ni experiencia en el manejo perioperatorio de la EF. Consideramos que esta línea de investigación deberá desarrollarse en los próximos años.

MANEJO PERIOPERATORIO DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD FALCIFORME

Preoperatorio⁽¹⁹⁻²³⁾

La evaluación preoperatoria de los pacientes EF debe estar dirigida hacia la determinación del riesgo de complicaciones perioperatorias y disfunción orgánica producidas por la EF con la intención de prevenirla o anticiparse a ellas. El riesgo de cada individuo está en función de la interacción de diversas variables, entre las que se incluyen el tipo de procedimiento, las características propias del paciente, la actividad de la EF, y el daño orgánico producido como consecuencia de la progresión de la misma. Por tanto, habrá que prestar especial atención a aquellos **factores predictores de complicaciones postoperatorias**, tales como:

- Si el tipo de IQ es de riesgo bajo, moderado o alto.
- La edad del paciente, ya que ésta se asocia con progresión de la EF.
- La frecuencia y número de complicaciones recientes, ya que informan del grado actual de actividad de la EF.
- La hospitalización, por ser un marcador de gravedad de la EF.
- Episodios repetidos de dolor torácico, ya que indican progresión de la alteración pulmonar.
- Imágenes anormales en la radiografía de tórax, al ser una evidencia de enfermedad pulmonar asociada a EF.

- Embarazo, que incrementa el riesgo de complicaciones de la gestante.
- El haplotipo de la EF, ya que la EF es más grave en los haplotipos africanos que en los asiáticos.

En relación a las pruebas complementarias, deberíamos distinguir entre las generales que se han de solicitar de forma rutinaria y las que se realizan de forma dirigida, en función de la patología asociada. Entre las **pruebas complementarias rutinarias** estarían:

- Hemograma completo y coagulación básica (el hematocrito suele estar entre 15 y 30%).
- Urea y creatinina (sus valores suelen ser inferiores a los de la población general, en ausencia de proteinuria, aunque alrededor del 5% presentan creatinina > 1,5 mg/dL).
- Analítica de orina (hematuria, proteinuria en el 12% de los niños y 25% de los adultos; cribado de infección urinaria).
- Pulsioximetría (saturación del 90% en 2-4% de los pacientes).
- Radiografía de tórax y abdomen (imágenes pulmonares anormales en 10-15% de los casos; fibrosis intersticial leve difusa; calcificaciones en bazo y vesícula; osteodistrofia renal).
- Electrocardiograma (signos de sobrecarga del ventrículo derecho en caso de afectación pulmonar grave).

Entre las **pruebas complementarias dirigidas** podrían citarse:

- Pruebas pretransfusionales (tipaje completo extendido y escrutinio de irregulares; ver apartado correspondiente).
- Pruebas de función pulmonar y gasometría arterial (si hay datos de disfunción pulmonar grave o disnea paroxística).
- Pruebas de función hepática (y serología viral).
- Sangre oculta en heces (puede indicar isquemia intestinal).
- Pruebas de imagen del SNC (si desarrollo retardado).

Perioperatorio⁽¹⁹⁻²³⁾

A pesar de disponer de datos de estudios clínicos recientes, el amplio espectro clínico de la EF y las muchas cuestiones pendientes hacen difícil el establecimiento de unas guías de manejo perioperatorio aplicables a todos los pacientes. Por ello, el anestesiólogo deberá adaptar las líneas generales de actuación que se proponen en esta guía a las características específicas del paciente que va ser intervenido.

Transfusión de concentrado de hematíes

Las indicaciones potenciales de la transfusión de hematíes incluyen la prevención o tratamiento de las complicaciones de la EF, el tratamiento de la hipoxia tisular

y la reposición de las pérdidas hemáticas perioperatorias (ver apartado correspondiente).

Oxigenación

Aunque parece un hecho establecido que la **hipoxia** puede precipitar la aparición de una serie de complicaciones perioperatorias específicas de la EF, no existen datos clínicos en la literatura anestesiológica o quirúrgica que demuestren que la hipoxia precipite dichas complicaciones. En cualquier caso, el mantenimiento de una oxigenación adecuada forma parte de los objetivos rutinarios del anestesiólogo y no parece haber demasiado fundamento para evitar la premedicación con ansiolíticos, el uso de hiperoxigenación intraoperatoria o el mantenimiento de la oxigenación postoperatoria más allá de lo necesario para alcanzar este objetivo. Por tanto, sólo debería modificarse el esquema de oxigenoterapia en función de la presencia de disfunción orgánica.

Hidratación

Tampoco existen evidencias clínicas que confirmen una relación causa-efecto entre la **deshidratación** y la falciformación. Ningún estudio ha monitorizado el balance perioperatorio de fluidos en pacientes con EF, y los episodios de EF pueden ocurrir a pesar de una hidratación generosa. Por tanto, no está claro que una deshidratación ligera pueda precipitar las complicaciones de la EF. Por ello, la modificación del manejo de fluidos en pacientes EF con patología renal significativa podría estar justificado, pero no hay datos concluyentes que apoyen la modificación profiláctica del manejo habitual de fluidos para prevenir eventos EF perioperatorios. La tendencia actual hacia el uso de un menor volumen de fluidos en cirugía mayor sugiere que la administración del volumen adecuado en el momento oportuno es probablemente la mejor forma de manejar a los pacientes y que, por tanto, ambas variables están íntimamente relacionadas⁽²⁴⁾.

Mantenimiento de la normotermia

La **hipotermia** se encuentra entre los desencadenantes de las complicaciones perioperatorias de la EF, aunque debería retardar la falciformación al desplazar a la izquierda la curva de disociación de la hemoglobina. Al igual que en el caso de la oxigenación, el mantenimiento de la normotermia intraoperatoria debe formar parte de los objetivos rutinarios del anestesiólogo, tanto en los pacientes EF como en la población general. Además, un cierto grado de hipotermia podría estar indicado en algunas anestесias profundas para reducir el consumo de oxígeno, pero a precio de una peor coagulación.

Por otra parte, la **pirexia** es una característica común a las complicaciones de la EF y las infecciones, y no hay evidencias concluyentes de que la hipertermia desen-

cadene complicaciones de la EF. Por tanto, en ausencia de signos de infección o de complicaciones de EF incipientes, la pirexia postoperatoria debe ser tratada de igual modo que en el resto de los pacientes quirúrgicos.

Equilibrio ácido-base

Dado que la acidosis acelera la deformación de los eritrocitos durante la hipoxia, se ha sugerido que la acidosis podría ser un desencadenante de los episodios de EF, pero no disponemos de evidencia clínica que apoye una relación causal entre **acidosis** perioperatoria y complicaciones EF. Además, dado que la acidosis en un determinado contexto clínico suele ser secundaria a un proceso patológico determinado, es difícil delimitar la contribución de cada uno de ellos. Nuevamente, el mantenimiento del equilibrio ácido-base es parte de los objetivos rutinarios del anestesiólogo y parece, por tanto, poco probable que pequeñas fluctuaciones en el mismo puedan ser considerados como causa primaria de las complicaciones EF perioperatorias.

En cualquier caso, aunque no exista una relación causal probada entre hipoxia, deshidratación, hipotermia y/o acidosis y el desencadenamiento de complicaciones de la EF, deberíamos demostrar que tal relación no existe antes de abandonar unas prácticas, asociadas con una disminución de la morbilidad en estos pacientes. Esto es, se debe asegurar una oxigenación e hidratación correctas, el mantenimiento de la normotermia y evitar la acidosis.

Técnica anestésica

Aunque en las series iniciales de pacientes con EF sometidos a cirugía parecía haber una asociación entre el uso de técnicas anestésicas locorregionales y una mayor incidencia de complicaciones postoperatorias, ésta no ha sido confirmada por estudios más recientes. Por tanto, el uso de técnicas locorregionales no parece estar contraindicado en pacientes con EF y, además, proporcionan un medio útil para el manejo del dolor postoperatorio, con ventajas sustanciales sobre otros analgésicos intravenosos.

Postoperatorio⁽¹⁹⁻²³⁾

En el manejo postoperatorio de los pacientes EF sometidos a cirugía deben considerarse tres aspectos fundamentales: los cuidados básicos, el tratamiento del dolor y el tratamiento del síndrome torácico agudo.

- Los **cuidados postoperatorios básicos** incluyen la movilización precoz, la higiene pulmonar, la provisión de una analgesia efectiva y el aporte suplementario de oxígeno, si fuera necesario. También se debe contemplar la continuidad de dichos cuidados tras el alta hospitalaria, sobre todo cuando ésta se produce precozmente.

- El **tratamiento del dolor** debe iniciarse pronta y efectivamente (anestesia raquídea, opiáceos, paracetamol: los AINE y esteroides pueden ser también beneficiosos), para lo cual se aconseja el uso de escalas analógicas del dolor en la monitorización de la efectividad del tratamiento. Debe considerarse la realización de monitorización pulmonar para descartar el embolismo pulmonar y la provisión de apoyo psicoterapéutico en algunos casos de dolor crónico recidivante.
- En los casos de **síndrome torácico agudo**, que suelen presentarse unos tres días después de la IQ, es necesario actuar administrando broncodilatadores y oxígeno, fisioterapia respiratoria (e incluso ventilación mecánica en los casos más graves), analgesia y antibióticos de amplio espectro para disminuir su progresión. También se considerará la necesidad de transfusión en los casos de anemia e hipoxemia graves, aunque no está clara su efectividad en casos menos graves. La administración de corticoides y óxido nítrico podría ser de utilidad, aunque no existen evidencias concluyentes al respecto.

RECOMENDACIONES FINALES

En la última edición de la guía del Instituto Nacional de la Salud Norteamericano dedicada a la EF (*The Management of Sickle Disease*)⁽²³⁾ se recogen una serie de recomendaciones específicas para el manejo perioperatorio de estos pacientes, que de alguna forma resumen las arriba expuestas, y entre las que se incluyen:

- Conseguir que los equipos quirúrgicos y anestésicos implicados sean conocedores y estén concienciados del diagnóstico de EF y de la necesidad de una atención especial.
- Los pacientes afectados de EF, homocigotos HbSS o heterocigocías compuestas HbS/ β^0 -talasemia, deberán recibir la administración aislada de una transfusión sanguínea con el objetivo de alcanzar un nivel preoperatorio de hemoglobina de 100 g/L antes de cualquier procedimiento invasivo de bajo riesgo.
- En aquellos pacientes con EF por heterocigocía compuesta HbSC puede ser necesaria la realización de exanguinotransfusión para evitar las complicaciones asociadas con la hiperviscosidad.
- El riesgo de aloinmunización postransfusional debe ser minimizado mediante la selección de concentrados de hematíes con el mayor número de antígenos eritrocitarios idénticos o compatibles (Rh extendido, Kell, Duffy [Fya y Fyb], Kidd [Jka y Jkb] y MNS).
- Los pacientes afectados de EF, independientemente del genotipo, deberán recibir atención especial, con una monitorización cuidadosa del balance hídrico, de los niveles de hemoglobina y de la oxigenación (saturación arterial y venosa, consumo de oxígeno, perfusión, tensión tisular o coeficiente de extracción).
- La monitorización intraoperatoria de la presión sanguínea, ritmo cardíaco y oxigenación deberá llevarse a cabo de forma continua en todos los procedimientos quirúrgicos.

- Los cuidados postoperatorios deberán incluir atención especial de la hidratación, la administración de oxígeno con una cuidadosa monitorización y la terapia respiratoria.

CONCLUSIONES

Los pacientes afectos de EF tienen más probabilidades de ser sometidos a IQ que la población general y presentan mayor número y gravedad de complicaciones.

Se deben crear equipos multidisciplinarios entrenados para el correcto manejo de los pacientes afectos de EF sometidos a IQ. Estos pacientes deben ser bien monitorizados durante el proceso y en la recuperación postoperatoria, tanto de la perfusión tisular como de la analgesia y el balance hemodinámico, asegurando una correcta hidratación y oxigenación, aunque no hay evidencia de que estos pacientes deban ser manejados de forma diferente a otros pacientes quirúrgicos. Igualmente, aunque clásicamente se recomienda la administración profiláctica de concentrados de hematíes para obtener un nivel de hematocrito de alrededor de un 30% y un nivel de HbS igual o inferior al 40%, tampoco hay consenso sobre cuál es el mejor procedimiento, sea la transfusión simple o mediante la exanguinotransfusión, total o parcial, e incluso si dicha práctica transfusional “liberal preventiva” es mejor que la aplicación de criterios “restrictivos” actualmente recomendada para pacientes críticos y quirúrgicos. En cambio, sí hay evidencia científica (evidencia A) de que la selección de concentrados de hematíes idénticos o compatibles frente a los principales antígenos eritrocitarios (Rh extendido, Kell, Kidd, Duffy y MNS) reduce significativamente el riesgo de aloinmunización y de hemólisis retardada e incluso la aparición de autoanticuerpos.

Es, pues, necesario realizar estudios prospectivos aleatorizados multicéntricos que aporten evidencias sobre el correcto manejo perioperatorio farmacológico y transfusional de estos pacientes, cuya prevalencia en nuestro país veremos incrementarse en los próximos años.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Honi J.** General anaesthesia in sickle-cell disease. *Br Med J* 1979; 2: 739.
2. **Koshy M, Weiner SJ, Miller ST, Sleeper LA, Vichinsky E, Brown AK, et al.** Surgery and anesthesia in sickle cell disease. Cooperative Study of Sickle Cell Diseases. *Blood* 1995; 86: 3676-84.
3. **Haberkern CM, Neumayr LD, Orringer EP, et al.** Cholecystectomy in sickle cell anemia patients: perioperative outcome of 364 cases from the National Preoperative Transfusion Study. Preoperative Transfusion in Sickle Cell Disease Study Group. *Blood* 1997; 89: 1533-42.
4. **Embury SH, Vichinsky EP.** Sickle Cell Disease. En: Hoffman R, Benz EJ, Shatill SJ, Furie D, Silberstein LE (eds.). *Hematology: basic principles and practice*. 5.ª edición. Philadelphia: Churchill-Livingstone; 2008.

5. **Tapia-González JL, González G, Sánchez A, et al.** Infarto esplénico por anemia falciforme relacionado con la altura. *Rev Venez Cir* 2006; 59: 60-5.
6. **Owusu-Ofori S, Hirst C.** Splenectomy versus conservative management for acute sequestration crises in people with sickle cell disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art. No.: CD003425. DOI:10.1002/14651858.CD003425.
7. **Vichinsky EP, Neumayr LD, Haberkern C, et al.** The perioperative complication rate of orthopedic surgery in sickle cell disease: report of the National Sickle Cell Surgery Study Group. *Am J Hematol* 1999; 62: 129-38.
8. **Mantadakis E, Ewalt DH, Cavender JD, et al.** Outpatient penile aspiration and epinephrine irrigation for young patients with sickle cell anemia and prolonged priapism. *Blood* 2000; 95: 78-82.
9. **Aygun B, McMurray MA, Schultz WH, et al.** Chronic transfusion practice for children with sickle cell anaemia and stroke. *BJH* 2009 (doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07630.x).
10. **Talano JA, Hillery CA, Gottschall JL, et al.** Delayed hemolytic transfusion reaction/hyperhemolysis syndrome in children with sickle cell disease. *Pediatrics* 2003; 111: e661-e665.
11. **Thornton JB, Sams DR.** Preanesthesia transfusion and sickle cell anemia patients: case report and controversies. *Spec Care Dentist* 1993; 13: 254-7.
12. **Vichinsky EP, Earles A, Johnson RA, et al.** Alloimmunization in sickle cell anemia and transfusion of racially unmatched blood. *N Engl J Med* 1990; 322: 1617-21.
13. **Aygun B, Padmanabhan S, Paley C, Chandrasekaran V.** Clinical significance of RBC alloantibodies and autoantibodies in sickle cell patients who received transfusions. *Transfusion* 2002; 42: 37-43.
14. **Vichinsky EP, Luban NL, Wright E, et al.** Prospective RBC phenotype matching in a stroke-prevention trial in sickle cell anemia: a multicenter transfusion trial. *Transfusion* 2001; 41: 1086-92.
15. **Ortiz P, Mingo A, Lozano M, et al.** Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos. *Med Clin (Barc)* 2005; 125: 389-96.
16. **Singh PC, Ballas SK.** Fármacos para la prevención de la deshidratación de los eritrocitos en personas con enfermedad de células falciformes (revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008. Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
17. **Hankins J, Aygun B.** Pharmacotherapy in sickle cell disease – state of the art and future prospects. *Br J Haematol* 2009; 145: 296-308.
18. **Leal R, Alberca I, Asuero MS, et al.** Documento “Sevilla” de Consenso sobre alternativas a la transfusión alogénica. *Med Clin (Barc)* 2006; 127 (Supl. 1): 3-20.
19. **Cosí M, Weiner SJ, Millar LA, Sleeper LA, Vichinsky E, Brown AK, et al.** Surgery and anaesthesia in sickle disease. *Blood* 1995; 86: 3676-84.
20. **Marchant WA, Walk I.** Anaesthetic management of the child with sickle cell disease. *Paediatric Anaesth* 2003; 13: 473-89.
21. **Firth PG, Head AC.** Sickle cell disease and anesthesia. *Anesthesiology* 2004; 101: 766-85.

22. **Firth PG.** Anaesthesia for peculiar cells – a century of sickle cell disease. Br J Anaesth 2005; 95: 287-99.
23. **National Institutes of Health.** National Heart, Lung and Blood Institute. Division of Blood Diseases and Resources. The Management of Sickle Cell Disease. NIH Publication N°. 02-2117.
24. **Soni N.** British consensus guidelines on intravenous fluid therapy for adult surgical patients (GIFTASUP) – Cassandra's view. Anaesthesia 2009; 64: 235-8.

Tratamiento transfusional en la enfermedad falciforme

María José García Bueno

Servicio de Hematología y Hemoterapia.

Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Madrid)

OBJETIVO

Mejorar la capacidad del transporte de oxígeno al aumentar el nivel de hemoglobina (Hb) y además:

- Disminuir la viscosidad y aumentar la saturación de oxígeno mediante dilución de la concentración de hemoglobina S (HbS).
- Suprimir la producción endógena de HbS.
- Retrasar la lesión vascular al disminuir la hemólisis y la inflamación.

TRANSFUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Existen estudios aleatorizados que muestran la eficacia o no de la transfusión en varios aspectos, nivel de evidencia I:

- En preoperatorio de cirugía con anestesia general, la transfusión simple para elevar la hemoglobina a 10 g/dL es igual de eficaz que tratamiento agresivo para reducir la HbS por debajo del 30%.
- La transfusión sistemática durante la gestación para elevar la hemoglobina a más de 10 g/dL no está indicada porque no reduce las complicaciones obstétricas o perinatales, pero reduce la incidencia de crisis de dolor en aquellas pacientes que las desarrollan.
- La transfusión para reducir la HbS por debajo del 30% previene los accidentes cerebrovasculares en los niños con alto flujo en la circulación del sistema nervioso central.
- La transfusión, junto con otras medidas, ha elevado la esperanza de vida, en los últimos 40 años, de 14 a 42 años para el hombre y 48 años para la mujer.

El resto de las indicaciones transfusionales están basadas en un nivel de evidencia III, opiniones de respetadas autoridades, experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de comités de expertos⁽¹⁾.

ESQUEMAS DE TRANSFUSIÓN

Existen dos formas características de transfundir en la enfermedad falciforme (EF):

- La intermitente ante un evento agudo, que se produce en diferentes momentos y para tratar distintas complicaciones.
- La transfusión crónica que se instaura en pacientes atendidos en un programa basado en prevenir las complicaciones o su progresión.

Se pueden clasificar en terapéutica y profiláctica respectivamente, y se desarrollan más adelante.

LA VISCOSIDAD DE LA SANGRE

La resistencia que ofrece un vaso sanguíneo al flujo de la sangre viene dada por la ley de Poiseuille, que afirma que el flujo sanguíneo es directamente proporcional a la cuarta potencia del radio del vaso e inversamente proporcional a la viscosidad. El flujo sanguíneo no es uniforme a través del diámetro de un vaso sanguíneo. La capa de líquido próxima a la pared del vaso tiende a adherirse a la pared, y la capa vecina tiende a adherirse a esta capa estática, y así sucesivamente. Por consiguiente, la velocidad del flujo es más rápida en el centro del vaso y más lenta junto a la pared.

Además del diámetro de los vasos sanguíneos, la resistencia al flujo se ve afectada por la viscosidad de la sangre, que es *in vitro* 2,5 veces la del agua; sin embargo, en los tejidos vivos esta viscosidad es la mitad aproximadamente. Esta conducta anómala de la sangre se debe a la tendencia de los hematíes a fluir a lo largo del eje central de los vasos de menor calibre, un fenómeno conocido como flujo axial. Este fenómeno parece deberse a la flexibilidad del hematíe, dado que las partículas rígidas se distribuyen a lo largo de todo el vaso y no en el eje central. El nivel del hematocrito hace variar mucho la viscosidad.

La sangre de una persona con EF tiene, a igualdad de hematocrito, una viscosidad mucho más alta que una persona que no lo tenga. La sangre desoxigenada de EF tiene casi diez veces mayor viscosidad que la oxigenada. En las vénulas el flujo es muy lento, pues se une un flujo menor con una sangre desoxigenada. Existe una compensación, insuficiente, por el aumento de volumen plasmático que experimentan estos pacientes.

El hematíe falciforme no se deforma inmediatamente después de la desoxigenación: hay un tiempo de latencia que depende de la concentración de HbS en el eritrocito. En situación basal la célula es capaz de tener tiempo suficiente de volver al pulmón a oxigenarse y recuperarse antes de causar oclusión vascular.

La curva de transporte máximo de oxígeno para una hemoglobina normal se encuentra entre 14 y 16 g/dL. La viscosidad de la sangre de la EF hace que esta curva se desplace hasta 10 y 11 g/dL. Este efecto es mayor cuando hay más del 60% de HbS y disminuye, pero no lo elimina, con más del 40% de hemoglobina normal.

Por todo lo expuesto pueden precisarse dos prácticas transfusionales diferentes:

- Transfusión simple.
- Exanguinotransfusión.

INDICACIONES DE LA TRANSFUSIÓN AGUDA INTERMITENTE: TERAPÉUTICA

Anemia aguda sintomática

Los pacientes con EF tienen una tolerancia grande a la anemia y permanecen asintomáticos con niveles muy bajos de hemoglobina. Sin embargo, ante anemia aguda el paciente debe ser transfundido si hay datos de insuficiencia cardíaca, disnea, hipotensión o astenia intensa. Tales síntomas generalmente se presentan con $Hb < 5$ g/dL. Los pacientes con bajadas bruscas, aunque no lleguen a esos niveles, tienen peligro de muerte súbita por colapso vascular: hay que mantenerse alerta ante cualquier síntoma o signo.

