

# Protocolo de anemia de células falciformes o drepanocitosis

## *Drepanozitosis edo anemia faltziformearen protokoloa*

M.A. Cantalejo López

### Colaboradores:

M.E. Cella de Julián (H. Gregorio Marañón. Madrid), Á. Cervera Bravo (H. de Mostoles. Madrid), T. Contra Gómez (H. Niño Jesús. Madrid), Joaquín Donat Colomer (H. Clínico. Valencia), J. Estella Aguado (H. Sant Joan de Déu. Barcelona), M.E. González Valenti (H. Carlos Haya. Málaga), V. Martín Reina (Cádiz), S. Rivas (H. Sant Joan de Déu. Barcelona)

Hematología Pediátrica. HGU Gregorio Marañón

Correspondencia: Angeles Cantalejo. Sección de Hematología Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón  
C/ Maízquez, 9. 28009 Madrid.  
e-mail: mcantalejo.hgugm@salud.madrid.org

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de células falciformes o drepanocitosis constituye la forma más frecuente y mejor conocida de hemoglobinopatía estructural. Es muy frecuente en la raza negra y afecta aproximadamente al 10% de la población americana y a más del 40% de algunas poblaciones del continente africano.

Clínicamente se caracteriza por anemia, dolores óseos y articulares, úlceras en piernas y crisis dolorosas. Genéticamente se transmite como un rasgo autosómico dominante incompleto.

La hemoglobina S (HbS) resulta de la sustitución de un aminoácido con carga (ác. glutámico), situado en la sexta posición de la cadena  $\beta$ , por otro neutro (valina). Esta modificación de la carga superficial de la hemoglobina disminuye la solubilidad de la Hb, especialmente en su estado reducido (deoxi-Hb), y facilita la formación de agregados fibrilares o polímero de molécula de Hb que alteran profundamente la morfología eritrocitaria y aumentan su rigidez. Los hematíes deformados por este mecanismo, reciben el nombre de drepanocitos y, debido a su elevada rigidez, no pueden atravesar normalmente la microcirculación de los tejidos, siendo hemolizados y eliminados de la misma por los macrófagos del sistema mononuclear fagocítico. Igualmente, la escasa deformabilidad de los drepanocitos produce aumento de la viscosidad sanguínea, facilita la formación de microtrombos y oclusión de los pequeños vasos (isquemia y microinfartos).

La hemoglobinopatía S puede existir bajo 4 formas diferentes:

- Forma heterocigota o rasgo falciforme (HbAS). Aparece cuando la mutación afecta a uno solo de los alelos que codifican la cadena  $\beta$  ( $\beta^A / \beta^S$ ). En este caso, el paciente tiene un 30-40% de HbS y no presenta manifestaciones clínicas.

- Forma homocigota o anemia falciforme (HbSS). Aparece cuando la mutación afecta a los 2 alelos del gen correspondiente a la cadena  $\beta$  ( $\beta^S / \beta^S$ ). En estos casos prácticamente toda la Hb (75-95%) es Hb S, siendo el resto (5-15%) F. Presenta graves síntomas clínicos.
- Forma doble heterocigota HbS-talasemia (HbS-Tal). Aparece cuando en el mismo paciente coexisten 2 alelos anormales, uno para la HbS y otra la  $\beta$ -talasemia ( $\beta^S / \beta^{tal}$ ). Si la síntesis a nivel del gen talasémico es nula ( $\beta^0$ -tal), la cantidad de HbS será prácticamente la misma que en el estado homocigoto (70-90%). Si, por el contrario, sólo presenta una disminución en el gen talasémico ( $\beta^{+}$ -tal), se observa la coexistencia de HbA (10-30%), HbS (60-85%), y una pequeña proporción de HbF (5%). No son tan graves como las formas homocigotas HbSS y predominan en el área mediterránea más que en la raza negra.
- **Forma doble heterocigota HbS-HbC (HbSC).** Se debe a la coexistencia de 2 alelos anormales. Un alelo codifica la síntesis de HbS y el otro, la síntesis de HbC ( $\beta^S / \beta^C$ ). No existe HbA y presencia de cantidades similares de HbS y HbC (50%). La expresión clínica suele ser menos severa.
- Otras formas de asociación de HbS con distintas hemoglobinopatías pueden tener una variabilidad clínica diversa.

La detección al nacimiento, educación, profilaxis con penicilina, vacunas, etc., deben disminuir la morbi-mortalidad.

### OBJETIVOS

1. Actualizar anualmente el censo nacional de pacientes con drepanocitosis heterocigotos, homocigotos o dobles heterocigotos.

TABLA I. TEST DIAGNÓSTICO PARA SÍNDROME DE CÉLULAS FALCIFORMES

Síndrome	Genotipo	Neonato	Hb A (%)	Hb S (%)	Hb F (%) <sup>@</sup>	Hb A <sub>2</sub> (%)	Hb C (%)	T. Solub
Homocigoto (SS)	S-S	FS	0	80-95	2-25	< 3,5	0	Pos
Falcif-talasem (S-tal)	S-β <sup>0*</sup>	FS	0	80-92	2-15	3,5-7,0	0	Pos
Falciforme-Hb C (HbSC)	S-C	FSC	0	45-50	1-5	\$	45-50	Pos
Falciforme β <sup>+</sup> talasemia	S-β <sup>***</sup>	FSA o FS <sup>***</sup>	5-30	65-90	2-10	3,5-6,0	0	Pos
Rasgo falciforme	A-S	FAS	50-60	35-45	< 2	< 3,5 \$	0	Pos
Normal	A-A	FA	95-98	0	< 2	< 3,5	0	Neg

\* β<sup>0</sup> indica mutación talasémica con ausencia de β globina.

\*\* β<sup>+</sup> " " " " con reducción (pero no ausencia) en la producción de β globina.

\*\*\* La Hb A a veces en el RN es insuficiente para detectarla.

@ En casos raros de Hb SS el nivel de Hb F puede ser bastante alto a causa de la confusión con Hb S - persistencia hereditaria pancelular de Hb F(S-HPFH), una enfermedad benigna que habitualmente no se asocia con anemia o veno-oclusión.

\$ La cantidad de HbA<sub>2</sub> no puede medirse adecuadamente en presencia de Hb C ni Hb S.

- Poseer unas pautas de tratamiento uniformes para todos los centros de hematología pediátrica en España.
- Conocer el tratamiento seguido, la evolución clínica y las complicaciones de los pacientes con drepanocitosis homocigota o dobles heterocigotos.
- Mejorar la calidad de vida y la supervivencia.

#### PACIENTES INCLUIDOS

- Enfermedad falciforme de cualquier tipo (todo paciente con HbS, sea homocigoto (SS), heterocigoto (AS) o doble heterocigoto (SC, S-Tal u otros).
- Edad igual o inferior a 18 años en el momento de su registro.

#### Indicaciones de recogida de datos

- Heterocigotos (AS): enviar HOJA DE DATOS INICIALES (ANEXO 1) únicamente.
- Homocigotos (SS) y dobles heterocigotos (SC y S-Tal): enviar hoja de datos iniciales (Anexo 1) y hoja de actualización (anualmente en enero) (Anexo 2).

#### DIAGNÓSTICO

##### Técnicas (véase Tabla I)

- HPLC (cromatografía líquida de alta presión): método inicial para recién nacidos ideal, puesto que utiliza como muestra el papel secante del cribado de metabolopatías neonatal. También es útil para la cuantificación de HbS y F en el seguimiento de los tratamientos.
- Electroforesis de hemoglobinas a pH alcalino y ácido (acetato-celulosa y agar citrato): precisa una mayor muestra de sangre que puede obtenerse por venopunción habitual o de sangre de cordón si se realiza cribado neonatal.

##### Pacientes susceptibles de realización de estas técnicas

- Población neonatal global (en las comunidades que lo contemplan, incluyéndolo en el cribado de metabolopatías).
- Paciente sospechoso de cualquier edad:
  - Antecedentes familiares de drepanocitosis.
  - Individuo de raza negra.
  - Anemia + sepsis + meningitis + neumococo.

- Anemia + dolor.
- Anemia + ACVA.
- Anemia + síndrome torácico agudo.
- Anemia + priapismo.
- Anemia + hiperesplenismo agudo.
- Anemia hemolítica aguda.
- Anemia + úlceras.

#### ANALÍTICA AL DIAGNÓSTICO

Una vez obtenido el diagnóstico de drepanocitosis debe notificarse inmediatamente a los padres la hemoglobinopatía detectada y dar consejo genético sobre las posibilidades de tener otro hijo hetero u homocigoto.

En el caso de que sea una **drepanocitosis heterocigota**, no se recomienda seguimiento, sino sólo entregar y explicar la hoja informativa (Anexo 3), y estudio a los padres y hermanos para completar el consejo genético.

Si se trata de una **enfermedad falciforme homocigota (SS) o doble heterocigota (SC, S-Tal)**, debe completarse el estudio con las siguientes pruebas complementarias:

- Entregar hoja informativa (Anexo 4).
- Hemograma con reticulocitos.
- Estudio coagulación.
- Perfil renal y hepático con LDH.

