

ANEMIA DE CELULAS FALCIFORMES

MARGARITA QUINTERO, M.D.¹, ALEJANDRA JIMÉNEZ HERNÁNDEZ, M.D.²

RESUMEN

La anemia de células falciformes o drepanocitosis es una de las hemoglobinopatías estructurales más comunes en el mundo. Predomina en la raza negra. La clínica se resume en vaso oclusión e isquemia tisular, la anemia hemolítica y la susceptibilidad a infecciones. Al nacimiento los pacientes son asintomáticos, las primeras manifestaciones clínicas aparecen entre los 4 y 6 meses de vida cuando sus niveles disminuyen. El diagnóstico incluye anemia hemolítica, volumen corpuscular medio normal o disminuido y datos clínicos o antecedentes. La prevención es clave en el manejo, entre lo que se cuenta con tamizaje neonatal, educación a padres, vacunación y profilaxis antibiótica en el paciente menor de 5 años.

Palabras claves: Anemia de células falciformes, Drepanocitosis, Clínica, Diagnóstico, Prevención, Tratamiento, Niños

INTRODUCCIÓN

La anemia de células falciformes o drepanocitosis es una de las hemoglobinopatías estructurales más comunes en el mundo. Es un defecto de herencia autosómica recesiva caracterizado por la presencia de hemoglobina S (Hb S) en el eritrocito producto de la sustitución de un único nucleótido (GTG por GAG) en el codón 6 del gen de la β globulina en el cromosoma 11, que resulta en la sustitución de ácido glutámico por valina.

DEFINICIONES

Esta HbS inestable al sufrir desoxigenación se polimeriza alterándose su solubilidad, se deposita sobre la membrana y deforma el eritrocito que se vuelve rígido y adopta forma de media luna, lo que impide su circulación en la red microvascular (vaso oclusión) y favorece a su destrucción y anemia hemolítica. La falciformación puede precipitarse por hipoxia, bajos niveles de pH, el frío, la deshidratación del eritrocito e

SUMMARY

Anemia or sickle cell anemia is one of the most common structural hemoglobinopathies in the world. Predominates in blacks. The clinic is summarized in vessel occlusion and tissue ischemia, hemolytic anemia and susceptibility to infections. At birth the patients are asymptomatic, the first clinical manifestations appear between 4 and 6 months of life when levels decrease. Diagnosis includes hemolytic anemia, MCV normal or decreased and clinical data or history. Prevention is key in the management, between what has neonatal screening, parent education, vaccination and antibiotic prophylaxis in patients less than 5 years.

Key words: Sickle Cell Anemia, Sickle cell, Clinic, Diagnosis, Prevention, Treatment, Children

infecciones. Los heterocigotos con rasgo drepanocítico (Hb AS) son portadores asintomáticos, los pacientes afectados pueden ser homocigotos (Hb SS) considerada como una de las formas más severas de anemia de células falciformes o dobles heterocigotos, cuando el gen anormal de la HbS se une a otro gen anormal que afecta a la cadena de la β globulina, las formas más comunes son la Hb SC o la Hb S- β talasemia + que tiene cierta cantidad de Hb A (Hb normal) en el gen que se encuentra afectado de β talasemia; o S- β talasemia 0 (cuando no se produce nada de Hb A) solo existe Hb S dentro del hematíe. Las formas más graves de la enfermedad son la Hb SS y la S- β talasemia 0, Mientras que la Hb SC y la S- β talasemia + cursan con formas más leves 1. La presentación clínica resulta de dos procesos patológicos diferentes, la vaso oclusión y la hemólisis.

Rasgo falciforme. Son personas portadoras de la Hb S asintomáticas, con cifras de Hb, morfología sanguínea y desarrollo físico normal. La concentración de Hb S es menor del 50%; sin embargo, en algunas circunstancias de anoxia pueden presentar complicaciones. Los heterocigotos Hb (AS) tienen anemia leve y en circunstancias normales presentan la misma eficacia biológica que los homocigotos Hb (AA) con la ventaja de que la Hb falciforme lo protege contra el protozoo de

¹Pediatra. Oncohematóloga. Profesor. Departamento de Pediatría. Universidad del Valle. Cali, Colombia

²Estudiante de postgrado en pediatría. Universidad del Valle. Cali, Colombia

la malaria, fenómeno denominado polimorfismo compensado. Si un progenitor es portador de la Hb S (rasgo falciforme) y el otro no, la mitad de los hijos serán portadores y la otra mitad sanos, ninguno tendrá la enfermedad. Cuando ambos padres tienen el rasgo falciforme Hb (AS) en cada embarazo habrá las siguientes posibilidades: 25% de que el hijo sea normal Hb (AA), 50% de que el hijo herede la Hb normal de uno de sus padres y la Hb S del otro presentando el rasgo falciforme Hb (AS) 25% de probabilidad de que el hijo herede la Hb S de ambos padres Hb (SS) manifestando la enfermedad.

