

**Patología Respiratoria en pacientes con Enfermedad de Células Falciformes.
Protocolo de actuación I**

**Echeverría M¹, Barredo E, Huidobro B, Rodríguez-Cimadevilla J, Cela E²,
Salcedo A¹.**

**Unidad de Control y Seguimiento de pacientes con Enfermedad de Células
Falciformes**

Sección Neumología Pediátrica¹, Sección Hematooncología Pediátrica²

Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Publicado en Acta Pediátrica Esp 2008; 66(11): 481-6

Resumen

La drepanocitosis es una hemoglobinopatía que produce rigidez del eritrocito en situaciones de hipoxia, infección o deshidratación con la consecuente oclusión microvascular y hemólisis. Es una enfermedad que afecta a múltiples órganos y sistemas como el bazo, sistema nervioso central, aparato osteoarticular, ojos, sistema genitourinario y aparato respiratorio.

La patología respiratoria, tanto aguda como crónica, es una causa importante de morbimortalidad, aunque las crisis dolorosas afectan más la calidad de vida de estos pacientes.

Vamos a desarrollar a lo largo de este artículo las diferentes complicaciones respiratorias con el fin de realizar una prevención adecuada y efectuar un tratamiento precoz y agresivo de las mismas. También describiremos brevemente el resto de situaciones que pueden aparecer a lo largo de la evolución de la enfermedad y expondremos esquemáticamente el programa de control y seguimiento del paciente con enfermedad de células falciformes.

Se resalta también el interés de la puesta en marcha de grupos de trabajo especializados en esta patología aún poco conocida en nuestro medio, aunque se está incrementando su detección debido a la inmigración y a la realización del cribado neonatal universal en algunas comunidades autónomas, que obliga a la elaboración de un plan de actuación mediante la creación de unidades multidisciplinarias que van a mejorar sobremanera la supervivencia y calidad de vida de estos enfermos.

Palabras clave:

Enfermedad de células falciformes. Anemia. Prevención. Tratamiento.

Respiratory Disorders in patients with Sickle Cell Disease. Management Protocol.

Part One

Summary

Sickle-cell disease is a hemoglobinopathy which produces stiffness in red cells in situations of hypoxia, or infection or dehydration with the subsequent microvascular occlusion and hemolysis. It is a disease that affects multiple organs and systems, such as the spleen, the central nervous system, the osteoarticular apparatus, the eyes, the genitourinary system and the respiratory system.

The respiratory pathology, both acute and chronic, is a major cause of morbid mortality, although painful crises affect the quality of life of these patients.

In this article, we will elaborate upon the various respiratory complications with the idea of administering a proper prevention and formulating an early and aggressive treatment of them. We will also describe briefly the other situations that may occur along path of evolution of the disease and schematically reveal a control and monitoring program of patients with sickle cell disease.

This article will also highlight the interest in putting into operation specialized workgroups in this pathology, although not very well-known in our surroundings, while its detection is increasing due to immigration, and due to the universal newborn screening in some autonomous regions, which obliges the development of an action plan through the creation of multidisciplinary units that will greatly improve the survival and quality of life of these patients.

Key Words

Sickle cell disease. Anemia. Prevention. Treatment.

Introducción

La drepanocitosis o enfermedad de células falciformes (ECF) comprende un grupo de hemoglobinopatías estructurales caracterizado por hemólisis, complicaciones agudas de aparición errática e impredecible y desarrollo inevitable de patología crónica en diferentes órganos y sistemas. La hemoglobina S anormal se produce por el cambio de timina por adenina en el sexto codón del gen β , localizado en el cromosoma 11, que codifica una valina en lugar de una glutamina en la sexta posición de la molécula de la globina β .

Se transmite de forma autosómica recesiva y puede expresarse bajo cuatro formas diferentes:

- *Anemia de células falciformes (HbSS)*: los 2 alelos del gen correspondiente a la cadena β son anómalos. El 75-95% de la hemoglobina del paciente es HbS. Es la forma más grave.
- *Forma doble heterocigoto HbS-Talasemia (HbS-Tal)*: un alelo codifica para la HbS y el otro para la β -talasemia. En función del grado de síntesis del gen talasémico la cantidad de HbS es diferente, desde un 60 a un 90% de HbS. Son formas graves, aunque en general no tanto como las homocigotas.
- *Forma doble heterocigoto Hb S-Hb C (HbSC)*: un alelo codifica para la síntesis de HbS y otro para la síntesis de HbC. Las cantidades de HbS y C son similares (50%) y la expresión clínica suele ser menos grave.
- *Forma heterocigota o rasgo falciforme (HbAS)*: la mutación afecta sólo a uno de los alelos. El paciente tiene un 30-40% de HbS y no presenta manifestaciones clínicas.

Es endémica en regiones afectadas por paludismo: África subsahariana, India central, Italia y Grecia, extendiéndose posteriormente a América del Norte, Central, del Sur y el Caribe. La incidencia de esta enfermedad en España está aumentando debido a la inmigración. En la comunidad de Madrid, se ha descrito que el rasgo falciforme afecta a 1/400 recién nacidos mientras que la ECF afecta a 1/6000^{1,2}.