- Aclaramiento de creatinina.
- Haptoglobina.
- Sistemático de orina.
- Microalbuminuria en orina de 24 h si es mayor de 8 años.
- Electroforesis de hemoglobinas al paciente, padres y hermanos.
- Serología VIH, HB, HC.
- Ferritina.
- Inmunoglobulinas.
- Estudio de DNA de los genes de cadenas  $\alpha$  de la Hb (descartar  $\alpha$  talasemia concomitante).
- HLA al paciente y hermanos.
- Consentimiento informado pretransfusional.
- Estudio del fenotipo eritrocitario (al menos 2 meses sin haberse transfundido).
- Si viene de país endémico de malaria, hacer gota gruesa o PCR.
- Medir saturación de O<sub>2</sub>.
- Eco-Doppler transcraneal si tiene entre 2-10 años (ver después).
- Rx de tórax y valoración cardiológica.
- Eco abdominal.
- Revisión odontológica.
- Espirometría si ha presentado algún episodio de STA.
- Valoración neuropsicológica por especialista, con rendimiento escolar.
- RMN craneal a partir de los 4 años de edad (en los menores de 10 años).
- Audiometría a partir de los 4 años.
- Revisión oftalmológica a partir de los 8 años.

#### SEGUIMIENTO

1. **Mensual** si hay procesos intercurrentes relacionados con su patología.
2. **Trimestrales** si no hay nada intercurrente en el último año.

#### En cada revisión

- Anamnesis minuciosa (dolor, ictericia, coluria, priapismo, nicturia, poliuria) y

- revisar si cumple el tratamiento prescrito y si está al día en vacunas.
- Exploración, incluyendo gráfica de peso y talla y estadio de Tanner.
- Hemograma con reticulocitos.
- Bioquímica.
- Orina simple.
- Cuantificación de HbF y S cada 3 meses si está en régimen hipertransfusional o en tratamiento con hidroxiurea.
- Si fatiga, síncope o dolor torácico o hipoxia basal, sospechar hipertensión pulmonar (remitir a cardiología).
- Eco abdominal para valorar colelitopatía si hay dolor repetido.
- Biopsia hepática si hay transaminasas o bilirrubina conjugada persistentemente elevadas para descartar cirrosis.
- Consejo genético a los adolescentes. Valorar el uso de anticonceptivos.
- Función esplénica (% de *pocked red cells*) en el 1<sup>er</sup> año de vida si está disponible en el hospital.

#### Anualmente

- En la anamnesis incluir el rendimiento escolar.
- Aclaramiento de creatinina.
- Monitorización de Sat. de O<sub>2</sub>.
- Ferritina.
- Microalbuminuria en orina de 24 h para los mayores de 8 años.

#### Cada 2 años

- Cuantificación de HbF y S hasta los 6 años.
- Si ha recibido transfusiones, serología HIV, hepatitis B y C.
- Valoración cardiológica para descartar hipertensión pulmonar y, si no se ha hecho en los dos años previos, Rx de tórax.
- Eco abdominal.
- Revisión odontológica
- Espirometría si ha presentado algún episodio de STA.

- Valoración neuropsicológica por especialista.
- RMN craneal en los menores de 10 años (buscando infartos cerebrales silentes) a partir de los 4 años de vida.
- Audiometría a partir de los 4 años.
- Revisión oftalmológica a partir de los 8 años.
- Eco-Doppler transcraneal entre los 2 y 10 años de edad (es muy recomendable), llevando más de 2 meses sin transfundirse. La causa más frecuente de infarto cerebral es la obstrucción de las arterias carótida interna y cerebral media. Estas lesiones pueden detectarse precozmente con Eco-Doppler transcraneal, ya que la velocidad de la sangre es inversa al diámetro arterial. Se debe registrar el más alto de los valores de velocidad-flujo media (no el pico máximo) ponderada en el tiempo, en incrementos de 2 mm, en la arteria cerebral media (en 3 puntos), la carótida interna distal, las cerebrales anteriores y posteriores y la basilar. Se recomienda repetir las exploraciones anormales y ponerse en contacto con la dirección del estudio, dada la trascendencia terapéutica de su diagnóstico. Se considera:
  - **Normal:** todas las mediciones < 170 cm/seg.
  - **Anormal:** > 200 cm/seg en carótida interna o cerebral media.
  - **Dudoso:** valores entre 170-200 cm/seg. Repetir en 2 meses.

#### TRATAMIENTO DE BASE CONVENCIONAL

1. **Ácido fólico** (*Acfol® comp 5 mg*)  
1 comp/diario, 1 mes cada 3 meses de forma OPCIONAL o, simplemente, recomendar una dieta variada.
2. **Penicilina** (*Penilevel®, sobres 250 mg, cap 400 mg*).

Es esencial su administración de forma indefinida desde los 3 meses de vida hasta la edad de 5 años y, opcionalmente, hasta la edad adulta, salvo en esplenectomizados quirúrgicos, en los que será obligatorio. Dosis: < 3 años, 125 mg/12 h; en > 3 años, si < 25 kg, 250 mg/12 h; > 25 kg, 400 mg/12 h.

**3. Transfusión** (siempre con filtro de leucocitos; será irradiada si se transfunde de un familiar).

En general toleran bien Hto bajos, por lo que no hay una indicación clara de transfusión con Hb > 5 g/dl.

Cantidad de concentrado de hematíes a transfundir (intentar no superar una Hb>10g/dl o Htc 30%):

$$(Hb_d - Hb_i) \times 3 \times \text{kg} = \text{cc a transfundir}$$

Hb<sub>d</sub>: Hb deseada; Hb<sub>i</sub>: Hb inicial

- **Indicaciones de transfusión simple aislada:** está indicado realizar transfusión si se cumple alguno de los criterios siguientes:
  - Hb < 5 g/dl o Htc < 15%, o aunque no llegue a estas cifras pero la caída de Hb con respecto a la basal sea mayor de 2 g (siempre que sea < 7 g/dl).
  - Insuficiencia cardíaca.
  - STA con anemización importante (aprox 2 g/dl menos que cifra habitual del paciente), siempre que esté por debajo de 7 g/dl.
  - Anemia sintomática por secuestro esplénico, crisis aplásica, crisis hiperhemolítica (coexistencia del G6PDH, malaria...), pérdida de sangre.
  - Si precisa cirugía, alcanzar una Hb de 10 g/dl.
- **Indicaciones de hipertransfusión crónica (obligada cada 3-4 semanas) durante un tiempo variable,** pero al menos mientras persista la causa que motivó la inclusión del paciente en este tratamiento. Si es posible, utilizar san-

gre del mismo fenotipo (ABO, Kell y Rh C, D y E) para disminuir la aloinmunización. Aunque las complicaciones y coste de las transfusiones son considerables, deben sopesarse los riesgos de no hacerlo, sobre todo las secuelas neurológicas irreversibles de un ACVA.

- ACVA isquémico previo. La mayoría de los autores recomiendan este tratamiento durante un tiempo indefinido, pero probablemente no sería necesario al llegar a los 18 años (véase apartado de tto de ACVA).
  - Dolor recurrente incapacitante (más de 3 ingresos al año)\*. Duración: al menos 2 años.
  - Síndrome torácico recurrente\* en mayores de 2 años. Duración: al menos 2 años.
  - Hipertensión pulmonar y otras causas de hipoxia crónica. Duración: indefinida.
  - Priapismo recurrente\*. Duración: al menos 2 años.
  - Fallo orgánico crónico. Duración: indefinido.
  - Insuficiencia cardíaca. Duración: indefinido.
  - Embarazo complicado (gestación múltiple, historia de pérdida fetal recurrente).
  - Eco-Doppler transcraneal patológico (consultar a la dirección del comité) (flujo en la carótida interna o arteria cerebral media > 200 cm/seg comprobado en dos ocasiones) para mantener la HbS <30% del total. Duración: desconocida, pero al menos 3 años. El riesgo de ACVA disminuye con este tratamiento un 91%.
  - Curva ponderoestatural plana, descartando otras causas. Duración: al menos 2 años.
- \* (En estos casos debería intentarse antes el empleo de hidroxiurea).

- **Indicaciones de exsanguino-transfusión parcial** para disminuir el % de hematíes con HbS a <30%:

- ACVA.
- STA que empeora rápidamente o con hipoxia importante y no tiene una anemia con indicación de transfusión simple.
- Priapismo, aunque discutido por su asociación con alteraciones neurológicas (síndrome de ASPEN) (ver apartado de tto del priapismo).
- Úlceras en piernas rebeldes.
- Excepcionalmente, crisis muy severa de dolor que se prolonga a pesar del tratamiento convencional.
- Cirugía oftálmica.
- Vasooclusión de arteria retiniana.
- Insuficiencia hepática.
- Angiografía cerebral.
- Shock séptico.

Se puede realizar la exsanguinotransfusión con concentrado de hematíes o con sangre total. La sangre total tiene la ventaja de disminuir rápidamente la concentración de hematíes S, mientras el hematocrito se eleva lentamente, favoreciendo así que no aumente la viscosidad; sin embargo, la mayoría de los bancos de sangre disponen únicamente de concentrado de hematíes, que puede reconstituirse con albúmina o suero fisiológico. El procedimiento se realiza así:

1. Hacer una presangría previa de aprox un 10%. No hacer presangría en los ACVAs.
2. Calcular el Htc final que se desea (habitualmente un 30%) con la siguiente fórmula:

$$\text{Htc final} = \text{Htc ini} \times \left( 1 - \frac{\text{sangre extraída}}{\text{peso corporal} \times 80} \right)$$

- Consultar tabla II para saber cuántos ml/kg deben transfundirse y proceder a la exsanguinotransfusión.

