



***GUÍA de práctica clínica sobre  
ENFERMEDAD DE CÉLULAS  
FALCIFORMES PEDIÁTRICA***

***Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas  
SEHOP-2010***

SEHOP: Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas  
Página Web: [www.SEHOP.org](http://www.SEHOP.org)

Edición: Enero 2010  
Revisión propuesta: año 2015

ISBN: 978-84-694-4619-5

## AUTORES

La iniciativa para la realización de este documento partió de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP). Se pretendía actualizar unas recomendaciones iniciales publicadas en 2002 bajo el auspicio de la misma sociedad (antes SEHP-Sociedad Española de Hematología Pediátrica), coordinadas en dicha edición por la Dra. M<sup>a</sup> Ángeles Cantalejo). Todos los autores tienen una amplia experiencia en Enfermedad de células falciformes y fueron invitados a participar representantes de pediatría, hematología, enfermería, psicología y familias de pacientes.

No ha habido ninguna financiación externa y no se han declarado conflictos de interés.

### Comité de Redacción:

- **Coordinadora: Elena Cela**  
Pediatra. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.  
Dirección: c/ Maíz 9. Hemato-Oncología Pediátrica. Hospital Infantil Gregorio Marañón. 28007 Madrid.  
Tel: 660 76 8775, 91 529 00 37. Fax: 91 529 0248  
ecela.hgugm@salud.madrid.org
- **Aurea Cervera**  
Pediatra. Hospital de Móstoles, Madrid.  
aureacervera@hotmail.com
- **Susana Rives**  
Hematólogo. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona  
srives@hsjdbcn.org
- **Ataúlfo González**  
Hematólogo. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.  
fgonzalez@aehh.org

### Autores de la SEHOP:

- **Elena Cela**  
Pediatra (hematología). Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.
- **Áurea Cervera**  
Pediatra (hematología). Hospital de Móstoles. Madrid.
- **Cristina Díaz de Heredia**  
Pediatra (hematología). Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona.
- **Susana Rives**  
Hematólogo. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.
- **Jose Antonio Salinas**  
Pediatra (hematología). Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca.
- **Julián Sevilla**  
Hematólogo. Hospital Niño Jesús. Madrid.
- **Cruz Vecilla**  
Pediatra (hematología). Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares.

### Autores externos a la SEHOP:

- **Concepción Figueras**  
Pediatra (infecciosas). Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona.
- **Ataúlfo González**  
Hematólogo. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.
- **Gabriela Medín**  
Psicólogo. Fundación para la Investigación Biomédica Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.
- **María Penín**  
Pediatra. Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares
- **Pilar Ricard**  
Hematólogo. Fundación Hospital de Alcorcón. Madrid
- **Paloma Ropero**  
Farmacéutica. Análisis Clínicos. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.
- **Antonio Salcedo**  
Pediatra (neumología). Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.
- **Jose Manuel Vagace**  
Hematólogo. Hospital Materno Infantil de Badajoz.
- **Julio Yangüela**  
Oftalmólogo. Fundación Hospital de Alcorcón. Madrid
- **Rosario Zamarro**  
Enfermera. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

### Revisores externos

- **Elena Dulín** (Bioquímico. Responsable cribado neonatal Comunidad de Madrid)
- **Cristina Beléndez** (Hematólogo y Pediatra)
- **Begoña Rodríguez-Moldes** (Pediatra de Atención Primaria)
- **M<sup>a</sup> Ángeles Cantalejo** (Pediatra. Hematólogo. Coordinadora de guía previa)
- **M<sup>a</sup> José Ortega** (Pediatra-hematología)
- **Esther Aleo** (Pediatra-hematología)
- **Jesús Saavedra** (Pediatra-infecciosas)
- **Sr. Manel y Sra. Boddien** (Padres pertenecientes a ASAAF, Asociación Afectados Anemia Falciforme. [germase@hotmail.com](mailto:germase@hotmail.com). Tel: 617622932 y 659973035)

La Dra. Marta García Arias (†) participó con entusiasmo y dedicación en los prolegómenos de esta Guía, por lo que los autores manifiestan su agradecimiento.

# ÍNDICE

	<u>pág</u>
1. INTRODUCCIÓN .....	7
1.1. Objetivos .....	7
1.2. Definiciones .....	7
1.3. Organización de las Guía. Metodología .....	8
2. DIAGNÓSTICO .....	10
3. SEGUIMIENTO .....	16
4. TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES AGUDAS	
4.1. Dolor óseo .....	19
4.2. Fiebre sin foco .....	21
4.3. Dolor abdominal y Síndrome del cuadrante abdominal superior .....	22
4.4. Secuestro esplénico .....	24
4.5. Accidente Cerebrovascular agudo .....	25
4.6. Aplasia. Anemización transitoria .....	27
4.7. Crisis hiperhemolíticas .....	28
4.8. Síndrome torácico agudo .....	31
4.9. Priapismo .....	34
5. COMPLICACIONES CRÓNICAS	
5.1. Renales .....	36
5.2. Oculares .....	38
5.3. Biliares y hepáticas .....	41
5.4. Osteoarticulares. Úlceras en piernas.....	42
5.5. Crecimiento, pubertad .....	44
5.6. Cardiovasculares .....	45
5.7. Pulmonares .....	46
6. APÉNDICES:	
6.1. Tratamiento de base convencional .....	49
6.2. Transfusión simple. Exanguinotransfusión. Sobrecarga férrica .....	49
6.3. Hidroxiurea .....	55
6.4. Tratamiento del dolor .....	57
6.5. Preparación quirúrgica .....	63
6.6. Vacunas .....	64
6.7. Espirometría incentivada .....	66
6.8. Asesoramiento genético .....	67
6.9. Trasplante de progenitores hematopoyéticos .....	70
6.10. Evaluación psicosocial .....	74
6.11. Educación sanitaria.....	76
7. Registro español pediátrico de Hemoglobinopatías (REPHem) .....	82
8. HOJA INFORMATIVA para familias de niños heterocigotos .....	83

9. HOJA INFORMATIVA para familias de niños homocigotos .....	84
10. CONSENTIMIENTO INFORMADO para tratamiento con hidroxiurea .....	86
11. BIBLIOGRAFÍA .....	87
12. GLOSARIO DE ABREVIATURAS .....	95

## 1. INTRODUCCIÓN

La presente guía aporta recomendaciones de diagnóstico, seguimiento y tratamiento de niños y adolescentes con enfermedad de células falciformes (ECF). Se actualiza lo editado por la SEHOP (antigua SEHP) en 2002<sup>1</sup>. Se pretende ayudar a los profesionales sanitarios que atienden a estos pacientes en la toma de decisiones ante situaciones clínicas concretas, así como a las familias de los pacientes. Representan el consenso alcanzado de buena práctica para esta enfermedad entre un amplio abanico de profesionales sanitarios con experiencia, incluyendo representación de puntos de vista de la psicología y de los padres. Se señala especialmente la necesidad de la creación de una red de cuidados que garanticen una atención integral de los enfermos, reconociéndose la necesidad de múltiples especialistas pediátricos, enfermería, psicólogos, educadores y trabajadores sociales. Cuando las familias están adecuadamente informadas, pueden ayudar en los cuidados de forma importante, y todo ello revierte en que cada niño afecto alcance la mejor calidad de vida posible.

El modelo de cuidados que se define es para aquellos niños diagnosticados al nacimiento, y se extiende hasta la transición a unidades de adultos (generalmente entre los 16 y 18 años). Los pacientes diagnosticados más tardíamente pueden beneficiarse de lo propuesto en la guía de acuerdo a su edad.

Las recomendaciones se han basado en revisiones sistemáticas cuando ha sido posible. El nivel de evidencia que sustenta cada recomendación se informa cuando está disponible, pero en cualquier caso se añade la bibliografía final más relevante.

### 1.1 Objetivos

- Ofrecer una guía de práctica clínica para el diagnóstico y cuidado integral de niños y adolescentes con ECF que asegure la menor morbilidad posible según los conocimientos actuales y una esperanza de vida prolongada.
- Creación de un Grupo colaborativo de estudio sobre enfermedad falciforme para el registro y estudio de cohortes sobre la misma en España. Además, se pretende la promoción de estudios, realizando principalmente un seguimiento prospectivo de cohortes identificadas lo más tempranamente posible.

### 1.2 Definiciones

El término ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES (ECF) susceptible de ser tratado siguiendo esta guía describe un grupo de alteraciones crónicas caracterizadas por hemólisis y episodios intermitentes de oclusión vascular que causan isquemia tisular y disfunción orgánica aguda y crónica. Una atención médica experta e integral disminuye la morbilidad y aumenta la esperanza de vida de los enfermos.

La ECF es una enfermedad genética autosómico recesiva caracterizada por la presencia de hemoglobina (Hb) falciforme (HbS) en los eritrocitos. Los individuos **heterocigotos** o portadores de HbS tienen el llamado “rasgo falciforme” (fenotipo AS), una condición generalmente benigna y asintomática que no se trata en esta guía salvo para proponer una hoja informativa con recomendaciones (apartado 8). Los individuos **homocigotos** o **heterocigotos compuestos** tienen enfermedad sintomática con 5 fenotipos posibles:

- Anemia falciforme (HbSS), que afecta aproximadamente al 75% de los pacientes.
- Enfermedad falciforme-Hemoglobina C (HbSC, 25% de los pacientes)

- Enfermedad falciforme-Talasemia (menos del 1% de los pacientes), con 2 subtipos:
  - HbS $\beta^+$ talasemia
  - HbS $\beta^0$ talasemia
- Enfermedad falciforme-Otras hemoglobinopatías (HbSD<sup>Punjab</sup>, HbSO<sup>Arab</sup> u otras)

La sustitución de un único nucleótido en el codón 6 del gen de la globina  $\beta$  resulta en el cambio del glutámico original por valina. Este cambio permite a la HbS polimerizarse cuando está desoxigenada, lo que comporta el hecho primario de la patología de la célula falciforme. La polimerización de la HbS distorsiona el glóbulo rojo en su forma de hoz característica, y estas células pueden ocluir la circulación microvascular (vaso-oclusión) y causar hemólisis.

La ECF es la alteración más prevalente identificada en los estudios de cribado neonatal en varios países. En España, los datos de la Comunidad de Madrid donde se realiza cribado universal desde Mayo de 2003, demuestran asimismo que es la alteración genética más frecuente (1 cada 5000 recién nacidos vivos)<sup>2</sup>.

Generalmente, los niños con HbSS y S $\beta^0$ -talasemia presentan más afectación que el resto de los fenotipos. Sin embargo, la variabilidad en la expresión clínica es muy marcada y difícilmente predecible. La enfermedad falciforme SC puede tener las mismas complicaciones pero generalmente es mucho más leve en sus manifestaciones y hay menos probabilidad de hipofunción esplénica.

La morbilidad ha disminuido en las 2 últimas décadas, contribuyendo al aumento de la supervivencia tanto la implantación en regiones de alta prevalencia del cribado neonatal, como la profilaxis con penicilina, la vacunación contra gérmenes encapsulados, el uso de transfusiones crónicas, la hidroxiurea y el trasplante de progenitores hematopoyéticos. En la actualidad la mayoría de los pacientes vive al menos hasta la edad adulta madura, y todos tienen potencialmente la posibilidad de llevar una vida productiva. Un estudio multicéntrico en Estados Unidos del año 1994 mostró una supervivencia media de 42 años en varones y 48 en mujeres<sup>3</sup>; otro estudio en Jamaica aportó cifras de 53 años para varones y 58 para mujeres<sup>4</sup>. La esperanza de vida en España no se conoce, pero es probable que sea similar o que haya mejorado por los cuidados de la última década. Sin embargo, en determinadas zonas rurales de Africa Subsahariana, el 50% de los niños muere antes de cumplir los 5 años por paludismo, infecciones neumocócicas o la propia anemia.

### 1.3 Organización de la guía. Metodología

Los apartados fundamentales en que se ha dividido esta guía son Diagnóstico, Seguimiento, Complicaciones (se han separado las complicaciones agudas y crónicas por facilitar la consulta rápida de las mismas, pero la división clínica entre ellas no es estricta) y Apéndices.

Esta Guía se han formulado intentando ajustarse a los principios establecidos en la colaboración AGREE (Appraisal of Guideline Research and Evaluation, puede consultarse en [www.agreecollaboration.org](http://www.agreecollaboration.org)). El Comité de Redacción decidió un listado de temas a incluir, y estos se distribuyeron entre distintos autores de la SEHOP de acuerdo a su experiencia e interés personal. Cuando el grupo consideró necesario, se pidió colaboración a expertos en determinados temas aunque no pertenecieran a la SEHOP. Por último se contó con una evaluación final por parte de revisores externos.

Se realizó una búsqueda en Medline, Embase y el registro de ensayos clínicos de la Cochrane para asegurar una amplia búsqueda de la evidencia sobre la que se basan las recomendaciones. Así mismo se consultaron guías importantes que se adjuntan en la bibliografía final<sup>5-10</sup>, algunas encontradas a través de la National Guideline Clearinghouse. Los términos de búsqueda fueron *hemoglobinopathies, sickle, drepanocytosis*.

Cuando ha sido posible, las recomendaciones se han hecho basándose en la investigación publicada. Aunque existe una vasta experiencia clínica en la ECF pediátrica, hay una carencia considerable de ensayos controlados randomizados prospectivos. Sin embargo, sí existe evidencia tras ensayos en tres áreas: la prevención de la infección neumocócica, el empleo de hidroxiurea y el cribado para la prevención primaria de la enfermedad cerebrovascular. Debido a ello, el grupo ha utilizado información de análisis retrospectivos, intervenciones no randomizadas ni controladas, opiniones de expertos, y perspectivas de los pacientes y sus familias. Las decisiones sobre aspectos controvertidos se han realizado por consenso.

## 2. DIAGNOSTICO<sup>11-13</sup>

La analítica inicial al diagnóstico debe incluir:

- Electroforesis de Hb a pH alcalino, test de solubilidad, test de falciformación, cuantificación de HbA<sub>2</sub> y HbF.

La HbA<sub>2</sub> suele estar alta cuando se combinan Hb falciforme con  $\beta$  talasemia. La electroforesis alcalina permite separar las Hb normales de un hemolizado, así como determinadas variantes estructurales (HbS, HbE, HbJ, etc.), pero HbC, HbE, HbA<sub>2</sub> y HbO migran de forma similar, al igual que HbS, HbD y HbG. Si se identifica alguna Hb anómala, se amplía el estudio con electroforesis a pH ácido, separación de cadenas de globina e isoelectroenfoque si es posible (IEF). Si la Hb es inestable o con afinidad por el oxígeno alterada hay que añadir el test de estabilidad térmica (por calor) y química (isopropanol).

Alternativamente, es frecuente que muchos laboratorios realicen únicamente al principio sólo HPLC de intercambio iónico (cromatografía líquida de alta resolución), que identifica HbS, HbC y otras variantes como HbD, HbE. El instrumento más usado es el Variant<sup>®</sup> de Bio-Rad, pero el sickle-Variant no permite diferenciar HbA<sub>2</sub> de HbE y la cuantificación de HbA<sub>2</sub> está aumentada en pacientes adultos con HbS; esto no ocurre en el cribado neonatal con muestra de 48 horas.

- Electroforesis de Hb de los padres. Es muy útil para establecer un diagnóstico definitivo sin tener que recurrir a estudios moleculares complejos, pero debe realizarse con precaución puesto que puede revelar paternidad equivocada. No debe realizarse si tras informar a la madre, ésta pone objeciones.
- Hemograma con reticulocitos y morfología eritroide. La Hb suele ser normal en las formas heterocigotas, mientras que en las formas graves, la Hb varía según la intensidad de la enfermedad. Las formas asociadas a talasemias suelen ser microcíticas e hipocromas, de ahí la importancia del VCM (fL). Un VCM < 72fL es significativo y sugiere la coexistencia de un síndrome talasémico.
- Bioquímica en sangre con LDH
- Coagulación
- Ferritina
- Inmunoglobulinas
- Serología hepatitis B, hepatitis C, VIH, IgG CMV, parvovirus B19
- Grupo sanguíneo, Rh y Fenotipo eritrocitario extendido (por lo menos C, E y Kell), asegurando que lleva al menos 2 meses sin transfundirse.
- Glucosa 6P Deshidrogenasa
- Estudio molecular<sup>14</sup> en algunos casos donde se sospechen variantes de Hb difíciles de diagnosticar por electroforesis, o mutaciones de  $\alpha$  o  $\beta$  talasemia, o se precise para asesoramiento genético.
- Orina simple

El término enfermedad de células falciformes (ECF) engloba a la anemia falciforme (HbSS) y a los síndromes falciformes por herencia de un gen S en heterocigosis compuesta con otros genes  $\beta$  mutados (HbSC, HbS- $\beta$  talasemia u otros). La asociación en un mismo paciente de 2 ó más de estas alteraciones es relativamente frecuente y puede modificar la expresión fenotípica de la ECF.

### 2.1 Rasgo Falciforme

Es un estado de portador benigno sin manifestaciones hematológicas, con parámetros eritroides (morfología, índices corpusculares, reticulocitos) normales. La distribución

habitual de HbA y HbS es de 60:40. Son sujetos no anémicos, que no necesitan tratamiento ni restricciones ocupacionales. El % de HbA<sub>2</sub> puede estar ligeramente elevado en el rasgo falciforme.

Los pacientes con **rasgo falciforme y  $\alpha$ -talasemia heterocigota u homocigota asociada** pueden estar ligeramente anémicos y presentar el % HbS, VCM, HCM y CHCM significativamente menores que los sujetos sin la asociación. La morfología eritroide puede ser completamente normal o con microcitosis y/o dianocitos; en caso de ferropenia asociada a rasgo falciforme suele destacar la presencia de dianocitos.

## 2.2 Forma homocigota HbSS

En la HbSS, la hematimetría es normal al nacimiento. Durante el primer año de vida, según la HbF es reemplazada por HbS, existe una caída de Hb con anemia y reticulocitosis que durarán toda la vida. La concentración de Hb en adultos es 6-10 g/dL (rango 5-12 g/dL, incluso más elevada), con un aumento postpuberal significativo de 1-2 g/dL en los varones. Los pacientes con HbF aumentada suelen tener cifra de Hb más elevada. La anemia puede empeorar en situaciones como crisis vasooclusivas, infecciones, estados carenciales o insuficiencia renal.

La reticulocitosis, ordinariamente de 5-20%, no aumenta en consonancia con la anemización, debido a que la HbS tiene menor afinidad por el oxígeno que la HbA y su repercusión sobre la eritropoyesis es menor que la esperada según la cifra de Hb.

En pacientes sin  $\alpha$ -talasemia asociada, los índices eritrocitarios son normales, si bien VCM y HCM no están elevados en correlación con la cifra de reticulocitos, sugiriendo una relativa microcitosis. La cifra de leucocitos puede estar falsamente elevada por presencia de eritroblastos en sangre.

Puede existir neutrofilia. La cifra de leucocitos se correlaciona con la frecuencia de síndrome torácico agudo (STA) y es factor predictivo de muerte precoz. Las plaquetas están elevadas y con aumento de formas grandes, ambos datos atribuibles a hipoesplenismo.

La morfología eritrocitaria es generalmente normal al nacimiento mientras el %HbS se mantiene relativamente bajo. Las anomalías comienzan sobre los 6 meses de edad, con la aparición de células falciformes ocasionales, dianocitos y cuerpos de Howell-Jolly (signos de hipoesplenismo). La mayoría de los niños tienen rasgos de hipoesplenismo al año de edad, que con los eritroblastos circulantes y las células falciformes van siendo más habituales según pasa el tiempo. Estas células falciformes representan hematíes irreversiblemente falciformados que no corrigen su forma con la exposición al oxígeno atmosférico. Existe policromasia y en algunos casos microcitosis e hipocromía. En los pacientes con HbF elevada las anomalías morfológicas son mucho menores, con menos anemia, reticulocitosis y número de células falciformes, retrasándose los signos de hipoesplenismo.

El diagnóstico requiere demostrar HbS, A<sub>2</sub> y F, con la HbS como única Hb variante (ver tabla 1).

Los neonatos con anemia falciforme suelen mostrar predominio de HbF, siendo la HbS una pequeña parte del total de Hb, y no se detecta HbA. A veces solamente se observa HbF, por lo que resulta necesario para el diagnóstico repetir el estudio cuando el lactante tiene algunos meses de edad. En el periodo neonatal puede existir confusión con HbS- $\beta$ -talasemia. La caída postnatal de HbF es más lenta en lactantes con anemia falciforme que en bebés normales, con niveles promedio de alrededor del 20% al año de edad.

En el adulto, la electroforesis de Hb y HPLC muestran Hb S, F y A<sub>2</sub>, siendo HbS la fracción más cuantiosa (90-95% del total de Hb), con HbA totalmente ausente. La HbA<sub>2</sub> puede encontrarse en cantidades normales o ligeramente elevadas, habitualmente 2-4%

(porcentajes mayores en los pacientes con  $\alpha$ -talasemia coexistente). La síntesis de cadenas de globina  $\alpha/\beta^S$  está balanceada salvo que exista rasgo  $\alpha$ -talasémico.

La HbF es habitualmente 5-10% pero puede ser superior (en ocasiones hasta el 40% de la Hb total). Es mayor en la infancia y tiende a ser más alta en mujeres que en varones. Se retrasa el switch fisiológico de la síntesis de cadenas  $\gamma$  a  $\beta^S$  respecto de la normalidad. El %HbF cae rápidamente en los tres primeros años de vida, y posteriormente más lentamente hasta la edad de 10 años, en la cual su nivel se aproxima al de la vida adulta (aunque puede continuar cayendo hasta los 20 años). Determinan el %HbF factores relacionados y no relacionados con el genotipo  $\beta$ . El %HbF tiene significado pronóstico, y aumenta de 2-16 veces con el tratamiento con hidroxiurea.

Existe hiperbilirrubinemia de predominio indirecto, con aumento de LDH y a menudo hiperuricemia, así como haptoglobina baja. Los estudios de supervivencia eritroide muestran una vida media de 7-14 días, que puede ser menor si existe esplenomegalia y mayor en caso de  $\alpha$ -talasemia coexistente. En caso de ferropenia asociada se produce considerable mejoría de la vida media eritroide, con disminución de bilirrubina y LDH. La terapia con HU también mejora la supervivencia media del hematíe y reduce los signos bioquímicos de hemólisis.

### 2.3 Forma homocigota HbSS asociada a $\alpha$ -talasemia<sup>13,15</sup>

Se atenúa la gravedad de la hemólisis y la anemia. Su menor CHCM y tendencia a polimerizar tienen impacto clínico si bien existen otros factores implicados. El %HbS varía con el número de genes  $\alpha$  en las formas heterocigotos (y con VCM y HCM), de forma que la coexistencia de rasgo  $\alpha$ -talasémico supone reducción de VCM, HCM. *In vitro*, la serie roja de pacientes ECF  $\alpha$ -talasémicos tiene menos formas irreversiblemente falciformadas, con hematíes más deformables e hidratados de menor CHCM.

Existiría por tanto una mejor reología y una disminución de la adhesividad eritrocitaria asociada a la expresión de menos genes  $\alpha$ -globina, con un menor efecto lesivo sobre el endotelio y eventualmente menor daño orgánico<sup>7,12</sup>. La delección de 1 sólo gen  $\alpha$  tiene efecto mínimo en la HbF, pero resulta en mejor hidratación y supervivencia del hematíe con menor falciformación y aumento de la concentración de Hb. La anemia es más leve en pacientes ECF con delección de 1 ó 2 genes  $\alpha$  (genotipos  $-\alpha/\alpha\alpha$  y  $-\alpha/-\alpha$ ), efecto relacionado con disminución de la hemólisis (aunque no demostrable hasta los 7 años de edad), con menor reticulocitosis y falciformación pero con más hipocromía y microcitosis según crece el número de genes  $\alpha$  deleccionados. Aumenta HbA<sub>2</sub> (generalmente >2-4%, aunque es muy variable) a mayor número de genes  $\alpha$  deleccionados, sin afectación significativa de la HbF.

### 2.4 Doble heterocigocia HbS- $\beta$ -talasemia.

Resulta de herencia conjunta de un gen S de un progenitor y de un gen  $\beta$ -talasémico del otro progenitor. Las consecuencias clínicas y hematológicas de la interacción dependen principalmente del alelo  $\beta$ -talasémico y son función de la cantidad de HbA. En la  $\beta^0$ -talasemia, los hematíes contienen prácticamente sólo HbS y nada de HbA, mientras que en la  $\beta^+$ -talasemia contienen mayoría de HbS con 5-30% de HbA. En el periodo neonatal es difícil el diagnóstico de HbS- $\beta$ -talasemia, sólo es posible un diagnóstico provisional y es necesario seguir el caso y estudio familiar.

En la HbS- $\beta$ -talasemia la anemia es más leve que en la HbSS, variando la Hb desde 5 g/dL al rango normal. La distribución de la Hb es bimodal, siendo más alta en los afectos de HbS- $\beta^+$ -talasemia que en los casos HbS- $\beta^0$ -talasemia, con valores promedio de 10.7 y 8.5 g/dL respectivamente. Existe reducción de VCM, HCM y CHCM, también con

distribución bimodal, con valores promedio de VCM de 72 y 69.8 fL, con HCM de 22.6 y 20.1 pg, y CHCM de 31.5 y 28.8 g/dL, respectivamente para las formas HbS- $\beta^+$ -talasemia y HbS- $\beta^0$ -talasemia, siendo para ambos grupos los valores promedio de los índices eritrocitarios más bajos que en las formas HbSS, aunque en cierta medida se solapan. El RDW está muy aumentado en las formas HbS- $\beta^0$ -talasemia y moderadamente aumentado en HbS- $\beta^+$ -talasemia.

Existe reticulocitosis. La  $\alpha$ -talasemia coexistente en dicha heterocigocia compuesta aumenta la concentración de Hb, VCM y HCM y reduce el recuento de reticulocitos.

En pacientes con HbS- $\beta^0$ -talasemia no existe HbA, mientras que en los HbS- $\beta^+$ -talasemia la cantidad de HbA varía de indetectable a 30%. Como en la forma HbSS, la concentración de HbF está influida por el haplotipo del gen  $\beta$  asociado a la mutación  $\beta^S$  (más alta en los haplotipos senegalés y arabe-hindo). La HbA<sub>2</sub> suele estar elevada, habitualmente 3.5-5.5%. Cuando la mutación  $\beta$ -talasémica es una delección grande (290 pares de bases) existen mayores niveles de HbF y HbA<sub>2</sub>, con más leve curso clínico. La mayor cantidad de HbA<sub>2</sub> en la HbS- $\beta^0$ -talasemia puede ser útil para diferenciar el estado de heterocigocia compuesta y la forma HbSS, con microcitosis consecuente con rasgo  $\alpha$ -talasémico coexistente, en el que la HbA<sub>2</sub> es habitualmente 2-4%. Aunque existe más superposición en los porcentajes de HbA<sub>2</sub>, es la variable más útil para el diagnóstico diferencial, ya que la concentración de Hb, el recuento de reticulocitos y el porcentaje de HbF muestran más superposición. En cualquier caso, cuando se requiera un diagnóstico preciso (consejo genético), es imprescindible realizar análisis de ADN y estudio de los progenitores.

## 2.5 Doble heterocigocia HbSC

Se produce por herencia conjunta de los genes  $\beta^S$  y  $\beta^C$ . Como no existe gen  $\beta$  normal, no existe HbA. Esta heterocigocia compuesta produce un síndrome falciforme similar a la forma HbSS, pero generalmente de menor gravedad, ya que la interacción de la HbC con la membrana eritroide produce una intensa estimulación del cotransporte  $K^+$ :  $Cl^-$  y consecuente deshidratación del hematíe, hecho combinado con una mayor cantidad de HbS (alrededor de 50% en lugar del 40% que suele presentar el rasgo falciforme HbAS) y mayor concentración de Hb.

La Hb es más alta que en la HbSS, desde 8 g/dL hasta el límite superior del rango normal. El VCM es menor que en la HbSS, con promedio alrededor del límite inferior de la normalidad, HCM es similar y CHCM es más elevado a causa de un más alto porcentaje de células hiperdensas. RDW está aumentado, generalmente menos que en la HbSS. La reticulocitosis suele ser menos elevada que en la HbSS, con un promedio de 3-6%. La exactitud en la medida automatizada de los índices eritrocitarios en la HbSC depende del analizador, ya que los hematíes en esta entidad son menos deformables de lo normal, dando lugar a falsas elevaciones del VCM y reducción del CHCM (analizadores de impedancia y primeras generaciones de analizadores por difracción de luz). También en la HbSC están elevadas la cifra de leucocitos y plaquetas, pero en menor medida que en la HbSS.

La morfología eritroide no muestra frecuentes células falciformes típicas, siendo más comunes las células en forma de barco. Ocasionalmente las células pueden contener cristales de HbC, y aproximadamente la mitad de los pacientes muestra poikilocitos característicos que no se ven en la anemia de células falciformes o en la hemoglobinopatía C. Algunos tienen cristales de diferente forma y tamaño, sobresaliendo en varios ángulos, otros son curvados simulando células falciformes pero también parecen contener cristales. La HbC copolimeriza y cocrystaliza con la HbS, la deoxigenación favorece la polimerización tipo HbS y la oxigenación favorece la cristalización tipo HbC, y parece

probable que la formación de tales poikilocitos SC sea el resultado de ambos procesos simultáneamente en el hematíe. Es menos frecuente la policromasia, normoblastemia y los signos de hipoesplenismo, observándose frecuentes dianocitos y más frecuentes hematíes contraídos irregularmente.

HbS y HbC se encuentran en similares proporciones. La HbF puede ser normal o levemente elevada (1.1-3.3%), significativamente superior en mujeres que en varones, y como en todas las formas de ECF, el %HbF depende del haplotipo del gen  $\beta^S$ . La información sobre la HbA<sub>2</sub> es escasa al migrar con la HbC en las electroforesis de Hb a pH alcalino.

La coexistencia de HbSC y rasgo  $\alpha$ -talasémico supone un mayor número de hematíes con menor VCM y HCM en comparación con los demás pacientes HbSC, sin alterar la concentración de Hb, pero con menor reticulocitosis y LDH indicando menor hemólisis.

**Tabla 1: Diagnóstico diferencial para síndromes de células falciformes**

SÍNDROME	GENOTIPO	NEONATO	HbA	HbS	HbF <sup>@</sup>	HbA <sub>2</sub> <sup>**</sup>	HbC	Hb	VCM
<b>Homocigoto</b>	SS	FS	0	80-95	2-25	<3,5	0	6-9	80-100
<b>Falciforme-β talasemia</b>	Sβ <sup>0</sup>	FS	0	80-92	2-15	3.5-7.0	0	7-10	60-75
<b>Falciforme-HbC</b>	SC	FSC	0	45-50	1-5	**	45-50	9-15	70-85
<b>Falciforme-β<sup>+</sup> talasemia</b>	Sβ <sup>+</sup>	FSA o FS*	5-30	65-90	2-10	3.5-6.0	0	9-15	70-80
<b>Rasgo falciforme</b>	AS	FAS	50-60	35-45	<2	<3.5§	0	12-15	80-94
<b>Normal</b>	AA	FA	95-98	0	<2	<3.5	0	12-15	80-94

Las cifras de HbA, HbS, HbF, HbA<sub>2</sub> y HbC se expresan en %, las de Hb en g/dL y son valores del adulto, y VCM denota volumen corpuscular medio y se expresa en fl (sus valores pueden ser menores si coexiste alfa talasemia).

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

β<sup>+</sup> indica mutación talasémica con reducción (pero no ausencia) en la producción de β globina.

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

\*\* La cantidad de HbA<sub>2</sub> no puede medirse adecuadamente en presencia de HbC ni HbS.

@ En casos raros de Hb SS el nivel de Hb F puede ser bastante alto a causa de la confusión con la entidad HbS-Persistencia Hereditaria Pancelular de HbF (S-HPFH), una enfermedad benigna que habitualmente no se asocia con anemia ni vasooclusión.