Es recomendable realizar el diagnóstico de ECF por cribado neonatal³, ya que los beneficios de esta actuación son importantes y permiten una actuación precoz facilitando el acceso de las familias a la información sobre la enfermedad y sus complicaciones. El diagnóstico puede hacerse más tardíamente en personas de riesgo

por la historia familiar o por clínica compatible. En casos especiales, cuando se asocian a otras hemoglobinopatías es preciso realizar el análisis del DNA.

Existen datos importantes acerca de morbimortalidad y factores predictores de gravedad en grupos amplios de enfermos^{4,5}. Actualmente, la supervivencia es superior a los 40 años (en el año 1973 la mediana de supervivencia era de 14 años), lo que implica un aumento de patología crónica en diferentes órganos, que analizaremos posteriormente. Este incremento de supervivencia está relacionado con la instauración de una prevención adecuada, terapia agresiva y precoz de las complicaciones, y control y seguimiento de estos enfermos por especialistas agrupados en unidades multidisciplinarias.

La patología pulmonar, tanto aguda como crónica, es una causa importante de morbimortalidad, aunque las crisis dolorosas afectan más la calidad de vida de estos pacientes.

El previsible incremento de pacientes, generado por la inmigración y por la detección neonatal mediante cribado, como ya se ha comentado, obliga a la organización de una Unidad multidisciplinar de control y seguimiento coordinada por un hematólogo y constituida por neumólogos, rehabilitadores, neurólogos, psicólogos, trabajadores sociales y otras especialidades pediátricas. Es de importancia resaltar la participación de una enfermera especializada y un adecuado contacto con Atención Primaria.

Patogenia

Al ser una enfermedad genética, el gen anómalo codifica una proteína defectuosa productora de una hemoglobina anormal menos soluble que va a facilitar la formación de agregados fibrilares o polímeros de dicha molécula de hemoglobina, que modifican la morfología del hematíe y aumentan su rigidez alterando su estructura y funcionalidad (Figura 1).

Estos hematíes deformados, debido a su elevada rigidez y movilidad disminuida, no pueden atravesar la microcirculación de los tejidos, siendo hemolizados y eliminados por el sistema mononuclear fagocítico. Además, esta escasa deformabilidad de los drepanocitos, unida a la alteración de la adhesión de los leucocitos, eritrocitos y/o plaquetas al endotelio vascular, junto con la disminución de las proteínas C y S producen un aumento de la viscosidad sanguínea y una situación de

hipercoagulabilidad, facilitando la formación de trombos y oclusión de los pequeños vasos (microinfartos e isquemia). Esta obstrucción vascular causa, no sólo episodios agudos, sino una vasculopatía crónica en el pulmón y en diferentes órganos.

Por todo ello se producen situaciones de hemólisis-anemia, hipercoagulabilidad y disfunción endotelial con producción de fenómenos inflamatorios añadidos que generan la consecuente vasculopatía intrínseca y obstrucción vascular productoras de patología aguda y crónica en prácticamente todos los órganos y sistemas del organismo.

Manifestaciones Clínicas

Durante la infancia y adolescencia se producen manifestaciones clínicas más o menos importantes. Entre las manifestaciones agudas destacan sepsis o meningitis bacteriana, crisis dolorosas vasooclusivas recurrentes, secuestro esplénico, crisis aplásicas, síndrome torácico agudo (STA), accidentes cerebrovasculares agudos (ACVA), priapismo y hematuria. Como manifestaciones crónicas aparecen anemia, ictericia, esplenomegalia, asplenia funcional, cardiomegalia o soplos funcionales, enfermedad pulmonar restrictiva, hipertensión pulmonar, colelitiasis, necrosis ósea avascular, retinopatía proliferativa, retraso del crecimiento y de la maduración sexual, úlceras en miembros inferiores, proterinuria, hipostenuria y enuresis.

Para algunos autores existen dos fenotipos clínicos ECF bien diferenciados: el fenotipo clásico que presenta crisis dolorosas vasooclusivas y STA en relación con disminución de la Hb fetal y leucocitosis; y un segundo fenotipo que cursa con hipertensión pulmonar (HTP), hipertensión arterial sistólica, ACVA, alteración dérmica y priapismo, en relación con vasculopatía grave y riesgo de muerte súbita.

Patología hematológica

Desde el punto de vista hematológico la ECF se manifiesta como una anemia hemolítica crónica, con aumento de bilirrubina indirecta y LDH, y descenso de haptoglobina. El hemograma suele revelar una anemia ligera-moderada (5-9 gr/dL), con VCM normal (o disminuido si existe talasemia), aumento de reticulocitos (5-15%), un número total de plaquetas normales (o ligeramente elevado, generalmente a partir de los 18 años) y recuento leucocitario en el límite superior de la normalidad o por encima del mismo (12.000-20.000/mm³) con fórmula normal o predominio de neutrófilos. El estudio de extensión de sangre periférica puede hacer sospechar el diagnóstico mediante la visualización de células falciformes, células diana, poiquilocitos, y eritrocitos

nucleados, aunque la electroforesis o la cromatografía líquida de alta resolución de la hemoglobina (HPLC) confirman el diagnóstico.