EPIDEMIOLOGÍA

La anemia de células falciformes predomina pero no es exclusiva de la raza negra, encontrándose entonces con mayor frecuencia en el África subsahariana donde el gen se encuentra hasta en un 40% de la población y en descendientes afro americanos en 8% de la población, existen núcleos mediterráneos en Grecia, Italia, Turquía y Norte de África así como en Arabia Saudí e India¹. En 1996, el Pereira et al., enunciaron estudios parciales de poblaciones a riesgo en nuestro país en los departamentos de Chocó, Antioquia, Valle del Cauca y Nariño. “En un estudio en una población de raza negra en Salahonda (cerca de Tumaco) se encontraron 10% de rasgo falciforme y 1% de hemoglobinopatías mayores”². La distribución geográfica de la anemia de células falciformes coincide con la distribución de la malaria, la presencia del gen heterocigoto protege contra la infección por *Plasmodium falciparum*. Los Africanos y sus descendientes afroamericanos presentan una forma más severa de la enfermedad en comparación con las personas asiáticas o del mediterráneo.

FISIOPATOLOGÍA

La sustitución de los aminoácidos (aa) hidrófobos de la Hb S hace que esta ante la desoxigenación se polimerice alterando su solubilidad, el depósito de Hb desnaturalizada sobre la membrana del glóbulo rojo actúa de dos maneras: distorsiona la pared haciéndolo más rígido y dándole una forma de hoz o media luna, estos eritrocitos son menos deformables en la microcirculación y provocan una serie de eventos que terminan en oclusión vascular, isquemia tisular y daño crónico de órganos; por otro lado la Hb desnaturalizada afecta las bombas iónicas de la membrana y la salida de cationes del eritrocito produciéndose deshidratación celular e incremento de la adherencia al endotelio. La

lesión endotelial suscita la liberación de mediadores inflamatorios y factores pro coagulantes que modulan la respuesta local y pueden explicar la afectación de diversos órganos en esta patología. Existen diversas alteraciones que condicionan la presentación.

CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD

La vaso oclusión e isquemia tisular, la anemia hemolítica y la susceptibilidad a infecciones. El endotelio es órgano blanco en la fisiopatología de la drepanocitosis, involucrado en manifestaciones agudas y crónicas de la enfermedad, una vez sucede la adhesión eritrocitaria se activan células inflamatorias con expresión de moléculas de adhesión como leucocitos y macrófagos; también hay activación del sistema de la coagulación con mayor actividad trombótica y disfunción biológica del óxido nítrico (NO) llevando todo esto a estasis vascular y posteriormente lesión por reperfusión. Recientemente se ha demostrado un aspecto independiente de la fisiopatología a nivel de los vasos sanguíneos, involucrando tono y actividad vascular anormal atribuida a vías que involucran la hemólisis, asociado a alteración en la actividad del NO y estrés oxidativo. La vasculopatía de la drepanocitosis se ha implicado además en el desarrollo de hipertensión pulmonar (HTP), úlceras en miembros inferiores y priapismo relacionados con hemólisis severa, además hay estudios que sugieren que las características anteriores corresponden a un fenotipo de la drepanocitosis diferente al que está compuesto por las crisis vaso oclusivas, el síndrome de tórax agudo y la osteonecrosis³.

“Se ha asociado la hemólisis a disfunción endotelial, vasculopatía e hipercoagulabilidad: el NO es un producto del endotelio que regula el tono vascular produciendo vasodilatación (VD), inhibe la hemostasia, agregación plaquetaria, y la activación de la molécula de adhesión a las células vasculares (VCAM-1); tiene una vida media corta, reacciona con la Hb del eritrocito formando meta Hb y nitrato”³. La actividad VD del NO sólo es posible si la Hb se encuentra dentro del eritrocito; en presencia de hemólisis intravascular se libera la Hb al plasma y esta barre el NO convirtiéndolo en nitrato por un proceso de desoxigenación resultando esto en una inhibición de la bioactividad del NO con disfunción endotelial. Con la hemólisis se libera también Arginasa 1, la arginasa metaboliza arginina en ornitina disminuyendo además

