

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

Echeverría M¹, Zarzoso S, Cruzado V, Rodríguez-Cimadevilla J, Cela E², Salcedo A¹.

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

Sección Neumología Pediátrica¹, Sección Hematología Pediátrica².

Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Publicado en Acta Pediátrica Esp 2009; 67(1): 4-8

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 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 Two

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.

Otras patologías asociadas

1) Crisis vaso-oclusivas óseas

Son episodios agudos de dolor debido a infartos tisulares óseos por oclusión microvascular producida por los hematíes falciformes¹. Suelen acompañarse de tumefacción y calor, siendo frecuentes los derrames articulares. En los lactantes es muy frecuente la dactilitis, manifestándose como un síndrome mano-pie, mientras que en el niño mayor es más frecuente la cefalea y el dolor torácico, de abdomen o espalda.

Es el primer síntoma de enfermedad en más del 25% de pacientes con ECF siendo la complicación más frecuente por la que demandan asistencia.

Las crisis leves pueden tratarse con hiperhidratación oral y analgésicos orales. Si el dolor es muy intenso o no cede con la analgesia habitual, puede ser necesario el ingreso del paciente para hidratación iv y administración de analgesia iv como morfina.

2) Accidente cerebrovascular agudo

Es un síndrome neurológico debido a una vasooclusión o a una hemorragia, cuya sintomatología dura más de 24 horas. Generalmente se manifiestan como déficits motores focales, mostrándose en los estudios de neuroimagen anomalías vasculares o parenquimatosas^{2,3}. Hasta un 10% de los pacientes con drepanocitosis, sobre todo los preadolescentes o pacientes de edad avanzada, tienen secuelas de oclusión cerebrovascular. La forma más frecuente de ACVA es el infarto cerebral, debido a la obstrucción de la arteria carótida interna y cerebral media. El riesgo de accidente cerebrovascular es del 0,5-1%/año, aumentando a 10-13% cuando existe un eco-doppler patológico.

Complicaciones neurológicas como accidentes isquémicos transitorios, infartos o hemorragia cerebral, infarto medular, disfunción vestibular o hipoacusia neurosensorial, ocurren en un 25%.

Lo más importante es la prevención del ACVA mediante la realización de un eco-doppler transcraneal para identificar los niños de riesgo e instaurar un programa de transfusión profiláctico con el objetivo de mantener la HbS < 30% de la Hb total. De esta forma se ha demostrado que reduce el riesgo de ACVA en un 92% disminuyendo también las recurrencias. El eco-doppler transcraneal debe realizarse a todos los pacientes a partir de los dos años de vida.

3) Secuestro esplénico

Suele ocurrir en menores de 5 años y frecuentemente tras una enfermedad aguda febril. Se acumulan grandes cantidades de sangre en el bazo, que experimenta un aumento de tamaño masivo acompañado de shock hipovolémico. La clínica se inicia con dolor abdominal repentino con náuseas, vómitos, astenia, esplenomegalia y un descenso brusco de la hemoglobina⁴. Está asociado a una mortalidad del 10-15% y la recurrencia tras el primer episodio es de hasta el 50%, por lo que la esplenectomía es recomendada habitualmente tras los primeros cuadros.

4) Infartos de médula ósea/crisis aplásicas (eritroblastopénicas)

Es el cese en la producción eritrocitaria seguido de un descenso brusco de la concentración de hemoglobina y del número de reticulocitos en sangre periférica. Generalmente se debe a procesos infecciosos, sobre todo infecciones por parvovirus B19⁵, aunque también pueden ser causadas por *S. pneumoniae*, *Salmonella* o virus de Epstein-Barr. Generalmente duran estas crisis de 10 a 14 días.

5) Infecciones

Es la causa más frecuente de morbimortalidad en los niños⁶. Estos pacientes asocian desde los 4 meses de vida alteraciones en la función inmunitaria, presentando ya a esta edad una disfunción esplénica (el 95% a los 5 años). Esto los hace más susceptibles a infecciones graves, sepsis, meningitis y neumonías, por gérmenes encapsulados: meningococo, neumococo y *Haemophilus influenzae*. Además, las alteraciones de la función fagocitaria, Ig G, Ig M y vía alternativa del complemento así como la presencia de una opsonización defectuosa, les hace más susceptibles a infecciones por *S. aureus*, *S. viridans*, *E. coli*, *Y. enterocolitica* y *Salmonella*.