Patología respiratoria

La patología respiratoria aguda y crónica ocurre frecuentemente en enfermos con ECF constituyendo un factor de riesgo importante para una muerte prematura⁶.

Existen diferentes cuadros clínicos que quedan reflejados en la Tabla 1 y que pasamos a describir a continuación.

1) Síndrome torácico agudo

Se define como la aparición de un nuevo infiltrado pulmonar en la radiografía de tórax (que afecte al menos un segmento pulmonar completo, no atelectasia), acompañado de fiebre y síntomas respiratorios (tos o taquipnea o dolor torácico o sibilancias)^{7,8}.

Ocurre en el 15-43% de los enfermos con ECF, alcanzando el 80% si ha existido un episodio previo. Es la causa más frecuente de muerte en la etapa adulta y la segunda causa de hospitalización tras las crisis vasooclusivas^{6,9,10}.

Existen diferentes hipótesis en cuanto al mecanismo fisiopatológico responsable del STA que quedan especificados en la Tabla 2.

Los factores de riesgo asociados al STA se exponen en la Tabla 3.

La patogenia de la enfermedad pulmonar aguda en ECF es compleja y no existe una causa específica sino un cúmulo de eventos concatenados¹¹. Sus principales causas son vasooclusión, infección o ambas, siendo clínicamente imposible diferenciar una infección de otras causas de STA. También participan en la patogénesis de esta entidad clínica los infartos pulmonares secundarios a microtrombos, la hipoventilación alveolar por dolor o excesiva analgesia y el edema pulmonar por hiperhidratación, aunque son menos frecuentes e importantes¹².

La infección es causa de hasta un 30% de los casos de STA, siendo *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* y virus respiratorio sincitial los patógenos más frecuentes.

El embolismo graso se ha descrito en un 9% de casos¹². El diagnóstico de embolismo graso se realiza mediante la visualización de macrófagos con lípidos en el lavado broncoalveolar, aunque existe controversia en cuanto a su utilidad diagnóstica y pronóstica actualmente¹³.

También puede presentarse el STA tras cirugía abdominal por lo que es importante un adecuado manejo perioperatorio valorando la transfusión preintervención y efectuando un seguimiento estricto tras la cirugía con el fin de minimizar el riesgo¹⁴

Existen además diferentes polimorfismos genéticos entre la población con drepanocitosis, que pueden participar en su etiopatogenia y ser responsables de la variabilidad clínica.

Como ha quedado expuesto en la definición, el STA se caracteriza clínicamente por fiebre, dolor torácico, disnea, tos, y más raramente hemoptisis. En la exploración destacan taquipnea, tiraje y signos de hipoxemia. En la radiografía de tórax puede observarse un nuevo infiltrado, aunque hasta en el 50% de los casos la radiografía puede ser normal inicialmente, por lo que deberá repetirse a los 2-3 días si persisten los síntomas^{12,15}.

Ante la sospecha de STA, se deberá realizar analítica completa (hemocultivo, hemograma con reticulocitos, bioquímica y gasometría en > 2 años), y una radiografía de tórax.

Para conocer la posible etiología infecciosa del proceso, puede realizarse detección de virus respiratorios en secreciones obtenidas de ambas fosas nasales, que suele ser más rentable que la muestra faríngea (VRS, adenovirus, influenza, parainfluenza, rinovirus), cultivo de esputo inducido y estudio serológico para *Mycoplasma*, *Chlamydia*, parvovirus B19, *Legionella* y *Epstein Barr* en el momento agudo y a las 2-3 semanas.

Si existe mala evolución se valorará la realización de gammagrafía de ventilación-perfusión, broncoscopia y/o lavado broncoalveolar.

Todo paciente con drepanocitosis y crisis de dolor, sobre todo si va acompañado de fiebre, debería ser considerado como un posible STA. Por tanto, hay que aplicar maniobras preventivas, como son una adecuada hidratación (la hiperhidratación puede aumentar el edema pulmonar y empeorar la clínica respiratoria), monitorización respiratoria, fisioterapia respiratoria y analgesia con morfínicos si es preciso. El uso de opiáceos debe ser juicioso ya que es imperativo un control precoz del dolor evitando una potencial depresión respiratoria.

La oxigenoterapia sólo deberá administrarse en caso de hipoxemia verdadera. Para confirmar la presencia de hipoxemia se debe realizar una gasometría arterial, ya que la pulsioximetría puede dar valores falsamente elevados por hemólisis y aumento de la carboxihemoglobina o niveles bajos con PaO₂ relativamente altas por desviación de la

curva de disociación de la hemoglobina a la derecha¹⁶⁻¹⁸. Si se administra O₂ sin hipoxemia real, disminuyen los niveles de eritropoyetina. Por tanto, lo ideal es realizar de forma simultánea una gasometría con cooximetría arterial y medición de la SatO₂ en cada paciente, y después continuar monitorizando sólo con el pulsioxímetro, usando la gasometría en caso de duda o empeoramiento.

