

Anemia de células falciformes en pediatría: Revisión de la literatura

Sickle Cell Anemia in Pediatrics: Literature review

Anemia falciforme em pediatria: Revisão da literatura

Irina Suley Tirado-Pérez, MD., Esp. *

Andrea Carolina Zárate-Vergara, MD., Esp. **

Resumen

Introducción: La anemia falciforme es una hemoglobinopatía estructural de origen genético, se caracteriza por la presencia de hemoglobina falciforme. La hemoglobina anormal es inestable, tiende a polimerizarse y puede ocluir la microcirculación, produciendo manifestaciones multisistémicas tanto agudas como crónicas relacionándose con mayor riesgo de contraer infecciones. **Objetivo:** Describir la información del tema expuesto resaltando los aspectos más relevantes como diagnóstico y tratamiento. **Metodología:** Se efectuó una revisión bibliográfica con búsqueda electrónica en las siguientes bases de datos: PubMed, MEDLINE, Medscape, Scopus; y se incluyó diferentes tipos de artículo (artículos originales, revisiones de temas y guías de manejo) que abordaran la anemia de células falciformes en pediatría. **Resultados:** Se obtuvo una revisión de 22 artículos, donde se describe el tema de anemia de células falciformes, pautas y tratamientos basados en el manejo y control de los síntomas; se evidencia que el uso de ecografía doppler transcraneal y las transfusiones demostraron ser estrategias preventivas o de tratamiento eficaces para las complicaciones relacionadas con esta patología en los niños. **Conclusiones:** En Colombia, la prevalencia de la patología no se encuentra establecida.

Por otra parte, las principales manifestaciones se relacionan con complicaciones de vaso-oclusión en los diferentes órganos y la asplenia funcional, la cual predispone a cuadros infecciosos. [Tirado-Pérez IS, Zárate Vergara AC. Anemia de células falciformes en pediatría: Revisión de la literatura. *Revisión de tema. MedUNAB 2017-2018; 20(3): 374-382*].

Palabras clave: Anemia Hemolítica; Anemia de Células Falciformes; Hemoglobina Falciforme; Pediatría; Enfermedad de la Hemoglobina SC.

Abstract

Introduction: Sickle cell anemia is a structural hemoglobinopathy of genetic origin, characterized by the presence of sickle hemoglobin. Abnormal hemoglobin is unstable and tends to polymerize and can occlude the microcirculation. Also, it produces both acute and chronic multi system manifestations associated with an increased risk of infection. **Objective:** To describe the information of the exposed topic highlighting the most relevant aspects such as diagnosis and treatment. **Methodology:** A literature review with electronic search was carried out in the following

* Médica, especialista en Epidemiología, magíster Cuidado Paliativo Pediátrico, Residente Cuidado Intensivo Pediátrico, Universidad de Santander, Bucaramanga, Santander, Colombia.

** Médica, especialista en Epidemiología, Residente Cuidado Intensivo Pediátrico, Universidad de Santander, Bucaramanga, Santander, Colombia.

Correspondencia: Irina Suley Tirado Pérez. Carrera 23 No. 27-160, Conjunto El Bosque Sector F, Torre 9, Floridablanca, Santander, Colombia. E-mail: irinasuley@gmail.com.

databases: PubMed, MEDLINE, Medscape, Scopus; different types of articles were included that addressed sickle cell anemia in pediatrics such as original articles, reviews of topics and management. **Results:** A review of 22 articles was obtained which describes the subject of sickle cell anemia, guidelines and treatments based on the management and control of symptoms. It is evident that the use of transcranial Doppler ultrasound and transfusions proved to be preventive strategies or effective treatments for the complications related to this pathology in children. **Conclusions:** In Colombia, the prevalence of the pathology is not established yet. On the other hand, the main manifestations are related to complications of vaso-occlusion in different organs and functional asplenia which predisposes to infectious conditions. [Tirado-Pérez IS, Zárate Vergara AC. *Sickle Cell Anemia in Pediatrics: Literature review. MedUNAB 2017-2018; 20(3): 374-382*].

Keywords: Anemia, Hemolytic; Anemia, Sickle Cell; Hemoglobin, Sickle; Pediatrics; Hemoglobin SC Disease.

Resumo

Introdução: A anemia falciforme é uma hemoglobinopatia estrutural de origem genética, caracterizada pela presença de hemoglobina falciforme. A hemoglobina anormal é instável,

Introducción

La hemoglobina (Hb) es una proteína globular, se encuentra presente en altas concentraciones en los glóbulos rojos y transporta oxígeno a los tejidos. Las variantes de la Hb son formas mutadas, con una sustitución puntual de un aminoácido por otro. La anemia de células falciformes o drepanocitosis consiste en un defecto de herencia autosómica recesiva caracterizado por la presencia de Hemoglobina S (Hb S) (1-3).

De los tipos de hemoglobinopatías estructurales más comunes en el mundo, es la anemia hemolítica la más frecuente en la población mundial, con una incidencia de 1/600 recién nacidos en Estados Unidos y en algunas regiones de España con incidencia de 1/5,000 neonatos; esta patología tiene una incidencia del 1% en las poblaciones afrodescendientes. Colombia tiene aproximadamente 8 millones de habitantes provenientes de esta etnia concluyendo según las estadísticas mundiales, en nuestro país no hay registros respecto a la incidencia y prevalencia (1,3).