**TABLA II. GUÍA PARA REALIZACIÓN DE EXSANGUINOTRANSFUSIÓN PARCIAL EN FUNCIÓN DEL HEMATOCRITO INICIAL (PARTIENDO DEL 100% DE HEMATÍES -S), PARA ALCANZAR UN PORCENTAJE =30% DE HEMATÍES-S**

Hcto inicial	Sangre total (ml/kg)	Hcto final (%)	Procedimiento mixto		Hcto final %
			Sangre total + Concent. Hemat (ml/kg)	(ml/kg)	
11	40	22,3	0	22	27,8
12	42	23,5	0	24	29,6
13	45	24,6	5	23	30,6
14	48	25,7	10	22	31,2
15	50	26,7	15	15	31,7
16	53	27,6	20	20	32,3
17	55	28,5	25	18	32,7
18	57	29,3			
19	60	30,0			
20	62	30,8			
21	64	31,5			
22	66	32,1			
23	68	32,7			
24	70	33,3			
25	72	33,9			
26	74	34,4			
27	76	35,0			
28	77	35,4			
29	79	35,9			
30	81	36,4			
31	83	36,8			
32	84	37,2			
33	86	37,6			
34	87	38,0			
35	89	38,4			
36	91	38,7			
37	92	39,1			
38	93	39,4			
39	95	39,7			
40	96	40,0			

Se puede emplear CH con/sin ST en los Hctos más bajos –procedimiento mixto–; si no, es preferible siempre emplear ST, para evitar aumento de viscosidad sanguínea (obtenido de Piomelli et al, Am J Pediatr Hematol Oncol 1990; 12: 268-76).

#### 4. Terapia quelante

Desferoxamina (Desferin®) en caso de ferritina >1.000 ng/dl o idealmente, si en biopsia hepática el hierro es > 5 mg/g hígado (peso seco): empezar con 25 mg/kg/dosis (máximo 6 g) en perfusión de 8 h sc. nocturna 5 días a la semana, aumentando progresivamente a 50 mg/kg/dosis. La irritación de la piel puede evitarse añadiendo 5 mg de hidrocortisona. Vigilar exceso de hierro en la dieta. Puede añadirse un suplemento de Vit. C 100 mg/día vo, aunque no está probada su eficacia.

#### 5. Inmunizaciones

- *Vacuna antineumocócica*: hay 2 presentaciones: la no conjugada o 23 valente (Pneumo23®, no válida por debajo de los 2 años) y la conjugada heptavalente (Prevenar®).
  - Si el niño no estaba vacunado previamente con Pneumo23®, administrar Prevenar® en nº de dosis según la edad (4 dosis si se comienza por debajo de los 7 meses, 3 dosis si se comienza entre los 7 y 11 meses, y 2 dosis por encima del año de edad) y después vacunar con Pneumo23® (1 dosis. Debe tener más de 2 años). La separación entre dosis debe ser de al menos 2 meses, pero la última dosis de Prevenar® debe ser al menos con 1 año de edad.
  - Si el niño estaba ya vacunado con Pneumo23®, administrar 2 dosis de Prevenar® separadas al menos por 2 meses si es < 5 años, y 1 dosis si es > 5 años.
  - Se recomienda revacunar 1 sola vez con Pneumo 23 a los 3 años si el niño es <10 años, o a los 5 años si el niño es >10 años.
- *Vacuna antimeningocócica C conjugada* (Meningitec®); en menores de 2 años lo recomendado en los calendarios vacunales (generalmente 4 dosis a los 2, 4, 6

y 18 meses de edad. En los mayores de 2 años, 1 dosis.

- *Vacuna antihefilus influenza B* a todos los menores de 5 años. Si es > 1 año, 1 sola dosis. Si es menor, a los 2, 4, 6, y 18 meses.
- *Vacuna antihepatitis B y antihepatitis A*; 3 dosis a los 0, 1, y 6 meses.
- *Vacuna de la gripe*: 2 dosis si es la primera vez que se vacuna, y después anualmente en la campaña de vacunación otoñal.
- Resto de vacunaciones según calendario de cada comunidad.

#### 6. Trasplante de médula ósea

En principio, sólo se contempla el trasplante de progenitores hematopoyéticos o de cordón de un hermano HLA idéntico.

- **Indicaciones**
  - Algún episodio de ACVA previo y/o alteraciones en la función neuropsicológica con RMN cerebral anormal.
  - STA recurrente o enfermedad pulmonar crónica (estadios I y II, véase Tabla III).
  - Crisis de dolor invalidante o recurrente (> 3 ingresos en 3 años).
  - Regreso a un país con problemas respecto a un futuro cuidado adecuado de la enfermedad.
- **Indicaciones relativas**
  - Pacientes con riesgo de ACVA identificados por un Doppler transcraneal anormal (valorar en la decisión de realizar o no trasplante el grado de cumplimiento del tratamiento alternativo, esto es, el tratamiento hipertransfusional, la quelación, la duración del mismo, la opinión de la familia, etc.).
  - Aloinmunización (2 o más anticuerpos) en pacientes que tienen indicación de hipertransfusión.
  - Nefropatía moderada.
  - Retinopatía proliferativa bilateral con afectación visual importante en un ojo.

- **Acondicionamiento**. Depende de las directrices de cada centro. Se recomienda mantener la Hb entre 9-11 g/dl, plaquetas > 50.000, controlar estrechamente la tensión arterial y niveles de magnesio, y administrar profilaxis con fenitoína cuando esté con ciclosporina.
- **Contraindicaciones**. Karnofsky <70%, enfermedad pulmonar estadios III o IV, cirrosis, nefropatía grave.

#### 7. Tratamiento de las complicaciones

**agudas** (véase sección correspondiente).

#### 8. Hidroxiurea

Estudios iniciales con el citostático hidroxiurea (HU) en pacientes con HbSS demuestran que la mayoría de los pacientes que reciben el preparado a dosis suficientes, muestran aumentos estadísticamente significativos de HbF con reducción importante del índice de dolor vaso-oclusivo, síndrome torácico agudo, transfusiones y, probablemente, de mortalidad, pero no así incidencia de ACVA.

Su uso parece conseguir varios efectos:

- Aumento de la HbF: es beneficioso por disminución compensatoria de los otros tipos de Hb y porque los tetrámeros de HbF se pueden disociar a dímeros y formar híbridos con los dímeros de HbS, los cuales no tienden a polimerizarse.
- Disminuye el número de leucocitos por su efecto mielosupresor.
- La HU se descompone parcialmente en óxido nítrico, un potente vasodilatador.
- Disminuye la adhesividad de los hematíes.

Por tanto el *National Institute of Health* (NIH) de EE.UU. recomienda que la HU sea ofrecida a pacientes adultos seleccionados, con la importante aceptación de que esta droga no es curativa y requiere a veces suspenderse por mielosupresión. Es necesaria la contracepción por parte de

TABLA III. ENFERMEDAD PULMONAR CRÓNICA FALCIFORME: ESTADIAJE

Marcadores clínicos	Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3	Estadio 4
<b>Dolor torácico</b>	Dolor subesternal recurrente o tos crónica	Mayor dolor que estadio 1	Dolor torácico severo punzante en línea media	Dolor severo y prolongado con disnea en reposo
<b>Gases sanguíneos</b>	Saturación de O <sub>2</sub> normal	Saturación de O <sub>2</sub> normal	Hipoxia con PO <sub>2</sub> (70 mmHg) en situación basal	PO <sub>2</sub> (60 mmHg) en situación basal
<b>Test de función pulmonar</b>	Disminución de FVC, TLC, FEV <sub>1</sub> e índice FEV <sub>1</sub> /FVC (leve, 80% del valor pred. normal o < 1DS valor normal)	Disminución de FVC, TLC, DCD y FEV <sub>1</sub> /FVC (moderado, 60% valor pred. o < 2DS valor N)	Disminución FVC, FEV <sub>1</sub> , TLC, DCO y FEV <sub>1</sub> /FVC (severo, 40% valor pred. o < 3DS valor N)	Incapaz de completar el test por el grado de hipoxia
<b>ECG y ecocardió</b>	Mantiene predominio ventrículo izquierdo	Hipertrofia biventricular equilibrada	Hipertrofia ventricular derecha y aumento aurícula derecha Cardiomegalia progresiva	Hipertrof. severa ventrículo y aurícula derecha. Onda T isquémica en V1 y V2 y p pulmonar
<b>Presión arteria pulmonar</b>	Normal	Normal	Elevación en el límite o normal	Marcadamente elevada con hipertensión pulmonar

FVC: capacidad vital forzada; TLC: capacidad pulmonar total; FEV<sub>1</sub>: flujo espiratorio forzado en 1r seg. FEV<sub>1</sub>/FVC: índice de Tiffenau obtenido de Powars et al. Medicine 1988; 67: 66-76.

hombres y mujeres en edad fértil. No podemos olvidar que la HU es un agente quimioterápico potencialmente tóxico con efectos secundarios a largo plazo (incluye carcinogénesis y teratogenicidad) que están por resolver. La administración de HU en niños con complicaciones graves es discutida por los efectos secundarios a largo plazo.