En estos casos se recomienda la transfusión simple, y no hay un nivel óptimo de hemoglobina, pero no deben sobrepasarse los 10 g/dL por los problemas de viscosidad.

Crisis aplásica

Se define como una disminución del nivel de hemoglobina de más de 3 g/dL con reticulocitopenia. Una causa común de aplasia eritroide es la infección por el parvovirus B19. La supresión de la producción durante 7-10 días, junto con la corta vida media del hematíe de sólo 12-15 días, provoca el cuadro. El paciente puede sufrir insuficiencia cardíaca no sólo por la anemia, sino por el aumento compensador del volumen plasmático.

La transfusión debe ser simple y lenta, 1 mL/kg por hora. Puede valorarse el uso de diuréticos. En pocos pacientes la sobrecarga de fluidos es tan crítica que pueden precisar un pequeño recambio manual, retirar sangre total y reponer con concentrado de hematíes.

Secuestro esplénico y hepático

- Como terapia de primera línea: transfusión simple intermitente. Debe ser realizada con precaución, infundir la mitad de la cantidad calculada para corregir la anemia y esperar unas horas para observar si existe liberación de los hematíes atrapados al mejorar el cuadro. En caso de que se produzca, esta “autotransfusión” ocasiona aumento súbito de la viscosidad.
- Como tratamiento de segunda línea: transfusión profiláctica para recurrencias. Sólo se emplea en niños de corta edad con cuadros de repetición y que no pueden someterse a esplenectomía.

Síndrome del cuadrante superior derecho

El hígado se ve afectado de forma aguda por una grave colestasis, la bilirrubina puede subir a 50 mg/dL y hay altos niveles de ALT por destrucción hepática. En estos casos se recomienda exanguinotransfusión.

Accidente cerebrovascular y enfermedad del sistema nervioso central

Los pacientes mayores de 16-18 años con EF también tienen aumento de los episodios trombóticos o hemorrágicos que causan daño cerebral; aunque alguno de los factores de riesgo son similares a los de los niños, no está claro el papel de la transfusión crónica en este caso y no hay ningún ensayo clínico que oriente sobre su tratamiento. El paciente adulto debe beneficiarse de la realización de todas las pruebas y estudios que aclaren si además de su EF existen otros factores de riesgo: cardiacos, hipercoagulabilidad, malformaciones vasculares, aumento de la homocisteína, etc.

- En el episodio agudo se puede realizar transfusión simple o exanguinotransfusión para aquellos pacientes con hemoglobina alta, mayor de 10-11 g/dL.
- Se precisa exanguinotransfusión de preparación para realizar angiografía cerebral invasiva.

Síndrome torácico agudo

- Se recomienda la transfusión en los casos que tienen menor compromiso respiratorio y cuando se aplica precozmente.
- En pacientes con disminución de la saturación de oxígeno, afectación de varios lóbulos o deterioro clínico rápido se recomienda la exanguinotransfusión.

Fallo multiorgánico agudo

- La transfusión está indicada si la anemia es grave.
- Si el nivel de Hb es bueno o si el fallo orgánico es grave, la exanguinotransfusión es más adecuada porque evita el aumento de viscosidad o la reduce rápidamente.

Antes de cirugía con anestesia general

- Estudios aleatorizados demuestran que la transfusión es tan eficaz como la exanguinotransfusión: es suficiente la transfusión para conseguir una hemoglobina de 10 g/dL. También debe emplearse en pacientes con HbSC y cirugía intraabdominal.
- La exanguinotransfusión se recomienda en EF con cirugías de alto riesgo, varias horas de anestesia y en pacientes con enfermedad pulmonar. La HbS debe reducirse al 30% o menos.
- Si el procedimiento no requiere anestesia general no se precisa transfusión.

INDICACIONES Y RECOMENDACIONES DE LA TRANSFUSIÓN CRÓNICA: PROFILÁCTICA

Prevención de accidentes cerebrovasculares isquémicos

Algunas guías ofrecen como una de las opciones terapéuticas la transfusión crónica en el adulto. En pacientes que han llegado a los 18 años con transfusión crónica, la continuación parece el camino más fácil. En todo caso, si se cesa el régimen de transfusión hay que ofrecer otra opción terapéutica, como podría ser la hidroxiurea (HU). En algún estudio la HU más flebotomías ha mostrado buenos resultados en niños, pero faltan ensayos aleatorizados.

Gestación complicada

- La gestación normal no requiere programa transfusional.
- En algunas gestaciones complicadas con episodios previos o actuales se debe considerar: preeclampsia/eclampsia, embarazo múltiple (controvertido), mortalidad perinatal previa (controvertido), fallo renal agudo, sepsis, bacteriemia, anemia severa, síndrome torácico agudo, hipoxemia, insuficiencia cardiaca o respiratoria, previo a cirugía con anestesia general y angiografía con contraste.
- En casos de episodios de dolor de repetición que no responden a otros tratamientos (controvertido).
- Las pacientes pueden precisar transfusión o exanguinotransfusión según el nivel de hemoglobina. Una hemoglobina de 10 g/dL y un nivel de HbS igual o inferior a 50% es el objetivo.

Insuficiencia renal crónica

Los pacientes afectados de insuficiencia renal crónica que no responden a eritropoyetina precisan transfusión crónica.

Insuficiencia cardiaca crónica

Puede estar indicada para mejorar su calidad de vida.

INDICACIONES CONTROVERTIDAS PARA TRANSFUSIONES AGUDAS Y CRÓNICAS

Introducción

La controversia varía según la guía que se revise y el año de la revisión. En este capítulo la autora se basa, sobre todo, en una revisión del 2007 de *Transfusion Medicine Reviews*⁽²⁾.

Episodios de dolor frecuentes

Se considera indicado en pacientes que presentan deterioro del estado general por los cuadros de dolor que no responden a los tratamientos habituales. Los episodios de dolor, sin embargo, aparecen con más frecuencia en pacientes con nivel de hemoglobina más alto; por tanto, para algunos autores estaría incluso contraindicado en los episodios agudos.

Síndrome torácico agudo recurrente

Muchos episodios provocan el desarrollo de patología pulmonar: fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar y *cor pulmonale*. El papel de la transfusión crónica en adultos no ha sido definido. Algunos estudios sugieren que la transfusión crónica podría ser eficaz no sólo en reducir la progresión de la hipertensión pulmonar, sino, posiblemente, en revertir la enfermedad precoz, sobre todo en pacientes con cierto grado de insuficiencia tricuspídea. Hacen falta datos adicionales para recomendar la transfusión crónica en esta indicación.

Priapismo

En general no está indicado; además, algunos centros se resisten al manejo con transfusión como resultado del descrito síndrome de ASPEN: cefalea, convulsión y obnubilación que puede precisar soporte ventilatorio en pacientes con priapismo y exanguinotransfusión. Algunos pacientes que no responden a medidas médicas y/o urológicas en las primeras 24 o 48 horas deben ser considerados para exanguinotransfusión.

Antes de cirugía ocular

No está demostrado que la transfusión previa o la exanguinotransfusión antes de la cirugía del ojo mejore el resultado de la misma.

En la actualidad se recomienda que se sigan las directrices que se marcan para la cirugía con anestesia general.

Antes de uso de medios de contraste

No indicada por el bajo riesgo de los medios de contraste actuales, que no son hipertónicos.

Gestación normal

No indicada.

Úlceras tórpidas en miembros inferiores

No indicada.

Necrosis aséptica de cadera u hombro

No indicada.

Infección grave

No precisa *per se* transfusión salvo que se desarrolle anemia sintomática. En algunas guías se indica en sepsis o meningitis.

MÉTODOS DE TERAPIA TRANSFUSIONAL

Elección del componente

En España el componente disponible adecuado es el **concentrado de hematíes filtrado antes del fraccionamiento**. Que esté recién extraída o no carece de importancia. En casos aislados, bebés y exanguinotransfusión o cuadros muy graves, se puede elegir sangre de menos de 3-5 días para tener cierta actividad de 2,3-difosfoglicerato e inmediata capacidad de transportar oxígeno.

En las guías de EE UU se exige una prueba de cribado que descarte la ausencia de HbS en las unidades de sangre, algo que no parece necesario en España hasta el momento, pero que quizá cambie con el aumento de la donación en inmigrantes. Si la sangre es de un familiar directo debe ser irradiada.

Pruebas pretransfusionales

Las personas con EF deben tener realizado un fenotipo eritrocitario basal a partir de los seis meses de vida. En caso de que no se tenga, puede realizarse en el momento que conocemos al enfermo y asegurarse de que no tiene transfusión reciente, desde seis semanas antes si es posible. Este fenotipo debe acompañar al paciente a los distintos centros que visite.

- Las personas con EF desarrollan anticuerpos con mayor frecuencia que la población general. La incidencia oscila entre el 19 y el 43%, mientras que es del 5% en series de pacientes mutitransfundidos, y de sólo un 1% con transfusión previa aislada sin EF. Es probable que existan diferencias antigénicas grandes al haber diferencia de raza entre la mayor parte de pacientes y donantes. Un estudio comparativo de la incidencia de aloinmunización entre pacientes con EF residentes en el Reino Unido respecto a los residentes en Jamaica demostró una incidencia superior en el primer grupo (76%) con respecto al segundo (2,6%).

- En la elección del fenotipo compatible, podemos ir de lo menos estricto –grupo AB0 y Rh– a lo más complicado, buscando fenotipos casi idénticos. Un punto intermedio es librar a los pacientes de los antígenos más inmunógenicos, al menos AB0, Rh, C, E y Kell.
- Grupo y anticuerpos irregulares, prueba cruzada por la técnica de antiglobulina indirecta y fenotipo compatible para Rh, C, E y Kell, que será ampliado en caso de presencia de anticuerpos.
- Contraindicado el uso de sangre autóloga.

Transfusión simple

Se debe realizar con cuidado en pacientes que tengan HbS superior al 60%, para no aumentar la viscosidad, conseguir un nivel máximo de 30% de hematocrito. La transfusión debe ser lenta o fraccionada para que no produzca insuficiencia cardíaca.

La transfusión crónica tiene como objetivo mantener la HbS entre el 30 y el 50% para un adulto; con dos o tres concentrados de hematíes cada 3-5 semanas es suficiente. Periódicamente, cada 4-6 meses, se debe comprobar el nivel de HbA y HbS para saber si conseguimos el objetivo.

Exanguinotransfusión

Este método no sólo se utiliza para resolver de forma rápida el problema de viscosidad, sino que también sirve para disminuir el acúmulo de hierro y la sobrecarga de líquidos.

Se puede realizar mediante aféresis o manual. Hay que asegurarse de que no aumente la viscosidad, mantener el volumen sanguíneo y realizarlo en el menor tiempo posible.

El volumen debe ser calculado según el peso del paciente, el hematocrito del que se parte, el que se espera conseguir y el porcentaje de HbA deseado. Para un adulto se precisan de seis a ocho unidades de concentrado de hematíes. También puede reponerse con sangre completa; así se llega más fácilmente al nivel de hemoglobina deseado, pero es difícil tener esa cantidad de sangre completa en los servicios de transfusión. Por tanto, se suele utilizar el concentrado y hay que completar la infusión de líquidos con salino.

Las máquinas de aféresis calculan el intercambio correcto a realizar y pueden ejecutarlo mililitro a mililitro.

Para el método manual hay que calcular 70 mL por kg de peso del paciente y realizar un intercambio de 1,5 volúmenes.

$$\text{Volumen de glóbulos rojos} = \text{hematocrito} \times \text{volumen sanguíneo total}$$

- 1. Extraer 500 mL de sangre del paciente e infundir 500 mL de salino fisiológico.
- 2. Extraer 500 mL de sangre del paciente e infundir dos concentrados de hematíes.

- Repetir los pasos 1 y 2 hasta que el volumen total deseado se haya cambiado.

Si el paciente tiene una hemoglobina de 10 g/dL o mayor, este protocolo puede dejarle con una hemoglobina alta al acabar el procedimiento. Podemos realizar una sangría extra al paciente al final, o en alguno de los intercambios poner una sola unidad de sangre en lugar de dos.

Una vez que el paciente ha recibido la primera exanguinotransfusión, los siguientes recambios pueden ser realizados cada cuatro semanas con un solo volumen, pero siempre hay que ajustar según las necesidades y los resultados de la HbA.

Precauciones:

- Cuidado con pacientes con bajo peso, pues el volumen externo de la aféresis podría superar el 15% del volumen sanguíneo.
- Algunos pacientes son muy sensibles a los cambios de volumen por problemas cardíacos o deterioro del estado general.
- La deshidratación es frecuente en pacientes que requieren exanguinotransfusión.
- Problemas con los accesos venosos⁽³⁾.

EFFECTOS ADVERSOS DE LA TERAPIA TRANSFUSIONAL

Comunes a cualquier paciente que se transfunde

- Sobrecarga circulatoria.
- Reacciones hemolíticas.
- Reacciones no hemolíticas (tiritona, fiebre, anafilaxia).
- Aloinmunización contra antígenos eritrocitarios o HLA: más raro.
- Transmisión de sífilis, viral (hepatitis, VIH), parásitos: rara.
- Sepsis por contaminación bacteriana.
- Transtorno hidroelectrolítico en la transfusión masiva.
- Púrpura postransfusional.
- Daño pulmonar agudo no cardiogénico.
- Transmisión de otros patógenos no testados o conocidos en la actualidad.

Con más frecuencia afectan a pacientes con EF

- Aloinmunización contra antígenos eritrocitarios y reacción hemolítica retardada.
- Anemia hemolítica autoinmune en pacientes con aloinmunización. Se desconoce la causa, pero es importante tratar al paciente con esteroides para que desaparezca el autoanticuerpo.
- Sobrecarga circulatoria.
- Sobrecarga de hierro y hemocromatosis.
- Empeoramiento del cuadro basal por aumento de la viscosidad.
- Aumento de la sensibilidad a la infección por yersinia enterocolítica. Una deficiente limpieza de la piel del donante antes de la flebotomía puede contaminar la sangre⁽⁴⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Lottenberg R, Hassell K.** An evidence-based approach to the treatment of adults with sickle cell disease. *Hematology* 2005: 58-65.
2. **Josephson CD, Su LL, Hillyer KL, et al.** Transfusion in the patient with sickle cell disease: A critical review of the literature and transfusion guidelines. *Transfusion Medicine Reviews* 2007; 21: 118-33.
3. **Swerdlow PS, Platt OS, Atweh GF.** Red cell exchange in sickle cell disease. *Hematology* 2006: 48-53.
4. **National Institutes of Health.** División de Blood Disease and Resources. The management of sickle cell disease. 4.ª edición. NIH Publication 2002.

Sobrecarga de hierro y quelación

Beatriz Arrizabalaga Amuchastegui

Servicio de Hematología y Hemoterapia.

Hospital Universitario de Cruces. Baracaldo (Vizcaya)

En la enfermedad falciforme (EF) se considera que la sobrecarga de hierro por múltiples transfusiones afecta a la morbimortalidad^(1,2), siendo el recambio transfusional (limitado en la práctica asistencial a pocos pacientes) y los fármacos quelantes del hierro la única posibilidad de tratamiento⁽³⁾. En la EF, se acepta que las pautas de quelación se deben iniciar y mantener según los niveles de sobrecarga establecidos para talasemia mayor (TM), donde la experiencia es mucho más amplia.

A partir del año 2000 hay dos hechos que han revolucionado el tratamiento quelante:

- La aparición en el mercado de fármacos quelantes orales⁽⁴⁾.
- La utilización de la resonancia magnética (RM) para medir los depósitos de hierro en hígado y en corazón.

Para valorar la instauración, la modificación y la eficacia de un tratamiento quelante es esencial la medida de los depósitos de hierro.

MONITORIZACIÓN DE LA SOBRECARGA DE HIERRO

- **Índice de saturación de transferrina y ferritina.** La ferritina sérica, a pesar de su falta de especificidad, es el parámetro más útil y sencillo.
- **Hierro hepático determinado por biopsia hepática: SQUID** (en España no existe el instrumental necesario) o **resonancia magnética** (actualmente el más utilizado).
- **Hierro cardíaco**⁽⁵⁾. T2* es un parámetro que se obtiene por RM cardíaca y se expresa en milisegundos (CN $\geq$ 20 ms). Actualmente se acepta que el valor de T2* se correlaciona inversamente con los depósitos de hierro miocárdico y, además, desciende de forma previa a que se afecte la fracción de eyección cardíaca. La determinación T2* está en fase de implantación en la práctica asistencial.

La determinación de ferritina e índice de saturación se debe realizar al iniciar la quelación y cada tres meses si el paciente se transfunde de forma habitual. La determinación de hierro hepático y, si fuera posible, de T2* se hará al inicio del tratamiento y después de forma anual.

Otros datos que nos ayudan a evaluar la toxicidad del hierro a nivel visceral (páncreas, hígado y corazón) son la bioquímica sérica (glucemia y enzimas hepáticos) y la fracción de eyección cardiaca.

FÁRMACOS QUELANTES

- Deferoxamina (DFO): Desferin®.
- Deferiprona (DFP): Ferriprox®.
- Deferasirox (ICL 670): Exjade®.

Las características y pautas de administración se recogen en la [Tabla 1](#).

Para intentar mejorar la eficacia quelante, se han utilizado tratamientos combinados con DFP diaria (75 mg/kg/día) y DFO (30-50 mg/kg/día) en infusión subcutánea de más de 8 horas de dos a cinco días/semana. Estas pautas han demostrado no sólo efecto aditivo, sino sinérgico entre ambos quelantes, sin encontrar toxicidad en su combinación, además de ser más atractivas para pacientes que no son capaces de cumplir con la infusión diaria de DFO.

CONSIDERACIONES BÁSICAS DEL TRATAMIENTO QUELANTE

- La toxicidad de todo fármaco quelante es inversa al nivel de sobrecarga. No se debe administrar quelante si la ferritina $\leq 500 \mu\text{g/L}$.
- La dosis del quelante debe ajustarse a los niveles de sobrecarga, que dependerá del ritmo transfusional.
- El objetivo no es “eliminar” la sobrecarga, sino mantener unos niveles que no sean dañinos a nivel visceral.
- Los niveles de sobrecarga aceptados⁽⁶⁾ para inicio y mantenimiento del tratamiento son:
 - **Inicio:** cuando la cifra de ferritina $\geq 1.000 \mu\text{g/L}$ y/o el hierro hepático $\geq 3,2 \text{ mg/g}$ (CN $\leq 1,2 \text{ mg/g}$) o bien si la cantidad de sangre transfundida supera los 120 cm^3 de hematíes/kg.
 - **Objetivo:** mantener una ferritina $\leq 1.500 \mu\text{g/L}$ y el hierro hepático $\leq 7 \text{ mg/g}$, y si fuera posible la determinación, un $\text{T2}^* \geq 20 \text{ ms}$.

PAUTAS DE TRATAMIENTO QUELANTE

Las pautas de quelación se han ampliado y están actualmente en una situación dinámica conforme tengamos más datos sobre la experiencia clínica a largo plazo.

- Tratamiento quelante **inicial** (en niños muy pequeños, a partir de los dos años). Hay dos opciones:
 - DFO 20 mg/kg/día en perfusión subcutánea, adaptando el número de días de perfusión a los niveles de ferritina.
 - Deferasirox (Exjade®) a dosis de 20 mg/kg/día.

Tabla 1. Fármacos quelantes

	Deferoxamina Desferin®	Deferiprona Ferriprox®	Deferasirox Exjade®
Dosis*	25-50 mg/kg (5 d/s)	75 mg/kg/d	20-30 mg/kg/d
Vía de administración	s.c./i.v. perfusión diaria ≥ 8 h	oral/8 h	oral/24 h
Fe hepático	++	+	++
Fe miocardio	+	++	+
Efectos adversos	■ Infecciones por Yersinia ■ Trastornos de la visión y audición ■ Locales	■ Neutropenia ■ Agranulocitosis ■ Aumento de enzimas hepáticas ■ Náuseas, dolor abdominal, vómitos, diarrea ■ Artralgia	■ Diarrea y alteraciones gastrointestinales ■ Aumento de creatinina en sangre ■ Proteinuria ■ Erupción, prurito ■ Aumento de transaminasas
Experiencia clínica	30-40 años	10 años	5 años

*Dosis correspondientes a un nivel “medio” de transfusión de 2 CH/3-4 s

- Tratamiento quelante (≥10 años): hay tres opciones:
 - DFO 30-50 mg/kg/día en perfusión subcutánea (5-7 día/semana).
 - DFP 75-100 mg/kg/día.
 - Deferasirox 20-30 mg/kg/día.

Si con monoterapia no se logra una adecuada quelación, se recomienda utilizar una pauta combinada y simultánea de DFO + DFP.

- Tratamiento quelante “**intensivo**”: se habla en estos términos cuando la sobrecarga es muy severa o hay complicaciones serias como enfermedad cardíaca. Hay dos opciones:
 - DFO i.v. en perfusión continua 60-100 mg/kg/día (7 días).
 - Tratamiento combinado DFP 80-100 mg/kg/día + DFO en perfusión subcutánea 40-60 mg/kg/día (3-7 días/semana). Esta opción es la recomendada por el ICOC (International Committee on Oral Chelators).

La revisión de las características de estos fármacos y la experiencia clínica se pueden resumir en lo siguiente:

Deferoxamina (DFO)

Ha demostrado en los últimos 30-40 años que es un quelante eficaz y seguro, pero tiene una administración difícilmente soportable. Presenta los siguientes efectos adversos:

- Problemas locales de administración subcutánea (40%).
- Pérdida de audición (18%).
- Trastornos visuales (6%).
- Trastornos de crecimiento (3%).
- Reacciones alérgicas (2%).
- Síntomas gastrointestinales (2%).
- Infecciones graves por *Yersinia enterocolitica* (1%).

Su administración exige de forma anual audiometría y examen oftalmológico. Ante cualquier episodio de fiebre se debe suspender la perfusión de DFO y descartar infección por *Yersinia*.

Deferiprona

Es algo menos eficaz que la DFO a nivel de hierro hepático, pero más eficaz a nivel de hierro cardíaco. Es más cómoda, aunque por su corta vida media y su única presentación comercial obliga a tomar 2-4 comprimidos cada 8 horas. En Europa sólo tiene indicación aprobada en TM mayores de diez años, siendo menor la experiencia en EF⁽⁷⁾. Presenta los siguientes efectos adversos:

- Síntomas gastrointestinales (35%).
- Artralgias (13%).
- Neutropenia (5%), agranulocitosis (0,5%).

Su seguridad implica control de hemograma semanal para valorar cifra de neutrófilos.

Deferasirox

Su experiencia en la clínica práctica está cada día mas consolidada⁽⁸⁾. Está indicado en pacientes ≥ 6 años con TM y en pacientes ≥ 2 años con patologías dependientes de transfusión cuando DFO está contraindicada o no es adecuado usarla.

