



Control de los pacientes con drepanocitosis en atención primaria

ROSER TEIXIDOR FELIU

Servicio de Pediatría. Hospital Sant Jaume d'Olot. Girona. España.
rteixidor@hospiolot.com

Puntos clave

La enfermedad de células falciformes es una alteración monogénica, autosómica recesiva con producción de HbS o falciforme, en lugar de HbA normal.

La HbS cuando se desoxigena, se polimeriza, con lo que el eritrocito adquiere forma de hoz, se hace rígido y más viscoso.

Los hematíes alterados son destruidos precozmente, la hemólisis crónica produce anemia y vasculopatía. Al ser más rígidos y viscosos se produce vasooclusión e isquemia tisular.

Hay asplenia funcional por infartos repetidos en bazo, con riesgo de infección por gérmenes capsulados. La profilaxis con penicilina hasta los 5 años y la vacunación contra neumococo ha disminuido la morbilidad.

Las transfusiones periódicas previenen la aparición de accidentes vasculares cuando hay aumento de la velocidad del flujo arterial cerebral en la ecografía transcraneal. La hidroxiurea reduce las crisis vasooclusivas en pacientes con enfermedad grave.

Para su control y tratamiento precisan de un equipo multidisciplinario coordinado que abarque desde el nivel primario al terciario.

Introducción

La drepanocitosis o enfermedad de células falciformes (ECF) agrupa una serie de trastornos de origen genético, frecuentes en algunas minorías étnicas, principalmente de raza negra, llegadas a nuestro país en los últimos años. Se trata de una enfermedad crónica, multisistémica, con una variabilidad clínica importante, con episodios agudos provocados por vasooclusión, hemólisis y/o infección y con un progresivo deterioro orgánico, que reduce la esperanza de vida^{1,2}. Dada la complejidad de la enfermedad, para su control y tratamiento se precisa de un equipo terapéutico multidisciplinario que abarque desde el nivel primario al terciario³⁻⁶. El presente artículo revisa la enfermedad y hace hincapié en el papel del equipo de pediatría de atención primaria.

Definición y clasificación

La ECF es un trastorno autosómico recesivo, producido por una mutación de un único nucleótido del gen de la betaglobina, por la que en lugar de producirse hemoglobina (Hb) A (la normal del adulto que está formada por 2 cadenas de alfa globina y 2 cadenas de beta globina: $\alpha^2\beta^2$) se produce HbS o falciforme ($\alpha^2\beta^2\text{Glu} \rightarrow \text{Val}$). Existen diferentes variantes. El portador heterocigoto que ha heredado un solo gen anormal tiene una proporción de HbA:HbS de un 60:40, no está anémico y excepcionalmente tiene problemas. El homocigoto que ha heredado un gen anómalo S de cada progenitor, no tiene HbA y prácticamente toda su Hb es S, con niveles variables

de Hb F (fetal). La enfermedad homocigota es la que recibe el nombre de anemia falciforme (AF). El doble heterocigoto que ha heredado un gen S de un progenitor y un gen de betaglobina con una mutación diferente (C, betatalasemia, E, D^{punjab}, O^{arab}) del otro progenitor, tampoco tiene HbA, excepto la HbS B+talasemia. Tanto los homocigotos como los dobles heterocigotos presentarán síntomas, aunque de intensidad variable. Los más afectados son los que presentan HbSS y los HbS- β^0 talasemia, pero dependiendo de la cantidad de HbF, de la presencia de algunos polimorfismos o de mutaciones de alfa-talasemia la variabilidad clínica es notable^{1,7}. En la población con ascendientes de raza negra predomina, con aproximadamente un 70% de los casos, la anemia falciforme (HbSS), en segundo lugar la HbSC con un 25% de los casos y en tercer lugar la HbS-betatalasemia (con 2 subtipos: β^0 talasemia y β^+ talasemia)^{1,3}.

Fisiopatología

Los hematíes con HbS tienen una forma normal cuando transportan oxígeno, pero cuando se desoxigenan, la HbS se transforma en un polímero, adquiriendo el eritrocito la forma típica de hoz, aumentando su rigidez y su viscosidad. Este fenómeno va a ser la causa de las 2 características de la ECF: la hemólisis crónica (HC), intravascular y extravascular, para eliminar los hematíes alterados, va a producir anemia, colelitiasis y contribuye al desarrollo de una progresiva vasculopatía que se caracteriza por hipertensión pulmonar, disfunción endotelial y cambios proliferativos en la íntima y en el músculo liso de los vasos sanguíneos^{8,9} y la vasooclusión (VO) de

Lectura rápida



Definición y clasificación

La enfermedad de células falciformes (ECF) es un trastorno autosómico recesivo, producido por una mutación de un único nucleótido del gen de la betaglobina. La hemoglobina resultante se llama S o falciforme. La enfermedad homocigota es la que recibe el nombre de anemia falciforme. Dentro de la ECF se consideran también los dobles heterocigotos que han heredado un gen S y otro gen de betaglobina mutado. Tanto los homocigotos como los dobles heterocigotos presentarán síntomas, de intensidad variable. Predomina la anemia falciforme (HbSS) alrededor del 70% de casos.