### 3. SEGUIMIENTO <sup>5-10,17</sup>

Los pacientes diagnosticados de ECF deben tener acceso idealmente a un “cuidado integral” de su trastorno, lo cual implicaría lo siguiente:

- Si existe una urgencia:
  - Poder tener acceso a un hospital local cercano al domicilio con guías específicas para el tratamiento de procesos agudos.
  - Posibilidad de traslado de enfermos graves a un centro con Unidad de Cuidados Intensivos y Cirugía pediátrica.
- Si se produce una hospitalización:
  - Atención por Pediatra o Hematólogo especializados
  - Acceso a enfermería especializada
  - Posibilidad de pruebas avanzadas de imagen: TC, RM, medicina nuclear.
  - Existencia de una “Unidad del dolor”
  - Acceso a otros especialistas pediátricos (ortopedas, neurólogos, gastroenterólogos, cardiólogos, oftalmólogos, neumólogos, ORL, cirujanos, anestelistas, intensivistas, equipos de trasplante de progenitores hematopoyéticos), y a obstetras y medicina fetal.
  - Conexión con unidades de Hematología de adultos
  - Existencia de un Banco de sangre.
- En el seguimiento ambulatorio:
  - Posibilidad de realización de Eco Doppler transcraneal, seguimiento de complicaciones crónicas por otros especialistas pediátricos (nefrólogos, neumólogos, cardiólogos, neurólogos, oftalmólogos, ORL, cirujanos, endocrinos)
  - Atención por enfermera especializada, psicólogo, genetista, trabajador social y educadores de apoyo ante dificultades cognitivas.
  - Conexión con pediatra de atención primaria y con grupos de soporte (asociaciones de afectados).
  - Concienciación ante las autoridades sanitarias de que la ECF debe considerarse una enfermedad crónica con exacerbaciones agudas que causa efectos a largo plazo en la educación, la vida familiar, la integración social y la calidad de vida del niño.

Los padres deben tener unas instrucciones claras sobre cuándo acudir a su pediatra de atención primaria y cuándo ir al hospital (ver síntomas de alarma en capítulo 9). Como regla general si no hay complicaciones intercurrentes, el seguimiento se puede realizar del siguiente modo, aunque puede variarse según la gravedad del genotipo y las manifestaciones de la enfermedad, y si toman o no hidroxiurea:

- Menores de 1 año: cada 3 meses.
- Entre 1 y 5 años de edad: cada 6 meses
- A partir de 6 años: cada 12 meses

#### **En cada revisión:**

- Anamnesis minuciosa (dolor, ictericia, coluria, priapismo, nicturia, poliuria, síntomas de apnea obstructiva del sueño) y revisar si cumple el tratamiento prescrito y si está al día en vacunas. Educación sanitaria por enfermería (tratamiento del dolor, síntomas de alarma, ver apartado 6.11).

- Exploración, incluyendo peso y talla (con gráfica de percentiles para valorar la curva estatura-ponderal) y estadio de Tanner.
- Recuentos capilares, o en su defecto, hemograma.
- Si toma hidroxiurea, cuantificación de HbF, bioquímica y hemograma con reticulocitos como mínimo cada 3 meses.
- Si está en régimen hipertransfusional cuantificación de HbS pretransfusional y hemograma pre y post-transfusión.
- Si fatiga, síncope o dolor torácico o hipoxia basal, sospechar hipertensión pulmonar (remitir a cardiología).
- Si dolor repetido abdominal, Eco abdominal para valorar colecistopatía.
- Consejo genético a los adolescentes. Comentar con los niños el posible retraso puberal, pero si no hay signos puberales a los 13 años remitir a Endocrinología. En niñas, revisión ginecológica si relaciones sexuales y valorar el uso de anticonceptivos si toman hidroxiurea.

### **Anualmente:**

- En la anamnesis incluir el rendimiento escolar. Evaluación psicosocial.
- Hemograma con reticulocitos.
- Bioquímica sanguínea. Si transaminasas o bilirrubina conjugada persistentemente elevadas, biopsia hepática para descartar cirrosis.
- Cuantificación de HbF y S hasta los 2 años, y un control posterior a los 5.
- Orina simple. Microalbuminuria en orina de 24 h para los mayores de 6 años.
- Aclaramiento de creatinina a partir de los 12 años.
- Monitorización de Sat O<sub>2</sub>, Tensión arterial.
- Ferritina.
- Revisión oftalmológica a partir de los 8 años (puede ser cada 2 años y anualmente en la adolescencia)
- Eco-Doppler transcraneal para determinar el riesgo de accidente cerebrovascular (ACVA)<sup>18-21</sup> entre los 2 y 16 años de edad en pacientes con formas SS y Sβ<sup>0</sup>, 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) y la carótida interna. Se recomienda repetir las exploraciones anormales, dada la trascendencia terapéutica de su diagnóstico. Se considera:
  - **NORMAL:** todas las mediciones < 170 cm/seg.
  - **ANORMAL:** ≥ 200 cm/seg en alguna medición en carótida interna o cerebral media.
  - **DUDOSO o CONDICIONAL:** valores entre 170-199 cm/seg, o no se puede medir en una de las arterias cerebrales medias. Repetir en 3-6 meses.
  - **NO INFORMATIVO:** por la maduración ósea puede perderse la ventana para el ultrasonido, o si hay oclusión por enfermedad arterial avanzada no puede interpretarse. En estos casos puede ser útil realizar una angioRM.

Los valores anormales ≥220 cm/seg son de alto riesgo e implican que el niño debe tratarse con régimen hipertransfusional (simple o exanguino parcial, ver apartado 6.2), para conseguir una HbS pretransfusional <30%. Aunque el tratamiento con hidroxiurea puede disminuir los flujos<sup>21</sup> no se ha demostrado aún

que sea útil en la prevención primaria de ACVA. Otros tratamientos posibles son el uso de aspirina, o la CPAP nocturna, aunque de ninguno de ellos se tienen aún resultados en ensayos controlados. Los valores anormales entre 200 y 219 cm/seg deben repetirse en un corto intervalo de tiempo (2 meses), y si persisten en estas cifras, será recomendable igualmente el régimen hipertransfusional.

### **Cada 2 años:**

- Si ha recibido transfusiones, serología HIV, hepatitis B y C.
- Eco abdominal a partir de los 6 años, y valorar espaciar a cada 4 años.
- Valoración neuropsicológica por especialista con tests neurocognitivos, que puedan alterarse cuando hay infartos silentes<sup>23,24</sup>.
- Examen por neurólogo pediátrico si existe una Eco-Doppler transcraneal patológica<sup>25</sup> o lesiones en RM<sup>23</sup> o ACVA previo.
- RM cerebral<sup>24,26,27</sup> (T1, FLAIR, T2, difusión, buscando infartos cerebrales silentes) a partir de los 4 años de vida, y si es normal, repetir otra entre los 8-10 años de edad aunque no tenga clínica. Debe realizarse antes de los 4 años o repetir más frecuentemente si hay cefaleas de repetición, síntomas psiquiátricos o neurológicos, retraso escolar, o si la Eco-Doppler transcraneal es anormal, y en este caso o si se han producido ACVAs, asegurar que se hace angioRM<sup>28</sup> para tener angiogramas de las carótidas y cerebrales medias. Las estenosis deben clasificarse como leves (<25%), moderadas (25-75%), graves (>75%) u oclusión completa.
- Audiometría a partir de los 4 años.
- Pulsioximetría nocturna a partir de los 4 años, especialmente indicado si hay clínica de SAHOS, hipertrofia adenoidea, enuresis nocturna en mayores de 6 años, o Eco-Doppler transcraneal anormal<sup>29</sup>.
- Revisión en odontopediatría a partir de los 5 años.
- Si retraso de talla importante a partir de los 6 años, realizar cariotipo en niñas, anticuerpos de celiaquía, y valorar función tiroidea. Si es a partir de los 10 años, a lo anterior añadir edad ósea y densitometría ósea.
- Rx de tórax si no se ha hecho en los 2 años previos.
- Revisión cardiológica a partir de los 8 años para descartar hipertensión pulmonar, o antes si síntomas. Debe determinarse la velocidad de regurgitación tricuspídea (anormal si >2.5 m/s) y realizar cateterismo cardíaco si sospecha de hipertensión pulmonar<sup>30</sup>.
- Pruebas de función respiratoria a partir de los 8 años, o antes si ha presentado algún episodio de STA.
- Cribado de necrosis avascular de cadera-hombro: si dolor o limitación a la rotación externa, realizar Rx o RM (con esta última la detección es más precoz).

## 4. TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES AGUDAS

Es recomendable explicar a los padres y dar por escrito (ver hoja informativa del apartado 9) los síntomas de alarma que pueden constituir una **URGENCIA**:

- Fiebre > 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, o fatiga o letargia.
- Priapismo de > de 2-3 horas de persistencia.

### 4.1. DOLOR VASOCLUSIVO ÓSEO <sup>31,32</sup>

La hipoxia relativa existente en los sinusoides de la médula ósea predispone a la falciformación y a la adhesión de los hematíes y leucocitos con el endotelio, lo que origina múltiples infartos isquémicos de las trabéculas óseas y por tanto las crisis dolorosas. Estos infartos pueden ocurrir en cualquier hueso pero son más frecuentes en la columna vertebral, pelvis y huesos largos siendo el húmero, la tibia y fémur (en ese orden) los huesos largos más comúnmente afectados, sobre todo en su segmento distal. Debido a la disposición anatómica de las anastomosis entre las ramas de la arteria nutricia desde las capas internas con los vasos superficiales del periostio, con frecuencia los infartos cursan con signos inflamatorios (edema, rubor y calor) en los tejidos blandos suprayacentes mimetizando una osteomielitis aguda.

La dactilitis o síndrome “mano-pie” es un fenómeno vasooclusivo limitado que se produce en las manos y los pies de los lactantes menores de 1 año. Puede afectar a una o más extremidades al mismo tiempo. El síndrome se presenta con dolor en el metacarpo, metatarso y falanges de las manos y pies. Es característica la hinchazón que normalmente se produce en el dorso de las manos y los pies, y se extiende hacia los dedos. El estudio radiológico puede mostrar elevación perióstica y un aspecto apolillado de los huesos que participan. No suele dejar ninguna secuela a largo plazo. Sin embargo en un estudio se ha indicado que un episodio de dactilitis, en particular en asociación con leucocitosis y anemia grave, puede predecir el desarrollo de manifestaciones graves de la enfermedad más tarde en la vida <sup>33</sup>.

El dolor vasooclusivo por infarto óseo (oclusión microvascular de hematíes falciformes) se considera 50 veces más frecuente que la osteomielitis<sup>34</sup>. Sin embargo la clínica y la forma de presentación puede ser similar a la de una osteomielitis (incluida la fiebre, leucocitosis y aumento de reactantes de fase aguda).

#### 4.1.1 Pruebas complementarias <sup>32,35</sup>:

- Hemograma con reticulocitos, PCR, bioquímica.
- Si fiebre: hemocultivo, Rx tórax si clínica respiratoria o persiste la fiebre varios días, coagulación (con PDF o dímeros D si sospecha de sepsis), urocultivo, coprocultivo y sistemático de orina, y valorar punción lumbar si menos de 1 año o signos de meningitis.
- Si hay sospecha de osteomielitis por leucocitosis importante, hemocultivo positivo o evolución tórpida: añadir radiografía simple de la zona (para descartar fractura), RM<sup>36</sup> o TC con contraste, aspirado de la lesión para cultivo, gammagrafía ósea con

Tc<sup>99</sup>, con leucocitos marcados<sup>37</sup> o en casos difíciles el PET<sup>38</sup>. La ecografía puede ser útil si se demuestra líquido subperióstico mayor de 4 mm de grosor<sup>39</sup> y permite orientar el lugar de punción-aspiración.

#### 4.4.2 Tratamiento del dolor vasooclusivo

1. Hidratación iv con 1'25 veces las necesidades basales (en total 2250 cc/m<sup>2</sup>) de glucosalino 1/5 con CIK. Monitorizar hemodinámico y SatO<sub>2</sub>. El uso de bicarbonato es controvertido (se utiliza si pH<7.15-7.2 que no mejora con el tratamiento de la causa subyacente, a 80 mEq/litro). Ajustar iones según resultados de analítica.
2. Mascarilla con O<sub>2</sub> sólo si hay hipoxia, ya que incluso puede ser deletéreo (ver oxigenoterapia en apartado de síndrome torácico agudo).
3. Analgesia: 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 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.
  - Añadir Ibuprofeno (5-10 mg/Kg/dosis. Dalsy<sup>®</sup> 5 ml=100mg) al tratamiento con perfusión de morfina, o si son mayores de 12 años, valorar Ketorolaco 0.5 mg/Kg/dosis iv cada 8 horas (máximo 30 mg.). Evitar el uso de Dolantina.
4. Si es una crisis muy severa que se prolonga (más de 10 días) a pesar de tratamiento convencional, realizar transfusión simple de concentrado de hematíes (sólo si hay una bajada de Hb de al menos 2 g con respecto a la basal del paciente) o mejor exanguinotransfusión parcial, y descartar que no haya una osteomielitis.
5. 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 3 días si clínica respiratoria o fiebre persistente. Promover deambulación precoz.
6. Se ha visto que el tratamiento con corticoides en casos graves (metilprednisolona a 15 mg/Kg/día x 2 días, suspendiéndolos lentamente) puede mejorar la sintomatología<sup>40</sup>, pero favorece las recidivas.
7. Si sospecha por imagen de infección ósea (gammagrafía o RM) iniciar tratamiento antibiótico tras extraer hemocultivo (cefotaxima y cloxacilina) y si es posible realizar aspirado de la lesión para cultivo.
8. En niños con crisis de dolor vasooclusiva de repetición valorar el uso de hidroxiurea como profilaxis<sup>41</sup> (ver apartado 6.3).

Los pacientes con ECF tienen una elevada incidencia de infecciones bacterianas, siendo la **osteomielitis** la segunda infección más frecuente en ellos<sup>32</sup>.

- Gérmenes implicados: Salmonella (70%), *S. aureus* (10%), Neumococo, *H. influenzae*, Meningococo.
- Sospecha clínica: dolor óseo, fiebre y aumento de reactantes de fase aguda<sup>42</sup>.

- Confirmación diagnóstica: hemocultivo, coprocultivo o cultivo de aspirado de lesión positivo.
- Cobertura antibiótica ante sospecha osteomielitis: tratamiento empírico con Cefotaxima 150 mg/kg/día iv en tres dosis y cloxacilina 100 mg/Kg/día iv durante un mínimo de 3 semanas o hasta normalización de PCR, continuando tratamiento oral hasta completar 4-6 semanas con Cefuroxima a 60 mg/Kg/día en tres dosis (consultar a Infecciosas). Una alternativa puede ser el uso de quinolonas como el ciprofloxacino<sup>44</sup>. Si el germen es conocido, usar tratamiento iv y oral según antibiograma. La enfermedad muy extensa sobre todo por Salmonella requiere desbridamiento quirúrgico y tratamiento muy prolongado (6 meses o más). En alérgicos a betalactámicos usar clindamicina 20-40 mg/kg/día iv en 3-4 dosis<sup>43</sup>.

## 4.2 FIEBRE SIN FOCO <sup>5-10,45</sup>

La fiebre en el niño con ECF es una urgencia médica, y debe ser valorada y tratada en el contexto de paciente con asplenia funcional. Dado que tienen un alto riesgo de presentar una sepsis neumocócica, el manejo inicial agresivo de la situación es crucial. Esto implica que los pacientes deben ser examinados rápidamente, y debe administrarse inmediatamente, si lo precisan, un tratamiento antibiótico empírico por vía parenteral.

### 4.2.1 Actitud diagnóstica

Ante un niño con fiebre >38°C realizar:

1. Examen médico inmediato.
2. Toma de constantes vitales: frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, tensión arterial, temperatura y saturación de oxígeno.
3. Pruebas básicas de laboratorio: hemograma, bioquímica, pruebas de coagulación con PDF o dímeros D, sedimento de orina y toma de cultivos de sangre, orina y frotis faringoamigdalares.
4. Rx de tórax.
5. Los niños con aspecto “tóxico”, sépticos o que presentan temperatura >40°C recibirán antibioticoterapia endovenosa empírica inmediatamente, sin esperar los resultados de ninguna de las pruebas de laboratorio.
6. Se realizará punción lumbar a todos los niños con aspecto “tóxico”, a los menores de 12 meses y a aquellos que presenten signos meníngeos, siempre que su situación hemodinámica lo permita y que se tengan los resultados del hemograma y coagulación.
7. Los niños con aspecto no-séptico, con T<sup>a</sup> <40°C pero que presenten cualquiera de los siguientes factores de riesgo deberán ser ingresados y recibir tratamiento antibiótico intravenoso:
  - Menores de 1 año
  - infiltrado en Rx tórax o Saturación de O<sub>2</sub> anormal
  - leucocitos >30x10<sup>9</sup>/L o <5x10<sup>9</sup>/L
  - plaquetas <100x10<sup>9</sup>/L
  - antecedentes de sepsis
  - esplenectomizados
8. El resto de niños, siempre que tengan una Hb similar a la basal y recuento plaquetario normal, podrían ser candidatos a recibir tratamiento antibiótico ambulatorio si tras la administración de una primera dosis de antibiótico parenteral de vida media larga con cobertura frente a *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* (ceftriaxona a 75 mg/Kg/dosis):

- están clínicamente estables transcurridas 3 horas después de la administración del antibiótico
- los familiares conocen la problemática del paciente, cumplen bien las órdenes médicas dadas y pueden acceder si es necesario rápidamente al Servicio de Urgencias de un hospital
- son reevaluados antes de transcurridas 24h
- están correctamente vacunados y tienen al menos 2 dosis frente a neumococo y *Haemophilus*, y como criterio de adherencia, estaban tomando penicilina.

#### 4.4.2 Tratamiento antibiótico empírico

Dependerá de los diferentes tipos de infección que pueden presentar estos pacientes. La tabla 2 resume algunas infecciones, los patógenos más frecuentes en cada situación, la antibioterapia empírica a administrar y la duración del tratamiento. Una vez conocidos los resultados de los cultivos se ajustará el tratamiento antibiótico.

**Tabla 2. Etiología y tratamiento empírico de las infecciones en pacientes con ECF.**

Tipo de infección	Patógenos	Antibióterapia empírica/nº días
Fiebre sin foco	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Streptococcus pneumoniae</i></li> <li>– <i>Haemophilus influenzae</i></li> <li>– Otros: <i>Salmonella spp.</i>, otras enterobacterias gram-negativas</li> </ul>	Cefotaxima iv a 150-200 mg/kg/día/6h Si ambulatorio, ceftriaxona 75 mg/kg iv y luego Amoxicilina-clavulánico: 100 mg/kg/d/8h vo, 7 días.
Sepsis	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Streptococcus pneumoniae</i></li> <li>– <i>Haemophilus influenzae</i></li> <li>– Otros: <i>Salmonella spp.</i>, otras enterobacterias gram-negativas</li> </ul>	Cefotaxima iv: 200 mg/kg/d/6h, 10 días
Meningitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Streptococcus pneumoniae</i></li> <li>– <i>Haemophilus influenzae</i></li> <li>– Otros: <i>Neisseria meningitidis</i></li> </ul>	Cefotaxima iv 300 mg/kg/d/6h y Vancomicina iv: 60 mg/kg/d/6h, durante 15 días
Osteomielitis y artritis séptica	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Salmonella</i></li> <li>– <i>Staphylococcus aureus</i></li> <li>– <i>Streptococcus pneumoniae</i></li> <li>– Otros: <i>Haemophilus influenzae</i></li> </ul>	Cefotaxima iv 150 mg/Kg/día/6h y Cloxacilina 100 mg/Kg/día durante 6 semanas en osteomielitis y 3 semanas en artritis con drenaje quirúrgico

## 4.3 DOLOR ABDOMINAL Y SÍNDROME DEL CUADRANTE ABDOMINAL SUPERIOR<sup>8</sup>

### 4.3.1 Dolor abdominal

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

- Hemograma con reticulocitos
- Bioquímica (transaminasas, amilasa, lipasa, creatinina, bicarbonato, iones, etc.).
- Cultivos: hemocultivo, urocultivo.
- Rx tórax si signos o síntomas de enfermedad respiratoria.
- Eco abdominal; TC de abdomen si hay sospecha de otro proceso.

**Tratamiento:**

- Igual que las crisis vaso-oclusivas (apartado 4.1) sin dosis altas de analgésicos.
- Dieta absoluta.
- Valoración por cirugía.

**4.3.2. Síndrome del cuadrante abdominal superior** <sup>46,47</sup>

Se define como el dolor abdominal que se localiza con predominio en el cuadrante superior derecho (hipocondrio derecho) y se asocia a ictericia, náuseas y vómitos, febrícula y hepatomegalia dolorosa, con elevación de las transaminasas e hiperbilirrubinemia. Puede ser debido a complicaciones de la propia enfermedad por vasooclusión intrahepática, colelitiasis (cólico biliar o colecistitis) secundaria a la hemólisis, hepatitis vírica postransfusional o hepatotoxicidad inducida por fármacos. No obstante la distinción entre ellas a veces es difícil y pueden concurrir en un mismo paciente.

1. **Complicaciones derivadas de la propia enfermedad (crisis aguda hepática, secuestro hepático y colestasis intrahepática):** presentan una base fisiopatológica común con falciformación intrahepática que determina vasooclusión y congestión de los sinusoides con isquemia tisular. La hipoxia da lugar a vacuolización de los hepatocitos con colestasis intracanicular. Desde un punto de vista clínico predominan algunas de las manifestaciones que definen este síndrome en cada complicación:
  - En la crisis aguda hepática predomina el dolor y el aumento de las transaminasas
  - En el secuestro hepático la hepatomegalía de instauración brusca y dolorosa a la palpación con bajada aguda del hematocrito y poca repercusión en las transaminasas y la bilirrubina.
  - En la colestasis intrahepática, que constituye la forma más severa de estas complicaciones, destaca la ictericia por hiperbilirrubinemia muy elevada que se puede acompañar con fracaso renal agudo, coagulopatía con hipofibrinemia y trombocitopenia, acidosis láctica y encefalopatía. En el niño puede darse un cuadro más benigno con hiperbilirrubinemia > 30 mg/dl de predominio directo, pero sin coagulopatía ni fracaso renal que puede ser autolimitado<sup>47</sup>.

**Tratamiento:** no se recomienda biopsia hepática en fase aguda por riesgo de hemorragia.

- En la crisis aguda hepática el tratamiento de soporte con hidratación intravenosa y analgesia es suficiente. Los síntomas y las alteraciones de laboratorio suelen resolverse en 3 a 14 días.
  - En el secuestro hepático además hay que restaurar de forma rápida el volumen sanguíneo y la masa eritroide e intentar revertir la falciformación con transfusión moderada de hematíes hasta 8 g/dl, expansores del plasma, oxigenoterapia con inspiraciones incentivadas e incluso exanguinotransfusión.
  - En la colestasis intrahepática hay que realizar exanguinotransfusión precoz y medidas de soporte si fueran necesarias como plasma fresco congelado, fibrinógeno y hemodiálisis en caso de coagulopatía e insuficiencia renal respectivamente. En niños sin coagulopatía o fracaso renal, se puede realizar hidratación iv y conducta expectante inicial.
2. **Complicaciones derivadas de la hemólisis (colelitiasis y barro biliar, colecistitis):**  
La litiasis y el barro biliar son una complicación frecuente que pueden causar una

colecistitis aguda, un cólico biliar con colestasis por obstrucción de la vía biliar y una pancreatitis aguda.

### **Tratamiento**

- Debe ser conservador con medidas de soporte, antibioterapia, hidratación y reposición de electrolitos.
- Colecistectomía electiva después del episodio agudo (normalmente dentro de las 6 semanas siguientes para evitar adherencias alrededor de la vesícula inflamada).
- Colecistectomía de urgencia o esfinterectomía endoscópica y extracción de cálculos por ERCP si hay obstrucción de la vía biliar o empeoramiento de la función hepática.

### **3. Hepatitis virica**

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

### **4. Hepatotoxicidad inducida por fármacos**

Se han descrito alteraciones en la bioquímica hepática en menos del 10 % de los tratados con hidroxiurea, normalizándose cuando se suspende el fármaco, y raramente con tratamientos quelantes del hierro.

### **5. Otras alteraciones**

Considerar otras causas no hematológicas en el diagnóstico diferencial de hepatopatía, como el absceso hepático, el síndrome de Budd Chiari, la hepatitis autoinmune, la hiperplasia nodular focal, la histiocitosis maligna, colangitis esclerosante primaria. Sin embargo su relación etiológica con la ECF es incierta.

## **4.4 SECUESTRO ESPLÉNICO**

El secuestro esplénico (SE) se produce por un rápido atrapamiento de sangre en el bazo con el consiguiente riesgo de shock hipovolémico, que puede ser rápidamente fatal.

Se manifiesta clínicamente como la instauración brusca de decaimiento, dolor y distensión abdominal, palidez, taquicardia, taquipnea, y esplenomegalia, con rápida evolución a shock hipovolémico en casos graves. Se han descrito factores precipitantes tales como infecciones víricas (parvovirus B19) o bacterianas, síndrome torácico agudo o exposición a grandes alturas. La mortalidad es de hasta el 3% en niños y 10% en adultos, falleciendo por shock hipovolémico sin llegar a tiempo de transfundirse. La crisis de SE puede ocurrir durante las primeras semanas de vida y ser el primer síntoma de la enfermedad. Por ello, es muy importante enseñar a la familia a palpar el bazo desde el diagnóstico, advirtiendo de la necesidad de acudir rápidamente a un centro hospitalario en caso de decaimiento y esplenomegalia<sup>48</sup>.

Entre el 10 y el 30% de niños homocigotos ha sufrido alguna crisis de SE antes de los 3 años de edad<sup>48,49</sup>. Son susceptibles todos los pacientes con ECF en los que el bazo todavía no se ha fibrosado. En pacientes homocigotos suele ocurrir entre los 3 meses y los 3 años de edad, pero puede presentarse a mayor edad en aquellos tratados precozmente con

hidroxiurea, al retrasarse la autoesplenectomía, y también en dobles heterocigotos SC y S-talasemia, en los que puede presentarse incluso en edad adulta<sup>50</sup>. Hay recurrencia en el 50% de los que sobreviven a un primer episodio de SE.

#### **4.4.1 Criterios para el diagnóstico**

La crisis de SE se define como una disminución de al menos 2 g/dl en la concentración de Hb respecto del valor basal (o caída en un 20% del hematocrito), aumento de la reticulocitosis y esplenomegalia >2 cm respecto a la basal<sup>49</sup>. Además puede asociarse trombopenia.

#### **4.4.2 Tratamiento del SE**

- El tratamiento inmediato debe ir dirigido a corregir la hipovolemia mediante expansión con Fisiológico o Ringer-Lactato hasta tener disponible una transfusión urgente de concentrado de hematíes para conseguir Hb de 8 g/dl. Hay que tener en cuenta que los glóbulos rojos secuestrados en el bazo son movilizados tras la transfusión, por lo que el nivel de Hb puede aumentar más de lo esperado. No hay que esperar a conocer los resultados de las pruebas complementarias si la sospecha diagnóstica es clara y pedir trasfusión muy urgente incluso sin pruebas cruzadas en el caso de que haya inestabilidad hemodinámica.
- Se recomienda proceder a exanguinotransfusión parcial si aparecen signos de distrés respiratorio.
- Descartar malaria en los pacientes recientemente llegados de países endémicos, incluyendo PCR por la baja parasitemia habitual.
- Reevaluar cada 4 horas.
- Considerar esplenectomía urgente si no hay mejoría<sup>50</sup>.
- Valorar esplenectomía en pacientes que hayan sufrido más de dos episodios de SE o uno grave. Se puede recomendar la esplenectomía después de un primer episodio de secuestro esplénico grave, debido a la elevada tasa de recurrencia y de mortalidad. Algunos recomiendan incluir a los menores de 2 años en un programa de transfusión crónica para mantener la HbS <30% hasta considerar la esplenectomía pasados los 2 años de edad. No se ha encontrado mayor incidencia de bacteriemia ni mayor mortalidad en niños esplenectomizados, que sin embargo sí presentan más episodios de dolor y de síndrome torácico agudo<sup>51</sup>. La esplenectomía total previene la recurrencia del SE, pero no hay ensayos clínicos que comparen la eficacia de la esplenectomía frente a los regímenes de transfusión crónica en pacientes con ECF<sup>50-53</sup>.

### **4.5 ACCIDENTE CEREBROVASCULAR AGUDO (ACVA)**

Se define por criterios clínicos como un síndrome agudo neurológico debido a vasoclusión (infarto-isquemia) o a hemorragia, cuya sintomatología dura más de 24 horas. La mayoría de las veces se manifiesta como déficits motores focales, y los estudios de neuroimagen muestran las anomalías vasculares o parenquimatosas. La forma isquémica es una complicación frecuente en niños con ECF (aproximadamente 0.5% por año), sobre todo entre los 2 y 10 años, mientras que la hemorrágica es más común a partir de la tercera década de la vida. El riesgo de aparición es mayor en pacientes con velocidades en arteria cerebral media por Eco Doppler transcraneal >200 cm/s<sup>18,19,21</sup> (ver prevención primaria de ACVA en el apartado de seguimiento). La recurrencia sin tratamiento es muy alta.

Quedan por tanto excluidos de esta definición:

- Infartos silentes objetivados en los TC o RM pero sin clínica neurológica. Se asocian con dificultades cognitivas y mayor riesgo de aparición tanto de nuevas lesiones silentes como de un ACVA en toda regla<sup>24,27</sup>. No hay aún evidencia sobre si el mejor tratamiento es hidroxiurea, hipertransfusión crónica o ningún tratamiento, por lo que debe decidirse con la familia.
- 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 tal.

#### 4.5.1 Infarto cerebral

Típicamente se presenta como hemiparesia o hemianestesia, déficits visuales, afasia, parálisis de algún par craneal, convulsión, o cambios en el comportamiento. El territorio que con más frecuencia se afecta es el de la arteria cerebral media o todo el irrigado por la carótida interna. El infarto se asocia con lesiones estenóticas vasculares en la carótida interna distal y las porciones proximales de las arterias cerebrales anterior y media, lo cual puede detectarse primariamente con el Eco-Doppler transcraneal.

#### **Pruebas complementarias ante una sospecha de ACVA (es siempre una urgencia médica que precisa ingreso hospitalario):**

- Analítica: hemograma con reticulocitos, bioquímica sanguínea con iones, coagulación, pruebas cruzadas, hemocultivos y urocultivos si fiebre, punción lumbar si se sospecha meningitis (ver TC previamente para asegurar que no exista hipertensión intracraneal). Descartar ingesta de tóxicos o drogas.
- TC cerebral urgente *sin* contraste, ya que el mismo aumenta la falciformación (o RM con difusión si es posible) por si hay lesiones susceptibles de cirugía (hematoma subdural, aneurisma, absceso...). El TC puede ser normal hasta 2-3 días después.
- Aunque la etiología más frecuente es la afectación cerebrovascular, descartar otras patologías como émbolos de origen cardiovascular (Ecocardio).
- AngioRM y RM en la evolución posterior si no se han hecho antes para documentar la extensión del daño cerebral y visualizar los grandes vasos intracerebrales.
- Estudio de trombofilia fuera del período agudo.

#### **Tratamiento:**

- Ingreso en Cuidados Intensivos y valoración por Neurocirugía y Neurología. Estabilización signos vitales, con monitorización cardio-respiratoria. Colocación de vía central. Si es necesaria ventilación mecánica, evitar hiperventilación.
- Sueroterapia de mantenimiento a necesidades basales. Oxigenoterapia para mantener SatO<sub>2</sub> >96%. Mantener cabeza en plano paralelo. Asegurar tensión arterial normal y normotermia.
- Tratamiento de crisis comiciales, dolor e hipertensión intracraneal si existen.
- Si fiebre, administrar Cefotaxima (200 mg/Kg/día dividido cada 8 horas) añadiendo Vancomicina (60 mg/Kg/día dividido cada 6 horas) si sospecha de sepsis o meningitis.
- Exanguinotransfusión parcial urgente (ver apéndice 6.2) o posible transfusión simple si Hb<6 g/dl, para conseguir una HbS<20% en como máximo 48 horas, y una Hb≤10 g/dl (o la basal del paciente). No está indicado el tratamiento trombolítico o anticoagulante que se utiliza en la población normal.
- Si existe hemorragia por aneurisma sangrante, puede estar indicada la cirugía.

