

PROGRAMA NACIONAL DE ATENCIÓN INTEGRAL DE LA
DREPANOCITOSIS EN CUBA.
(Actualizado febrero 2010)

Introducción

Drepanocitosis es un nombre genérico que se asigna a un grupo de alteraciones genéticas caracterizadas por un predominio de la hemoglobina (Hb) S. Estas alteraciones incluyen, en orden de frecuencia: la anemia drepanocítica (AD), la hemoglobinopatía SC (HSC) y las S β talasemias (S β tal). Sólo ocasionalmente, la asociación de la HbS con otras hemoglobinas anormales como la D, induce enfermedad en Cuba.

En la fisiopatología de la drepanocitosis dos hechos son importantes: uno es la anemia hemolítica crónica y otro la oclusión vascular. La anemia hemolítica se debe a profundas alteraciones de la membrana que llevan a la destrucción acelerada del hematíe y en la oclusión vascular intervienen fundamentalmente, la polimerización de la HbS, la deshidratación del glóbulo rojo que aumenta la concentración de HbS y por lo tanto su polimerización, y el aumento de la adhesión de los hematíes, leucocitos y plaquetas al endotelio de los vasos. También participan en el proceso citocinas inflamatorias y factores de la coagulación.

En la actualidad se considera al proceso de oclusión vascular como una forma de injuria de reperusión en la que el estrés oxidativo y la inflamación llevan al daño crónico de los órganos.

Los órganos en los cuales el riesgo es mayor son aquellos con senos venosos en los que el flujo sanguíneo es más lento y la tensión de oxígeno y el pH más bajos, como el bazo y la médula ósea; o aquellos con una circulación sanguínea terminal como los ojos y la cabeza del fémur o húmero. En el pulmón existe un riesgo elevado de oclusión vascular e infarto, pero ningún órgano ni tejido está protegido contra estas lesiones. Los síntomas que produce la oclusión vascular con la consecuente hipoxia, pueden ser agudos: episodios de dolor producidos por crisis vasooclusivas dolorosas (CVOD) osteomioarticulares o síndrome torácico agudo (STA), o de comienzo insidioso: retinopatía, necrosis aséptica de la cabeza del fémur o del húmero. A medida que el paciente envejece, el daño tisular agudo y crónico produce cambios irreversibles en órganos como el sistema nervioso central, pulmón, riñón e hígado.

En los últimos años se han descrito dos subfenotipos en la AD, los cuales tienen características clínicas, hematológicas y bioquímicas particulares: el subfenotipo hemolítico y el oclusivo vascular. El primero se caracteriza por aumento de la hemólisis intravascular que produce una vasculopatía sistémica por disminución del óxido nítrico. Clínicamente se asocia con úlceras maleolares, priapismo, hipertensión pulmonar, litiasis vesicular y accidente vascular encefálico (AVE) isquémico. En estos pacientes predomina la anemia, con cifras más bajas de hemoglobina y valores más elevados de reticulocitos, deshidrogenasa láctica, bilirrubina indirecta y hemoglobina plasmática.

El segundo fenotipo está dado por predominio de la oclusión vascular y se caracteriza por presentar CVOD, STA y osteonecrosis como manifestaciones

distintivas. Las cifras de hemoglobina son mayores mientras los reticulocitos, bilirrubina indirecta, deshidrogenasa láctica y hemoglobina plasmática tienen valores menos elevados.

También es necesario conocer que el enfermo con drepanocitosis vive con un constante estrés psicosocial, no solo porque padece una enfermedad crónica incurable, sino también por sus características clínicas impredecibles. Las CVOD recurrentes dificultan su asistencia regular a la escuela o al trabajo y disminuyen su autoestima.

El diagnóstico de la enfermedad se realiza con la electroforesis (EF) de Hb, pero es importante estudiar siempre que sea posible, a los padres del enfermo con EF Hb y prueba de solubilidad y realizar la determinación de Hb F.

También se debe realizar la fórmula genética de los grupos sanguíneos para los antígenos menores, a fin de evitar la aloinmunización e investigar la sangre que se va a administrar a los pacientes para los virus B y C de la hepatitis y para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

En los últimos años se han producido adelantos sustanciales en el manejo de los pacientes con drepanocitosis. Un ejemplo es la disminución de la morbilidad y la mortalidad por sepsis neumocócica en el niño pequeño después del tratamiento profiláctico con penicilina oral, la disminución en el número de CVOD y otras manifestaciones con el tratamiento con hidroxiurea y la curación con el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) en los casos graves.

Diagnóstico

Diagnóstico prenatal según programa del Instituto Nacional de Genética.

Diagnóstico neonatal o posterior por medio de la electroforesis de hemoglobina y prueba de solubilidad y siempre que sea posible el estudio de los padres.

Remisión inmediata a centros especializados desde los primeros meses del nacimiento para su seguimiento en consulta.

Medidas generales

1. Educación higiénica, ambiental y dietética.
2. Entrega de un folleto informativo para pacientes y familiares.
3. Ingestión abundante de líquidos.
4. Administración de ácido fólico diario.
5. Penicilina oral profiláctica desde los 3 meses hasta los 5 años de edad.
6. Cumplimiento de todo el esquema nacional de vacunación y añadir la vacuna antineumocócica polivalente.
7. Vigilancia del crecimiento y desarrollo.
8. Atención psicosocial:
 - Educación del paciente y de sus padres sobre las características de la enfermedad, importancia de la penicilina oral profiláctica, color habitual de la piel, palpación del bazo
 - Apoyo psicosocial
 - Tratamiento de las alteraciones psicológicas
 - Consejo genético y orientación vocacional
 - Relaciones con la escuela o centro de trabajo

1. Diagnóstico y tratamiento precoz de las crisis de la enfermedad mediante la adecuada preparación del personal médico, paramédico, del paciente y de sus familiares.