Fisiopatología

Los hematíes con HbS tienen una forma normal cuando transportan oxígeno, pero cuando se desoxigenan, la HbS se transforma en un polímero, adquiriendo el eritrocito forma de hoz, aumentando su rigidez y su viscosidad. Este fenómeno va a ser la causa de las 2 características de la ECF: la hemólisis crónica (HC) y la vasooclusión (VO) de la microcirculación. Los episodios de isquemia-infarto repetidos en el bazo van a producir una asplenia funcional.

la microcirculación con isquemia distal, por adherencia de los hematíes y leucocitos al endotelio, que puede afectar a cualquier órgano. Estos fenómenos y el predominio de uno u otro van a explicar la sintomatología de estos pacientes y sus secuelas van a provocar una muerte precoz^{1,10}.

Los episodios de isquemia-infarto repetidos en el bazo van a producir una asplenia funcional, con aumento del riesgo de infección principalmente por gérmenes capsulados¹¹.

Complicaciones agudas

Dolor

La manifestación clínica característica de la ECF es la crisis dolorosa, que puede presentarse tan pronto como a los 6 meses de vida, recurrir de forma impredecible a lo largo de la vida y requerir tratamiento con opioides. La frecuencia y severidad de las crisis varía ampliamente entre los pacientes y a lo largo del tiempo en un mismo paciente¹². Los episodios dolorosos son la principal causa de visitas a urgencias y de hospitalización en la ECF.

El dolor puede ser de tipo agudo, crónico o mixto. El agudo es el dolor más típico, puede iniciarse de forma abrupta sin ninguna explicación, o aparecer como complicación de una situación que ha desencadenado una crisis de falciformación (deshidratación, fiebre, etc.). La intensidad varía desde leve a grave. El dolor no complicado se autolimita y generalmente dura desde unas horas a pocos días, pero puede persistir y recurrir y migrar de un sitio a otro. Con comorbilidades o tratamiento inadecuado puede durar semanas. El dolor crónico es poco frecuente en la infancia (tabla 1).

Los cuadros VO óseos son los más frecuentes. Entre ellos la dactilitis o síndrome de manopie por VO en huesos de manos y/o pies,

con dolor e hinchazón de estos, suele ser a menudo la primera manifestación de la ECF. En niños mayores las localizaciones más frecuentes son la columna vertebral, la pelvis y los huesos largos principalmente húmero, tibia y fémur. Aparte de dolor a menudo hay signos inflamatorios y fiebre que obligarán a descartar una osteomielitis. Si es el caso habrá que cubrir *Salmonella* y estafilococo¹².

El dolor abdominal agudo es frecuente, siempre hay que descartar condiciones relacionadas con la ECF, como el secuestro esplénico, colelitiasis, colecistitis o dolor VO en cualquier viscera, sin olvidar enfermedad común como una apendicitis aguda o estreñimiento. Si no hay signos de alarma (tabla 2), el dolor puede ser tratado inicialmente en el domicilio y, si no cede o empeora, hay que acudir a urgencias³⁻⁵.

Síndrome torácico agudo (STA)

El síndrome torácico agudo (STA) se define como la presencia de un nuevo infiltrado pulmonar (no indicativo de atelectasia), que afecte como mínimo a un segmento completo del pulmón, asociado a fiebre y/o síntomas respiratorios: tos, sibilancias, dificultad respiratoria, dolor torácico o hipoxia relacionada con valores basales previos^{10,13,14}.