Se debe iniciar antibioterapia con cefalosporinas de 3º generación asociadas a un macrólido intravenoso hasta que desaparezca la fiebre, y luego oral durante 10 días en total. En alérgicos a cefalosporinas, se deberá tratar con Clindamicina; y se considerará añadir vancomicina para enfermos graves que no responden a la terapia habitual, así como anfotericina si se objetiva infiltrado alveolar con derrame pleural.

El uso de corticoides puede ser beneficioso, aunque se asocia con mayores recaídas febriles durante el ingreso y un mayor número de reingresos en las 72 horas siguientes al alta¹⁹.

El inicio precoz de fisioterapia respiratoria utilizando la espirometría incentivada es fundamental, habiéndose demostrado su utilidad en este grupo de enfermos²⁰.

En casos con escasa respuesta al tratamiento, imposibilidad de realizar la espirometría incentivada por dolor o falta de colaboración o incremento de las necesidades de oxígeno puede ser necesaria la ventilación no invasiva²¹.

Como terapias coadyuvantes se pueden usar mucolíticos como N-acetilcisteína y deoxirribonucleasa (DNAsa) así como broncodilatadores si la clínica lo aconseja²².

El óxido nítrico es un potente vasodilatador pulmonar que mejora el desequilibrio ventilación/perfusión, disminuye la hipertensión pulmonar e incrementa la afinidad de la HbS por el oxígeno. Se valorará su utilización en casos graves refractarios al tratamiento habitual, aunque no hay estudios controlados que confirmen su beneficio y utilidad^{23,24}.

La transfusión es efectiva para prevenir recurrencias del STA²⁵. El uso de concentrado de hematíes está indicado si durante el episodio agudo presenta anemización importante^{12,26} (cuando Hb<5 g/dL o Htc<15%, o si 2 gr/dL menos que la cifra habitual del paciente siempre que esté por debajo de 7g/dL). En casos de STA que empeoran rápidamente o con hipoxemia importante y sin indicación para una trasfusión simple, puede realizarse una exanguinotransfusión parcial con el fin de disminuir el porcentaje de hematíes con HbS a <30%.

La hidroxiurea es un citostático que ha demostrado reducir el número de episodios de STA en adultos²⁷ y también en niños²⁸. Su principal efecto beneficioso se

debe al aumento de la concentración de HbF disminuyendo la HbS. Por tanto, los pacientes con STA recurrente podrían beneficiarse de este tratamiento, aunque este debe ser controlado por médicos especializados con estricta supervisión y monitorización de sus efectos adversos.

La terapia empírica con anticoagulantes no está recomendada a no ser que exista constancia clara de la presencia de tromboembolismo, ya que existe un riesgo potencial de sangrado intracraneal o renal.

2) **Enfermedad pulmonar crónica**

La patología respiratoria recurrente y persistente a lo largo de la vida de estos enfermos genera lesión del sistema broncovascular pulmonar con presumible evolución a enfermedad pulmonar restrictiva (20%), enfermedad pulmonar mixta (20%), fibrosis pulmonar e hipertensión pulmonar.

La incidencia y prevalencia globales de esta patología crónica en los pacientes con drepanocitosis no se conoce aunque se estima que la prevalencia es del 4%²⁹.

Aunque la enfermedad pulmonar crónica puede no iniciarse hasta la segunda década de la vida, las alteraciones en la función pulmonar son relativamente frecuentes en los niños mayores de 10 años y obligan a hacer un seguimiento estricto desde etapas tempranas de la vida.

En la Tabla 4 se definen 4 estadios de enfermedad pulmonar crónica asociada a ECF, basados en la clínica, gases sanguíneos, pruebas de función pulmonar, radiografía de tórax y estudios no invasivos de función cardiaca que van a ser de gran ayuda en la catalogación de estos enfermos³⁰.

El estudio funcional respiratorio va a servir en gran medida para el control y seguimiento de estos pacientes. Presentan una disminución del FEV₁, FVC, pico-flujo (PEF) con similar FEV₁/FVC. Se puede objetivar un patrón obstructivo o restrictivo, independientemente de la hiperreactividad bronquial, así como alteraciones en la capacidad de difusión e hipoxemia³⁰⁻³⁵.

El control mediante técnicas de imagen va a ser de gran importancia ya que vamos a obtener diferentes patrones radiológicos según la evolución y gravedad de la enfermedad. La alteración radiológica más frecuente es un infiltrado intersticial pulmonar. En un estudio prospectivo, el 40% de los pacientes que habían tenido un episodio de STA, presentaban importantes alteraciones intersticiales multifocales pulmonares en la TAC. Además, existía una relación entre la gravedad y la extensión de

las lesiones y el número de episodios de STA³⁶. En el control a medio y largo plazo, en enfermos con patología pulmonar recurrente, persistente o crónica, la TAC de alta resolución va a definir con claridad el tipo de afectación y su grado.

Existen dos cuadros importantes relacionados con enfermedad pulmonar crónica y consecuencia de ella:

a. ***Patrón restrictivo- Fibrosis pulmonar***

Como hemos comentado previamente, es consecuencia de los procesos respiratorios agudos, persistentes y recurrentes a lo largo de la vida.