Aunque en nuestro país su prevalencia no está bien establecida, sí existe en algunos territorios, en especial donde predomina la población negra encontrándose hasta 10% de rasgo falciforme en alguno de esos territorios (1,2). Siendo de gran importancia el tema, a nivel nacional la información es escasa, en este contexto el objetivo de esta revisión es describir la información más relevante sobre la

tende a polimerizar-se e pode ocluir a microcirculação, produzindo manifestações multissistêmicas agudas e crônicas, associadas ao risco enorme das infecção graves. **Objetivo:** Descreva a informação do assunto exposto, destacando os aspectos mais relevantes, como o diagnóstico e seu tratamento. **Metodologia:** Foi realizada uma pesquisa eletrônica para a revisão bibliográfica, nos seguintes bancos de dados: PubMed, MEDLINE, Medscape, Scopus; incluindo outros tipos de artigos (artigos originais, revisões de tópicos e guias de gerenciamento), que abordam anemia falciforme em pediatria. **Resultados:** Foi obtida uma revisão de 22 artigos, que descreve o assunto da anemia falciforme, diretrizes e orientações baseados no tratamento e controle dos sintomas. É evidente que a identificação da doença com o uso de ultrassom Doppler transcraniana e das transfusões são estratégias preventivas ou de tratamentos eficazes para as complicações relacionadas com esta patologia nas crianças. **Conclusões:** Na Colômbia, a prevalência da patologia não está estabelecida. Por outro lado, as principais manifestações estão relacionadas a complicações de vaso-oclusão em diferentes órgãos e asplenia funcional, que predispõe a condições infecciosas. [Tirado-Pérez IS, Zárate Vergara AC. *Anemia falciforme em pediatria: Revisão da literatura. MedUNAB 2017-2018; 20(3): 374-382*].

Palavras-chave: Anemia Hemolítica; Anemia Falciforme; Hemoglobina Falciforme; Pediatria, Doença da Hemoglobina SC.

enfermedad en torno a diagnóstico y tratamiento; con el fin de contribuir con dicha información al manejo integral.

Metodología

Se efectuó una revisión bibliográfica de la literatura, con búsqueda electrónica en las bases de datos PubMed, MEDLINE, Medscape y Scopus, por medio de términos MeSH y DeCS como “Anemia de Células Falciformes” y “Anemia Hemolítica”, con criterios de inclusión de revisiones de tema, guías de manejo, artículos originales, publicados entre 2005 y 2017, en idioma inglés y español de acceso gratuito, con tópicos centrales que abordaran la patología en población pediátrica describiendo complicaciones, secuelas y variabilidad de técnicas actuales para su manejo. Se excluyeron los artículos que no presentaran como tópicos principales diagnóstico y manejo de la patología. Al realizar la búsqueda inicial se obtuvieron 44 artículos; sin embargo, al aplicar los criterios de exclusión 22 fueron elegibles para esta revisión.

Definición y epidemiología

El tipo de Hb está determinado por la fracción proteínica, llamada globina. Las cadenas polipeptídicas α , β , γ y δ constituyen las hemoglobinas humanas normales: HbA ($\alpha 2 \beta 2$), Hb A2 ($\alpha 2 \delta 2$), Hb fetal F ($\alpha 2 \gamma 2$). La estructura espacial de la Hb y otras de sus propiedades moleculares

dependen de la naturaleza y la secuencia de los aminoácidos que constituyen las cadenas. La Enfermedad de Células Falciformes (ECF) y sus variantes son trastornos genéticos que resultan de la presencia de una mutación en una cadena que conforma a la hemoglobina (Beta globina) que da como resultado la Hb S. (1)

La forma más común de esta patología en América del Norte es la enfermedad Hb S homocigoto (HBSS), un trastorno autosómico recesivo primero descrito por Herrick en 1910. La ECF causa morbilidad y mortalidad significativas, sobre todo en personas de origen africano y de ascendencia mediterránea. La morbilidad, frecuencia de las crisis, el grado de anemia, y los sistemas de órganos involucrados varían considerablemente de un individuo a otro (1).

La anemia de células falciformes predomina, pero no es exclusiva de la raza negra, encontrándose con mayor frecuencia en el África Subsahariana donde el gen se encuentra hasta en un 40% de la población y en descendientes afroamericanos en 8% de la población; existen núcleos mediterráneos en Grecia, Italia, Turquía y Norte de África, así como en Arabia Saudí e India donde el gen se encuentra hasta en un 40% de la población. (1,2).

Los africanos y sus descendientes afroamericanos presentan una forma más severa de la enfermedad en comparación con las personas asiáticas o del mediterráneo. La anemia de células falciformes es una enfermedad multisistémica caracterizada por lesión vascular causada por vaso-oclusión hemolítica por lo cual son múltiples las complicaciones en esta población, las principales manifestaciones asociadas son el secuestro esplénico, la aplasia eritroide y complicaciones órgano específicas que disminuyen la calidad de vida y predisponen a mayor mortalidad (2,4).