Es una complicación frecuente, y que constituye la segunda causa de hospitalización de los niños afectados de ECF. Las causas son diversas, la principal en niños es la infecciosa, bacteriana (principalmente bacterias atípicas, pero estafilococo y neumococo son también comunes) o viral (principalmente virus respiratorio sincitial y parvovirus). Otra de las causas frecuentes es la embolia grasa pulmonar por necrosis de médula ósea, suele ocurrir uno o 2 días después de una crisis VO ósea. Suele estar asociada a un curso clínico más grave y a peor pronóstico. El infarto pulmonar por VO puede asociarse a las otras causas¹⁴. La hipoventilación por dolor u opiáceos puede desen-

Tabla 1. Principales síndromes dolorosos en pacientes con enfermedad de células falciformes

Dolor agudo	Dolor crónico
Dolor vasooclusivo óseo	Necrosis aséptica (avascular)
Síndrome torácico agudo	Úlceras en piernas
Dactilitis en manos y pies	Artritis
Colecistitis	Artropatía
Priapismo	Aplastamientos vertebrales
Dolor en hipocondrio derecho	
Secuestro esplénico	

Tomada de Division of Blood Diseases and Resources⁵.

Tabla 2. Motivos de derivación inmediata a urgencias hospitalarias

Temperatura axilar igual o mayor de 38 °C
Dolor agudo que no se calma con: compresas calientes, paracetamol, codeína, ibuprofeno, hidratación y reposo en cama
Hinchazón de las manos o pies
Síntomas respiratorios: tos, dolor torácico, dificultad respiratoria
Dolor abdominal importante o aumento del bazo
Algún síntoma neurológico: adormecimiento, vómitos, dificultad para hablar o caminar, convulsiones, cambio en el comportamiento, cefalea intensa, mareo
Aumento de la palidez, fatiga o somnolencia, irritabilidad
Priapismo > 2 h de persistencia
Deshidratación (por vómitos, diarrea u otras causas)

Tomada de Cela³.

cadena un STA¹². También se ha encontrado una asociación con asma¹⁵.

Aunque el cuadro clínico inicialmente sea leve se recomienda siempre ingreso hospitalario, por la posibilidad de complicarse³.

Fiebre

Dado que en la ECF en sus formas HbSS y HbS- β talasemia, la disfunción esplénica se inicia en los primeros meses de la vida, el riesgo de presentar una septicemia o meningitis por neumococo o algún otro germen capsulado es muy elevada, por lo que en caso de presentar fiebre, principalmente > 38,5 °C habrá que hacer una valoración urgente del niño, practicar analítica con hemograma y hemocultivo (cultivo LCR y otros, según sospecha) y sin esperar resultados iniciar tratamiento antibiótico con una cefalosporina de 2.^a-3.^a generación por vía parenteral³. Cuando se prevea que pueda no requerir ingreso, se puede administrar ceftriaxona intramuscular y revalorar posteriormente. La constatación de un foco de infección (por ejemplo, nasofaringitis u otitis media) no exime de administrar antibióticos parenterales de forma urgente. Ante todo cuadro febril habrá que descartar otras complicaciones de ECF como el STA, el secuestro esplénico y la crisis aplásica¹⁶.

Anemia aguda

La exacerbación aguda de la anemia es definida como un descenso brusco de la Hb de al menos 2 g/dl desde el nivel basal. Las causas más frecuentes son: el secuestro esplénico, la anemia aplásica transitoria y la hiperhemólisis generalmente asociada a una crisis VO o a una infección grave.

El *secuestro esplénico* se define por el atrapamiento rápido de hematíes por el bazo, que produce una esplenomegalia brusca, disminución de la Hb y a menudo de las plaquetas y en ocasiones una hipovolemia importante. Tanto esta como el empeoramiento de la anemia pueden ser causa de muerte. Se asocia a reticulocitosis. Ocurre cuando el bazo todavía tiene función, es decir, por debajo de los 6 años en niños con HbSS o HbS β talasemia, pero puede ocurrir en niños mayores en caso de HbSC o de tratamiento con hidroxiaurea. El tratamiento urgente requiere transfusión o exanguinotransfusión. Tiene tendencia a recurrir.

La *anemia aplásica transitoria* se produce por la supresión parcial o total de la eritropoyesis, con disminución de la Hb y de los reticulocitos (< 1% o < 10⁴/ μ l). La causa más común es la infección por parvovirus B19. La reticulopenia se inicia a los 5 días de la exposición y se prolonga por 7-10 días. El exantema cutáneo suele estar ausente. La mayoría requieren transfusiones^{3,5,12}.

La infección por parvovirus B19 también se ha asociado a crisis VO, dolor, necrosis de médula ósea, síndrome torácico agudo y accidente vascular cerebral agudo (AVCA)^{5,17,18}.