Es eficaz a nivel de hierro hepático, y estudios preliminares sugieren eficacia a nivel de hierro cardíaco⁽⁹⁾. Su administración es muy cómoda, en una única toma oral diaria, pero su seguridad exige control renal. Los datos publicados con niveles previos de creatinina normal demuestran que en EF el deferasirox es eficaz y tiene un nivel de seguridad manejable, no observándose más crisis agudas o infecciones que con DFO⁽¹⁰⁾. Se desconoce su seguridad en pacientes con creatinina elevada de base.

Los efectos adversos descritos son:

- Aumento de creatinina (33% sobre valor basal) (36%) y proteinuria.
- Trastornos gastrointestinales(26%).
- Rash cutáneo (7%).
- Aumento de transaminasas (2%).

Su administración exige control de creatinina/aclaramiento cada 15 días el primer mes y luego de forma mensual junto a proteinuria y enzimas hepáticas.

El cese y/o reducción de dosis según algoritmo establecido revierten en general a valores basales las alteraciones analíticas renales y/o hepáticas.

Se recomienda audiometría y estudio oftalmológico antes del inicio del tratamiento y posteriormente de forma anual.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Ballas SK.** Iron overload is a determinant of morbidity and mortality in adult patients with sickle cell disease. *Semin Hematol* 2001; 38 (1 Suppl 1): 30-6.
2. **Fung EB, Harmatz P, Milet M, et al.** Morbidity and mortality in chronically transfused subjects with thalassemia and sickle cell disease: A report from the multi-center study of iron overload. *American Journal of Hematology* 2007; 82 (4): 255-65.
3. **Hagar W, Vichinsky E.** Advances in clinical research in sickle cell disease. *British Journal of Haematology* 2008; 141: 346-56.
4. **Hershko CH.** Oral iron chelators: new opportunities and new dilemmas. *Haematologica* 2006; 91 (10): 1307-12.
5. **Anderson LJ, Holden S, Davis B, et al.** Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2001; 22 (23): 2171-9.
6. **Olivieri NF, Brittenham GM.** Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood* 1997; 89: 739-61.
7. **Voskaridou E, Douskou M, Terpos E, et al.** Deferiprone as an oral iron chelator in sickle cell disease. *Ann Hematol* 2005; 84 (7): 434-40.
8. **Piga A, Kebaili K, Galanello R et al.** Cumulative efficacy and safety of 5-year deferasirox (Exjade®) treatment in pediatric patients with thalassemia major: a phase II multicenter prospective trial. *Blood* 2008; 112 (11): Abstract 5413.
9. **Penell D, Porter J, Cappellini MD, et al.** Efficacy and safety of deferasirox (Exjade®) in reducing cardiac iron in patients with β -thalassemia major: Results from the Cardiac Sub-study of the EPIC Trial. *Blood* 2008; 112 (11): Abstract 1318.
10. **Vichinsky E, Onyekwere O, Porter J, et al.** A randomised comparison of deferasirox versus deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell disease. *British Journal of Haematology* 2006; 136: 501-8.

Inducción de la producción de HbF. Hidroxiurea

María Pilar Ricard Andrés

*Servicio de Hematología y Hemoterapia.
Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Madrid)*

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con enfermedad falciforme (EF) tienen baja calidad de vida, similar a los afectados de artritis o de infartos de miocardio. Las formas HbSS son las de mayor gravedad clínica, seguidas de las HbS/ β^0 -talasemia, mientras que las HbSC y HbS/ β^+ -talasemia tienden a un curso clínico más benigno (Tabla 1). El 75% de las hospitalizaciones en la EF son de adultos, representando un serio problema de salud pública y gasto sanitario.

El Nacional Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) americano ha sido el motor de la organización y financiación de programas de investigación en la EF desde el establecimiento del Nacional Sickle Cell Disease Program, tras la aprobación del proyecto en el Congreso de los EE UU en 1972, legislando la realización y finan-

Tabla 1. Incidencia de complicaciones de la EF en EE UU según genotipo

Complicación	Variante genética*			
	HbSS	HbSC	HbS/ β^0 -talasemia	HbS/ β^+ -talasemia
STA (por 100 enfermos/año)	12,8	5,2	9,4	3,9
ACVA (por 100 enfermos/año)	0,6	0,2	0,1	0,1
Crisis de dolor (por pacientes/año)	0,8	0,04	1,0	0,4

Ashley-Koch A, Yang Q, Olney RS. Sickle haemoglobin (HbS) allele and sickle cell disease: a HuGE review. Am J Epidemiol 2000; 151: 839-45.

*HbSS: anemia falciforme; HbSC: enfermedad por hemoglobina SC; HbS: hemoglobina S

ACVA: accidente cerebrovascular agudo; STA: síndrome torácico agudo

ciación de programas de investigación dirigidos a mejorar el cuidado y la calidad de vida de los pacientes con EF. La colaboración del NHLBI con la comunidad científica también ha producido numerosos ensayos clínicos financiados dirigidos al tratamiento de la entidad (**Tabla 2**).

Los estudios epidemiológicos se desarrollaron con el Cooperative Study of Sickle Cell Disease (CSSCD), que comenzó en 1979 en EE UU. Sus investigaciones han identificado factores de riesgo y/o fenotipos vinculados a cursos clínicos benignos y asociados a aumento de la morbilidad y mortalidad temprana, incluyendo casos de los fenotipos falciformes principales (HbSS, HbSC y HbS/β-talasemia) hasta 3.200 pacientes (muestra SS n = 2.100), incluyendo enfermos de áreas rurales y de especial interés (neonatos, gestantes). Representa el mayor estudio epidemiológico prospectivo de cohortes que describe la prevalencia y la incidencia de los principales síndromes asociados a la morbimortalidad en la EF.

La morbilidad y la mortalidad parecen ser función de la cifra de HbF, con dolor, síndrome torácico agudo (STA) y mortalidad general menores en los pacientes que responden a hidroxiurea (HU) con aumento sostenido de HbF. La presencia de dactilitis, anemia grave y leucocitosis ya en los dos primeros años de vida sería predictivo de curso clínico grave de la EF a lo largo de la vida.

El hematíe falciforme desencadena la fisiopatología de la EF por tres mecanismos:

- Pérdida de deformabilidad, causante de obstrucción vascular e isquemia, y factor crítico subyacente en crisis dolorosas, STA y accidente cerebrovascular (ACVA).
- Daño de la membrana, que acorta la vida media del hematíe y causa hemólisis crónica extravascular e intravascular, ésta asociada a disminución de la biodisponibilidad del óxido nítrico, con aumento del tono vascular e hipertensión arterial pulmonar (HTP).
- Los hematíes dañados ofrecen superficies anormales que resultan en un aumento de adherencia y daño del endotelio vascular, proceso que aumenta la vasooclusión aguda y provoca una lesión vascular proliferativa con participación de leucocitos, plaquetas, músculo liso vascular, citocinas, factores de crecimiento y proteínas de la coagulación. Estas lesiones subyacen en ACVA de grandes vasos y posiblemente en la HTP.

El conocimiento de interacciones de adhesión entre hematíes falciformes y endotelio ha sugerido una relación entre la naturaleza inflamatoria de la EF y su afectación microvascular. Los modelos animales han confirmado que el estímulo hipóxico e inflamatorio aumenta estas interacciones entre endotelio, leucocitos y hematíes en las vénulas poscapilares, produciéndose vasooclusión. Ciclos repetidos de isquemia y reperfusión, además de la hemólisis intravascular, causan estrés oxidante con activación de oxidasas vasculares e inflamación caracterizada por la expresión de moléculas de adhesión endoteliales, citocinas inflamatorias y leucocitosis.

El rol fisiopatológico de la hemólisis en la EF se ha infravalorado hasta que trabajos recientes han mostrado la importancia de la disregulación de la homeostasis del

Tabla 2. Ensayos promovidos por el Nacional Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) en la enfermedad falciforme

Ensayo	Tratamiento ensayado	Resultado
PROPS I	Penicilina profiláctica en niños menores Ensayo en fase III	Prevención de la sepsis pneumocócica en niños menores
PROPS II	Penicilina profiláctica en niños mayores Ensayo en fase III	La profilaxis con penicilina puede suspenderse con seguridad a la edad de 5 años
Hydroxyurea Phase II Trial	Hidroxiurea en adultos Ensayo en fase II	Puede administrarse con seguridad hidroxiurea a adultos con HbSS
MSH Trial	Hidroxiurea en adultos Ensayo en fase III	La hidroxiurea redujo en un 50% las tasas de crisis dolorosas, transfusiones sanguíneas, síndrome de tórax agudo y hospitalizaciones
Perioperative Transfusion Trial	Transfusión sanguínea simple para incrementar la Hb hasta 10 g/dL independientemente de la HbSS en comparación con transfusión sanguínea agresiva para reducir la HbS a < 30% en el momento de la cirugía en niños y adultos Ensayo en fase III	Pueden administrarse con seguridad transfusiones sanguíneas simples durante el periodo perioperatorio para incrementar la Hb hasta 10 g/dL
STOP Trial	Transfusiones sanguíneas para la prevención del accidente cerebrovascular en niños Ensayo en fase III	Es posible prevenir un primer accidente cerebrovascular en niños en situación de riesgo mediante transfusiones sanguíneas periódicas para suprimir la HbS a menos del 30%
HUG-KIDS	Hidroxiurea en niños Ensayo en fase II	Puede administrarse hidroxiurea con seguridad a niños de edades comprendidas entre los 5 y los 15 años

Reproducido de: Bonds DR. Three decades of innovation in the management of sickle cell disease: the road to understanding the sickle cell disease phenotype. Blood Rev 2005; 19: 99-1104

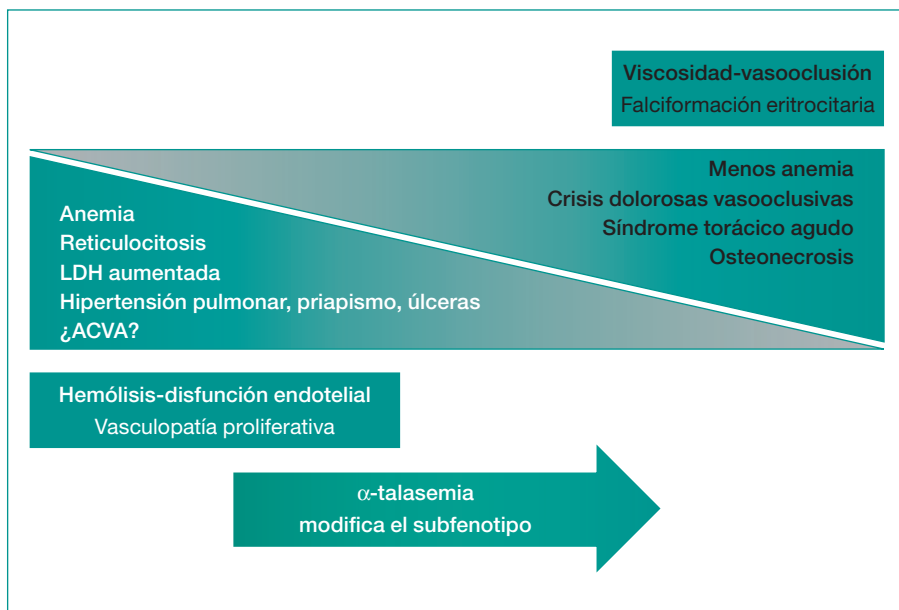


Figura 1. Papel de la hemólisis en el desarrollo de subfenotipos. Reproducido de: Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Deconstructing sickle cell disease: Reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Rev* 2007; 21: 37-47

óxido nítrico. Los modelos actuales de subfenotipos biopatológicos de la EF sostienen que los pacientes menos anémicos tienen más frecuentes complicaciones viscoso-vasooclusivas vinculadas a la polimerización de la HbS, resultando en falciformación y adhesión, con manifestaciones como crisis dolorosas-vasooclusivas, STA y osteonecrosis (**Figura 1**). Otro grupo de complicaciones son las asociadas a hemólisis y disfunción endotelial con vasculopatía proliferativa (con cambios proliferativos en íntima y músculo liso de los vasos) y función vasomotora disregulada, que incluye úlceras en las piernas, priapismo, HTP y posiblemente ACVA no hemorrágico, fenotipo ligado a hemoglobina baja y marcadores de hemólisis elevados (reticulocitos, LDH, hemoglobina libre en plasma y arginasa), produciendo un deterioro de la bio-disponibilidad del óxido nítrico (**Figura 1**).

El espectro de prevalencia y gravedad de estos subfenotipos se solapa; probablemente el nexo sea el reticulocito falciforme, cuyo número aumenta con la hemólisis, portando ligandos promotores de adhesividad e interacciones intracelulares. La HbF tiene escaso efecto protector directo frente a las complicaciones vasculopáticas. Los pacientes con rasgo α -talasémico tienden a menor hemólisis y mayor hemoglobina, con menor prevalencia de síntomas tipo hemólisis-disfunción endotelial en favor de clínica viscoso-vasooclusiva y menor riesgo de mortalidad.

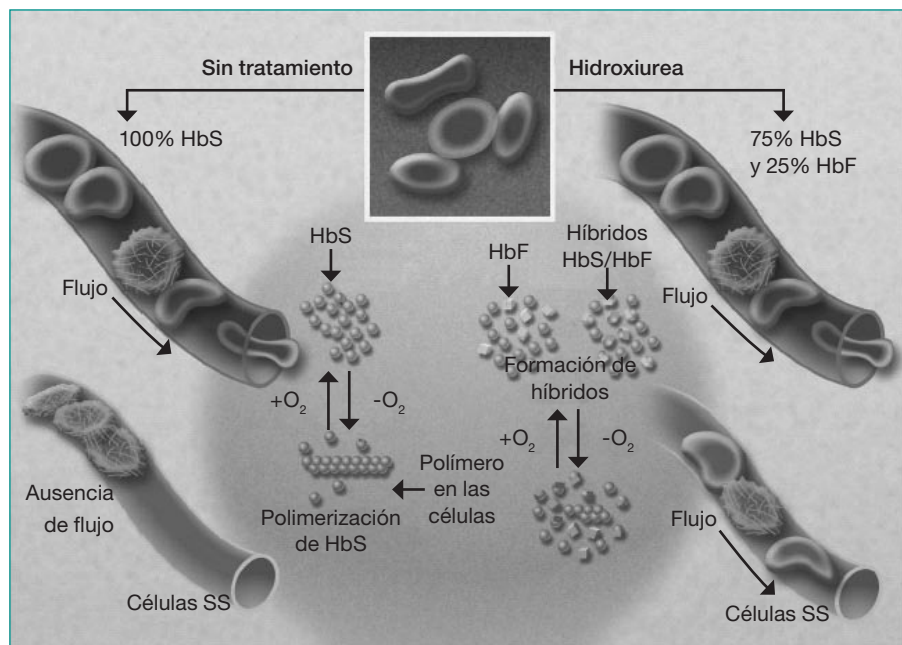


Figura 2. HbF y polimerización *in vitro* de la HbS. Reproducido de: Schechter AN. Hemoglobin research and the origins of molecular medicine. Blood 2008; 112: 3927-38

INDUCCIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE HEMOGLOBINA FETAL (HbF). APLICACIÓN CLÍNICA

La HbF es el factor modificador más potente atenuante de la gravedad clínica de la EF, ya que interfiere con la polimerización patológica de la HbS, correlacionándose la HbF elevada con evoluciones clínicamente benignas. Gran número de observaciones epidemiológicas, clínicas y experimentales coinciden en ello. Una HbF > 20% (como en la doble heterocigocia HbS/persistencia hereditaria HbF y en pacientes de las provincias orientales de Arabia Saudí y de la India) tienen típicamente una EF muy leve y de evolución benigna. El CSSCD ha identificado la HbF como factor pronóstico implicado en diversas complicaciones falciformes (frente a las que resulta protectora), como crisis dolorosas, STA y muerte.

Se ha demostrado que la HbF interfiere con la polimerización *in vitro* de la HbS, suponiendo una menor polimerización de la HbS, porque la bloquea, a la vez que disminuye la concentración de la HbS en la célula (efecto “reparador”, con formación de la hemoglobina híbrida $\alpha 2\beta^S\gamma$, de menor tendencia a polimerizar) (Figura 2).

Estas observaciones son la base de la inducción farmacológica de la producción de HbF como estrategia terapéutica efectiva para aminorar la gravedad de la EF, ya que

los genes γ -globina están presentes en las *stem cell* hematopoyéticas humanas, universal y apropiadamente integrados en el locus β -globina. Su expresión continuada desde la primera infancia puede limitar o incluso prevenir el daño orgánico de la EF.

El aumento de HbF se asocia con mejoría significativa de diversos factores importantes en la fisiopatología de la vasooclusión, incluyendo la adhesión de los hematíes, daño endotelial y activación de la hemostasia. Hipótesis recientes sostienen que para un impacto significativo sobre las complicaciones hemolíticas, los agentes inductores de la producción de la HbF debieran lograr una distribución pancelular del aumento de HbF. Se logra atenuar la EF alcanzando HbF > 20% con una distribución de la HbF en al menos un 75% de los hematíes, habiéndose demostrado que los eritrocitos con más HbF tienen una supervivencia más larga.

Por otra parte, está demostrado que agentes epigenéticos, como la metilación del ADN y la acetilación de histonas, tienen roles importantes en la regulación de la expresión de los genes de globina a lo largo del desarrollo, por lo que otra posibilidad sería el uso de agentes farmacológicos que alterasen la configuración epigenética de los genes γ -globina, que proporcionarían una aproximación terapéutica viable a la inducción de la HbF.

Son diversos los factores asociados con la diferente respuesta a los tratamientos inductores de la producción de HbF, que se relacionan en la [Tabla 3](#).

Es necesario puntualizar que para optimizar la terapia con inductores HbF:

- Se requieren los suplementos hematínicos necesarios para la eritropoyesis, incluso en pacientes con sobrecarga de hierro. Son absolutamente necesarios los suplementos de ácido fólico y de hierro en los sujetos con ferritina < 1.500 ng/mL, ya que los depósitos endógenos parecen no ser fácilmente movilizables para mantener una eritropoyesis activa, al estar depositados en forma no utilizable.
- También es necesario recordar que los pacientes no responden a estos agentes en el plazo de tres o cuatro meses postransfusión, que por inhibir la eritropoyesis impide que los fármacos actúen eficientemente.

En la EF y en los síndromes talasémicos, tres tipos de fármacos han logrado inducir la producción de HbF (y/o hemoglobina total) significativamente en un 50-70% de pacientes:

- Agentes quimioterápicos citotóxicos: 5-azacitidina (5-aza), hidroxiaurea (HU) y decitabina. Su acción se debe a regeneración de precursores eritroides que expresan niveles altos de HbF.
- Agentes eritropoyéticos: formulaciones diversas de eritropoyetina (EPO) recombinante y darbepoetina, cuyo mecanismo de acción es prolongar la supervivencia de los hematíes y estimular la eritropoyesis.
- Derivados de ácidos grasos de cadena corta (DAGCC), que estimulan tanto la expresión de HbF (inducción del promotor del gen γ -globina) como la eritropoyesis, que incluyen isobutiramida, y fenilbutirato sódico, valproato y butirato de arginina; estos tres últimos, además, son inhibidores de la histona deacetilasa (HDAC).

Sería deseable para la terapia a largo plazo limitar desde la infancia la exposición a agentes quimioterápicos, si bien la HU ha sido ampliamente usada en la EF en

Tabla 3. Factores que afectan la respuesta a la terapia inductora de HbF**Factores asociados a respuestas favorables**

- HbF > 2% en la enfermedad falciforme. HbF ≥ 60% en β-talasemia
- Niveles EPO endógena > 130 mU/mL
- Esplenectomía
- Mutaciones β-talasemia, mutaciones Hb Lepore y mutaciones HbE/β-talasemia
- Reserva eritropoyética medular
- Disponibilidad de hierro elevada

Factores asociados a respuestas bajas

- Enfermedad falciforme con HbF < 2%. β-talasemia con HbF < 30%
- Niveles EPO endógena < 80 mU/mL
- Transfusión reciente (3 meses) y supresión de la eritropoyesis
- Variables del metabolismo de los fármacos
- No disponibilidad de hierro, ferropenia funcional

Factores asociados con deterioro de la respuesta

- Disminución fisiológica de los niveles de EPO según aumenta la Hb
- Utilización de hierro disponible
- Supresión eritroide por quimioterapia

Métodos para restaurar la respuesta

- Suplemento de hierro (puede ser necesario i.v.)
- Descansos en la dosificación
- ESA exógenos

pediatría con beneficio significativo. El uso de monoterapia (incluidos los nuevos DAGCC orales) y de terapias combinadas y/o de acciones complementarias haría de la inducción de la HbF una estrategia prometedora para aminorar la anemia, las complicaciones de EF y la dependencia transfusional en gran número de pacientes. A efectos prácticos, se prefiere un fármaco oral a dosis tolerables.

Se ha demostrado que las formulaciones de EPO, fenilbutirato sódico, butirato de arginina y 5-aza pueden aumentar la hemoglobina total en > 2 g/dL cuando se administran durante al menos 3-6 meses. Múltiples ensayos han demostrado claramente la utilidad de las drogas citotóxicas y los DAGCC en la inducción terapéutica de la HbF en los síndromes talasémicos.

5-azacitidina

Ha sido el primer agente valorado en la inducción de la expresión de HbF por silenciamiento epigenético de los genes γ-globina, con la premisa de que en la vida adulta los genes β-globina activamente transcritos están hipometilados y los genes γ-globina

inexpresados están hipermetilados, sucediendo lo contrario en la vida fetal. Experimentalmente se ha logrado inducir muy elevados niveles de HbF en animales y algunos pacientes con EF y β -talasemia, aumentando la hemoglobina total de 1-4 g/dL, con un promedio de 2,5 g/dL. A pesar de estos resultados prometedores, el fármaco nunca se ha testado en ensayos clínicos a gran escala por su potencial carcinógeno.

Hidroxiurea

El desarrollo clínico de la HU como inductor de la producción de HbF en la EF arranca de la controversia sobre este mecanismo de inducción por la 5-aza. La HU es un agente quimioterápico que inhibe la ribonucleótido reductasa (no inhibe la ADN metiltransferasa) en uso durante muchos años en el tratamiento de los síndromes mieloproliferativos, que produjo aumento importante de la HbF en experimentación animal y casos humanos. De administración oral, es relativamente bien tolerada y fácil de usar. Se utilizó por primera vez para el tratamiento de la EF en 1984. En el estudio multicéntrico MSH (Tabla 2) se ha constatado que en adultos con EF moderada y grave produce una marcada disminución, casi a la mitad, de la frecuencia de crisis dolorosas y STA, de la necesidad transfusional y hospitalizaciones; y tras nueve años de seguimiento, los pacientes tratados han mostrado mejor supervivencia. Se ha reunido una gruesa experiencia clínica en el tratamiento de la EF en los últimos 25 años.