Fisiopatología y clínica

La Hb S se caracteriza por polimerizarse con la desoxigenación; ello altera su solubilidad distorsionando al hematíe, que se hace rígido, adoptando la forma de una hoz (falciformación), lo que impide su circulación por la red microvascular (vaso-oclusión) y favorece su destrucción (anemia hemolítica). La Hb S es, además, una hemoglobina inestable; el depósito de la hemoglobina desnaturalizada sobre la membrana del hematíe la daña, afectando a las bombas de iones, y esto a su vez favorece la deshidratación celular, aumentando la adherencia del hematíe al endotelio y la viscosidad sanguínea. La activación continua de la coagulación es otra característica distintiva de ECF (2-4).

Estudios recientes sugieren la hipercoagulación no sólo como un evento secundario, sino que contribuye directamente a la fisiopatología de la enfermedad. El daño endotelial activa la coagulación sanguínea y favorece la hiperplasia intimal, contribuyendo a la vaso-oclusión.

Además, debido al daño endotelial y a la isquemia originada se liberan mediadores inflamatorios que interaccionan con los leucocitos y los macrófagos que modulan toda la respuesta local y podrían explicar en parte la enorme variabilidad clínica en la expresión de la enfermedad (5). En el bazo, el exceso de hematíes dañados sobrepasa su capacidad de filtro, impidiendo su función inmunológica (asplenia funcional) y posteriormente se produce una fibrosis progresiva (autoesplenectomía), por lo que se incrementa la susceptibilidad a infecciones por gérmenes capsulados. Por tanto, la vaso-oclusión e isquemia tisular (productoras de disfunción orgánica aguda y crónica), la anemia hemolítica y la susceptibilidad a infecciones son los tres problemas que condicionan la clínica de la enfermedad (6-8).

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 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 (2).

A continuación, se describen los signos y síntomas más frecuentes en esta patología, descrito por sistemas principales y su afectación, evidenciando la variabilidad de las manifestaciones clínicas (**Tabla 1**).

Diagnóstico

El diagnóstico debe ser sospechado ante la presencia de ciertos hallazgos en el hemograma como anemia hemolítica, reticulocitosis, volumen corpuscular medio (VCM) normal o disminuido, y correlación clínica o antecedentes que nos orienten a la presencia de drepanocitosis (1), por lo tanto, se debe completar con diferentes ayudas diagnósticas (**Tabla 2**).

Complicaciones agudas

La mayoría de las complicaciones agudas deben ser evaluadas rápidamente, debido a la disfunción esplénica los pacientes presentan alto riesgo de septicemia y meningitis por neumococo u otros gérmenes capsulados, y aunque esta complicación ha disminuido con las vacunas y el tratamiento profiláctico con penicilina, todavía sigue siendo una causa importante de mortalidad infantil. Dentro de los esquemas de manejo, se encuentra la no administración de antipiréticos ante el primer signo de fiebre con el objetivo de no ocultar una infección grave; así todos los pacientes con temperatura superior a 38.5 °C deben ser evaluados con urgencia,

Tabla 1. Manifestaciones Clínicas

Órgano/ Sistema	Signos y síntomas
Sistema Nervioso Central	Accidente cerebrovascular.
Oftalmológico	Ptoxis, alteraciones vasculares de la retina, retinitis proliferativa.
Sistema Cardiovascular	Dilatación de ambos ventrículos y la aurícula izquierda
Sistema Respiratorio	Síndrome torácico agudo: se caracteriza, por presentar dolor en el pecho, fiebre, tos, taquipnea, leucocitosis, e infiltrados pulmonares en los lóbulos superiores. La hipertensión pulmonar: Cada vez más reconocida como una complicación grave de la anemia de células falciformes.
Sistema Gastrointestinal	La colelitiasis e insuficiencia hepática.
Sistema Genitourinario	Pérdida de la capacidad de filtración; priapismo es una complicación frecuente.
Sistema Músculo esquelético	Retraso en el crecimiento, bajo peso. Dolor en los huesos largos de las extremidades se relacionan frecuentemente con un infarto de la médula ósea; la necrosis avascular de la cabeza femoral o humeral: Esto es debido a la oclusión vascular.
Dermatológico	Úlceras de los miembros inferiores son un problema doloroso crónico.
Extremidades	El síndrome mano-pie: Es una dactilitis, presentando las manos y / o pies dolorosos y edematizados bilaterales.
Dolor	El dolor agudo y crónico en cualquier parte del cuerpo: La manifestación clínica más frecuente de ECF es crisis vaso-oclusiva; Las crisis de dolor son la característica clínica más distintiva de ECF.
Sanguíneo	Anemia, Crisis aplásica: Secuestro esplénico, Complicación grave debido a la infección por B19V.
Inmunológico	Infecciones: Particularmente por microorganismos encapsulados <i>Streptococcus</i> ; A diferencia de los adultos que son predominantemente por organismos Gram-negativos, especialmente <i>Salmonella</i> .