Accidente vascular cerebral agudo

La hemólisis intravascular crónica que se produce en los pacientes con ECF es la causa de la vasculopatía que presentan. La afectación de los vasos cerebrales predispone a que se produzcan cuadros agudos por VO (isquemia-infarto) o por hemorragia. Los primeros son más frecuentes en la infancia, principalmente entre los 2 y los 10 años. El AVCA se define por la sintomatología neurológica aguda (hemiparesia/hemianestesia, déficit visual, afasia, parálisis de algún par craneal, convulsiones, cambios del comportamiento, etc.) que persiste > 24 h y los estudios de neuroimagen muestran anomalías vasculares o parenquimatosas. Los episodios que duran menos de 24 h se consideran ataques isquémicos transitorios, pero si hay lesiones en la neuroimagen tipo isquemia o hemorragia se consideran AVCA. El tratamiento es urgente y precisa practicarse exanguinotransfusión parcial o transfusión simple con el objetivo de reducir la HbS a < 20%. Se precisa cirugía en caso de aneurisma sangrante. Después de uno de estos episodios hay que incluir al paciente en un programa hipertransfusional para mantener la HbS pretransfusional < 30% hasta los 18 años³. La recurrencia sin tratamiento es muy alta. El riesgo de aparición es mayor en pacientes con velocidades en la arteria cerebral media por ecografía-Doppler transcraneal > 200 cm/s, por este motivo se aconseja como prevención

Lectura rápida



Complicaciones agudas

La manifestación clínica característica de la ECF es el episodio doloroso. Los cuadros VO óseos son los más frecuentes. Si no hay signos de alarma, el dolor puede ser tratado en el domicilio y si no cede o empeora, acudir a urgencias. El síndrome torácico agudo es un nuevo infiltrado pulmonar (no indicativo de atelectasia), que afecta como mínimo a un segmento completo del pulmón, asociado a fiebre y/o síntomas respiratorios. La disfunción esplénica se inicia en los primeros meses de la vida, el riesgo de presentar una septicemia o meningitis por neumococo o algún otro germen capsulado es muy elevada, por lo que en caso de presentar fiebre, principalmente > 38,5 °C habrá que hacer una valoración urgente del niño. La anemia aguda es el descenso brusco de la hemoglobina de al menos 2 g/dl desde el nivel basal. Las causas más frecuentes son: el secuestro esplénico, la anemia aplásica transitoria y la hiperhemólisis.



Lectura rápida



El accidente vascular cerebral se define por la sintomatología neurológica aguda que persiste > 24 h y los estudios de neuroimagen muestran anomalías vasculares o parenquimatosas. El riesgo de aparición es mayor en pacientes con aumento de la velocidad del flujo en arteria cerebral media por ecografía Doppler transcraneal. El priapismo es una erección dolorosa y prolongada.

Complicaciones crónicas de la enfermedad

La hipostenuria es el problema que se presenta más precozmente y conlleva riesgo de deshidratación; así mismo, colelitiasis, retinopatía proliferativa, osteoporosis y osteopenia, osteonecrosis de cabeza femoral o humeral, úlceras crónicas dolorosas en piernas, infartos silentes cerebrales, retraso en el crecimiento y en la maduración sexual, hipertensión pulmonar que puede aparecer ya en la infancia y cardiomegalia por la anemia.



realizar periódicamente esta exploración y si se observa alteración persistente iniciar transfusiones periódicas, con lo que se ha demostrado reducir el ACVA en un 90%¹⁹⁻²².

Priapismo

Se define como una erección dolorosa y prolongada con o sin estimulación sexual. Es un problema frecuente en la ECF, por VO en la circulación penénea. Se presenta de 2 formas, como episodios repetidos de menos de 2-4 h de duración (más frecuente en niños prepuberales) que pueden provocar un cuadro grave, que es el episodio que dura más de 2-4 h (más frecuente en niños puberales y jóvenes) y que de no tratarlo a tiempo conduce a la impotencia. Los casos graves son una urgencia médica. Los episodios transitorios se tratarán en el domicilio con ingesta hídrica, analgésicos, intentar orinar, realizar ejercicio moderado y/o ducharse o bañarse. Si no ceden y duran más de 2 h han de acudir a urgencias. Si estos episodios se repiten con frecuencia (≥ 2 en un mes o ≥ 4 en un año) puede plantearse tratamiento preventivo con alfaadrenérgicos^{3,23}.

Complicaciones crónicas de la enfermedad de células falciformes^{1,3-5,8-10}

– *Renales*. La hipostenuria es el problema que se presenta más precozmente, en los primeros años de la vida. Es habitual la nicturia, que en los niños a menudo provoca enuresis nocturna. La diuresis elevada va a provocar un aumento de la necesidad de líquidos, haciendo más proclives a los niños a la deshidratación, con el peligro que esta provoque una crisis VO. Otros problemas renales son la proteinuria, la hematuria, la necrosis papilar o la insuficiencia renal aguda o crónica.