La vacunación frente a gérmenes encapsulados y la profilaxis antibiótica ha reducido en gran manera la incidencia de infecciones en niños con ECF^{7,8}.

Ante todo cuadro febril es obligatorio excluir la presencia de STA, secuestro esplénico y crisis aplásica con el fin de instaurar un tratamiento inmediato.

6) Priapismo

Sucede a los varones de todas las edades, pudiéndose complicar con retención urinaria. Puede presentarse de dos formas: *recurrente*, episodios que duran menos de 4

horas y *grave*, que dura más de 4 horas, pudiendo causar impotencia, constituyendo una emergencia médica⁹.

7) Daño crónico en otros órganos

-*Huesos y articulaciones*: necrosis avascular de caderas y de hombros por infartos óseos, hipertrofia maxilar como consecuencia de la hiperplasia de médula ósea y alteraciones vertebrales bicóncavas o en boca de “pez”.

-*Corazón*: no existe una cardiomiopatía específica, pero estos pacientes presentan infartos de miocardio en ausencia de obstrucción y arterioesclerosis de las coronarias; además pueden tener cardiomegalia secundaria al aumento del gasto cardiaco por la anemia crónica

-*Riñón*: tubulopatía renal distal, necrosis papilar, diabetes insípida nefrogénica, glomeruloesclerosis e insuficiencia renal secundaria.

-*Hígado y vías biliares*: colestasis, isquemia hepática aguda, crisis de secuestro hepático, colelitiasis.

-*Piel*: la vasooclusión produce úlceras en piernas y síndromes miofasciales.

-*Ojos*: microinfartos y hemorragias retinianas, hifema, hemorragia vítrea y desprendimiento de retina.

-*Retraso del crecimiento y de la maduración sexual*

8) Problemas psicosociales asociados

Estos enfermos pueden presentar retraso en la maduración sexual con baja autoestima y tendencia a la ansiedad y depresión. A veces existe aislamiento social con alteración de las relaciones familiares. En esencia, existe una disminución de la calidad de vida, por lo que un adecuado soporte familiar a través de una intervención por una unidad especializada va a ser fundamental¹⁰.

Prevención y seguimiento

Las complicaciones respiratorias en la drepanocitosis son frecuentes. Para su prevención y diagnóstico precoz es fundamental un abordaje multidisciplinar (hematólogo, neumólogo, cardiólogo, neurólogo, fisioterapeuta, enfermera y pediatra de atención primaria), así como un correcto control y seguimiento de estos pacientes desde la infancia.

Existen excelentes protocolos de actuación en estos enfermos publicados por la Sociedad Española de Hematología Pediátrica (accesible en <http://www.svnp.es/Documen/protodrepanocitosis.htm>) y Academia Americana de Pediatría¹¹⁻¹³ a los que remitimos a los lectores para ampliar el conocimiento de esta patología de la que nosotros sólo detallamos los problemas respiratorios y la sistemática de actuación de la sección de Neumología Pediátrica de nuestro hospital.

1) Profilaxis antibiótica

Para la prevención de los procesos infecciosos deben recibir profilaxis con penicilina 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. Un estudio aleatorizado ha demostrado un descenso del 84% de la incidencia de infección tras esta intervención⁸.

La utilización de ácido fólico es opcional ya que no existen datos claramente demostrativos de su eficacia.

2) Inmunizaciones

La vacunación frente a gérmenes encapsulados es fundamental en estos pacientes; se indicarán vacunas antineumocócica, antimeningocócica C conjugada, anti*Hemophilus influenzae* B, antihepatitis A y B, y antigripal, así como el resto de vacunaciones según calendario de cada comunidad.

3) Pruebas de función pulmonar/Técnicas de imagen/Otras

Todo paciente diagnosticado de ECF deberá remitirse al neumólogo para su control desde el punto de vista de su previsible patología respiratoria para la realización de controles clínicos seriados y pruebas de función pulmonar (oscilometría forzada de impulsos u otras pruebas específicas para niños no colaboradores según disponibilidad

del centro; espirometría basal, pruebas de hiperreactividad bronquial, pletismografía y/o pruebas de difusión según evolución y sospecha clínica).

También serán valoradas las diversas pruebas de imagen que se pueden hacer como radiografía simple de tórax, TAC tórax de alta resolución y gammagrafía de ventilación/perfusión.

La oximetría nocturna domiciliaria, poligrafía respiratoria o videopolisomnografía se llevarán a cabo según sospecha diagnóstica y en casos seleccionados.