El mecanismo por el cual la HU aumenta la HbF no está totalmente aclarado. Diversos elementos genéticos modulan la respuesta HbF a la HU. De la variación HbF, aproximadamente un 40% se debe al locus productor de células F ligado al cromosoma X, y sólo un 14% es atribuible al haplotipo del *cluster* β S. Se ha relacionado un determinado locus 6q con la respuesta a HU.

El efecto primario citotóxico de la HU se basa en su capacidad de inhibir la ribonucleótido reductasa uniéndole dos moléculas de hierro e inactivando un radical tirosil crítico, por lo que altera la síntesis del ADN en las células de rápida división. Este efecto citotóxico de la HU reduce la producción de hematíes ricos en HbS producidos por los precursores de rápida división, y favorece la producción de hematíes con alto contenido de HbF o células F producidos por progenitores de división menos rápida. Eliminando células en ciclo, la HU cambia la cinética de la proliferación eritroide, forzando la producción de más células F (Figura 3).

Otro efecto potencialmente importante es que el metabolismo de la HU resulta en la producción de óxido nítrico. El óxido nítrico estimula la guanilato ciclasa soluble (enzima que contiene hierro hemínico) en una reacción que resulta en la producción de HbF, como han mostrado observaciones *in vitro*. *In vivo* se ha demostrado que la HU genera óxido nítrico, que da lugar a la activación de la señal óxido nítrico/GMPc con sobrerregulación de la expresión γ -globina en los pacientes EF. La producción de óxido nítrico compensaría la pérdida de óxido nítrico endógeno por hemólisis intravascular.

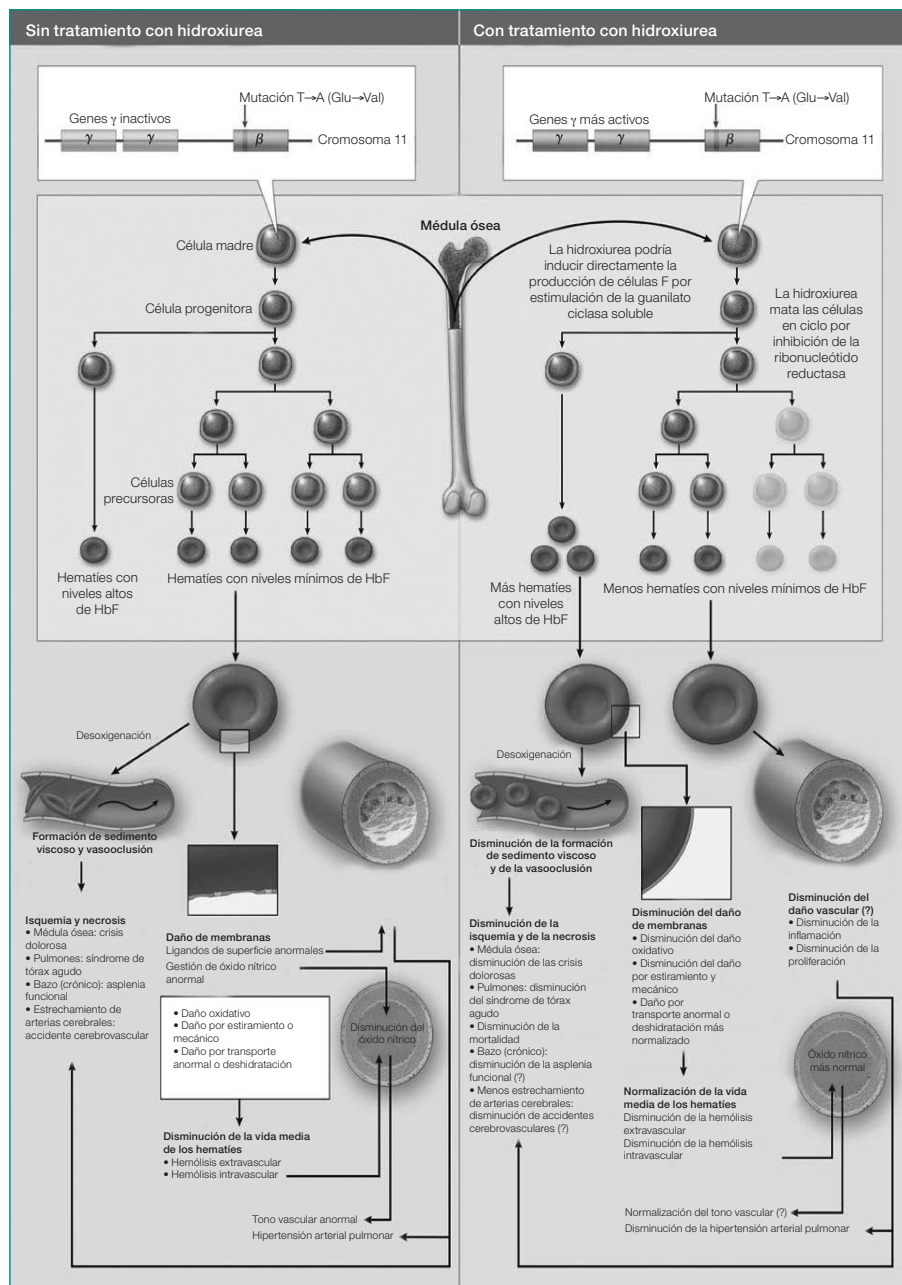


Figura 3. Platt OS: Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia. NEJM 2008; 358: 1362-9

No está totalmente claro cuánto beneficio clínico de la HU se debe a su efecto sobre los niveles de HbF comparado con sus demás efectos beneficiosos, independientes de HbF, como:

- Disminución de la adhesión de los hematíes falciformes al endotelio.
- Disminución de la expresión de VCAM-1 soluble y de otras moléculas de adhesión.
- Disminución de neutrófilos, monocitos y reticulocitos: por su actividad mielosupresora, la HU reduce la cifra de leucocitos y probablemente el número de leucocitos adherentes reclutados en la pared de las vénulas. La reducción de la cifra de leucocitos se correlaciona con el beneficio clínico de la HU. La reducción de los reticulocitos de estrés reporta beneficio terapéutico, ya que sus ligandos adhesivos pueden iniciar complicaciones vasooclusivas.
- Efectos sobre la membrana eritroide, deformabilidad y transporte de cationes.
- Efectos sobre la reactividad vascular y generación de óxido nítrico.

La HbF elevada tiene el efecto de reducir ciertos fenotipos falciformes, como la osteonecrosis, STA y crisis dolorosas, pero no se ha mostrado protectora frente a HTP, ACVA o priapismo. Los principales beneficios clínicos de la HbF son sobre el fenotipo viscoso-vasooclusivo, cuyas manifestaciones reduce, potencialmente por el efecto antifalciformación de la HbF. La HbF tiene escaso efecto protector directo sobre las complicaciones vasculopáticas. Además, la distribución heterocelular de la HbF inducida por la HU no reduciría la hemólisis lo suficiente como para corregir las complicaciones ligadas a hemólisis-disfunción endotelial. Para un impacto significativo sobre las complicaciones hemolíticas, los agentes inductores de la producción de la HbF debieran lograr una distribución pancelular del aumento de HbF.

En el estudio clásico de referencia, Charache *et al.* demostraron la eficacia de la HU en reducir la morbilidad en adultos con EF, siendo la diferencia del número medio de crisis dolorosas significativamente menor en el grupo tratado con HU respecto del grupo control (4,5 vs. 2,5 crisis/año), y significativamente menor la frecuencia de transfusión y STA, pero sin repercusión sobre la frecuencia de ACVA ni sobre la mortalidad. Este estudio se cerró antes de lo proyectado porque claramente mostró que la HU reducía el número y la gravedad de las crisis dolorosas en los pacientes con EF tratados con HU vs. placebo. Además, un seguimiento de 9 años en 233 pacientes mostró reducción de la mortalidad del 40% en los pacientes tratados con HU.

Ante la evidencia de que la HU reduce los efectos lesivos de la EF y mejora algunos aspectos de la calidad de vida de los pacientes, la Food and Drug Administration (FDA) americana en 1998 aprobó la HU para la prevención de las crisis dolorosas en adultos con EF. Recientemente se ha celebrado una Conferencia de Consenso del NIH americano sobre el estado actual del tratamiento con HU de la EF (Brawley *et al.*), con el propósito de exponer objetivamente cuanto se conoce respecto del tratamiento con HU de la EF, así como las cuestiones aún por resolver. El uso de HU en la EF sólo está aprobado por la FDA para adultos, y es el único tratamiento modificador de la fisiopatología de la EF.

Tabla 4. Resultados de estudios en adultos con enfermedad falciforme tratados con hidroxiurea

Resultado	Efecto
Marcadores hemoperiféricos	
■ Hemoglobina	■ Aumento (alto grado de evidencia)
■ % HbF	■ Aumento (alto grado de evidencia)
■ Volumen corpuscular medio	■ Aumento (alto grado de evidencia)
■ Recuento de leucocitos	■ Aumento (alto grado de evidencia)
Resultados clínicos	
■ Crisis dolorosas	■ Disminución (alto grado de evidencia)
■ Hospitalizaciones	■ Disminución (alto grado de evidencia)
■ Transfusión	■ Disminución (alto grado de evidencia)
■ Síndrome torácico agudo	■ Disminución (alto grado de evidencia)
■ Priapismo	■ No evaluado
■ Accidente cerebrovascular	■ No evaluado
■ Úlceras en piernas	■ No significativamente diferente
■ Sepsis	■ No evaluado
Prevención del daño orgánico	
■ Bazo	■ No evaluado
■ Riñón	■ No evaluado
■ Cerebro (flujo sanguíneo)	■ En evaluación
Mortalidad	
Disminución (bajo grado de evidencia)	
Brawley OW, Llewellyn JC, Edwards LR, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: Hydroxyurea treatment for sickle cell disease. Ann Intern Med 2008; 148: 932-8	

La evidencia es fuerte en adultos, pero más limitada en niños (Tablas 4 y 5). Existen estudios que han mostrado eficacia clínica y seguridad a corto plazo del uso de HU en niños con EF, pero no se han realizado estudios aleatorios a gran escala en la población infantil, y la evidencia disponible (una única serie prospectiva de tratamiento, muestra pequeña y seguimiento corto) muestra mejora de las variables hemoperiféricas, reducción de la hospitalización y no interfiere –incluso mejora– el crecimiento y el desarrollo de los niños con EF. La terapia con HU en niños tiene en líneas generales el mismo efecto que en adultos en los eventos agudos y, además, puede prevenir la disfunción esplénica, daño arterial cerebral y ACVA secundario.

La conferencia de consenso NIH reconoce que en el caso de los niños resulta difícil extraer conclusiones definitivas sobre el efecto de la HU en la mortalidad. Estudios actualmente en curso quizá ofrezcan más información sobre los beneficios de la HU en la prevención del daño orgánico de la EF, historia de ACVA y sobrecarga de

Tabla 5. Resultados de estudios en niños escolares preadolescentes con enfermedad falciforme tratados con hidroxiurea

Resultado	Efecto
Marcadores hemoperiféricos	
■ Hemoglobina	■ No significativamente diferente
■ % HbF	■ Aumento (alto grado de evidencia)
■ Volumen corpuscular medio	■ Aumento (alto grado de evidencia)
■ Recuento de leucocitos	■ Disminución (alto grado de evidencia)
Resultados clínicos	
■ Crisis dolorosas	■ Disminución (grado medio de evidencia)
■ Hospitalizaciones	■ Disminución (alto grado de evidencia)
■ Transfusión	■ Datos insuficientes
■ Síndrome torácico agudo	■ Datos insuficientes
■ Priapismo	■ No evaluado
■ Accidente cerebrovascular	■ Disminución (bajo grado de evidencia)
■ Úlceras en piernas	■ No evaluado
■ Sepsis	■ No evaluado
Prevención del daño orgánico	
■ Bazo	■ En evaluación
■ Riñón	■ En evaluación
■ Cerebro (flujo sanguíneo)	■ En evaluación
Mortalidad	
Datos insuficientes	
Brawley OW, Llewellyn JC, Edwards LR, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: Hydroxyurea treatment for sickle cell disease. Ann Intern Med 2008; 148: 932-8	

hierro. La evidencia es fuerte en cuanto a la mejoría de las variables hemoperiféricas y reducción de la hospitalización, y moderada en la disminución de la incidencia de crisis dolorosas, apoyando su uso.

La conferencia de consenso NIH reconoce que en el caso de los niños resulta difícil extraer conclusiones definitivas sobre el efecto de la HU en la mortalidad. Estudios actualmente en curso quizá ofrezcan más información sobre los beneficios de la HU en la prevención del daño orgánico de la EF, historia de ACVA y sobrecarga de hierro. La evidencia es fuerte en cuanto a la mejoría de las variables hemoperiféricas y reducción de la hospitalización, y moderada en la disminución de la incidencia de crisis dolorosas, apoyando su uso.

Respecto de los niños pequeños y preadolescentes, existen en curso ensayos clínicos prospectivos y estudios observacionales ante la ausencia de ensayos clínicos bien diseñados de la eficacia del tratamiento con HU en este grupo de edad. Los *end points* de

estos estudios incluyen la prevención del daño orgánico renal y esplénico y la mejoría de los marcadores hemoperiféricos predictiva de evolución clínica a largo plazo.

La HU, con buena absorción por vía oral, aumenta la hemoglobina total de 0,6 a 1,5 g/dL sobre la basal en EF y síndromes talasémicos. Se ha observado que la HbF aumenta rápidamente, aunque con un plazo de seis semanas para la respuesta de la hemoglobina total, que posteriormente desciende, sugiriendo inhibición celular. Muchos ensayos clínicos han demostrado los beneficios de la HU como inductor de la HbF, con mejores respuestas en niños que en adultos, y reducción de las complicaciones clínicas y de la mortalidad. En estudios en más de 100 niños que toleraron dosis máximas del fármaco durante varios años, se logró aumento sostenido de la HbF en cerca del 20%. Como factores asociados a mejores respuestas de HbF se describen la capacidad de tolerar los efectos supresores de la HU (relacionada con la reserva medular), HbF basal más alta, reticulocitos, hemoglobina total, cifra de leucocitos y supresión del crecimiento de colonias eritroides de sangre periférica tras recibir HU. Desafortunadamente no es posible predecir qué pacientes responderán a HU.

La HU está indicada en el tratamiento de adultos con EF moderada-severa, típicamente aquellos con tres o más crisis dolorosas y/o STA en el año previo. Los expertos recomiendan:

- Iniciarla sólo en pacientes con cifras hemoperiféricas consideradas aceptables (neutrófilos > 2.500/mm³, plaquetas > 95.000/mm³, Hb 4,5-5,3 g/dL, reticulocitos > 95.000/mm³).
- No administrar HU durante la gestación o la lactancia.
- Tanto varones como mujeres en tratamiento deben utilizar anticoncepción, dado que se considera agente teratógeno.
- Tratar a niños siguiendo la misma pauta que para los adultos, aunque preferiblemente incluirlos en los diversos ensayos clínicos en curso.

Alternativas a la HU que reduzcan la morbilidad son el trasplante de progenitores hematopoyéticos y la terapia transfusional a largo plazo, que pueden ser tratamientos de primera línea apropiados para pacientes seleccionados, incluyendo aquellos sin respuesta a HU.

La HU se administra diariamente en dosis única, y los pacientes pueden realizar tratamiento con ella indefinidamente, salvo que ocurran efectos adversos. Antes de comenzar el tratamiento, es importante evaluar el recuento celular sanguíneo y establecer la HbF basal, función hepática y renal. La disfunción renal no contraindica el tratamiento con HU, pero requiere ajuste de dosis. Una vez comenzado el tratamiento, se recomienda monitorizar las cifras hemoperiféricas cada dos semanas, con el objetivo de administrar la dosis más alta que mantenga las cifras hemoperiféricas en un rango seguro:

- Dosis media inicial de 15 mg/kg/día.
- Aumentos de 5 mg/kg cada doce semanas, a no ser que se produjese mielosupresión (definida como neutrófilos < 2.000/ μ L, Hb < 4,5 g/dL, reticulocitos < 80.000/ μ L o plaquetas < 80.000/ μ L). Continuar en ciclos de doce semanas hasta una dosis

máxima de 35 mg/kg. La dosis media máxima tolerada fue 21,3 mg/kg/día, siete días/semana.

- En caso de mielosupresión, el tratamiento se interrumpe hasta la recuperación hematológica, que en general se produce en dos semanas.
- Si recuperación hematológica, reiniciar la administración de HU a dosis 2,5 mg/kg menor que la dosis asociada a la mielosupresión, iniciando un nuevo ciclo de doce semanas.
- Todos los pacientes deben recibir 1 mg/día de ácido fólico.

Con esta estrategia, en menos de seis meses los pacientes se estabilizan en su dosis máxima tolerada, y con el tiempo el seguimiento puede ser más flexible. Una vez que la dosis máxima tolerada resulta en una situación hemoperiférica estable, la monitorización puede ser mensual durante cuatro meses, posteriormente trimestral durante un año, para terminar en cada 3-6 meses en años subsiguientes. Durante los primeros cuatro meses se debe evaluar mensualmente la función hepática y renal ante la posibilidad de reacciones idiosincrásicas a la HU. La cifra de HbF debe controlarse cada 3-4 meses para valorar la eficacia del tratamiento.

Éste es el protocolo de la Guía NIH de manejo de la EF, donde se especifica que el tratamiento estaría indicado en pacientes con episodios dolorosos frecuentes (tres o más en el año previo), historia de STA y otros episodios vasooclusivos, o anemia grave sintomática. Incluso antes de establecerse la dosis máxima tolerada, aumenta el número de células F y comienzan a notarse los efectos clínicos del tratamiento. A los seis meses, la HbF es típicamente el doble de la basal, la hemoglobina total aumenta 1 g/dL y se reducen las cifras de reticulocitos, LDH y bilirrubina. Los pacientes respondedores tienen una considerable reducción de la hemólisis, con un cambio en la supervivencia eritroide desde el 34% del valor normal antes del tratamiento hasta un 80% del valor normal durante el tratamiento.

Los efectos adversos del tratamiento con HU se consideran a corto plazo a aquellos que se producen en los seis primeros meses de iniciado el tratamiento, y a largo plazo a los problemas crónicos o producidos tras los primeros seis meses de tratamiento, éstos en general permanentes e irreversibles, pero aún no probados (Tabla 6). El desarrollo de úlceras en las piernas, comunes en los adultos falciformes, no parece estar afectado por el tratamiento con HU. Los niños de 5-15 años afectados de EF tratados con HU muestran un crecimiento similar a los no tratados con HU. El riesgo de cáncer no parece diferir entre los afectados de EF que reciben HU y los que no. La Conferencia de Consenso NIH 2008 concluye que dada la historia natural de la EF, con frecuentes y graves crisis dolorosas y daño orgánico irreversible (ojos, cerebro, corazón, pulmones, riñones, hígado, huesos y bazo), los riesgos de la HU son aceptables comparados con la EF evolucionando sin tratamiento.

El Centro para la Evaluación de Riesgos para la Reproducción Humana ha elaborado recientemente un informe de la toxicidad reproductiva de la HU, que puede aumentar el riesgo de anomalías fetales si se administrase a gestantes, con potenciales efectos adversos sobre la espermatogénesis, por lo que el consejo reproductivo es esencial.

Tabla 6. Efectos colaterales del tratamiento con hidroxiurea en pacientes con enfermedad falciforme

Efecto colateral	Comentario
A corto plazo	
■ Leucopenia, trombocitopenia, anemia	■ Frecuente, esperable y dosis-dependiente. ■ Típicamente puede anticiparse y prevenirse suspendiendo temporalmente la HU o disminuyendo su dosis ■ Habitualmente se resuelve en el plazo de 1-2 semanas
■ Náusea (habitualmente leve)* ■ Rash cutáneo ■ Neumonitis	Infrecuente
Disminución del recuento de espermatozoides o anomalías en los espermatozoides, temporales*	No adecuadamente evaluado
A largo plazo	
■ Riesgo aumentado de cancer de piel superficial* ■ Hiperpigmentación de piel y uñas	Infrecuente
Disminución permanente del recuento de espermatozoides*	No adecuadamente evaluado
Reproductivo*	
	■ El tratamiento con HU durante el embarazo puede en teoría aumentar el riesgo de pérdida de la gestación, defectos connatales y crecimiento intrauterino o posnatal retardado ■ Las parejas sexualmente activas deben evitar el embarazo si alguno de ellos está en tratamiento con HU
*La evidencia es insuficiente o baja sobre si este efecto colateral está asociado con HU. Brawley OW, Llewellyn JC, Edwards LR, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: Hydroxyurea treatment for sickle cell disease. Ann Intern Med 2008; 148: 932-8	

El cuidado de los pacientes con EF debe ser longitudinal a lo largo de toda su vida. El sufrimiento es tremendo para muchos pacientes afectados, con dolor asociado a la EF muchos días de su vida, y no recurren a los servicios sanitarios hasta que los síntomas son fulminantes, acudiendo principalmente a los servicios de urgencias y corta estan-

cia para el control del dolor. Por ello, las publicaciones apoyan el manejo conjunto con atención primaria incluso en los pacientes en tratamiento con HU, destacando el rol del médico de atención primaria familiarizado con los efectos secundarios de la medicación y capaz de llevar a cabo un seguimiento estrecho del paciente falciforme.

La Conferencia de Consenso NIH 2008 destaca la efectividad de la terapia con HU, como el efecto terapéutico de la intervención en pacientes en su medio real. La eficacia de la HU en el tratamiento de los adultos EF está establecida, pero los datos de efectividad son limitados, aunque parece que sería muy efectiva. Se desconoce el número real de pacientes falciformes en tratamiento con HU. No todos los pacientes tratados con HU tienen una respuesta clínicamente significativa o sostenida. Aunque muchos factores pueden hacer fracasar el tratamiento, es común la mala adherencia al mismo y debe investigarse siempre, ya que el hecho de que la respuesta clínica requiera a menudo 3-6 meses de tratamiento disminuye la adherencia, que afecta sustancialmente a esta efectividad. Otras razones podrían ser una reserva medular disminuida que impide alcanzar una dosis óptima, además de factores genéticos. Muchos médicos prefieren usar la HU con la dosis que clínicamente funciona o que por posología resulta más fácil de prescribir, según las formulaciones comerciales disponibles en las oficinas de farmacia, y de complimentar por el paciente, aunque no se ciña estrictamente a este protocolo descrito, permitiendo el tratamiento en muchos casos a pesar de que muchos enfermos no realizan un seguimiento médico continuado por diversos motivos.