Exámenes complementarios

- Hemograma y reticulocitos en cada consulta.
- Estudio de laboratorio de la función renal y hepática anual.
- Ultrasonografía abdominal cada 5 años para detectar litiasis vesicular.
- Cuantificación de hemoglobina fetal anual.
- Ultrasonido doppler transcraneal anual si es normal y cada tres meses si es anormal.
- Estudio neurocognoscitivo una vez al año en los niños.
- Microalbuminuria anual y cada tres meses si es patológica.
- Oximetría de pulso diurna y nocturna en los niños.
- Ecocardiograma cada 3 años y anual si es patológico.
- Estudio oftalmológico anual.

Normas de tratamiento:

Infección

Las infecciones bacterianas son una causa mayor de morbilidad. En el niño pequeño, el neumococo es el germen más frecuentemente incriminado y el responsable de la sepsis y de la meningitis sobreaguda, que tienen una alta mortalidad. En el niño mayor y en el adulto aparecen las infecciones por gérmenes entéricos gram negativos.

Desde los 3 meses hasta los 5 años de edad se debe administrar penicilina oral profiláctica, 125 mg cada 12 horas hasta los 3 años y 250 mg cada 12 horas después de esa edad. Es necesario tener en cuenta que en la actualidad han aparecido cepas de neumococos resistentes a la penicilina. Una alternativa es el uso de amoxicilina, trimetropim/sulfametoxazol (sulfaprim) o claritromicina.

Los signos que indican que el paciente debe ser ingresado en el hospital son:

- Temperatura mayor de 39°C.
- Estado general comprometido.
- Pobre perfusión. Deshidratación.
- Infiltrados pulmonares.
- Número de leucocitos mayor de $30 \times 10^9/L$ ó menor de $5 \times 10^9/L$.
- Plaquetas por debajo de $100 \times 10^9/L$
- Hemoglobina menor de 5g/dL
- Historia previa de sepsis neumocócica

Si no existen estas manifestaciones se puede tratar al paciente de forma ambulatoria con cefalosporinas de acción prolongada.

Si se confirma la infección deben utilizarse antibióticos por vía parenteral, preferiblemente, ceftriaxona, cefotaxima o una quinolona durante 5- 7 días. Cuando se sospecha una infección por micoplasma se indicará azitromicina. Si en el cultivo se aísla un germen, debe utilizarse el antibiótico específico según el antibiograma. La meningitis bacteriana debe ser tratada durante un mínimo

de 10 días y 7 después que se normalice el líquido cefalorraquídeo. Cuando se sospeche la existencia de un neumococo resistente se usará vancomicina. En la osteomielitis se utilizará una penicilina resistente a las penicilinasas. Si se sospecha que la osteomielitis es por salmonella se indicará cloranfenicol, ampicilina o quinolonas durante 2 semanas por vía EV y 4-6 semanas por vía oral.

Crisis vasooclusivas dolorosas (CVOD)

Se producen por la obstrucción del flujo sanguíneo por los hematíes con Hb S. La disminución del flujo produce hipoxia regional y acidosis, lo que aumenta la falciformación y a su vez la isquemia.

Las CVOD varían mucho en frecuencia, intensidad y duración. Los factores que pueden precipitarla son hipoxia, acidosis, deshidratación, infección, la menstruación, la apnea obstructiva del sueño y la exposición al frío.

También la pueden desencadenar la ansiedad, la depresión y el ejercicio físico exagerado, pero en general no existe un factor desencadenante.

Las CVOD son una medida de la severidad de la enfermedad y se correlacionan con la sobrevida del paciente. Una hemoglobina total elevada, la HbF baja y un conteo de leucocitos mayor de $15 \times 10^9/L$ son factores de riesgo. El sitio más común del dolor son los huesos. En el niño pequeño el síndrome mano-pie suele ser la primera manifestación y para algunos autores, es de mal pronóstico para la evolución posterior de la enfermedad. En el niño mayor y en el adulto el dolor puede ser simétrico o no, migratorio y asociado o no a febrícula y signos inflamatorios. Cuando el dolor es abdominal se debe descartar la apendicitis, la pancreatitis, la colecistitis, la infección urinaria, la inflamación pélvica o los trastornos hepáticos.

Durante las CVOD no suelen cambiar de manera significativa los parámetros en el hemograma. Sin embargo, es conveniente realizar este estudio, así como gasometría e ionograma, si es necesario.

Cuando el dolor se localiza en el tórax se debe realizar radiografía.

El tratamiento consiste en hidratación oral si el dolor es moderado (150 ml/kg/d) o IV si es muy severo o se mantiene durante más de 12 horas. En el niño se utiliza $1500\text{-}2000 \text{ ml/m}^2/\text{día}$ de dextrosa al 5% con requerimientos de electrolitos; y en el adulto, solución salina hipotónica.

La hidratación parenteral se debe vigilar frecuentemente para evitar la insuficiencia cardíaca congestiva o el desbalance electrolítico y el STA.

El tipo y la dosis de analgésicos dependerán de la intensidad y duración de la CVOD. En la siguiente tabla se muestran algunos de ellos:

- Aspirina: Adultos - $0.5\text{-}1\text{g/dosis}$ cada 4 horas
Niños - $60 \text{ mg/Kg/dosis/c/6h}$
- Acetaminofen (oral): Adultos - $0.3\text{-}0.6\text{g/dosis c/ 4-6h}$
Niños - $12\text{-}15\text{mg/Kg/dosis c/4-6h}$
- Dipirona (oral): Adultos - 1g/dosis c/6h
Niños - $90 \text{ mg/Kg/d c/6-8h}$
- Codeína (oral): Adultos - No empleada habitualmente
Niños - $1\text{-}2 \text{ mg/Kg/dosis c/6h}$
- Diclofenaco (oral) Niños: 1 mg/Kg c/8h
- Morfina (I.V.) Adultos y niños: $0,1 \text{ mg/Kg/dosis}$ y continuar con $10\mu\text{g/Kg/h}$ en infusión continua.
- Ibuprofen (oral): Adultos - $300\text{-}400\text{mg/dosis c/4h}$

Niños - 5-10mg/Kg/dosis c/6-8h

- Naproxeno (oral):
 - Adultos - 500mg/dosis inicialmente. Después: 250mg c/8-12h
 - Niños - 10mg/Kg/día c/12h
- Ketorolaco (IM):
 - Adultos - 30-60mg/dosis inicial. Luego 15-30mg c/6-8h
 - Niños -1mg/Kg/dosis inicial. Luego 0.5mg/Kg c/6h

Un manejo óptimo de las CVOD requiere una adecuada educación del paciente, sus familiares y del personal médico y paramédico que lo atiende. Además de los factores ya mencionados capaces de precipitarla, el enfermo debe evitar el consumo de alcohol, el vuelo en aviones no presurizados y si realiza un vuelo en avión presurizado, ingerir mucho líquido, moverse periódicamente y evitar el frío. El calor, el masaje, la asistencia psicológica, la distracción de la atención, la laserpuntura y la hipnosis, pueden ser útiles.