En un estudio observacional realizado en niños con ECF se objetivó la evolución a un patrón restrictivo en el estudio funcional respiratorio hasta en un 27% de los pacientes evaluados³⁷; no obstante los resultados obtenidos fueron más claros en cuanto a la presencia de patología obstructiva.

b. ***Hipertensión pulmonar***

Se estima que la prevalencia de HTP mediante ecocardiograma es del 30-56%³⁸⁻⁴⁰, siendo hasta en el 35-40% moderada-grave, pudiendo desarrollar consecuentemente fallo ventricular derecho.

Los pacientes con hipertensión pulmonar tienen una mayor mortalidad que aquellos sin hipertensión. Diferentes autores describen una supervivencia media de 2 años y medio desde el diagnóstico de la HTP o una mortalidad hasta el 40-50% a los 2 años⁴¹.

Fisiopatológicamente se caracteriza por obliteración progresiva de los vasos pulmonares. El mecanismo por el que se produce es desconocido, pero probablemente sea multifactorial. Entre las posibles causas están la vasculopatía debido a la polimerización de la hemoglobina S y a la propia forma del hematíe que produce oclusión de los pequeños vasos, infecciones respiratorias de repetición, embolismos grasos, proliferación y fibrosis de la musculatura lisa vascular debido a la hipoxemia crónica, tromboembolismos pulmonares recurrentes, aumento de la viscosidad sanguínea con el consecuente aumento de la precarga y episodios recurrentes de STA^{42,43}.

La hemólisis, anemia crónica y la necesidad de transfusiones frecuentes son buenos predictores de hipertensión pulmonar.

En las fases iniciales, los pacientes pueden no presentar ninguna sintomatología. Posteriormente, con hipertensión moderada o grave pueden ya tener dolor torácico, disnea e hipoxemia. Se han asociado episodios de muerte súbita, sobre todo en pacientes

jóvenes y relacionados con el ejercicio, por tromboembolismo, arritmias, e hipotensión sistémica secundaria a hipertensión pulmonar asociada o no fallo cardiaco⁴⁴.

La ecografía Doppler es recomendada como cribado para estimar la presión de la arteria pulmonar (PAP) sistólica, siendo necesaria la utilización del cateterismo para confirmación diagnóstica, identificación de causas o patología asociada, valoración de gravedad y pronóstico así como selección de la terapia más apropiada⁴⁵.

Ante el diagnóstico de HTP, el tratamiento debe ser siempre agresivo.

En casos de HTP leve se recomienda iniciar tratamiento con hidroxiurea a altas dosis, y eritropoyetina en casos de reticulocitopenia.

En casos de HTP moderada-grave debería realizarse un cateterismo cardiaco para una adecuada valoración de la función ventricular y una angiografía pulmonar para descartar procesos tromboembólicos crónicos. En estos casos, con escasa supervivencia, se deben intentar diferentes modalidades terapéuticas como anticoagulantes, oxigenoterapia, óxido nítrico y otros vasodilatadores pulmonares, como bosentan, prostaciclina, L-arginina o sildenafil, así como transfusiones crónicas e hidroxiurea⁴⁶⁻⁴⁹.

Para el seguimiento de este grupo de enfermos existen estudios funcionales como la prueba de la marcha durante 6 minutos que se correlaciona bien con la PAP media y con la gravedad del cuadro⁵⁰.

3) Hiperreactividad bronquial

La inflamación aguda y crónica de la vía aérea, el aumento de la permeabilidad endotelial y la inadecuada protección pulmonar frente a los agentes oxidantes, predisponen a estos pacientes a desarrollar sibilancias recurrentes (35-37% o hasta el 60% si se usa aire frío al hacer la prueba)⁵¹⁻⁵³.

El asma es más frecuente en niños con ECF comparados con un grupo de niños de la misma raza y similares características; además, el asma atópico está asociado a episodios recurrentes de STA⁵⁴. En un estudio realizado, los pacientes que habían presentado un primer episodio de STA, tenían mayor posibilidad de haber sido diagnosticados previamente de asma o haber tomado medicación antiasmática que el grupo control sin antecedentes de STA⁵⁵.

Las interleucinas implicadas en la respuesta Th2, participantes en la producción de hiperreactividad bronquial, también pueden estar implicadas en la patogénesis del síndrome torácico (STA).

La utilización de broncodilatadores o de inhibidores de leucotrienos o corticoides inhalados de forma rutinaria podría ser una medida preventiva eficaz aunque, a pesar de que su uso es habitual, no existe aún evidencia científica clara acerca de su beneficio terapéutico. No obstante existen grupos que preconizan la utilización de broncodilatadores cuando existen sibilancias, compromiso respiratorio grave, evidencia clínica o radiográfica de hipersinsuflación pulmonar o una historia previa de asma o patología obstructiva bronquial.

4) Desaturación nocturna de oxihemoglobina

Afecta hasta un 40% de los pacientes⁵⁶. La etiología es desconocida, aunque se ha propuesto que pueda ser debido a apneas obstructivas del sueño, por la propia enfermedad pulmonar o por alteraciones en la afinidad de la oxihemoglobina, ya que la curva de disociación de la hemoglobina está desplazada hacia la derecha, pudiendo presentar saturaciones de O₂ bajas con p_aO₂ normales⁵⁷.