Los efectos favorables tardan semanas a meses, y la meta terapéutica es conseguir una HbF > 20% distribuida en más del 75% de los hematíes, pero también se obtienen efectos beneficiosos aunque no se consigan esos niveles de HbF. Sin embargo, se piensa también que algunos de los pacientes pueden no responder a este trata-

miento a pesar de objetivarse un aumento de HbF.

La utilización de la HU puede retrasar la autoesplenectomía, por lo que aumenta la edad de riesgo de sufrir un secuestro esplénico.

• **Criterios de inclusión**

*Todos los pacientes diagnosticados de HbSS o S-talasemia o SC con alguno de los siguientes criterios:*

- 3 o más episodios de dolor vaso-oclusivo al año que requieran hospitalización.
- 1 solo episodio de síndrome torácico con hipoxia, priapismo, necrosis de la cabeza femoral o humeral, accidente cerebro-vascular (si no se pue-

de realizar hipertransfusión), accidente isquémico transitorio y otras complicaciones vasooclusivas importantes.

- 2 o más episodios de síndrome torácico agudo en los 2 últimos años.

• **Exclusión**

- Embarazo.
- Sin posibilidad de contracepción.
- Enfermos de HIV.
- Adicto a drogas.

• **Dosis** (firmar consentimiento informado (Anexo 5).

- Hidroxiurea (Hydrea®, cápsulas de 500 mg): 20 mg/kg oral al día. La dosis debe incrementarse 5 mg/kg/día cada 3 meses hasta conseguir una

HbF > 20% (dosis máxima de 30 mg/kg/día) o hasta que haya evidencia de toxicidad (ver después).

- **Monitorización**

- Control clínico y hemograma con reticulocitos, bioquímica y HbF cada 2 semanas, mientras se esté haciendo modificación de dosis hasta llegar a la meta terapéutica (HbF > 20%). Sospechar que no hay cumplimiento de tratamiento si el VCM no aumenta.

- Posteriormente, revisiones cada 3 meses:

- Anamnesis y exploración.
- Hemograma con reticulocitos, bilirrubina, creatinina, transaminasas, iones, CPK, LDH, Ac. úrico, P. totales y albúmina.
- HbF cada 3 meses durante el 1<sup>er</sup> año, y luego cada 6 meses.
- Test embarazo si procede cada 3 meses.

- **Definición de "toxicidad"**

- Recuento de neutrófilos absolutos < 2.000 × 10<sup>6</sup>/L.
- Reticulocitos absolutos < 100.000/microL.
- Plaquetas < 80.000 × 10<sup>6</sup>/L.
- Hb < 6 g/dl ó 2 g/dl por debajo de la basal.
- 50% de aumento de creatinina en suero o aumento de 0,4 mg/dl.
- > 5 veces de aumento de transaminasas con respecto a basales.
- Molestias gastrointestinales graves, *rash* cutáneo grave.

Si aparece alguno de estos criterios de toxicidad, se suspende el tratamiento hasta evidencia de su desaparición. Después se reanuda la terapia reduciendo la dosis 5 mg/kg/día. Si no aparece toxicidad después de la 12<sup>a</sup> semana, en la dosis ya disminuida, se puede intentar aumentar 5 mg/kg/día cada 8 semanas.

- **Posibles efectos secundarios tolerables** que no obligan a la suspensión del tratamiento, aunque puede ser aconsejable una disminución de dosis: náuseas, genitourinarios, vómitos, mucositis, diarrea, alopecia, *rash* cutáneo, mielosupresión, SNC, detención curva pondero-estatural.

#### RECOMENDACIONES GENERALES DE TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES AGUDAS EN PACIENTES CON DREPANOCITOSIS HOMOCIGOTA O DOBLE HETEROCIGOTA

Es recomendable explicar a los padres las situaciones que pueden constituir una URGENCIA, entregando a los padres la hoja informativa (Anexo 4):

- Temperatura > 38,5 °C
- Dolor moderado o severo.
- Síntomas respiratorios (tos, dolor torácico, dificultad respiratoria).
- Dolor abdominal, distensión y/o aumento agudo del bazo (se debe enseñar a los padres a palpar el bazo para detectar esplenomegalia).
- Algún síntoma o signo neurológico, aunque sea transitorio.
- Aumento de la palidez, fatiga o letargia.
- Priapismo de > de 2-3 horas de persistencia.

#### 1. Fiebre

Realizar historia y examen físico con énfasis en grado de palidez, evidencia de infección, situación hemodinámica, tamaño del bazo, examen neurológico.

- **Analítica:**

- Hemograma con reticulocitos.
- Bioquímica.
- Coagulación (con PDF o dímeros D si hay sospecha de sepsis).
- Pruebas cruzadas si palidez intensa.

- Orina y urocultivo.
- Hemocultivo.
- Rx tórax.
- Punción lumbar en < 1 año o en pacientes con mínimos signos de meningitis.
- Otros cultivos según clínica.

- **Tratamiento**

- Ingreso de todo paciente menor de 1 año, o de cualquier edad pero con criterios de riesgo: signos de toxicidad sistémica o evidencia de otras complicaciones (dolor severo, crisis aplásica, secuestro esplénico, síndrome torácico agudo, hemiplejía, priapismo), o sepsis previa, o fiebre > 40 °C, o leucos > 30.000 o < 5.000, o esplenectomizados.
- Rápida administración de antibióticos hasta resultados de cultivos: ceftriaxona im a 50-75 mg/kg/día en 1 dosis (si no va a ingresar, con seguimiento a las 24 horas) o cefotaxima iv (150 mg/kg/día en 3 dosis). Si meningitis, utilizar cefotaxima a 200 mg/kg y vancomicina (40 mg/kg/día en 4 dosis).
- Añadir vancomicina (40 mg/kg/día en 4 dosis) para enfermedad grave.
- Complementar tratamiento según foco.
- En alérgicos a beta-lactámicos, usar clindamicina (20-40 mg/kg/día iv en 3-4 dosis)
- Está contraindicado el uso de G-CSF en estos pacientes.
- En pacientes que estén recibiendo terapia quelante por sobrecarga férrica, valorar ante clínica abdominal (dolor, diarrea) el riesgo de infección invasiva por microorganismos como la yersinia enterocolítica. La actitud terapéutica sería administración de ceftriaxona (3 g/m<sup>2</sup>/día en 2 dosis), suspender la desferoxamina y consultar a cirujanos.



## 2. Dolor vaso-oclusivo óseo

Es un episodio agudo de dolor en paciente con enfermedad falciforme debido a infarto tisular por oclusión microvascular de hematíes falciformes; la crisis dolorosa más frecuente es la producida por infarto óseo, pero también puede producirse en otros órganos. Las crisis de dolor óseo parecen aumentar con la edad, y el paciente puede referir sólo dolor o acompañarse de tumefacción y calor. Son frecuentes los derrames articulares en rodillas y codos.

- **Tratamiento:** si es muy leve, tratar en casa con ingesta abundante de líquidos y analgésicos orales (paracetamol a 15 mg/kg/dosis y codeína a 1 mg/kg/dosis cada 6 horas administrados a la vez; los preparados combinados suelen tener poca codeína). Si no es suficiente o el dolor es muy intenso, ingresar y seguir los siguientes pasos:

1. **Analítica:** hemograma con reticulocitos, PCR, gases, perfil hepático con LDH, perfil renal (creatinina e iones), y si hay fiebre, completar lo expuesto en el apartado de fiebre. El diagnóstico de osteomielitis, es difícil porque los síntomas son muchas veces indistinguibles, pero si hay sospecha de osteomielitis, es necesaria la aspiración de la lesión para cultivo, y pedir un estudio isotópico con anticuerpos monoclonales frente a granulocitos (Leucoscan, que discrimina mejor entre infarto e infección).
2. **Hidratación iv** con 1,5 veces las necesidades basales (en total 2.250 cc/m<sup>2</sup>) de glucosalino 1/5 con CLK. Monitorizar hemodinámico y SatO<sub>2</sub>. El uso de bicarbonato es controvertido (se utiliza si pH < 7,3, a 80 mEq/litro). Ajustar iones según resultados de analítica.
3. **Mascarilla con O<sub>2</sub>** sólo si hay hipoxia, ya que incluso puede ser deletéreo

(véase oxigenoterapia en apartado de síndrome torácico agudo).