Es muy importante que los médicos y el personal de enfermería ayuden al paciente a vencer su temor a la crisis y a confiar en los que lo atienden. Este personal debe brindar el soporte emocional que el paciente necesita.

Síndrome torácico agudo (STA)

Se caracteriza por manifestaciones respiratorias agudas y la aparición de nuevos infiltrados en la radiografía de tórax. En el niño, la etiología más frecuente es la infección y en el adulto el infarto. Sin embargo la infección a menudo se complica con infarto y en éste casi siempre ocurre infección. Los gérmenes más involucrados son: el neumococo, el estafilococo, la clamidia y el micoplasma. La infección puede ser también viral: virus sincicial respiratorio, parvovirus, rinovirus y otros. Otras causas de STA son el tromboembolismo, el edema pulmonar por sobrehidratación y el exceso de opiáceos.

Un estudio reciente del líquido de lavado bronquial demostró que el embolismo graso es una complicación relativamente frecuente que puede conducir a la muerte. El STA debe diferenciarse de la CVOD del esternón o costillas.

La radiografía de tórax muestra infiltrados en uno o más lóbulos aunque en el 66% de los enfermos solo se afecta un lóbulo y en el 15% se produce derrame pleural. Durante los primeros 2-3 días el examen radiológico puede ser normal, especialmente si el paciente está deshidratado.

Los complementarios más importantes son: estudio bacteriológico en sangre, esputo y líquido pleural, gasometría, oximetría de pulso, hemograma y reticulocitos. Cuando la

PO₂ está por debajo de 60 mm/Hg en el adulto y de 70 mm/Hg en el niño, y no mejora con la administración de oxígeno, la hipoxemia se considera severa.

El tratamiento consiste en hidratación parenteral a 1500 ml/ m²/ día, analgésicos (evitar los narcóticos) y antibióticos. La sobrehidratación debe evitarse porque puede ser tan peligrosa como la deshidratación. Los antibióticos más útiles son: cefuroxima, cefotaxima o ceftriaxona más eritromicina o azitromicina cuando se sospecha una infección por micoplasma. También se puede utilizar una quinolona. En los casos con sospecha de infección por neumococo resistente se debe emplear vancomicina.

Si no se produce la mejoría en 48-72 horas o si el paciente presenta hipoxemia severa o lesiones pulmonares extensas, debe practicarse exanguinotransfusión. Sólo se usará tratamiento anticoagulante si se comprueba tromboembolismo.

Hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar se presenta en el 30 % de los pacientes adultos y muy probablemente en el mismo porcentaje en niños. Puede ser la causa de muerte súbita. El diagnóstico se realiza por medio del cateterismo de la arteria pulmonar pero el ecocardiograma doppler permite determinar la velocidad de regurgitación tricuspídea (VRT) a partir de la cual es posible calcular la presión en la arteria pulmonar. Los pacientes con una VRT de 2.5- 2.9 m/seg tienen una hipertensión pulmonar ligera; cuando la VRT es de más de 3.0 m/seg la hipertensión es moderada o severa. En el tratamiento se recomienda el citrato de sildenafil y si el cuadro clínico es muy severo un régimen de transfusiones crónicas para mantener la HbS en menos del 30 %. La hidroxiurea puede ser útil sobre todo en el niño.

Síndrome de embolización grasa sistémico

Es una complicación rara pero frecuentemente fatal. Se produce por la embolización extensa de médula ósea necrótica en el pulmón y de ahí a la circulación sistémica. Los síntomas son: dolores óseos, fiebre, disnea, confusión, agitación y coma, con o sin insuficiencia renal aguda. En algunos casos tiene lugar una coagulación intravascular diseminada con severa anemia hemolítica microangiopática y fallo multiorgánico.

El diagnóstico temprano es esencial para salvar la vida del enfermo y se hace por la presencia de grasa en los macrófagos alveolares, cuerpos refráctiles en la retina glóbulos de grasa en orina y la demostración de necrosis de la médula ósea.

El tratamiento es la exanguinotransfusión y el de sostén.

Accidente vascular encefálico (AVE)

Es una de las complicaciones más graves de la drepanocitosis. Afecta al 6-12% de los enfermos. Es más frecuente en la primera década de la vida y en el niño la causa más frecuente es el infarto cerebral. Se diagnostica cuando se presentan manifestaciones neurológicas de más de 24 horas de duración. Estas manifestaciones pueden ser: hemiparesia o monoparesia, déficit del campo visual, parálisis de nervios craneales, afasia o alteraciones agudas de la personalidad. Aunque la recuperación puede ser completa tiene una gran tendencia a recurrir (70%) y casi siempre deja secuelas motoras, sensitivas o intelectuales.

En el adulto, el AVE no es tan frecuente y la aparición de manifestaciones neurológicas: cefaleas, convulsiones, trastornos motores y coma, se relacionan fundamentalmente con hemorragia subaracnoidea o intraparenquimatosa. La trombosis cerebral es menos frecuente. La hemorragia es secundaria a la ruptura de las paredes arteriales lesionadas con o sin aneurisma.

La patogenia más común del AVE es el estrechamiento marcado o la oclusión de las arterias: cerebral anterior, cerebral media y carótida interna.

En ocasiones, las manifestaciones neurológicas son debidas a ataques isquémicos transitorios de menos de 24 horas de duración.

El diagnóstico se realiza con la tomografía axial computadorizada (TAC), que muestra una zona de infarto cerebral 2-7 días después del inicio del proceso.