*ECF: Enfermedad de Células Falciformes, B19V: Parvovirus B19.

Fuente: Construida por las autoras tomando como referencia la literatura revisada

realizando paraclínicos como hemograma con reticulocitos, hemocultivos periféricos, e iniciar la administración de antibióticos parenterales de amplio espectro y descartar un Síndrome Torácico Agudo (STA) u otras complicaciones infecciosas, como la osteomielitis (7,8).

Es difícil diferenciar un proceso infeccioso de una crisis vaso-oclusiva, ya que en ambos casos pueden aparecer fiebre y dolor. Los dolores de los episodios no complicados pueden ser manejados en el domicilio con analgésicos orales (paracetamol: 60 mg/kg/día en 4-6 dosis; ibuprofeno: 10 mg/kg/dosis tres veces al día; codeína: 1 mg/kg/dosis cuatro veces al día), líquidos orales y compresas calientes. Si estas

medidas no son suficientes, el paciente debe ser evaluado para su tratamiento hospitalario, que muchas veces precisará de la administración de opiáceos parenterales. Es importante tener en cuenta que las crisis de dolor pueden preceder a un STA y que en caso de dolor torácico o síntomas respiratorios, el paciente debe acudir a urgencias de inmediato (7,9).

Los pacientes con ECF tienen un alto riesgo de aloinmunización, que puede causar complicaciones potencialmente mortales. La alta tasa de aloinmunización puede explicarse en parte por la condición inflamatoria crónica caracterizada por activación inmune y respuesta inflamatoria significativa. Es probable que la respuesta de

Tabla 2. Diagnóstico

Diagnóstico	
Cuadro clínico	Anemia hemolítica crónica y crisis vaso-oclusiva. La electroforesis confirma el diagnóstico.
Laboratorio	<ul style="list-style-type: none"> • Detección obligatoria para HbS al nacer en los Estados Unidos; Las pruebas prenatales se puede obtener a través de un muestreo de vellosidades coriónicas • Electroforesis de hemoglobina: presencia de homocigotos HbS y también puede documentar otras hemoglobinopatías (por ejemplo, HbSC, HbS-beta + talasemia). • CBC con diferencial y recuento de reticulocitos • Electrolitos séricos • Pruebas de solubilidad de la hemoglobina • Frotis de sangre periférica • Las pruebas de función pulmonar (transcutánea de saturación de O₂) • La función renal (creatina, BUN, análisis de orina) • Pruebas de la función hepatoiliar, (ALT, bilirrubina fraccionado) • Examen de LCR: Considere LP en niños febriles que aparecen tóxico y en aquellos con signos neurológicos (por ejemplo, rigidez del cuello, + Brudzinski / signos Kernig, déficits focales); considerar la TAC antes de realizar LP • Los hemocultivos • sPLA2
Imagenología	<ul style="list-style-type: none"> • Radiografía: Las radiografías de tórax se deben realizar en los pacientes con síntomas respiratorios • RNM útil para la detección temprana de los cambios de la médula ósea debido a infarto agudo y crónico de la médula ósea, hiperplasia ósea, osteomielitis, y osteonecrosis • TAC: Puede demostrar regiones sutiles de osteonecrosis no aparentes en las radiografías simples en pacientes que no pueden tener una resonancia magnética y excluir el carcinoma medular renal en pacientes que presentan hematuria • La exploración de medicina nuclear: ^{99m} gammagrafía ósea con Tc detecta primeras etapas de la osteonecrosis; en la exploración de la CMB se utiliza para el diagnóstico de osteomielitis • Doppler transcraneal: puede identificar a los niños en alto riesgo de accidente cerebrovascular • Ecografía abdominal: Se puede utilizar para descartar colecistitis, colelitiasis, o un embarazo ectópico y para medir el tamaño del bazo y el hígado • Ecocardiografía: Identifica los pacientes con hipertensión pulmonar • Espectroscopia Transcraneal o la oximetría cerebral infrarrojo cercano: Puede ser utilizado como una herramienta de detección de saturación de oxígeno venoso cerebral baja en niños con ECF

* HbS: Hemoglobina S, HbSC: Hemoglobina SC CBC: Recuento sanguíneo completo, BUN: nitrógeno ureico en sangre, ALT: alanino aminotransferasa, LCR: líquido ceforraquídeo, LP: punción lumbar, sPLA2: Secretora fosfolipasa A2 TAC: tomografía axial computarizada, RNM: Resonancia magnética, CMB: concentración mínima bactericida, ECF: enfermedad por células falciformes.

Fuente: Construida por las autoras tomando como referencia la literatura revisada

las células efectoras inmunitarias y las células reguladoras alteradas conduzcan a la producción de aloanticuerpos en pacientes ECF aloimmunizados (10-12).

La transfusión de glóbulos rojos sigue siendo una modalidad importante de tratamiento para las complicaciones de la ECF, incluyendo profilaxis primaria y secundaria de accidente cerebrovascular, tratamiento del STA y profilaxis preoperatoria. Sin embargo, las transfusiones generan riesgo por la aloimmunización y el desarrollo de aloanticuerpos contra las células transfundidas, causando reacciones hemolíticas retrasadas con riesgo de muerte en pacientes con ECF. Una mayor tasa de aloimmunización se ha atribuido a las diferencias antigénicas de los donantes caucásicos y receptores que son de poblaciones diferentes sobre todo de ascendencia africana (10).