el sustrato para la síntesis de NO, también se han encontrado niveles más altos de dimetil arginina asimétrica un inhibidor endógeno de la óxido nítrico sintetasa y bajos niveles de apolipoproteína A. La disminución crónica de NO está relacionada con vasoconstricción (VC), vasculopatía proliferativa, HTP, activación de moléculas de adhesión endotelial como la VCAM 1 y plaquetas así como potentes VC como la endotelina. Un grupo de complicaciones comunes se han observado entonces en pacientes con anemia de células falciformes que sufren altas tasas de hemólisis IV (HTP, ACV, priapismo, úlceras en miembros inferiores) asociándose a un fenotipo de vasculopatías y sugiriendo que la hemólisis IV crónica (bajos niveles de Hb, deshidrogenasa láctica elevada, altos niveles de bilirrubinas y reticulocitos) es un factor de riesgo para desarrollar HTP³.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Al nacimiento los pacientes son asintomáticos por la persistencia de la Hb fetal, las primeras manifestaciones clínicas aparecen entre los 4 y 6 meses de vida cuando sus niveles disminuyen. Las manifestaciones clínicas son resultado de la vaso oclusión y la hemólisis que conducen a isquemia e infartos tisulares con manifestaciones agudas y crónicas; es una enfermedad de presentación variable de un individuo a otro, con afectación de múltiples órganos (hueso, pulmones, cerebro, riñón, bazo) y se caracteriza por periodos de crisis repetidas o ausencia de síntomas por tiempo prolongado.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Palidez cutánea, ictericia que se acentúa con los episodios infecciosos o vaso oclusivos por aumento de la hemólisis, cambios esqueléticos por expansión de la médula ósea con deformidades a nivel de la cara y cráneo (hipertrofia de maxilares con mal oclusión dental), peso al nacimiento normal con posterior retardo marcado en el crecimiento y desarrollo, retardo en el desarrollo puberal, hepato y esplenomegalia en los primeros años de vida porque con la edad el bazo sufre fibrosis progresiva produciéndose auto esplenectomía en etapas posteriores, el paciente homocigoto presenta anemia crónica con aumento del gasto y el trabajo cardiaco, cardiomegalia y disminución de la tolerancia al ejercicio.

MANIFESTACIONES AGUDAS

Infecciones. Son la principal causa de morbilidad y mortalidad especialmente en los paciente menores de 5 años; el bazo juega un papel importante en el incremento de la susceptibilidad a ciertas infecciones en este tipo de pacientes, el exceso de eritrocitos dañados sobrepasa su capacidad de filtro impidiendo su función inmunológica (asplenia funcional) además se produce fibrosis progresiva lo que aumenta la susceptibilidad a infecciones. El bazo funciona como un filtro fagocítico eliminando células dañadas y microorganismos circulantes pero también produce anticuerpos, además algunas bacterias pueden ser reconocidas por los macrófagos pero muchas necesitan ser opsonizadas por moléculas del complemento especialmente C3b y en este órgano se sintetizan moléculas como la properdina que participa en la activación del complemento. Por todas estas razones los individuos con anemia de células falciformes tienen mayor susceptibilidad a presentar infecciones por gérmenes encapsulados como *Streptococo pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Samonella spp*. Se ha visto también mayor predisposición a presentar osteomielitis, el espacio a nivel de la médula ósea se amplía para dar cabida a la hematopoyesis para compensar la hemólisis y la alta demanda de oxígeno, además la circulación es lenta y predispone a la presencia de crisis vaso oclusivas e infartos con áreas de necrosis ósea que actúan como foco de infección. En los niños no afectados por drepanocitosis el principal patógeno es *Staphylococcus aureus*, en los niños con drepanocitosis el principal patógeno es la *salmonella*, seguido por el *S. aureus* y las bacterias entéricas gran negativas^{4,5}. Se ha incrementado también la incidencia de infección por la enterobacteria *Edwardsiella tarda* debido a la isquemia e infartos a nivel intestinal con aumento de su permeabilidad y a la estasis a nivel de la vía biliar generada por la vaso oclusión^{5,6}. Varios reportes en la literatura han documentado también asociación entre el síndrome de tórax agudo y las infecciones respiratorias por *Micoplasma* y *Chlamydia* pero los mecanismos fisiopatológicos aún no son completamente claros^{5,7}. Se han visto además infecciones virales asociadas a procedimientos como transfusiones o exanguíneo transfusiones principalmente en países subdesarrollados donde los productos sanguíneos no son correctamente estudiados y las estrategias preventivas de vacunación no se han optimizado, los principales agentes asociados en este caso son el virus

de inmunodeficiencia humana, hepatitis B y C. Mención especial requiere la infección por Parvovirus B19 un virus ADN transmitido por gotas respiratorias principalmente en época de invierno que en individuos sanos no produce síntomas o solo causa síntomas gripales leves o un eritema infeccioso que inicia a nivel de la cara y luego se generaliza a tronco y extremidades acompañado de fiebre y malestar general, pero que en individuos con anemia de células falciformes y otras patologías que cursan con hemólisis puede causar aplasia medular al infectar los precursores eritroides en la médula ósea y sangre periférica produciendo cese temporal de la eritropoyesis por 7 a 10 días, evento supremamente grave en los pacientes con drepanocitosis en los que la vida media del glóbulo rojo es mucho más corta (5-15 días) y en los que el cese transitorio de la eritropoyesis va a causar una anemia muy severa^{5,8}.