– *Oculares*. La lesión más importante es la retinopatía proliferativa que puede conducir a la pérdida visual. Un traumatismo ocular en enfermo o portador de HbS puede causar sangrado en la cámara anterior que constituye una urgencia oftalmológica en estos pacientes, debido a la dificultad en eliminar los hematíes.

– *Biliares y hepáticas*. Cabe destacar la litiasis y el barro biliar, presentes en un 10% de casos en HbSS y HbS B⁰talasemia en menores de 10 años y hasta un 30% en adolescentes.

– *Osteoarticulares*. La hiperplasia de médula ósea que se produce por la gran producción de hematíes se traduce en osteoporosis y os-

teopenia con riesgo aumentado de fracturas. La osteonecrosis de cabeza femoral o humeral por VO puede dejar secuelas permanentes.

Las úlceras crónicas dolorosas en piernas y difíciles de tratar son otro de los problemas.

– *Cerebrales*. Un 20% de los niños tienen infartos silentes que se han relacionado con problemas neurocognitivos, y riesgo de AVCA. Los déficit neurocognitivos pueden ser debidos en parte a la anemia y a la hipoxia. Pueden desarrollar aneurismas cerebrales y síndrome de moya-moya.

– *Endocrinológicas*. Los pacientes con ECF frecuentemente presentan un retraso en el crecimiento y en la maduración sexual que suele normalizarse. Puede ser necesario realizar estudio si el retraso es marcado.

– *Pulmonares*. La hipertensión pulmonar puede aparecer ya en la infancia. Se asocia a la hemólisis intravascular crónica. Hay factores de riesgo que predisponen a ella como el síndrome de apnea/hipopnea del sueño, que hay que buscar y tratar.

– *Cardiovasculares*. Es frecuente hallar una cardiomegalia por la anemia importante, así como que presenten un soplo sistólico y un latido hiperkinético. Tienen una hipertensión arterial relativa, su nivel de presión arterial es mayor del esperado por su grado de anemia.

Terapias específicas para la enfermedad grave

Un 10% de los niños con ECF tienen complicaciones graves, ya sea por los episodios dolorosos repetidos o por evidencia clínica o por Doppler transcraneal de vasculopatía cerebral. En estos casos y según las circunstancias se pueden proponer los siguientes tratamientos: hidroxiurea, transfusiones crónicas o trasplante de progenitores hematopoyéticos¹².

– *Hidroxiurea*. Aumenta la HbF con lo que disminuye la polimerización de la HbS. Además tiene otros beneficios como disminuir el número y la activación de los leucocitos, disminuir la adhesividad de las células sanguíneas a las células endoteliales y aumentar la producción de óxido nítrico. Se recomienda para prevenir la recurrencia de episodios dolorosos, de STA grave o recurrente, o de otras complicaciones VO graves²⁴⁻²⁷.

– *Transfusiones crónicas*. Con el objetivo de mantener la HbS < 30% y de esta manera evitar la falciformación. Se puede hacer mediante transfusiones simples o con exanguinotransfusión. En este caso el aumento del

hematocrito es menor y se produce menos acumulación de hierro.

La principal indicación es evitar el episodio de AVCA, o su recurrencia^{19,21}. También se usa en niños < 5 años con secuestro esplénico recurrente, en espera de esplenectomía o cuando no funciona la hidroxiurea¹².

– *Trasplante de progenitores hematopoyéticos*. Es el único tratamiento curativo de la enfermedad. La fuente de las células es la médula ósea o la sangre del cordón umbilical de un hermano HLA idéntico. Aunque los resultados son satisfactorios, no está exento de morbimortalidad^{12,28}.

Diagnóstico

Se realiza mediante estudio de Hb. Las técnicas más frecuentemente usadas son la electroforesis de Hb en medio ácido y alcalino, y la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Para el diagnóstico definitivo en ocasiones, principalmente en los primeros meses de vida, en que la HbF está elevada, será necesario realizar un estudio a los padres o bien estudios moleculares más complejos al niño³. Es importante cuantificar las HbA₂ y F.

Desde que se demostró que el tratamiento preventivo con penicilina desde los primeros meses de vida disminuía la morbilidad de los pacientes afectados de AF²⁹, cobró sentido el cribado neonatal para detectarlos precozmente. En países con elevada presencia multirracial, se ha demostrado que la ECF es la alteración más frecuente detectada por este cribado. En España, en la única comunidad, la de Madrid, donde se realiza cribado universal desde el año 2003, los datos muestran asimismo que es la alteración genética más frecuente (1/6.156 enfermos y 1/259 portadores)³⁰. En Cataluña en un estudio de cribado neonatal se encontró en 1/475 anemia falciforme en población de riesgo (con un 11,6% de población de raza negra)³¹.