El síndrome torácico agudo

Se denomina así a un cuadro agudo pulmonar en el que aparece un nuevo infiltrado en la radiografía de tórax y se acompaña o precede de síntomas respiratorios de vías bajas y/o hipoxemia. Se llama así porque puede estar producido por infección (neumonía) o por infarto pulmonar. Ambos cuadros son difíciles de diferenciar y muchas veces cuando coexisten los infartos pueden infectarse, y producir hipoxemia y cambios inflamatorios locales, por lo que, a su vez, desencadenan falciformación y vaso-oclusión con isquemia a ese nivel (8,9).

Los pacientes pueden deteriorarse rápidamente, puede producirse falla respiratoria y la muerte. El asma puede inducir o favorecer los episodios de STA. El secuestro esplénico es una complicación aguda caracterizada por aumento brusco del tamaño del bazo con secuestro de sangre en su interior y anemización (al menos 2 g/dl por debajo de su situación basal) y en casos graves puede provocar un shock hipovolémico y muerte, convirtiéndose en una causa importante de mortalidad incluso en países desarrollados por su instauración y progresión fulminantes (8,10).

Es necesario reconocerlo rápidamente para administrar una transfusión sanguínea y reducir la mortalidad. Por la frecuencia, se recomienda la esplenectomía tras un episodio muy grave o repetido. Las crisis aplásicas producen una exacerbación de la anemia basal del paciente con una marcada reticulocitopenia generalmente inferior al 1%. La mayoría de los casos suelen ser producidos por una infección por parvovirus B19. Este virus tiene un tropismo especial para los precursores eritroides, deteniendo su diferenciación, por lo que en los pacientes con hiperplasia medular de la serie roja se produce un descenso brusco de las cifras de hemoglobina, ya que la hemólisis no es compensada por la producción de hematíes y generalmente precisan ser transfundidos. Es un cuadro que se suele resolver transitoriamente en unos 7-10 días. Es precisamente durante el proceso de aplasia cuando se produce la viremia y

el individuo es contagioso, por lo que debe ser aislado de otros pacientes con anemia hemolítica y evitar el contacto con embarazadas. A los 7 a 15 días del proceso coincidiendo con la aparición de anticuerpos, puede ocasionalmente surgir el exantema característico (megaloteritema), aunque en esta fase el paciente ya no es contagioso y está recuperándose de su cuadro de aplasia de la serie roja (8,11).

Accidente cerebrovascular

Alrededor de un 10% de niños sufren un Accidente Cerebrovascular (ACV), en la mayoría de los casos de tipo isquémico por obstrucción de una arteria cerebral; aunque también pueden presentarse por hemorragias como en algunos pacientes por vasculitis. Por eso, es importante una evaluación urgente de cualquier síntoma neurológico, aunque sea transitorio, salvo que se trate de una cefalea leve que ceda a la analgesia. Los síntomas de presentación comunes de un ACV son la hemiparesia, la afasia o disfasia, las convulsiones, la monoparesia, la cefalea intensa, la parálisis de pares craneales, el estupor y el coma (2,8), en ese caso se recomienda realizar una exanguinotransfusión parcial (2).

El riesgo de recurrencia de los infartos es muy alto, hasta de un 75%. Se ha visto que el tratamiento hipertransfusional intenta inhibir la eritropoyesis del propio paciente para mantener el porcentaje de hematíes con Hb S < 30% evitando las recurrencias en un 90%. Se ha demostrado que el aumento de la velocidad de flujo de las arterias cerebrales por encima de un nivel (≥ 200 cm/s), medido por ecografía doppler transcraneal se asocia con un incremento del riesgo de padecer infartos. El empleo de un programa transfusional en estos pacientes puede prevenir la aparición de infartos, como ha demostrado el llamado estudio STOP39. Además, alrededor de un 15 a 20% de los niños puede tener infartos clínicamente silentes en zonas de la sustancia blanca donde la perfusión cerebral es menor, observables por resonancia magnética nuclear (8,9).

Estos infartos provocan alteraciones de la capacidad intelectual detectables por pruebas neuropsicométricas y disminuyen el rendimiento escolar. Por otro lado, se asocian con mayor riesgo de padecer infartos agudos. En la actualidad, se está realizando un ensayo terapéutico aleatorizado multicéntrico para evaluar el empleo del programa transfusional (8,11).

Priapismo

Es una erección prolongada y dolorosa del pene. Puede aparecer en la infancia, aunque generalmente aparece en la adolescencia o edad pospuberal afectando al 30-65% de los varones con Hb S. Está producido por el secuestro de sangre en el cuerpo cavernoso. Suele aparecer de madrugada y lo

hace de dos maneras: 1) como episodios intermitentes que duran menos de 2-4 horas pero que son recurrentes y pueden preceder a un episodio grave; 2) episodios graves de más de 2-4 horas de duración y que pueden producir impotencia. Los episodios cortos intermitentes pueden resolverse con ingestión de líquidos, ejercicio vigoroso, micciones frecuentes y un baño en agua caliente. Si no se resuelven en 2-3 horas, se debe acudir a urgencias para intentar hidratación, analgesia y aspiración/irrigación del cuerpo cavernoso con un alfa-adrenérgico por un urólogo. En ocasiones se precisa la cirugía o la exanguinotransfusión (8,11).