4) *Ecocardiografía*

La ecocardiografía es una medida eficaz de cribado para la valoración de hipertensión pulmonar mediante la estimación de la presión arterial pulmonar. Estudios más complejos serán decididos por el especialista.

El paciente será remitido al cardiólogo cuando existan signos sugestivos de enfermedad pulmonar crónica.

Tratamiento

Las diferentes actitudes terapéuticas sobre la diversa patología respiratoria analizada han quedado ya detalladas en cada apartado.

No hay que olvidar en ningún momento la importancia de una adecuada analgesia, que permita el control del dolor sin incrementar otros problemas respiratorios añadidos a la sedación excesiva, así como los controles hematológicos seriados para evitar complicaciones relacionadas..

El tratamiento sobre patología ajena al aparato respiratorio queda especificado en los diferentes protocolos y diversas publicaciones al efecto que se salen del objetivo primordial de este artículo, que es el control y seguimiento de la patología respiratoria. No obstante no hemos querido dejar de referir a lo largo del tema, algunas de las terapias básicas e interrelacionadas dirigidas al tratamiento global y multidisciplinar del enfermo con ACF y de su familia y entorno, como el uso de hidroxiurea, pauta de transfusiones repetidas, trasplante de médula ósea y otros tratamientos en investigación o utilizados en pacientes seleccionados (L-arginina e inhibidores arginasa, IECA, eritropoyetina, antiandrógenos, butirato y decitabina, poloxamer 188, clotrimazol, Mg, ICA-17043, antioxidantes...).

La educación sanitaria del paciente, familia y su entorno, la supervisión especializada con controles periódicos, la intervención psicosocial y el consejo genético son parte fundamental del tratamiento de la ECF.

Manejo del niño con drepanocitosis

Las recomendaciones sobre la prevención de las infecciones respiratorias quedan reflejadas en la Tabla 1.

Las bases del tratamiento respiratorio han sido detalladas en la primera parte de este protocolo de actuación sobre patología respiratoria en ECF.

Como en toda patología crónica multiorgánica, el factor nutricional va ser de cardinal importancia, estableciendo una prevención adecuada de los problemas nutricionales más comunes a este tipo de procesos.

Las patologías referidas a diferentes órganos y sistemas y sus complicaciones serán valoradas por los hematólogos en contacto con los diferentes especialistas.

Grupo multidisciplinar

Al tratarse de un grupo de pacientes con patología compleja con la consecuente problemática psicosocial asociada, es preciso un seguimiento individualizado y un abordaje multidisciplinar, en el que se hace necesaria la implantación de un programa bien estructurado de intervención.

Por ello hemos creado en nuestro centro una unidad de control y seguimiento de pacientes con drepanocitosis con el fin de ofrecer un soporte a estos pacientes y sus familias a través de un seguimiento especializado y multidisciplinar.

Organización Unidad Multidisciplinar

Tratamiento, control y seguimiento por un grupo de expertos constituido por enfermera, hematólogo, neumólogo, neurólogo, rehabilitador, fisioterapeuta, trabajador social y psicólogo.

Programa de control y seguimiento

Dicho programa queda reflejado en la Tabla 2.

La población diana para el seguimiento van a ser los pacientes diagnosticados mediante cribado neonatal de la Comunidad de Madrid y los diagnosticados más tardíamente y enviados a nuestra unidad por otros conductos.

La frecuencia de las visitas se ajustará a la gravedad de la patología y a cada caso concreto.

La duración del seguimiento dependerá de la evolución de los pacientes, si bien sería deseable prolongarlo hasta la pubertad/adolescencia, momento en el que se llevará cabo un Programa de transición bien estructurado para su traslado a los especialistas de medicina del adulto¹⁴.

Participación paciente-familia. Educación

Existen Recomendaciones para padres y pacientes suministradas por la Asociación de Afectados de Anemia Falciforme (asaaf.madrid@gmail.com, teléfono 679371673) y por la Sociedad Española de Oncohematología Pediátrica (disponible en <http://www.fundrepa.org/principal/articulos/protocolo.pdf>).