- Programar inicio programa hipertransfusional antes del alta (simple o exanguino parcial) para mantener HbS<30% pretransfusional hasta los 18 años. Suelen precisarse transfusiones cada 3-4 semanas, y las complicaciones más frecuentes de esta terapia son infecciosas, aloinmunización y sobrecarga férrica. Si hay recurrencia del ACVA o se objetivan colaterales moyamoya en angioRM, o estenosis moderada-grave, sería recomendable mantener la HbS<30% indefinidamente<sup>55</sup>.
- Si los padres rechazan el régimen hipertransfusional o éste se suspende por cualquier razón (fundamentalmente por llevar varios años transfundiéndose y aparición de complicaciones o rechazo familiar), podría iniciarse tratamiento con hidroxiurea, aunque los ensayos controlados de esta terapia no son concluyentes<sup>56</sup>.
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos si existe donante.
- Programa de rehabilitación y evaluación neuropsicológica cuando esté clínicamente estable y pueda cooperar.

#### 4.5.2 Hemorragia intracraneal

No es frecuente en las 2 primeras décadas de la vida. Su presentación es dramática, y puede incluir cefalea intensa, vómitos, obnubilación o coma. Constituye una urgencia que requiere ingreso en UCI pediátrica, y realización de pruebas y tratamientos señalados anteriormente para el infarto con los siguientes matices:

- Recordar que el TC debe ser sin contraste
- Descartar meningitis, sepsis, hipoxemia, intoxicaciones, alteraciones metabólicas. Descartar coagulopatía urgentemente.
- La nimodipina está indicada en adultos con hemorragia subaracnoidea y puede usarse de forma empírica.
- Evaluación por neurocirugía siempre. Controlar la presión intracraneal y valorar cirugía urgente ante casos seleccionados como hematoma cerebeloso grande.
  - Si se decide cirugía posterior ante una hemorragia subaracnoidea por sospecha de aneurisma o malformación arteriovenosa, valorar añadir angiografía a las pruebas de imagen. Es frecuente la presencia de múltiples aneurismas que pueden beneficiarse de la intervención quirúrgica.
  - Si la hemorragia es intraparenquimatosas, es raro que la causa sea un aneurisma. La evaluación de estos pacientes puede ser sólo con RM sin angiografía, puesto que si no hay sangrado subaracnoideo es poco probable la presencia de aneurismas.
  - La hemorragia intraventricular es rara, pero puede verse cuando hay vasos moyamoya cerca de los ventrículos. El riesgo es la hidrocefalia aguda, por lo que se valorará la colocación de una derivación.

#### 4.6 APLASIA. ANEMIZACIÓN TRANSITORIA

Como en todas las anemias hemolíticas la supresión temporal de la eritropoyesis puede resultar en una anemia grave. La aplasia de serie roja habitualmente viene precedida por un cuadro febril. Muchos virus tienen capacidad de suprimir la actividad de la médula ósea, pero el que lo hace con más frecuencia es el parvovirus B19<sup>57,58</sup>. Este virus produce en niños sanos la quinta enfermedad (eritema cutáneo con “mejillas abofeteadas”, artralgias y febrícula), en adultos cuadros de poliartropatía, y en enfermos con anemia hemolítica aplasia pura transitoria de serie roja. La anemia hemolítica no predispone a la infección por

el virus. Sin embargo, las manifestaciones clínicas son evidentes con mayor frecuencia y gravedad en pacientes con anemia hemolítica, como ocurre en la ECF.

La infección por parvovirus B19 se ha asociado también en enfermos con ECF con crisis vasooclusivas, dolor, necrosis de médula ósea, síndrome torácico agudo y accidente cerebro vascular agudo<sup>6,8,59</sup>.

#### 4.6.1 Diagnóstico

- Hemograma con reticulocitos, repitiendo posteriormente según clínica.
- Cruzar y reservar concentrado de hematíes (valorar tipar en caso de conocerse antígenos menores).
- Hemocultivo, análisis de orina y urocultivo si coexiste fiebre.
- Radiografía de tórax si existe fiebre y clínica respiratoria.
- Serología de parvovirus y PCR.

Debe considerarse como diagnóstico diferencial:

- En caso de esplenomegalia brusca: secuestro esplénico (en este caso los reticulocitos están altos).
- En caso de ictericia y no existir reticulocitopenia: crisis hiperhemolítica.
- Déficit de folatos.

#### 4.6.2 Tratamiento de la aplasia

- Fluidoterapia o ingesta oral para mantener necesidades basales. Vigilar en caso de aumento de la demanda, por ejemplo fiebre.
- Aislamiento frente a contactos de riesgo (embarazadas, hermanos con anemia hemolítica, inmunodeprimidos ingresados en la misma planta).
- Transfundir concentrado de hematíes en caso de anemia sintomática (es necesario hasta en alrededor de un 90% de los casos)<sup>58</sup>.
- Oxigenoterapia en caso de anemia sintomática hasta recibir la transfusión, o si asocia clínica respiratoria.
- Si fiebre, ver apartado 4.2.
- Control analítico en hermanos con anemia hemolítica y contacto estrecho hasta 15 días después para descartar infección.
- En caso de rechazar las transfusiones se ha demostrado útil el tratamiento con inmunoglobulinas inespecíficas (tratamiento de la infección por parvovirus B19 en enfermos inmunocomprometidos) y eritropoyetina<sup>60,61</sup>.
- Control analítico al alta en 7-10 días.

### 4.7 CRISIS HIPERHEMOLÍTICAS

Los pacientes con ECF presentan una elevada incidencia de reacciones hemolíticas transfusionales tardías (RHTT) debido a la frecuente tasa de aloinmunización que se estima entre el 18 y el 36%. Aunque la mayoría de estas reacciones siguen el patrón típico de una RHTT, con la aparición de un nuevo aloanticuerpo a los 7 ó 10 días de la transfusión que genera una hemólisis extravascular y un Coombs directo positivo, son numerosos los casos publicados que recogen formas “atípicas” en las que se dan hallazgos tales como crisis dolorosas (87%), Hb postransfusional menor que la previa (83%), hemoglobinuria (33%), Coombs directo negativo (26%) o ausencia de nuevos anticuerpos en el seguimiento posterior (20%). La gravedad de estas reacciones se refleja en el hecho de que más de un 10% de estos pacientes fallecieron como consecuencia de la hemólisis<sup>62</sup>.

#### 4.7.1 Síndrome hiperhemolítico (SHH)

El SHH constituye una auténtica **emergencia hematológica**, en general poco conocida, que requiere un alto índice de sospecha para su diagnóstico y manejo, definido recientemente como una particular forma de reacción hemolítica transfusional que se da en los pacientes con ECF (ver tabla 3)<sup>63</sup>.

**Tabla 3: Características del síndrome hiperhemolítico (modificado de Petz <sup>63</sup>)**

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

#### **Clínica del SHH:**

El SHH se ha descrito en niños y adultos, y predominan las mujeres, indicando probablemente la influencia de la gestación sobre la demanda transfusional. La mayoría han sido en ECF, pero también se han descrito casos en talasemias mayor, talasemias intermedias, mielofibrosis y anemia de trastorno crónico, lo que indica que no se trata de una complicación exclusiva de la drepanocitosis.

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

El paciente comienza con fiebre, síndrome anémico severo, ictericia, hemoglobinuria y, en los casos más graves, insuficiencia cardíaca como consecuencia de la anemia. Los pacientes con ECF suelen presentar dolor durante la crisis, lo que hace que esta complicación pueda confundirse con una crisis vasooclusiva, posiblemente por la disminución del óxido nítrico y vasoconstricción secundaria producida por la hemólisis intravascular<sup>64</sup>.

**Las transfusiones pueden agravar el cuadro** empeorando la hemólisis e incluso precipitando la muerte del paciente. Se han comunicado varias complicaciones coincidentes o desarrolladas durante la reacción: episodios de síndrome torácico agudo, pancreatitis, fallo cardíaco congestivo, insuficiencia renal aguda, neumonía, hemorragia subaracnoidea, distress respiratorio o secuestro esplénico<sup>65,66</sup>.

Se han descrito fallecimientos (7,5% del total), todos transfundidos hasta su muerte y ninguno recibió tratamiento inmunosupresor. De estos datos se deduce que el error o el retraso diagnóstico es probablemente el factor pronóstico más desfavorable en el SHH.

Es importante señalar que más de la mitad de los casos descritos ocurrieron en pacientes que no estaban aloinmunizados y que no se han encontrado características que permitan identificar a las personas con más riesgo de padecer un SHH. El único factor de riesgo conocido para esta complicación es el haberla padecido previamente. Tampoco existe forma de prevención más allá del uso adecuado de las transfusiones en estos pacientes. La sangre parcialmente fenotipada no previene el desarrollo del SHH<sup>66</sup>.

### Hallazgos de laboratorio:

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

El Coombs Directo es con frecuencia negativo y no se encuentra ningún anticuerpo que explique la hemólisis. En pacientes politransfundidos puede observarse una forma retardada, denominada por algunos, RHTT-Hiperhemólisis, en la que pueden detectarse uno o varios alo-anticuerpos en el momento de la reacción. El Coombs directo puede ser positivo y podemos encontrar en el eluido un anticuerpo de especificidad concreta o una panaglutinina. Sin embargo, en estos casos la transfusión de sangre negativa para los antígenos implicados no evita la caída progresiva de la hemoglobina.

Se desconoce aún el mecanismo fisiopatológico del SHH, pero se sabe que hay hemólisis no sólo de los hematíes transfundidos, sino también de los propios del paciente<sup>67</sup>, que los reticulocitos aumentan rápidamente cuando se responde al tratamiento porque hay hiperplasia eritroide, y que es posible que la hemólisis esté mediada directamente por el macrófago<sup>68-70</sup>.

### Diagnóstico del SHH (ver tabla 3):

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

- Hemólisis intravascular
- Reticulocitopenia.
- Hb postransfusional siempre menor a la previa, lo que sugiere la hemólisis de los hematíes transfundidos y propios.

En el diagnóstico diferencial de este síndrome, hay que considerar otras causas de hemólisis intravascular. Algunas de ellas, como la transfusión de sangre ABO incompatible, la deficiencia de G6PDH (muy común en la población negra) o infecciones como la malaria, pueden originar un cuadro clínico de hemólisis catastrófica similar a un SHH. Por último, no hay que olvidar a la anemia hemolítica autoinmune (AHAI), que es una complicación relativamente común en pacientes aloinmunizados como consecuencia de la transfusión<sup>50</sup>. El análisis del Coombs directo de los reticulocitos (que es positivo en la AHAI y negativo en la RHTT) puede ser útil para identificar esta complicación.

### Tratamiento del SHH:

- Iniciar de inmediato la monitorización estrecha del paciente haciendo hincapié en la adecuada hidratación, oxigenación y tratamiento del dolor cuando lo haya. La mayoría de los pacientes requieren para ello el ingreso en una unidad de cuidados intensivos.
- **Evitar la transfusión e instaurar de inmediato tratamiento con corticoides e inmunoglobulinas iv<sup>71</sup>.** Los corticoides se han empleado a dosis variables, entre 1 y 2 mgr/Kg/día de prednisona, generalmente por vía iv. Las inmunoglobulinas iv (Ig) se emplean en dosis altas, por ejemplo a 400 mg/Kg/día durante 4-5 días.
- La transfusión debe reservarse para los casos en que la intensidad de la anemia ponga en peligro la vida del paciente, siempre iniciando previamente o de forma concomitante tratamiento con corticoides e Ig.

- La eritropoyetina se ha empleado en un 25% de los casos publicados aunque se desconoce el papel que pueda desempeñar en la recuperación de estos pacientes.
- Otros tratamientos ensayados en casos refractarios han sido los inmunosupresores y/o la esplenectomía.

## 4.8 SÍNDROME TORÁCICO AGUDO

El síndrome torácico agudo (STA) se define como la presencia de un nuevo infiltrado en la radiografía de tórax asociado a fiebre, dolor torácico, síntomas respiratorios o hipoxia.

Es una complicación frecuente, con el pico de mayor incidencia en niños entre los 2 y 4 años de edad, sobretodo durante los meses fríos. Es el segundo motivo de hospitalización en niños después de las crisis de dolor óseo. Los episodios recurrentes de STA parecen relacionarse con el desarrollo progresivo de fibrosis pulmonar.

La etiología del STA es muy diversa. La causa más frecuente en niños es la infección bacteriana o vírica, y en adultos el infarto pulmonar y la embolia grasa desde la médula ósea; si se confirma embolia grasa (macrófagos en lavado broncoalveolar), hay que pensar que hay riesgo de fallo multiorgánico por embolia grasa sistémica. Sin embargo, estos procesos pueden ocurrir a la vez y de hecho, la mayor gravedad de los síntomas sugiere múltiples causas. La hipoventilación y/o hipoxia secundaria a asma o a dolor por crisis vasooclusiva o en el curso de un postoperatorio con frecuencia precipita STA en pacientes hospitalizados.

En la etiología infecciosa los microorganismos más comúnmente encontrados son, por orden de frecuencia: *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, virus respiratorio sincitial (VRS), *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, parvovirus, rinovirus, parainfluenza, *Haemophilus influenzae*, citomegalovirus, influenza, *Legionella pneumophila*, *Escherichia coli*, virus de Epstein Barr (VEB), virus herpes simple, *Pseudomonas sp*, adenovirus, *Mycobacterium tuberculosis* y bacterias gram negativas en último lugar.

Los síntomas más comunes en los menores de 10 años son fiebre, tos y sibilancias, mientras que los de mayor edad presentan más frecuentemente dolor torácico y disnea. Se afectan con más frecuencia los lóbulos inferiores y la tasa de derrame asociado es de algo más del 50%. Se consideran factores predictores de fallo respiratorio la cardio o neumopatía previa, la presencia de más de 4 lóbulos afectados y la trombopenia; esta última también se asocia con una mayor probabilidad de complicaciones neurológicas. La morbimortalidad es mayor en los pacientes mayores de 20 años de edad, y la principal causa de muerte es el fallo respiratorio<sup>72</sup>.

### 4.8.1 Criterios para el diagnóstico

El STA se define como la aparición de un nuevo infiltrado en la radiografía de tórax, que afecte al menos a un segmento pulmonar y no sea sugestivo de atelectasia, junto con uno a más de los siguientes síntomas:

- Fiebre > 38,5°C
- Dolor torácico
- Taquipnea, sibilancias, tos o aumento del trabajo respiratorio
- Hipoxemia en relación a valores basales previos.

### 4.8.2 Pruebas complementarias

- Hemograma con reticulocitos al ingreso. Recomendado control cada 24 horas hasta mejoría clínica.

- Pedir sangre en reserva con fenotipo compatible.
- Bioquímica (perfil renal y hepático).
- Hemocultivo.
- Radiografía de tórax: se debe repetir en 2-3 días en caso de que persistan los síntomas, ya que la placa al ingreso es normal en muchos casos.
- Gasometría arterial, salvo en menores de 5 años sin dificultad respiratoria. Medición de la saturación con pulsioxímetro, para orientarnos sobre el valor del pulsioxímetro en cada paciente y después continuar la monitorización sólo con el pulsioxímetro, usando la gasometría en caso de duda o empeoramiento.
- Serología: *Mycoplasma*, *Chlamydophila*, parvovirus B19, *Legionella*, VEB, en el momento agudo y a las 2-3 semanas.
- Detección de antígeno de VRS e influenza en aspirado nasal y faringe si es posible. Valorar cultivo/PCR para virus respiratorios (VRS, adenovirus, influenza, parainfluenza, rinovirus).
- Valorar cultivo de esputo inducido tras un aerosol de suero salino al 3% durante 15 minutos y posterior percusión torácica y aspiración de nasofaringe. Se debe administrar previamente 200 mcg de salbutamol inhalado. La información obtenida mediante esta técnica se deberá considerar con cautela, puesto que en ocasiones se aíslan patógenos que colonizan la nasofaringe.
- Valoración cardiológica en casos graves.
- Gammagrafía de ventilación-perfusión en casos seleccionados.
- Broncoscopia y lavados bronco-alveolares en caso de empeoramiento a pesar del tratamiento. Se recogerán muestras para citología (para diagnosticar embolismo grasa por la presencia de macrófagos con lípidos), cultivo de bacterias, virus, hongos y micobacterias; si es posible, identificar también *Mycoplasma*, *Chlamydophila* y *Legionella*.
- En caso de STA grave se recomienda realizar RM cerebral si hay síntomas neurológicos, o fuera del proceso agudo si no los hay.
- En el seguimiento de niños con STA está indicada la valoración periódica de pulsioximetría y pruebas de función respiratoria (espirometría o "chaquetilla" para niños pequeños) para tratar precozmente la hiperreactividad bronquial y evaluar la posible evolución hacia enfermedad pulmonar restrictiva y obstructiva.

#### 4.8.3 Tratamiento del STA

Se recomienda ingreso hospitalario y monitorización cardiorespiratoria y de saturación en todos los casos, incluso si se trata de un STA leve, ya que el paciente puede deteriorarse rápidamente:

- Administrar oxígeno con gafa nasal si hay hipoxia ( $\text{PaO}_2 < 80$  mmHg) y mantener la saturación  $> 95\%$ . La utilización de CPAP o BiPAP con máscara nasal puede ser eficaz si aumentan las necesidades de oxígeno. Se recomienda confirmar la saturación con gasometría arterial y cooximetría, ya que el pulsioxímetro puede dar valores falsos por dos motivos:
  - Debido a la hemólisis hay elevación de carboxihemoglobina, que es leída como hemoglobina oxigenada y puede dar una falsa elevación de la saturación del orden de un 3 a un 7%.
  - Existe una desviación a la derecha de la curva de disociación de la Hb, que puede dar niveles bajos de saturación con  $\text{PO}_2$  relativamente altas. Si se administra oxígeno sin una hipoxia real, se disminuyen los niveles de eritropoyetina.

- Antibioterapia empírica al diagnóstico con cefalosporina de 3ª generación: cefotaxima 150-200 mg/Kg/día cada 6-8 h, máximo 12 g/día, o ceftriaxona 50 mg/Kg./dosis, 1 ó 2 dosis/día, máximo 2 g/dosis añadiendo desde el principio un macrólido preferiblemente oral (azitromicina 10 mg/g/día en 1 dosis o claritromicina 15 mg/Kg./día cada 12h, máximo 500 mg/dosis). Si hay sospecha clínica o bacteriológica de *S. aureus*, es preferible usar cefuroxima (150-200 mg/Kg/día cada 8h) o amoxicilina-clavulánico (100-150 mg/kg/día c/6-8 h) que cefotaxima. Mantener este tratamiento hasta que esté afebril 24 horas y posteriormente continuar con tratamiento oral: amoxicilina-clavulánico o cefalosporina de 2ª generación, además de macrólido oral, hasta completar 10 días de tratamiento. Si la evolución no es favorable, considerar otras alternativas como asociar clindamicina en primer lugar; si es grave, vancomicina (15 mg/Kg/8 horas iv), aunque linezolid (10 mg/kg/dosis cada 8 h si < 12 años, cada 12 h si >=12 años) podría ser superior por su mejor penetración en parénquima pulmonar. En alérgicos a beta-lactámicos: clindamicina (10 mg/Kg/6 horas iv) probablemente asociado a ciprofloxacino o levofloxacino oral (10 mg/Kg/12 horas en <5 años y cada 24 horas en >5 años). Sin embargo, no hay ensayos randomizados controlados que estudien la eficacia y seguridad del tratamiento antibiótico en pacientes con ECF y STA<sup>73</sup>. En cuanto a las infecciones por hongos, en algunos trabajos se ha encontrado un porcentaje elevado (5%) de infecciones asociadas a catéter central por *Cándida albicans*<sup>74</sup>.
- Valorar toracocentesis en caso de derrame pleural.
- Hidratación: 1500 ml/m<sup>2</sup>/día, incluidos aportes iv y orales. Hay que procurar la euvolemia, para lo que se recomienda corregir la hipovolemia inicial con solución isotónica y después hacer balance de líquidos y pesar a diario, administrando diuréticos en caso de balance positivo (furosemida 0,5-1 mg/Kg./día).
- Analgesia para evitar la hipoventilación por dolor (ver apéndice 6.4)
- Transfusión/Exanguinotransfusión: tanto la transfusión simple como la exanguinotransfusión incrementan la oxigenación rápidamente. Sin embargo, se debe considerar la exanguinotransfusión parcial en los casos más graves: si la hipoxia no se controla con oxigenoterapia, en pacientes que requieran ventilación mecánica, en caso de afectación multilobar o si no hay mejoría tras transfusión simple<sup>75</sup>. El objetivo de la exanguinotransfusión es conseguir <30% de HbS y unas cifras de Hb que no superen los 10 g/dl.
- Fisioterapia respiratoria con el inspirómetro incentivado: 10 inspiraciones/2 horas, respetando el descanso nocturno.
- Deambulación y actividad en cuanto sea posible.
- Broncodilatadores: salbutamol (Ventolín<sup>®</sup> solución para respirador) 0,03 ml/Kg. con 3 ml de suero fisiológico cada 6 horas en caso de hiperreactividad bronquial asociada a STA. Se recomienda en niños con antecedente de asma.
- Oxido nítrico: una gran parte de la patogenia de la ECF está en relación con la deplección de óxido nítrico; sin embargo, su posible papel terapéutico está todavía por determinar<sup>76</sup>.
- Ingreso en Cuidados Intensivos si precisa ventilación mecánica, bien sea convencional o de alta frecuencia. Cuando fracasa la ventilación mecánica se ha utilizado la oxigenación con membrana extracorpórea, con un alto porcentaje de éxitos.
- Se recomienda iniciar tratamiento con hidroxiurea después de un solo episodio de STA con hipoxemia.

- En pacientes con episodios recurrentes valorar tratamiento con hidroxiurea, terapia transfusional crónica o incluso trasplante de médula ósea en pacientes con múltiples STA y hermano HLA compatible.

## 4.9 PRIAPISMO <sup>8,77</sup>

Es una complicación frecuente en los pacientes con ECF y puede originar disfunción eréctil. Es un fenómeno vasooclusivo que tiene lugar en la circulación peneana y que produce una erección dolorosa con o sin estimulación sexual.

Puede presentarse ya en la infancia y se ha estimado que entre un 40 a un 80% de los varones han sufrido algún episodio de priapismo antes de los 20 años de edad. Con frecuencia, se inicia a primeras horas de la mañana. Existen dos formas de priapismo en la ECF:

- episodios graves que duran más de 2-4 horas y que, de no tratarse a tiempo, pueden producir impotencia. Se trata de una urgencia que requiere tratamiento inmediato.
- episodios transitorios (denominados en inglés “stuttering priapism”, *stutter* significa tartamudear) que duran menos de 2-4 horas, que recurren con frecuencia y que a menudo preceden a un episodio grave.

### 4.9.1 Tratamiento de los episodios de priapismo de más de 2-4 horas de evolución:

- Avisar al hematólogo pediátrico de guardia.
- Contactar con el urólogo de guardia para realizar aspiración e irrigación tal como se indica más adelante
- Hidratar con fisiológico (10 cc/kg en 1 hora y posteriormente necesidades basales)
- Administrar analgesia (morfina, según pauta de manejo del dolor en estos pacientes, apéndice 6.4).
- NO aplicar frío local.
- **Aspiración e irrigación** en los pacientes en que dure más de 4 horas:
  - Considerar sedación consciente (no siempre es necesario)
  - Desinfectar con povidona yodada la cara lateral del pene e infiltrar 0,5 mL de lidocaína subcutánea en la cara lateral del pene y más profundamente hasta la túnica albugínea
  - Insertar una aguja (23 G) en el cuerpo cavernoso y aspirar con una jeringuilla de 10 mL toda la sangre que sea posible a través de una llave de 3 luces.
  - A través de otra de las luces inyectar 10 mL de adrenalina en una dilución de 1:1.000.000 (1 mL de adrenalina 1:1000 diluida en 1 litro de suero fisiológico). Aspirar más sangre hasta conseguir eliminar la erección.
  - Retirar la aguja y aplicar presión fuertemente durante 5 minutos de reloj para evitar un hematoma.
  - En caso de recidiva, si dura más de 2 horas, volver a repetir la aspiración e irrigación.

Si dura más de 12 horas y ha fracasado la aspiración-irrigación hay que considerar una exanguinotransfusión o una eritrocitoaféresis con el fin de obtener una Hb final de alrededor de 10 g/dl y una HbS $\leq$ 30%. La transfusión simple se puede considerar si la Hb basal es <6-7g/dl y nunca transfundir de forma aguda a una Hb>10 g/dl o Hto >30%.

En el caso de que se transfunda, se deben vigilar síntomas de un posible accidente cerebrovascular (cefalea o focalidad neurológica aguda), ya que existe un riesgo aumentado de esta complicación en los primeros 10 días post-priapismo, en especial si se ha realizado una transfusión.

Si, pese a todas las medidas previas, dura más de 24 horas considerar *shunt* quirúrgico.

#### **4.9.2 Tratamiento de los episodios de priapismo transitorio de menos de 2 horas de evolución (“stuttering priapism”)**

Ante un episodio de priapismo de corta duración, se recomiendan medidas sencillas como aumentar ingesta hídrica, tomar analgésicos, intentar orinar, realizar ejercicio moderado y/o ducharse o bañarse. Si estas medidas fracasan y el episodio dura más de 2 horas, se debe acudir a un servicio de urgencias e iniciar tratamiento según se indica en el apartado anterior. Si, por el contrario, con estas medidas se controla el episodio, pero el paciente presenta recidivas frecuentes ( $\geq 2$  en un mes o  $\geq 4$  en un año) se debe realizar profilaxis con un alfa-adrenérgico. Se recomienda Pseudoefedrina: 30 mg/por la noche oral en niños menores de 10 años y 60 mg/noche en mayores de 10 años (Pseudoefedrina OTC<sup>®</sup>, cápsulas de 120 mg).

## 5.- COMPLICACIONES CRÓNICAS

### 5.1 RENALES<sup>78,79</sup>:

Los trastornos renales en la ECF son frecuentes. Hasta un 10% de pacientes (en su mayoría en la edad adulta) pueden desarrollar una insuficiencia renal crónica. La supervivencia en aquellos pacientes con insuficiencia renal crónica es baja, con una mediana de 4 años desde su diagnóstico. La mayoría de pacientes presentan otras alteraciones renales menos graves.

Los enfermos pueden tener afectada cualquier parte de la nefrona. La zona de la médula es la más vulnerable ya que reúne varias condiciones que predisponen a la falciformación: hipertonicidad, acidosis e hipoxia. Los fenómenos vaso-oclusivos en el riñón producen congestión y hemorragia, inflamación intersticial e infartos papilares. Clínicamente suele manifestarse con hematuria. La lesión en los capilares renales provoca una disminución de la capacidad de concentración urinaria (iso-hipostenuria) que predispone a la deshidratación. Menos frecuentemente, en estos pacientes se produce una lesión glomerular que puede acabar en insuficiencia renal.

**Tabla 4. Complicaciones renales**

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipostenuria</li> <li>- Proteinuria (puede llegar a rango nefrótico)</li> <li>- Hematuria (80% originadas en riñón izquierdo)</li> <li>- Hiperfiltración glomerular</li> <li>- Infección urinaria (particularmente en gestantes)</li> <li>- Necrosis papilar aguda</li> <li>- Insuficiencia renal aguda</li> <li>- Carcinoma medular renal (también en portadores de HbS)</li> <li>- Hiperuricemia</li> <li>- Insuficiencia renal crónica</li> </ul>
---

- **Hipostenuria:** es la alteración más frecuente. Es habitual la nicturia y puede manifestarse en la infancia como enuresis. Predispone a estos pacientes a la deshidratación, que a su vez puede precipitar una crisis vasooclusiva. Es muy importante recomendar la ingesta abundante de agua, especialmente en situaciones de riesgo de deshidratación.
- **Hiperfiltración glomerular:** en niños la filtración glomerular está aumentada debido a un aumento del flujo plasmático renal. Ambos parámetros (filtración glomerular y flujo plasmático renal efectivo) disminuyen en la adolescencia y edad adulta. Sin embargo, debido a que estos pacientes tienen una secreción tubular de ácido úrico y creatinina aumentada, tarda en alterarse el aclaramiento de creatinina y es poco fiable para estimar la filtración glomerular. Para ello es más fiable el aclaramiento de inulina.
- **Disfunción tubular:** una de las consecuencias de esta disfunción es la menor capacidad de excreción de potasio y de acidificación urinaria. La hiperkaliemia se produce sólo en fases avanzadas de deterioro renal, pero también puede precipitarse ante la ingesta de fármacos como los IECAs, los diuréticos ahorradores de potasio y los beta-bloqueantes.
- **Hematuria:** puede deberse a la falciformación en la médula renal y a la necrosis papilar. Suele originarse en un 80% de los casos en el riñón izquierdo. Se cree que el predominio izquierdo es debido a que la vena renal izquierda queda comprimida entre

la aorta y la arteria mesentérica superior, con lo que aumenta la presión venosa y aumenta así la anoxia relativa en la médula renal. Antes de atribuir la hematuria a la necrosis papilar por falciformación, se deben descartar otras causas de hematuria tales como el carcinoma medular renal o la necrosis papilar aguda por AINEs. El tratamiento consiste en reposo en cama, hidratación y reposición de hierro si fuera necesario. En casos graves puede requerirse transfusión sanguínea e incluso tratamiento quirúrgico para detener el sangrado. Se debe intentar la extirpación de un segmento renal y dejar la nefrectomía para casos extremos, ya que la hematuria puede recurrir en el riñón contralateral. Aunque en algunas ocasiones pueden ser útiles los antifibrinolíticos, pueden originar coágulos que produzcan cólicos renales, por lo que hay que intentar evitarlos.

- **Insuficiencia renal aguda:** puede deberse a rabdomiolisis. Otra causa es el fallo multiorgánico, el cual puede producirse en el contexto de una crisis de dolor vaso-oclusiva. El fallo multiorgánico se debe a isquemia por vasooclusión de pequeño vaso generalizada (con afectación de 2 o más órganos: riñón, pulmón, hígado, etc.). El tratamiento de esta complicación grave consiste en transfusión y/o exanguinotransfusión.
- **Alteración de la función glomerular:** se manifiesta en forma de proteinuria (desde microalbuminuria<sup>80</sup> a proteinuria de rango nefrótico). En los casos de síndrome nefrótico se debe realizar una interconsulta a nefrología y descartar otras causas de proteinuria no relacionadas con la drepanocitosis. Si fuera necesario se realiza una biopsia renal. Un 40% de los pacientes con proteinuria acaban progresando a una insuficiencia renal crónica. En el caso de microalbuminuria puede valorarse el tratamiento con IECAs (captopril u otros) y de hidroxiurea.
- **Insuficiencia renal crónica:** se debe a uno o varios de los trastornos que se han comentado con anterioridad. Suele tener lugar en la edad adulta pero puede presentarse ya en niños. Los factores de riesgo son: el genotipo SS, el haplotipo CAR (centro-africano), la hipertensión arterial, la hematuria, la proteinuria y la anemia grave progresiva.

No existe tratamiento de eficacia probada para evitar la insuficiencia renal crónica, pero sí debe hacerse todo lo posible para retrasar su progresión. Uno de los tratamientos consiste en administrar inhibidores del enzima conversor de la angiotensina (IECAs), aunque debe vigilarse la hiperpotasemia. También parece que la hidroxiurea podría ayudar a preservar la función renal, aunque estos pacientes precisan una mayor monitorización porque la hidroxiurea es de eliminación renal. Por otro lado es muy importante controlar los factores de riesgo:

- Control riguroso de la tensión arterial, intentado evitar los diuréticos ya que son pacientes propensos a la deshidratación, por su incapacidad de concentrar orina.
- En pacientes con afectación renal deben evitarse los AINEs
- Tratamiento riguroso de las infecciones urinarias con un seguimiento mayor que en otros pacientes.