A pesar de la eficacia de la HU, un 70% de los pacientes que se beneficiarían de ella no reciben el fármaco, cuando los estudios observacionales tanto en adultos como en niños apoyan el uso de HU para reducir complicaciones de la EF (dolor, hospitalizaciones, transfusión y STA) y la mortalidad. Estas razones no están claras; precisamente algunos de los enfermos más graves fueron excluidos de estudios previos (gestación, adicción a drogas, infección por VIH, ACVA en los seis últimos años, terapia prolongada con opioides). Posiblemente el recelo de pacientes y médicos sobre la efectividad de la HU en la EF y efectos adversos sea un factor fundamental, así como la falta de profesionales expertos en el tratamiento de pacientes afectos de EF, pero se reconocen una serie de obstáculos inherentes a los sistemas sanitarios, como falta de financiación, aislamiento geográfico, falta de coordinación, problemas en la transición de los cuidados pediátricos a adultos, inadecuado apoyo para el cuidado de los pacientes, lento desarrollo y promoción del tratamiento con HU por falta de interés comercial, ausencia o escasa influencia de las asociaciones grupales de la EF, barreras culturales y lingüísticas para el cuidado adecuado. Las soluciones requerirían promover modelos de cuidado multidisciplinar con participación de educadores sanitarios, trabajadores sociales, médicos y enfermeros, para mejorar el estado físico y salud mental de los pacientes, así como las estructuras financieras para dicho cuidado, utilizar materiales escritos y visuales cultural y lingüísticamente adecuados, y formación de los profesionales sanitarios para adquirir y mantener la competencia en el cuidado de los pacientes con EF.

La Conferencia de Consenso NIH 2008 apoya el tratamiento con HU en la EF, pero reconoce que se requiere investigación para mejorar la aplicación de esta medida, con desarrollo de sistemas de vigilancia con registros (que contengan datos demográficos, de laboratorio, clínicos, de tratamiento y evolución) y estudios de eficacia adicionales (determinar dosificación óptima, identificar los factores que predicen respuesta clínica y no respuesta a HU, cuándo comenzar el tratamiento con HU y hasta cuándo mantenerla) que determinarán qué pacientes se beneficiarán del tratamiento con HU, así como estudios adicionales sobre su seguridad, efectividad clínica y coste-efectividad.

La EPO tiene un efecto aditivo a la HU en pacientes con niveles bajos de EPO endógena, que se considera factor pronóstico para establecer planes terapéuticos y monitorizar respuestas a los inductores de la HbF.

La HU parece ser tan efectiva en pacientes con HbS/ β -talasemia como en aquellos con HbSS, llegando a alcanzar una HbF de 23% tras ocho meses de tratamiento. En EE UU la mayoría de los pacientes con HbS/ β^+ -talasemia tienen una HbA del 20-30% y, por tanto, menor gravedad clínica que la HbSS, de forma que la mayoría no presentan síntomas que precisen tratamiento con HU.

Cuando los pacientes HbSC reciben tratamiento con HU se produce un aumento del VCM con caída del CHCM, del porcentaje de células hiperdensas y de la reticulocitosis.

Decitabina

La reciente introducción de la decitabina (5-aza-2-deoxicitidina) como nuevo análogo de la 5-aza que no se incorpora al ARN ha renovado el interés en la terapia hipometilante del ADN para la inducción de la producción de HbF en la EF, donde el fármaco logra aumento significativo de la síntesis de γ -globina, de los niveles de HbF y de los hematíes ricos en HbF (células F), con la particularidad de que este aumento de HbF se produce en el 100% de los pacientes EF tratados, incluso en los no respondedores a HU. Este fármaco logra aumento HbF a un promedio de 12-14%, con adicional reducción de la adhesividad eritroide en pacientes falciformes adultos refractarios a HU. Pero se requieren estudios más extensos que confirmen la eficacia y seguridad de la decitabina en la EF. Además, es de administración parenteral y por su perfil de toxicidad no se ha evaluado en ensayos pediátricos.

Derivados de ácidos grasos de cadena corta

Los potenciales efectos adversos de quimioterápicos como 5-aza y HU han estimulado la búsqueda de otros inductores de la producción de HbF seguros y eficaces, como los derivados de ácidos grasos de cadena corta (DAGCC).

El butirato es un DAGCC que inhibe HDAC y ciclinas D, D1 y E, que ha demostrado estimular la expresión de los genes de globina embrionarios o fetales en

experimentación animal. Aumenta la hemoglobina total alrededor de 2 g/dL en el 50% de los pacientes no transfundidos. La isobutiramida es DAGCC sin actividad HDAC. Cuando se administra butirato de arginina de forma intermitente (cuatro días cada cuatro semanas) a pacientes EF durante al menos tres meses, se logra inducción mantenida de la producción de HbF en la mayoría de los casos, con un aumento de la hemoglobina total de 1-5 g/dL, con un promedio de 2,1 g/dL, habiendo mantenido pacientes independientes de transfusión durante años.

Determinados DAGCC ofrecen un potencial inductor de la producción HbF multifactorial, mejorando la proliferación y supervivencia eritroide. *In vitro* y en modelos animales estimulan la expresión génica de la globina fetal, activando el promotor del gen de la γ -globina.

Pero resulta inconveniente la dificultad de administración del fármaco a través de catéteres centrales, de forma que es improbable que se valore el potencial del butirato y otros inhibidores de la HDAC hasta que no se disponga de preparados orales con la misma eficacia. La primera generación de DAGCC, como butirato de arginina y fenilbutirato sódico, se metabolizan rápidamente y requieren de infusión i.v. o voluminosas posologías orales; sin embargo, los DAGCC de nueva generación mantienen niveles plasmáticos durante horas y admiten dosificaciones similares a la HU, con la ventaja adicional de tener dos acciones terapéuticas como estimulación de la globina fetal y de la eritropoyesis y supervivencia eritroide. Actualmente, su uso continúa siendo experimental.

Es necesario recordar que, para una respuesta hematológica satisfactoria con inducción HbF, la terapia debe mantenerse un tiempo suficiente, y que los pacientes a menudo desarrollan ferropenia funcional incluso en presencia de sobrecarga de hierro, y no son pérdidas de respuesta al fármaco.

Agentes eritropoyéticos

La EPO aumenta la hemoglobina total en 1-2 g/dL sobre la basal en 6-8 semanas de tratamiento en individuos con supervivencia normal de la serie roja. Las diversas formulaciones, en diferentes dosis y pautas terapéuticas, han logrado aumentos de hemoglobina total de 1-3 g/dL en pacientes con talasemia intermedia (mejores respuestas en niños), disminuyendo la necesidad transfusional en pacientes con talasemia mayor. También resulta útil en los pacientes de más edad, en los que los niveles de EPO endógena van declinando.

Terapias combinadas

La infancia puede ser el momento idóneo para introducirlas, sobre todo con agentes no mutagénicos, mientras la reserva eritropoyética medular está conservada y antes de que se produzca daño orgánico. Se trataría de utilizar agentes con efectos aditivos o sinérgicos en combinación, como la EPO y la HU o algún DAGCC, que ofrecerían

Tabla 7. Fármacos con efecto aditivo probable en β -talasemias

Problema	Grupo terapéutico
Talasemia intermedia/mayor HbF > 60% y EPO > 160 mU/mL Total Hb $\geq$ 6 g/dL	■ Derivados de ácidos grasos de cadena corta (SCFAD) estimulantes de la globina fetal ■ Hidroxiurea en algunos
Talasemia intermedia HbF < 30% y EPO < 100 mU/mL Total Hb > 5 g/dL	■ SCFAD eritropoyéticos ■ SCFAD estimulantes del gen β-globina y agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESA)
Talasemia mayor Total Hb < 5 g/dL	■ Agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESA) + segundo agente ■ Estimulantes del gen γ-globina — SCFAD ■ Decitabina/5-azacitidina — SCFAD
Perrine SP. Fetal globin stimulant therapies in the beta-hemoglobinopathies: principles and current potential. <i>Pediatric Annals</i> 2008; 37: 339-46	

mejor respuesta terapéutica potencial que la HU sola. En modelos animales, el uso combinado de butirato y 5-aza triplica la expresión de la globina fetal por encima de los niveles significativos de cada agente por separado. Los agentes eritropoyéticos han mostrado actividad aditiva a la HU en la inducción HbF en la EF, y con el butirato en pacientes talasémicos con niveles bajos de EPO endógena. Estos hallazgos sugieren que combinaciones de fármacos con mecanismos de acción diferentes y complementarios en la inducción de la expresión de la globina fetal producen niveles de HbF significativamente más elevados que por separado. La [Tabla 7](#) muestra lo comentado en relación a la β -talasemia.

BIBLIOGRAFÍA

- Ashley-Koch A, Yang Q, Olney RS. Sickie haemoglobin (HbS) allele and sickle cell disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 839-45.
- Bonds DR. Three decades of innovation in the management of sickle cell disease: the road to understanding the sickle cell disease phenotype. *Blood Rev* 2005; 19: 99-110.
- Brawley OW, Llewellyn JC, Edwards LR, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: hydroxyurea treatment for sickle cell disease. *Ann Intern Med* 2008; 148: 932-8.
- Charache S, Terrin ML, Moore RD, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *NEJM* 1995; 332: 1317-22.
- Frenette PS, Atweh GF. Sickle cell disease: old discoveries, new concepts, and future promises. *J Clin Invest* 2007; 117: 850-8.

- Hebbel RP.** Pathobiology of sickle cell disease. En: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P (eds.). Hematology. Basic principles and practice. 4.^a edición. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005; 36: 591-604.
- Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH.** Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. Blood Rev 2007; 21: 37-47.
- Metha SR, Afenyi-Annan A, Byrns PJ, Lottenberg R.** Opportunities to improve outcomes in sickle cell disease. Am Fam Physician 2006; 74: 303.
- Perrine SP.** Fetal globin stimulant therapies in the beta-hemoglobinopathies: principles and current potential. Pediatric Annals 2008; 37: 339-46.
- Platt OS.** Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia. NEJM 2008; 358: 1362-9.
- Sauntharajah Y, Vichinski EP, Embury SH.** Sickle cell disease. En: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P (eds.). Hematology. Basic principles and practice. 4.^a edición. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005; 37: 605-44.
- Steinberg MH.** Management of sickle cell disease. NEJM 1999; 340 (13): 1021-30.
- Steinberg MH.** Predicting clinical severity in sickle cell anemia. Br J Haematol 2005; 129: 465-81.
- Steinberg MH.** Pathophysiologically based drug treatment of sickle cell disease. Trends in Pharmacological Sciences 2006; 27: 204-10.

Trasplante de progenitores hematopoyéticos

Cristina Díaz de Heredia

*Servicio de Hematología y Oncología Pediátricas.
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona*

El único tratamiento curativo de la enfermedad drepanocítica o falciforme (EF) es el trasplante de médula ósea (TMO). La decisión de realizar el procedimiento viene dada, fundamentalmente, por la edad del paciente, su estado clínico y la disponibilidad de un hermano HLA compatible. Aunque los resultados globales del TMO de hermano idéntico son satisfactorios, el procedimiento comporta un riesgo de morbi-mortalidad, siendo el fallo de injerto y la enfermedad de injerto contra huésped las complicaciones principales. La toxicidad del procedimiento en pacientes con formas avanzadas de la enfermedad puede ser muy grave. Aun así, la variabilidad e impredecibilidad del curso clínico hacen difícil establecer la decisión y el momento óptimo para el trasplante.

ESTADO ACTUAL DE LOS RESULTADOS DE LOS DIFERENTES TIPOS DE TRASPLANTE

Trasplante de médula ósea de hermano idéntico

Existen importantes cuatro series publicadas: la serie belga, un estudio multicéntrico (norteamericano e inglés), datos del CIBMTR y la serie francesa, de resultados muy similares. En todas ellas, la supervivencia global (SG) está entre el 93 y 97%, y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) entre el 84 y 86%. Los principales resultados de los trasplantes alogénicos de hermano HLA idéntico se resumen en la [Tabla 1](#).

Los mejores resultados se obtienen en los pacientes trasplantados en fases muy precoces de la enfermedad, cuando los pacientes están asintomáticos. La serie belga demostró que la SG de los pacientes trasplantados con enfermedad asintomática era superior a la de los pacientes trasplantados con formas graves (100% vs. 88%). Lo mismo sucedió con la SLE (93% vs. 83%).

Los principales complicaciones postrasplante en todas las series fueron el fallo de injerto (alrededor del 10%), la enfermedad injerto contra huésped (EICH) (entre el 10 y el 20%) y las complicaciones neurológicas. La utilización de globulina antitrombocítica (ATG) en el régimen de acondicionamiento disminuye la probabilidad de

Tabla 1. Resultados del TMO de hermano HLA idéntico con regímenes mieloablativos

	n	Acondicio- namiento	SG %	SLE %	Fallo injerto %	EICH agudo %	EICH crónico %	n.º muertes/ causas
Vermeylen, 1998	50	BU+CF ± ILT o ATG	93	85	10	20	20	2 (EICH, muerte súbita)
Walters, 2000	59	BU+CF ± ATG o alemtuzumab	94	84	10	15	12	3 (2 EICH, HIC)
Panepinto, 2007	67	BU+CF (94%) Otros 6%	97	85	13	10	22	3 (HIC, fallo multiorgánico, desconocida)
Bernaudin, 2007	87	BU+CF ± ATG	93	86	7	20	13	6 (4 EICH, sepsis, HIC)

ATG: globulina antitumoral; BU: busulfan; CF: ciclofosfamida; HIC: hemorragia intracanal; ILT: irradiación linfode total

rechazo. Las principales complicaciones neurológicas fueron las convulsiones y la hemorragia intracanal. Esta última fue más frecuente en los pacientes con antecedentes de infarto cerebral; en cambio, las convulsiones se presentaron en pacientes con y sin antecedentes de síntomas neurológicos previos al trasplante.

La primera causa de muerte en todas las series fue la EICH, y la segunda la hemorragia intracanal.

El seguimiento a largo plazo de estos pacientes ha demostrado una estabilización e incluso mejoría de la función pulmonar, neurológica, esplénica y del crecimiento. El problema más frecuente a largo plazo es la disfunción gonadal en las niñas.

Trasplante de sangre de cordón umbilical

Recientemente se ha demostrado que el trasplante de sangre de cordón umbilical (TSCU) de hermano HLA idéntico puede ser una modalidad válida de trasplante, con resultados equiparables, e incluso superiores al trasplante de médula ósea. Las experiencias, todavía escasas, están detalladas en la [Tabla 2](#).

Trasplante de donante no emparentado

La experiencia con trasplantes de donante no emparentado (DNE) es muy escasa y se considera un procedimiento todavía en desarrollo, en fase de investigación. Los pocos resultados hasta ahora son muy pobres, debidos a una altísima incidencia de fallo del injerto y de EICH.

Tabla 2. Resultados del TSCU de hermano idéntico

	n	Acondicionamiento	EICH agudo	EICH crónico	Fallo de injerto	Muertes
Locatelli, <i>Blood</i> 2003	11	BU+CF+ATG BU+FLU+ATG	0	0	1	0
Bernaudin, <i>Blood</i> 2007	11	BU+CF+ATG	0	0	1	0

ATG: globulina antitumoral; BU: busulfan; CF: ciclofosfamida; FLU: fludarabina

Trasplante con regímenes de intensidad reducida

Con el objetivo de disminuir la toxicidad de los regímenes mieloablativos y poder mejorar y ampliar los resultados del trasplante y con el conocimiento de que un quimerismo mixto estable es suficiente para conseguir una eritropoyesis adecuada con ausencia de sintomatología clínica y no progresión de la EF, se han ensayado nuevas modalidades de trasplante con regímenes de intensidad reducida (Tabla 3).

En las primeras experiencias, la toxicidad derivada del procedimiento fue mínima; sin embargo, no se consiguió un injerto estable. Muy recientemente, dos grupos han presentado resultados prometedores en pacientes con EF sintomática. Krishnamurti *et al.* han publicado resultados favorables en seis de siete pacientes con TMO de hermano idéntico acondicionados con busulfan, fludarabina, ATG e irradiación linfóide total. Bhatia *et al.* reportaron en el congreso anual CIBMTR/ASBMT 2009 buenos resultados en 14 pacientes trasplantados con donante hermano HLA idéntico en ocho casos y con TSCU de DNE en seis, utilizando un régimen de acondicionamiento basado en busulfan, fludarabina y alemtuzumab. Solamente un paciente presentó fallo del injerto, con EICH aguda grados II-IV 30% y EICH crónica extensa 11%. La supervivencia global fue del 100%.

Tabla 3. Resultados del TPH con regímenes de intensidad reducida

	n	Edad años	Donante	Acondicionamiento	SG/ SLE	Rechazo injerto
Iannone	6	3-20	HI	FLU/ICT ± ATG	6/0	6
Horan	4	9-30	HI	FLU/ICT/ATG	3/1	2
Krishnamurti	7	4-22	HI	BU/FLU/ATG/ILT	7/6	1
Bhatia	14	1,5-16	8HI/6SCU DNE	BU/FLU/Alem	14/14	1

ATG: globulina antitumoral; BU: busulfan; CF: ciclofosfamida; FLU: fludarabina; HI: hermano HLA idéntico; ICT: irradiación corporal total; ILT: irradiación linfóide total; SCU DNE: sangre de cordón umbilical de donante no emparentado

OBJETIVOS DEL TRASPLANTE

- Conseguir una eritropoyesis derivada del donante (completa o parcial) con un quimerismo del donante estable (completo o parcial).
- Ausencia de progresión de la enfermedad.
- Toxicidad derivada del procedimiento, inmediata y a largo plazo, mínima.

CONSENSO ACTUAL DE LAS PRINCIPALES INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DEL TPH EN LA ENFERMEDAD FALCIFORME

Indicaciones

- Pacientes con EF (HbSS, HbSC, HbS/ β -talasemia) de edad < 16 años.
- Disponer de un hermano HLA idéntico.
- Uno o más de los siguientes criterios:
 - Infarto cerebral o AVC de más de 24 horas de duración.
 - Síndrome torácico agudo recurrente o que haya requerido exanguinotransfusión.
 - Crisis vasooclusivas dolorosas recurrentes o priapismo recurrente.
 - Aloinmunización de hematíes (≥ 2 anticuerpos) durante el tratamiento transfusional crónico.
 - Disfunción neuropsicológica con RMN craneal anormal.
 - Enfermedad pulmonar falciforme en estadios I-II.
 - Nefropatía falciforme (filtrado glomerular del 30-50% del valor normal).
 - Retinopatía proliferativa bilateral con disfunción visual.
 - Osteonecrosis de múltiples articulaciones.

Contraindicaciones

- Edad > 15 años.
- Ausencia de hermano HLA idéntico.
- Uno o más de los siguientes criterios:
 - Lansky < 70.
 - Hepatitis aguda o biopsia con evidencia de cirrosis.
 - Disfunción renal grave (filtrado glomerular < 30% del valor normal).
 - Secuelas de disfunción neurológica grave (a excepción de hemiplejía).
 - Enfermedad pulmonar falciforme estadios III-IV.

Fuentes de progenitores hematopoyéticos

La fuente estándar de progenitores hematopoyéticos es la médula ósea de un hermano HLA idéntico. Recientemente, la sangre de cordón umbilical de hermano HLA

idéntico ha demostrado ser una fuente válida para el trasplante de estos pacientes. En este caso es muy importante infundir una celularidad adecuada ($CN > 3 \times 10^7/\text{kg}$).

La sangre periférica no se considerará una fuente de progenitores adecuada por el mayor riesgo de EICH crónica.

Tratamiento de acondicionamiento

En principio, se aconseja utilizar un régimen mieloablativo con la adición de globulina antitimocítica para conseguir un injerto estable. El tratamiento de acondicionamiento más utilizado es busulfan, ciclofosfamida y globulina antitimocítica.

En pacientes con EF sintomática y disfunciones orgánicas, el uso de un régimen de acondicionamiento de intensidad reducida es una opción muy atractiva. Sin embargo, la experiencia con estos regímenes todavía es escasa y se consideran en fase de investigación.

Profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped

Dado que no interesa que los pacientes sufran EICH, su profilaxis se hará con dos inmunosupresores: ciclosporina o tacrolimus junto con metotrexato o micofenolato de mofetilo.

Profilaxis de las complicaciones neurológicas

Dado el alto riesgo de convulsiones y hemorragia intracraneal que presentan los pacientes con EF, deben extremarse las medidas para minimizar el riesgo de éstas.

- Profilaxis anticonvulsiva.
- Soporte transfusional plaquetario para mantener plaquetas $> 50 \times 10^9/\text{L}$.
- Evitar la policitemia.
- Control estricto de la tensión arterial. Evitar la hipertensión. Administrar tratamiento antihipertensivo si es necesario.
- Control de la magnesemia y repleción de ésta si es necesario. Los niveles plasmáticos de magnesio deben mantenerse entre 1,8 y 2,4 mg/dL.

BIBLIOGRAFÍA

- Bernaudin F, Socie G, Kuentz M et al. Long-term results of related myeloablative stem-cell transplantation to cure sickle cell disease. *Blood* 2007; 110: 2749-56.
- Bhatia M, Morris E, Moore V, et al. A pilot study of reduced intensity conditioning (RI) with busulfan (BU), fludarabine (FLU), and alemtuzumab followed by allogeneic stem cell transplantation (alloSCT) to induce sustained mixed donor chimerism in patients with symptomatic sickle cell disease (SCD). 2009 BMT Tandem Meetings (CIBMTR/ ASBMT). Abstract 56.

- Horan JT, Liesveld JL, Fenton P, et al.** Hematopoietic stem cell transplantation for multiply transfused patients with sickle cell disease and thalassemia after low-dose total body irradiation, fludarabine, and rabbit anti-thymocyte globulin. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 171-7.
- Iannone R, Casella JF, Fuchs EJ, et al.** Results of minimally toxic nonmyeloablative transplantation in patients with sickle cell anemia and beta-thalassemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9: 519-28.
- Krishnamurti L, Kharbanda S, Biernacki MA, et al.** Stable long-term donor engraftment following reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14 (11): 1270-8.
- Locatelli F, Rocha V, Reed W.** Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassemia and sickle cell disease. *Blood* 2003; 101: 2137-43.
- Panepinto JA, Walters MC, Carreras J, et al.** Matched-related donor transplantation for sickle cell disease: report from the Center for International Blood and Transplant Research. *Br J Haematol* 2007; 137: 479-85.
- Vermynlen C, Cornu G, Ferster A et al.** Hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell anemia in the first 50 patients trasplanted in Belgium. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 1-6.
- Walters MC, Storb R, Patience M, et al.** Impact of bone marrow transplantation for symptomatic sickle cell disease: an interim report. Multicenter investigation of bone marrow transplantation for sickle cell disease. *Blood* 2000; 95: 1918-24.