La resonancia magnética (RM) es una técnica más sensible, diferencia el

infarto de la hemorragia y permite visualizar los vasos intracerebrales grandes. La tomografía por emisión de positrones (PET), la angiografía por RM y la tomografía por emisión de un fotón (SPECT) son más sensibles. El ultrasonido doppler transcraneal puede predecir qué pacientes tienen riesgo de presentar un AVE. Una velocidad de más de 200 cm/seg en las arterias: cerebral media, cerebral anterior o carótida interna, es altamente predictiva de AVE.

También debe realizarse estudio neurocognoscitivo. Cuando existe algún déficit sin antecedentes de AVE y lesiones en la TAC hay que sospechar enfermedad cerebrovascular silente e indicar RM.

El tratamiento se instaurará rápidamente. El aumento de la presión intracraneal y las convulsiones se tratarán con agentes anti-edema cerebral y anticonvulsivantes y se realizará exanguinotransfusión para disminuir el nivel de HbS a menos del 30%.

Posteriormente se hará la rehabilitación necesaria para las diferentes secuelas. Para prevenir la recurrencia del AVE después de la exanguinotransfusión se recomienda un programa de transfusiones periódicas a fin de mantener la HbS en menos del 30% durante un tiempo que no se ha establecido con certeza dado que después de 3, 5 o 10 años de este régimen se producen recurrencias cuando se suspende.

En el IHI, en el niño se realizan transfusiones conjuntamente con HU a 25 mg/Kg durante un año y se continúa la HU hasta los 18 años de edad. Antes de iniciar el régimen de transfusiones debe hacerse un estudio de la genética de los grupos sanguíneos del paciente para transfundir la sangre más compatible y evitar la aloinmunización. El tratamiento con antiagregantes plaquetarios o vasodilatadores no ha probado su utilidad.

Se indicará desferroxamina como agente quelante, mientras dure el régimen de transfusiones periódicas, si éste se extendiera por más de 1 año.

Transfusión de glóbulos rojos

Las indicaciones son: anemia severa con peligro de insuficiencia cardíaca, disnea, hipotensión postural, dolor anginoso o disfunción cerebral, lo que ocurre con cifras de Hb menores de 5g/dL o hematocrito menor del 15%, y con la disminución brusca de la Hb por crisis aplásica o de secuestro.

La exanguinotransfusión se realizará cuando sea necesario disminuir el porcentaje de HbS: STA, AVE, embolismo graso, cirugía del segmento posterior del ojo, cirugías muy complicadas como la cardíaca, en la crisis hepática grave y antes de la inyección de sustancias de contraste hipertónicas.

El régimen de hipertransfusión se indicará en el AVE, en el embarazo complicado y en algunos adultos con insuficiencia cardíaca, pulmonar o renal crónicas. También es útil emplear el régimen de hipertransfusión en el niño menor de 2 años de edad con crisis de secuestro esplénico.

Toda la sangre será estudiada con prueba de solubilidad para descartar al donante AS y con las pruebas para el diagnóstico de sífilis, hepatitis B y C y VIH.

A todo paciente se le hará el fenotipo de sus hematíes: ABO, Rh, Kell, Duffy, Kidd, Lewis, Lutheran, P y MNS. En la sangre del donante los más importantes son: el sistema Rh, Kell, Duffy y Kidd.

Cuando el enfermo se transfunde con frecuencia se investigaran periódicamente aloanticuerpos.

Exanguinotransfusión

- Un método rápido es extraer la sangre de una vena al mismo tiempo que se transfunde por otra. En los niños, las cantidades a transfundir y extraer deben dividirse en cuotas de 10 ml/Kg de peso corporal y el total del recambio no debe sobrepasar 60 a 70 ml/Kg de peso corporal. Para pacientes pediátricos se prefiere calcular el volumen del recambio por medio de la fórmula siguiente: primero se calcula el volumen sanguíneo total (VST) que debe ser de 70 ml/Kg de peso corporal. Posteriormente se calcula el volumen globular mediante la fórmula $VG = VST \times Hto \text{ deseado}$ (entre 28 y 30) sobre el Hto de la bolsa (70 - 80). Posteriormente se le resta el VG al VST y se obtiene la cantidad de solución salina a emplear.

En el adulto se recambian unidades de 500 ml y el total a recambiar es de 3-4 litros. Si con una exanguinotransfusión no se logra el porcentaje de HbS deseado, se puede repetir al día siguiente.

Otra técnica es:

En el adulto: Extraer 500 ml de sangre y administrar 500 ml de solución salina; extraer otros 500 ml de sangre y transfundir 2 unidades de glóbulos. Repetir los pasos 1 y 2 una o dos veces.

En el niño: se puede utilizar el mismo procedimiento extrayendo o introduciendo no más de 10 ml/Kg cada vez.

Es muy importante que al finalizar la exanguinotransfusión la Hb no sobrepase los 10g/dL y el hematocrito no sea mayor de 30%.

En los dos procedimientos se deben utilizar glóbulos rojos reconstituidos con solución salina a partes iguales. Esto se hará pesando las bolsas de glóbulos que se van a utilizar.

Régimen de hipertransfusión- Después de obtenido el nivel de HbS deseado se continúa transfundiendo cada 4 semanas aproximadamente, para mantener, en menos del 30-40% la HbS y la Hb total en alrededor de 10g/dL.

Complicaciones de la transfusión: cuando se transfunden grandes cantidades de sangre muy rápidamente se pueden producir insuficiencia cardiaca congestiva y edema pulmonar. Esta complicación se trata con furosemida EV y reduciendo el volumen y la velocidad de la transfusión. Otras complicaciones son la sobrecarga de hierro que se trata con desferroxamina, la aloinmunización que da reacciones hemolíticas retardadas 5-20 días después de la transfusión, y las reacciones hemolíticas agudas por incompatibilidad ABO, que se deben tratar agresivamente para mantener la presión arterial y la filtración glomerular.