4. **Analgésia:** debe ser **suficiente para que ceda el dolor**. Las dosis "normales" de analgésicos pueden no ser suficientes en estos pacientes. Se deben usar dosis pautadas regularmente, NO esperando a que aparezca el dolor. Si se utilizan dosis altas de analgésicos, monitorizar hipoventilación.
  - Morfina (0,1-0,2 mg/kg/dosis de cloruro mórfico cada 2-4 horas) iv lento. Empezar administrándola cada 4 horas y aumentar la dosis progresivamente si el dolor no cede. Si el dolor se controla pero reaparece antes de las 4 horas, administrar dosis más frecuentes, pero si necesita analgesia cada 2 horas, pasar a perfusión..
  - Perfusión de morfina: calcular la que estaba recibiendo en bolos durante 24 horas y administrarla en perfusión continua (en general empezar con 0,025 mg/kg/hora y no hay límite superior si el niño está monitorizado).
  - Pautar un laxante para prevenir el estreñimiento secundario al tratamiento.
  - Algunos pacientes se benefician de la adición de ibuprofeno (5-10 mg/kg/dosis. Dalsy® 5 ml = 100 mg) al tratamiento con perfusión de morfina, o si son mayores de 12 años, ketorolaco, 0,5 mg/kg/dosis (Droal® comp de 10 y 30 mg) cada 8 horas (máximo 30 mg). Evitar el uso de dolantina.
5. Si es una crisis muy severa que se prolonga a pesar del tratamiento convencional, realizar *transfusión* simple de concentrado de hematíes o mejor exanguinotransfusión parcial.
6. **Antibióticos:** usar en pacientes con fiebre, o estudio isotópico sugerente de

osteomielitis, aunque es rara (y sólo puede confirmarse por hemocultivo o cultivo de la lesión). Los gérmenes más frecuentes son la *Salmonella*, *estafilococo* y *neumococo*.

7. Durante el ingreso, realizar *ejercicios de inspirometría incentivada* y monitorizar diariamente la SatO<sub>2</sub>, ya que las crisis de dolor son, frecuentemente, prodrómicas del síndrome torácico agudo. Vigilar hipoventilación, sobre todo si está con opiáceos, y hacer Rx de tórax cada 2-3 días. Promover deambulación precoz.
8. Se ha visto que el tratamiento con corticoides en casos severos o moderadamente severos (metilprednisolona a 15 mg/kg/día x 2 días, suspendiéndolos lentamente) puede mejorar la sintomatología.

## 3. Dolor abdominal agudo

La etiología es incierta, aunque se ha implicado una oclusión mesentérica. La clínica es indistinguible de un abdomen agudo quirúrgico.

- **Analítica:**
  - Hemograma con reticulocitos, bioquímica.
  - Valorar Rx abdomen.
  - Si hay dolor en hipocondrio derecho + aumento de transas + aumento de bili, pensar en falciformación intrahepática o colecistitis aguda o colelitiasis (hacer Eco abdomen).
- **Tratamiento:**
  - Igual SIN dosis altas de analgésicos
  - Dieta absoluta.
  - Valoración por cirujanos.

## 4. Secuestro esplénico

El secuestro esplénico es infrecuente pero puede ser rápidamente fatal. Suele ocurrir en menores de 2 años, antes de producirse la autoesplenectomía, pero los pacientes tratados con HU, o dobles heteroci-

gotos S-tal y SC pueden ser de mayor edad. La esplenomegalia se produce por el acúmulo de sangre en el bazo, lo que provoca shock hipovolémico. La clínica inicial es dolor abdominal repentino con náuseas y vómitos, astenia y aumento del bazo (enseñar a la familia a palparlo).

- **Criterios:**

- Disminución de Hb o Htc al menos un 20% del valor basal o 2 g/dl.
- Alargamiento esplénico.
- Evidencia de reticulocitosis compensadora y trombopenia.

- **Tratamiento:**

- Transfundir hasta Hb de 9-10 g/dl.
- Exsanguinotransfusión parcial si hay signos de distrés cardiorespiratorio.
- Reevaluar cada 4 horas.
- Esplenectomía si hay más de 2 episodios o 1 grave.
- Descartar malaria en los que vienen de países endémicos.

## 5. Accidente cerebrovascular agudo (ACVA)

Se define por criterios clínicos como un **síndrome agudo neurológico debido a vasooclusión (infarto) o a hemorragia, cuya sintomatología dura más de 24 horas**. La mayoría de las veces se manifiesta como déficit motores focales, y los estudios de neuroimagen muestran las anomalías vasculares o parenquimatosas.

Quedan, por tanto, excluidos de esta definición:

- Infartos silentes objetivados en los TAC o RMN pero sin clínica neurológica.
- Síntomas de una duración <24 horas: se consideran que son ataques isquémicos transitorios (TIA). Sin embargo, al realizar estudios de neuroimagen a estos pacientes, si se demuestra infarto o hemorragia, la mayoría de los autores los clasifican como ACVA y los tratan como tales.

- **Pruebas complementarias:**

- Hemograma con reticulocitos, pruebas cruzadas, bioquímica, coagulación.
- TAC cerebral urgente SIN contraste por si hay lesiones susceptibles de cirugía (hematoma subdural, aneurisma, absceso...). Puede ser normal hasta 2-4 días después.
- RMN en evolución.
- Estudio de trombofilia fuera del período agudo.

- **Tratamiento:**

- Estabilización signos vitales, con monitorización cardio-respiratoria. Valorar ingreso en cuidados intensivos.
- Exsanguinotransfusión parcial o posible transfusión simple si Hb < 5 g/dl, para conseguir una HbS < 30%. No está indicado el tratamiento trombolítico que se utiliza en la población normal para los pacientes con drepanocitosis.
- Si existe hemorragia por aneurisma sangrante, puede estar indicada la cirugía.
- Iniciar programa hipertransfusional para mantener HbS < 30% durante al menos 2-3 años. Suelen precisarse transfusiones cada 3-4 semanas, y las complicaciones más frecuentes de esta terapia son infecciosas, aloinmunización y sobrecarga férrica. Posteriormente, mantener una HbS < 50% (hasta los 18 años si ha estado asintomático).
- Alternativamente, si los padres rechazan el régimen hipertransfusional o éste se suspende por cualquier razón, puede iniciarse tratamiento con hidroxurea, aunque no hay ensayos controlados comparativos.
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos si existe donante.

## 6. Crisis aplásicas (eritroblastopénicas)

Es el cese en la producción eritrocitaria, que puede persistir de 10 a 14 días. Los re-

ticulocitos son bajos pero el resto de las series no se afectan.

- **Actitud:**

- Realizar hemogramas con reticulocitos cada 12 horas.
- Extraer serología parvovirus B19 (es la causa más frecuente).
- Transfundir si es preciso según clínica.
- Suplementar con folato.
- Descartar secuestro esplénico.
- Evitar contacto con embarazadas.

## 7. Síndrome torácico agudo

Para definirlo finalmente como un claro síndrome torácico agudo (STA), deben cumplirse los siguientes criterios: **presencia de un infiltrado pulmonar nuevo (que afecte al menos un segmento pulmonar completo, sin atelectasia), y síntomas respiratorios (tos o taquipnea, dolor torácico o sibilancias)**.

La etiología es discutida, aunque parece que las causas más frecuentes son la isquemia, el embolismo graso desde la médula ósea y la infección por *Chlamydia*, micoplasma o virus con infarto pulmonar posterior. Si se confirma embolismo graso (macrófagos en lavado broncoalveolar), pensar que hay riesgo de embolismo graso sistémico y fallo multiorgánico.

Puede ser autolimitado o progresar a insuficiencia respiratoria. Casi la mitad de los casos finalmente diagnosticados de STA son pacientes ingresados por otra causa, por lo que debe sospecharse aunque el motivo de ingreso sea otro. Un recuento de plaquetas < 200.000/mm<sup>3</sup> se ha asociado con ingresos más prolongados y complicaciones neurológicas concomitantes.

- **Analítica:**

- Hemograma con reticulocitos.
- Bioquímica.
- Hemocultivo.
- Rx tórax (repetir a los 2-3 días si persisten los síntomas, ya que hasta la

mitad de los casos tienen Rx normal al ingreso).

- Cultivo esputo si el niño colabora, inducido tras un aerosol de suero fisiológico.
- Gasometría arterial con aire ambiente en > 2 años.
- Serología *Mycoplasma*, *Chlamydia*, parvovirus B19, *Legionella* y *Epstein Barr* en el momento agudo y a las 2-3 semanas. Considerarla positiva si los títulos aumentan 4 veces o se confirma la presencia de IgM específicas.
- Cultivo virus respiratorios de ambas fosas nasales (el más rentable) y faringe (VRS, adenovirus, influenza, parainfluenza, rinovirus).
- Valoración cardiológica en casos severos.
- Gammagrafía de ventilación-perfusión en casos seleccionados.
- Broncoscopia y lavado broncoalveolar si empeoramiento a pesar del tratamiento. Se recogerán muestras para citología (para diagnosticar embolismo graso por la presencia de macrófagos con lípidos), cultivo de bacterias, virus, hongos y micobacterias; si es posible, identificar también *Mycoplasma*, *Chlamydia* y *Legionella* por IF.
- Pruebas de función respiratoria (espirometría o "chaquetilla" para niños pequeños) en el seguimiento.
- **Tratamiento y controles:**
  - Monitorización cardio-respiratoria.
  - Antibioterapia con cefotaxima iv y macrólido (azitromicina vo o iv durante 5 días) hasta que desaparezca la fiebre al menos 24 horas, y luego oral (cefuroxima) durante 10 días en total. En alérgicos, clindamicina.
  - Si hay derrame pleural con disnea, toracocentesis
  - Transfundir si la anemia con respecto a valores basales del paciente es > 2 g/dl de Hb o si hay

trombopenia, disnea, hipoxia, cardiopatía, sintomatología neurológica, la neumonía es multilobar, STA previo o alteraciones de la función pulmonar previa. Si es posible, utilizar sangre de idéntico fenotipo (antígenos Rh C y E y antígenos Kell). Valorar exanguinotransfusión en aquellos pacientes con rápido empeoramiento o cuya anemia con respecto a la basal no es llamativa pero están graves.