Otras terapias

Juncal Pardo de Torres⁽¹⁾, Jorge Sánchez-Calero Guilarte⁽²⁾

(1)Servicio de Farmacia y (2)Servicio de Hematología.

Hospital Universitario de Móstoles (Madrid)

ASPECTOS DE LA FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD FALCIFORME Y SUS IMPLICACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO

Las nuevas aproximaciones al tratamiento de la enfermedad falciforme (EF) están fundamentadas en los avances en el conocimiento de su compleja fisiopatología. Aunque el hecho biológico esencial sea la producción de una hemoglobina anormal, la hemoglobina S (HbS) con tendencia a formar polímeros, las consecuencias de dicha alteración estructural intracorpúscular van más allá del eritrocito. La vasooclusión es consecuencia de una serie de factores que se inician con la polimerización de la deoxihemoglobina S y la posterior interacción entre los hematíes falciformes y el endotelio vascular. De hecho, la EF puede ser considerada como una vasculopatía con daño endotelial inducido por la presencia de drepanocitos o hematíes falciformes, junto a una combinación de diferentes mecanismos fisiopatológicos: inflamación, producción de radicales oxidantes y disminución de óxido nítrico.

Polimerización de la HbS

La deoxigenación condiciona la formación de polímeros de HbS que, a su vez, inician una variedad de cambios celulares y daño tisular. La HbF no se incorpora a los polímeros. El proceso de polimerización guarda una relación directa con la concentración celular de HbS.

Daño sobre el hematíe y deshidratación celular

Una característica de la EF es la presencia de células densas, eritrocitos deshidratados y de reticulocitos anormales. Puesto que la formación de polímeros es dependiente de la concentración de HbS, la deshidratación eritrocitaria incrementa la concentración celular de HbS y, por lo tanto, su tendencia a polimerizar. La deshidratación eritrocitaria es debida a la pérdida de potasio, cloro y agua hacia el espacio extracelular. Existen varias vías celulares que regulan el paso de agua e iones: canales Gardos

(canales de K^+ dependientes de Ca^{2+}), canales de transporte ClK y bomba de Na^+ . La inhibición de cualquiera de estos canales puede prevenir la deshidratación celular y producir un beneficio clínico.

Daño endotelial

Además del efecto sobre la deformación de los hematíes, el proceso de polimerización de la hemoglobina de pacientes con EF tiene efectos sobre la membrana de los hematíes, con exposición hacia el espacio extracelular de epítomos de proteínas y de glicolípidos que normalmente están orientados hacia el interior de la célula. Como consecuencia de estos cambios estructurales de la membrana, se produce un incremento en la adhesividad de los hematíes hacia las células endoteliales. La perturbación del endotelio afecta a la producción de óxido nítrico, con efectos sobre los vasos (vasoconstricción) y protrombóticos.

Inflamación, producción de radicales oxidantes

La EF es un cuadro clínico con evidencia clínico-biológica propia de un estado “inflamatorio”: elevación de leucocitos, acortamiento de vida media de leucocitos, activación de granulocitos, monocitos y células endoteliales, elevación de mediadores biológicos de la inflamación (como TNF, IL-1) y reactantes de fase aguda. Este estado “inflamatorio” es más acusado en el contexto de las crisis agudas que caracterizan el curso clínico de la enfermedad, pero mantiene un cierto grado de actividad –variable entre individuos– en situación basal.

LA COMPLEJIDAD FISIOPATOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD FALCIFORME OFRECE MÚLTIPLES OPORTUNIDADES DE ACTUACIÓN TERAPÉUTICA

Se recopilan en la **Tabla 1**. Es posible actuar sobre cualquiera de los mecanismos fisiopatológicos anteriormente expuestos, bien de forma aislada, bien combinando tratamientos.

Polimerización de HbS

Varios fármacos producen un incremento de la producción de HbF, con el resultado final de reducir la concentración intracelular de HbS:

- **Hidroxiurea (HU)**. Es el único fármaco aprobado por la FDA para su uso clínico en EF. Los aspectos relacionados con la utilización clínica de este fármaco están ampliamente desarrollados en el capítulo correspondiente de esta guía (ver capítulo 6 de la parte IV de esta guía).

- **5-azacitidina:** el primer fármaco con efecto inductor de la producción de HbF, mecanismo de acción: hipometilación del gen HbF; sin embargo, sus efectos secundarios limitan su desarrollo clínico.
- **Decitabina:** análogo de la 5-azacitidina, con similar efecto inductor de la producción de HbF, pero mejor perfil de seguridad. Ensayos clínicos con la administración de este fármaco (decitabina 0,2 mg/kg/s.c. 1-3 veces/semana) han mostrado cierta eficacia para incrementar los niveles de HbF en pacientes sin respuesta previa a HU.
- Ácidos grasos de cadena corta: **butirato;** inhibe deacetilación de las histonas; incremento de HbF en experimentos con animales; incremento de expresión de cadenas γ de globina en pacientes con EF. La administración de butirato produce incremento en HbF.
- Combinación de fármacos: eritropoyetina + HU; butirato + HU.

Deshidratación celular

Estudios sobre los mecanismos de membrana implicados en la deshidratación eritrocitaria han permitido el desarrollo de tratamientos específicos que reducen la densidad celular y la polimerización de HbS. Ningún compuesto de este grupo terapéutico ha alcanzado aún aprobación para uso clínico, aunque el nivel de investigación se encuentra bastante avanzado en muchos casos (estudios fase II y III). Queda por dilucidar el potencial clínico de estos fármacos, sólo o en combinación con fármacos inductores de la producción de HbF.

- **Inhibición de KCl *co-transport*.** **Magnesio:** el magnesio disminuye la pérdida de potasio y agua intracelulares (estudios *in vitro* con hematíes con HbSS). Se han realizado estudios clínicos con magnesio oral (0,6 meq/kg/día de magnesio) que muestran una disminución en el porcentaje de células densas. Estudios preliminares sugieren un beneficio clínico al mostrar una disminución de crisis vasooclusivas. Un estudio ha sugerido que la administración de sulfato de magnesio por vía i.v. reduce la estancia hospitalaria en las crisis vasculares.
- **Inhibición de canales Gardos.**
 - **Clotrimazol.** La eficacia de este fármaco para inhibir los canales Gardos ha sido evaluada en estudios *in vitro*, en estudios con modelos murinos de ratones con drepanocitosis y en observaciones en algunos pacientes con EF. Un estudio realizado sobre cinco pacientes tratados con clotrimazol (20 mg/kg/día) mostró un menor grado de deshidratación celular y una ligera elevación en los valores de hemoglobina con disminución en los valores de bilirrubina.
 - **Senicapoc (ICA17403)** es un compuesto que bloquea los canales Gardos (diez veces más potente que el clotrimazol) y previene la deshidratación de hematíes en modelos murinos de drepanocitosis. Ensayos clínicos en fase II han demostrado una disminución en el porcentaje de células densas (hematíes con falciformación llamada “irreversible”), incremento en los valores de hemoglobina y reducción

Tabla 1. Terapias en la EF. Moléculas en investigación agrupadas por su mecanismo de acción, pauta posológica y eficacia*

Mecanismo de acción/principio activo		Pauta posológica	
1. Estimulantes de la síntesis de hemoglobina F			
Hidroxicarbamida***			
5-azacitidina		—	
5-azadeoxicitidina	Decitabina	0,2 mg/kg subcutáneo 1-3 veces/semana, dos ciclos de 6 semanas	
EPO ± hidroxicarbamida		Inicio: 100 U/kg subcutáneo 2 veces/semana Valorar empleo de suplementos de hierro	
Ácido butírico	Butirato	Terapia intermitente 250-500 mg/kg/día en perfusión de 6-12 horas máximo 6 veces al mes	
2. Modificadores de la densidad eritrocitaria			
Magnesio	Magnesio pidolato	125 mg/kg/día vía oral o 0,6 meq/kg/día oral	
Clotrimazol		20 mg/kg/día oral	
Senicapoc	ICA-17043	Inicio: 150 mg vía oral dosis única Mantenimiento: 10 mg/día oral	
Dipiridamol		—	
3. Modificadores de la superficie endotelial			
Óxido nítrico	■ Óxido nítrico inhalado	80 ppm con 21% de O ₂ inhalado	
	■ Arginina	0,05-0,1 g/kg/día oral	
Sildenafil		25 mg vía oral tres veces al día, escalando la dosis según respuesta, máximo 300 mg/día	
L4F		—	
Bosentan		—	
Sulfasalazina		1 g/8 horas oral	
*Hankins J, Aygun B. Pharmacotherapy in sickle cell disease – state of the art and future prospects. Br J Haematol 2009			

de los parámetros de actividad hemolítica. Sin embargo, un estudio en fase III no mostró disminución en la tasa de crisis vasculares.

- Inhibición de aniones (Cl⁻). NS1652 y NS 3623.
- Inhibición del flujo de cationes inducido por la desoxigenación. **Dipiridamol**: un fármaco con amplia experiencia clínica en otras indicaciones, poco tóxico y potencialmente útil en EF.

	Eficacia clínica	Ensayos clínicos**
		—
	Posible reducción del dolor y síntomas anémicos	—
	En pacientes tratados con hidroxycarbamida, reducción de la supresión eritrocitaria	NCT00270478
	Posible mejoría de úlceras en piernas	NCT00004412
	Posible reducción de episodios vasooclusivos	NCT00040456 NCT00532883
		—
		—
		—
	Posible reducción de episodios vasooclusivos	NCT00094887 NCT00142051 NCT00029731
	Posible mejoría de la hipertensión pulmonar y priapismo	NACT00352430 NCT00492531
		—
		—
		—
	** http://www.clinicaltrials.gov ***Ver capítulo anterior	

Daño endotelial

Los pacientes con EF y niveles disminuidos de apolipoproteína A-I (apoA-I) tienen mayor grado de disfunción endotelial. Está en estudio el posible beneficio de la administración de **niacina** en estos pacientes (la niacina está aprobada para su uso clínico en pacientes con aterosclerosis y niveles bajos de apoA-I y colesterol HDL). En un estudio sobre modelos animales de drepanocitosis se ha visto el beneficio sobre la disfunción endotelial de **L4F**, un péptido mimético de apoA-I.

Por otro lado, existen fármacos con actividad inhibidora del receptor de endotelina-1, una hormona peptídica con potente efecto vasoconstrictor. Existen varios fármacos con actividad inhibidora del receptor de endotelina, entre ellos el bosentan. Se ha realizado un ensayo clínico con **bosentan** en pacientes con EF y HTP.

- **Inhibición de la adhesión intercelular:** las interacciones anormales entre drepanocitos, reticulocitos, células endoteliales, plaquetas y mediadores solubles representan una nueva diana terapéutica. **Sulfasalazina:** se trata de un compuesto que interfiere con la activación endotelial; empleado en modelos murinos de drepanocitosis reduce las células endoteliales activadas circulantes y disminuye la expresión de moléculas de adhesión (como VCAM-1, E-selectina) en células endoteliales. Se

ha realizado algún estudio piloto con pacientes con EF en los que se produce una disminución de la activación endotelial.

- **Óxido nítrico.** La hemólisis intravascular reduce la disponibilidad de óxido nítrico, puesto que la hemólisis libera hemoglobina y arginasa. La hemoglobina libre consume óxido nítrico cuando se convierte en metahemoglobina. La arginasa consume arginina, que es el sustrato de la óxido nítrico-sintetasa. La alteración del metabolismo de óxido nítrico en la EF, con desequilibrio entre el consumo de óxido nítrico y la disponibilidad del mismo, ha llevado a explorar tratamientos orientados a restablecer dicho desequilibrio.
- La administración de **óxido nítrico inhalado** (INOmax®) ha mostrado beneficio clínico en crisis vasooclusivas en niños (disminución del dolor, de las necesidades analgésicas y de la estancia hospitalaria).
- Por otro lado, se ha analizado la administración de **L-arginina** (el sustrato de la enzima óxido nítrico-sintetasa) en pacientes con drepanocitosis y su efecto sobre la hipertensión pulmonar. En un estudio, la administración de L-arginina (0,1 g/kg tres veces/día v.o.) redujo la presión sistólica de la arteria pulmonar medida antes y después de cinco días de tratamiento (de $63,9 \pm 13$ mmHg a $54,2 \pm 12$ mmHg).
- Otro fármaco relacionado con el metabolismo del óxido nítrico es el **sildenafil**, que promueve la acumulación de cGMP (con efectos sobre la acción de óxido nítrico) y puede ser de utilidad clínica en pacientes con hipertensión pulmonar. Este fármaco está aprobado para su uso en pacientes con HTP idiopática y está en marcha un ensayo clínico para evaluar su eficacia en pacientes con HTP y EF.

TERAPIA GÉNICA

Aunque aún está en fase experimental, la terapia génica tiene el potencial de resultar un tratamiento curativo de la EF. La expresión génica está avanzada en el plano técnico (producción de ratones transgénicos con HbSS; producción de plásmidos que contienen el gen humano de cadena β -globina). Sin embargo, existen dificultades para conseguir, de forma eficiente y estable en el tiempo, la transferencia y expresión génica del gen de cadenas β -globina en células hematopoyéticas humanas. Las limitaciones derivan fundamentalmente de la complejidad de la expresión de los genes de cadenas de globina. En este sentido, la incorporación de elementos reguladores de las cadenas de globina a vectores virales ha supuesto un avance importante. Existen modelos murinos de talasemia y drepanocitosis en los que se ha conseguido transferencia y expresión génica de cadenas de globina normales que permiten niveles terapéuticos de hemoglobina en alguno de los animales.

BIBLIOGRAFÍA

De Franchesi L, Corrocher R. Established and experimental treatments for sickle cell disease. *Haematologica* 2004; 89: 348-56.

- Frenette PS, Atweh GF.** Sickle cell disease: old discoveries, new concepts, and future promise. *J Clin Invest* 2007; 117: 850-8.
- Hankins J, Aygun B.** Pharmacotherapy in sickle cell disease. State of the art and future prospects. *Br J Hematol* 2009 (Epub ahead of print).
- Hebbel RP, et al.** The endothelial biology of sickle cell disease: inflammation and a chronic vasculopathy. *Microcirculation* 2004; 11: 129-51.
- Kato GJ, Gladwin MT.** Evolution of novel small-molecule therapeutics targeting sickle cell vasculopathy. *JAMA* 2008; 300: 2638-46.
- Kato GJ.** Novel small molecule therapeutics for sickle cell disease: nitric oxide, carbon monoxide, nitrite and apolipoprotein A-I. *ASH. Hematology* 2008: 188-92.
- Karlsson S.** The first steps on the gene therapy pathway to anti-sickling success [news] *Nat Med* 2000; 6: 139.
- Nienhuis AW.** Development of gene therapy for blood disorders. *Blood* 2008; 111: 4431-4.
- Raghupathy R, Billett HH.** Promising therapies in sickle cell disease. *Cardiovasc Hematol Drug Targets* 2009; 9: 1-8.
- Rodgers GP.** Specific therapies for sickle cell disease. *UpToDate* 2008.
- Steinberg MH.** Drug treatment for sickle cell disease: The old and the new. *ASH* 2004; 42-7.
- Steinberg MH.** Pathophysiologically based drug treatment of sickle cell disease. *Trends in Pharmacological Sciences* 2006; 27: 204-10.
- Wang WC.** The pharmacotherapy of sickle cell disease. *Expert Opinion Pharmacother* 2008; 9: 3069-82.
- Wu LC, Sun CW, Ryan TM, et al.** Correction of sickle cell disease by homologous recombination in embryonic stem cells. *Blood* 2006; 108: 1183.

Enfermedad tromboembólica y enfermedad falciforme

Karmele Arribalzaga Juaristi

Servicio de Hematología y Hemoterapia.

Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Madrid)

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica (ETE) hace referencia a dos síndromes clínicos relacionados entre sí: la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP), por lo que es sinónimo de enfermedad tromboembólica venosa (ETEV).

En la enfermedad falciforme (EF) predominan, sobre la ETE, otros cuadros vasooclusivos que mencionaremos al final de este capítulo, en relación con el papel que el tratamiento anticoagulante puede jugar en su manejo.

La ETE en los pacientes con EF presenta peculiaridades epidemiológicas y diagnósticas, comparada con la ETE en pacientes sin EF, si bien el tratamiento es el mismo. A continuación se expone el resultado de una revisión de la literatura más reciente sobre los aspectos relevantes en el manejo de la ETE en los pacientes con EF.

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Definiciones

- **Trombosis venosa superficial (tromboflebitis superficial):** trombosis de las venas safena parva o externa, vena safena interna y anterior. Es en general benigna y autolimitada. Sin embargo, cuando está afectado el cayado de la safena existe riesgo de progresión a TVP y de TEP.
- **Trombosis venosa profunda distal:** trombosis de las venas situadas por debajo del hueso poplíteo (tibial anterior, posterior, peronea, gemelares y sóleas). La mayoría de los casos transcurre de modo asintomático.
- **Trombosis venosa profunda proximal:** trombosis del segmento inferior de la vena cava y su bifurcación, de la ilíaca común, la ilíaca externa, la femoral común, femoral superficial y poplíteas. El riesgo de TEP es grande, y mayor cuanto más proximal sea la trombosis.
- **Trombosis venosa de miembros superiores:** Se describen:
 - TVP en relación con la presencia de catéteres centrales.

- TVP axilo-subclavia de esfuerzo (levantadores de peso, deportes de raqueta, presión axilar prolongada...).
- TVP por compresión local (presión directa de tumores o traumatismos). Pueden causar TEP, ocasionalmente masivo.
- **Tromboembolismo pulmonar:** trombosis de la arteria pulmonar o de alguna o varias de sus ramificaciones elásticas (de calibre > 1 mm).
- **TVP recurrente:** su reconocimiento puede llegar a ser difícil, dado que los trombos residuales pueden malinterpretarse en las pruebas de imagen. Se considera diagnóstica la aparición de un trombo en una zona previamente no afectada.

La enfermedad falciforme: una forma de trombofilia hereditaria

La enfermedad falciforme es un factor de riesgo de enfermedad tromboembólica

En los últimos años, varios estudios han demostrado que tanto la EF (genotipos HbSS y HbSC) como el rasgo falciforme (genotipo HbAS) son factores de riesgo de ETE, especialmente de TEP.

Uno de los estudios⁽¹⁾, que analiza una amplísima muestra de diagnósticos de alta hospitalaria, encuentra que el 0,44% de los pacientes negros con EF tuvo un diagnóstico de TEP comparado con el 0,12% de pacientes negros sin EF del mismo grupo de edad; sin embargo, la prevalencia del diagnóstico de TVP fue similar en ambos grupos de pacientes. Para el autor, la alta prevalencia de TEP sería consecuencia directa de la existencia, en muchos de los pacientes con EF, de hipertensión pulmonar crónica secundaria a arteriopatía trombótica de pequeño vaso (calibre inferior a 1 mm), también denominada trombosis *in situ*.

Un estudio de casos-controles⁽²⁾ concluye que el rasgo falciforme es factor de riesgo de TEP con una odds ratio (OR) de 3,9 (2,2-6,9). Con este resultado se pone de manifiesto que la mayor prevalencia de TEP entre los pacientes con EF no es debida a otros factores de riesgo, como la inmovilización u otras complicaciones de la enfermedad, sino a un estado de hipercoagulabilidad provocado por la falciformación (clínica o subclínica) de los hematíes. Por otra parte, teniendo en cuenta que la proporción de ETE entre los individuos de raza blanca atribuible a la mutación de la protrombina es del 3% y que la proporción de ETE entre los individuos de raza negra atribuible a la HbAS es del 7%, este estudio considera que el rasgo falciforme es una causa más importante de ETE entre los negros que lo que pueda ser la mutación de la protrombina entre los blancos.

En la enfermedad falciforme se observa un estado de hipercoagulabilidad

Numerosos estudios^(3,4) han demostrado que los pacientes con EF, incluso en situación basal fuera de las crisis vasooclusivas, presentan alteraciones hemostáticas signifi-

cativas respecto a la población normal, como son: hiperactivación de las plaquetas; aumento de expresión del factor tisular en las células endoteliales y del factor tisular circulante; niveles más altos del fragmento 1,2 (F1,2) de la protrombina, dímero D y complejos trombina-antitrombina (TAT) que denotan génesis de trombina y fibrinólisis secundaria; niveles más bajos de FV, FVII, proteína C y proteína S por consumo crónico. Además, es frecuente el hallazgo de anticuerpos antifosfolípido a títulos significativos.

También se observa un estado de activación de la coagulación en individuos con rasgo falciforme, como lo demuestra el hallazgo de valores significativamente aumentados de dímero D, TAT y F1,2; sin embargo, los anticuerpos antifosfolípido, la proteína C y la proteína S están dentro de límites normales⁽⁵⁾.

Los niveles de dímero D, TAT y F1,2 están aumentados de forma directamente proporcional a la gravedad de la enfermedad según los genotipos (HbAS, HbSC, HbSS).

El factor V Leiden y la mutación G20210A de la protrombina son raras en los pacientes con EF, dato característico de los individuos de raza negra.

El estado de hipercoagulabilidad es biológicamente plausible

Se sabe que el estado de hipercoagulabilidad observado en estos pacientes está desencadenado por la falciformación reversible (típica de los pacientes con HbAS) o irreversible de los hematíes. El hematíe falciforme pierde la asimetría normal de los fosfolípidos de su membrana, exponiendo al exterior la fosfatidilserina que antes estaba en la capa interna. Esta fosfatidilserina aniónica es la que atrae los factores de la coagulación sobre la membrana del eritrocito, activando la coagulación de esta manera. Además, el hematíe falciforme se adhiere fácilmente al endotelio⁽⁶⁾.

Diagnóstico de la TVP de miembros inferiores

La predicción de una TVP basada exclusivamente en los síntomas y signos es de poca utilidad. Sin embargo, combinando la clínica con los factores de riesgo, se pueden estratificar los pacientes con sospecha de TVP en tres categorías: probabilidad alta, moderada y baja de padecer la enfermedad.

Entre los modelos clínicos predictivos el más difundido es el de Wells *et al.*⁽⁷⁾ (Tabla 1).

Utilidad del dímero D

Ante la sospecha de una TVP de baja o moderada probabilidad, un dímero D normal tiene un valor predictivo negativo cercano al 100%. Pero en los pacientes con EF el dímero D es de escasa utilidad, ya que muy frecuentemente está elevado aún en ausencia de TVP.