Se ha descrito un cuadro muy grave de reacción hemolítica postransfusional (crisis hiperhemolítica) cuya causa no se conoce completamente y en el que se produce una severa hiperhemólisis con descenso de la hemoglobina por debajo de los valores previos a la transfusión en las primeras 72 horas después de realizada ésta. La transfusión debe evitarse en lo posible y el tratamiento consiste en esteroides, gamma globulinas EV en dosis inmunosupresoras y eritropoyetina.

Crisis de secuestro esplénico

Es una causa frecuente de morbilidad y también de mortalidad en los primeros años de la vida. Se caracteriza por el descenso brusco de la hemoglobina de más de 2g/dL, reticulocitosis, agrandamiento, muchas veces doloroso, del

tamaño del bazo, y shock hipovolémico. Ocurre más frecuentemente entre los 6 meses y los 4 años de edad.

En ocasiones el episodio es subagudo, con descenso de la cifra de hemoglobina de 2g/dL o menos, y un aumento del tamaño del bazo ligero o moderado.

El tratamiento consiste en la transfusión de glóbulos rojos, pero si el episodio se repite, se debe practicar la esplenectomía. En el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) se realiza esplenectomía parcial desde 1986 para evitar la infección sobreaguda postesplenectomía total. Hasta la actualidad no se ha repetido ninguna crisis de secuestro, ni ningún episodio de infección grave.

Frecuentemente una sola transfusión que eleve la cifra de hemoglobina a alrededor de 6g/dL, es suficiente. No es recomendable elevar esta cifra a niveles mayores que los basales para cada niño. Después de la transfusión es aconsejable mantener hidratación parenteral durante unas horas.

En el niño menor de 2 años y cuando la esplenectomía está contraindicada se puede utilizar un régimen de transfusiones periódicas para mantener la hemoglobina en 10 gr/ dL durante un año por lo menos.

Es muy importante la educación de los padres para que conozcan la gravedad de esta complicación y acudan rápidamente al hospital. La madre debe aprender a palpar el bazo y debe conocer el color de la piel y de las mucosas que tiene su niño en condiciones basales.

La crisis de secuestro esplénico es más frecuente en la AD y en la S β^0 tal, pero se puede producir en pacientes mayores en la HSC y en la S β^+ tal.

Algunos enfermos con esplenomegalia pueden tener hiperesplenismo asociado que requiere la realización de esplenectomía si hay requerimientos transfusionales o aparecen leucopenia o trombocitopenia. También debe practicarse la esplenectomía cuando por el tamaño del bazo aparecen síntomas por fenómenos mecánicos compresivos.

Crisis aplásica

Son producidas por una infección por la cepa B19 del parvovirus que determina una supresión de la eritropoyesis durante 7-10 días. Debido a que la vida media del eritrocito en la drepanocitosis está muy acortada, ocurre un descenso de la cifra de hemoglobina en pocos días.

El diagnóstico se realiza porque existe reticulocitopenia y en el medulograma se observa la desaparición del sistema eritropoyético.

El proceso es autolimitado pero casi siempre hay que utilizar la transfusión de glóbulos rojos.

Alteraciones oftalmológicas

Las lesiones pueden ser no proliferativas o proliferativas. Entre las primeras están las oclusiones vasculares hemorrágicas retinianas, manchas iridiscentes, "sun-burst", bandas angioides y cambios maculares. Estas alteraciones no afectan la visión y generalmente no requieren tratamiento.

Aunque en la niñez pueden aparecer oclusiones vasculares en la periferia de la retina, la neovascularización se presenta en la segunda y tercera década de la vida; es más frecuente en la HSC pero también puede verse en la AD y en la S β tal. En algunos pacientes la neovascularización progresa rápidamente y puede llevar a la ceguera por hemorragia del vítreo o desprendimiento de

retina. La foto coagulación con láser es efectiva, sobre todo en períodos no muy avanzados de la retinopatía.

La hemorragia del vítreo y el desprendimiento de retina se intervienen quirúrgicamente. Antes de la operación debe practicarse exanguinotransfusión para prevenir el hifema y la necrosis isquémica del segmento anterior del ojo.

Embarazo y contracepción

El embarazo comporta algunos riesgos para la mujer con drepanocitosis y para el feto, pero estos riesgos no son tan grandes como para prohibir un embarazo deseado. Sin embargo, se le debe explicar a la paciente cuáles son los riesgos y aconsejarle un método contraceptivo. Cualquiera puede ser útil y no parece que el contraceptivo oral o intramuscular de acción prolongada sea más peligroso en las pacientes con drepanocitosis que en las mujeres normales.

El embarazo debe ser seguido en conjunto por el hematólogo y el obstetra desde los primeros meses cada 2 semanas y en el último trimestre de forma semanal. Todas las mujeres embarazadas deben recibir de 1mg/día de ácido fólico, además de vitaminas y minerales. El hierro solo se administrará si se demuestra déficit de este mineral.

Se deben realizar todos los exámenes complementarios de rutina e investigar también aloanticuerpos; si estos existen la paciente recibirá una tarjeta con los anticuerpos que presenta y se buscarán los donantes compatibles.

El padre será estudiado para conocer su electroforesis de hemoglobina y en el caso en que presente alguna alteración se realizará el diagnóstico prenatal en el feto. No se utilizará la exanguinotransfusión sistemáticamente ni las transfusiones profilácticas. Las indicaciones de transfusión serán: no ganancia de peso en por lo menos 0.5 Kg en dos controles seguidos es decir en un mes, disminución evidente de la cifra de hemoglobina por debajo del nivel basal, insuficiencia cardiaca, cirugía o anestesia general, infecciones graves, STA y complicaciones del parto. En la semana 38 se administrará una unidad de glóbulos rojos.

Todas las manifestaciones clínicas: CVO, STA y otras, se tratarán igual que en el resto de los pacientes.

Las complicaciones del embarazo tienen mayor incidencia en las enfermas con AD que en las que padecen HSC o S β +tal. Son más frecuentes el parto prematuro, la toxemia, la tromboflebitis, la pielonefritis y los abortos espontáneos, y se tratan igual que en las embarazadas normales.