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento en anemia de células falciformes son el control y tratamiento de las siguientes complicaciones:

- Crisis vaso-oclusiva
- Síndromes de dolor crónico
- Anemia hemolítica crónica
- Prevención y tratamiento de las infecciones
- Evitar las complicaciones y los diversos síndromes de daño de órganos asociados con la enfermedad
- Prevención de accidentes cerebrovasculares
- La detección y el tratamiento de la hipertensión pulmonar

Farmacoterapia

En la ECF se realiza manejo con:

- Antimetabolitos: Hidroxiurea.
- Los analgésicos opiáceos (por ejemplo, oxicodona/antiagregantes, metadona, sulfato de morfina, oxicodona/fentanilo, nalbufina, codeína, acetaminofén/codeína).
- Analgésicos no esteroideos (por ejemplo, ketorolac, antiagregantes, ibuprofeno)
- Los antibióticos (por ejemplo, cefuroxima, amoxicilina/ácido clavulánico, penicilina V, ceftriaxona, azitromicina, cefaclor)
- Las vacunas (por ejemplo, PCV7: Vacuna antineumocócica conjugada 7 valente, PPV23: Vacuna antineumocócica no conjugada de polisacáridos 23-valente, meningocócica, la gripe, se recomienda la vacunación programada infancia/adultos)
- Las vitaminas (por ejemplo, ácido fólico)

Terapia no farmacológica

Otros enfoques para la gestión de ECF incluyen:

- Trasplante de células madre: Puede ser curativa
- Transfusiones: Para anemia severa repentina debido a

secuestro esplénico agudo, infección por parvovirus B19, o crisis hemolítica.

- Terapia física: Aplicación de calor y frío
- La acupuntura y la acupresión

Farmacoterapia combinada

- Las vitaminas (por ejemplo, ácido fólico)
- Hidratación vigorosa (más analgésicos): Para la crisis vaso-oclusiva
- Oxígeno, antibióticos, analgésicos, espirometría de incentivo, transfusión y broncodilatadores: Para el tratamiento del síndrome torácico agudo

Medidas como la protección contra *Streptococcus pneumoniae* a través de las vacunas y la profilaxis de penicilina ha sido ampliamente estudiada en niños con ECF en los últimos 15 años. La inmunización contra *S. pneumoniae* usando la vacuna conjugada 7-valente resultó en concentraciones de anticuerpos más altos de inmunoglobulina que el uso solo de la vacuna polisacárida 23-valente. Sin embargo, la adherencia con la profilaxis con penicilina sigue siendo un problema.

En relación con las intervenciones para aumentar la adherencia, se evidenció que la educación fue más efectiva en comparación a la realización de llamadas telefónicas y el uso de un calendario. La optimización de la función pulmonar durante los episodios de dolor y el uso de la detección con ecografía doppler transcraneal, las transfusiones y la quelación del hierro han demostrado ser estrategias preventivas o de tratamiento eficaces para las complicaciones relacionadas con esta patología en los niños. El incentivo respiratorio a través de la espirometría también ha demostrado prevenir un ACV durante los episodios de dolor agudo en el tórax (12,13).

Dos estudios proporcionaron nivel de evidencia I para los regímenes de transfusiones crónicas, en donde se evidenció una disminución en la tasa de ACV por primera vez en los niños con enfermedad Hb S y HbSβ talasemia identificados como de alto riesgo por la detección doppler transcraneal, estas transfusiones profilácticas se utilizan para prevenir complicaciones. La ECF es un trastorno complejo con manifestaciones multisistémicas que requiere atención integral especializada para lograr un resultado óptimo. Un tratamiento apropiado necesita la participación activa de profesionales de la salud con experiencia en el manejo y tratamiento de la ECF, generalmente un hematólogo-oncólogo pediátrico que trabaja en conjunto con un equipo multidisciplinario (12,13).

La demostración en 1986 de que la profilaxis con penicilina reduce notablemente la incidencia. La sepsis neumocócica proporcionó un incentivo para la aplicación generalizada de la detección neonatal de la anemia falciforme. El cribado neonatal, cuando se vincula a las pruebas de diagnóstico

oportunas, la educación de los padres y atención integral, marcadamente reduce la morbilidad y la mortalidad (14,15).

Un estudio multicéntrico reveló que un régimen de transfusión conservadora diseñado para aumentar el nivel de hemoglobina de 10 g/dl fue tan eficaz como un programa de transfusión agresivo que reduce los Hb S porcentuales a <30%, durante varios procedimientos quirúrgicos electivos. La hidroxiurea se utiliza actualmente para tratar a las personas con manifestaciones graves de la ECF. Resultados del estudio con hidroxiurea en pediatría fase III, en la que se examinó la eficacia de esta en la prevención secundaria del ictus y la prevención de lesión de órganos blancos en niños con ECF, no se conocen los resultados finales; sin embargo, se sugiere en los datos preliminares que el uso de la hidroxiurea disminuyó la frecuencia de los episodios de dolor y ACV en los niños pequeños (16,18).