En los pacientes con insuficiencia renal grave puede requerirse la diálisis (hemodiálisis y/o diálisis peritoneal) y el trasplante renal. La ECF no es una contraindicación para el trasplante. Sin embargo, estos pacientes pueden presentar más crisis vasooclusivas en el post-trasplante. Ello se debe a la elevación del hematocrito producido por el aumento de eritropoyetina sintetizada por el riñón trasplantado. Además, la duración del aloinjerto puede ser menor por la reaparición de la nefropatía secundaria a la ECF en el riñón trasplantado.

### 5.1.1 Control recomendado en para las complicaciones renales

- Insistir en una ingesta abundante de agua.
- Control anual de microalbuminuria y proteinuria de 24 h a partir de los 6 años de edad.
- Tratamiento de las infecciones urinarias de forma intensiva.

### 5.1.2 Diagnóstico

El diagnóstico de nefropatía secundaria a la ECF es de exclusión. Cuando existe la sospecha de nefropatía en estos pacientes es recomendable la realización de las siguientes exploraciones:

- Sedimento de orina y cuantificación de la proteinuria y de microalbuminuria.
- Evaluación de la función renal (creatinina, BUN, filtrado glomerular).
- Ecografía renal. En los casos en los que hay hematuria también deben realizarse una pielografía y un TC.
- Serologías HIV y Hepatitis C.
- Biopsia renal en los casos en los que haya la sospecha de una glomerulonefritis.

### 5.1.3 Tratamiento

- Hematuria: reposo, hidratación endovenosa con sueros alcalinos (ver en el apartado hematuria para mayor detalle).
- Para frenar la progresión a insuficiencia renal crónica grave se recomiendan los IECAs a los que se puede asociar hidroxiurea.
- Como tratamiento de la anemia progresiva, se puede transfundir y administrar eritropoyetina pero sin sobrepasar una Hb de 10g/dl y evitando un ascenso del hematocrito superior a 1-2% por semana<sup>81</sup>.
- En los casos de insuficiencia renal crónica terminal puede utilizarse tanto la diálisis como el trasplante renal, con una supervivencia similar.

## 5.2 OCULARES<sup>82,83</sup>

Dado que las primeras fases de las lesiones oculares no provocan clínica, es importante que los pacientes revisen sus ojos periódicamente a partir de los 8 años. También, que conozcan que deben acudir con prontitud al oftalmólogo ante cambios en su visión o traumatismos en los ojos.

El hematólogo pediátrico debe conocer bien las complicaciones oculares para poder informar a sus pacientes de forma adecuada, enviarlos periódicamente al oftalmólogo para su revisión visual y saber actuar ante la aparición súbita de clínica ocular.

Asimismo, los oftalmólogos deben conocer que los pacientes con ECF pueden tener una evolución mas grave (por ejemplo ante un hipema o una cirugía de retina) que otras personas sanas, precisando una actitud terapéutica diferente<sup>84</sup>.

Algunas de las lesiones oculares, especialmente los stops vasculares conjuntivales en forma de coma, son muy característicos y fácilmente reconocibles, lo que es de gran ayuda para el clínico ante pacientes que no se saben afectados por esta enfermedad.

### 5.2.1 Fisiopatología

Las lesiones oculares van a estar ocasionadas por dos fenómenos principales (isquemia y dificultad en la eliminación de los hematíes) y se agrupan en lesiones proliferativas y no proliferativas:

- **Isquemia:** frente a las lesiones vasculares, el ojo reacciona de dos formas principales:
  - Hemorragias, secundarias a la lesión vascular.
  - Mediante el desarrollo de neovasos, provocados por los mecanismos de angiogénesis ante la isquemia en la periferia de la retina. Estos neovasos a su vez van a ocasionar nuevas hemorragias retinianas, que pueden llevar a hemorragias vítreas, proliferación vitreoretiniana y ceguera.
- **Dificultad de eliminación del ojo de los eritrocitos.** El ojo está continuamente produciendo humor acuoso que es drenado a través de la malla trabecular. Si por cualquier causa (un traumatismo, cirugía de la retina) se produce un sangrado en la cámara anterior del ojo (**hipema**), los eritrocitos falciformes, poco flexibles, tienen una gran resistencia a pasar por la malla trabecular, taponándola. La producción del humor acuoso continúa; se va a producir un aumento de la presión intraocular, que puede llevar a una isquemia del nervio óptico o falta de perfusión de la arteria central de la retina, con la consiguiente ceguera.

### 5.2.2 Clínica de las lesiones no proliferativas: generalmente no causan problemas visuales ni requieren tratamiento.

- **Lesiones vasculares conjuntivales:** las lesiones oclusivas vasculares se aprecian en la conjuntiva en forma de fragmentos vasculares aislados clásicamente llamados “en forma de coma”. Son más frecuentes en la conjuntiva bulbar inferior. Se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y desaparecen con la vaso dilatación, calor (al explorar con una linterna), tras una transfusión o al inhalar oxígeno. No provocan molestias al paciente.
- **Atrofia de iris:** por procesos de isquemia sectoriales
- **Hemorragias retinianas color salmón:** son lesiones bien definidas, de hasta 2mm, en periferia media. Se cree que se deben a rotura de las paredes vasculares de los vasos retinianos, tras episodios repetidos de isquemia.
- **Manchas iridescentes:** tras la resolución de las hemorragias color salmón, la retina puede parecer totalmente normal. Otras veces quedan como secuelas unos hoyuelos, ocupados por gránulos refringentes amarillentos, que corresponden a macrófagos cargados de hemosiderina. Están presentes entre el 13-33% de los pacientes.
- **Manchas solares negras en retina:** son manchas negras en la retina, de 0,5-2mm. Representan la hiperplasia del epitelio pigmentario de la retina en respuesta a fenómenos hemorrágicos previos. Las presentan del 20-40% de los pacientes.
- **Estrías angioides:** son estrías pigmentadas en el polo posterior, causadas por anomalías de la membrana de Bruch. Generalmente no ocasionan problemas, pero puede producirse neovascularización subretiniana, sangrado macular y con ello pérdida de visión.
- **Alteración en la visión de los colores:** algunos pacientes presentan una alteración de la visión del eje azul- amarillo, con poca significación clínica.
- **Signo de depresión macular:** la oclusión arteriolar de la mácula puede producir un adelgazamiento de la retina interna, provocando una depresión o concavidad de la mácula, conocida como signo de depresión macular. Puede acompañarse o no de pérdida de agudeza visual.
- **Cambios vasculares en la cabeza del nervio óptico:** no provocan alteraciones visuales.

- **Retinopatía no proliferativa:** se produce principalmente en la retina periférica. Presentes en el 32-47% de los casos. Se produce una interrupción brusca de la circulación vascular y se forman arcadas vasculares anómalas en forma de rizos o abanicos. A diferencia de la retinopatía proliferante estos vasos no presentan hiperfluorescencia durante la angiografía fluoresceínica. Se ven también vasos retinianos obstruidos como "hilos de plata".

### 5.2.3 Clínica de la Retinopatía proliferativa

La oclusión retiniana arteriolar periférica es el evento inicial en la génesis de la retinopatía proliferativa, y es más frecuente en el genotipo SC. La isquemia estimula la producción de factores de crecimiento vascular, que llevan a la aparición de vasos anómalos (neovasos), que sangran con facilidad dentro de la cavidad vítrea. El sangrado predispone a la proliferación fibrovascular > tracción vítrea > desprendimiento de retina > pérdida visual.

Clásicamente se distinguen 5 etapas (Clasificación de Goldberg):

- Etapa I: Oclusión vascular periférica.
- Etapa II: Remodelación vascular con anastomosis arterio-venosas.
- Etapa III: Neovascularización periférica.
- Etapa IV: Hemorragia vítrea.
- Etapa V: Desprendimiento de retina.

### 5.2.4 Tratamiento

#### Preventivo de las lesiones proliferativas:

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

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

Generalmente se intentan tratar las lesiones durante el estadio III, antes de que se produzcan las hemorragias vítreas y desprendimientos de retina. Hasta un 60% de las anastomosis arterio venosas periféricas pueden regresar espontáneamente, por lo que es difícil dar una pauta homogénea de tratamiento.

Generalmente se tratan los casos bilaterales, las hemorragias espontáneas, cuando el otro ojo ha perdido la visión, o ante avance rápido de la retinopatía proliferativa. Cada caso debe ser valorado individualmente.

**Tratamiento de las complicaciones vítreo retinianas:** las hemorragias vítreas persistentes y la proliferación vítreo retiniana con desprendimiento de retina, requieren la realización de técnicas de vitrectomía y cirugía retiniana escleral.

**Tratamiento del hipema:** la presencia de sangre en cámara anterior de un paciente con ECF (y también en los portadores) es una urgencia médica que debe ser valorada por un oftalmólogo. Su tratamiento es farmacológico con medicamentos hipotensores y la evacuación quirúrgica de la sangre de cámara anterior mediante paracentesis y lavado.

### 5.2.5 Resumen

- Todo paciente con ECF debe revisar sus ojos a partir de los 8 años, y anualmente al llegar a la adolescencia.
- Las lesiones no proliferativas, presentes en la mayoría de los casos no requieren tratamiento.
- La retinopatía proliferativa se trata preventivamente mediante láser-crioterapia, aunque cada caso debe ser individualizado.
- Las complicaciones como hemorragias y desprendimientos de retina requieren cirugía vítreo retiniana.
- Ante un traumatismo ocular debe descartarse un hipema, que puede ser una complicación muy grave y requiere la valoración urgente por un oftalmólogo, y también es una urgencia en portadores de rasgo falciforme.

## 5.3 COMPLICACIONES CRÓNICAS BILIARES Y HEPÁTICAS<sup>8</sup>

### 5.3.1. Colelitiasis

La litiasis y el barro biliar son complicaciones frecuentes que tienen una prevalencia en los casos de Hb SS y S $\beta$ <sup>0</sup> de un 15 % en menores de 10 años, de un 30 % en adolescentes y de hasta en el 75% de los pacientes mayores de 30 años. Se han descrito en niños de solo 3 años. Es menos frecuente en los casos de Hb SC (40%) y de S $\beta$ <sup>+</sup> (20%).

Pueden ser totalmente asintomáticos durante muchos años, o bien, causar síntomas crónicos de plenitud después de comidas, náusea, vómitos, y molestias abdominales en cuadrante derecho superior, o bien debutar como una colecistitis, un cólico biliar con colestasis por obstrucción de la vía biliar, o una pancreatitis aguda.

Se debe realizar una ecografía abdominal para su diagnóstico si hay sospecha clínica o valorar cada dos años en pacientes asintomáticos para su despistaje.

### Tratamiento

- La colecistectomía en pacientes asintomáticos es una opción controvertida por el incremento de la morbilidad postoperatoria (síndrome agudo torácico en el 5% y crisis dolorosas en el 10%). Algunos autores lo recomiendan desde que se diagnostica por la disminución del riesgo de desarrollar alguna de las complicaciones de la misma, y por la dificultad que con frecuencia se plantea en el diagnóstico diferencial del dolor abdominal de los niños con ECF.
- Se ha observado una frecuencia similar de complicaciones con regímenes de exanguinotransfusión preoperatorios para disminuir la HbS <30% que con transfusión simple preoperatorio para aumentar el nivel de hemoglobina a >10 g/dL.
- Tampoco se han encontrado diferencia en la frecuencia de complicaciones entre la colecistectomía por laparotomía que por laparoscopia; sin embargo esta última es preferible por presentar una estancia en el hospital más corta.

### 5.3.4 Hepatitis crónica

La frecuencia de hepatitis B y C en los pacientes con ECF se correlaciona con la incidencia de la hepatitis por estos virus en su comunidad, aunque el riesgo es mayor probablemente por la frecuencia de transfusiones.

La historia natural y el grado de evolución a cirrosis de las hepatitis crónicas no han sido bien establecidos en estos pacientes, aunque no parece que difieran de lo observado en la población general.

## Tratamiento

Las indicaciones de tratamiento retroviral serían:

- En la hepatitis B la persistencia de la positividad del Ag HBs más de 6 meses, ADN positivo del VHB, elevación persistente de ALT y evidencia en la biopsia hepática de hepatitis crónica.
- En la hepatitis C la elevación persistente de la ALT, PCR positiva para el ARN del VHC y evidencia en la biopsia hepática de hepatitis crónica.

### 5.3.4 Otras hepatopatías crónicas:

- **Sobrecarga hepática de hierro:** ver apéndice 6.2.6.
- **Colestasis crónica:** algunos pacientes con cuadros agudos de colestasis pueden desarrollar cronicidad, con recurrencia o persistencia de hiperbilirrubinemia grave, asociada o no a insuficiencia hepática. Es importante descartar otras causas de hepatopatía (como hepatitis autoinmune que podría mejorar con corticoides, déficit de zinc que favorece la hiperamonemia, etc.). En casos graves con afectación de función hepática se puede realizar exanguinotransfusiones para mantener HbS < 25-30%, reconstituyendo el concentrado de hematíes con plasma fresco congelado para mejorar la coagulopatía y disminuir los niveles de bilirrubina de forma concomitante.

## 5.4. COMPLICACIONES CRÓNICAS OSTEOARTICULARES. ÚLCERAS EN PIERNAS<sup>8,32</sup>.

Los huesos y las articulaciones constituyen la localización más frecuente de las crisis vasooclusivas agudas, por lo que las complicaciones osteoarticulares crónicas son habituales en la práctica clínica diaria y pueden determinar una morbilidad grave. Las podemos sistematizar en tres grandes grupos según su mecanismo patogénico:

### 5.4.1 Hiperplasia de médula ósea

La proliferación y expansión eritroide por la hemólisis crónica pueden determinar una alteración y distorsión del crecimiento óseo con deformidades, como cráneo en torre, aumento del relieve de la frente, superposición del maxilar superior con protrusión de incisivos y alteraciones funcionales en la mordida. A nivel de los huesos largos la expansión de la médula ósea puede originar una importante osteoporosis con fracturas patológicas y de forma similar en la columna vertebral. También se han descrito casos de protrusión acetabular en la cadera que se atribuye a la osteopenia asociada con la hiperplasia de médula ósea a dicho nivel.

## Tratamiento

Las deformidades no suelen ser tan manifiestas como en la talasemia por lo que no es necesario instaurar un régimen hipertransfusional para prevenirlas. La osteoporosis se suele establecer en la edad adulta y es probable que el tratamiento con bifosfonatos, calcio y vitamina D prevenga o disminuya el grado, así como el riesgo de fracturas patológicas.

### 5.4.2 Eventos vasooclusivos

Los infartos agudos metafisarios, diafisarios y dactilitis se trataron en el apartado 4.1). En los infartos de huesos largos las secuelas a largo plazo suelen ser mínimas.

La **osteonecrosis** o necrosis avascular de la cabeza del fémur y del húmero se produce en el 10% y 5% de las ECF respectivamente. Aunque puede aparecer a cualquier

edad, su prevalencia aumenta con los años con un pico de incidencia entre los 25 y 35. Se puede dar en cualquier genotipo aunque es más frecuente en la HbSS con alfa talasemia asociada, seguida de la HbSS sin alfa talasemia y de la HbS $\beta$  y la HbSC. En estos últimos casos suele aparecer en edades más tardías.

Clínicamente la necrosis de la cabeza femoral se caracteriza por dolor en la ingle y en la nalga con impotencia funcional. Aproximadamente la mitad de los pacientes que se diagnostican por pruebas de imágenes son asintomáticos. Sin embargo, con los años, el 80% de los pacientes van a presentar dolor con daños permanentes como limitación de la movilidad de la articulación, deambulación anormal y dismetría en la longitud de las piernas. En más del 50% de los casos va a existir una afectación de ambas caderas.

La necrosis avascular de la cabeza del húmero suele estar asociada a la necrosis avascular del fémur; sin embargo dado que la fuerza que tiene que soportar es mucho menor la morbilidad también es menor.

### Diagnóstico

En estadios iniciales la radiografía simple de cadera suele ser normal, siendo necesaria la realización de una RM que constituye el método diagnóstico más sensible. En los casos evolucionados los cambios son evidentes en la radiología convencional (aplanamiento de la cabeza femoral, colapso y cambios de generativos).

### Tratamiento de la osteonecrosis

- En menores de 12 años el tratamiento conservador con analgesia, anti-inflamatorios no esteroideos, descarga de peso de la articulación y reposo suele conseguir la curación o preservar la articulación, aunque con frecuencia con la presencia de deformidades por la remodelación del hueso.
- En la adolescencia tardía y la edad adulta las medidas conservadoras no suelen ser eficaces y la progresión hacia el colapso y la artritis degenerativa constituye la evolución natural de la enfermedad. En los casos todavía no muy evolucionados la osteotomía y descompresión de la cabeza puede retardar dicha evolución. En los casos muy sintomáticos con colapso y cambios degenerativos es necesaria la artroplastia. Esta intervención se asocia con relativa frecuencia a complicaciones infecciosas y a fallos en la implantación de la prótesis con un alto porcentaje de reintervención.

#### 5.4.3. Úlceras en piernas <sup>8,85</sup>.

Entre el 10 y el 20% de los pacientes con ECF desarrollan úlceras en las piernas. Suelen aparecer entre los 10 y 50 años y son más frecuentes en hombres que en mujeres. Son poco frecuentes en los individuos con HbSC y HbS $\beta$ . Suelen comenzar como pequeñas úlceras sobreelevadas y dolorosas de localización en el tercio inferior de la pierna, por encima del tobillo alrededor del maleolo medial o lateral. Ocasionalmente, se observan úlceras en el área pretibial o el dorso del pie. Pueden ser únicos o múltiples y con frecuencia van acompañadas de celulitis reactiva y adenitis regionales (inguinales). Algunas mejoran rápidamente y otras persisten durante años con frecuentes recaídas. Los traumatismos, las infecciones graves, la anemia, las temperaturas más cálidas y los niveles bajos de HbF predisponen a la formación de las úlceras.

### Diagnóstico

- Realizar un examen físico general para descartar otras causas de úlceras de las piernas, como insuficiencia vascular (varices, arterioesclerosis), diabetes mellitus y enfermedades del colágeno.
- Descartar osteomielitis del hueso subyacente.
- Valorar que pueda ser efecto secundario de la hidroxiurea.

### Tratamiento de las úlceras

Son muy difíciles de tratar, habiéndose descrito muchas modalidades de tratamiento aunque ninguna de ellas ha demostrado de forma constante resultados beneficiosos.

- La colaboración del paciente es esencial de forma que debe evitar traumatismos, realizar una meticulosa limpieza y buen cuidado de las abrasiones menores y prevenir la congestión venosa para evitar una mayor expansión (calzado adecuado, medias de compresión, reposo y elevación de la pierna).
- Desbridamiento del tejido necrótico de la base de las úlceras con vendajes húmedos-secos aplicados 2-3 veces al día o de forma quirúrgica.
- Debido a que con frecuencia se colonizan por gérmenes patógenos es necesario la utilización de antisépticos tópicos, sin usar antibióticos locales para evitar el sobrecrecimiento de gérmenes resistentes. Si se demuestra o sospecha infección es preferible el uso sistémico de antibióticos.
- Otras medidas propuestas: aplicación local de plaquetas, factores de crecimiento hemopoyético (GM-CSF), vendajes oclusivos de óxido de zinc y matrices polipeptídicas (arginina-glicina-ácido aspártico), así como la oxigenación local con lavado de la zona con oxígeno.
- En los casos rebeldes se ha propuesto el aumento de la hemoglobina total con transfusiones de sangre (con el objetivo de alcanzar niveles de 10 gr/dL) o con exanguinotransfusión (con el objetivo de disminuir los niveles de HbS por debajo del 30%), mejorar el flujo de sangre con la pentoxifilina, prevenir las trombosis locales con antitrombina III, y la prevención de la polimerización de la HbS mediante el aumento de la HbF con hidroxiurea, eritropoyetina (r-HuEPO), o butirato de arginina.

## 5.5. CRECIMIENTO, PUBERTAD

Los pacientes con ECF tienen un retraso del crecimiento y de la maduración sexual, aunque habitualmente ambos se normalizan. Son muchos los factores implicados, pero algunos de ellos son evitables<sup>86</sup>.

**Estado nutricional:** todo paciente diagnosticado, y más en época prepuberal, debe tener una valoración nutricional. Se ha comprobado que una ingesta energética pobre influye en el crecimiento de estos niños<sup>87</sup>. Además tienen una composición corporal que indica un déficit de depósito de grasa (energía) y una escasa masa libre de grasa (escasez de proteínas)<sup>88</sup>. Algunos estudios sugieren que una suplementación de zinc en la dieta de estos niños en época prepuberal puede ser beneficioso para un crecimiento adecuado y una buena ganancia ponderal<sup>89</sup>.

**Crecimiento:** Se han demostrado anomalías en hormona de crecimiento, factor-I de crecimiento insulina-like (IGF-I) y la proteína transportadora de IGF (IGFBP-3)<sup>90</sup>. El tratamiento con hidroxiurea no ha demostrado efectos perjudiciales en el crecimiento ni en la ganancia de peso, e incluso mejora la curva<sup>91</sup>.

**Maduración ósea:** tienen un retraso en la maduración ósea y aumento del turnover óseo.

**Pubertad:** existe un retraso en la maduración puberal asociado a factores anteriormente mencionados. En los varones se retrasa el aumento del tamaño testicular y en las niñas aparece retraso en la menarquia y hay escaso desarrollo mamario<sup>92</sup>.

Hay que recordar que después del trasplante de progenitores hematopoyéticos estos pacientes siguen presentando graves alteraciones endocrinas que hay que vigilar<sup>93</sup>.

#### **Pruebas complementarias ante un retraso del crecimiento/puberal**

- Valoración nutricional
- Cariotipo en niñas
- Hormonas tiroideas
- Anticuerpos celiaca
- Valoración eje IGF-I. Puede tratarse con hormona de crecimiento si precisa<sup>94</sup>, considerando un régimen hipertransfusional si el retraso es muy marcado, con su correspondiente quelante<sup>95</sup>.
- Densitometría y metabolismo del calcio. Si se demuestra osteopenia, valorar tratamiento con calcio, vitamina D y bifosfonatos<sup>96</sup>.
- Estudio hormonal si retraso puberal y tratamiento sustitutivo si precisa porque se prolongue demasiado<sup>97</sup>.

## **5.6 COMPLICACIONES CRÓNICAS CARDIOVASCULARES**

Es poco habitual que el examen cardiológico de un paciente con ECF sea normal<sup>8,98</sup>. Se pueden encontrar las siguientes manifestaciones:

**Cardiomegalia:** fundamentalmente a expensas del ventrículo izquierdo, es el hallazgo más frecuente, reflejo del aumento de gasto cardiaco producido por la anemia crónica. Hay aumento de tamaño de cavidades izquierdas y de ventrículo derecho, aumento de grosor de tabique interventricular y contractilidad normal. Hasta un 10% de los pacientes pueden presentar derrame pericárdico<sup>99</sup>. El típico examen cardiológico de estos pacientes demuestra cardiomegalia, latido hiperquinético y soplo sistólico II-III/IV ampliamente irradiado. Los adultos además muestran disfunción del ventrículo izquierdo con disminución de la fracción de eyección, incluso en aquellos casos sin clínica de hipertensión pulmonar.

**Insuficiencia cardiaca:** es habitualmente debido a sobrecarga de volumen. Sin embargo, la congestión pulmonar durante la hidratación subsecuente a una crisis dolorosa es muy rara en niños. Con el envejecimiento esta complicación no es tan extraña. En cualquier caso, deben vigilarse todos los pacientes en la rehidratación tras una crisis dolorosa. En caso de aparecer clínica respiratoria realizar una radiografía de tórax, y si es compatible con insuficiencia cardiaca, descartar otras complicaciones como el síndrome torácico agudo antes de considerar una posible insuficiencia cardiaca congestiva.

**Cardiopatía isquémica:** es muy poco frecuente. En niños se han descrito casos excepcionales de infarto de miocardio y de disfunción ventricular<sup>100</sup>. Sin embargo sí se han comunicado anomalías en la fracción de eyección y en el llenado ventricular durante el ejercicio<sup>101</sup> y también infarto de miocardio durante las crisis dolorosas secundarias a infarto medular como consecuencia de embolismo graso<sup>102</sup>.

**Tensión arterial:** los pacientes anémicos tienen una tensión arterial sistólica y diastólica menor de la esperada. Sin embargo, en los pacientes con ECF es más elevada de lo esperado para el grado de anemia, lo que ha hecho que se considere que pueden tener una “hipertensión relativa”. Se ha demostrado una mayor incidencia de infarto cerebral y una menor supervivencia cuando la tensión arterial era más elevada<sup>8</sup>. Se ha descrito también

una disfunción diastólica que se cree relacionada con la “hipertensión sistémica relativa”, aunque no se puede descartar que también se relacione con daño miocárdico producido por enfermedad vasooclusiva microvascular o por depósito de hierro<sup>103</sup>. Por estos motivos se aconseja considerar tratamiento antihipertensivo en pacientes con drepanocitosis con tensión arterial límite<sup>8</sup>.

**Otras manifestaciones:** la disfunción ventricular izquierda y la hipertensión pulmonar (ver apartado 5.75) son variables de riesgo independientes y aditivas relacionadas con la mortalidad en estos pacientes<sup>103,104</sup>. Se ha relacionado también con disfunción diastólica la sobrecarga cardiaca de hierro. El fallo renal es un reconocido factor pronóstico en la evolución de la insuficiencia cardiaca. Por último, el uso de narcóticos provoca una prolongación de QT y arritmias de tipo Torsades de pointes. Por otro lado, se ha demostrado disfunción del sistema nervioso autónomo, que se piensa pueda estar relacionada con la muerte súbita en pacientes adultos<sup>8</sup>.

### Recomendaciones<sup>8</sup>

- Aunque la vasooclusión típica de la ECF no se ha relacionado con infarto agudo de miocardio, el dolor torácico debe ser evaluado no solo como relacionado con crisis vasooclusiva, sino que obliga a descartar isquemia miocárdica.
- El tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva es igual al del resto de pacientes. En caso de anemia el paciente puede requerir soporte transfusional como parte del tratamiento del fallo cardiaco. Los pacientes con angina pueden requerir incrementos de hemoglobina que tal vez puedan conseguirse con tratamiento con hidroxiurea.
- El tratamiento de la hipertensión no está aún claramente definido. Como regla general se trataría igual que en pacientes sin ECF y en los mismos niveles, salvo que exista daño orgánico. En ese caso se iniciaría tratamiento en:
  - Nefropatía, enfermedad cardiaca o vasculopatía periférica con tensión arterial superior a 130/85 mmHg o percentiles límite alto para la edad.
  - Proteinuria mayor de 1 g/día (niños > 50 mg/Kg/día) con tensión arterial 120/75 mmHg (niños > P<sub>90</sub> de TA). Especialmente indicados los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs), vigilando la aparición de hiperpotasemia.
- El uso de diuréticos no está contraindicado pero sí limitado, y existen dudas de su capacidad de inducir crisis vasooclusivas por su capacidad de hemoconcentración.

## 5.7. COMPLICACIONES CRÓNICAS PULMONARES

Durante mucho tiempo se ha considerado que la enfermedad pulmonar crónica estaba relacionada con la frecuencia de episodios recurrentes de síndrome torácico agudo (STA), y ello predisponía a una afectación progresiva de la función pulmonar, hipertensión pulmonar, *cor pulmonale* y muerte precoz<sup>105</sup>. Se estableció un estadiaje para la enfermedad crónica (ver tabla 5). Más recientemente se ha visto que la hipertensión pulmonar está en relación directa con el grado de hemólisis y la disminución concomitante del óxido nítrico (NO), aparece en un tercio de pacientes adultos y predispone a la mortalidad precoz<sup>106</sup>. La hemólisis disminuye el NO por varios mecanismos: inactivación del NO por la hemoglobina libre en plasma y por compuestos de oxígeno reactivos, y disminución de su síntesis, al aumentar el catabolismo de la arginina por la arginasa. La disminución de NO produce una disfunción endotelial que puede predecirse por la LDH, y parece que es el

mecanismo de producción a su vez de otras complicaciones (úlceras en piernas, priapismo, ACVA isquémico), algunas también presentes en otras anemias hemolíticas, en contraposición con las complicaciones derivadas de la viscosidad/vaso-oclusión (como las crisis de dolor, el STA y la osteonecrosis)<sup>107</sup>.

En los niños, la frecuencia de hipertensión pulmonar parece que es similar a la del adulto, se asocia igualmente al grado de hemólisis<sup>30</sup>, aunque también a otros cuadros como sepsis, vasculopatía cerebral, asma, episodios de STA y el síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS)<sup>108,109</sup>. Se piensa que el tratamiento precoz en el niño podría evitar la enfermedad desarrollada e irreversible del adulto, aunque no se ha demostrado aún<sup>92</sup>. Por ello, y dado que los primeros estadios de la enfermedad son asintomáticos, se recomienda realizar un cribado de la función pulmonar en todos los pacientes, y evitar y tratar activamente los cuadros de hipoxia crónica (asma, hipoxemia nocturna, etc). Un porcentaje variable del 10-40% tienen asma y/o hiperreactividad bronquial que podría contribuir a la aparición de STAs recurrentes. Además la hipoxemia nocturna aumenta el riesgo de afectación cerebral vascular<sup>29</sup>.

### 5.7.1 Clínica.

- Asintomáticos la mayoría.
- Indagar si procesos de broncoespasmo, atopia o problemas de ronquera o sueño nocturnos. Revisar tamaño de amígdalas y adenoides.
- Descartar asma o hipertensión pulmonar si dolor torácico, disnea de esfuerzo, o hipoxemia crónica (saturaciones bajas con pulsioximetría).

### 5.7.2 Pruebas complementarias.

- Estudio de función pulmonar (espirometría basal +/- esfuerzo o respuesta a broncodilatador) anual o después de la introducción de algún tratamiento a partir de los 6 años en todos los niños:
  - con disnea de esfuerzo
  - dolor torácico
  - antecedentes de broncoespasmo
  - antecedentes de STA
  - SAHOS
  - hipoxemia basal (bajas saturaciones de O<sub>2</sub> por pulsioximetría).
  - En casos más evolucionados, estudio de volúmenes pulmonares mediante pletismografía y análisis de la capacidad de difusión alveolocapilar.
- Pulsioximetría basal 1 vez/año a partir de los 2 años o más frecuentemente si precisa por afectación pulmonar. La pulsioximetría es inexacta en estos pacientes. Por tanto, si está alterada, habría que intentar confirmarlo con datos de gasometría arterial y cooximetría.
- Registro de pulsioximetría nocturno si:
  - clínica de SAHOS o de hipertrofia adenoidea.
  - Eco-Doppler transcraneal anormal.
- Ecocardiografía bianual a partir de los 8 años o antes en niños sintomáticos para determinación de la velocidad del “jet” de regurgitación tricuspídeo (*tricuspid regurgitant jet velocity-TRV*). Se considera anormal si  $\geq 2,5$  m/seg. El diagnóstico de hipertensión pulmonar debería ser confirmado por cateterización cardíaca derecha<sup>30</sup>.
- TC torácico: valorar en pacientes con hipertensión pulmonar.

### 5.7.3 Tratamiento

- Si confirmación de síndrome de apnea/hipopnea del sueño: valorar amigdalectomía y adenoidectomía (ver sección 6.5).
- Si asma/hiperreactividad bronquial: tratar como en niño sin ECF con montelukast (Singulair<sup>®</sup>), corticoides inhalados o terapia combinada corticoides inhalados+beta-2 agonistas de larga duración, etc).
- Si episodios graves de STA: hidroxiurea (apartado 6.3). Descartar y tratar posible asma o hiperreactividad bronquial concomitante. Si persisten episodios recurrentes, valorar trasplante de progenitores hematopoyéticos si donante (apartado 6.9) o programa transfusional crónico.
- Espirometría incentivada como prevención de las complicaciones pulmonares (apartado 6.7).
- Si hipertensión pulmonar: no hay estudios que hayan valorado la respuesta de ningún tratamiento de la hipertensión pulmonar en niños; pero se recomienda<sup>30,110</sup>:
  - Descartar y tratar patología concomitante:
    - si hipoxemia nocturna: amigdalectomía con adenoidectomía si SAHOS. Valorar CPAP nasal nocturno si persiste.
    - asma o hiperreactividad bronquial.
  - Hidroxiurea<sup>111</sup>
  - Si no respuesta: programa transfusional crónico
  - Si no respuesta: valorar vasodilatadores pulmonares (sildenafil, aunque no hay experiencia en niños), anticoagulación<sup>110,112</sup>.