Dado que en nuestro país, a excepción de la comunidad comentada y de algunos hospitales con áreas de referencia con elevada población inmigrante de raza negra, no se realiza cribado neonatal ni universal ni dirigido, el diagnóstico debería hacerlo el pediatra de primaria, por antecedentes familiares, o por cribado dirigido a niños de familias con ancestros de África del norte y subsahariana, Caribe, América Central y del Sur, Oriente Medio o India o por sintomatología compatible, en los primeros meses de vida.

Una vez realizado el diagnóstico hay que iniciar medidas preventivas y educativas, idealmente a los 2 meses de vida, y derivar

al paciente al servicio de pediatría del hospital más cercano, mejor si dispone de servicio de hematología pediátrica, pero aunque no disponga de él, es importante que conozca al paciente y que haga de enlace con el hospital terciario que debería disponer de un equipo multidisciplinario para atender la enfermedad crónica y los problemas agudos graves.

Equipo de pediatría de atención primaria

Tiene un papel importante en las cuestiones siguientes.

Educación al paciente y a su familia

La educación a la familia, y progresivamente según la edad del paciente, es un aspecto importante del cuidado de estos enfermos. Irá dirigida a explicar el origen genético de la enfermedad (posibilidad de tener otros hijos afectados o portadores, diagnóstico prenatal en futuros embarazos), fisiopatología básica de la ECF y variabilidad del curso clínico^{3,16}, concienciar de lo que significa una enfermedad crónica y de la necesidad de seguir controles más frecuentes que los niños sanos y de recibir tratamiento preventivo aunque aparentemente estén bien.

Procurar que tengan una alimentación correcta, una hidratación suficiente para sus necesidades aumentadas y una buena higiene dental serán otros de los objetivos que se deben conseguir. La enuresis nocturna, frecuente en estos pacientes, no debe llevar a recomendar una menor ingesta de líquidos antes de acostarse³.

Habrà que educar también sobre la necesidad de acudir urgentemente a un centro hospitalario cuando ocurra algún problema intercurrente potencialmente grave, enseñando a reconocer los signos de alarma (tabla 2). Se adiestrará en el uso del termómetro y en palpar el bazo (para reconocer su aumento brusco)³.

Tanto en la historia clínica del paciente como en su carné de salud, se consignará claramente la enfermedad, la Hb y saturación de O₂ basales, el tamaño del bazo y el tratamiento que recibe y se adjuntarán unas hojas con recomendaciones³ acerca de cómo tratar los problemas agudos y se les aconsejará que siempre que acudan a un centro sanitario para consulta lo lleven consigo y lo muestren.

Medidas preventivas

Todos los niños afectados de HbSS²⁹, y de Sβ⁰-talasemia deberían recibir penicilina V

Lectura rápida



Terapias específicas para la enfermedad grave

Un 10% de los niños con ECF tienen complicaciones graves, según el cuadro clínico se pueden proponer los siguientes tratamientos: hidroxiurea, transfusiones crónicas o trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Diagnóstico

Se solicitará estudio de hemoglobinas en cribado neonatal o bien por antecedentes familiares, o por sintomatología compatible o en cribado dirigido a niños de familias con ancestros de África del norte y subsahariana, Caribe, América Central y del Sur, Oriente Medio o India, en los primeros meses de vida.

Una vez realizado el diagnóstico hay que iniciar medidas preventivas y educativas, idealmente a los 2 meses de vida.

Equipo de pediatría de atención primaria

Tiene un papel importante en las siguientes cuestiones: educación al paciente y a su familia, acerca del origen genético de la enfermedad, de sus características y de la necesidad aumentada de líquidos. Habrá que enseñar a reconocer los signos de alarma, a usar el termómetro y a palpar el bazo. A valorar el dolor y a tratarlo.



Lectura rápida



Medidas preventivas

Todos los niños deben recibir penicilina oral desde los 2 meses de vida o el momento del diagnóstico hasta por lo menos los 5 años más vacunación del neumococo, tanto la conjugada como la 23-valente, la vacuna de la varicela y la de la gripe anual, además de las vacunas del calendario. Se recomienda administrar ácido fólico periódicamente y vigilar la deficiencia de cinc. Se aconsejará evitar el frío y el calor excesivos, la deshidratación y el ejercicio intenso.