Durante el parto se debe administrar hidratación parenteral y oxígeno. Si hay que practicar cesárea se utilizará anestesia general o peridural. Después del parto es necesario mantener la hidratación. El riesgo de embolismo disminuye con medias elásticas y deambulación temprana. También es necesario prevenir la atelectasia y utilizar rápidamente tratamiento antibiótico si se comprueba fiebre.

Litiasis vesicular

Se presenta en aproximadamente el 14% de los niños menores de 10 años, el 30% de los adolescentes y el 75% de los adultos de alrededor de 30 años. Es más frecuente en la AD y S β ⁰tal que en la HSC y S β +tal. La litiasis puede permanecer asintomática o puede causar síntomas: sensación de repleción gástrica después de las comidas, náuseas, vómitos, dolor en hipocondrio derecho. Las complicaciones son: la colecistitis aguda, la obstrucción de los

conductos biliares y la pancreatitis aguda. El cólico biliar puede producir dolor en hipocondrio derecho o abdominal difuso, el que hay que diferenciar del de la úlcera péptica.

El ultrasonido abdominal es el método diagnóstico de elección. La mayor parte de las veces se puede prescindir de la colecistografía. Si existen síntomas atribuibles a la litiasis debe realizarse la colecistectomía preferiblemente por mínimo acceso. Si no existen síntomas se puede diferir la operación pero es necesario individualizar a cada paciente.

Crisis hepática

Se presenta con un aumento importante de la ictericia, hepatomegalia dolorosa y elevación de la alanino aminotransferasa. Es importante el diagnóstico diferencial con la hepatitis viral y la colecistitis aguda.

El tratamiento depende de la evolución que puede ser de intensidad moderada, autolimitada (2 ó 3 semanas) o grave. En este último caso hay que debe practicar exanguinotransfusión y tratamiento sintomático. Cuando se comprueba un componente obstructivo intrahepático asociado, se puede indicar prednisona en dosis de 40 mg/m²/día 10-15 días.

En ocasiones, el hígado puede ser un sitio de secuestro de hematíes. El cuadro clínico es el de un aumento de tamaño del órgano con descenso brusco de la cifra de hemoglobina. El tratamiento es la transfusión. Está descrita la crisis hepática mixta: vasooclusiva y de secuestro.

Con el tiempo, los procesos de oclusión vascular y el depósito de hierro pueden conducir a la fibrosis hepática o a la cirrosis. En el paciente de mayor edad la insuficiencia cardíaca congestiva crónica especialmente asociada a la hipertensión pulmonar, son factores predisponentes de la cirrosis. La litiasis vesicular y la pancreatitis crónica son otros factores que contribuyen al daño hepático.

Si se comprueba una hepatitis B o C se debe enviar a gastroenterología para su tratamiento.

Úlceras maleolares

Son muy difíciles de tratar. Hay muchas modalidades de tratamiento, pero ninguna ha probado ser completamente eficaz.

Lo más importante es su prevención, manteniendo las zonas maleolares limpias y evitando los traumatismos para lo que es útil usar medias y zapatos bajos. Si aparece una lesión se debe tratar rápidamente. Una úlcera menor de 2-3 cm y de menos de 6 meses de evolución, puede curar. Las medidas terapéuticas más importantes son el reposo y el cuidado local que se puede realizar con diferentes soluciones y ungüento antibiótico si existe infección sobreagregada. En úlceras crónicas resistentes al tratamiento se puede realizar injerto de piel.

Huesos y articulaciones

La hiperplasia de la médula ósea produce alteraciones en los huesos: deformidades del cráneo, gnatopatía. En las vértebras se pueden producir zonas de infarto y colapso (vértebras bicóncavas) que en ocasiones producen un cuadro de dolor lumbar crónico.

En los huesos largos también ocurren infartos a veces extensos cuyo diagnóstico diferencial con la osteomielitis es importante. El síndrome febril

prolongado, los estudios bacteriológicos y radiológicos ayudan a plantear esta infección. La gammagrafía marcada con ciprofloxacino es diagnóstica.

Necrosis aséptica de la cabeza del fémur

Se puede producir también en la cabeza del húmero, pero en esta localización es menos sintomática.

Aunque ocurre a cualquier edad es más frecuente entre los 25 y 35 años, algo más tarde en la HSC y en la Sβ+tal.

El diagnóstico se hace por dolor en la cadera y claudicación. Hay mucho dolor en las maniobras para movilizar la articulación. La radiografía en posición de rana puede ser normal en la fase inicial, luego aparecen cambios en la densidad de la cabeza y finalmente se produce su destrucción con anquilosis. En los períodos iniciales la TAC y la RM pueden ser útiles en el diagnóstico. El tratamiento al comienzo es el reposo horizontal en cama y los analgésicos durante por lo menos 6 meses. Estas medidas pueden llevar a la restitución completa, aunque no siempre son eficaces.

La descompresión quirúrgica del núcleo de la cabeza del fémur, es un procedimiento sencillo que ha dado muy buenos resultados. Otro tratamiento eficaz en algunos casos, es la oxigenación hiperbárica.

En los adultos con incapacidad severa hay que considerar el reemplazo quirúrgico de la cabeza del fémur por una prótesis.

Otras manifestaciones de la drepanocitosis son el derrame articular, que puede ser secundario a infarto en la sinovial, la gota, la artritis séptica y la osteoartritis.

Crisis mano-pie

Casi exclusiva de lactantes y niños pequeños, produce dolor, edema en el dorso de las manos y de los pies, a veces signos inflamatorios y fiebre de baja intensidad. Siete días después pueden aparecer periostitis y áreas de necrosis en metacarpianos, metatarsianos y falanges.

El tratamiento consiste en hidratación oral y analgésicos. Cuando existen muchas manifestaciones inflamatorias se puede administrar dosis bajas de prednisona durante 5-7 días.

Riñón

La oclusión de la microcirculación ocurre más fácilmente en el riñón que en otros órganos. La manifestación más precoz de la lesión renal es la hipostenuria, que puede aparecer a los 3 años de edad. Esto hace que el paciente tenga poliuria con enuresis o nicturia, requerimientos aumentados de líquidos y sea más susceptible a la deshidratación. La hipostenuria es reversible en el niño e irreversible en el adulto.