**Tabla 5: Estadaje de la Enfermedad Pulmonar Crónica Falciforme**

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 progresiva
<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 mm Hg en situación basal	Hipoxia con PO <sub>2</sub> 60 mm Hg 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, FEV <sub>1</sub> e índice FEV <sub>1</sub> /FVC (moderado, 60% % del valor pred normal o <2DS valor normal)	Disminución de FVC TLC, FEV <sub>1</sub> e índice FEV <sub>1</sub> /FVC (severo, 40% % del valor pred normal o <3DS valor normal)	Incapaz de completar el test por el grado de hipoxia
<b>ECG y Ecocordio</b>	Mantiene predominio ventrículo izdo	Hipertrofia biventricular equilibrada	Hipertrofia ventricular dcha y aumento aurícula dcha. Cardiomegalia progresiva	Hipertrofia severa ventrículo y aurícula dcha. Onda T isquémica en V1, 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.<sup>105</sup>

## 6. APÉNDICES

### 6.1 TRATAMIENTO DE BASE CONVENCIONAL

- **Ácido Fólico:** (Acfol® comp 5 mgr) 1 comp/diario, 1 mes cada 3 meses de forma OPCIONAL, o simplemente recomendar una dieta variada rica en verdura y fruta fresca<sup>113</sup>.
- **Penicilina:** (Penilevel®, sobres 250 mgs, 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 indefinidamente y en aquellos con infecciones recurrentes por neumococo. Dosis: <3 años 125 mg/12h; en >3 años, si <25 Kg 250 mgs/12h; > 25 Kg 400 mgs/12h<sup>114</sup>.  
En el caso de procedimiento invasivo como extracciones dentarias se recomienda realizar una suplementación profiláctica con amoxicilina 50 mg/kg/día el día del procedimiento<sup>115</sup>.

### 6.2 TRANSFUSIÓN SIMPLE. EXANGUINOTRANSFUSIÓN. SOBRECARGA FÉRRICA

Las indicaciones de transfusión no están ligadas sólo a corregir el grado de anemia, sino también a tratar o prevenir complicaciones agudas o crónicas de la enfermedad, disminuyendo el porcentaje de hematíes con HbS (hematíes-S= HbS en pacientes homocigotos o con Hb S $\beta^0$ , salvo en aquellos con niveles altos de HbF).

Las transfusiones aumentan de forma exponencial la viscosidad sanguínea acentuando el riesgo de vasooclusión. Por tanto, no se debe sobrepasar el límite de 10 g/dL de Hb (o Htc 30%) a menos que haya un porcentaje <50% de hematíes-S. En cualquier caso no se debe sobrepasar los límites de Hb 11,5-12 g/dL o Htc 35%<sup>75,116,117</sup>.

La anemia crónica es muy bien tolerada y existe una desviación hacia la derecha de la curva de Hb (por lo que se facilita la liberación de O<sub>2</sub> a los tejidos). Por tanto, no hay indicación clara de transfusión en pacientes con Hb>5-5,5 g/dL, a no ser que exista compromiso orgánico, especialmente en adultos, o en presencia de estenosis de arterias cerebrales.

Existe un riesgo mayor de aloinmunización debido en gran parte a la disparidad racial de grupos eritrocitarios entre el donante y el receptor, por lo que hay que limitar el número de transfusiones y seleccionar unidades más compatibles<sup>117</sup>.

#### 6.2.1 Requisitos específicos.

- Realizar fenotipo eritrocitario amplio antes de la primera transfusión junto con la determinación del grupo sanguíneo.
- Seleccionar unidades que sean compatibles para los grupos ABO, Rh (D, C, c, E, e) y Kell. La selección de estas unidades disminuye el riesgo de aloinmunización de un 30% a menos del 10%.
- La sangre administrada debe ser negativa para HbS y desleucotizada (esto último ya se realiza en todas las unidades de concentrado de hematíes [CH] recogidas en nuestro país). Administrar con filtro estándar de transfusión. Debe ser irradiada si se trasfunde de familiar o en el seno del trasplante de progenitores hematopoyéticos o en los neonatos de menos de 1500 g.

### 6.2.2 Transfusión simple.

#### Indicaciones:

- Anemias sintomáticas secundarias a la pérdida de sangre
- Crisis aplásica
- Secuestro esplénico
- Secuestro hepático (con signos de colapso circulatorio)
- Anemia sintomática por acentuación de la hemólisis (reacción hemolítica post-transfusional retardada, anemia hemolítica autoinmune, crisis vasooclusiva, infección aguda). En casos de reacción hemolítica post-transfusional retardada, se recomienda precaución, porque en algunos casos podemos estar frente a un síndrome hiperhemolítico (ver sección 4.7).
- Como preparación a cirugías de riesgo leve-moderado. Probablemente no sea necesario para cirugías menores.
- Casos leves-moderados de síndrome torácico agudo (STA)
- Embarazos con exacerbación de la anemia, especialmente si es sintomática

**Dosis:** CH a trasfudir (en ml)= (Hb diana-Hb inicial) x Kg x 3

Esta fórmula se saca de la simplificación de la siguiente, donde la Hb del CH es alrededor de 25 g/dL y el volumen circulatorio es de 75 x Kg de peso.

$$\text{CH a trasfudir (en ml)} = \text{Volumen circulatorio} \times \frac{(\text{Hb diana} - \text{Hb inicial})}{\text{Hb del concentrado}}$$

Sin embargo, hay que tener en cuenta que estos pacientes tienen un volumen sanguíneo algo mayor de lo normal por la hiperplasia medular secundaria al estímulo hematopoyético por lo que se necesita mayor volumen de CH para producir el mismo incremento de Hb (Volumen circulatorio en menores de 20 Kg es 85 ml/Kg)

### 6.2.3 Transfusión crónica simple (régimen hipertransfusional)<sup>117,118</sup>.

**Objetivo:** administrar suficiente cantidad de CH cada 3-4 semanas para mantener los hematíes-S (= HbS en homocigotos o con Hb S $\beta^0$ )  $\leq$ 30%.

Antes de iniciar el programa transfusional sería recomendable realizar una exanguinotransfusión parcial para alcanzar una concentración de hematíes-S  $\leq$ 30% sin aumentar mucho el hematocrito y posteriormente continuar con transfusión crónica simple o exanguinotransfusión parcial. Este último procedimiento evita la sobrecarga de hierro, permite un mejor control de los objetivos finales (nivel de Hb y % de hematíes-S) pero necesita generalmente una vía central (que se trombosa con más facilidad en estos pacientes), precisa mayor cantidad de sangre, mayor exposición a donantes, es más laboriosa y más cara.

#### Indicaciones:

- Prevención de ACVA isquémico (primaria o secundaria)
- Embarazos de alto riesgo
- Secuestro esplénico recurrente
- STA recurrente, que no haya mejorado con hidroxurea<sup>(\*,\*\*)</sup>
- Úlceras maleolares crónicas de evolución tórpida<sup>(\*,\*\*)</sup>
- Priapismo recurrente<sup>(\*)</sup>

- Enfermedad cardiopulmonar avanzada (ICC, HTP)<sup>(\*)</sup>
- Insuficiencia renal progresiva <sup>(\*)</sup>
- Dolor crónico o crisis dolorosas graves recurrentes que afectan significativamente a la calidad de vida y que no mejoran con tratamiento médico (hidroxiurea, analgesia)<sup>(\*,\*\*)</sup>

\*: Papel probable o posible aunque no hay evidencia actual.

\*\*::Puede ser suficiente un periodo de seis meses.

#### 6.2.4 Exanguinotransfusión parcial. Eritrocitaféresis<sup>75,116</sup>.

**Objetivo:** disminuir porcentaje de hemáties-S a menos del 30% aumentando la Hb hasta 10-11 g/dL o hematocrito del 30%.

#### Indicaciones<sup>75,117,118</sup>:

- Urgentes:
  - ACVA isquémico agudo o hemorrágico o ataque isquémico transitorio de varias horas de evolución.<sup>(\*)</sup>
  - Oclusión de la arteria retiniana.
  - Secuestro hepático (en ausencia de colapso circulatorio)<sup>(\*)</sup>.
  - Colestasis intrahepática severa<sup>(\*\*)</sup>.
  - STA moderado a grave o rápidamente progresivo.
  - Fallo multiorgánico
  - Priapismo severo (>12 horas de evolución) que no responde al tratamiento médico y punciones con adrenalina<sup>(\*)</sup>.
- Electivas:
  - Como preparación preoperatorio de cirugía ocular y en algunas intervenciones de cirugía mayor.
  - Es posible que sea recomendable como preparación de amigdalectomía-adenoidectomía si se asocia a síndrome de apnea/hipopnea del sueño<sup>(\*)</sup>
  - Previo a la administración de contraste (angiografía cerebral)
  - En indicación de transfusión crónica, si existe sobrecarga de hierro (como alternativa a la quelación) o al inicio de la misma.

\*:Controvertido. Efecto probable o posible pero no hay evidencia actual

\*\*::En este caso sería preferible realizar una exanguinotransfusión (manual o automatizada) con CH reconstituido con plasma fresco congelado mejor que una eritrocitaféresis, para disminuir de forma concomitante los niveles elevados de bilirrubina que contribuyen a la insuficiencia hepática.

#### Realización:

- Eritrocitaféresis: procedimiento automatizado que permite el recambio aislado de hemáties conservando el plasma del paciente. El propio aparato de aféresis calcula el volumen de CH necesario para alcanzar el objetivo.
- Exanguinotransfusión parcial<sup>116,119</sup>: recambio de sangre del paciente con CH reconstituido con plasma fresco congelado (PFC), suero salino o albúmina humana al 5% (dado que el recambio es sólo parcial, no es imprescindible que los CH sean reconstituidos con PFC; es suficiente que lo sean 1/3 de los mismos). El procedimiento puede realizarse de forma automatizada o manual.
  - Pre-sangría: se recomienda realizarla antes de comenzar el recambio extrayendo una fracción del volumen del paciente y reemplazándolo con suero salino o albúmina, lo que acorta el tiempo del procedimiento y ahorra volumen a trasfudir. En adultos se ha recomendado extraer hasta el 15% de la volemia (en

niños hasta un 10%). El hematocrito después del presangrado puede calcularse con la fórmula siguiente:

$$Htc_{ini} \times \left[ 1 - \frac{\text{Sangre extraída (ml)}}{\text{Kg de peso} \times 80} \right]$$

- Cálculo del volumen a transfundir: de forma práctica, en pacientes no transfundidos (100% de hematíes-S) puede calcularse el volumen de recambio según los datos de la tabla 6.

**Tabla 6: Volumen sanguíneo necesario de intercambio según el hematocrito inicial para alcanzar hematíes-S=30% (en pacientes con hematíes-S del 100%)**

Sangre total (ST) o reconstituida (SR)			Procedimiento mixto		
Htc <sub>ini</sub> (%)	ST/SR (ml/Kg)	Htc <sub>fin</sub> (%)	CH (ml/Kg)	ST/SR (ml/Kg)	Htc <sub>fin</sub> (%)
11	40	22,3	22	0	27,8
12	42	23,5	24	0	29,6
13	45	24,6	23	5	30,6
14	48	25,7	22	10	31,2
15	50	26,7	21	15	31,7
16	53	27,6	20	20	32,3
17	55	28,5	18	25	32,7
18	57	29,3	17	30	33,1
19	60	30,0	16	35	33,5
20	62	30,8	15	40	33,9
21	64	31,5	13	44	34,2
22	66	32,1	12	48	34,5
23	68	32,7	10	53	34,8
24	70	33,3	9	57	35,1
25	72	33,9	8	61	35,3
26	74	34,4	6	65	35,6
27	76	35,0	5	69	35,8
28	77	35,4	4	71	36,2
29	79	35,9	5	73	36,7
30	81	36,4	5	74	37,2
31	83	36,8	5	75	37,7
32	84	37,2	6	77	38,2
33	86	37,6	6	78	38,6
34	87	38,0	6	79	39,0
35	89	38,4	6	80	39,5
36	91	38,7	7	81	39,9
37	92	39,1	7	82	40,2
38	93	39,4	8	83	40,6
39	95	39,7	8	84	41,0
40	96	40,0	8	85	41,4

Htc<sub>ini</sub>: Hematocrito inicial (calculado tras la pre-sangría). Htc<sub>fin</sub>: Hematocrito final. CH: concentrado de hematíes. (Obtenido de Piomelli et al.<sup>116</sup>)

En pacientes con >50 Kg, y hematocrito pre-procedimiento de un 25%, un método sencillo podría ser el siguiente<sup>120</sup>:

- Flebotomía de 500 ml de sangre total
- Infusión de 300 ml de suero salino fisiológico
- Infusión de 2 U de CH
- Flebotomía de 500 ml de sangre total

- Infusión de 300 ml de suero salino fisiológico
- Infusión de 2 U de CH
- Determinar el hematocrito y el porcentaje de Hb S post-transfusional.

### 6.2.6 Sobrecarga férrica<sup>121-123</sup>

Debe iniciarse quelación cuando ferritina >1000 ng/ml en al menos 2 determinaciones, en situación basal, o si la cuantificación de hierro en biopsia hepática o por RM hepática es >7 mg/g de peso seco (x 17= 120 µmol/g) (ó >120 cc/Kg de CH). Hay que tener en cuenta que en estos pacientes la ferritina es menos fiable que en otras anemias ya que existe siempre cierto grado de inflamación que puede elevar su nivel como reactante agudo. Además hay que tener en cuenta que el déficit de vitamina C (frecuente en pacientes con sobrecarga férrica, debido a la rápida oxidación de la vitamina C) puede disminuir falsamente su nivel.

#### **Monitorización del tratamiento quelante:**

Antes de iniciar tratamiento quelante:

- Valoración analítica completa, con hemograma, reticulocitos, función hepática y renal, hierro, transferrina, índice de saturación de la transferrina y ferritina.
- Examen audiológico y oftalmológico
- Valorar toxicidad hepática (RM hepática T2\* con cuantificación de Fe). La biopsia hepática se puede reservar para los casos en que se sospeche daño hepático y así valorar el grado de fibrosis.
- Valorar toxicidad cardíaca: Ecocardiografía, RM (T2\*) recomendable si niveles tóxicos de Fe hepático (>15 mg/g de peso ó 255 µmol/g).

Después de instaurado tratamiento quelante:

- Valoración analítica (dependiendo del quelante empleado: ver más adelante). Ferritina/3 meses. Suspender tratamiento quelante si ferritina <500 ng/ml.
- Valoración crecimiento
- Examen audiológico y oftalmológico/12 meses
- RM hepática/12 meses, recomendable
- Valoración cardíaca. Ecocardiografía, RM cardíaca (T2\*) recomendable.

#### **Elección del tratamiento quelante:**

Desferoxamina (DXM) (Desferin<sup>®</sup>): empezar con 25 mg/Kg/dosis en perfusión de 8-12 horas sc nocturna 5 días/semana, aumentando progresivamente hasta 50 mg/Kg/dosis. La irritación de la piel puede evitarse añadiendo 5 mg de hidrocortisona. No emplear en menores de 3 años. En menores de 5 años no emplear dosis >35 mg/Kg/día. Aunque controvertido, se puede añadir vitamina C varias semanas después de iniciado el tratamiento, para aumentar la liberación de hierro que puede ser posteriormente quelado (dosis no superior a 2-3 mg/Kg/día y administrado en la noche de la quelación).

- Toxicidad<sup>124</sup>:
  - Problemas locales por la administración sc
  - Pérdida de capacidad auditiva
  - Trastornos visuales (ceguera nocturna, cataratas,...)
  - Trastornos del crecimiento
  - Reacciones alérgicas
  - Síntomas gastrointestinales
  - Infecciones por *Yersinia Enterocolitica*

- Monitorización (además de las recomendaciones generales, ver monitorización del tratamiento quelante):
  - Enzimas hepáticas/6 meses
  - Si fiebre y sospecha de infección (*Y. Enterocolitica*): coprocultivo, hemocultivo y serología, instaurando tratamiento antibiótico con cefotaxima o ceftriaxona: (ver “Fiebre sin foco”).

Deferasirox (Exjade®)<sup>125</sup>: en niños mayores de 6 años intolerantes o incumplidores del tratamiento anterior. Dosis: 10-30 mg/Kg/día en dosis oral única, comprimidos disueltos en agua o zumo, 30 minutos antes de comer. La dosis inicial recomendada es de 20 mg/Kg/día y será suficiente para el ritmo de transfusión empleado en la mayoría de los pacientes. Si se cambia de desferroxamina a deferasirox pero había buen control, la dosis equivalente es de 1 mg DXM: 2 mg de deferasirox. Podría estar indicado el empleo de vitamina C: 2-3 mg/Kg/día (Redoxón® gotas: 200 mg/mL) sin superar 200 mg/Kg/día salvo que exista déficit<sup>126</sup>. No se ha estudiado la seguridad del empleo concomitante con otro quelante, por lo que en la actualidad no debe realizarse.

- Toxicidad:
  - Aumento de la creatinina
  - Trastornos gastrointestinales
  - Rash cutáneo
  - Elevación de las transaminasas y bilirrubina
  - Sordera/hipoacusia y cataratas.
- Monitorización (además de las recomendaciones generales, ver monitorización del tratamiento quelante):
  - Hemograma: mensual
  - Creatinina: el primer mes o con incrementos de dosis: mínimo cada 15 días; después mensualmente
  - Aclaramiento de creatinina (y/o cistatina plasmática): el primer mes o con incrementos de dosis cada 15 días; después, mensualmente
  - Proteinuria: mensualmente
  - Enzimas hepáticas: mensualmente

Se debe disminuir 10 mg/Kg si se observa un incremento de la creatinina sérica de >33% o disminución del aclaramiento de creatinina <90 ml/min. Si diarrea, valorar si intolerancia a la lactosa. Intentar la administración nocturna, disuelto en agua (en vez de zumo). Si otras alteraciones valorar la gravedad para disminuir la dosis en 10 mg/Kg o suspender y reescalar posteriormente.

Si GPT (ALT) >3 veces los valores basales o si >500 UI/L, interrumpir deferasirox y controlar a la 1-2 semanas: Si GPT <2 x valor basal, reiniciar deferasirox al 50% de dosis inicial. Control /semana durante 1 mes. Si no cambio de GPT, aumento progresivo de dosis hasta dosis inicial. Si continúa el aumento, suspender definitivamente.

Deferiprona (Ferriprox®): 75 mg/Kg/día en 3 dosis VO; valorar en pacientes con toxicidad cardíaca por sobrecarga férrica, como alternativa a dosis altas de desferroxamina iv/24 h<sup>127</sup> y/o que no toleren deferasirox. No emplear en <10 años. Se puede administrar conjuntamente con la desferroxamina, con efecto sinérgico (la administración secuencial tiene teóricamente menos toxicidad, aunque no se ha demostrado). En este contexto, es un tratamiento compasivo en la actualidad.

- Toxicidad:
  - Alteraciones gastrointestinales

- Artralgias/artropatías
- Neutropenia (5%), agranulocitosis (0,5%)
- Alteraciones de transaminasas
- Déficit de zinc
- Monitorización (además de las recomendaciones generales, ver monitorización del tratamiento quelante):
  - Hemograma: 7/14 días
  - Enzimas hepáticas: mensualmente
  - Niveles de zinc: 3 meses

Parece que la quelación tiene diferente selectividad por órganos dependiendo del quelante que se emplee: más eficaz para la quelación del hierro intrahepático la DXM y para la quelación del hierro intracardíaco la deferiprona y el deferasirox<sup>110</sup>.

### 6.3 HIDROXIUREA

La hidroxiurea (HU) es un citostático que ha demostrado beneficios importantes en pacientes en pacientes con HbSS<sup>128-134</sup>. También puede beneficiar a pacientes con HbS-beta talasemia y SC, si bien su uso en esta población está menos estudiado. Su mecanismo de acción es:

- Aumenta la HbF, debido a que promueve una eritropoyesis más inmadura. El aumento de HbF disminuye la polimerización de la HbS.
- Disminuye los neutrófilos y plaquetas circulantes, con reducción de su interacción con el endotelio y la adhesión de los hematíes al mismo.
- Aumenta el óxido nítrico (NO), vasodilatador potente

En distintos estudios realizados en pacientes con anemia falciforme, que tomaban HU, se ha observado<sup>128-133</sup>:

- Respuesta hematológica (aumento de Hb, HbF y VCM, con disminución de reticulocitos).
- Disminución de crisis vasooclusivas, de síndrome torácico agudo, de ingresos y de transfusiones.
- Toxicidad leve
- En un estudio prospectivo (HUSOFT), realizado en niños muy pequeños, con una mediana de 15 meses de edad, sin selección por criterios de gravedad y a dosis de 20 mg/Kg/d, la HU se toleró bien y no alteró el crecimiento. Se obtuvo una respuesta hematológica y en algunos casos retrasó la asplenia funcional<sup>129</sup>.
- Está por demostrar su efecto en prevenir o reducir las complicaciones crónicas en órganos, pero hay datos a favor. En cuanto a los accidentes cerebrovasculares, hay datos de menor incidencia de la esperada en pacientes tratados con HU<sup>129,132</sup>; sin embargo, incluso administrado desde edades muy tempranas, no evita todos los casos.
- En adultos parece reducir la mortalidad<sup>135</sup>.
- La HU se está utilizando en ECF desde hace más de 10 años y no se ha demostrado una mayor incidencia de neoplasias asociadas a este fármaco. Sin embargo, falta seguimiento a largo plazo.
- Debe informarse a la familia y al paciente (ver hoja consentimiento informado) de que la HU:

- No es un tratamiento curativo pero mejora la calidad de vida y probablemente reduzca algunas de las complicaciones a largo plazo.
- Es necesaria la contracepción por parte de hombres y mujeres en edad fértil por ser teratogénico.
- Podría ser cancerígena pero dicho efecto no se ha demostrado hasta la fecha.
- Requiere una monitorización clínica y analítica más frecuente por su posible toxicidad (principalmente mielosupresión).
- Puede producir oligo-azoospermia<sup>136,137</sup>. Está en estudio la posibilidad de que la hidroxiurea pudiera alterar la fertilidad en los pacientes con ECF que toman hidroxiurea por periodos >6 meses. Durante el tratamiento puede haber una oligo-azoospermia que en adultos suele ser reversible al interrumpirlo pero puede ser irreversible en algunos casos. En adultos, algo menos de la mitad de pacientes que recibieron tratamiento con hidroxiurea durante años y después lo retiraron, se ha observado oligospermia y en raros casos azoospermia irreversible. Sin embargo, en una mayoría de los casos analizados, aunque la calidad del semen era peor, se mantuvo la fertilidad y pudieron tener hijos. En niños con tratamiento crónico con hidroxiurea que han llegado a adultos no hay más que un estudio de 4 casos, de los que en 3 se observó azoospermia permanente tras su interrupción. Hasta tener más estudios con población que haya iniciado tratamiento con hidroxiurea en la infancia, se debe informar a la familia de la posibilidad de esterilidad y ofrecer criopreservación de semen en aquellos que por la edad fuera posible.

### 6.3.1 Indicaciones de la HU

- 3 o más ingresos por dolor vaso-oclusivo/año.
- 2 o más ingresos por síndrome torácico agudo (STA) en los 2 últimos años.
- Cualquier combinación de 3 o más episodios de crisis de dolor o STA/año.
- 1 episodio de STA grave, priapismo, necrosis avascular de cabeza femoral o humeral, accidente cerebrovascular (en el caso de que no pueda realizarse transfusión crónica) o de otras complicaciones vaso-oclusivas graves.

Los criterios anteriores son restrictivos. Conforme el uso de HU se ha ido generalizando y ha ido aumentando el seguimiento, los beneficios parecen ser mayores y los temores de la carcinogénesis no se han confirmado a corto ni a medio plazo. Por ello, podría plantearse su uso en pacientes con datos clínicos de mal pronóstico, como son una Hb basal baja (<7 g/dl), leucocitosis basales >20.000/μl o antecedente de dactilitis en el primer año de vida.

#### Criterios de exclusión:

- Embarazo
- No posibilidad de contracepción segura
- No posibilidad de monitorización clínico-analítica

**Dosis:** (Hydrea<sup>®</sup>, cápsulas de 500 mg o fórmula magistral hospitalaria con solución de 40 mg/ml): iniciar a 20 mg/Kg/día oral e incrementar la dosis en 5 mg/Kg/d cada 3 meses hasta conseguir o una HbF >20% o alcanzar la dosis máxima de 30 mg/Kg/d o hasta que haya evidencia de toxicidad.

**Monitorización:** control clínico y analítico (hemograma, reticulocitos, creatinina, bilirrubina y transaminasas, %HbF) cada 2 semanas mientras se esté modificando la

dosis, después cada 2-3 meses. Sospechar que no hay cumplimiento si el VCM no aumenta. Test de embarazo si procede.

**Toxicidad:**

- Neutrófilos <math><1.500/mm^3</math>, plaquetas <math><80.000/mm^3</math>, reticulocitos <math><100.000/mm^3</math>.
- Aumento del 50% o más de la creatinina o aumento de 0,4 mg/dl, o  $> 5 \times$  valor basal de las transaminasas.
- Molestias gastro-intestinales graves, erupción cutánea grave, úlceras maleolares.

Si aparece alguno de estos criterios de toxicidad, se suspende el tratamiento hasta su desaparición o corrección. Después se reanuda la HU, reduciendo la dosis en 5 mg/Kg/d. Si no reaparece la toxicidad después de la 12ª semana con la dosis ya disminuida, puede volver a intentarse aumentar 5 mg/Kg/d cada 8 semanas.






Algunos efectos secundarios tolerables que no obligan a su suspensión pero hacen recomendable una disminución de dosis son náuseas, vómitos, mucositis, diarrea, alopecia, erupción cutánea, detención curva pondo-estatural.

**6.4 TRATAMIENTO DEL DOLOR<sup>8,138</sup>.**

Es importante creer al paciente y no tener miedo a la posibilidad de adicción, muy rara en el contexto pediátrico. Debido a la propia fisiología de la sensibilidad dolorosa hay que tratar de controlar el dolor de forma rápida y eficaz para evitar que se prolongue en el tiempo y que sea más difícil su control. Se debe emplear la analgesia SUFICIENTE PARA QUE CEDA EL DOLOR y pautada regularmente. El dolor agudo puede tener un componente neuropático por isquemia del nervio (característica la hipersensibilidad cutánea durante las crisis agudas vasooclusivas). Se valorará el dolor del siguiente modo:

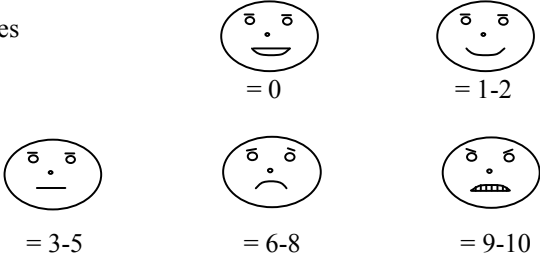
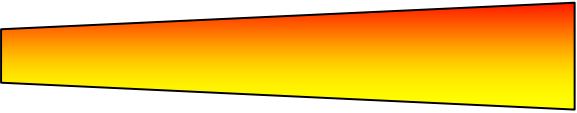
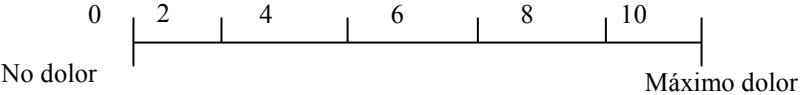
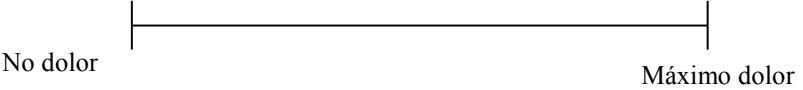
- Anamnesis y exploración para determinar la causa y los posibles factores precipitantes. Valorar historia previa, tipo de dolor (si típico o no) y la respuesta a tratamientos anteriores.
- Titular el dolor para poder valorar de una forma más objetiva la respuesta al tratamiento. En niños menores de 3 años se emplean escalas objetivas fisiológico-conductuales y en los mayores escalas subjetivas, en base a la propia valoración del paciente<sup>8,139</sup> (ver tablas 7 y 8; figura 1).
- Valorar la respuesta al tratamiento y posibles efectos secundarios cada 15-30 minutos para ver si necesita dosis adicionales o medicación adyuvante<sup>8</sup>.

**Tabla 7: Escala fisiológico-conductual de valoración del dolor para niños de 1 mes-3 años de edad**

Parámetro	Valoración	Puntos
<b>TAS basal</b>	↑ < 20%	0
	↑ 20-30%	1
	↑ > 30%	2
<b>Llanto</b>	Ausente	0
	Consolable con palabras-caricias	1
	No consolable	2
<b>Actividad motora espontánea</b>	Dormido – Jugando – Tranquilo	0
	Moderada – Controlable	1
	Intensa – Incontrolable	2
<b>Expresión facial</b>	 	0
	 	1
		2
<b>2-3 años Evaluación verbal</b>	No expresa dolor	0
	Incómodo – Duele sin localizar	1
	Se queja y localiza el dolor	2
<b>&lt; 2 años Lenguaje corporal</b>	Dormido –Postura normal	0
	Hipertonía- Miembros agarrotados	1
	Protege o toca zona dolorosa	2

PUNTUACIÓN: 0 = No dolor. leve. 2-5: moderado. 6-8: Severo. 9-10: Insoportable.  
 (Modificada de Valdivieso<sup>139</sup>)

**Tabla 8: Escalas subjetivas de dolor para niños > 3 años**

Parámetros	Escalas
3-7 años	<p>a) Dibujos faciales</p>  <p>b) Escala de color:</p>  <p>No dolor <span style="float: right;">Máximo dolor</span></p>
> 7 años	<p>a) Numérica:</p>  <p>b) Analógica visual:</p>  <p>c) Verbal: No dolor – Dolor leve – Dolor moderado        Dolor intenso – Dolor insoportable</p>

PUNTUACIÓN: 0 = No dolor; 1-2: Leve; 3-5: Moderado; 6-8: Intenso; 9-10: Insoportable  
 Edad 3-7 años: escalas subjetivas cotejando con conductuales (ver tabla 1).  
 Edad > 7 años: escalas subjetivas  
 (modificada de Valdivieso<sup>139</sup>)

Figura 1: Graduación del dolor. 1) Escala de color. 2) Escala de dibujos faciales de Wong-Baker.



#### 6.4.1 Dolor agudo.

Acompaña a algunas complicaciones agudas, no solo a las crisis vasooclusivas (óseas o abdominales), sino además al priapismo, el secuestro esplénico, el síndrome torácico agudo, la colecistitis, etc) (ver las secciones correspondientes). El tratamiento analgésico (ver en tabla 9 las propiedades y precauciones de cada uno)<sup>8,138-140</sup> será:

##### Dolor leve:

- Paracetamol: 10-15 mg/Kg/4 horas vo, iv ó 15-20 mg/4h vr
- Ibuprofeno (si componente inflamatorio): 5-10 mg/Kg/6-8 horas vo

##### Dolor moderado:

- Codeína: 1 mg/Kg/4-6 horas vo (máximo 60 mg cada 6 horas). Añadir siempre de forma concomitante paracetamol, preferentemente con preparados no combinados para asegurar dosis adecuadas de codeína.
- Metamizol (Dipirona): 20-40 mg/Kg/6-8 horas iv ó 10-20 mg/Kg/4-6 horas VR. Poco efecto anti-inflamatorio pero más espasmolítico.
- Ketorolaco (>6 años, máximo 2-3 días): 1-2 mg/Kg/día vo en 3-4 dosis; iv: 0,5 mg/Kg/dosis/6-8 horas. Perfusión iv: 2 mg/Kg/día

##### Dolor grave: Morfina (cloruro mórfico, 0,1-0,15 mg/Kg/2-4 horas iv, sc).

- Si el dolor cede pero reaparece pronto y hay que administrar dosis cada 2 horas, pasar a perfusión iv. Perfusión iv: calcular la dosis que estaba recibiendo en bolos y administrarla en perfusión continua (generalmente de 0,025-0,1 mg/Kg/hora aunque no hay límite superior si el niño está monitorizado).
- Evitar dar en patología biliar, pancreática, insuficiencia renal, riesgo de liberación de histamina (asma grave). Si inestabilidad hemodinámica, trasladar a Cuidados Intensivos.