La enfermedad cerebrovascular es una de las complicaciones más graves de anemia de ECF. El infarto cerebral típicamente resulta de la oclusión o estenosis de las grandes arterias que irrigan el cerebro. La velocidad del flujo sanguíneo elevado medido por EDT es un potente predictor de ACV debido a esta patología, y el riesgo aumenta en proporción directa al aumento de la velocidad media máxima en la parte distal de la Arteria Carótida Interna Derecha (DICA) o proximal de la Arteria Cerebral Media (MCA). Sobre la base de la estratificación del riesgo de la ecografía doppler transcraneal (TCD), comenzó en el estudio Stroke Prevention Trial randomizado en la anemia falciforme (STOP) en 1994. Este ensayo confirmó la capacidad del DTC para predecir el ACV y demostró que las transfusiones de sangre regulares reducen el primer episodio en un 90% (13,19).

El estudio STOP realizado entre 1995 y 1996 con más de 2,000 pacientes, en donde se identificaron los pacientes de alto riesgo de los cuales 130 fueron asignados al azar para recibir transfusiones de sangre periódicas o la atención estándar. Después se completó y por la duración del estudio (1996-2000), recoge datos sobre la incidencia de accidente cerebrovascular o muerte en todas las materias examinadas. Algunos de estos niños fueron sometidos a repetirse la prueba DTC en un estudio auxiliar. El objetivo fue examinar el riesgo relativo de ictus con hallazgos DTC en esta gran cohorte y determinar la tasa de conversión de bajo riesgo para DTC de alto riesgo durante un periodo de observación definido (10-13).

Recomendaciones

Las transfusiones de sangre previenen el ACV recurrente en niños con anemia de células falciformes, esta medida reduce ampliamente el riesgo de un primer ictus en niños con esta patología que tienen resultados anormales en la ecografía doppler transcraneal. Las recomendaciones en tratamientos

preventivos incluyen penicilina profiláctica hasta la edad de 5 años, los exámenes anuales de doppler transcraneal en las edades de 2 a 16 años en aquellos con anemia de células falciformes, y la terapia de transfusión de largo plazo para prevenir el ACV en los niños con doppler transcraneal con velocidad anormal (≥ 200 cm/s). Se recomienda en complicaciones agudas incluir la iniciación rápida de los opioides para el tratamiento del dolor agudo asociado con una crisis vaso-oclusiva, y el uso de la espirometría incentivada en pacientes hospitalizados por una crisis vaso-oclusiva.

También se recomienda en las complicaciones crónicas incluir el uso de analgésicos y fisioterapia para el tratamiento de la necrosis avascular, y el uso de la terapia con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina de la microalbuminuria en adultos con ECF. La terapia con hidroxiurea es altamente recomendada para los adultos con 3 o más crisis vaso-oclusivas graves durante cualquier período de 12 meses, con dolor SCD o anemia crónica que interfiere con las actividades diarias, o con episodios graves o recurrentes del síndrome torácico agudo. Una recomendación de evidencia moderada sugiere el tratamiento con hidroxiurea sin tener en cuenta la presencia de síntomas para bebés, niños y adolescentes. En las personas con anemia de células falciformes, la terapia de transfusión preoperatoria para aumentar los niveles de hemoglobina de 10 g/dl es muy recomendable para mantener los niveles de hemoglobina falciforme de menos del 30% antes de la próxima transfusión durante la terapia de transfusión a largo plazo (12, 20, 21).

La detección a través de DTC de rutina acompañado de transfusiones crónicas disminuye el riesgo de ACV del 10% al 1% en pacientes pediátricos con anemia de células falciforme. La hidroxiurea disminuye el número y la frecuencia de las crisis dolorosas, STA y el número de transfusiones de sangre en niños con ECF. Esto muestra varias opciones existentes no solo en el diagnóstico sino también en el manejo y prevención de las principales complicaciones de esta enfermedad (13, 14, 20).

Estudios recientes sugieren la anticoagulación como parte del tratamiento de esta enfermedad, aunque la terapia con el anticoagulante estándar puede no ser óptima. La inhibición de factor de coagulación XII activado (FXIIa) puede proporcionar la opción para reducir el estado protrombótico y sus consecuencias en la enfermedad. Los anticuerpos anti-FXIIa selectivos, completamente humanizados han sido recientemente desarrollados y podrían utilizarse en futuros ensayos clínicos. La identificación temprana de los niños con ECF mediante cribado neonatal, ahora universal en 50 estados de los EE.UU, ha mejorado la supervivencia, sobre todo mediante la prevención de la sepsis con el uso temprano de la penicilina profiláctica. Este tipo de medidas no ha sido implementado en nuestro medio lo cual impacta de manera negativa teniendo en cuenta que un diagnóstico temprano propicia un mejor manejo de la patología. La investigación

genética continúa siendo impulsada hacia la prevención y la cura definitiva de esta patología antes de la edad adulta (8, 13, 22). Sin embargo, en nuestro país no se cuenta con estrategias como el tamizaje neonatal, no existe un protocolo o guía nacional para el manejo de esta población lo cual nos distancia de la atención integral que se le da a ECF en países como EE.UU.