Síndrome de tórax agudo. Se define como la presencia de un nuevo infiltrado pulmonar en la radiografía de tórax que compromete por lo menos un segmento pulmonar, con presencia de dolor torácico, fiebre 38.5° , taquipnea, sibilancias o tos; es una causa importante de hospitalización en el paciente con drepanocitosis, aproximadamente el 50% de los pacientes tienen por lo menos un episodio de síndrome de tórax agudo, es mucho más común en los niños hasta los nueve años pero el cuadro es mucho más severo en los adultos y es un factor de riesgo para desarrollar enfermedad pulmonar crónica^{9,10}. Dentro de los principales factores de riesgo para desarrollar síndrome de tórax agudo se han encontrado: infección por gérmenes atípicos y virus (Mycoplasma, Chlamydia), altos niveles de Hb e hiperviscosidad, embolismo graso asociado con infarto de médula ósea, infartos pulmonares que se manifiestan como crisis de dolor torácico, hipoventilación asociada a administración de opioide para las crisis dolorosas y asma. Un estudio retrospectivo de casos y controles en el que se incluyeron 139 pacientes (63 casos con síndrome de tórax agudo y 76 controles sin el síndrome) hospitalizados por dolor y anemia de células falciformes mostró que los niños con asma y drepanocitosis tenían mayor riesgo, hasta de 4 veces (OR= 4, IC 95%) de tener síndrome de tórax agudo recurrente en comparación con los que sólo tenían drepanocitosis; además los pacientes con diagnóstico de síndrome de tórax agudo y asma presentaron periodos más largos de hospitalización en comparación con los que no tenían síndrome de tórax agudo sin asma (5.6 vs 2.6 días, $p=0.01$ ^{9,11}). Dentro del manejo del síndrome de tórax agudo se debe administrar oxígeno suplementario

para mantener $SaO_2 > 94\%$, manejar la crisis dolorosa, realizar terapia respiratoria, administrar líquidos endovenosos sin llegar a sobrecarga hídrica, terapia antibiótica con cefalosporinas de tercera generación, macrolidos y en casos severos vancomicina, usar broncodilatadores en el paciente con hiper reactividad bronquial, transfusión de glóbulos rojos para mejorar la oxigenación ante el deterioro de la función respiratoria sin elevar el nivel de Hb a más de 10 mg/dl, exanguino transfusión para el paciente que no mejora con la transfusión simple y soporte ventilatorio si es necesario^{9,10}.

Crisis dolorosas (vaso oclusivas). Son eventos característicos de la enfermedad y causa importante de hospitalización, pueden ser desencadenadas por procesos infecciosos, temperaturas extremas, deshidratación, hipoxia y estrés. El dolor tiene componente neuropático con liberación de mediadores inflamatorios y modificación de receptores de fibras A δ y C, generalmente lancinante, urente, con alodinia; puede ser localizado o generalizado, las áreas más afectadas son las extremidades, articulaciones, huesos largos, abdomen y tórax. El manejo debe ser multidisciplinario por pediatra, hematólogo, especialista del dolor, psicología y fisioterapia, se debe hacer un abordaje agresivo del dolor con opioides idealmente con sistema de analgesia controlada por el paciente (PCA), aines, hidratación, terapia física y de relajación⁹.

Secuestro esplénico agudo. Se caracteriza por aumento agudo del tamaño del bazo, disminución del nivel de Hb basal en > 2 gr/dl, reticulocitosis y en ocasiones trombocitopenia; puede presentarse colapso circulatorio y muerte. Ocurre con mayor frecuencia en niños menores de 3 años homocigotos y la recurrencia es frecuente. El manejo del colapso circulatorio debe realizarse con expansores de volumen, inicialmente con bolos de cristaloides mientras se realiza transfusión con sangre compatible. Se ha logrado disminuir la tasa de mortalidad con la educación a los padres acerca de los signos clínicos de secuestro esplénico, el uso juicioso de transfusiones y la esplenectomía en pacientes que han tenido más de dos eventos previos^{9,10}.

Enfermedad cerebro vascular. En los pacientes con anemia de células falciformes se han identificado predominantemente dos clases de eventos cerebro vasculares, los infartos mayores que ocurren hasta en el 11% de los pacientes homocigotos antes de los 14 años y los infartos silentes de la sustancia blanca que son observados en estudios de neuroimagen como la resonancia magnética nuclear (RMN) hasta en el 22 %

de los pacientes con Hb SS causando trastornos cognoscitivos y del aprendizaje. Los infartos mayores afectan grandes vasos como la arteria carótida interna, cerebrales media y anterior, polígono de willis con déficit neurológico según el territorio cerebral afectado; pueden ser lesiones isquémicas o trombóticas en el 75% de los casos con predominio en la infancia y hemorrágicos en el 25% de los casos de mayor presentación en el paciente adulto con Hb SS. Se ha documentado que la terapia con transfusión crónica para mantener los niveles de Hb SS debajo del 30% previene los infartos en el 80% de los pacientes pediátricos¹². Se demostró también que la ecografía doppler trans craneal puede detectar niños con mayor riesgo de infarto cuando tienen velocidades de flujo > 200 cm/seg y que la terapia transfusional crónica disminuye el riesgo de ACV primario. El estudio STOP (*Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal transcranial doppler ultrasonography*) multicentrico prospectivo, aleatorizado, controlado, doble ciego fue pionero en la prevención primaria del ACV; incluyó 130 niños con edad entre los 2 y 16 años con diagnóstico de drepanocitosis o S β talasemia 0 sin antecedente de ACV y eco doppler transcranial anormal con velocidad de flujo > 200 cm/seg; 63 recibieron transfusiones regulares y 67 recibieron cuidados básicos. 11 niños que recibieron cuidados básico y 1 de los que recibió terapia transfusional presentaron ACV, la diferencia entre los dos tratamientos fue significativa (P= 0.001) con un riesgo de ACV de 92% menos en el grupo que recibió transfusión mensual, en el grupo que recibió cuidados básicos la tasa de ACV fue de 10% por año. Se demostró que la terapia con transfusión crónica es útil en la prevención del ACV primario en este tipo de pacientes^{10,12}. Se han observado algunas complicaciones con la terapia transfusional crónica como la rápida elevación de los niveles de ferritina y la acumulación de hierro para lo que es necesaria la terapia con quelación.