Tabla 1. Modelo clínico de la probabilidad pretest de TVP en miembros inferiores*

Hallazgos clínicos	Puntos
Cáncer activo (en tratamiento actual, en los 6 meses previos o paliativo)	+1
Parálisis, paresia o inmovilización reciente con escayola de una de las extremidades inferiores	+1
Encamamiento reciente de más de 3 días o cirugía mayor en las 12 semanas previas	+1
Dolor localizado en la distribución de una de las venas del sistema profundo	+1
Inflamación de toda la pierna	+1
Inflamación de la pantorrilla de 3 cm más que la pierna contralateral (medido 10 cm por debajo de la tuberosidad tibial)	+1
Edema con fovea mayor en la pierna sintomática	+1
Venas colaterales superficiales no varicosas	+1
Diagnostico alternativo más probable que el de trombosis venosa profunda	+2
■ RIESGO BAJO: menor o igual a 0 (riesgo de trombosis del 5%) ■ RIESGO MODERADO: 1-2 (riesgo de trombosis del 33%) ■ RIESGO ALTO: > 2 (riesgo de trombosis del 85%)	
*En pacientes con síntomas en ambas piernas, se usa la más sintomática	

El eco-Doppler de compresión (ED) es la prueba diagnóstica de elección

En la actualidad, el ED es la prueba diagnóstica de elección, si bien en pacientes sintomáticos con TVP distales la sensibilidad diagnóstica del ED es menor; por lo que, ante una probabilidad alta de TVP y ED negativo, se recomienda, como primera opción en los pacientes con EF, el ED seriado para evitar pruebas con contraste como la flebografía (**Figura 1**).

Diagnóstico del TEP en pacientes con enfermedad falciforme

Es probable que el TEP esté infradiagnosticado en los pacientes con EF de todos los grupos de edad, puesto que no hay estudios sobre la incidencia y prevalencia del TEP en los pacientes con síndrome torácico agudo (STA).

En general, el TEP no se considera causa de STA; sin embargo, muchas veces los datos son insuficientes para descartarlo. En el estudio MACSS⁽⁸⁾, no se pudo documentar la causa de STA en el 46% de los casos siguiendo una metodología diagnóstica rigurosa, pero que no incluía técnicas de imagen para ETE.

En la actualidad, la **angio-TAC** o **TAC helicoidal** con contraste es la prueba de elección para el diagnóstico de TEP. En los pacientes con EF, es posible que se esté infrautilizando debido al hecho de que el material de **contraste** iónico **puede inducir**

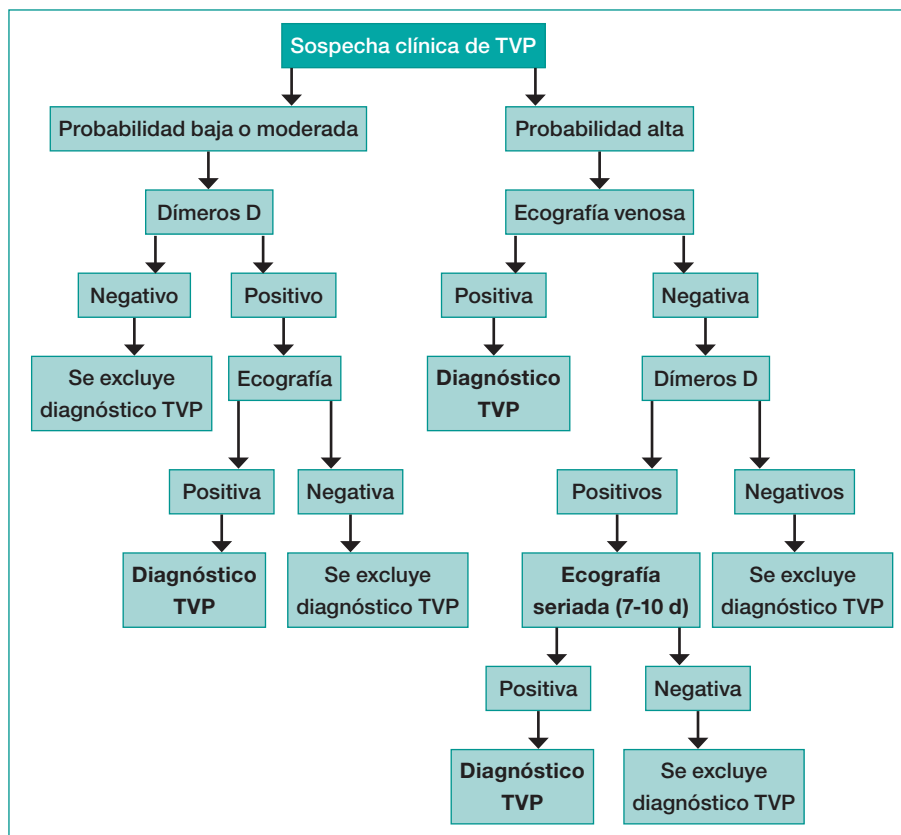


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la TVP

falciformación. Se desconoce si el contraste no iónico tiene el mismo riesgo, si bien la ficha técnica del producto **contraindica su uso en pacientes con EF**. Lo mismo sucede con el gadolinio, contraste utilizado en la angio-RM.

Por esta razón, otras pruebas diagnósticas pueden ser de utilidad, de forma indirecta, en el diagnóstico de TEP en los pacientes con EF. Ante la sospecha clínica de TEP, una **eco-Doppler** de miembros inferiores positiva sería suficiente para asumir el diagnóstico de TEP, pero esto sólo sucede en el 29% de casos. La **gammagrafía pulmonar de V/Q**, debido a su baja especificidad –máxime en pacientes con STA–, sólo **podría servir como prueba de exclusión**: el TEP queda excluido con gammagrafía negativa o de baja probabilidad. La **ecocardiografía** sólo es capaz de detectar trombos intracardiacos o en el tronco de la arteria pulmonar; sin embargo, puede aportar datos indirectos de *cor pulmonale* agudo y disfunción del ventrículo derecho.

Tabla 2. Modelo clínico de la probabilidad pretest del TEP⁽⁹⁾

Hallazgos clínicos	Puntos
Sospecha de trombosis venosa profunda	+3
Frecuencia cardiaca > 100 lpm	+1,5
Antecedentes de enfermedad tromboembólica	+1,5
Inmovilización	+1,5
Hemoptisis	+1
Cáncer activo (en tratamiento o tratamiento hasta hace 6 meses, o paliativo)	+1
TEP más probable que otras patologías	+3
Probabilidad alta: > 6 puntos (40,6% tienen TEP) Probabilidad media: 3-6 puntos (16,2% tienen TEP) Probabilidad baja: 0-2 puntos (1,3% tienen TEP)	

En conclusión, en los pacientes con EF que presentan STA y no responden a la terapia habitual, debería descartarse un TEP. Si las pruebas indirectas no son concluyentes, hay que considerar el beneficio de un correcto diagnóstico utilizando la angio-TAC con contraste.

En el hipotético caso de un paciente con EF en el que se sospecha TEP sin criterios de STA, podría valer el modelo predictivo sugerido para otros pacientes sin EF (Tabla 2 y Figura 2).

Tratamiento de la enfermedad tromboembólica

Tratamiento inicial

- El tratamiento de elección es la heparina de bajo peso molecular (HBPM)⁽¹⁰⁾.
- Antes de iniciar tratamiento: analítica basal (coagulación, hemograma y función renal).
- Comprobar que no hay contraindicación para el tratamiento anticoagulante (Tabla 3). En caso de que existiese, se colocará un filtro de vena cava.
- Administrar HBPM por vía subcutánea a la dosis terapéutica recomendada para cada uno de los preparados disponibles (Tabla 4) (para dosis pediátricas, ver apartado correspondiente más abajo). Es preferible la pauta de una dosis diaria por su mejor cumplimiento. Escogeríamos la pauta de dos dosis diarias si el paciente tiene riesgo hemorrágico considerable, obesidad muy importante (>120 kg) o se observa progresión de la trombosis en el seno de tratamiento.
- En pacientes de más de 80 años o con insuficiencia renal terminal o pesos extremos (<50 kg o >120 kg) o sangrado inexplicable, deberá ajustarse la dosis de HBPM, midiendo el nivel de anti-Xa en plasma. En pauta de una dosis diaria, el anti-Xa se medirá a las 12 horas de la dosis; y en pauta de dos dosis diarias, a las

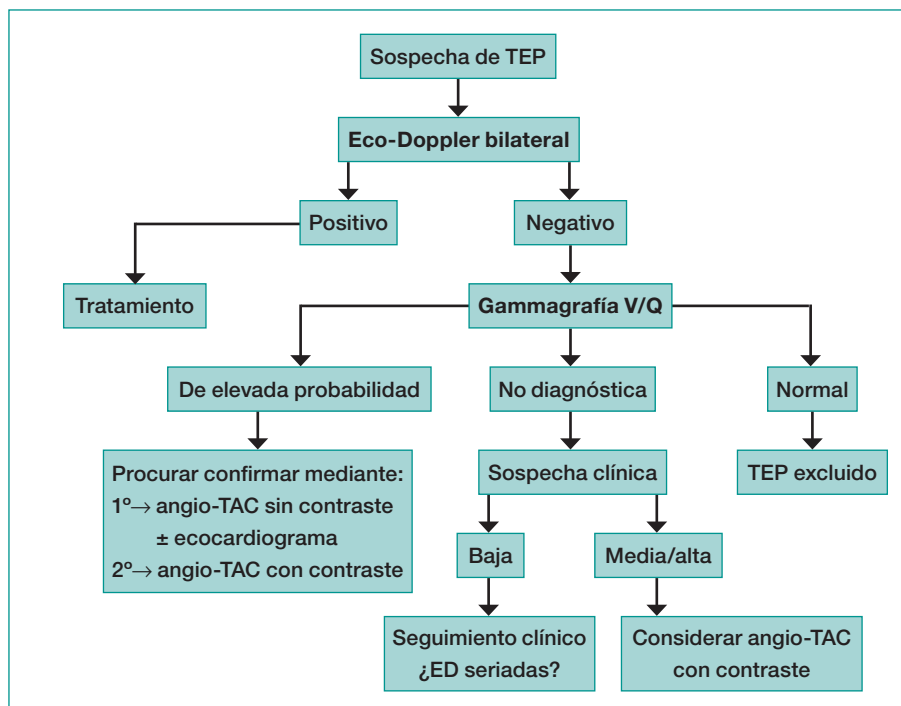


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de TEP en pacientes con EF

Tabla 3. Contraindicaciones para el tratamiento anticoagulante en ETE

Absolutas

- Diátesis hemorrágica grave
- Hemorragia gastrointestinal, retroperitoneal o pulmonar activa
- HTA grave no controlada
- Retinopatía hemorrágica grave
- Hemorragia cerebral o traumatismo del SNC recientes
- Aneurisma cerebral o aórtico disecante
- Amenaza de aborto
- Trombopenia < 30.000 o antecedente de TIH tipo 2 (contraindicación de HBPM y HNF)

Relativas

- Hemorragia reciente
- Cirugía reciente (<3-7 días)
- Parto reciente (<3 días)
- Pericarditis o derrame pericárdico
- Traumatismo grave reciente

Tabla 4. Heparinas de bajo peso molecular

Principio activo	Nombre comercial	Presentación	Dosis profilaxis de alto riesgo (adultos)	Dosis Terapéutica (adultos)
Bemiparina	Hibor®	Jeringas precargadas: ■ 2.500 UI/0,2 mL ■ 3.500 UI/0,2 mL ■ 5.000 UI/0,2 mL ■ 7.500 UI/0,2 mL	3.500 UI/día	115 UI/kg peso/día
Dalteparina	■ Boxol® ■ Fragmin®	Jeringas precargadas: ■ 2.500-5.000 UI/0,2 mL ■ 10.000 UI/0,4 mL ■ 12.500 UI/0,5 mL ■ 15.000 UI/0,6 mL	5.000 UI/día	100 UI/kg/ 12 horas o 200 UI/kg/ 24 horas
Enoxaparina	■ Clexane® y Clexane Forte® (F) ■ Decipar®	Jeringas precargadas: ■ 20 mg/0,2 mL ■ 40 mg/0,4 mL ■ 60 mg/0,6 mL ■ 80 mg/0,8 mL ■ (F) 90 mg/0,6 mL ■ (F) 120 mg/0,8 mL	40 mg/día	1 mg (100 UI)/kg/ 12 horas o 1,5 mg/kg/ 24 horas
Nadroparina	Fraxiparina® y Fraxiparina Forte® (F)	Jeringas precargadas: ■ 2.850 UI/0,3 mL ■ 3.800 UI/0,4 mL ■ 5.700 UI/0,6 mL ■ (F) 11.400 UI/0,6 mL ■ (F) 15.200 UI/0,8 mL	3.800 UI/día (si más de 70 kg, poner 0,6 mL)	85,5 UI/kg/12 horas o 171 UI/kg/ 24 horas
Tinzaparina	■ Innohep® 10.000 ■ Innohep® 20.000	Jeringas precargadas: ■ 10.000 UI/mL: 0,25 mL 0,35 mL 0,45 mL ■ 20.000 UI/mL: 0,5 mL 0,7 mL 0,9 mL	0,45 mL/día*	175 UI/kg/día

Si IRC severa (CCr < 30 mL/min): se administrará mitad de dosis excepto tinzaparina, que no precisa ajuste de dosis por estos motivos.

*En ficha técnica de tinzaparina se aconseja ajustar dosis de profilaxis (50 UI/kg) para pesos extremos (<60 kg y >90 kg).

Tabla 5. Nomograma de dosificación de HNF intravenosa continua⁽¹²⁾

TTPA segundos (cociente)	Cambio de dosis (UI/kg/h)	Otras medidas	Próximo control TTPA
<35 (<1,2)	+4	Bolus 5.000 U	6 horas
35-45 (1,2-1,5)	+2	Bolus 2.500 U	6 horas
46-70 (1,5-2,3)	0		6 horas*
71-90 (2,3-3,0)	-2		6 horas
>90 (>3)	-3	Detener 1 h la infusión	6 horas

*Las primeras 24 horas; después, continuar con una determinación diaria.

4-6 horas de una de las dosis de HBPM. El nivel de anti-Xa en rango terapéutico recomendado es muy variable según distintos autores. Así, basándonos en estudios farmacodinámicos⁽¹¹⁾ realizados en sujetos sanos y en nuestra propia experiencia, el rango terapéutico de anti-Xa que recomendamos es 0,5-0,8 UI/mL medido con test cromogénico.

- En postoperados, se recomienda realizar recuento de plaquetas cada 2-4 días entre los días 4 y 14, para descartar la poco probable trombopenia inducida por heparina (TIH) de tipo 2.
- Comenzar el tratamiento con anticoagulantes orales (TAO) entre los días 1 y 3 del inicio de la HBPM, ajustando la dosis con controles frecuentes para mantener un INR de 2,0-3,0. Se sugiere una dosis de inicio de 2 mg/día de acenocumarol o 5 mg/día de warfarina y realizar el primer control no más allá del tercer día.
- El tratamiento con HBPM se mantendrá, idealmente, durante al menos cinco días, y siempre hasta alcanzar un INR > 2 durante dos días consecutivos.
- En caso de TEP masivo o TVP de muy alto riesgo (ileofemoral, trombo en cava, trombo de gran tamaño, oclusivo o compromiso arterial), el inicio del TAO se retrasará hasta el tercer o quinto día para mantener el tratamiento con heparina durante 8-10 días.
- El tratamiento de la fase inicial de la TVP puede hacerse en régimen ambulatorio siempre que el paciente esté estable y no exista morbilidad asociada. Las embarazadas y los pacientes de edad pediátrica suelen iniciarlo ingresados. También ingresan los pacientes con sospecha de TEP o TEP confirmado.
- **Tratamiento inicial con heparina no fraccionada (HNF).** En algunos pacientes con elevado riesgo hemorrágico puede estar indicado el tratamiento con HNF, o en el caso de TEP masivo con contraindicación para el uso de trombolíticos. Se administrará un bolo inicial de 5.000 U de HNF seguido de infusión continua endovenosa de 20 UI/kg/hora. Se determinará el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) a las 6 horas del inicio. Después, se seguirán las normas recomendadas por alguno de los nomogramas existentes (Tabla 5).

Tabla 6. Indicaciones para el uso de HBPM en la prevención secundaria de ETE

- Pacientes con cáncer
- Embarazo
- Hipersensibilidad a los anticoagulantes orales
- Recidiva de ETE estando el TAO bien controlado
- Dificultades de cualquier tipo para monitorizar el TAO
- Deseo expreso del paciente por mejoría de su calidad de vida
- Síndrome de malabsorción intestinal
- Alcoholismo
- Enfermedades psiquiátricas y epilepsia
- Falta de colaboración o comprensión

Tratamiento a largo plazo o prevención secundaria

- El tratamiento a largo plazo se realiza habitualmente con TAO, pero en ocasiones es conveniente utilizar HBPM (**Tabla 6**):
- No está claro cuál es la dosis idónea de HBPM a utilizar en la prevención secundaria, ya que los ensayos clínicos publicados han empleado dosis terapéutica, dosis profilácticas de alto riesgo a partir del séptimo día (sólo para TVP y durante tres meses) o dosis intermedias, sin diferencias significativas en cuanto a eficacia y seguridad entre las distintas pautas. De inclinarse por esta modalidad terapéutica, deberá usarse la pauta que cada preparado comercial ha demostrado utilidad en los ensayos clínicos (**Tabla 7**).
- Considerando que la EF es una forma de trombofilia hereditaria de riesgo similar o superior a la mutación de la protrombina, la duración del tratamiento anticoagulante que se sugiere para los pacientes con EF y ETE se expone en la **Tabla 8**. Antes de retirar la anticoagulación sería deseable haber objetivado la desaparición del trombo.

Tabla 7. Tratamiento de ETE a largo plazo con HBPM. Opciones

	Meyer et al.⁽¹³⁾	Lee et al.⁽¹⁴⁾	Monreal et al.⁽¹⁵⁾	Kakkar et al.⁽¹⁶⁾
HBPM	Enoxaparina	Dalteparina	Dalteparina	Bemiparina
Pauta	1,5 mg/kg/día	175 UI/kg/día	10.000 UI/día	3.500 UI/día
Tiempo de seguimiento	6 meses	6 meses	3 meses	3 meses
Situaciones especiales		Si < 50.000 plt, no HBPM	Si < 50.000 plt, 5.000 UI/día Si < 25.000 plt, 2.500 UI/día	Sólo en TPV

Tabla 8. Duración del tratamiento anticoagulante en pacientes con EF y ETE

Situación	Duración del tratamiento
Tromboflebitis superficial	HBPM 2-4 semanas
Tromboflebitis superficial que afecta a cayado de safena	HBPM 6 semanas
TVP miembro superior en relación con catéter central	Retirada del catéter y HBPM ($\pm$ ACO) 6-8 semanas
Primer episodio de TVP/TEP, secundario a factor de riesgo transitorio	■ 6 meses (o hasta desaparición del factor de riesgo). Si TVP distal, 3 meses ■ Si TEP o TVP de riesgo muy alto, 12 meses
Factores de riesgo continuos	Permanente hasta que desaparezcan
Otra trombofilia asociada	■ Permanente si déficit de proteína C, S, AT, homocigoto factor V Leiden, doble heterocigoto, defectos combinados ■ ¿12 meses, permanente? si heterocigoto factor V Leiden o heterocigoto mutación protrombina
Trombosis idiopática	¿12 meses, permanente?
■ Dos o más episodios ■ Trombosis con compromiso vital	Permanente

- En los pacientes con EF es recomendable realizar **estudio de trombofilia** clásico en todos los casos, para determinar posibles déficits de proteína C y/o S y/o antitrombina asociados. Para distinguirlos de un déficit congénito recurriremos al estudio familiar. Se determinarán también los anticuerpos antifosfolípido y las mutaciones factor V Leiden y G20210A de la protrombina. **No se recomienda** realizar el **estudio en fase aguda a menos que se sospeche déficit de antitrombina**, en cuyo caso se aumentará la dosis de heparina.

Para determinar las proteínas C y S, deben haber transcurrido tres semanas sin TAO. Por lo tanto, una vez alcanzada la fecha teórica de suspender el TAO, se mantendrá al paciente con HBPM terapéutica durante tres semanas, después de las cuales se extraerá la muestra de sangre 24 horas tras la HBPM, para que ésta influya lo menos posible en las determinaciones. Posteriormente, el paciente puede reanudar TAO hasta que se tome una decisión según los resultados.

Tratamiento anticoagulante de la ETE en la edad pediátrica

Se exponen a continuación, de una forma esquemática, las peculiaridades del tratamiento de la ETE en la edad pediátrica⁽¹²⁾ en cuanto a las opciones y duración

Tabla 9. Opciones de tratamiento de la ETE en edad pediátrica

TVP no oclusiva, secundaria a factor de riesgo transitorio (ej. catéter retirado)

- Neonatos: anticoagulación 10 días y hasta que desaparezca el trombo
- Lactantes, niños, adolescentes: anticoagulación 6 semanas-3 meses (el trombo ha desaparecido antes de 6 semanas)
- El trombo no ha desaparecido en 6 semanas: anticoagulación hasta la resolución, 3-12 meses*

TEP, TVP oclusiva o TVP no oclusiva en cava, de menos de 14 días de evolución

Anticoagulación o trombolisis sistémica con rTPA a dosis baja, seguido de anticoagulación hasta que se resuelva el trombo, un mínimo de 3-12 meses*

TVP oclusiva de cava o ilíaca, o trombo cardiaco/TEP con compromiso hemodinámico, < 14 días de evolución

Trombolisis sistémica; si no se resuelve en 24-48 h, procedimiento intervencionista para trombolisis/trombectomía con catéter dirigido, seguido de anticoagulación durante 12 meses*

TVP oclusiva de cava o ilíaca, o trombo cardiaco/TEP con compromiso hemodinámico, > 14 días de evolución

Intervencionista para trombolisis/trombectomía con catéter dirigido, seguido de anticoagulación durante 12 meses*

*Anticoagulación largo plazo o indefinida en caso de anticoagulante lúpico persistente o tres o más defectos trombofílicos o ETE recurrente

del tratamiento (Tabla 9) y la dosificación de los fármacos antitrombóticos (Tabla 10).

Efectos secundarios de los anticoagulantes

■ Heparina

- **Sangrado.** En caso de sangrado intenso o que amenace la vida se debe suspender la heparina y revertir su efecto con sulfato de protamina. Para neutralizar la HNF se administrará una dosis de 1 mg de protamina por 100 U de heparina recibidas en la última hora.

Neutralizar la HBPM es especialmente difícil. En principio se debe realizar una neutralización convencional: 1 mg protamina por 1 mg (o 100 UI) de la última dosis de heparina si la dosis de HBPM es reciente (<1 hora); se reducirá la dosis de protamina alrededor de un 25% por cada 2 horas transcurridas desde la última dosis de HBPM.

La protamina se administrará disuelta en salino en infusión i.v. lenta (15-30 minutos); dosis máxima de protamina: 50 mg. Puede tener efecto anticoagulante si se administra en exceso. La infusión rápida puede ocasionar fenómenos de hipersensibilidad graves.