- Pautar un laxante
  - Si efectos secundarios (náuseas, vómitos, sedación, prurito) dar antieméticos y antihistamínicos. Si no hay respuesta parar perfusión 30 minutos y valorar retirar o disminuir. Si se emplea el sistema de analgesia controlada por el paciente (*patient controlled analgesia, PCA*) (ver más adelante), disminuir dosis 25%.
  - Se puede añadir ibuprofeno, metamizol o ketorolaco. Mejora la calidad de la analgesia y permite reducir la dosis de opiáceos (aunque no hay evidencia).
  - Evitar el empleo de la meperidina (Dolantina<sup>®</sup>).
  - Si se dispone de bombas de infusión con sistema de PCA podría ser preferible al empleo de la perfusión iv, pues parece ahorrar dosis de opiáceos y podría acortar la duración del ingreso<sup>141</sup> (emplear sólo en >8-10 años). Dosis de PCA iniciales: bolos de 15-30 µg/Kg y si precisa, añadir perfusión continua de 10-20 µg/Kg/hora. Intervalo de bloqueo: 10 minutos. Dosis máxima acumulativa 0,1-0,15 mg/Kg/h<sup>139,141</sup>.
- Técnica: Comenzar con dosis de carga y titulación como en la perfusión continua. Si mal control del dolor, aumentar posteriormente un 25% la dosis de PCA o valorar disminuir el intervalo de cierre a 5 minutos. Repetir secuencia anterior un par de veces más. En última instancia asociar perfusión continua. Explicar el procedimiento y dar instrucciones por escrito. Pedir interconsulta a unidad del dolor si se dispone en el centro.
- Para pacientes con mal acceso venoso, se puede emplear la morfina sc, tanto en bolos, como en infusión continua o con PCA.
  - Medidas adicionales:
    - Fluidoterapia: promover la ingestión de líquidos. Si acceso iv y dolor moderado a grave, poner suero iv con 1-1,25 de las necesidades basales.
    - Espirometría incentivada para evitar colapsos pulmonares que favorezcan la hipoxemia y la falciformación.
    - Oxígeno sólo si hipoxemia. No modifica la evolución del dolor y puede acentuar la anemia al disminuir la eritropoyetina.
    - Monitorizar la saturación de O<sub>2</sub> si se emplean opiáceos para evitar la sobredosificación. Si FR<12 (en <2 años) o <8 (en >2 años): parar infusión, administrar O<sub>2</sub> (4 lpm) y tratar depresión respiratoria.
    - Corticoides: controvertidos. Según la revisión de la Cochrane pueden acortar el periodo de analgesia y el tiempo de hospitalización, sin producir a corto plazo efectos secundarios significativos<sup>142</sup>. Sin embargo, parecen favorecer las recaídas<sup>140</sup>.
    - Transfusiones: sólo si importante reagudización de la anemia (ver 6.2) pues aumentan la viscosidad y pueden empeorar la situación. Si la crisis de dolor se prolonga, o se extiende a varias localizaciones, o las dosis de opiáceos se aumentan progresivamente varios días, valorar exanguinotransfusión.

#### **6.4.2 Dolor crónico.**

Es poco frecuente en niños. Puede darse en pacientes con patología crónica obvia (necrosis avascular, úlceras cutáneas, ver secciones correspondientes) o sin trastornos aparentes (episodio agudo persistente o dolor crónico intratable).

#### **Tratamiento analgésico:**

- No opiáceos para el dolor leve a moderado.
- Si se emplean AINES, administrar protector gástrico.

- Para el dolor grave, administrar opiáceos. Morfina de liberación retardada (MST<sup>®</sup>) por vía oral/12 horas empleando inicialmente además la morfina de acción rápida (comprimidos de Sevredol<sup>®</sup>, solución de Oramorph<sup>®</sup>) como rescate hasta alcanzar la dosis de mantenimiento eficaz con la presentación de liberación retardada<sup>6</sup>. Como orientación se podría comenzar con 0,3-0,6 mg/kg/12 horas vo. Si se pasa de dosis iv a dosis oral, la equivalencia es de 1:3-4 (iv:oral)<sup>143</sup>.
- Medicación adyuvante:
  - Para contrarrestar los efectos secundarios de los opiáceos: laxantes, antihistamínicos, antieméticos (metoclopramida).
  - Para manejar otros síntomas asociados al dolor crónico: sedantes (benzodiacepinas, fenotiacinas), ansiolíticos o antidepressivos, o para dolor neuropático anticonvulsivantes (carbamacepina, gabapentina) o valorar oxycodona en vez de morfina (existen formulaciones de liberación rápida y lenta).
  - Transfusiones: no hay evidencia de su beneficio, pero en casos graves que no respondan de forma adecuada a la medicación se puede intentar incluir al paciente en programa transfusional (6 meses).
  - Manejo multidisciplinar: consultar a Salud Mental, Unidad del Dolor, Trabajador social)

**Tabla 9. Características de los analgésicos.**

ANALGÉSICO	DOSIS MÁX.	Vida ½	COMENTARIOS
<b>No opiáceos:</b> Paracetamol	4 g/día	1-3 h	La sobredosis puede causar daño hepático. No efecto anti-inflamatorio.
<b>AINES:</b> Metamizol (Dipirona)	2 g	2,5-5 h	Hipotensión. Riesgo de agranulocitosis y anafilaxia. Espasmolítico. Pocos efectos gastrointestinales y anti-inflamatorios
Ibuprofeno	800 mg (3,2 g/día)	2 h	Utilizar con precaución si historia de úlcera gastro-duodenal, tendencia hemorrágica e hipersensibilidad a la aspirina, nefrotóxico.
Ketorolaco	40mg/día VO 30 mg IV (90 mg/día)	3-8 h	No emplear más de 2-3 días por riesgo de toxicidad (muy gastroerosivo) ni en <6 años. Ver comentarios del ibuprofeno. Más potente como analgésico, pero menos anti-inflamatorio. Espasmolítico.
<b>Opiáceos:</b> <b>Agonistas débiles:</b> Codeína	60 mg/6h	3 h	Emplear con paracetamol. Estreñimiento.
Tramadol	100 mg	6 h	Efecto adicional antidepressivo (libera 5HT e inhibe recaptación noradrenalina y 5HT). Actúa en dolor neuropático. Menos depresión respiratoria. ↑ transitoriamente TA y FC. ↓ el umbral convulsivo.
<b>Agonistas potentes:</b> Morfina De liberación rápida:		2-3,5 h	Valorar hasta que se consiga el efecto terapéutico.
De liberación retardada:		3-4 h	Empezar con rápida y valorar la dosis que se necesita. Algunos pacientes necesitan la formulación retardada/8h

## 6.5 PREPARACIÓN QUIRÚRGICA<sup>8,144,145</sup>

La anestesia general esta asociada a un alto riesgo de complicaciones post-operatorias, especialmente el síndrome torácico agudo. Por ello, es importante que haya una buena comunicación entre hematólogo, anestesista, cirugía y banco de sangre. Informar al anestesista de que siempre deben consultar a Hematología porque se trata de pacientes con una morbi-mortalidad mayor que la población general por varios motivos: anemia, posible obstrucción microvascular por la falciformación, la presencia de lesiones crónicas en distintos órganos en algunos pacientes el riesgo de hipoxia y complicaciones infecciosas derivadas de su hipoesplenismo. Los principios generales incluyen:

### 1) Valoración preoperatoria.

- Hemograma con reticulocitos y plaquetas
- Valorar función pulmonar, Rx Tórax si no tiene una reciente, saturación de oxígeno o gasometría
- Tener en cuenta que la anestesia regional puede ser menos adecuada que la general porque los bloqueos producen vasodilatación en la región bloqueada y pueden producir vasoconstricción compensatoria en áreas no bloqueadas, con la consiguiente hipoxia y falciformación.
- Programar preferentemente las intervenciones a primera hora y evitar el quirófano ambulatorio (salvo en casos seleccionados de cirugía menor, como extracción dental)

2) **Transfusión preoperatoria:** Transfusión simple, de concentrado de hematíes hasta 10 g/dl de Hb o 30% de hematocrito (no superar esta cifra porque aumenta la viscosidad y el riesgo de fenómenos vasooclusivos). **La cirugía sin transfusión** puede llevarse a cabo en casos seleccionados de anestesia breve (extracción dental, por ejemplo). **No se recomienda la transfusión** en niños con HbSC ó S-beta-talasemia que no tienen historia de síndrome torácico recurrente o evidencia de daño crónico orgánico. No hay demostración de que la exanguinotransfusión ofrezca ventajas sobre la transfusión simple<sup>146</sup>. La primera es recomendable únicamente en determinados casos de cirugía como la cardíaca con circulación extracorpórea, o algunas cirugías oculares (como la retiniana).

### 3) El día anterior a la cirugía:

- Hemograma, reticulocitos y pruebas cruzadas.
- Ingresar la noche antes de la cirugía para hidratación iv (1-1,5 veces las necesidades basales) antes de 12 horas del acto quirúrgico.

### 4) Intraoperatorio

- Mínimo 50% oxígeno con agente anestésico, independientemente de la saturación
- Evitar hipoxia, hipercapnia o hiperventilación y el frío.
- No torniquetes.

### 5) Post-operatorio

- Oxígeno con gafa nasal hasta 18-24 h tras intervención.
- Procurar que la saturación de oxígeno sea >95%. Monitorización al menos 24 h.
- Deambulación y actividad lo más rápido posible.
- No hiperhidratar, pero mantener la hidratación hasta al menos 24 h tras la cirugía.
- Ejercicios respiratorios 10 veces cada 2h, o cada 4h durante la noche (inspirometría incentivada, ver 6.7)
- Diariamente valorar hemograma con reticulocitos

- Control estricto del dolor: si es preciso con morfina<sup>147</sup>, a dosis inicial de 0,5 mg/Kg/día en perfusión continua, con bolos de rescate si son necesarios. El dolor puede favorecer la hipoventilación y precipitar un síndrome torácico agudo.
- En caso de fiebre, ver apartado específico (cubrir neumococo, además de tratar el posible foco).

## 6.6 VACUNAS

Además de las vacunas habituales, los pacientes deben ser vacunados frente al neumococo, *Hemophilus influenzae b*, meningococo C, hepatitis B, hepatitis A, varicela y gripe. Aunque la vacuna de hepatitis A no está incluida en la mayoría de programas de inmunización recomendados para estos pacientes<sup>8,148</sup>, dado que muchos de ellos son inmigrantes que viajarán alguna vez a sus países de origen, al contacto con personas de ese entorno y a la posibilidad de hepatopatía (drepanocítica, transfusiones, sobrecarga de hierro...) se recomienda administrarla. Las tablas 10 y 11 resumen las pautas para pacientes no inmunizados y para los parcialmente inmunizados frente al neumococo.

En los pacientes que vayan a viajar a sus países de origen se deben incluir otras vacunas dependiendo del lugar, como fiebre amarilla, fiebre tifoidea, o meningitis A + C si se viaja al “cinturón de la meningitis” en la región centroafricana<sup>148,149</sup>. Hay que recordar en estos casos que hay que realizar además profilaxis antimalaria, tanto en niños viajeros (que hayan nacido en España, y sólo vayan de vacaciones) como en los que vienen de su país.

**Tabla 10: Recomendaciones para la inmunización neumocócica en niños parcialmente vacunados con anemia falciforme<sup>8,150</sup>**

Edad	Dosis previas	Recomendaciones
12-23 m	Primovacunación incompleta con VCN7	2 dosis de VCN7/8-6 semanas de intervalo
	4 dosis de VCN7	1 dosis de VNP23, 6-8 semanas tras VCN7; 2ª dosis de VNP23, 3-5 años después de 1ª dosis de VNP23
≥ 24 m	1-3 dosis de VCN7 (antes de los 24 m de edad)	1 dosis de VCN7; 1ª dosis de VNP23/6-8 semanas tras VCN7; 2ª dosis de VNP23 a los 3-5 años de la 1ª
	1 dosis de VNP23	2 dosis de VCN7/6-8 semanas de intervalo: 1ª dosis >8 semanas después de VNP23; 2ª dosis de VNP23, 6-8 semanas después de última dosis de VCN7*
≥ 5 años	2 dosis de VNP23	1 dosis de VCN7 > 8 semanas de última VNP23
	1 dosis de VNP23	1 dosis de VCN7; 2ª dosis de VNP23, 6-8 semanas después de VCN7*

\* Existe la duda de que la primera dosis de VNP23 antes de la VCN7 pueda no ser inmunógena en estos enfermos, por lo que no se recomienda esperar 3-5 años de la vacuna anterior<sup>151</sup>

**Tabla 11: Programa de inmunizaciones específicas para niños no vacunados con anemia falciforme<sup>8,149,150</sup>**

Germen	Producto	1ª dosis	Primovacuna	Dosis adicionales
Neumococo	VCN7 (Prevenar®)	2-6 m	3 dosis/6-8 s intervalo	1 dosis a los 12-16 m
		7-11 m	2 dosis/6-8 s intervalo	1 dosis a los 12-16 m
	≥12 m	2 dosis/6-8 s intervalo	No	
	VNP23 (Pneumovax®)	≥ 24 m	1 dosis 8-6 s después de última dosis de VCN7	1 dosis a los 3-5 años
Meningococo C*	VCMC (Meningitec®)	2-11 m	2 dosis/6-8 s intervalo	1 dosis a los 12-16 m
		≥12 m	1 dosis	No
Haemophilus Influenzae*	VCHib (HibTITER®) <sup>a</sup> (Act-HIB®) <sup>b</sup> (Hiberix®) <sup>b</sup>	2-6 m	3 dosis/6-8 s intervalo	1 dosis a los 15-18 m
		7-11 m	2 <sup>b</sup> -3 <sup>a</sup> dosis/4-8 s	No <sup>a</sup> ó 1 dosis <sup>b</sup> 15-18m
		12-14 m	2 <sup>a</sup> dosis/4-8 s	No
		≥12-59 m	1 <sup>b</sup> dosis	No
		≥15-59 m	1 <sup>a</sup> dosis	No
Varicela	VVZ	>12-15 m	1 dosis (en >12-13 a, según marca, 2 dosis/ 4-8 semanas)	1 dosis a los 3-4 a
Hepatitis B*	VHB (Engerix B®)	RN de >2000 g	3 dosis (0-1-6 meses)	
Hepatitis A	VHA <sup>◇</sup>	Según producto	1 dosis (0,5 ml)	1 dosis a los 6-12 m
Gripe	Virus fraccionados o de subunidades	6 m-3 a	2 dosis (0,25 ml)/4 s	1 anual
		3-8 a	2 dosis (0,5 ml)/4 s	1 anual
		9-12 a	1 dosis (0,5 ml)	1 anual
	Virus enteros, fraccionados o de subunidades	> 12 a	1 dosis (0,5 ml)	1 anual

\* Incluidas en los calendarios habituales de las diferentes comunidades autónomas de nuestro país. Muchas de ellas se administran actualmente de forma combinada.

<sup>†</sup> A los 3 años en niños <10 años. A los 5 años en niños >10 años.

<sup>◇</sup> Existe una vacuna combinada con VHB para administrar en >12 m (3 dosis: 0-1-6 m).

Havrix® y Vaqta® tienen formulaciones de adulto (>19 años) (dosis de 1 ml)

<sup>a, b</sup> Pauta de vacunación para Hib según se empleen las diferentes vacunas disponibles.

**a:** años. **m:** meses. **s:** semanas. **VCN7:** Vacuna conjugada anti-neumocócica heptavalente. **VNP23:** vacuna antineumocócica de polisacáridos 23-valente. **VCMC:** Vacuna conjugada anti-meningitis C. **VCHib:** Vacuna conjugada anti-Haemophilus Influenzae b. **VHB:** Vacuna anti-hepatitis B. **VHA:** Vacuna anti-hepatitis A. **VVZ:** Virus varicela-zóster.

## 6.7 INSPIROMETRÍA INCENTIVADA

La prevención de las complicaciones respiratorias en la ECF se ha convertido en una de las claves de los cambios en las características evolutivas de la enfermedad y mejora de su supervivencia. Para ello, la utilización de mecanismos que incrementen la mecánica respiratoria y la ventilación pulmonar e impidan el colapso de la vía aérea y la producción de atelectasias e infiltrados pulmonares secundarios que empeorarían el pronóstico, va a ser fundamental.

La inspirometría incentivada utiliza un mecanismo denominado inspirómetro incentivado que mide la capacidad inspiratoria y el volumen inspiratorio definiendo la cantidad de volumen pulmonar que se llena con cada inspiración<sup>152,153</sup>.

El enfermo afecto de ECF no controla adecuadamente su respiración pues ella puede ser superficial y puede olvidar hacer inspiraciones profundas que distiendan sus alveolos impidiendo una apertura adecuada de la vía aérea y favoreciendo las complicaciones secundarias; por ello, este sistema que incentiva la respiración es muy adecuado cuando el dolor o el uso de analgésicos-narcóticos sobre todo en el momento del ingreso por crisis vasooclusiva, impide una dinámica adecuada del sistema respiratorio<sup>154</sup>. Ha sido demostrado que la disminución de las complicaciones respiratorias retarda la evolución hacia la enfermedad pulmonar crónica y la mortalidad<sup>3</sup>.

Otro mecanismo de acción con un fundamento similar es un sistema que utiliza la presión espiratoria positiva (PEP) a través de una mascarilla o pieza bucal conectada a una válvula unidireccional, ofreciendo diferentes resistencias según la válvula utilizada, y un manómetro de presión que producen un aumento de resistencia a la espiración precisando, para mejorar su efectividad y no producir efectos indeseables, de una presión entre 10 y 20 cm de agua durante la mesoespiración. El paciente realiza una inspiración normal y una espiración que se alarga 2-3 veces la normal al existir una resistencia en el circuito. Esta maniobra estimula al paciente a tomar un volumen inspiratorio aumentado y se debe realizar con frecuencia; al menos 10 veces cada hora según algunos autores durante las horas de vigilia. Este sistema puede ser más útil en niños ya que es más fácil de utilizar, está menos limitado su uso por el dolor torácico intenso y existe menor dificultad de coordinación de la inspiración que en el caso de la inspirometría incentivada<sup>155</sup>. En uno y otro caso, es imprescindible una adecuada analgesia para incrementar su efectividad.

### Técnica de utilización del inspirómetro incentivado

1. Sentado sobre la cama o una silla mantener el aparato en posición vertical respirando normalmente.
2. Fijar los labios alrededor de la boquilla con un sellado adecuado.
3. Colocar el espirómetro en el nivel de flujo que se desee; siempre en el nivel inferior e ir aumentando.
4. Realizar una inspiración lenta y profunda para elevar el marcador (bolas, cilindro) hasta el tope superior del aparato, manteniendo la respiración el mayor tiempo posible (al menos 5 segundos).
5. Anotar la marca alcanzada, que será el objetivo de la próxima inspiración.
6. Finalizada la inspiración, se retira la boquilla y se expulsa el aire por nariz o boca.
7. Se espera unos pocos segundos y se repiten los pasos previos al menos 10 veces cada 1-2 horas.
8. Es aconsejable, después de cada maniobra, intentar toser para eliminar secreciones y deambular por la habitación o pasillo lo antes posible.

9. Frecuencia aconsejada: 10 inspiraciones profundas cada 1-2 horas durante el tiempo que permanezcan despiertos hasta mejoría del dolor torácico o de su cuadro respiratorio o durante todo su ingreso.

## 6.8 ASESORAMIENTO GENÉTICO

El objetivo del informador debe ser aportar todos los datos de modo objetivo para que los pacientes tomen sus propias decisiones con la mayor información posible. Los consejos, opiniones personales o consideraciones sociales deben evitarse. Los informadores deben tratar de no influenciar las decisiones de modo inapropiado a través de sugerencias, gestos, tonos de voz o lenguaje corporal.

El rasgo falciforme (portador heterocigoto) no es considerado un problema de salud, pero los individuos que son portadores de la enfermedad deben poseer información de las posibles complicaciones y las implicaciones para su descendencia<sup>6,8,156-161</sup> (ver consejos en el capítulo 8).

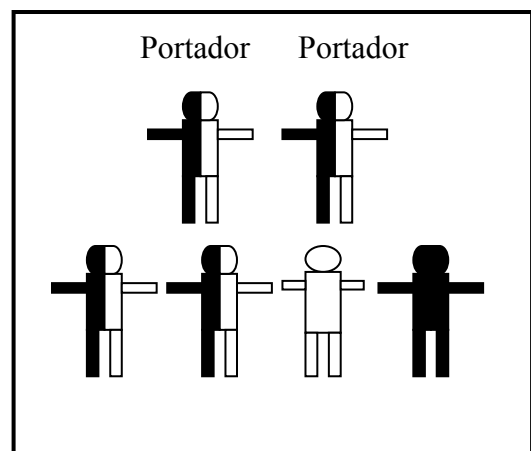
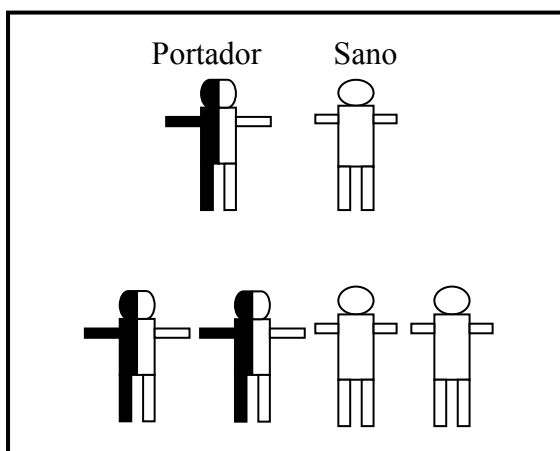
### 6.8.1 Contenidos básicos de la información

- Propósito y objetivo de la sesión
- Explicar la base genética por la que se ha adquirido la enfermedad.
- Evaluación de la historia familiar
- Resaltar la importancia de estudiar al resto de familiares posiblemente afectados de la enfermedad
- Explicar las diferencias entre portadores (HbAS) y enfermos (HbSS).
- Aclarar los problemas de salud de los pacientes con ECF.
- Describir la gran variabilidad de las manifestaciones clínicas de la enfermedad y la incapacidad de predecir la evolución.
- Señalar los riesgos de tener un hijo afecto o con rasgo si uno o los dos progenitores son portadores de la enfermedad o la padecen (ver figuras)
- Explicar las posibilidades para la planificación familiar y lo que la ley permite en España sobre diagnóstico preimplantacional y prenatal.
- Describir los grupos raciales que padecen ECF con más frecuencia.
- Se aconseja dar por escrito hojas informativas como las que se adjuntan en las hojas siguientes.
- Para aquellos que precisen información más profunda se deben facilitar otras fuentes de información. Siempre se debe indicar que existe la posibilidad de realizar preguntas en el futuro cuando sea necesario

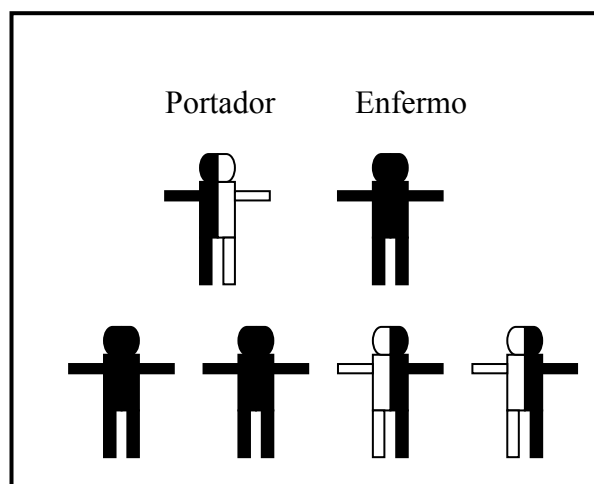
## ¿CÓMO SE TRASMITE LA HEMOGLOBINA S DE PADRES A HIJOS?

Se trata de un trastorno hereditario, y al menos uno de sus padres es también portador de la hemoglobina S. Cuando tenga hijos dependerá de cómo sea su pareja:

- 1) Si uno de los padres es portador de hemoglobina S y el otro no, existe la probabilidad de tener la mitad de los hijos sanos y la otra mitad portadores de hemoglobina S. Ninguno de los hijos tendrá la enfermedad.
- 2) Si los dos padres son portadores de hemoglobina S los hijos pueden tener la enfermedad, ser sólo portadores o ser completamente sanos. En cada embarazo existe una probabilidad del 25% de que el hijo sea sano, una probabilidad del 25% de que padezca la enfermedad, y una probabilidad del 50% de que sea portador. El riesgo de tener un hijo con enfermedad falciforme es siempre de un 25% en cada embarazo, independientemente de que se hayan tenido ya hijos con enfermedad.



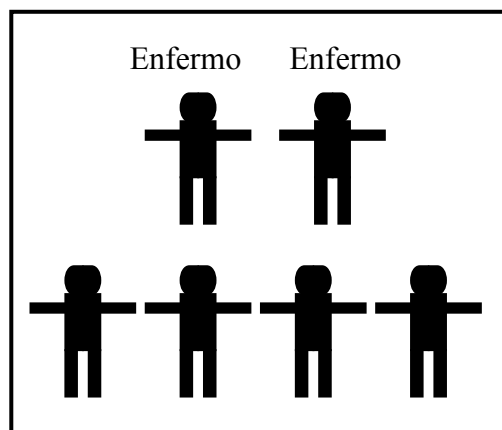
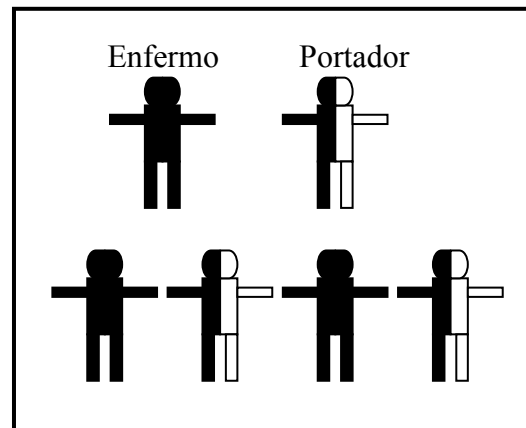
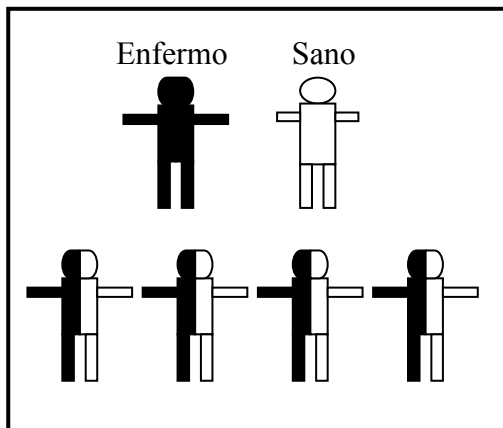
- 3) Si usted es portador pero su pareja tiene la enfermedad de células falciformes tienen un 50% de probabilidad de tener un hijo enfermo y un 50% de probabilidad de tener un hijo portador (en cada embarazo). Ninguno de sus hijos será totalmente sano.



## ¿CÓMO SE TRASMITE LA ENFERMEDAD FALCIFORME?

Todas las formas son heredadas. Si usted tiene una enfermedad falciforme sus dos padres serán portadores de la enfermedad. Sus hijos pueden tener las siguientes posibilidades:

- 1) Si su pareja es sana todos sus hijos (100%) serán portadores sanos de hemoglobina S.
- 2) Si su pareja es portadora de Hemoglobina S, tiene una probabilidad del 50% de que su hijo sea enfermo y del 50% de que sea portador (en cada embarazo). Ninguno de sus hijos será totalmente sano.
- 3) Si su pareja también es enferma todos sus hijos estarán también enfermos.



## 6.9 TRANSPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

El único tratamiento curativo de la ECF es el trasplante de médula ósea (TMO). La decisión de realizar el procedimiento viene dada fundamentalmente por la edad del paciente, su estado clínico y la disponibilidad de un hermano HLA compatible. Aunque los resultados globales del TMO de hermano idéntico son satisfactorios, el procedimiento comporta un riesgo de morbi/mortalidad, siendo el fallo de injerto y la enfermedad de injerto contra huésped las complicaciones principales. La toxicidad del procedimiento en pacientes con formas avanzadas de la enfermedad puede ser muy grave. Aún así la variabilidad e impredecibilidad del curso clínico hacen difícil establecer la decisión y el momento óptimo para el trasplante.

### 6.9.1 Estado actual de los resultados de los diferentes tipos de trasplante

#### TMO de hermano idéntico

Los resultados de las tres series más importantes publicadas, la serie belga, un estudio multicéntrico y la serie francesa, son muy similares<sup>162-165</sup>. En todas ellas, la supervivencia global está entre el 93 y 97% y la libre de enfermedad entre el 84 y 86% (ver tabla 12).

Los mejores resultados se obtienen en los pacientes trasplantados en fases muy precoces de la enfermedad, cuando los pacientes están asintomáticos. La serie belga demostró que la supervivencia global (SG) de los pacientes trasplantados con enfermedad asintomática era superior a la de los pacientes trasplantados con formas graves (100% *versus* 88%). Lo mismo sucedió con la supervivencia libre de enfermedad (SLE) (93% *versus* 83%)<sup>162</sup>.

Las principales complicaciones post-trasplante en todas las series fueron el fallo de injerto (alrededor del 10%), la enfermedad injerto contra huésped (EICH) y las complicaciones neurológicas. La utilización de ATG en el regimen de acondicionamiento disminuye la probabilidad de rechazo. Las principales complicaciones neurológicas fueron las convulsiones y la hemorragia intracraneal. Esta última fue más frecuente en los pacientes con antecedentes de infarto cerebral, en cambio las convulsiones se presentaron en pacientes con y sin antecedentes de síntomas neurológicos previos al trasplante. La primera causa de muerte en todas las series fue la EICH y la segunda la hemorragia intracraneal.

El seguimiento a largo plazo de los pacientes trasplantados ha demostrado una estabilización e incluso mejoría de la función pulmonar, neurológica, esplénica y del crecimiento. El problema más frecuente a largo plazo es la disfunción gonadal en las niñas<sup>93,163</sup>.

**Tabla 12: Resultados del TMO de hermano HLA-idéntico**

	n	Acondicionamiento	SG	SLE	Fallo injerto	EICH agudo	EICH crónico	nº muertes/causas
Vermeylen 1998 <sup>162</sup>	50	BU+CF +/- ILT o ATG	93	85	10	20	20	2/EICH, muerte súbita
Walters 2000 <sup>163</sup>	59	BU+CF +/- ATG o alemtuzumab	94	84	10	15	12	3/2 EICH, HIC
Panepinto 2007 <sup>164</sup>	67	BU+CF (94%) Otros 6%	97	85	13	10	22	3/HIC, fallo multiorg, desconocida
Bernaudin 2007 <sup>165</sup>	87	BU+CF +/- ATG	93	86	7	20	13	6 (4 EICH, sepsis, HIC)

Resultados expresados en %. BU: busulfan; CF: ciclofosfamida; ATG: globulina antitumoral; ILT: irradiación linfode total; HIC: hemorragia intracraneal

### Trasplante de sangre de cordón umbilical (TSCU)

Recientemente se ha demostrado que el trasplante de sangre de cordón umbilical de hermano idéntico puede ser una modalidad válida de trasplante, con resultados equiparables, e incluso superiores al trasplante de médula ósea<sup>165,166</sup>. Las experiencias todavía escasas están detalladas en la Tabla 13.