Tabla 1. Recomendaciones sobre la prevención de las complicaciones respiratorias en el niño con ECF

- Adecuada evaluación y tratamiento de los procesos agudos
- Realización controles hematológicos seriados
- Estudio funcional respiratorio precoz y reglado
- Oximetría nocturna domiciliaria
- Monitorización respiratoria//Fisioterapia respiratoria precoz
- Adecuada analgesia e hidratación.
- Adecuado manejo perioperatorio cirugía abdominal
- Profilaxis antibiótica//Vacunación gérmenes encapsulados-Vacuna antigripal.
- Antiinflamatorios si hiperreactividad bronquial
- Evitar tabaquismo activo y pasivo
- Educación sanitaria padres y pacientes
- Abordaje multidisciplinar

Tabla 2. Programa de control y seguimiento

- Visitas regladas.
- Historia clínica detallada insistiendo en los antecedentes familiares y presencia de crisis vasooclusivas y patología respiratoria.
- Exploración física, detección esplenomegalia, control del desarrollo ponderoestatural, constantes vitales (FC, FR, tª, TA, saturación O₂).
- Revisión valoración hematológica. Genotipo ECF. Hemograma-reticulocitos-Bioquímica.
- Revisión evaluación neurológica y del desarrollo psicomotor por neuropediatra. Resultados eco-doppler transcraneal.
- Revisión controles por otros especialistas: oftalmólogo- retinopatía proliferativa; cardiólogo- hipertensión pulmonar; Nefrólogo- presencia proteinuria; gastroenterólogo- colelitiasis; traumatólogo- necrosis ósea avascular
- Evaluación nutricional.
- Otros factores a considerar: detallar complicaciones surgidas previamente. Detectar signos tempranos de daño crónico.
- Monitorizar crecimiento y desarrollo.
- Valoración funcional respiratoria (oscilometría forzada de impulsos, espirometría basal, pruebas de hiperreactividad bronquial, pletismografía y/o prueba de difusión).
- Pruebas de imagen (radiografía simple de tórax, TAC tórax de alta resolución, gammagrafía de ventilación/perfusión).
- Oximetría nocturna domiciliaria.
- Valoración poligrafía respiratoria o videopolisomnografía según sospecha diagnóstica y en casos seleccionados.
- Educación sanitaria. Planes individualizados.
- Actuación problemática psicosocial.

Bibliografía

1. Dampier C, Setty BN, Eggleston B, Brodecki D, O'neal P, Stuart M. Vaso-occlusion in children with sickle cell disease: clinical characteristics and biologic correlates. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26:785-90.
2. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moohr JW, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 1998;91:288-94.
3. Moser FG, Miller ST, Bello JA, Pegelow CH, Zimmerman RA, Wang WC, et al. The spectrum of brain MR abnormalities in sickle-cell disease: a report from the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996;17:965-72.
4. Emond AM, Collis R, Darvill D, Higgs DR, Maude GH, Serjeant GR. Acute splenic sequestration in homozygous sickle cell disease: natural history and management. *J Pediatr* 1985;107:201-6.
5. Serjeant BE, Hambleton IR, Kerr S, Kilty CG, Serjeant GR. Haematological response to parvovirus B19 infection in homozygous sickle-cell disease. *Lancet* 2001;358:1779-80.
6. Lesprit E, Lesprit P. Infection in sickle cell disease. *Rev Prat* 2004;54:1574-7.
7. Halasa NB, Shankar SM, Talbot TR, Arbogast PG, Mitchel EF, Wang WC, et al. Incidence of invasive pneumococcal disease among individuals with sickle cell disease before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 2007;44:1428-33.
8. Gaston MH, Verter JI, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G, et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. *N Engl J Med* 1986; 314:1593-9.
9. Adeyolu AB, Olujohungbe AB, Morris J, Yardumian A, Bareford D, Akenova A, et al. Priapism in sickle-cell disease; incidence, risk factors and complications - an international multicentre study. *BJU Int* 2002;90:898-902.
10. Anie KA. Psychological complications in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2005;129:723-9.
11. Cantalejo MA, Cela ME, Cervera A, Contra T, Donat J, Estella J, et al. Protocolo de anemia de células falciformes o drepanocitosis. *Bol S Vasc-Nav*

Pediatr 2005; 38: 20-38. Disponible en:
<http://www.fundrepa.org/principal/articulos/protocolo.pdf>

12. Section on Hematology/Oncology Committee on Genetics; American Academy of Pediatrics. Health supervision for children with sickle cell disease. *Pediatrics* 2002;109:526-35.
13. American Academy of Pediatrics publishes guidelines on the management of sickle cell disease. *Am Fam Physician* 1997;55:1973-4, 1976.
14. Steinbeck KS, Brodie L, Towns SJ. Transition care for young people with chronic illness. *Int J Adolesc Med Health* 2007;19:295-303.