Las complicaciones crónicas en el paciente con anemia de células falciformes se presentan generalmente en la adolescencia y en la edad adulta, la HTP es la complicación más severa presente en el 30% de los adultos jóvenes con Hb SS, también es común observar la necrosis avascular de la cabeza humeral y femoral, retinopatía proliferativa, alteraciones renales tanto a nivel glomerular como tubular, frecuentemente se observa hipostenuria y hasta el 10% de los pacientes con Hb SS pueden desarrollar síndrome nefrótico en estados avanzados de enfermedad renal; son comunes también

las úlceras en miembros inferiores, el priapismo y la alteración a nivel de la vía biliar manifiesta con colelitiasis y colecistitis resultado final del proceso de hemólisis crónica.

DIAGNÓSTICO

Debemos enfocarnos en el diagnóstico de esta patología cuando encontramos un paciente al que en el hemograma se le observa anemia hemolítica (nivel de reticulocitos elevado), volumen corpuscular medio (VCM) normal o disminuido y datos clínicos o antecedentes que nos orienten a la presencia de drepanocitosis. Se debe realizar entonces extendido de sangre periférica donde vamos a encontrar alteraciones en la morfología del glóbulo rojo con células densas (pequeñas y deshidratadas) y en forma de hoz o disco; prueba de drepanocitosis que comprende preparación de drepanocitosis en metasulfitos, recomendada a todo niño con raza negra sin olvidar que la población blanca por el mestizaje también puede presentar la enfermedad. La prueba confirmatoria es la electroforesis o separación cromatográfica de Hb en Ph alcalino; también están disponibles actualmente la cromatografía líquida de alta resolución y el análisis del ADN (Tabla 1).

PREVENCIÓN

La prevención es clave en el manejo del paciente con drepanocitosis y las estrategias ejecutadas en los últimos 25 años han disminuido dramáticamente la mortalidad especialmente en los niños; dentro de las medidas instauradas encontramos el tamizaje neonatal, la educación a padres, vacunación y profilaxis antibiótica en el paciente menor de 5 años. Es indispensable crear un equipo multidisciplinario conformado por el pediatra, hemato oncólogo, genetista, enfermería, trabajo social y psicología quienes deben dar educación a los padres sobre la enfermedad y las complicaciones agudas y crónicas que puede presentar el paciente con drepanocitosis con el fin de prevenir complicaciones frecuentes y fatales como la sepsis por neumococo, el secuestro esplénico y los ACV.

En países desarrollados existen programas de tamizaje neonatal con los que se ha demostrado beneficio temprano teniendo en cuenta que las complicaciones clínicas de los pacientes con drepanocitosis son frecuentes en los primeros años de vida. Se ha

Tabla 1

Diagnostico diferencial de los genotipos principales de anemia de células falciformes

Genotipo	Electroforesis	Hb (gr/dl)	VCM	Hb A2 %	Padres	Hemograma
Hb SS	S	06-ago	80-100	< 3.5	Ambos HbS	Hemolisis y anemia 6-12meses
Hb SC	SC	oct-14	70-85	NA	Uno HbC	Anemia leve
Hb Sβ0	S	07-sep	60-75	>3.5	Uno β0 talasemia	Hemolisis y anemia 6-12m
Hb Sβ+	SA	09-dic	70-80	> 3.5	Uno β+ talasemia	Anemia leve

Nota del editor: NA no aplica, no se puede medir en presencia de Hb C, porque interfiere con ella y migra en la misma posición en la electroforesis

demostrado disminución de la morbilidad y mortalidad en pacientes diagnosticados al momento del nacimiento con la prueba de tamizaje en comparación con pacientes diagnosticados en etapas posteriores; la educación a los padres y la intervención clínica temprana contribuyen de gran manera a mejorar la supervivencia¹³. La muestra para tamizaje se obtiene de sangre capilar al mismo tiempo que se toma la muestra de tamizaje para hipotiroidismo congénito; el método utilizado es la cromatografía líquida de alta resolución para detectar Hb F, A, S, C, D y E. si se identifica un niño con drepanocitosis desde el nacimiento tendremos la posibilidad de iniciar el proceso educativo y preventivo con los padres de manera temprana.

El Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos recomienda la profilaxis con Penicilina oral que debe iniciarse antes de los 3 meses de edad y hasta los 5 años. Se ha demostrado ampliamente el impacto de la penicilina oral en la disminución de infecciones y la mejoría de la supervivencia de los pacientes con anemia de células falciformes, el primer estudio fue publicado hace casi 25 años, PROPS (*Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia*) multicentrico, aleatorizado, controlado, se logró disminuir la incidencia de septicemia por *S pneumoniae* en niños con anemia de células falciformes menores de 3 años con la administración diaria de penicilina oral, 105 niños recibieron 125 mg de penicilina V potásica dos veces al día y 110 recibieron placebo, después de 15 meses de seguimiento se observó una disminución del 84% en la incidencia de infección por *S. pneumoniae* en el grupo tratado con penicilina comparado con el grupo de recibió placebo (2 de 105 vs 13 de 110 pacientes; p=0.0025) no hubo muertes por septicemia secundaria a neumococo en el grupo que recibió penicilina mientras que en el grupo que recibió placebo

se presentaron tres muertes por infección¹⁴. La profilaxis con penicilina es una intervención económica, sencilla y segura con raras reacciones de hipersensibilidad reportadas, se recomienda iniciar antes de los tres meses cuando los niveles de Hb F empiezan a caer y se empieza a presentar pérdida de la función esplénica, la dosis recomendada es de 62.5 mg VO dos veces al día para los menores de 1 año y 125 mg dos veces al día de 1-5 años⁵. Muchos estudios se han seguido publicando al respecto mostrando el beneficio del tamizaje neonatal combinado con la profilaxis con penicilina y fueron validados en un estudio retrospectivo de cohorte en Dallas¹⁵. En este estudio todos los niños identificados en el tamizaje neonatal fueron vacunados, recibieron profilaxis con penicilina oral por lo menos hasta los 5 años y recibieron atención médica integral; la proporción de niños que sobrevivió más allá de los 2 años fue de 98.5% y más del 85% sobrevivió hasta la edad adulta. Con base en estos resultados se concluye que se debe realizar tamizaje para drepanocitosis en la etapa neonatal y que los pacientes con la enfermedad se benefician de la profilaxis con penicilina oral para disminuir la morbilidad y mortalidad asociadas a septicemia por *S. pneumoniae*.

Las vacunas recomendadas para los pacientes con drepanocitosis previenen las infecciones por gérmenes encapsulados como el neumococo, meningococo y *Haemophilus influenzae*. También debe recomendarse vacuna contra el virus de la hepatitis B debido a que estos pacientes reciben múltiples transfusiones durante toda su vida y contra la Influenza infección viral severa que puede precipitar las crisis drepanocíticas y predisponer a neumonías bacterianas (Tabla 2)^{5,16}. Los niños que viajan a áreas endémicas deben recibir profilaxis contra fiebre amarilla, hepatitis A y malaria

pues aunque en estos pacientes las parasitemias son pequeñas por la presencia de Hb S se puede acentuar la hemólisis y precipitar crisis vaso oclusivas.

TRATAMIENTO

Ácido fólico. Se recomienda administrarlo en las anemia hemolíticas con eritropoyesis elevada, muy útil en las fases de acentuación de la anemia por hemólisis (crisis vaso oclusivas o infecciones) la dosis recomendada es de 1 mg/día^{1,2}.

Terapia transfusional. Las transfusiones sanguíneas se indican para el manejo de complicaciones agudas de la enfermedad; es frecuente encontrar en el servicio de urgencias del Hospital Universitario del Valle pacientes con drepanocitosis y niveles muy bajos de Hb que cursan con crisis vaso oclusivas, síndrome de tórax agudo e infecciones. Se deben descartar también crisis aplásicas y secuestro esplénico que aunque no son eventos muy frecuentes ponen en riesgo la vida del paciente; es en este tipo de pacientes en los que la terapia transfusional aguda puede ser una medida salvadora, sin embargo,

tenemos que ser muy cuidadosos con esta terapia pues cada vez que realizamos una transfusión incrementamos el riesgo de sobrecarga de hierro, alo inmunización e infecciones por VIH, hepatitis B y C; es por esto que se recomienda que la transfusión se realice bajo supervisión de un hematólogo pediatra, la sangre debe ser completamente evaluada, leuco reducida, Rh y ABO compatible, negativa para C, E, c, e y antígeno Kell; después de la transfusión el hematocrito no debe exceder el 30%.

Indicaciones de transfusión aguda. Crisis aplásicas, secuestro esplénico, síndrome de tórax agudo, pre quirúrgico antes de cirugías mayores.