**Tabla 13: Resultados del TSCU de hermano idéntico**

	n	Acondicionamiento	EICH agudo	EICH crónico	Fallo injerto	Muertes
Locatelli, Blood 2003 <sup>166</sup>	11	BU+CF+ATG BU+FLU+ATG	0	0	1	0
Bernaudin, Blood 2007 <sup>165</sup>	11	BU+CF+ATG	0	0	1	0

BU: busulfan; CF: ciclofosfamida; ATG: globulina antitimocítica; FLU: fludarabina

### Trasplante de donante no emparentado

La experiencia con trasplantes de donante no emparentado es muy escasa y se considera un procedimiento todavía en desarrollo, en fase de investigación. Los pocos resultados hasta ahora son muy malos, debidos a una altísima incidencia de fallo del injerto y de enfermedad injerto contra huésped<sup>167,168</sup>.

### Trasplante con regímenes de intensidad reducida

Con el objetivo de disminuir la toxicidad de los regímenes mieloablativos y poder mejorar y ampliar los resultados del trasplante y con el conocimiento de que un quimerismo mixto estable es suficiente para conseguir una eritropoyesis adecuada con ausencia de sintomatología clínica y no progresión de la enfermedad falciforme, se han ensayado nuevas modalidades de trasplante con regímenes de intensidad reducida. En estas experiencias la toxicidad derivada del procedimiento ha sido mínima; sin embargo, no se ha conseguido injerto estable<sup>168</sup>.

## 6.9.2 Procedimiento

Los objetivos del trasplante son:

- Conseguir una eritropoyesis derivada del donante (completa o parcial) con un quimerismo del donante estable (completo o parcial)
- Ausencia de progresión de la enfermedad
- Toxicidad mínima derivada del procedimiento, inmediata y a largo plazo.

### Criterios de inclusión

- Pacientes con ECF (HbSS, Hb SC, Hb Sβ-talasemia) de edad <16 años
- Disponer de un hermano HLA idéntico
- Uno o más de los siguientes criterios:
  - ACVA de más de 24 horas de duración
  - Síndrome torácico agudo recurrente o que haya requerido exanguinotransfusión
  - Crisis vasooclusivas dolorosas recurrentes o priapismo recurrente
  - Disfunción neuropsicológica con RM craneal anormal
  - Enfermedad pulmonar falciforme en estadios I - II
  - Nefropatía falciforme (filtrado glomerular entre el 30-50% del valor normal)

- Retinopatía proliferativa bilateral con disfunción visual
- Osteonecrosis de múltiples articulaciones
- Aloinmunización de hematíes ( $\geq 2$  anticuerpos) durante el tratamiento transfusional crónico

### Criterios de exclusión

- Edad mayor o igual a 16 años
- Ausencia de hermano HLA idéntico
- Uno o más de los siguientes criterios:
  - Lansky  $< 70$
  - Hepatitis aguda o biopsia con evidencia de cirrosis
  - Disfunción renal grave (filtrado glomerular  $< 30\%$  del valor normal)
  - Secuelas de disfunción neurológica grave (a excepción de hemiplejía)
  - Enfermedad pulmonar falciforme estadios III- IV

### Fuentes de progenitores hematopoyéticos

La fuente estándar de progenitores hematopoyéticos es la médula ósea. Recientemente la sangre de cordón umbilical de hermano HLA-idéntico ha demostrado ser una fuente válida para el trasplante de estos pacientes. En este caso es muy importante infundir una celularidad adecuada ( $CN > 3,7 \times 10^7/kg$ ).

La sangre periférica no se considerará una fuente de progenitores adecuada por el mayor riesgo de enfermedad injerto contra huésped crónica.

### Tratamiento de acondicionamiento

Se utilizará un régimen mieloablativo con la adición de globulina antitimocítica para conseguir un injerto estable. Consistirá en la administración de busulfan, ciclofosfamida y globulina antitimocítica.

- Busulfan por vía intravenosa (Busilvex<sup>®</sup>) u oral.

La dosis de busulfan intravenoso se adecuará al peso del paciente según la siguiente tabla. Se administrará cada 6h en infusión iv de 2 horas durante 4 días, los días -10, -9, -8 y -7.

Peso del paciente (kg)	Dosis (mg/kg/6h)
< 9	1
9 a < 16	1,2
16 a 23	1,1
> 23 a 34	0,95
> 34	0,8

La dosis de busulfan por vía oral es de 1 mg/kg/6horas durante 4 días (dosis total: 16 mg/kg) los días -9, -8, -7 y -6. Sin embargo, si se utiliza busulfan por vía oral se recomienda la monitorización de los niveles plasmáticos. En caso de que éstos no puedan ser monitorizados se aconseja la administración intravenosa.

Durante el tratamiento con busulfan debe realizarse un profilaxis anticomial con fenitoína. Se iniciará antes de la administración del busulfan con una dosis de carga de 15 mg/kg iv, seguida de 2,5 mg/kg cada 12h iv.

- Ciclofosfamida: 50 mg/kg/día por vía intravenosa en 1 hora durante 4 días (dosis total 200 mg/kg) los días -5, -4, -3 y -2. Se hiperhidratará a 3000 ml/m<sup>2</sup>/24 horas, alcalinización de la orina con BicNa entre 3 y 4 meq/kg/día para mantener pH orina

≥6,5 y protección del urotelio vesical con MESNA (120% de la dosis de la ciclofosfamida repartida en 4 dosis y administradas a las 0, 3, 6 y 9 horas de la administración de ciclofosfamida)

- **Globulina antitimocítica (ATG)** (Genzyme®): 2,5 mg/kg/día administrados por vía intravenosa en 8 horas durante 3 días, los días -3, -2 y -1. Por el riesgo de reacción anafiláctica se administrarán previos al inicio de la infusión de ATG y a la mitad de ésta: prednisona 1 mg/kg iv, difenhidramina 1 mg/kg iv y paracetamol 15 mg/kg iv.

**Tabla 14. Esquema de acondicionamiento**

Día	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
<b>Busulfan iv</b>	X	X	X	X							
<b>Ciclofosfamida</b>						X	X	X	X		
<b>ATG</b>								X	X	X	

#### **Profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped**

- **Ciclosporina A** a 5mg/kg/día el día -1, 4 mg/kg/día el día 0, 3 mg/kg día el día +1 y posteriormente ajustada a mantener niveles plasmáticos entre 150 y 350 ng/ml. Se administrará en infusión intravenosa continua o bien fraccionada en dos dosis cada 12h durante un tiempo de infusión de 2 horas. Cuando la tolerancia oral del paciente sea correcta se pasará a vía oral, entre 1 y 1,5 veces la dosis intravenosa, ajustándola también según los niveles plasmáticos. La ciclosporina por vía oral se mantendrá, en caso de que no haya enfermedad injerto contra huésped, hasta 12 meses después del trasplante.
- **Metotrexato** en pauta corta: 15 mg/m<sup>2</sup> iv el día 0, seguido de 10 mg/m<sup>2</sup> iv los días +3,+6 y +9. A las 24 h del metotrexato se administrará rescate con ácido fólico (Lederfolin 15 mg/m<sup>2</sup> en dosis única iv el día +1 y 10 mg/m<sup>2</sup> iv los días +4, +7, y +10).

#### **Profilaxis de las complicaciones neurológicas**

Dado el alto riesgo de convulsiones y hemorragia intracraneal que presentan los pacientes, deben extremarse las medidas para minimizar el riesgo de éstas.

- Profilaxis anticonvulsiva con fenitoína. Se administrará una dosis de carga a 15 mg/kg/día iv el primer día, seguido de 2,5 mg/kg/12h iv.
- Soporte transfusional plaquetar para mantener plaquetas >50 x 10<sup>9</sup>/L
- Evitar la policitemia
- Control estricto de la tensión arterial. Evitar la hipertensión. Administrar tratamiento antihipertensivo si es necesario
- Control de la magneemia y repleción de ésta si es necesario. Los niveles plasmáticos de magnesio deben mantenerse entre 1,8 y 2,5 mg/dl.

## 6.10 EVALUACIÓN PSICOSOCIAL

Se propone como abordaje un modelo de trabajo interdisciplinario con la inclusión del psicólogo en el equipo sanitario. Su intervención se desarrollará en distintos niveles:

### 6.10.1 Evaluación y screening psicosocial.

El psicólogo debe estar presente en la consulta con el pediatra, lo que favorece la atención integral del niño y su familia. En estas entrevistas conjuntas el psicólogo puede realizar una evaluación continua del niño, así como valorar aspectos relacionados con el afrontamiento de la enfermedad, diferencias culturales y el impacto del tratamiento. Son ocasiones en que la familia recibe información y se pueda favorecer el proceso de comunicación médico-paciente.

#### Entrevista inicial.

- Comunicación del diagnóstico
- Comprobar conocimientos previos: en caso de desconocimiento de la enfermedad, resaltar la importancia de la enfermedad aunque no se vea. En caso de conocimientos previos ligados a mal pronóstico o condiciones precarias de asistencia en sus países de origen, desmitificar conocimientos ligados a la muerte de los niños con esta enfermedad. Aclarar que se ha avanzado en la prevención de complicaciones y además que las condiciones sanitarias y los recursos actuales probablemente sean diferentes. Es una enfermedad crónica que exige ciertos cuidados especiales y sobre todo conocer los signos de alarma.
- Destacar que es importante que el niño lleve una vida lo más normal posible, que los niños con ECF crecen, van normalmente al colegio, tienen amigos. Informar de la realización de reuniones de padres donde podrán conocer a otras familias con niños afectados.
- La enfermera y el médico informarán sobre los signos de alarma. Valorar reacciones frente a la información, promover la expresión de dudas, temores, etc.
- Realizar una primera evaluación de características de la familia, recursos, diferencias culturales y dificultades.

#### Entrevista a los dos meses.

- Explorar impacto del diagnóstico, estrategias de afrontamiento de los padres.
- Revisar cumplimiento de la medicación. Adherencia (el concepto de “enfermedad crónica” es difícil de entender para algunas culturas).
- Comprobar conocimiento de signos de alarma que el médico o enfermera les comunicó
- Explorar dificultades para acceder a los servicios sanitarios, dificultades económicas o de falta de redes sociales. Según el caso conectar con trabajador social del centro sanitario o del ayuntamiento. (Estos datos a veces resultan persecutorios en una primera entrevista cuando los padres aún no conocen al equipo. Por otro lado se debe dosificar la información e inicialmente interesa priorizar los aspectos directamente relacionados con la enfermedad)

#### Entrevistas durante el primer año de vida.

En cada visita, se revisarán pautas evolutivas correspondientes a la edad. Tener en cuenta las diferencias culturales, sobre todo en los primeros años de vida en niños que no

van a guardería. Hay hábitos que son propios de ciertas culturas y sería un error evaluar como dificultades (colecho, los horarios para irse a dormir o ciertos hábitos alimentarios). Las áreas a explorar son:

- Alimentación. Hay suficiente evidencia que una adecuada nutrición incide en el desarrollo cognitivo. Sabiendo que estos niños tienen riesgos de déficit cognitivo es importante reforzar todos los factores que pueden funcionar como protectores. También es un área en la que dificultades tempranas pueden tener que ver con dificultades en la relación madre-hijo.
- Sueño.
- Desarrollo motor.
- Comienzo de desarrollo del lenguaje y comunicación con el entorno.

### **Primera infancia (Visitas de 2 a 5 años)**

- Lenguaje: prestar atención una vez más a diferencias culturales. A veces la adquisición del lenguaje se demora en niños bilingües o multilingües.
- Alimentación: está descrita una frecuencia mayor de pica.
- Trastornos del sueño.
- Capacidad de juego: explorar tipos de juego, aparición de juego simbólico, capacidad de jugar solo.
- Relación con otros niños
- Trabajar con los padres respecto a la estimulación adecuada de los niños. Ésta es otra intervención protectora frente al mayor riesgo de trastornos cognitivos.

A partir de esta edad, es posible evaluar calidad de vida con cuestionarios como el PedsQol (genérico pediátrico), que permite hacer un cribado rápido de las distintas áreas de desarrollo.

### **Escolares (Visitas 6-11 años)**

- Evaluar rendimiento escolar: es en general a partir de la escolarización cuando se detectan dificultades cognitivas.
- Ejercicio físico: poner énfasis en asegurar la ausencia de dificultades en las clases de educación física.
- Autonomía: promover el desarrollo de su independencia evitando la sobreprotección, comportamiento frecuentemente presente en las familias de enfermos crónicos.
- Relación con pares. Desarrollo de amistades.
- Conocimiento de la enfermedad. Acompañar en compartir información con el niño según su etapa de desarrollo, poniendo énfasis en su autocuidado, reconocimiento de síntomas y comunicación de los mismos a tiempo.

### **Adolescentes**

- Conocimiento de la enfermedad. Explorar ideas e información acerca de la misma, una vez que en esta etapa hay una nueva comprensión del mundo, con mayor capacidad autorreflexiva y acerca de las consecuencias en el futuro.
- Impacto de la enfermedad respecto del grupo de iguales.
- Separación de los padres de la infancia. Explorar la forma en que se desarrolla este proceso necesario en esta etapa pero que a veces se ve dificultado a causa de los temores que suscita la enfermedad y los años de cuidados.
- Educación sexual y anticoncepción, sobre todo si toman hidroxiurea.
- Necesidad de consejo genético.
- Preparación de la transición a unidades de seguimiento de adultos.

### **6.10.2 Reuniones para padres.**

Deben promoverse reuniones coordinadas interdisciplinarias por pediatra-hematólogo, enfermera y psicólogo. Se invita a las mismas a todas las familias que se encuentran en seguimiento, independientemente de la edad del niño. Tienen como objetivos estimular un contacto más cercano y fluido con el equipo sanitario, así como promover el intercambio de información, experiencias y modalidades de afrontamiento.

Un aspecto muy valorado por los padres recientemente diagnosticados es la posibilidad de ver niños mayores, que llevan una vida normal. De la misma forma para padres con más experiencia es valioso poder ayudar a otros en su misma situación.

Las reuniones constituyen también una oportunidad para el equipo sanitario de realizar evaluaciones grupales de ciertos aspectos de la población (con cuestionario de dudas y expectativas). Una barrera importante para su realización son los aspectos económicos y las dificultades de idioma.

### **6.10.3 Intervenciones específicas según el caso**

En los casos en los que se detectan dificultades en la consulta, se debe realizar de forma programada una exploración psicológica más exhaustiva para diagnóstico de situación y orientación a padres o tratamiento. Las dificultades frecuentes en esta población que exigen exploración son:

- Mala adherencia. (Consultas y medicación)
- Dificultades de alimentación.
- Dificultades cognitivas. Si hubiera dificultades o fracaso escolar, evaluar con Wisc III-R o Wisc IV.
- Manejo de las crisis. Subdiagnóstico de síntomas.
- Manejo del dolor. Factores emocionales que influyen en las crisis de dolor o crisis de dolor sin el correlato físico esperable.
- Psicoprofilaxis en caso de indicación de régimen transfusional.
- Trastornos de conducta en la casa, en la escuela o con pares.
- Trastornos del ánimo: depresión.

## **6.11 EDUCACIÓN SANITARIA. El papel de la enfermera en la coordinación del cuidado y educación para la salud**

Los pacientes con ECF requieren una atención integral que aúne el cuidado habitual de cualquier niño en atención primaria y los servicios especializados multidisciplinarios (enfermería, hematólogos, trabajadores sociales, psicólogos, resto de especialistas pediátricos).

La frecuencia de las visitas al centro médico variará según las necesidades del niño. Durante el primer año, es esencial que sean frecuentes porque se tarda bastante tiempo en educar y transmitir apoyo a la familia de un niño recién diagnosticado. La primera entrevista cuando se comunica el diagnóstico es fundamental para concienciar sobre la gravedad de la enfermedad y la importancia de mantener un seguimiento estrecho con controles periódicos, iniciando profilaxis con penicilina y un calendario de vacunaciones completo. Durante los 2 primeros años, las revisiones pueden coincidir con las inmunizaciones, pero los cuidados en atención especializada nunca deben sustituir los de primaria.

Las enfermeras son un puente de unión entre los pacientes, los especialistas de atención primaria y los hospitalarios. El papel de la enfermera incluye cuidados preventivos, manejo del dolor, transfusiones, cumplimiento de los tratamientos y educación para la salud. La enfermera debe educar con charlas tanto a los pacientes y familiares como a otros profesionales sanitarios y a otros sectores de la comunidad como colegios, ya que pueden tener un papel fundamental para permitir que los pacientes cambien sus hábitos de vida para manejar su enfermedad crónica. La educación debería también ser dirigida a portadores.

### **Características físicas del niño con anemia falciforme.**

- Ictericia (color amarillo de piel y mucosas). Suele ser uno de los primeros signos y no debe causar ansiedad a los padres siempre que sea de intensidad más o menos constante y no se acompañe de otros síntomas. También presentan palidez de mucosas (ver labios)
- Abdomen abultado por hepatomegalia o esplenomegalia en ocasiones. Es frecuente que tengan una hernia umbilical.
- Retraso pondero-estatural en el desarrollo puberal e incluso en la plena maduración sexual.

La enfermería quiere que los pacientes sean independientes, estén bien informados y participen activamente en el cuidado de su enfermedad, pero que exista un equilibrio entre el fomento de la autonomía y asegurar que el cuidado sanitario sea el óptimo. Conseguir que el enfermo esté bien tratado es un aspecto muy gratificante para la enfermería especializada en este tipo de pacientes.

Se debe atender no sólo el manejo físico del paciente sino también las necesidades emocionales, sociales e incluso espirituales, debiendo reservar siempre las propias creencias o valores para no imponer opiniones personales.

Se deben adquirir habilidades en la comunicación, fluidez verbal y actitud no verbal, escuchar al paciente, ponerse en su lugar empatizando con él para que tanto él como su familia entiendan que la enfermera capta cómo es su mundo. Sería importante conocer la vivienda para entender que hay factores sociales que pueden influir en el fracaso del tratamiento.

La mayoría de estos pacientes llevan una vida plena y productiva a pesar de tener una enfermedad crónica y muchas veces imprevisible en cuanto a su pronóstico.

### **Cuidados preventivos.**

- Cada visita del paciente es una oportunidad para resaltar la importancia del cuidado para la salud, recordarles las revisiones anuales, cumplimiento de las vacunas y revisión por especialistas.
- Debemos ayudar a los pacientes a recordar sus citas anuales haciéndolas coincidir por ejemplo con la fecha de su cumpleaños o con cartas recordatorias. En primaria, unir revisiones con vacunaciones.
- Se debe enseñar a los niños y sus familias a reconocer los signos de alarma (ver después), cuándo deben llamar al hospital y cuándo buscar atención urgente. Recordarles que siempre tienen que llevar el informe del niño con las recomendaciones.
- Enseñarles como usar el termómetro y a palpar el bazo (atención a un aumento brusco de tamaño)
- Resaltar la importancia de tomar la penicilina profiláctica y revisar si los padres se lo dan de forma correcta.

- La información sobre sexualidad y consejo genético debe comenzar en la primera adolescencia. Hay riesgo de teratogénesis si se está tomando hidroxiurea.
- Educar a los padres sobre una buena alimentación e hidratación. Fomentar la lactancia materna y cuando se introducen los purés, recomendar mantener una alta ingesta de fruta y verdura.
- Como todos los niños, deben ser evaluados por dentistas al menos 1 vez al año. Aunque deben programarse visitas periódicas para asegurar una correcta visión y audición, hacer que los padres estén pendientes por si detectan alteraciones.
- La enuresis nocturna es frecuente, pero en estos niños no se debe limitar la ingesta de líquidos antes de acostarse.
- Evitar reptiles como animales domésticos para disminuir el riesgo de salmonelosis.
- Los viajes en aviones no presurizados en alturas superiores a 4500 m pueden desencadenar crisis vasooclusivas
- Evitar el frío abrigándose bien y evitar inmersiones en agua fría
- Evitar también el calor y la deshidratación, como por ejemplo ir a la playa en horas de sol fuerte.
- Pueden hacer ejercicio regular pero no intenso y tomando abundantes líquidos.
- Educar frente a los efectos adversos del alcohol, tabaco y drogas.
- Evitar si es posible subir a alturas superiores a 2000 m

**Situaciones de urgencia que requieren derivación inmediata al hospital. (ver capítulo 9)**

- Temperatura axilar igual o mayor de 38° C.
- Dolor agudo que no calma con: compresas calientes, paracetamol, ibuprofeno, hidratación y reposo en cama. Hinchazón de las manos o pies.
- Síntomas respiratorios: tos, dolor torácico, dificultad respiratoria.
- Dolor abdominal o aumento del bazo
- Algún síntoma neurológico: adormecimiento, vómitos, dificultad para hablar o caminar, convulsiones, cambio en el comportamiento.
- Aumento de la palidez, fatiga o somnolencia, irritabilidad.
- Priapismo de dos o tres horas de persistencia.
- Deshidratación (por vómitos, diarrea u otras causas)

Hasta la edad adulta los enfermos acuden a urgencias en múltiples ocasiones. La queja más común de los pacientes es el trato inadecuado de su enfermedad por desconocimiento, al no ser muy frecuente en nuestro medio. Es importante enseñarles a que lleven siempre un informe sobre su enfermedad incluso con datos como hemoglobina basal, alergias y medicación que lleva en casa, y no olvidar nunca la información por escrito de la actuación ante los signos de alarma.

Es conveniente educar al personal de urgencias mediante charlas sobre el curso y las complicaciones y el adecuado tratamiento del dolor. Los médicos de urgencias pueden no estar familiarizados con este tipo de pacientes. Coger vías periféricas en niños muy pequeños cuando llegan deshidratados o con fiebre alta resulta dificultoso debido a la hiperviscosidad del flujo sanguíneo.

**Manejo del dolor**

El dolor es la manifestación más común de la ECF. La enfermera debe evaluar la naturaleza del dolor y valorar la intensidad, el lugar, los agravantes, la duración y la frecuencia.

El dolor leve y moderado se tratará en casa con analgesia oral, los baños calientes, masajes y relajación también son útiles y les alivian; si el dolor es más severo, aparece

dolor torácico o fiebre deben acudir al hospital. Se debe vigilar signos de uso no adecuado o abuso de los analgésicos.

Cuando el dolor no se puede tratar en el domicilio, el enfermo debe ir al hospital. La enfermera especialista es reconocida como alguien cercano y proporciona información valiosa de como se siente el paciente. Idealmente, la hospitalización debe realizarse siempre en la misma unidad para que el niño y la familia conozcan al personal.

Cuando se trata con opioides intravenosos, si el desarrollo del paciente lo permite deben usarse bombas de analgesia controladas por él.

Se debe ofrecer información sobre la enfermedad a todo el personal hospitalario. Al alta la enfermera debe comprobar si se ha entendido bien el uso de algunas medicaciones complicadas e incluso tener contactos en casa para comprobar que todo transcurre adecuadamente.

### **Transfusiones y terapia quelante**

Los enfermos en regímenes transfusionales tienen muy pocos episodios de dolor por lo que pueden asistir al colegio o trabajo a tiempo completo. Las transfusiones no deberían interferir en la vida cotidiana del paciente, por lo que lo ideal sería ponerlas por la tarde o en fines de semana.

Es conveniente animar a la donación de sangre de inmigrantes para favorecer más variedad en la búsqueda de sangre compatible. Cuando existe sobrecarga férrica los pacientes empiezan con terapia quelante subcutánea (deferroxamina) u oral. Se debe educar a niños y familiares sobre las complicaciones de la sobrecarga férrica y fomentar el cumplimiento de la terapia.

### **Educación de la familia en la comunidad.**

Se debe educar a la familia para reducir su participación gradualmente a medida que el niño se haga más independiente con la edad. La enfermería especializada puede informar a la comunidad de personal sanitario con charlas acerca de la enfermedad.

Según los niños van siendo mayores se deben educar sus contactos, por ejemplo amigos y profesores, para que puedan ayudarles a sobrellevar con naturalidad el transcurso de su enfermedad.

## **6.11.1 PROGRAMA DE EDUCACIÓN SANITARIA.**

Se detalla a continuación un programa de educación integral para la salud separándoles en cuatro grupos diferentes dependiendo de la edad.

### • **Menores de un año**

- Diagnóstico: explicar consejos, no utilizar jerga médica, aportar información por escrito sobre la enfermedad, permitir preguntas. En las primeras visitas no sobrecargar a las familias con muchos detalles. Informar sobre los recursos disponibles en el centro, asociaciones de pacientes, programas de apoyo.
- Alimentación: fomentar la lactancia materna y adecuada hidratación
- Llevar a guardería sólo si es preciso por el trabajo familiar.
- Síntomas de alarma del primer año (no hace falta hablar de dolor o síntomas neurológicos en la primera visita porque son raros)
- Recaltar la importancia del tratamiento preventivo con penicilina
- Repasar vacunas
- Evaluar si han entendido el Consejo genético. Discutir si desean análisis de otros miembros de la familia.

- Adiestramiento para palpar el bazo
  - Futuros embarazos
  - Evaluación psicosocial
  - Enfatizar la importancia de las revisiones periódicas. Propuesta de temas para las reuniones siguientes.
- **De 1 a 5 años**
    - Repasar el diagnóstico si hay dudas, reforzar los signos de alarma, comprobar que conocen cómo palpar el bazo
    - Alimentación: si la ingesta de fólico parece baja, recomendar suplementos. Mantener adecuada hidratación.
    - Recomendar que se respeten los periodos de descanso y sueño.
    - Asegurar que toma la penicilina, y que a los 3 años se aumenta la dosis.
    - Repasar vacunas
    - Evaluar cómo se enfrentaron a episodios recientes de dolor.
    - Recomendar ejercicio suave-moderado con condiciones adecuadas de temperatura e hidratación.
    - Si va a ir al colegio, planear la información a educadores.
    - Revisar los conceptos de herencia ante posibilidades de futuros hijos.
    - Evaluación psicosocial
- **Mayores de 5 años**
    - Recuerdo y repaso de puntos anteriores (alimentación, hidratación, asegurar el descanso y el sueño, ejercicio en condiciones adecuadas)
    - Muchos de estos niños ya no tomarán penicilina. En ellos debe recordarse especialmente que deben buscar atención médica urgente si tienen fiebre.
    - Informar de los síntomas del priapismo
    - Repasar vacunas
    - Informar de síntomas neurológicos
    - Colegio: relación con sus compañeros, indagar sobre cambios en el rendimiento escolar o comportamiento (pueden sugerir enfermedad vascular cerebral)
    - Evaluación psicosocial
    - A una edad apropiada, empezar a dialogar con el niño sobre la naturaleza de su enfermedad
- **Adolescentes**
    - Dialogar ampliamente sobre la naturaleza de la enfermedad y su impacto en la adolescencia. Las enfermeras deben estar preparadas para contestar dentro de su competencia a preguntas como: ¿Cómo evoluciona la enfermedad con la edad? ¿Qué vida puedo llevar de adulto? ¿Cómo y donde puedo viajar? ¿Puede la enfermedad afectarme psicológicamente? ¿La medicación es para siempre? ¿Hay tratamientos experimentales?
    - Reforzar autoestima (es frecuente la depresión, rechazo del tratamiento). Fomentar su independencia y autocuidado.
    - Revisar el rendimiento escolar
    - Hacer hincapié en síntomas neurológicos
    - Hábitos tóxicos: evitar tabaco, alcohol y drogas
    - Informarles sobre el posible retraso ponderal transitorio, ictericia, o cicatrices.

- Dialogar sobre el priapismo en los varones, y la prevención y el cuidado de úlceras en piernas.
- Evitar estrés.
- Potenciar la realización de ejercicio regularmente, siempre con adecuada hidratación, protegiéndose ante temperaturas extremas y respetando el descanso posterior
- Importancia de una buena alimentación e hidratación
- Evitar inmersiones en agua fría.
- Información sobre sexualidad, anticoncepción si es apropiado, herencia de la enfermedad si el compañero tiene rasgo falciforme, riesgo de teratogénesis y oligospermia con hidroxiurea.
- Evaluación psicosocial

El Registro Español Pediátrico de Hemoglobinopatías de la SEHOP (REPHem) se creó en el año 2.013 con el objetivo de incluir pacientes con talasemias y hemoglobinopatías estructurales, y ha sido aprobado por un CEIC de referencia y por la Agencia Española de Protección de datos. La SEHOP recomienda incluir a los niños con estas patologías para conocer la situación epidemiológica en nuestro país y promover estudios de cohorte. Para acceder a dicho registro es necesario contar con la ratificación del CEIC de cada centro y la firma de consentimientos informados, después de lo cual se proporcionarán las claves de acceso vía web (<https://www.e-clinical.org/rephem/>). Si surgen dudas, rogamos contactar con el coordinador del grupo de Hemoglobinopatías de la SEHOP (en el momento de la elaboración de esta guía, [elena.cela@salud.madrid.org](mailto:elena.cela@salud.madrid.org))

## **HOJA INFORMATIVA para familias de niños con rasgo falciforme (fenotipo de Hb FAS en el neonato, AS más adelante)**

Su hijo/a tiene un rasgo falciforme o drepanocitosis heterocigota (estado de portador) y su vida será prácticamente normal, pero les informamos sobre ciertas recomendaciones. Léase también el folleto adjunto que le dimos en la consulta:

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, es 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. Se recomienda asesoramiento genético y estudio de la pareja antes de tener hijos.
5. Algunos de los riesgos que se han asociado en raras ocasiones son:
  - Infarto esplénico en grandes alturas.
  - Alteraciones urinarias (orinas con sangre o rojas, orinas poco concentradas)
  - Muerte súbita tras ejercicio extenuante (<1:3000)
  - Alteraciones oculares (glaucoma tras sangrado en cámara anterior). En caso de traumatismo en el ojo, acudir urgentemente a un oftalmólogo por riesgo de aumento en presión ocular y ceguera si no se trata

## HOJA INFORMATIVA para llevar a Urgencias en niños con ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES

El/la niño/a..... es un paciente controlado en la Unidad de Hematología Pediátrica de nuestro centro (Hospital ..... ..) con el diagnóstico de **Enfermedad de células falciformes** (Hb SS/Sβ/.....). Con el fin de disminuir la morbilidad de su enfermedad, se ha informado a las familias para que busquen tratamiento médico inmediato ante los síntomas de alarma detallados a continuación. Se debe consultar una guía específica de tratamiento para estas situaciones (accesible en [www.SEHOP.org](http://www.SEHOP.org)), y contactar con el hospital de referencia (Teléfono: \_\_\_\_\_, Dres.:.....):

1.- **Fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  axilar**: debe hacerse una evaluación sobre el foco, en especial en el niño menor de 5 años. Se trata de niños con un hipoesplenismo 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. Así mismo es conveniente administrar una dosis de ceftriaxona iv (75 mg/kg) y mantener en observación para descartar sepsis. En las siguientes situaciones se recomienda su ingreso:

- Niños < 1 año
- $T^a \geq 40^{\circ}\text{C}^*$
- Antecedente de sepsis neumocócica o esplenectomía\*
- Aspecto séptico\* y/o deshidratación
- Hemoglobina < 5g/L, plaquetas < 100.000/mm<sup>3</sup>, reticulocitos < 2% (en Hb SS)
- Leucocitos  $\geq 30.000/\text{mm}^3$  \*o < 5.000/mm<sup>3</sup> \*

*\*Añadir vancomicina a la ceftriaxona.*

2.- **Dolor torácico y/o dificultad respiratoria**: estos niños pueden presentar infecciones pulmonares complicadas por isquemia pulmonar. Se debe realizar Rx tórax, hemograma con 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 en huesos o en abdomen 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 (cansancio) importante o letargia (adormilado) o muy pálido:** además de descartarse una sepsis debe sospecharse un secuestro esplénico (con anemia 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 (si no bebe, vomita, no tiene lágrimas, orina poco):** la deshidratación favorece las crisis de falciformación y vaso-oclusión. Suelen precisar hidratación iv y evaluación analítica.

6.- **Síntomas neurológicos** (irritable y no calma, no contesta, parece confuso, tiene convulsiones, debilidad en brazos o piernas, dolor de cabeza intenso, mareo o alteraciones visuales): se debe realizar una exploración neurológica completa y un TC 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 exanguinotransfusión 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.

## CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA TRATAMIENTO CON HIDROXIUREA

Su hijo/a \_\_\_\_\_ padece una ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES. El uso de HIDROXIUREA (HU) como tratamiento se basa en que este medicamento aumenta la producción de hemoglobina F, lo cual atenúa la gravedad de esta enfermedad disminuyendo en nº de episodios dolorosos entre un 30 y un 50% y otras complicaciones.