- Hidratación sólo basal a 1.500 cc/m<sup>2</sup>/día incluido lo oral.
- Peso diario. Diuréticos si balance positivo.
- Tratamiento del dolor para evitar hipoventilación, cuidando de no producirla por exceso de narcóticos.
- Añadir beta 2 adrenérgico: ventolín sol.resp.® 0,03 cc/kg + 3 cc de fisiológico en mascarilla cada 6 horas.
- Monitorizar Sat O<sub>2</sub>. Administrar O<sub>2</sub> sólo si hay hipoxia (confirmar SatO<sub>2</sub> con gases arteriales - PaO<sub>2</sub> < 70 mmHg). Si PaO<sub>2</sub> < 60, hacer exanguinotransfusión. Administrar oxígeno con gafa nasal sólo si hay hipoxia, y es necesario alcanzar > o igual del 94% o > según valores basales del paciente (confirmar Sat O<sub>2</sub> con gases arteriales -PaO<sub>2</sub> < 70 mmHg). Hay que tener en cuenta que el pulsioxímetro puede dar valores falsos altos o bajos por dos motivos:
  - a) Por la hemólisis hay elevación de la carboxihemoglobina, que se lee como Hb oxigenada en el pulsioxímetro, y puede dar una falsa elevación de la SatO<sub>2</sub> del orden de un 3 a un 7%.
  - b) Existe una desviación a la derecha de la curva de disociación de la Hb que puede dar niveles bajos de SatO<sub>2</sub> con pO<sub>2</sub> relativamente altas.

Si se administra O<sub>2</sub> sin una hipoxia real, se disminuyen los niveles de eritropoyetina.

Por tanto, lo ideal es realizar de forma simultánea una gasometría con cooximetría arterial y medición de la SatO<sub>2</sub> con pulsioxímetro para orientarnos sobre el valor del pulsioxímetro en cada paciente, y después continuar con la monitorización sólo con el pulsioxímetro, usando la gasometría en caso de duda o empeoramiento.

- Fisioterapia respiratoria: 10 inspiraciones cada 2 horas respetando el descanso nocturno, por ejemplo, con el inspirómetro incentivado Respi-Flo III (*Products Clinics SA*) o cualquier otro aparato "de bolas".
- Deambulación y actividad en cuanto sea posible.
- Considerar añadir vancomicina, 10-15 mg/kg iv cada 8 horas para enfermedad severa o anfotericina si gran infiltrado pleural con derrame pleural presente.
- Añadir una dosis de furosemida, 0,5-1 mg/kg iv si hay signos de hiperhidratación.
- Dexametasona: 0,3 mg/kg/12 horas durante 2-3 días si basalmente el paciente tiene más de 20.000 leucos/mm<sup>3</sup> y es mayor de 2 años, disminuyendo lentamente.
- Ingreso en UCIP si hay empeoramiento para tratamiento con óxido nítrico, ventilación mecánica e incluso oxigenación con membrana extracorpórea (sólo disponible en 3 centros nacionales). Las posibilidades de supervivencia con ventilación mecánica son altas (81%) utilizando buenos medios.
- Exanguino transfusión parcial si hay hipoxia a pesar del tratamiento con

O<sub>2</sub>, rápida progresión clínica o gradiente alvéolo-capilar > 30:

$$(A-a) pO_2 = (713 \times FiO_2) - (PaCO_2 \times 1,2) - PaO_2$$

Retirar el catéter venoso central en cuanto sea posible después de la exanguino para reducir riesgos de trombosis.

### 8. Priapismo

Ocurre en varones de todas las edades. Puede complicarse con retención urinaria. Se presenta de dos formas:

- **Recurrente**, de menos de 2-4 horas de duración en cada episodio, aunque pueden preceder a un episodio grave. Recomendar hidratación adecuada, estimular micción, ejercicio moderado, baño (no usar calor ni hielo), y control del dolor según pauta habitual. Se deben tratar profilácticamente con hidroxiurea y pseudoefedrina (Efortil® gotas, 1 cc = 7,5 mg, dosis: 0,5 mg/kg cada 24 horas, o dividir en dos dosis si tienen sintomatología día y noche.
- **Grave**: dura más de 4 horas, puede causar impotencia y es una emergencia. Pedir pruebas complementarias habituales (hemograma con retis, bioquímica, hemo y urinocultivo si hay fiebre, pruebas cruzadas si hay palidez). Se trata con:
  - Hidratación con bolo a 10 ml/kg en 1 hora, y luego analgesia con morfina (monitorizar SatO<sub>2</sub>). Iniciar antibioterapia. Incentivar inspirometría.
  - Contactar con urólogo de guardia para aspiración e irrigación: administrar lidocaína al 1% sc en cara lateral de pene, en superficie y túnica albugínea, se introduce aguja 23 en cuerpo cavernoso y se aspira la máxima cantidad de sangre que se pueda (con jeringa de 10 cc y llave de 3 pasos). Con otra jeringa de 10 cc, se irrigan 10 cc

de 1:10<sup>6</sup> de epinefrina (1 cc de la ampolla en 1 litro de suero fisiológico). Después se aspira más con jeringa seca y se retira aguja, haciendo presión 5 minutos para prevenir hematomas.

- Observar si aparece cefalea severa o síntomas o signos neurológicos (Accidente isquémico cerebro-vascular puede ocurrir entre 1 y 10 días después del priapismo, sobre todo si se ha transfundido).

- Transfundir si no hay evidencia de mejoría en 12 horas:

- a) Exanguino parcial o eritroféresis a Hb 10 g/dl y HbS < 30%.
- b) Puede hacerse trasfusión simple como alternativa a exanguino parcial si Hb < 6-7 g/dl (no transfundir si Hb > 10 g o Hto > 30%).

### 9. Necesidad de anestesia general y cirugía

La anestesia general está asociada a un alto riesgo de complicaciones posoperatorias, especialmente el síndrome torácico agudo. Por esto debe planearse cuidadosamente con buena comunicación entre hematólogo, anestesista, cirugía y banco de sangre. Los principios generales incluyen:

- **Valoración preoperatoria:**
  - Hemograma con reticulocitos y plaquetas.
  - Rx. de tórax si no tiene una reciente.
  - Gasometría.
  - Valoración de función pulmonar para pacientes con historia de síndrome torácico agudo o con sospecha de enfermedad pulmonar aguda.
- **Transfusión preoperatoria.**
  - Transfusión simple, de concentrado de hematías hasta 10 g/dl de Hb.

La **cirugía sin transfusión** puede llevarse a cabo en casos seleccionados de anestesia breve.

**No se recomienda la transfusión** en niños con HbSC o S-talasemia que no tie-

nen historia de síndrome torácico recurrente o evidencia de daño crónico orgánico.

- **El día anterior a la cirugía:**

- Recuento de reticulocitos
- % de HbS (después de transfusión preoperatoria).
- Ingresar la noche antes de la cirugía para hidratación iv antes de 12 horas del acto quirúrgico.

- **Intraoperatorio:**

- Mínimo 50% oxígeno con agente anestésico.
- Evitar hipoxia, hipercapnia o hiperventilación, frío.
- No torniquetes.

- **Post-operatorio:**

- Oxígeno con gafa nasal hasta desaparición del efecto anestesia.
- Procurar que la saturación de oxígeno sea > de 95%.
- Deambulación y actividad lo más rápidamente posible.
- No hiperhidratar.
- Ejercicios respiratorios 10 veces cada 2 h.
- Diariamente hemograma con reticulocitos.
- Analgesia juiciosa.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Lam PA, Dixon-Howar D, Houston M, et al. The sickle cell treatment and Research Center University of Colorado. School of Medicine and the Children's Hospital. Denver: C.O.
2. Franklin Bunn H. Mechanisms of Disease. Pathogenesis and Treatment of Sickle Cell Disease. The New England Journal of Medicine 1997; 337 (11): 762-9.
3. Styles LA, Vichimky EP. New Therapies and approaches to transfusion in sickle cell disease in children. Hematology and Oncology Current Opinion in Pediatrics 1997; 9: 41-5.
4. Rogees ZR. Clinical update on hidroxiurea in the management of sickle cell anemia in adult and children. Seminars in Hematology 1997; 34 (3 suppl 3).