Transfusiones crónicas. Recomendadas para prevenir la recurrencia de los ACV en pacientes con drepanocitosis, se realizan mensualmente con el fin de mantener el nivel de Hb S en un nivel menor al 30%, las transfusiones crónicas están indicadas en pacientes que han sufrido ACV y en los que el eco doppler transcraneal muestra una velocidad sanguínea mayor a 200 cm/seg con mayor riesgo de ACV¹⁵. Se ha observado que los pacientes que reciben transfusiones

Tabla 2

Esquema de inmunización recomendado para pacientes con ACF

	Neumococo	Meningococo y <i>H. influenzae</i>	Virus de la hepatitis B	Influenza
< 2 años	PCV 2,4 y 6 meses, ref 12 meses	Hib 2,4 y 6 meses, ref a los 12 meses	Nacimiento, 1, 6 meses	Anual
2-5 años (esquema completo)	PPV dosis única	MCV 2 años		Anual
2- 5 años no vacunados o vacunación incompleta	PCV dos dosis con intervalo de dos meses PPV dos meses después	2 dosis de Hib y 1 de MCV aplicadas con dos meses de diferencia	Aplicar 3 dosis con intervalo 0-1 y 6 meses	Anual
>5 años (esquema completo)	PPV una dosis	Ref MVC 3 años después, si la primera dosis fue 2-6 años o 5 años si primera dosis 7-10 años		Anual
>5 años no vacunados Refuerzos	PPV una dosis PPV cada 5 años	2 dosis Hib y 1 MCV con 2 meses de diferencia MCV cada 5 años	Aplicar 3 dosis con intervalo 0-1 y 6 meses	Anual Anual

Nota del editor: Recommended Immunization Schedules 0-18 years old. ACIP, AAP, AAFP. International Journal of Infectious Diseases. Hib: *Haemophilus influenzae* tipo b, PCV: vacuna neumococcica conjugada, PPV: vacuna neumococcica polisacarida, MCV: vacuna meningococcica.

mensualmente por periodos mayores a un año presentan hemossiderosis, en ellos se recomienda realizar terapia de quelación con deferoxamina o con el nuevo quelante oral deferasirox "Exjade"¹⁰. Las transfusiones crónicas están indicadas para los pacientes con ACV o a riesgo de sufrirlo como se explicó previamente y en pacientes con HTP; la exanguino transfusión se indica para pacientes con ACV agudo, síndrome de tórax agudo severo, priapismo persistente y previo a cirugías neurológicas, cardíacas y de retina.

Hidroxiurea. Se ha comprobado que los niveles elevados de Hb F en los pacientes con anemia de células falciformes se han asociado a menor frecuencia de complicaciones agudas y crónicas, es por esto que los recién nacidos y los individuos genéticamente programados para mantener altos niveles de Hb F no presentan crisis y este es el punto donde actúa la hidroxiurea (HU), este es un medicamento citotóxico usado anteriormente para tratar la leucemia mieloide

crónica y la policitemia vera, causa inhibición de la síntesis de ADN y aumenta la producción de Hb F que a su vez disminuye la polimerización de la HbS. La HU induce supresión medular que resulta en eritropoyesis inefectiva y de esta manera favorece a la producción de precursores que contienen Hb F. La HU mejora también el estado de deshidratación del GR falciforme y disminuye su adhesión a las células endoteliales. Estudios clínicos en adultos y niños con anemia de células falciformes han demostrado que la HU disminuye la frecuencia de crisis vasooclusivas, episodios de síndrome de tórax agudo, las admisiones a los servicios de urgencias, la estancia hospitalaria y la necesidad de transfusiones sanguíneas^{15,17,18}. La dosis máxima tolerada es de 30 mg/kg/día, se recomienda que sea administrado bajo supervisión del hematólogo ya que se puede inducir neutropenia, anemia, trombocitopenia, elevación de enzimas hepáticas y náuseas. La terapia con HU debe ser individualizada para cada paciente, antes de iniciar se recomienda realizar hemograma completo con diferencial y reticulocitos, bioquímica sanguínea, electroforesis de Hb con cuantificación del porcentaje de Hb F; la dosis inicial es de 15-20 mg/kg y debe incrementarse máximo 5 mg/kg cada 8 semanas con supervisión estricta y de recuento de leucocitos con su diferencial, reticulocitos, perfil bioquímico (LDH, bilirrubinas, Creatinina, BUN, AST-ALT), el tratamiento debe ser monitorizado mensualmente para verificar adherencia, tolerancia y signos de toxicidad, como ya se mencionó, se debe evaluar el recuento celular, la presencia de hemólisis, función hepática, renal y se indica electroforesis de Hb para verificar el

nivel de Hb fetal cada dos meses¹⁷. Aún se están estudiando los efectos de la HU a largo plazo, a pesar del concepto que se tiene sobre el potencial mutagénico de HU se han reportado pocos casos de malignidad secundaria. La edad apropiada para iniciar el manejo con HU no ha sido determinada, anteriormente se recomendaba para niños mayores de 5 años, actualmente hay estudios clínicos que han demostrado seguridad y eficacia en lactantes y niños pequeños.

Para el tratamiento de la HTP se recomienda el Sildenafil un potente inhibidor del GMPc y la fosfodiesterasa produciendo por esta vía relajación del músculo liso y lecho vascular pulmonar, hay estudios en curso sobre el uso de óxido nítrico inhalado a bajas dosis y la L arginina, para contrarrestar la disminución de la bioactividad del NO a nivel endotelial.

Trasplante de células madre hematopoyéticas.