Otras manifestaciones de lesión renal son la incapacidad para acidificar la orina, que puede conducir a una acidosis metabólica y debe tratarse con bicarbonato de sodio; la dificultad para la excreción tubular del potasio, la hiperuricemia y la hematuria. La hiperuricemia mejora con alopurinol.

La hematuria se trata con hidratación parenteral, ácido epsilón aminocaproico (2-8g/día en el adulto) y prednisona (40 mg/m²/día). Si no mejora con estas medidas se debe realizar exanguinotransfusión.

La bacteriuria asintomática y la infección urinaria son frecuentes en la drepanocitosis. La pielonefritis se debe tratar con antibióticos apropiados como el sulfaprím y la ampicilina.

Cuando la infección es recurrente es necesario descartar, sobre todo en los niños, una malformación congénita.

La microalbuminuria es la primera manifestación de daño glomerular. La liberación de prostaglandina por la isquemia de la médula renal produce hipertensión e hiperfiltración en los glomérulos. La determinación de microalbuminuria se debe realizar anualmente a todos los niños con drepanocitosis mayores de 3 años. En los pacientes con microalbuminuria positiva (>20 y <320 mg/L) se indicará tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina: captopril o enalapril que pueden revertir el daño renal. La dosis inicial de captopril es 0.8 mg/Kg de peso corporal dividida en 2 o 3 dosis diarias. La determinación de microalbuminuria se realiza cada 3 meses; si a los 6 meses no ha disminuido se aumenta el captopril a 1 mg/Kg y si al año persiste se aumenta a 2 mg/Kg (dosis máxima). El enalapril se utiliza a la dosis de 0.1 mg/Kg en 1 o 2 dosis al día y se aumenta a 0.3 y 0.5 mg/Kg si a los 6 y 12 meses de iniciado el tratamiento persiste la microalbuminuria.

Aproximadamente el 25% de los enfermos con AD tienen proteinuria. El síndrome nefrótico asociado a glomerulonefritis membrano-proliferativa se ha descrito. Si la proteinuria se mantiene por más de 4 semanas hay que realizar una proteinuria de 24 horas y una medición del aclaramiento de la creatinina. En presencia de un cuadro de prenefrosis: proteinuria de 24 horas mayor de 2 g/L o síndrome nefrótico (proteinuria mayor de 3 g/L en 24 horas), hipoalbuminemia, hiperlipidemia y edemas, se debe remitir el enfermo a un nefrólogo para practicar biopsia renal. Para establecer el diagnóstico histológico se realizará inmuno-histoquímica (IgG, C1, IgM, anticuerpos contra el antígeno epitelial del túbulo) y microscopía electrónica.

Hipertensión arterial

La elevación persistente de la presión arterial es un signo de enfermedad renal subyacente. Se produce en el 5% de los pacientes adultos y aumenta con la edad. En Cuba esta complicación es rara.

Una hipertensión transitoria puede ocurrir durante las CVO y siguiendo a las transfusiones.

El tratamiento de la hipertensión arterial en la drepanocitosis difiere del que se usa habitualmente. Los diuréticos se utilizarán con mucha precaución porque pueden desencadenar CVOD por deshidratación. Se prefieren los beta-bloqueadores adrenérgicos o los bloqueadores o inhibidores de los canales del calcio. Cuando existe proteinuria e hipertensión son útiles los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

Insuficiencia renal crónica

Se produce en el 20% de los adultos por una combinación de las nefropatías antes mencionadas. Si se asocia con acidosis metabólica sin hiperpotasemia importante y con cifras de urea de menos de 80 mg/ml y creatinina de menos de 4 mg/ml, se maneja de manera conservadora: bicarbonato de sodio oral, quelantes orales del fosfato y una dieta pobre en proteínas. A medida que el proceso avanza es necesario realizar diálisis.

La drepanocitosis no es una contraindicación para la hemodiálisis ni para el trasplante renal. Cuando existen requerimientos transfusionales muy frecuentes se puede utilizar eritropoyetina.

Priapismo

Puede ser de bajo flujo o de alto flujo. En la drepanocitosis es casi siempre de bajo flujo

Existen varias formas clínicas: agudo recurrente, agudo prolongado y crónico. El agudo recurrente es el de mayor incidencia.

El tratamiento en las primeras 2 horas de evolución consiste en la ingestión abundante de líquidos, analgésicos, ejercicios y tratar de orinar. Entre las 2 y 24 horas: hidratación y analgésicos intravenosos y si persiste la erección se realiza la aspiración de sangre de los cuerpos cavernosos con instilación de epinefrina 10 ml de una solución al 1:1000000. La exanguinotransfusión solo se indica si han fracasado las medidas anteriormente citadas. Si la erección se mantiene por más de 24 horas se debe realizar tratamiento quirúrgico.

Muchas veces el paciente no busca atención médica para esta manifestación porque el ataque cede espontáneamente. Algunos pacientes conservan la erección, pero la mayoría presentará disfunción sexual eréctil con el tiempo.

Corazón

La anemia en la drepanocitosis es bien tolerada por el sistema cardiovascular durante largo tiempo, pero con el correr de los años se afecta la función cardíaca y aparecen una variedad de síntomas y signos similares a los de las anormalidades ventriculares, disfunciones valvulares e isquemia del miocardio, que plantean diagnósticos y tratamientos difíciles.

La capacidad disminuida de transporte de oxígeno debida a la anemia, aumenta el gasto cardíaco. Esta sobrecarga crónica inicia una respuesta compensatoria, que se evidencia al inicio por cardiomegalia. Aunque frecuentemente aparecen dilataciones e hipertrofia, el funcionamiento sistólico y diastólico del ventrículo izquierdo en el estado de reposo es usualmente normal.

En estudios con radioisótopos y ecocardiografía se pueden detectar anormalidades en la contracción y relajación. En los pacientes con estas alteraciones la resistencia vascular periférica disminuida mantiene un funcionamiento sistólico del ventrículo izquierdo (medido por la fracción de eyección) normal.

La insuficiencia cardíaca es rara, sin embargo existen disnea y palpitaciones, que son debidas a la anemia y no a la insuficiencia cardíaca.