Tabla 10. Dosificación de fármacos antitrombóticos en edad pediátrica			
Fármaco	Dosis de carga U/kg	Dosis inicial de mantenimiento	Monitorización
HNF, i.v. continua			
Neonatos < 28 sem gestación	25	15 U/kg/h	En todos los casos, anti-Xa: 0,3-0,7 UI/mL
Neonatos 28-37 sem gestación	50	15 U/kg/h	
Neonatos >37 sem a 1 mes	100	28 U/kg/h	
Niños > 1 mes	75	20 U/kg/h	
HBPM/s.c./12 h* (enoxaparina) ⁽¹³⁾			
Neonatos < 37 sem-1 mes		2 mg/kg	En todos los casos, anti-Xa: 0,5-1,0 UI/mL
Neonatos > 37 sem-1 mes		1,7 mg/kg	
Lactantes hasta 1 año		1,5 mg/kg	
Niños de 1-6 años		1,375 mg/kg	
Niños > 6 años		1,25 mg/kg	
Activador del plasminógeno tisular (rTPA), i.v. continuo			
Niños < 3 meses		0,06 mg/kg/h durante 12-96 h	Lisis o disminución del tamaño del coágulo**, aumento del dímero D
Niños > 3 meses		0,03 mg/kg/h, máx 2 mg/h, durante 12-96 h	
Anticoagulantes orales antivitamina K			
Evitar, si posible, hasta el año de edad	■ Warfarina: 0,2 mg/kg/día ■ Acenocumarol: 0,15 mg/kg/día		■ INR 2 veces/sem hasta rango ■ Ajuste de dosis, con pequeñas modificaciones según INR (5-20%) ■ Si INR en rango, determinar semanal x2, quincenal x2 y después mensual
*Para la administración s.c. a largo plazo puede emplearse el catéter Insuflon® (Maersk Medical, Lyngø, Dinamarca). **Si a las 24 h no se observa mejoría por eco-Doppler, se puede doblar la dosis.			

En casos de hemorragia vital en el seno de tratamiento con HBPM se ha probado con éxito el factor VII recombinante (rFVIIa, Novoseven®) a la dosis de 90-120 µg/kg.

Tabla 11. Tratamiento con lepirudina**Dosis inicial: 0,15 mg/kg/hora***

Controles posteriores, primer control a las 4 horas y después una vez al día

TTPA (segundos)	Dosis	Nuevo control TTPA
1,5-2,5	0,15 mg/kg/hora	24 horas
> 2,5	Parar 2 horas Reducir dosis 50%	4 horas
< 1,5	Aumentar dosis 20%	4 horas

Introducir acenocumarol cuando las plaquetas estén por encima de 100.000/mL y el paciente esté suficientemente anticoagulado con lepirudina

Suspenderá lepirudina al alcanzar INR en rango terapéutico durante 24 horas

*En pacientes con insuficiencia renal, comenzar con el 50% de la dosis.

- **Trombopenia inducida por heparina de tipo 2 (TIH).** Se caracteriza por una activación intensa de las plaquetas por anticuerpos del tipo IgG frente al complejo heparina-PF4 y puede causar trombosis arterial o venosa hasta en un 70% de casos.

La incidencia es de 1-3% en el caso de la HNF, siendo excepcional con el empleo de HBPM. En cualquier caso, es más frecuente tras cirugía ortopédica, cirugía vascular y general; poco frecuente en pacientes médicos y excepcional (por no decir que no existe) durante la gestación. Suele comenzar 5-10 días después del inicio del tratamiento con heparina. Por este motivo, se recomienda un conteo de plaquetas cada tres días en todos los pacientes que reciban heparina intravenosa. En caso de detectarse una caída de más del 50% de la cifra basal de plaquetas, debe suspenderse el tratamiento e iniciar un tratamiento alternativo a la espera del resultado de los anticuerpos anti-PF4. Las HBPM presentan reacción cruzada con los anticuerpos antiheparina no fraccionada, por lo que no son una opción alternativa adecuada.

Las **recomendaciones para el tratamiento de la TIH son:**

- Suspender todo tipo de heparina por cualquier vía, incluso para lavar catéteres.
- La lepirudina es el fármaco de elección en el tratamiento de la TIH y el único que tiene la indicación aprobada, por el momento. Sin embargo, el pentasacárido recombinante fondaparinux (Arixtra®) ha demostrado ser seguro y eficaz en el tratamiento de la TIH y mucho más cómodo. Se aconseja la anticoagulación con lepirudina (Tabla 11) en el caso de TIH que cursa con trombosis, hasta que la cifra de plaquetas se haya recuperado. En el caso de TIH sin trombosis, puede utilizarse el fondaparinux durante el tiempo que dure la profilaxis, que debe ampliarse a un mes como mínimo, para evitar el riesgo de trombosis por la propia TIH. En algunos casos de TIH con trombosis también puede utilizarse fondaparinux.
- Arixtra®: pauta de profilaxis: 2,5 mg/día/s.c.; pauta de tratamiento: < 50 kg, 5 mg/día/s.c.; 50-100 kg, 7,5 mg/día/s.c.; > 100 kg, 10 mg/s.c./día.

- No se deben usar los dicumarínicos hasta que la cifra de plaquetas esté por encima de 100.000/ μ L; y cuando se inicien, siempre asociados a otro tratamiento específico de TIH; de otra manera, aumenta el riesgo de gangrena de la extremidad trombosada.
- No se recomienda administrar plaquetas en el tratamiento agudo de la trombopenia por heparina, dado que generalmente no se produce sangrado asociado. Se valorará únicamente en sangrados activos por lesiones locales.

■ Anticoagulantes orales

• Sangrado:

- En caso de **sangrado amenazante para la vida y con INR prolongado**, la anticoagulación debe revertirse inmediatamente con Prothromplex® (concentrado de complejo protrombínico o CCP) o Novoseven® (rFVII) o plasma fresco congelado (10-20 mL/kg y la administración parenteral/oral de vitamina K₁ (10 mg).

Pauta terapéutica CCP (Prothromplex®):

Si INR > 1,6 y < 4,0	600 UI de CCP (1 vial) i.v. lenta
Si INR > 4,0 y < 8,0	1.200 UI de CCP (2 viales)
Si INR > 8,0	1.800 UI de CCP (3 viales)

Pauta de Novoseven® (rFVIIa) –de elección en niños y testigos de Jehová, por ser un fármaco recombinante: Si hemorragia vital, independiente de INR, 70-90 μ g/kg de peso (“redondear” dosis conociendo que hay viales de 1.200 μ g, 2.400 μ g y 4.800 μ g), infusión intravenosa en 2 o 3 minutos.

Otras situaciones:

Si INR > 1,6 y < 4,0	12-20 μ g/kg
Si INR > 4,0 y < 8,0	20-40 μ g/kg
Si INR > 8,0	40-60 μ g/kg

- En caso de **sangrado leve con/sin INR prolongado** bastará con suprimir una dosis de ACO y/o reducir la dosis total semanal; y si el sangrado es moderado, se podría añadir vitamina K, dosis única de 2-5 mg por vía oral si el INR > 5,0.

ETE y gestación en pacientes con enfermedad falciforme

En un estudio⁽¹⁴⁾ en el que se analiza la base de datos de EE UU (NIS) de todos los procesos hospitalarios relacionados con la gestación entre 2000 y 2003, se obtiene que la tasa de mortalidad materna para las mujeres con EF es seis veces superior que para las mujeres sin EF. La mayoría de las muertes relacionadas con la gestación en mujeres con EF se atribuyen a fenómenos tromboembólicos⁽¹⁵⁾.

Como se muestra en la **Tabla 12**, comparadas con las mujeres sin EF, las mujeres con EF de este estudio eran más proclives a experimentar fenómenos tromboem-

Tabla 12. ETE durante embarazo, parto y posparto en mujeres con EF

Diagnóstico	OR	IC 95%	p
Trombosis venosa cerebral	4,9	2,2-10,9	< 0,001
TEP	1,7	0,9-3,1	0,08
TVP	2,5	1,5-4,1	< 0,001

bólicos, fundamentalmente trombosis venosa cerebral y TVP, entre otros procesos médicos.

También se observa en este estudio un aumento muy significativo de la incidencia de hipertensión pulmonar en el momento del parto en las mujeres con EF respecto a las mujeres sin EF (OR: 6,3; IC 95%: 2,1-18,8; $p < 0,001$), lo que para las autoras justifica la necesidad de una evaluación y manejo apropiados de estas pacientes.

Profilaxis de la ETE en gestantes con enfermedad falciforme

Considerando que la EF es un estado de trombofilia de riesgo de ETE superior al riesgo que confiere la mutación de la protrombina en los blancos, se proponen las recomendaciones que figuran en la **Tabla 13**. Estas recomendaciones no están basadas en ensayos clínicos controlados, por lo que el grado de evidencia es bajo, pero están adaptadas de las recomendaciones de profilaxis de ETE en la gestación para la población general (RCOG, guía clínica n.º 27, enero 2004).

Tratamiento de la ETE en gestantes con enfermedad falciforme

- Ante la sospecha de ETE durante el embarazo, se administrará HBPM hasta la confirmación.
- La HBPM por vía subcutánea a dosis terapéutica es el fármaco de elección.
- En el caso de TEP masivo con inestabilidad hemodinámica, el activador del plasminógeno tisular (rtPA) es el fármaco de elección.
- Son igualmente válidas, tanto la pauta de administración cada 24 horas como la pauta de administración cada 12 horas. Si se opta por la pauta de HBPM/24 horas, es práctica habitual pasar a pauta de HBPM/12 horas hacia la semana 34 de gestación para evitar “picos” de anticoagulación en el momento del parto.
- Es práctica habitual en el embarazo monitorizar el tratamiento con HBPM determinando la actividad anti-Xa y ajustar la dosis según el resultado; no obstante, no se ha demostrado la utilidad clínica de esta práctica.
- La HBPM terapéutica deberá continuarse hasta, al menos, seis semanas posparto y, como mínimo, un total de 3-6 meses.
- Si el episodio de ETE sucede en las seis semanas previas al parto, estaría indicada la colocación de un filtro temporal de cava.

Tabla 13. Propuesta de recomendaciones de profilaxis de ETE en gestantes con EF estratificadas según el riesgo

Riesgo	Situación	Pauta profiláctica
Muy alto	■ ACO indefinida por episodio de ETE previo (idiopático; secundario pero con compromiso vital; recurrente; con otra trombofilia asociada)	■ HBPM terapéutica todo el embarazo* y cambio a ACO en el posparto
	■ Hipertensión pulmonar moderada o grave desarrollada en el curso de la gestación, con/sin ETE previa	■ HBPM terapéutica en el embarazo y 6 sem posparto, al menos; después, considerar ACO si hipertensión pulmonar irreversible
Alto	■ Episodio de ETE previo en otras situaciones distintas a las arriba expuestas, sin haber recibido profilaxis. Si hubo profilaxis, considerar riesgo MUY ALTO	■ HBPM profiláctica o terapéutica durante el embarazo y 6 sem posparto
	■ Sin ETE previa pero presencia de otra trombofilia	■ HBPM profiláctica o terapéutica durante el embarazo y 6 sem posparto
	■ Sin ETE previa pero presencia de anticuerpos antifosfolípido	■ HBPM profiláctica durante el embarazo y 6 sem posparto y AAS 100 mg/día durante el embarazo
Moderado	■ Sin ETE previa ni otros factores de riesgo	■ HBPM profiláctica 6 sem posparto

*Los anticoagulantes orales antivitaminas K están contraindicados entre las semanas 6 y 12 de gestación por el riesgo de embriopatía. Al final del tercer trimestre aumentan la incidencia de complicaciones hemorrágicas.

- Aunque el tratamiento con HBPM no debe alterar el curso normal de la gestación, en el supuesto de inducción electiva del parto se recomienda administrar la última dosis de HBPM 24 horas antes de la inducción.
- En gestantes de alto riesgo trombótico se puede emplear HNF vía i.v., uno o dos días antes del parto programado y suspender la HNF 4-6 horas antes del parto, pudiéndose reanudar 4-6 horas después, según evolución.
- Hay que advertir a la gestante que ante cualquier síntoma o signo de pródromos de parto no se inyectará la HBPM y acudirá al hospital.
- No se empleará anestesia locorregional hasta al menos 12 horas después de la última dosis profiláctica de HBPM y 24 horas después de la última dosis de HBPM

en pauta terapéutica. No se reiniciará la administración de HBPM hasta pasadas 6 horas de la retirada del catéter epidural.

- Se reiniciará la HBPM 12 horas después del parto, si no hay complicaciones hemorrágicas; en las primeras 48-72 horas, siempre que el riesgo trombótico lo permita, se mantendrá dosis profiláctica o intermedia de HBPM para pasar después a dosis terapéutica.

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica en enfermedad falciforme

Como norma general, los pacientes con EF deberían recibir las mismas recomendaciones de profilaxis de la ETE que los pacientes con otras trombofilias, como son:

- Evitar el tabaco, la obesidad y la vida sedentaria.
- En caso de reposo absoluto durante más de tres días, fractura o esguince en miembros inferiores con inmovilización, cirugía ortopédica de cadera, rodilla y columna, otras cirugías mayores, viaje de más de 6 horas en avión, ingresos por complicaciones relacionadas con la EF (STA, crisis dolorosas, ictus, infecciones, descompensación cardíaca o pulmonar...), deberán recibir HBPM a dosis de profilaxis de alto riesgo durante el tiempo que persista la situación.
- En caso de cirugía menor (intrabdominales no oncológicas de < 30 minutos o extrabdominales no oncológicas de < 45 minutos en las que se incluye cirugía de la extremidad superior, artroscopia diagnóstica de rodilla, cirugía de la hernia discal, cirugía del pie sin inmovilización) en menores de 40 años, la pauta de profilaxis de HBPM puede ser de bajo riesgo.
- Respecto a los anticonceptivos orales que contienen minidosis de estrógenos o la terapia hormonal sustitutiva, se desconoce en qué medida aumentan el riesgo de ETE en las pacientes con EF. Tal vez lo más prudente sea desaconsejar su uso.
- La duración de la profilaxis con HBPM en relación con el tipo de cirugía viene reflejado en la [Tabla 14](#).

TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE EN OTROS PROCESOS VASOOCLUSIVOS

Las complicaciones clínicas asociadas a las crisis vasooclusivas en los pacientes con EF se detallan en la [Tabla 15](#).

La oclusión vascular en la EF es un proceso complejo multifactorial, aunque se asume que en el mecanismo patogénico principal de la oclusión de la microvasculatura por los eritrocitos falciformes también participan otros mecanismos, como son:

- **Primero:** hiperplasia de la capa íntima vascular, que sucede en zonas de bifurcación y tortuosidad vascular donde es más fácil el daño endotelial; se considera el principal mecanismo patogénico del ictus.
- **Segundo:** trombosis sobreimpuesta a las lesiones de la íntima.

Tabla 14. Duración de la profilaxis en relación con el tipo de cirugía

Tipo de cirugía	Duración
General, urológica, ginecológica, neurocirugía	8-10 días mínimo y hasta deambulación normal
Oncológica	10 días mínimo; prolongar 3-4 semanas si inmovilización
Prótesis de cadera o rodilla, fractura de cadera	4-6 semanas
Lesión medular aguda	3 meses

- **Tercero:** infarto de médula ósea con embolismo graso secundario.
- **Cuarto:** vasoespasmo o fallo de la vasodilatación compensatoria⁽¹⁷⁾.

A pesar de que en la EF hay un estado de hipercoagulabilidad evidente, hasta la fecha no se ha podido demostrar que las anomalías de la coagulación contribuyan a la oclusión vascular. Tampoco se ha podido demostrar con claridad que los fármacos antiplaquetarios o anticoagulantes tengan algún beneficio clínico, si bien sólo han sido evaluados como “moduladores” de las crisis dolorosas. Además, la mayoría de los estudios incluyen pocos pacientes, no son aleatorizados y sólo algunos han estudiado la posible correlación entre el objetivo clínico principal y marcadores subrogados de la coagulación sanguínea. Hasta la fecha, sólo un estudio, controlado y doble-ciego, ha podido demostrar un beneficio clínico significativo durante el transcurso de las crisis dolorosas utilizando tinzaparina a dosis terapéutica, lo que abre la puerta a futuros estudios a la búsqueda del mejor esquema de tratamiento y prevención de las crisis (Tabla 16).

Para algunos autores, es sorprendente que todavía no se hayan ensayado fármacos antiagregantes o anticoagulantes en la prevención primaria o secundaria del ictus en pacientes con EF. Son necesarios ensayos clínicos de calidad que investiguen el efecto de los fármacos antiagregantes y/o anticoagulantes sobre las distintas manifestaciones clínicas provocadas por la oclusión vascular en la EF, relacionando los objetivos clínicos con los marcadores analíticos de activación de la coagulación⁽³⁾.

Tabla 15. Manifestaciones clínicas de la EF. Importancia de la vasooclusión**A. Causa directa y primordial**

- 1. Crisis dolorosa
- 2. Embolismo graso
- 3. Dactilitis (infarto de falanges)
- 4. Necrosis aséptica de hueso
- 5. Infarto medular renal
- 6. Infarto/hipertensión pulmonar
- 7. Priapismo
- 8. Ictus
- 9. Retinopatía proliferativa
- 10. Úlceras de piernas

B. Causa indirecta y primordial

- 1. Predisposición a infecciones (asplenia funcional)

C. Incierta

- 1. Abortos
- 2. Insuficiencia renal
- 3. Muerte súbita

Tabla 16. Estudios con fármacos anticoagulantes en enfermedad falciforme

Ref.	Genotipo	N	Tratamiento	A	Duración	Objetivos	Resultado
18	HbSS	12	Warfarina	No	12-34 meses	Crisis dolorosa*	Beneficio modesto
19	HbSS	4	Heparina (minidosis)	No	2-6 años	Ídem	Beneficio
20	HbSS HbSC	6 1	Acenocumarol (INR medio 1,64)	No	2 meses	Frag. 1,2 de protrombina	El nivel se normaliza
21	HbSS HbSC	14 8	Acenocumarol vs. placebo (INR medio 1,8)	Sí	14 semanas	Crisis dolorosa; generación de trombina	No beneficio clínico; sí analítico
22	HbSS	253	Tinzaparina terapéutica	Sí	7 días/ episodio de crisis	Intensidad del dolor, duración de la crisis	Beneficio clínico significativo ($p < 0,05$)

N: n.º pacientes; A: aleatorizado. *Frecuencia e intensidad de la crisis dolorosa

CONCLUSIONES

- La EF es factor de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa.
- Los pacientes con EF deben seguir las mismas recomendaciones de profilaxis primaria y secundaria de la ETE que los pacientes con otras trombofilias de, al menos, riesgo moderado.
- Las gestantes con EF, incluso en el mejor de los supuestos, deberían recibir profilaxis con HBPM durante, al menos, seis semanas posparto. Al final de la gestación puede sobrevenir una hipertensión pulmonar que precisaría HBPM terapéutica.
- En los pacientes con STA de causa indeterminada y evolución desfavorable, hay que descartar TEP.
- La HBPM terapéutica ha demostrado beneficio clínico durante las crisis dolorosas en términos de disminución de la intensidad del dolor y menor duración de las crisis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, et al. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in hospitalized patients with sickle cell disease. Am J Med 2006; 119: 897.e7-897.e11.
2. Austin H, Key NS, Benson JM, et al. Sickle cell trait and the risk of venous thromboembolism among blacks. Blood 2007; 110: 908-12.
3. Ataga KI, Orringer EP. Hypercoagulability in sickle cell disease: a curious paradox. Am J Med 2003; 115: 721-8.

4. Yamaja Setty BN, Koneti Rao A, Stuart MJ. Thrombophilia in sickle cell disease: the red cell connection. *Blood* 2001; 98: 3228-33.
5. Westerman MP, Green D, Gilman-Sachs, et al. Coagulation changes in individuals with Sickle cell trait. *Am J Hematol* 2002; 69: 89-94.
6. Chiu D, Lubin B, Roelofsen B, et al. Sickled erythrocytes accelerate clotting in vitro: an effect of abnormal membrane lipid asymmetry. *Blood* 1981; 58: 398-402.
7. Wells PS, et al. *N Engl J Med* 2003; 349: 1227-35.
8. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 1855-65.
9. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129: 997-1005.
10. Rocha E, Martínez-González MA, Montes R, et al. Do the low molecular weight heparins improve efficacy and safety of the treatment of deep venous thrombosis? A meta-analysis. *Haematologica* 2000; 85: 935-42.
11. Boneu B, Navarro C, Cambus JP, et al. Pharmacodynamics and tolerance of two nadroparin formulations (10,250 and 20,500 anti Xa IU x ml⁻¹) delivered for 10 days at therapeutic dose. *Thromb Haemost* 1998; 79: 338-41.
12. Manco-Johnson M. How I treat venous thrombosis in children. *Blood* 2006; 107: 21-9.
13. Malowany J, Monagle P, Knoppert D. Enoxaparin for neonatal thrombosis: a call for higher dose for neonates. *Thrombosis Research* 2008; 122: 826-30.
14. Villers M, Jamison M, De Castro L, et al. Morbidity associated with sickle disease in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 125.e1-125.e5.
15. Hassell K. Pregnancy and sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19: 903-16.
16. Raschke RA, Reily BM, Guidry JR, et al. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care nomogram". *Ann Intern Med* 1993; 119: 874-81.
17. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1729-35.
18. Lee A, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146-53.
19. Monreal M, Zacharski L, Jiménez JA, et al. Fixed-dose low-molecular-weight heparin for secondary prevention of venous thromboembolism in patients with disseminated cancer: a prospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1311-5.
20. Kakkar VV, Gebeska M, Kadziola Z, et al. Low-molecular-weight heparin in the acute and long-term treatment of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2000; 83: 523-9.
21. Francis R, Johnson C. Vascular occlusion in sickle cell disease: current concepts and unanswered questions. *Blood* 1991; 77: 1405-14.
22. Salvaggio JE, Arnold CA, Banov CH. Long-term anticoagulation in sickle cell disease. *N Engl J Med* 1963; 269: 182-6.

23. Chaplin H, Monroe MC, Malecek AC, et al. Preliminary trial of minidose heparin profilaxis for painful sickle cell crises. *East Afr Med J* 1989; 66: 574-84.
24. Wolters HJ, Ten Cate H, Thomas L, et al. Low-intensity oral anticoagulation in sickle cell disease reverses the prothrombotic state: promises for treatment? *Br J Haematol* 1995; 90: 715-7.
25. Schnog JB, Kater AP, MacGillavry, et al. Low adjusted dose acenocumarol therapy in sickle cell disease: a pilot study. *Am J Hematol* 2001; 68: 179-83.
26. Qari MH, Aljaouni SK, Alardawi MS, et al. Reduction of painful vaso-occlusive crisis of sickle cell anaemia by tinzaparin in a double-blind randomized trial. *Throm Haemost* 2007; 98: 392-6.