Conclusiones

La anemia hemolítica más frecuente en la población mundial es la anemia de células falciformes, y aunque su pronóstico ha mejorado en relación a las complicaciones presentadas, en los últimos años después del estudio STOP y otros estudios, se confirmó como medida preventiva la ecografía Doppler transcraneal en la disminución de una de las principales complicaciones como el ACV.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Referencias

- Maakaron J, Taher A. Sickel Cell Anemia. Medscape article. [Internet]. 2015. [Updated: Oct 15, 2015]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/205926-overview>
- Quintero M, Jiménez A. Anemia De Células Falciformes. Revista Gastrohnp. 2012; 14(2):Sup1:S27-S35.
- Ayala A, González H, David G. Anemia de células falciformes: una revisión. Salud Uninorte. 2016; 32(3):513-527.
- Kavanagh P, Sprinz P, Vinci S, Bauchner H, Wang C. Management of Children With Sickel Cell Disease: A Comprehensive Review of the Literature. Pediatrics. 2011; 128(6):1552-1574.
- Lemanek K, Ranalli M, Lukens C. A randomized controlled trial of massage therapy in children with sickel cell disease. J Pediatr Psychol. 2009; 34(10):1091-1096.
- McClellan C, Schatz J, Puffer E, Sanchez C, Stancil M, Roberts C. Use of handheld wireless technology for a home-based sickel cell pain management protocol. J Pediatr Psychol. 2009; 34(5):564-573.
- Nolan V, Zhang Y, Lash T, Sebastiani P, Steinberg M. Association between wind speed and the occurrence of sickel cell acute painful episodes: results of a casecrossover study. Br J Haematol. 2008; 143(3):433-8.
- Meier E, Miller J. Sickel cell disease in children. Drugs. 2012; 72(7):895-906.
- Sparkenbaugh E, Pawlinski R. Prothrombotic aspects of sickel cell disease. J Thromb Haemost. 2017; 15(7):1307-16.
- Cervera Á, Cela E. Anemia falciforme. Manejo en Atención Primaria. Rev Pediatr Aten Primaria. 2007; 9(36):649-68.
- Driscoll M, Hurler A, Styles L, Mckie V, Files B, et al. Stroke risk in siblings with sickel cell anemia. Blood. 2003; 101(6):2401-2404.
- Yazdanbakhsh K, Shaz B, Hillyer C. Immune regulation of sickel cell alloimmunization. ISBT Science Series. 2017; 12(1):248-253. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/voxs.12296>.
- National Heart, Lung, and Blood Institute. Management and therapy of sickel cell disease. 4ed. Bethesda. [Internet]. 2002. [Revisado el: Oct 15, 2015]. Disponible en: https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/sc_mngt.pdf
- American Academy of Pediatrics, Section on Hematology/Oncology and Committee on Genetics. Health supervision for children with sickel cell disease. Pediatrics. 2002; 109(3):526-35.
- Adams R, McKie V, Hsu L, Files B, Vichinsky E, et al. Prevention of a First Stroke by Transfusions in Children with Sickel Cell Anemia and Abnormal Results on Transcranial Doppler Ultrasonography. N Engl J Med. 1998; 339:5-11.
- Yawn B, Buchanan G, Afenyi-Annan A, et al. Management of Sickel Cell Disease: Summary of the 2014 Evidence-Based Report by Expert Panel Members. JAMA. 2014; 312(10):1033-1048. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/Jama.2014.10517>.
- Adams R, Brambilla D, Granger S, Gallagher D, Vichinsky E, et al. Stroke and Conversion To High Risk In Children Screened With Transcranial Doppler Ultrasound During The STOP Study. Blood. 2004; 103(10):3689-3694.
- Vichinsky E, Neumayr L, Earles A, Williams R, Lennette E, et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickel cell disease. N Engl J Med. 2000; 342(25):1855-1865.
- Morris C, Vichinsky E, Styles L. Clinician assessment for acute chest syndrome in febrile patients with sickel cell disease: is it accurate enough?. Ann Emerg Med. 1999; 34(1):64-69.
- Smith K, Zhao H, Hodinka RL, et al. Epidemiology of human parvovirus B19 in children with sickel cell disease. Blood. 2004; 103(2):422-427.
- Gil K, Carson J, Porter L, Ready J, Valrie C, et al. Daily stress and mood and their association with pain, health-care use, and school activity in adolescents with sickel cell disease. J Pediatr Psychol. 2003; 28(5):363-373.
- Jacob E, Miaskowski C, Savedra M, Beyer J, Treadwell M, Styles L. Management of vaso-occlusive pain in children with sickel cell disease. J Pediatr Hematol Oncol. 2003; 25(4):307-311.