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, aplanamiento de curva de crecimiento, lesiones en piel, molestias digestivas, alopecia, trastornos neurológicos, genitourinarios, esterilidad, hepáticos, aftas. Sin embargo, se desconocen los efectos secundarios a muy largo plazo, pero la experiencia en niños durante más de 10 años es que el tratamiento es bien tolerado sin apenas toxicidad. No hay evidencia de carcinogénesis en niños hasta el momento. Está en estudio la posibilidad de que la hidroxiurea pudiera alterar la fertilidad en los pacientes con ECF que toman hidroxiurea por periodos >6 meses. Durante el tratamiento puede haber una oligo-azoospermia que en adultos suele ser reversible al interrumpirlo pero puede ser irreversible en algunos casos. En adultos, algo menos de la mitad de pacientes que recibieron tratamiento con hidroxiurea durante años y después lo retiraron, se ha observado oligospermia y en raros casos azoospermia irreversible. Sin embargo, en una mayoría de los casos analizados, aunque la calidad del semen era peor, se mantuvo la fertilidad y pudieron tener hijos. En niños con tratamiento crónico con hidroxiurea que han llegado a adultos no hay más que un estudio de 4 casos, de los que en 3 se observó azoospermia permanente tras su interrupción.

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

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

Fdo. D/Dña. \_\_\_\_\_ (padre/madre/tutor)

Fdo. Dr./Dra. \_\_\_\_\_ (médico que informa)

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cantalejo MA. Protocolo de anemia de células falciformes o drepanocitosis (Drep-2002-SEHP). Disponible en <http://www.svnp.es/Documen/protodrepanocitosis.htm>
2. Cela E, Dulín E, Guerrero M et al. Evaluación en el tercer año de implantación del cribado neonatal universal de anemia falciforme en la Comunidad de Madrid. *An Pediatr (Barc)* 2007;66:382-86.
3. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, et al. Mortality in sickle cell disease: life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994;330:1639-44.
4. Wierenga KJJ, Hambleton IR, Lewis NA. Survival estimates for patients with homozygous sickle cell disease in Jamaica: a clinic-based population study. *Lancet* 2001;357:680-3.
5. Dick M. Sickle cell disease in childhood. Standards and guidelines for clinical care (NHS). Disponible en [www.nhs.uk/sickleandthal](http://www.nhs.uk/sickleandthal)
6. Lane PA, Buchanan GR, Hutter JJ, et al for the Sickle Cell Disease Care Consortium. Sickle cell disease in children and adolescents: diagnosis, guidelines for comprehensive care, and care paths and protocols for management of acute and chronic complications. 2001. Disponible en <http://www.scinfo.org/protchildindex.htm>
7. Mid-Atlantic Sickle Cell Disease Consortium (MASCC). Sickle cell disease in children and adolescent: diagnosis, guidelines for comprehensive care, and protocols for the management of acute and chronic complications. 2001. Disponible en [www.pitt.edu/~marhgn/guide.pdf](http://www.pitt.edu/~marhgn/guide.pdf)
8. The Management of Sickle Cell Disease. 4th edition. NIH Publication 02-2117. Division of Blood Diseases and Resources. National Institutes of Health; National Heart, Lung and Blood Institute. Disponible en [www.nhlbi.nih.gov/health/prof/blood/sickle/sc\\_mngt.pdf](http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/blood/sickle/sc_mngt.pdf)
9. Harris KB and members of the Sickle Cell Advisory Committee of the Genetic network of New York, Puerto Rico and the Virgin Islands. Guidelines for the treatment of people with sickle cell disease 2002.
10. Carcao MD, Cook D, Allen U et al. Guidelines for in patient management of children with sickle cell disease. The Hospital for Sick Children. Toronto 2004.
11. Sauntharajah Y, Vichinski EP, Embury SH. Sickle cell disease. En: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P (Eds.): *Hematology. Basic Principles and Practice*. Churchill Livingstone, 4ª edición, Philadelphia 2005, 37: 605-44.
12. Hebbel RP: Pathobiology of sickle cell disease. En: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P (Eds.): *Hematology. Basic Principles and Practice*. Churchill Livingstone, 4ª edición, Philadelphia 2005, 36: 591-604.
13. Bain BJ. Sickle cell haemoglobin and its interactions with other variant haemoglobins and with thalassemias. En: Bain BJ (Ed): *Haemoglobinopathy diagnosis*. Blackwell Science Ltd, 2ª edición, Oxford 2006, 4: 113-53.
14. Clark BE, Thein SL: Molecular diagnosis of haemoglobin disorders. *Clin Lab Haem* 2004; 26: 159-76.
15. González FA, Blázquez C, Ropero P, et al. Asociación de hemoglobinopatía S y alfa-fatalasemia. Análisis de 45 casos. *Med Clin (Barc)* 2005;124:726-9.
16. Guasch A, Zayas CF, Eckman JR, et al. Evidence that microdeletions in the  $\alpha$  globin gene protect against the development of sickle cell glomerulopathy in humans. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1014-9.
17. American Academy of Pediatrics. Health supervision for children with sickle cell disease. *Pediatrics* 2002;109:526-35.

18. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Eng J Med* 1998;339:5-11.
19. Adams RJ, Brambilla DJ, Granger S, et al; STOP Study. Stroke and conversion to high risk in children screened with transcranial Doppler ultrasound during the STOP study. *Blood* 2004;103:3689-94.
20. Lee MT, Piomelli S, Granger S, et al; STOP Study Investigators. Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia (STOP): extended follow-up and final results. *Blood* 2006;108:847-52.
21. Bulas D. Screening children for sickle cell vasculopathy: guidelines for transcranial Doppler evaluation. *Pediatr Radiol* 2005;35:235-41.
22. Zimmerman SA, Schultz WH, Burgett S, et al. Hydroxiurea therapy lowers transcranial flow velocities in children with sickle cell anemia. *Blood* 2007;110:1043-47.
23. Brown RT, Davis PC, Lambert R, et al. Neurocognitive functioning and magnetic resonance imaging in children with sickle cell disease. *J Pediatr Psychol* 2000;25:503-13.
24. DeBaun Mr, Mckinstry R, White D, et al. Epidemiology and treatment of silent cerebral infarcts in sickle cell anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2004:35-40.
25. Pegelow CH, Macklin EA, Moser FG, et al. Longitudinal changes in brain magnetic resonance imaging findings in children with sickle cell disease. *Blood* 2002;99:3014-18.
26. Verduzco L y Nathan D. Sickle cell disease and stroke. *Blood* 2009;114:5117-5125.
27. Miller ST, Macklin EA, Moser FG, et al. Silent infarction as a risk factor for overt stroke in children with sickle cell anemia: a report from the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *J Pediatr* 2001;139:385-90.
28. Abboud MR, Cure J, Granger S, et al; STOP study. Magnetic resonance angiography in children with sickle cell disease and abnormal transcranial Doppler ultrasonography findings enrolled in the STOP study. *Blood* 2004;103:2822-6.
29. Kirkham FJ, Hewes DK, Prengler M et al. Nocturnal hypoxaemia and central nervous system events in sickle cell disease. *Lancet* 2001;357;1656-9.
30. Kato GJ, Oneyekwere OC, Gladwin MT. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: relevance to children. *Pediatr Hematol Oncol* 2007;24:159-70.
31. Steinberg MH. Management of sickle cell disease. *N Eng J Med* 1999; 340:1021-30.
32. Almeida A, Roberts I. Bone involvement in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2005;129:482-90.
33. Miller ST, Sleeper LA, Pegelow CH, et al. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000; 342:83-9.
34. Frei-Jones MJ, Baxter AL, Rogers ZR. Vaso-occlusive episodes in older children with sickle cell disease: emergency department management and pain assessment. *J Pediatr* 2008;152:281-5.
35. Wong AL, Sakamoto KM, Johnson EE. Differentiating osteomyelitis from bone infarction in sickle cell disease. *Pediatr Emerg Care* 2001;17:60-3; quiz 64.
36. Umans H, Haramati N, Flusser G. The diagnostic role of gadolinium enhanced MRI in distinguishing between acute medullary bone infarct and osteomyelitis. *Magn Reson Imaging* 2000;18:255-62.
37. Skaggs DL, Kim SK, Greene NW, et al. Differentiation between bone infarction and acute osteomyelitis in children with sickle-cell disease with use of sequential radionuclide bone-marrow and bone scans. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83-A(12):1810-3.

38. Witjes MJH, Berghuis-Bergsma N, Phan TTH. Positron emission tomography scans for distinguishing between osteomyelitis and infarction in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2006;133:210-6.
39. William RR, Hussein SS, Jeans WD, et al. A prospective study of soft-tissue ultrasonography in sickle cell disease patients with suspected osteomyelitis. *Clin Radiol* 2000;55:307-10.
40. Griffin TC, McIntire D, Buchanan GR, et al. High-dose intravenous methylprednisolone therapy for pain in children and adolescents with sickle cell disease. *N Engl J Med*, 1994; 330:733-7.
41. Claster S, Vichinsky EP. Managing sickle cell disease. *BMJ*, 2003;327:1151-5.
42. Burns JL, Englund J, Prince A. Infectious complications in special hosts. En: Long S, Pickering L, Prober CH, editors. *Principles and practice of Pediatric Infectious Diseases*. Elsevier Inc, 2008; p. 633-635.
43. Chambers JB, Forsythe DA, Bertrand SL, et al. Retrospective review of osteoarticular infections in a pediatric sickle cell age group. *J Pediatr Orthop* 2000;20:682-5.
44. Gbadoé AD, Dogba A, Dagnra AY, et al. Acute osteomyelitis in the child with sickle cell disease in a tropical zone: value of oral fluoroquinolones. *Arch Pediatr* 2001;8: 1305-10.
45. Wong WY. Prevention and management of infection in children with sickle cell anaemia. *Paediatr Drugs* 2001;3:793-801.
46. Banerjee S, Owen C, Chopra S. Sickle cell hepatopathy. *Hepatology* 2001;33:1021-8.
47. Ahn H, Chi-Shang Li, Wang W. Sickle cell hepatopathy: clinical presentation, treatment and outcome in pediatric and adult patients. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45;184-90.
48. Emond AM, Collis R, Darvill D, et al. Acute splenic sequestration in homozygous cell disease: natural history and management. *J Pediatr* 1985;107:201-6.
49. 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.
50. Koduri PR, Nathan S. Acute splenic sequestration crisis in adults with hemoglobin S-C disease: a report of nine cases. *Ann Hematol* 2006;85:239-43.
51. Wright Jg, Hambleton IR, Thomas PW et al. Postesplenectomy course in homozygous sickle cell disease. *J Pediatr* 1999;134:304-9.
52. Owusu-Ofori S, Riddington C. Splenectomy versus conservative management for acute sequestration crises in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 4: CD003425.
53. Al-Salem AH. Indications and complications of splenectomy for children with sickle cell disease. *J Pediatr Surg* 2006;41:1909-15.
54. Johnson CS. Cerebral infarction in the sickle cell diseases: current concepts and therapeutic guidelines. Disponible en [www.medscape.com/viewarticle/496546](http://www.medscape.com/viewarticle/496546).
55. Adams RJ, Brambilla D (STOP 2 Trial Investigators). Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2005;353: 2769-78.
56. Russell E. W. Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea (SWITCH). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00122980>
57. Torok, TJ. Parvovirus B19 and human disease. *Adv Int Med* 1992;37:431-55.
58. Goldstein AR, Anderson MJ, Serjeant GR. Parvovirus associated aplastic crisis in homozygous sickle cell disease. *Arch Dis Child* 1987;62:585-8.
59. Serjeant GR, Serjeant BE, Thomas PW, et al. Human parvovirus infection in homozygous sickle cell disease. *Lancet* 1993;341:1237-40.

60. Lascari AD, Pearce JM. Use of gamma globulin and erythropoietin in a sickle cell aplastic crisis. *Clin Pediatr* 1994;33:117-9.
61. Brown KE, Young NS, Barbosa LH. Parvovirus B19: Implications for transfusion medicine. Summary of a workshop. *Transfusion* 2001;41:130-5.
62. Garratty G. Severe reactions associated with transfusion of patients with Sickle cell disease. *Transfusion* 1997;37:357-61.
63. Petz LD, Calhoun L, Shulman JA, et al. The sickle cell haemolytic transfusion reaction syndrome. *Transfusion* 1997;37:382-92.
64. Rother RP, Bell L, Hillmen P, et al. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin. A novel mechanism of human disease. *JAMA* 2005; 293:1653-62.
65. Talano J.M, Hillery ChA, Gottschall JL, et al. Delayed haemolytic transfusion reaction/hyperhemolysis syndrome in children with sickle cell disease. *Pediatrics* 2003; 111: 661-5.
66. Aygun B, Padmanabhan S, Paley C, et al. Clinical significance of RBC alloantibodies and autoantibodies in sickle cell patients who received transfusions. *Transfusion* 2002; 42:37-43.
67. Win N, Doughty H, Telfer P, et al. Hyperhemolytic transfusion reaction in sickle cell disease. *Transfusion* 2001;41:323-8.
68. Jasinski M, Pantazopoulos P, et al. A novel mechanism of complement-independent clearance of red cells deficient in glycosyl phosphatidylinositol-linked proteins. *Blood* 2004;103:2827-34.
69. Telen MJ. Role of adhesion molecules and vascular endothelium in the pathogenesis of sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007: 84-90.
70. Gee BE, Platt OS. Sickle reticulocytes adhere to VCAM-1. *Blood* 1995; 85:268-74.
71. Turhan A, Jenab P, Bruhns P, et al. Intravenous immune globulin prevents venular vaso-occlusion in sickle cell mice by inhibiting leukocyte adhesion and the interactions between sickle erythrocytes and adherent leukocytes. *Blood* 2004;103:2397-400.
72. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000;342:1855-65.
73. Martí-Carvajal AJ, Conterno LO, Knight-Madden JM. Antibiotics for treating acute chest syndrome in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD006110.
74. Chulamokha L, Scholand SJ, Riggio JM, et al. Bloodstream infections in hospitalized adults with sickle cell disease: a retrospective analysis. *Am J Hematol* 2006; 81:723-8.
75. Swerdlow PS. Red cell exchange in sickle cell disease. *Haematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006:48-53.
76. Al Hajeri A, Serjeant G, Fedorowicz Z, et al. Inhaled nitric oxide for acute chest syndrome in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;23: CD006957.
77. Rogers ZR. Priapism in sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19:917-28.
78. Ataga KI, Orringer EP. Renal Abnormalities in Sickle Cell Disease. *Am J Hematol* 2000;63:205-11.
79. Lerma EV. Renal manifestations of sickle cell disease. *UpToDate* 2008 (online) (last updated december 2007)
80. McBurney PG, Hanevold CD, Hernandez CM, et al. Risk factors for microalbuminuria in children with sickle cell anemia. *J Ped Hematol Oncol* 2002;24:473-7.

81. Little JA, McGowan VR, Kato GJ, et al. Combination erythropoietin-hydroxyurea therapy in sickle cell disease: experience from the National Institutes of Health and a literature review. *Haematologica* 2006;91:1076-83.
82. Emerson GG, Luty GA. Effects of sickle cell disease on the eye: Clinical features and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005;19:957-73.
83. Charache S. Eye disease in sickle cell disorders. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10:1357-62.
84. Walton W, Von Hagen S, Griorgan R, et al. Management of traumatic hyphema. *Surv Ophthalmol* 2002;Vol 47:297-334.
85. Serjeant GR, Serjeant BE, Mohan JS, et al. Leg ulceration in sickle cell disease: medieval medicine in a modern world. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005;19: 943-56.
86. Zemel BS, Kawchak DA, Ohene-Frempong K, et al. Effects of delayed pubertal development, nutritional status, and disease severity on longitudinal patterns of growth failure in children with sickle cell disease. *Pediatr Res* 2007;61(5 Pt 1): 607-13.
87. Singhal A, Parker S, Linsell L, et al. Energy intake and resting metabolic rate in preschool Jamaican children with homozygous sickle cell disease. *Am J Clin Nutr* 2002;75:1093-7.
88. Barden EM, Kawchak DA, Ohene-Frempong K, et al. Body composition in children with sickle cell disease. *Am J Clin Nutr* 2002 Jul;76:218-25.
89. Zemel BS, Kawchak DA, Fung EB, et al. Effect of zinc supplementation on growth and body composition in children with sickle cell disease. *Am J Clin Nutr* 2002;75:300-7.
90. Collett-Solberg PF, Fleenor D, Schultz WH. Short stature in children with sickle cell anemia correlates with alterations in the IGF-I axis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007;20:211-8.
91. Wang WC, Helms RW, Lynn HS et al. Effect of hydroxyurea on growth in children with sickle cell anemia: results of the HUG-KIDS Study. *J Pediatr* 2002;140:225-9.
92. M'Pemba-Loufoua AB, Nzingoula S, Moubouh-Akouala F. Pubertal development in girls with homozygote sickle cell disease. Apropos of 72 cases. *Bull Soc Pathol Exot* 2001;94:326-9.
93. Brachet C, Heinrichs C, Tenoutasse S. Children with sickle cell disease: growth and gonadal function after hematopoietic stem cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29:445-50.
94. Nunlee-Bland G, Rana SR, Houston-Yu PE, et al. Growth hormone deficiency in patients with sickle cell disease and growth failure. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17:601-6.
95. Wang WC, Morales KH, Scher CD, et al. STOP Investigators Effect of long-term transfusion on growth in children with sickle cell anemia: results of the STOP trial. *J Pediatr* 2005;147:244-7.
96. Lal A, Fung EB, Pakbaz Z, et al. Bone mineral density in children with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:901-6.
97. Singhal A, Gabay L, Serjeant GR. Testosterone deficiency and extreme retardation of puberty in homozygous sickle-cell disease. *West Indian Med J* 1995;44:20-3.
98. Wang WC. Sickle cell anemia. En: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rogers GM, Paraskevas F, Glader BE. *Wintrobe's Clinical Hematology*, 11th edition. Philadelphia, Pa, Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
99. Covitz W, Espeland M, Gallaghr D, et al. The heart in sickle cell anemia. The cooperative study of sickle cell disease (CSSCD). *Chest* 1995;108:1214-9.
100. Johnson WH Jr, McCrary RB, Mankad VN. Transient left ventricular dysfunction in childhood sickle cell disease. *Pediatr Cardiol* 1999; 20:221-3.

101. Alpert BS, Gilman PA, Strong WB, et al. Hemodynamic and ECG responses to exercise in children with sickle cell anemia. *Am J Dis Child* 1981;135:362-6.
102. Dang NC, Johnson C, Eslami-Farsani M, et al. Myocardial injury or infarction associated with fat embolism in sickle cell disease: a report of three cases with survival. *Am J Hematol* 2005; 80:133-36.
103. Sachdev V, Machado RF, Shizukuda Y et al. Diastolic dysfunction is an independent risk factor for death in patients with sickle cell disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:472-9.
104. Ntim WO, Upadhyya B, Cruz J. Diastolic dysfunction is an independent risk factor for death in patients with sickle cell disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 378.
105. Powars D, Weidman JA, Odom-Mayon T, et al. Sickle cell chronic lung disease: prior morbidity and the risk of pulmonary failure. *Medicine* 1988;67:66-76.
106. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2004;350:886-95.
107. Gladwin MT, Vichinsky EV. Pulmonary complications of sickle cell disease. *N Engl J Med* 2008;359:2254-65.
108. Hagar RW, Michlitsch JG, Gardner J, et al. Clinical differences between children and adults with pulmonary hypertension and sickle cell disease. *Br J Haematol* 2007;140:104-12.
109. Onyekwere OC, Campbell A, Teshome M, et al. Pulmonary hypertension in children and adolescents with sickle cell disease. *Pediatr Cardiol* 2008;29:309-12.
110. Hagar W, Vichinsky E. Advances in clinical research in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2008;141:346-56.
111. Pashankar FD, Carbonella J, Bazy-Asaad A, Friedman A, et al. Longitudinal follow up of elevated pulmonary artery pressures in children with sickle cell disease. *Br J Haematol* 2009;144:736-41.
112. Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension. Updated ACCP Evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007;131:1917-28.
113. Hoffer LJ. Folate supplementation in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 2003;349:813; author reply 813.
114. Wong WY. Prevention and management of infection in children with sickle cell anaemia. *Paediatr Drugs* 2001;3:793-801.
115. Tate AR, Norris CK, Minniti CP. Antibiotic prophylaxis for children with sickle cell disease: a survey of pediatric dentistry residency program directors and pediatric hematologists. *Pediatr Dent* 2006;28:332-5.
116. Piomelli S, Reaman C, Ackerman K, et al. Plannig an exchange transfusion in patients with sickle cell syndromes. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990;12:268-76.
117. Josephson CD, Su LL, Hillyer KL, et al. Transfusion in the patient with sickle cell disease: a critical review of the literature and transfusion guidelines. *Transf Med Rev* 2007;21:118-33.
118. Wanko SO, Telen MJ. Transfusion management in sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin N Am* 2005;19:803-26.
119. Wayne AS, Kevy SV, Nathan DG. Transfusion management of sickle cell disease. *Blood* 1993;81:1109-23.
120. Eckman JR. Techniques for blood administration in sickle cell patients. *Semin Hematol* 2001; 38(suppl1):23-9.
121. Porter JB. Practical management of iron overload. *Br J Haematol* 2001;115:239-52.
122. Cohen AR. New advances in iron chelation therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006:42-7.

123. Kwiatkowski JL, Cohen AR. Iron chelation therapy in sickle-cell disease and other transfusion-dependent anemias. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004;18:1355-77
124. Cunningham MJ, Mackling EA, Neufeld EJ, et al. Thalassemia major in North America. *Blood* 2004;104:34-9.
125. Porter JB. Deferasirox: an effective once-daily orally active iron chelator. *Drugs Today* 2006;42:623-37.
126. Sarantos K, Evans P, Garbowski M, et al. Vitamin C Deficiency in Patients on Long-Term Deferasirox without Supplementation. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2008; 112:1858.
127. Hershko C, Cappellini MD, Galanello R, et al. Purging iron from the heart. *Br J Haematol* 2004;125:545-51.
128. Charache S, Barton FB, Moore RD, et al. Hydroxyurea and sickle cell anemia: clinical utility of a myelosuppressive “switching” agent. The multicenter study of hydroxyurea in sickle cell anemia. *Medicine* 1996;75:300-26.
129. Ferster A, Tahriri P, Vermynen C, et al. Five years of experience with hydroxyurea in children and young adults with sickle cell disease. *Blood* 2001;97:3628-32.
130. Zimmerman SA, Schultz WH, Davis JS, et al. Sustained long-term hematologic efficacy of hydroxyurea at maximum tolerated dose in children with sickle cell disease. *Blood* 2004;103:2039-45.
131. Kinney TR, Helms RW, O’Branski EE, et al. Safety of hydroxyurea in children with sickle cell anemia: results of HUG-KIDS study, a phase I/II trial. *Blood* 1999;94:1550-4.
132. Gulbis B, Haberman D, Dufour D, et al. Hydroxyurea for sickle cell disease in children and for prevention of cerebrovascular events: the Belgian experience. *Blood* 2005;105:2685-90.
133. Hankins JS, Ware RE, Rogers ZR, et al. Long-term hydroxyurea therapy for infants with sickle cell anemia: the HUSOFT extension study. *Blood* 2005;106:2269-75.
134. Brawley OW, Cornelius LJ, Edwards LR et al. National Institutes of Health Consensus development conference statement: hydroxyurea treatment for sickle cell disease. *Ann Int Med* 2008;148:932-8.
135. Steinberg MH, Barton F, Castro O, et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA*, 2003;289:1645-51.
136. Berthaut I, Guignedoux G, Kirsch-Noir F, et al. Influence of sickle cell disease and treatment with hydroxyurea on sperm parameters and fertility of human males. *Haematologica* 2008; 93:988-93.
137. Lukusa A.K, Vermynen C. Use of hydroxyurea from childhood to adult age in sickle cell disease: semen analysis. *Haematologica* 2008; 93(11):e67.
138. Ballas SK. Pain management of sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19:785-802.
139. Valdivieso Serna A, Zabaleta Camino C. Analgesia y sedación para procedimientos y en la sala de urgencias. En: Casado Flores J, Serrano A, editores. *Urgencias y tratamiento del niño grave*. 2ª edición. Madrid: Ergon, 2007; p. 1349-1358 y 1496.
140. Ellison AM, Shaw K. Management of vasoocclusive pain events in sickle cell disease. *Pediatr Emergency Care* 2007;23:832-8.
141. O’Connor Trentadue N, Kachoyanos MK, Lea G. A comparison of two regimens of patient-controlled analgesia for children with sickle cell disease. *J Pediatr Nurs* 1998;13:15-9.
142. Dunlop RJ, Bennett KCLB. Pain management for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD003350.

143. Jacobson SJ, Kopecky EA, Joshi P, et al. Randomised trial of oral morphine for painful episodes of sickle-cell disease in children. *Lancet* 1997;350:1358-61.
144. Marchant WA, Walker I. Anaesthetic management of the child with sickle cell disease. *Paediatr Anaesth*. 2003 Jul;13(6):473-89.
145. ONLINE RESOURCE Sickle Cell Information Center (anesthesia and transfusion guidelines) <http://www.emory.edu/PEDS/SICKLE>
146. Vichinsky EP, Haberkern CM, Neumayr L, et al. A comparison of conservative and aggressive transfusion regimens in the perioperative management of sickle cell disease. *N Engl J Med* 1995;333:206-12.
147. Crawford MW, Galton S, Naser B. Postoperative morphine consumption in children with sickle-cell disease. *Paediatr Anaesth*. 2006 Feb;16(2):152.
148. Montalembert M. Prise en charge des enfants drépanocytaires: un travail d'équipe. *Arch Pédiatr* 2002;9:1195-201.
149. Arístegui J. Vacunaciones en el niño. De la teoría a la práctica. Bilbao: Ciclo Editorial;2004.
150. Wilson RE, Krishnamurti L, Kamat D. Management of sickle cell disease in primary care. *Clin Pediatr* 2003;42:753-61.
151. Finn A, Booy R, Moxon R, et al. Should the new pneumococcal vaccine be used in high-risk children? *Arch Dis Child* 2002;87:18-21.
152. Graham LM. Sickle cell disease: pulmonary management options. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2004;26:191-3.
153. Ong GL. Incentive spirometry for children with sickle cell disorder. *Nurs Times* 2005;101:55-7.
154. Bellet PS, Kalinyak KA, Shukla R, et al. Incentive spirometry to prevent acute pulmonary complications in sickle cell diseases. *N Engl J Med* 1995;333:699-703.
155. Hsu LL, Batts BK, Rau JL. Positive expiratory pressure device acceptance by hospitalized children with sickle cell disease is comparable to incentive spirometry. *Respir Care* 2005;50:624-7
156. Paoloni-Giacobino A. Prenatal diagnosis for sickle cell disease: example of difficult counseling strategy. *Genet Couns* 1998; 9:159-160.
157. Kmietowicz Z. Sickle cell screening makes genetic counselling everybody's business. *BMJ* 2006;332: 570.
158. Farrell MH, La Pean A, Ladouceur L. Content of communication by pediatric residents after newborn genetic screening. *Pediatrics* 2005;116:1492-8.
159. Montalembert M, Bonnet D, Lena-Russo D, Briard ML. Ethical aspects of neonatal screening for sickle cell disease in Western European countries. *Acta Paediatr* 2005;94:528-30.
160. Wethers DL. Sickle cell disease in childhood: Part I. Laboratory diagnosis, pathophysiology and health maintenance. *Am Fam Physician* 2000;62:1013-20, 1027-8.
161. Buchanan GR, DeBaun MR, Quinn CT, Steinberg MH. Sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004:35-47.
162. Vermynen C, Cornu G, Ferster A, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for sickle cell anemia: the first 50 patients transplanted in Belgium. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:1-6.
163. Walters MC, Storb R, Patience M, et al. Impact of bone marrow transplantation for symptomatic sickle cell disease: an interim report. *Blood* 2000;95:1918-24.
164. Panepinto JA, Walters MC, Carreras J, et al. Matched-related donor transplantation for sickle cell disease: report from the Center for International Blood and Transplant Research. *Br J Haematol* 2007;137:479-85.

165. Bernaudin F, Socie G, Kuentz M, et al. Long-term results of related myeloablative stem-cell transplantation to cure sickle cell disease. *Blood* 2007;110:2749-56.
166. Locatelli F, Rocha V, Reed W, et al. Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassemia and sickle cell disease. *Blood* 2003;101:2137-43.
167. Adamkiewicz TV, Mehta PS, Boyer MW, et al. Transplantation of unrelated placental blood cells in children with high-risk sickle cell disease. *Bone Marrow Transplant* 2004;34:405-11.
168. Bathia M, Walters MC. Hematopoietic cell transplantation for thalassemia and sickle cell disease: past, present and future. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41:109-117.

## **GLOSARIO DE ABREVIATURAS**

ACVA: accidente cerebro-vascular agudo  
 ADN: ácido desoxirribonucleico  
 AGH: antiglobulina humana  
 AHAI: anemia hemolítica autoinmune  
 AINES: anti-inflamatorios no esteroideos  
 ARN: ácido ribonucleico  
 BiPAP: presión positiva a dos niveles en vía aérea  
 BU: busulfán  
 BUN: nitrógeno ureico sanguíneo (*blood urea nitrogen*)  
 CAR: haplotipo centroamericano  
 CF: ciclofosfamida  
 CH: concentrado de hematíes  
 CHCM: hemoglobina corpuscular media  
 CMV: citomegalovirus  
 CN: células nucleadas  
 CPAP: presión positiva continua en vía aérea  
 DXM: deferoxamina  
 ECF: Enfermedad de células falciformes  
 EICH: enfermedad de injerto contra huésped  
 ERCP: Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica  
 Fe: hierro  
 FLU: fludarabina  
 Hb: Hemoglobina  
 HCM: hemoglobina corpuscular media  
 HIC: hemorragia intracraneal  
 HLA: antígeno leucocitario humano (antígeno mayor de histocompatibilidad)  
 HPLC: cromatografía líquida de alta resolución (*high performance liquid chromatography*)  
 Htc: hematocrito  
 HTP: hipertensión pulmonar  
 HU: hidroxiaurea  
 ICC: insuficiencia cardíaca congestiva  
 IECAS: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina  
 IEF: isoelectroenfoque  
 Ig: inmunoglobulina  
 IGF-1: factor de crecimiento insulina-like 1  
 IGFBP-3: Proteína transportadora del IGF-1  
 ILT: irradiación linfóide total

IM: intramuscular  
 IST: índice de saturación de la transferrina  
 IV: intravenoso  
 LDH: lactato-deshidrogenasa  
 NO: óxido nítrico  
 ORL: otorrinolaringólogo  
 PCA: analgesia controlada por el paciente (*patient controlled analgesia*)  
 PCR: proteína C reactiva/ Reacción en cadena de la polimerasa  
 PDF: productos de degradación del fibrinógeno  
 PEP: presión espiratoria positiva  
 PET: Tomografía de emisión de positrones (*positron emission tomography*)  
 PFC: plasma fresco congelado  
 RHTT: reacción hemolítica transfusional tardía  
 RM: resonancia magnética  
 SAHOS: síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño  
 SC: subcutáneo  
 SE: secuestro esplénico  
 SEHOP: Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica  
 SG: supervivencia global  
 SHH: síndrome hiperhemolítico  
 SLE: supervivencia libre de enfermedad  
 STA: síndrome torácico agudo  
 TC: Tomografía computerizada  
 TIA: episodio isquémico transitorio (*transitory ischaemic attack*)  
 TMO: trasplante de médula ósea  
 TSCU: trasplante de sangre de cordón umbilical  
 U: Unidades  
 VCM: volumen corpuscular medio  
 VEB: virus Epstein Barr  
 VHA: virus de hepatitis A  
 VHB: virus de hepatitis B  
 VHC: virus de hepatitis C  
 VIH: virus de inmunodeficiencia humana  
 VO: vía oral  
 VR: vía rectal  
 VRS: virus respiratorio sincitial  
 VS: volumen sanguíneo