La realización de un cribado de hipoxemia nocturna, y el tratamiento precoz con oxigenoterapia nocturna, podría ser una medida preventiva eficaz, aunque faltan estudios comparativos a largo plazo que demuestren su eficacia.

5) Síndrome de apnea obstructiva de sueño

Se ha observado obstrucción de la vía aérea superior durante el sueño hasta en un tercio de enfermos con ECF debido a hipertrofia adenoamigdalar, produciendo en algunos casos hipoxemia. A pesar de esta observación no existen recomendaciones sobre estudios reglados en este sentido.

6) Tromboembolismo pulmonar

Los pacientes con drepanocitosis presentan hipercoagulabilidad debido a un descenso de la proteína C y S, aumento del factor VIII, de la agregación plaquetaria, de la generación de radicales hidroxilo, y por liberación de fibronectina y trombospondina^{58,59}. El tromboembolismo pulmonar puede contribuir al desarrollo tanto de patología respiratoria aguda como crónica y su incidencia y prevalencia real es desconocida.

Bibliografía

1. Cela E, Dulín E, Guerrero M, Arranz M, Galarón P, Beléndez C, 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;66:382-6.
2. Dulin Iñiguez E., Cantalejo Lopez MA, Cela de Julián ME, Galarón García P. Detección precoz neonatal de anemia falciforme y otras hemoglobinopatías en la comunidad autónoma de Madrid. *An Pediatr (Barc)* 2003;58:146-55.
3. Kaye CI; Committee on Genetics, Accurso F, La Franchi S, Lane PA, Hope N, Sonya P, G Bradley S, Michele A LP. Newborn screening fact sheets. *Pediatrics* 2006;118:e934-63.
4. Quinn CT, Rogers ZR, Buchanan GR. Survival of children with sickle cell disease. *Blood* 2004;103:4023-7.
5. Miller ST, Sleeper LA, Pegelow CH, Enos LE, Wang WC, Weiner SJ, et al. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000;342:83-9.
6. Minter KR, Gladwin MT. Pulmonary complications of sickle cell anemia. A need for increased recognition, treatment, and research. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2016-9.
7. Davie SC, Luce PJ, Winn AA, et al. Acute chest syndrome in sickle cell disease. *Lancet* 1984;i:36-8.
8. Platt OS. The acute chest syndrome of sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000;342:1904-7.
9. Castro O, Brambilla DJ, Thorington B, Reindorf CA, Scott RB, Gillette P, et al. The acute chest syndrome in sickle cell disease: incidence and risk factors. The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood* 1994;84:643-9.
10. Vichinsky E, Styles L. Sickle cell disease: pulmonary complications. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997;10:1275-87.
11. Graham LM. Sickle cell disease: pulmonary management options. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2004;26:191-3.
12. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease.

- National Acute Chest Syndrome Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:1855–65.
13. Maitre B, Habibi A, Roudot-Thoraval F, Bachir D, Belghiti DD, Galacteros F, Godeau B. Acute chest syndrome in adults with sickle cell disease. *Chest* 2000;117:1386-92.
 14. Kokoska ER, West KW, Carney DE, Engum SE, Heiny ME, Rescorla FJ. Risk factors for acute chest syndrome in children with sickle cell disease undergoing abdominal surgery. *J Pediatr Surg* 2004;39:848-50.
 15. Vichinsky EP, Styles LA, Colangelo LH, Wright EC, Castro O, Nickerson B. Acute chest syndrome in sickle cell disease: Clinical presentation and course. Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood* 1997;89:1787–92.
 16. Needleman JP, Setty BN, Varlotta L, Dampier C, Allen JL. Measurement of haemoglobin saturation by oxygen in children and adolescents with sickle cell disease. *Pediatr Pulmonol* 1999;28:423–8.
 17. Kress JP, Pohlman AS, Hall JB. Determination of hemoglobin saturation in patients with acute sickle chest syndrome. *Chest* 1999;115:1316–20.
 18. Ahmed S, Siddiqui AK, Sison CP, Shahid RK, Mattana J. Hemoglobin oxygen saturation discrepancy using various methods in patients with sickle cell vaso-occlusive painful crisis. *Eur J Haematol* 2005;74:309-14.
 19. Bernini JC, Rogers ZR, Sandler ES, REisch JS, Quinn CT, Buchanan GR. Beneficial effect of intravenous dexamethasone in children with mild to moderately severe acute chest syndrome complicating sickle cell disease. *Blood* 1998;9:3082-9.
 20. Bellet PS, Kalinyak KA, Shukla R, Gelfand MJ, Rucknagel DL. Incentive spirometry to prevent acute pulmonary complications in sickle cell diseases. *N Engl J Med* 1995;333:699-703.
 21. 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.
 22. Knight-Madden JA, Hambleton IR. Inhaled bronchodilators for acute chest syndrome in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD003733.
 23. Altz AM, Wessel DL. Inhaled nitric oxide in sickle cell disease with acute chest syndrome. *Anesthesiology* 1997;87:988–90.