El agrandamiento del ventrículo derecho es menos común y ocurre usualmente en enfermos con hipertensión pulmonar.

Niños: Con niveles de Hb de 6-8g/dL aumenta el gasto cardíaco en reposo a un 50% para proveer a las necesidades de oxígeno de los tejidos. Este aumento se logra con un mayor volumen/minuto, lo que resulta en circulación hiperdinámica, soplos y cardiomegalia. Muy pocos niños desarrollan insuficiencia cardíaca si no existe una disminución brusca de la hemoglobina.

No hay evidencias de que el ejercicio sea peligroso. El niño buscará cual es su tolerancia al ejercicio. Si aparecen manifestaciones se hará un electrocardiograma de esfuerzo. El 50% de los adolescentes expuestos al estrés por el ejercicio presentan depresión del segmento ST debido a isquemia subendocárdica.

Adultos: La capacidad para el ejercicio está disminuida en la mayoría. La causa de esta disminución es multifactorial y el papel que desempeña la disfunción

cardíaca no es claro. Un número grande de pacientes tiene síntomas con el ejercicio y desarrollan depresión del segmento ST que parece relacionado con la mayor edad, el nivel bajo de hemoglobina y el producto de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial sistólica. Como se describe en los niños, estos cambios son debidos a isquemia subendocárdica, pero no se asocian a dolor. Es poco probable que la causa sea la obstrucción coronaria arterioesclerótica. Se recomendará al paciente que no practique ejercicios extenuantes ni realice trabajos que requieran esfuerzos importantes o lo sometan a grandes alturas. Los soplos cardíacos son muy frecuentes. Se auscultan mejor en el segundo y tercer espacio intercostal y son consecuencia del aumento del gasto cardíaco. En general, no hay deformidades valvulares orgánicas. El infarto de miocardio en la AD es raro; sin embargo; debe indicarse electrocardiograma y estudio de enzimas cuando un dolor torácico sugiere esa posibilidad

Cirugía y anestesia

Los pacientes con drepanocitosis que van a ser intervenidos quirúrgicamente tienen un riesgo mayor de complicaciones perioperatorias. Una preparación cuidadosa y el trabajo en equipo del hematólogo, el cirujano y el anestesiista, disminuyen los riesgos.

El número de complicaciones es mayor en los enfermos con historia de alteraciones pulmonares, AVE, insuficiencia renal, múltiples ingresos y múltiples transfusiones.

El estudio preoperatorio incluirá hemograma, eritrosedimentación, estudio de función hepática y renal, examen de orina, ionograma, gasometría, coagulograma, radiografía de tórax y electrocardiograma.

El manejo perioperatorio depende del tipo de cirugía que se realice. En los procedimientos en los cuales existe la posibilidad de isquemia o hipoxia (cirugía cardiorádica) es preferible realizar previamente exanguinotransfusión para reducir al mínimo el porcentaje de HbS.

En otros tipos de cirugía basta con transfundir al paciente para llevar la hemoglobina a alrededor de 10 g/dL e hidratar por vía parenteral 12-24 horas antes de la operación.

La anestesia general debe tratar de mantener al paciente con una alcalosis respiratoria moderada (pH alrededor de 7.45), bien hidratado y normotérmico. Se administrará por lo menos 50% de oxígeno al mismo tiempo que el agente anestésico. El salón de operaciones estará a una temperatura no demasiado fría. En el postoperatorio se administrará oxígeno hasta la recuperación completa de la conciencia.

El portador de HbS (AS)

El portador AS es resistente a las formas graves del paludismo producido por el *Plasmodium falciparum*.

Esta condición era considerada hasta hace poco tiempo asintomática pero en la actualidad se describen asociaciones definitivas con el carcinoma de la médula renal, la rabdomiolisis o muerte súbita durante ejercicios físicos extenuantes o a grandes alturas. También se han comunicado infartos esplénicos durante vuelos en aviones no presurizados.

Son bien conocidas la hipostenuria y la hematuria.

Es muy importante administrar consejo genético.

Nuevos tratamientos

La hidroxiurea aumenta la HbF, disminuye los leucocitos, y los receptores de las moléculas de adhesión en los glóbulos rojos y en el endotelio, disminuye en 50 % las CVOD, el STA y también las hospitalizaciones y el número de transfusiones. Las dosis más utilizadas oscilan entre 20 y 30 mg/Kg/día. El tiempo de duración del tratamiento dependerá del cuadro clínico del paciente y de su respuesta. En el IHI se utiliza una dosis fija de 15 mg/Kg/día a niños mayores de 2 años o adultos con 2 o más CVOD en el año anterior, 1 o más STA en el año y en el AVE desde el inicio en una dosis de 25 mg/kg/día por un tiempo que todavía no se ha establecido, probablemente hasta los 18 años de edad. Esta dosis se asocia al régimen de hipertransfusión durante el año posterior al evento.

Los criterios de exclusión son el embarazo, la presencia del VIH y anomalías importantes de la función hepática o renal. Se realizará un control clínico y hematológico cada 3 meses y la determinación de alanina aminotransferasa (ALT) y creatinina cada 6 meses.

Se interrumpirá la HU si disminuyen la hemoglobina a menos de 2 g/dL por debajo de su nivel basal, los leucocitos a menos de $3 \times 10^9/L$, las plaquetas a menos de $100 \times 10^9/L$ y/o los reticulocitos a menos de $80 \times 10^9/L$; o si la ALT aumenta en más de 3 veces su valor normal y/o la creatinina aumenta en 50% ó más por encima de su valor normal.

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico puede curar la enfermedad pero es importante definir los factores de riesgo y los criterios de elegibilidad del paciente, ya que es un tratamiento muy costoso y que todavía tiene una apreciable morbiletalidad. En el momento actual existe la posibilidad de realizar un "minitransplante" en el que se utiliza un régimen de acondicionamiento menos agresivo y que da como resultado un quimerismo donante receptor con desaparición de las manifestaciones clínicas en la mayoría de los pacientes. Una de las indicaciones más precisas del TPH es el AVE.