Coordinación

Para el control y tratamiento de estos pacientes se precisa de un equipo multidisciplinario que incluya profesionales de todos los niveles asistenciales.

potásica desde los 2 meses de vida hasta por lo menos los 5 años, que ha demostrado disminuir el riesgo de sepsis por neumococo en estos pacientes en un 84%. No hay evidencia de que este tratamiento suponga un beneficio clínico pasado este tiempo³². En menores de 3 años la dosis es de 125 mg/12 h y en mayores si pesan menos de 25 kg: 250 mg/12 h; y si pesan más de 25 kg: 400 mg/12 h³³. Es obligatorio seguir con el tratamiento indefinidamente en caso de esplenectomizados quirúrgicos o de infecciones repetidas por neumococo. La administración de penicilina en HbSC y HbS B+talasemia es controvertida³⁴, pero se aconseja darla^{3,4}.

Dentro de la profilaxis infecciosa están las vacunas. Se recomiendan las habituales (DTP/IPV/Hib/MCC/hepB/triple vírica),

más vacunación del neumococo (por la asplenia funcional), tanto la conjugada como la 23-valente (tablas 3 y 4), la vacuna de la varicela y la de la gripe anual. Dada la posibilidad que vayan a viajar al país de origen de los padres, es recomendable vacunar también de hepatitis A.

Se recomienda administrar ácido fólico 1 mg/día o bien 5 mg/día (Acfol®: 1 comprimido 5 mg) durante un mes, cada 3 meses³. Reduce el riesgo de aplasia de médula ósea. Puede obviarse su administración si hay una dieta variada rica en verdura y fruta fresca^{35,36}.

No se recomienda suplementar con hierro, a menos que no se demuestre su deficiencia, ya que los afectados de ECF acumulan más hierro de lo normal. Si hay microcitosis

Tabla 3. Pauta de vacunación contra neumococo en niños no vacunados

Producto	Edad 1.ª dosis	Serie primaria	Dosis de recuerdo
VCN13	2-6 meses	3 dosis separadas de 6-8 semanas	1 entre 11 y 15 meses
	7-11 meses	2 dosis separadas de 6-8 semanas	1 en segundo año de vida
	≥ 12 meses	2 dosis separadas de 6-8 semanas	—
VNP23	≥ 24 meses	1 dosis separada de VCN13 mínimo 6-8 semanas	1 dosis de 3-5 años después 1.ª dosis de VNP23 ^a

VCN13: vacuna antineumocócica conjugada 13-valente.; VNP23: vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente.

^aHay guías que recomiendan un recuerdo de VNP23 cada 3-5 años^{4,11}

Tomada de Cela³ y Division of Blood Diseases and Resources⁵.

Tabla 4. Pauta de vacunación contra neumococo en niños parcialmente vacunados^{3,5}

Edad	Dosis previas	Recomendaciones
12-23 m	Serie primaria VCN13 incompleta	2 dosis de VCN separadas de 6-8 s
≥ 24 meses	4 dosis de VCN13	1.ª dosis de VNP23 separada mínimo 6-8 s de VCN13. 2.ª dosis de VNP23 3-5 años después de la 1.ª dosis
	Incompleta vacunación VCN13	1 dosis de VCN13; 1.ª dosis de VNP23 separada mínimo 6-8 semanas de VCN13; 2.ª dosis de VNP23 3-5 años después de la 1.ª dosis
	1 dosis de VNP23	2 dosis de VCN13 separadas 6-8 semanas. 2.ª dosis de VNP23 separada 6-8 semanas de la última de PCV13 ^a
≥ 5 años	2 dosis de VNP23	1 dosis de VCN13 > 8 semanas de última VNP23
	1 dosis de VNP23	1 dosis de VCN13; 2.ª dosis de VNP23, 6-8 semanas después de VCN13 ^a

VCN13: vacuna antineumocócica conjugada 13-valente.; VNP23: vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente.

^aExiste la duda de que la primera dosis de VNP23 antes de la VCN13 pueda no ser inmunógena en estos enfermos, por lo que no se recomienda esperar 3-5 años de la vacuna anterior.

Tomada de Cela³ y Division of Blood Diseases and Resources⁵.

inexplicada, en ausencia de betatalasemia, hay que hacer un estudio genético para alfa-talasemia⁵.

Vigilar la deficiencia de cinc y tratarla si ocurre^{37,38}.

Hay además una serie de medidas cuyo objetivo es no exponerse a situaciones que favorezcan las crisis VO: evitar el frío y el calor excesivos, la deshidratación, el ejercicio intenso y subir a alturas superiores a 2.000 m (tabla 5).

El equipo de primaria deberá velar por el cumplimiento del o de los tratamientos y de la comprensión de las medidas preventivas.