24. Sullivan KJ, Goodwin SR, Evangelist J, Moore RD, Mehta P. Nitric oxide successfully used to treat acute chest syndrome of sickle cell disease in an young adolescent. *Crit Care Med* 1999;27:2563–8.
25. Hankins J, Jeng M, Harris S, Li CS, Liu T, Wang W. Chronic transfusion therapy for children with sickle cell disease and recurrent acute chest syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:158-61.
26. Stuart MJ, Setty BNY. Acute chest syndrome of sickle cell disease: a new light on an old problem. *Curr Opin Hematol* 2001;8:111–22.
27. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crisis in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1995;332:1317–22.
28. Hankins JS, Ware RE, Rogers ZR, Wynn LW, Lane PA, Scott JP, Wang WC. Long-term hydroxyurea therapy for infants with sickle cell anemia: the HUSOFT extension study. *Blood* 2005;106:2269-75.
29. Powars D. Sickle cell anemia and major organ failure. *Hemoglobin* 1990;14:573–97.
30. Powars D, Weidman JA, Odom-Maryon T, Niland Jc, Jonson C. Sickle cell chronic lung disease: prior morbidity and the risk of pulmonary failure. *Medicine (Baltimore)* 1988;67:66-76.
31. Silvester KP, Patey RA, Milligan P, Dick M, Rafferty GF, Rees D, et al. Pulmonary function abnormalities in children with sickle cell disease. *Thorax* 2004;59:67-70.
32. Santoli F, Zerah F, Vasile N, Bachir D, Galacteros F, Atlan G. Pulmonary function in sickle cell disease with or without acute chest syndrome. *Eur Respir J* 1998;12:1124–9.
33. Young RC, Rachal RE, Reindorf CA, et al. Lung function in sickle cell hemoglobinopathy patients compared with healthy subjects. *J Natl Med Assoc* 1988;80:509–14.
34. Klings ES, Wyszynski DF, Nolan VG, Steinberg MH. Abnormal pulmonary function in adults with sickle cell anemia. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1264-9.
35. Quinn CT, Ahmad N. Clinical correlates of steady-state oxyhaemoglobin desaturation in children who have sickle cell disease. *Br J Haematol* 2005;131:129-34.

36. Aquino SL, Gamsu G, Fahy JV, Claster S, Embury SH, Mentzer WC, Vichinsky EP. Chronic pulmonary disorders in sickle cell disease: findings at thin-section CT. *Radiology* 1994;193:807–11.
37. Koumbourlis AC, Lee DJ, Lee A. Longitudinal changes in lung function and somatic growth in children with sickle cell disease. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:483-8.
38. Simmons BE, Santhanam V, Castaner A, Rao KR, Sachdev N, Cooper R. Sickle cell heart disease. Two-dimensional echo and Doppler ultrasonographic findings in the hearts of adult patients with sickle cell anemia. *Arch Intern Med* 1988;148:1526–8.
39. Ahmed S, Siddiqui AK, Sadiq A, Shahid RK, Patel DV, Russo LA. Echocardiographic abnormalities in sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2004;76:195-8.
40. Suell MN, Bezold LI, Okcu MF, Mahoney DH Jr, Shardonofsky F, Mueller BU. Increased pulmonary artery pressures among adolescents with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:654-8.
41. Gladwin MT and Kato GJ. Sickle Cell Disease: Advances in Pathogenesis and Management. Cardiopulmonary complications of Sickle Cell Disease: Role of Nitric Oxide and Hemolytic Anemia. American Society of Hematology. 47th Annual Meeting. *Hematology* 2005:51-7.
42. Weil JV, Castro O, Malik AB, Rodgers G, Bonds DR, Jacobs TP. NHLBI Workshop Summary. Pathogenesis of lung disease in sickle hemoglobinopathies. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:249–56.
43. Ataga KI, Moore CG, Jones S, Olajide O, Strayhorn D, Hinderliter A, Orringer EP. Pulmonary hypertension in patients with sickle cell disease: a longitudinal study. *Br J Haematol* 2006;134:109-15.
44. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizududa Y, Plehn JF, Minter K, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2004;350:886-95.
45. Lee MT, Rosenzweig EB, Cairo MS. Pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Clin Adv Hematol Oncol* 2007;5:645-53, 585.
46. Morris CR. New strategies for the treatment of pulmonary hypertension in sickle cell disease: the rationale for arginine therapy. *Treat Respir Med* 2006;5:31-45.