Hasta el momento es la única terapia curativa para la anemia de células falciformes, se requiere tener un antígeno leucocitario humano (HLA) compatible con el donante, se ha documentado una supervivencia del 85-95% en pacientes con drepanocitosis que han sido trasplantados y una mortalidad solo del 5-10%, está indicado en niños de 12-16 años con drepanocitosis severa y complicaciones como ACV, resultados positivos en el eco doppler trans craneal, síndrome de tórax agudo y crisis vaso oclusivas recurrentes. Desafortunadamente menos del 20% de niños con anemia de células falciformes tienen un HLA compatible con el del donante. Se han empezado a utilizar otras modalidades de trasplante como el de sangre de cordón umbilical que es rica en precursores hematopoyéticos y menos inmunoreactiva. Se publicó un análisis de datos de 44 pacientes con hemoglobinopatías incluyendo anemia de células falciformes, en Europa y Estados Unidos un periodo de 2 años de supervivencia libre de eventos en los pacientes incluidos con drepanocitosis que han recibido células de cordón umbilical de hermanos HLA compatibles²¹.

La drepanocitosis es considerada por la OMS un problema de salud pública por su alta prevalencia en ciertas regiones a nivel mundial, especialmente en países subdesarrollados en donde el manejo sigue siendo inadecuado, con carencia de programas de tamizaje, prevención y control, realizándose un diagnóstico tardío cuando el paciente ya presenta complicaciones irreversibles. El objetivo primordial debe enfocarse en mejorar la atención de este grupo de

pacientes, procurando un abordaje temprano e integral, implementando los programas de tamizaje, educación a padres, vacunación y profilaxis que han mostrado ser útiles en países industrializados.

REFERENCIAS

1. Cervera-Bravo A, Cela de Julián E. Anemia Falciforme. Manejo en Atención Primaria. Rev Pediatr Aten Primaria 2007; 9: 649-668
2. Pereira F, Saenz I. Hemoglobinopatías en Niños. Colombia Médica 1996; 27: 146-149
3. Kato G, Hebbel R, Streinberg M, Gladwin M. Vasculopathy in Sickle Cell Disease: biology, pathophysiology, genetics, translational medicine and new research direction. Am J Hematol 2009; 618-625
4. Gladwin MT, Vichisky E. Pulmonary complications of sickle cell disease. NEJM 2008; 359: 2254-2265
5. Booth C, Inusa B, Obaro S. Infection in Sickle Cell Disease. Internat J Infect Dis 2010; 14: 2-12
6. Wang IK, Kuo HL, Chen YM, Lin CL. Extraintestinal Manifestations of Edwardsiella tarda infection. Int J Clin Pract 2005; 59: 917-921
7. Neumary L, Lennette E, Kelly D, Earles A. Mycoplasma Disease and Acute Chest Syndrome in Sickle Cell Disease. Pediatrics 2003; 112: 87-95
8. Chisaka H, Marita E, Yaegashi N, Sugamura K. Parvovirus B19 and the Pathogenesis of Anaemia. Rev Med Virol 2003; 13: 347-359
9. Lallinger R, Knoll C. Sickle Cell Disease Pathophysiology and Treatment. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 2006; 36: 346-376
10. Driscoll C. Sickle Cell Disease. Pediatr Rev 2007; 28: 259-268
11. Boyd JH, Macklin EA, Strunk RC, DeBaun MR. Asthma and Acute Chest in Sickle Cell Disease. Pediatr Pulmonol 2004; 38: 229-232
12. Adams R, Mc Kie V, Hsu L, Files B. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. NEJM 1998; 339: 5-11
13. Mehta S, Adams R. Treatment and Prevention of Stroke in Children with Sickle Cell Disease. Curr Treat Op Neurol 2006; 8: 503-512
14. Gaston M, Verter J, Woods G. Prophylaxis with Oral Penicillin in Children with Sickle Cell Anemia. A randomized trial. NEJM 1986; 314: 1593-1599
15. Thompson A. Advances in the Management of Sickle Cell disease. Pediatr Blood Cancer 2006; 46: 533-539
16. Advisory Committee on Immunization Practices, AAP, AAFP. The Recommended Immunization Schedules for Persons aged 0 through 18 Years. 2010
17. Heeney M, Ware R. Hydroxyurea for Children with Sickle Cell Disease. Pediatr Clin N Am 2008; 55: 483-501
18. Charaches S, Dover G, Moyer M. Hydroxyurea – Induced augmentation of fetal hemoglobin production in patients with sickle cell anemia. Blood 1992; 79: 2555-2565
19. Charaches S, Terrin M, Moore R. Hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. NEJM 1995; 332: 1317-1322
20. Wang W, Helms R, Lynn H. Effect of Hydroxyurea on Growth in children with Sickle Cell Anemia. J Pediatr 2002; 140: 225-229
21. Locatelli F, Rocha V, Reed W. Umbilical Cord Blood Transplantation in Patients with Thalassemia and Sickle Cell Disease. Blood 2003; 101: 2137-2143