5. Lane PA. Sickle Cell disease. *Pediatr Clin North Am* 1996; **43**: 639-64.
6. Platt OS, Dover GJ. Sickle Cell disease. In: Nathan DG, Oski FA (eds.). *Hematology of Infancy and Childhood*. 4 th edition. Philadelphia: WB Saunders, 1994. p. 732-82.
7. Gill FM, Sleeper LA, Weiner SJ, et al. Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. *Blood* 1995; **86**: 776-83.
8. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse Wet et al. Mortality in sickle cell disease. Life exptancy and risk factors for early death. *N. Engl J Med* 1994; **330**: 1639-44.
9. DeBaun MR, Schatz J, Siegel MJ, Koby M, Craft S, Resar L, Chu JY, et al. Cognitive screening examinations for silent cerebral infarcts in sickle cell disease. *Neurology* 1998; **50**: 1678-82.
10. Wang WC, Lanston JW, Steen G, Wynn LW, Mulbern RK, Wilimas J, et al. Abnormalities of the central nervous system in very young children with sickle cell anemia. *J Pediatr* 1998; **132**: 994-8.
11. Nietert PJ, Abboud MR, Silverstein MC, Jackson SM. Bone marrow transplantation versus periodic prophylactic blood transfusion in sickle cell patients at high risk of ischemic stroke: a decision analysis. *Blood* 2000; **95**: 3057-64.
12. Vichhinsky EP, Neumayr LD, Earles AN et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. *N Eng J Med* 2000; **342**: 1855-65.
13. Krisnamurti L, Blazar BR, Wagner SE. Bone marrow trasplantation without myeloablation for sickle cell disease. *N Engl J Med* 2001; **344**: 68.
14. Bernini JC, Rogers ZR, Sandler Es, Reisch JS, Quinn CT, Buchanan GR. Beneficial effect of intravenous dexamethasone in children with mild to moderately severe acute chest syndrome complicating sickle cell disease. *Blood* 1998; **92**: 3082.
15. Powars D, Weidman JA, Odom-Maryon T et al. Sickle cell chronic disease: prior morbidity and the risk of pulmonary failure. *Medicine* 1988; **67**: 66-76.
16. Piomelli S, Seaman C, Ackerman K, et al. Planning an exchange transfusion in patients with sickle cell syndromes. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990; **12**: 268-76.
17. Hoppe C, Walters M. Bone marrow transplantation in sickle cell anemia. *Curr Op Oncol* 2001; **13**: 85-90.
18. Platt O. The acute chest syndrome of sickle cell disease. *N Eng J Med* 2000; **342**: 1904-7.
19. Adams R, McKie V, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C 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.
20. Harmatz P, Butensky E, Quirolo K, Williams R, Ferrell L, Moyer T et al. Severity of iron overload in patients with sickle cell disease receiving chronic red blood cell transfusion therapy. *Blood* 2000; **96**: 76-9.
21. Griffin T, McIntire D, Buchanan GR. High-dose intravenous methylprednisolone therapy for pain in children and adolescents with sickle cell disease. *N Engl J Med* 1994; **330**: 733-7.
22. Miller ST, Sleeper LA, Pegelow CH, Enos LE, Wang WC, Weiner SJ et al. Predicton of adverse outcomes in children with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000; **342**: 83-9.
23. Ferster A, Tahriri P, Vermynen C, Sturbois G, Corazza F, Fondu P, et al. Five years of experience with hydroxyurea in children and young adults with sickle cell disease. *Blood* 2001; **97**: 3628-32.
24. Hoppe C, Vichinsky E, Quirolo K, van Warmerdam J, Allen K, Styles L. Use of hidroxyurea in children ages 2 to 5 years with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; **22**: 330-34.
25. Yaster M, Lost-Byerly s, Maxwell LG. The management of pain in sickle cell disease. *Pediatr Clin North Am* 2000; **47**: 699-710.
26. Lees C, Davies S, Dezateux C. Neonatal screening for sickle cell disease. *Cochrane database* 2000; **2**: CD001913.
27. Davies S, Olujohungbe A. Hydroxyurea for sickle cell disease. *Cochrane Database* 2001; **2**: CD002202.
28. Miller M, Zimmerman S, Schultz W, Ware R. Hydroxyurea therapy for pediatric patients with hemoglobin SC disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; **23**: 306-8.
29. Ohene-Frempong K. Indications for red cell transfusions in sickle cell disease. *Semin Hematol* 2001; **38**: 5-13.

## ANEXO 1. RECOGIDA DE DATOS INICIALES DE DREPANOCITOSIS

- HOSPITAL: \_\_\_\_\_

- MÉDICO RESPONSABLE: \_\_\_\_\_ TELÉF: \_\_\_\_\_

- E-mail: \_\_\_\_\_ FAX: \_\_\_\_\_

- APELLIDOS \_\_\_\_\_

- NOMBRE \_\_\_\_\_ N° HISTORIA: \_\_\_\_\_

- SEXO: niño  niña

- Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_ Fecha diagnóstico: \_\_\_\_\_

- NATURAL DE: \_\_\_\_\_ EL PADRE DE: \_\_\_\_\_ Y LA MADRE: \_\_\_\_\_

- Señalar con una cruz:

	Hb AS	Hb SS	Hb SC	Hb S/β0 tal	Hb S/β+ tal
PACIENTE					
PADRE					
MADRE					

- CONSANGUINIDAD DE LOS PADRES: SÍ  NO

- PESO: \_\_\_\_\_ kg (percentil: ) TALLA: \_\_\_\_\_ cm (percentil: )

- CUANTIFICACIÓN DE Hb AL DIAGNÓSTICO por electroforesis:

HbS: \_\_\_\_\_% HbF: \_\_\_\_\_% HbC: \_\_\_\_\_% HbA2: \_\_\_\_\_%

- GENES DE CADENAS α: normales / \_\_\_\_\_ deleciones o mutaciones.

- DATOS ANALÍTICOS AL DIAGNÓSTICO (NO rellenar en heterocigotos AS)

Hb(g/dl) \_\_\_\_\_ hto (%) \_\_\_\_\_ hties (x 10<sup>12</sup>/l) \_\_\_\_\_ vcm (fl). \_\_\_\_\_

Retis (x 10<sup>9</sup>/l) \_\_\_\_\_ plaquetas (x 10<sup>9</sup>/l) \_\_\_\_\_

Leucocitos(x 10<sup>9</sup>/l) \_\_\_\_\_ neutrófilos(x 10<sup>9</sup>/l) \_\_\_\_\_

Aclaramiento creatinina (ml/min) \_\_\_\_\_ Bili total/indirecta (mg/dl) \_\_\_\_\_/ \_\_\_\_\_

GOT/GPT/GGT (U/L) \_\_\_\_\_/ \_\_\_\_\_/ \_\_\_\_\_ LDH (U/L): \_\_\_\_\_ Ferritina (ng/ml) \_\_\_\_\_

**ANEXO 2. ACTUALIZACIÓN ANUAL DE DREPANOCITOSIS HOMOCIGOTA Y DOBLES HETEROCIGOTOS (mandar en enero)**

- HOSPITAL: \_\_\_\_\_
- MÉDICO RESPONSABLE: \_\_\_\_\_ TELÉF: \_\_\_\_\_
- E-mail: \_\_\_\_\_ FAX: \_\_\_\_\_
- APELLIDOS \_\_\_\_\_
- NOMBRE \_\_\_\_\_ N° HISTORIA: \_\_\_\_\_
- FERRITINA (ng/ml): \_\_\_\_\_ Hb basal: \_\_\_\_\_ LEUCOS y PLAQ basales: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_
- CUANTIFICACIÓN DE HbS y HbF basales (sin tto con hidroxiurea):
- S: \_\_\_\_\_% / F: \_\_\_\_\_%
- NO TOCA ESTE AÑO
- ESTABLES (no más mediciones por niño > 6 años)
- ÚLTIMO ECO-DOPPLER TRANSCRANEAL (pág 11):
- NORMAL (FECHA: \_\_\_\_\_)
- NO HECHO
- SÍ: Valores lado dcho: \_\_\_\_\_ izq: \_\_\_\_\_ (FECHA: \_\_\_\_\_)
- SÍ entra en régimen hipertransfusional
- NO entra en régimen hipertransfusional
- RMN craneal PATOLÓGICA: NO  NO TOCA ESTE AÑO  SÍ: \_\_\_\_\_
- EXAMEN NEUROPSICOLÓGICO: NORMAL  NO HECHO  ANORMAL: \_\_\_\_\_
- TRATAMIENTO de base:
- QUELANTE
- PROFILAXIS CON PENICILINA: SÍ  NO
- HIPERTRANSFUSIÓN: NO  SÍ (Causa: \_\_\_\_\_)
- TMO (Fecha: \_\_\_\_\_)
- OTROS: \_\_\_\_\_
- VACUNACIONES SEGÚN PROTOCOLO (véase pág .14): SÍ NO
- (Si hay incumplimiento, detallar cuál es la omisión: \_\_\_\_\_)
- \_\_\_\_\_
- HIDROXIUREA
- Última determinación de Hb F: \_\_\_\_\_% HbS: \_\_\_\_\_%
- Toxicidad: NO  SÍ (véase pág 17 \_\_\_\_\_)
- Efectos secundarios tolerables: NO  SÍ (véase pág 18 \_\_\_\_\_)
- Suspensión del tto: NO  SÍ (temporal \_\_\_\_\_ días o definitiva)
- (Causa: \_\_\_\_\_)

ANEXO 2. CONTINUACIÓN

COMPLCACIONES AGUDAS EN AÑO natural (sólo si han necesitado ingreso) de Ene a Dic:

	En	Fe	Ma	Ab	My	Jn	Jl	Ag	Sp	Oc	Nv	Dc
Dolor vaso-oclusivo óseo												
Síndrome torácico agudo												
ACVA (detallar si hay infarto o hemorragia, localización y clínica)												
TIA (síntomas < 24 horas)												
Secuestro esplénico o dolor abdominal												
Priapismo												
Fiebre (detallar si se llegó a algún diagnóstico)												
Crisis aplásicas												
TRANSFUSIONES (detallar motivo y señalar con EX si ha sido exsanguino)												

Observaciones: \_\_\_\_\_

- COMPLICACIONES CRÓNICAS DE ENF. FALCIFORME:

- Hepatopatía/biliar: \_\_\_\_\_
- Cardiológicas: \_\_\_\_\_
- Renales: \_\_\_\_\_
- Aloinmunización por transfusiones \_\_\_\_\_
- Pulmonares: \_\_\_\_\_
- Oftalmológicas: \_\_\_\_\_
- Auditivas: \_\_\_\_\_
- Osteoarticulares: \_\_\_\_\_
- Trasfusionales (transmisión de enferm): \_\_\_\_\_
- Retraso curva peso/talla: \_\_\_\_\_
- Secuelas neurológicas de ACVAs previos: \_\_\_\_\_
- Otras: \_\_\_\_\_

- SITUACIÓN ACTUAL: EXITUS: NO  SÍ (Fecha: \_\_\_\_\_ CAUSA: \_\_\_\_\_)



**ANEXO 3. HOJA INFORMATIVA PARA LAS FAMILIAS DE NIÑOS CON RASGO FALCIFORME (DREPANOCITOSIS HETEROCIGOTA)**

---

**HOSPITAL:** \_\_\_\_\_**TELÉFONO DE HEMATOLOGÍA:** \_\_\_\_\_

Su hijo/a tiene un rasgo falciforme o drepanocitosis heterocigota y su vida será prácticamente normal, pero les informamos sobre ciertas recomendaciones:

1. No es necesario realizar ninguna restricción para el ejercicio físico, aunque el mantenimiento de una hidratación adecuada y la reducción del ejercicio extenuante en condiciones de calor/humedad excesivos, son una precaución sensata para cualquier atleta.
  2. Anestesia y cirugía: no aumentan las complicaciones, pero no es seguro que esto sea así en el caso de que se requiera cirugía cardíaca extracorpórea. De todos modos, hay numerosa experiencia de pacientes tratados con cirugía cardíaca sin complicaciones, sin ni siquiera haber necesitado transfusión.
  3. El ambiente hiperbárico al que se exponen los submarinistas probablemente no sea dañino para una persona con rasgo falciforme.
  4. Los riesgos que se han asociado en raras ocasiones son:
    - Infarto esplénico en grandes alturas.
    - Alteraciones urinarias (hematuria, hipostenuria).
    - Bacteriuria en mujeres.
    - Bacteriuria y pielonefritis en la gestación.
    - Muerte súbita tras ejercicio extenuante (< 1:3.000).
    - Embolismo pulmonar.
    - Alteraciones oculares (glaucoma tras sangrado en cámara anterior).
-

**ANEXO 4. HOJA INFORMATIVA PARA LAS FAMILIAS SOBRE SITUACIONES URGENTES EN ENFERMOS CON DREPANOCITOSIS HOMOCIGOTOS O DOBLES HETEROCIGOTOS****HOSPITAL:** \_\_\_\_\_**TELÉFONO DE HEMATOLOGÍA:** \_\_\_\_\_**TELÉFONO DE URGENCIAS:** \_\_\_\_\_

El/la niño/a \_\_\_\_\_ es un paciente controlado en la Unidad de Hematología Pediátrica de nuestro centro con el diagnóstico de **drepanocitosis o anemia falciforme** (Hb SS/Sb/...). Con el fin de disminuir la morbilidad de su enfermedad, se ha informado a las familias de cómo reconocer los síntomas de su enfermedad y buscar tratamiento médico inmediato ante las urgencias ocasionadas por su drepanocitosis, detalladas a continuación. Se debe consultar el protocolo específico de tratamiento para estas situaciones, y contactar con el hospital de referencia.

1. **Fiebre > 38°C:** debe hacerse una evaluación sobre el foco, en especial en el niño menor de 5 años. Se trata de niños con un hipoesplnismo funcional y con riesgo de sepsis por neumococo y otros gérmenes. Se recomienda realizar una analítica con hemograma con reticulocitos, un hemo y urinocultivos y una Rx de tórax. Asimismo es conveniente administrar una dosis de ceftriaxona iv (50 mg/kg) y mantener en observación para descartar una sepsis. En las siguientes situaciones se recomienda su ingreso:

- Niños < 1 año
- Temperatura > 40 °C\*
- Antecedente de sepsis neumocócica o esplenectomía\*
- Aspecto séptico\* y/o deshidratación
- Hemoglobina < 5 g/L, plaquetas < 100.000/mm<sup>3</sup>, reticulocitos < 2% (en Hb SS)
- Leucocitos > 30.000/mm<sup>3</sup>\* o < 5.000/mm<sup>3</sup> \*

\*Añadir vancomicina a la ceftriaxona.

2. **Dolor torácico agudo y/o disnea:** estos niños pueden presentar infecciones pulmonares complicadas por isquemia pulmonar. Se debe realizar Rx tórax, hemograma con reticulocitos, reticulocitos y pulsioximetría. Si el paciente está febril se deben añadir antibióticos. Son criterios de ingreso la presencia de un infiltrado pulmonar, insuficiencia respiratoria y/o dolor torácico intenso.

3. **Dolor agudo que no calma con paracetamol, ibuprofeno, hidratación y reposo en cama:** en estos pacientes son frecuentes las crisis vaso-oclusivas óseas o en otros tejidos que producen dolor por isquemia/infarto tisular. Debe evaluarse la causa del dolor. Se recomienda hemograma con reticulocitos y otros exámenes complementarios según el contexto. Si el dolor no cede con analgesia oral, deben ingresar para control del dolor con opiáceos e hidratación iv.

4. **Astenia importante o letargia:** además de descartarse una sepsis, debe sospecharse un secuestro esplénico (con anemización e hipovolemia secundarias). Se debe evaluar un crecimiento del tamaño del bazo, estado cardiovascular y realizar hemograma con reticulocitos. La anemia suele acompañarse de reticulocitosis y puede asociarse a trombopenia.

5. **Deshidratación (por vómitos u otras causas):** la deshidratación favorece las crisis de falciformación y vaso-oclusión. Suelen precisar hidratación iv y evaluación analítica.

6. **Síntomas neurológicos** (convulsiones, debilidad en extremidades, dolor de cabeza intenso, mareo o alteraciones visuales): se debe realizar una exploración neurológica completa y un TAC craneal sin contraste. Cuando estos pacientes presentan síntomas neurológicos deben ingresarse siempre. Pueden presentar accidentes vasculares cerebrales secundarios a fenómenos vaso-oclusivos y a vasculopatía por su enfermedad de base. Debe considerarse el tratamiento con una exsanguino-transfusión y contactar urgentemente con el hematólogo de guardia de nuestro Hospital.

7. **Priapismo (erección >2 horas de duración):** puede ocasionar impotencia. Se recomienda **contactar urgentemente con el hematólogo de guardia** de nuestro Hospital.

---

**ANEXO 5. CONSENTIMIENTO INFORMADO DE TRATAMIENTO CON HIDROXIUREA**

---

El Dr./Dra. \_\_\_\_\_ del Servicio de \_\_\_\_\_  
del Hospital \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_, en nombre de la Sociedad Española de Hematología Pediátrica (comité de drepanocitosis), INFORMA a

D./Dña. \_\_\_\_\_  
padre/madre/tutor del niño/a \_\_\_\_\_

que su hijo/a padece una drepanocitosis homocigota (o S-Tal). El uso de HIDROXIUREA (HU) como tratamiento de la drepanocitosis se basa en que este medicamento aumenta la producción de hemoglobina F, lo cual atenúa la gravedad de esta enfermedad disminuyendo el nº de episodios dolorosos entre un 30 y un 50%.

Este tratamiento ha sido aceptado para su uso en adultos en Estados Unidos, existiendo varios estudios en curso para su utilización en niños. Los efectos secundarios pueden ser: mielosupresión, carcinogénesis, teratogenicidad, aplamamiento de curva de crecimiento, *rash*, molestias digestivas, alopecia, trastornos neurológicos, genitourinarios, hepáticos, aftas. Sin embargo, se desconocen los efectos secundarios a muy largo plazo, pero la experiencia en niños durante más de 5 años es que el tratamiento es bien tolerado sin apenas toxicidad. No hay evidencia de carcinogénesis en niños, hasta el momento.

Yo, padre/madre/tutor, he comprendido el contenido de este documento y acepto la puesta en práctica de este tratamiento. Puedo retirar este consentimiento en el momento en que lo desee y se me garantiza la confidencialidad de todo lo relacionado con los resultados.

En \_\_\_\_\_, a día \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Fdo. D/Dña.

Fdo. Dr./Dra.

---