47. Machado RF, Gladwin MT. Chronic sickle cell lung disease: new insights into the diagnosis, pathogenesis and treatment of pulmonary hypertension. *Br J Haematol* 2005;129:449-64.
48. Derchi G, Forni GL, Formisano F, Cappellini MD, Galanello R, D'Ascola G, et al. Efficacy and safety of sildenafil in the treatment of severe pulmonary hypertension in patients with hemoglobinopathies. *Haematologica* 2005;90:452-8.
49. Morris CR, Morris SM Jr, Hagar W, Van Warmerdam J, Claster S, Kepka-Lenhart D, et al. Arginine therapy: a new treatment for pulmonary hypertension in sickle cell disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:63-9.
50. Anthi A, Machado RF, Jison ML, Taveira-Dasilva AM, Rubin LJ, Hunter L, et al. Hemodynamic and functional assessment of patients with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1272-9.
51. Koumbourlis AC, Zar HJ, Hurllet-Jensen A. Prevalence and reversibility of lower airway obstruction in children with cell disease. *J Pediatr* 2001;138:188-92.
52. Santoli F, Zerah F, Vasile N. Pulmonary function in sickle cell disease with or without acute chest syndrome. *Eur Respir J* 1988;12:1124-9.
53. Leong MA, Dampier C, Varlotta L. Airway hyperreactivity in children with sickle cell disease. *J Pediatr* 1997;131:278-83.
54. Knight-Madden JM, Forrester TS, Lewis NA, Greenough A. Asthma in children with sickle cell disease and its association with acute chest syndrome. *Thorax* 2005;6;206-10.
55. Sylvester KP, Patey RA, Broughton S, Rafferty GF, Rees D, Thein SL, Greenough A. Temporal relationship of asthma to acute chest syndrome in sickle cell disease. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:103-6.
56. Franco M, Leong M, Varlotta L. Sleep hypoxemia in children with sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:A494.
57. Needleman JP, Franco ME, VarlottaL. Mechanisms of nocturnal oxyhemoglobin desaturation in children and adolescents with sickle cell disease. *Pediatr Pulmonol* 1999;28:418-22.
58. Weil JV, Castro O, Malik AB. Pathogenesis of lung disease in sickle hemoglobinopathies. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:249-56.

59. Key NS, Slungaard A, Dandele L, Nelson SC, Moertel C, Styles LA, et al. Whole blood tissue factor procoagulant activity is elevated in patients with sickle cell disease. *Blood* 1998;91:4216–23.

Tabla1. Patología Respiratoria en ECF

- Síndrome torácico agudo/Infección.
- Atelectasias secundarias a crisis de dolor e hipoventilación.
- Evolución a enfermedad pulmonar restrictiva (20%), mixta (20%), fibrosis pulmonar e hipertensión pulmonar.
- Hiperreactividad bronquial (37- 60%).
- Desaturación O₂ nocturna (40%).
- Síndrome de apnea obstructiva de sueño.

Tabla 2. Etiopatogenia Síndrome Torácico Agudo

- Embolismo graso: Oclusión vascular.
- Producción de áreas de isquemia y de reperfusión generando radicales de oxígeno e inflamación y daño directo al endotelio.
- Aumento adhesión células sanguíneas al endotelio vascular/daño vascular.
- Afectación microvascularización.
- Infección (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, VRS).
- Hipoventilación por dolor o excesiva analgesia.
- Edema pulmonar por hiperhidratación, transfusiones o uso de opiáceos con incremento de la permeabilidad vascular pulmonar.

Tabla 3. Factores de riesgo asociados al Síndrome Torácico Agudo

- Niños
- Hemoglobinopatía SS
- Baja concentración de Hb F
- Leucocitosis
- Aumento de la hemoglobina
- Historia previa de síndrome torácico agudo
- Necrosis ósea avascular

Tabla 4. Enfermedad pulmonar crónica asociada a ECF: estadios evolutivos³⁰

Parámetros//Estadiaje	Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3	Estadio 4
Dolor torácico	Dolor subesternal recurrente o tos crónica	Mayor dolor que estadio 1	Dolor torácico importante punzante en línea media	Dolor grave y prolongado con disnea en reposo
Gases sanguíneos	Saturación de O ₂ normal	Saturación de O ₂ normal	Hipoxemia en periodos estables con P _a O ₂ (70 mm Hg) en situación basal	Hipoxemia en reposo con P _a O ₂ (60 mm Hg) en situación basal
Pruebas de función Pulmonar	Disminución de FVC, FEV ₁ e índice FEV ₁ /FVC y TLC (leve, 80% del valor predicho o <1DS del valor normal)	Disminución de FVC, FEV ₁ , FEV ₁ /FVC, TLC y DCO (moderada, 60% valor predicho o <2DS del valor normal)	Disminución de FVC, FEV ₁ , FEV ₁ /FVC, TLC y DCO (grave, 40% del valor predicho o <3DS del valor normal)	Incapaz de completar la prueba por el grado de hipoxia
Radiografía de Tórax	Normal o patrón intersticial leve	Fibrosis intersticial difusa	Fibrosis pulmonar	Fibrosis pulmonar grave
ECG y Ecocardiografía	Mantiene predominio ventrículo izdo.	Hipertrofia biventricular equilibrada	Hipertrofia ventricular dcha. y aumento aurícula dcha. Cardiomegalia progresiva	Hipertrofia grave ventrículo y aurícula derechos. Onda T isquémica en V1 y V2 y p pulmonar.
Presión arteria pulmonar	Normal	Normal	Elevación en el límite o normal	Marcadamente elevada con hipertensión pulmonar

FVC: Capacidad vital forzada; **FEV₁:** Flujo espiratorio forzado en el primer segundo; **TLC:** capacidad pulmonar total; **DCO:** capacidad de difusión

Fig.1 Patogenia