Tratamiento del dolor

Habrà que enseñar a las familias a valorar los síndromes dolorosos, a dar importancia al dolor, a aprender a valorar su intensidad, a iniciar pronto el tratamiento en el domicilio y si no hay respuesta o presencia de signos de alarma concomitantes, a acudir a un servicio de urgencias hospitalario.

Si son visitados en atención primaria, usar escalas para valoración del dolor³.

El tratamiento domiciliario consiste en medidas generales como calor local, si el niño puede localizar el dolor, hidratación oral, reposo en cama, masajes, distracción y en tratamiento médico. Para dolor de intensidad leve se puede usar: paracetamol a 15 mg/kg/6 h por vía rectal o 15-20 mg/kg/4 h v.o. y/o ibuprofeno a 5-10 mg/kg/6 h v.o., principalmente si hay signos inflamatorios. En caso de que sea de intensidad moderada se puede usar codeína a 1 mg/kg/6 h (máximo 60 mg/6 h) administrada conjuntamente con el paracetamol y siempre usando preparados no combinados (por insuficiente dosis de codeína). En niños > 6 años podría usarse el ketorolaco (máximo 2-3 días) a 1 mg/kg/día en 3-4 dosis³.

Coordinación

Dado que estos pacientes son complejos y precisan como se ha comentado de un equipo multidisciplinario que los atienda, desde atención primaria habrá que coordinarse con el equipo del hospital de referencia, que a su vez puede coordinarse con un nivel superior y decidir, según la sintomatología que manifieste un determinado paciente, los controles que se hacen en cada nivel asistencial. Es importante desde primaria recordar a las familias las distintas visitas programadas. Habría que minimizar los desplazamientos a zonas alejadas, que a menudo acaban en deserción, disminuyendo el número de visitas a las indispensables, aprovechando para hacer las exploraciones periódicas el mismo día.

Tabla 5. Medidas preventivas

<p>Penicilina V potásica desde los 2 meses de vida:</p> <p>< 3 años: 125 mg/12 h; > 3 años: 250 mg/12 h si peso < 25 kg y 400 mg/12 h si peso > 25 kg</p> <p>Ácido fólico: Acofol® 5 mg: 1 comp./día por 1 mes cada 3 meses o alimentación variada rica en verduras y fruta fresca</p> <p>Vigilar deficiencia de cinc</p> <p>Evitar el frío abrigándose bien y evitar inmersiones en agua fría</p> <p>Evitar el calor y la deshidratación, como por ejemplo ir a la playa en horas de sol fuerte</p> <p>Recomendar ejercicio suave-moderado, nunca intenso y siempre tomando abundantes líquidos</p> <p>Educación frente a los efectos adversos del alcohol, tabaco y drogas</p> <p>Evitar si es posible subir a alturas superiores a 2.000 m</p> <p>Evitar viajar en aviones no presurizados en alturas superiores a 4.500 m</p>

Tomada de Hanifin y Rajka³.

Dada la cronicidad de la enfermedad y lo que puede suponer de recursos económicos para la familia y de impacto psicológico en el paciente y su familia, habrá que coordinarse también con los servicios sociales y psicológicos de atención primaria.

Bibliografía



- Importante
- Muy importante
- Epidemiología
- Ensayo clínico controlado

- Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet*. 2010;376:2018-31.
2. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med*. 1994;330:1639-44.
3. ●● Cela E. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica. Guía de práctica clínica sobre enfermedad de células falciformes pediátrica. [monografía en Internet]. Madrid: SEHOP; 2010 [acceso 2 de abril de 2011]. Disponible en: www.SEHOP.org
4. Moira D. Sickle cell disease in childhood. Standards and guidelines for clinical care NHS [monografía en Internet]. London: NHS Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme; 2010 [acceso 17 de abril de 2011]. Disponible en: <http://sct.screening.nhs.uk/standardsandguidelines>.
5. Division of Blood Diseases and Resources. National Institutes of Health; National Heart, Lung and Blood Institute. The Management of Sickle Cell Disease [monografía en Internet]. 4th edition. NIH Publication 02-2117 [acceso 29 de abril de 2011]. Disponible en: www.nhlbi.nih.gov/health/prof/blood/sickle/sc_mngt.pdf

Bibliografía recomendada

Oni L, Dick M, Smalling B, Walters J. Care and management of your child with sickle cell disease. A parent's guide. 2nd edition. 2006. Disponible en: www.screening.nhs.uk/sickleandthal

Exhaustiva guía que puede servirnos de ayuda para educar a los padres y al paciente.

Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet*. 2010;376:2018-31.

Artículo de revisión que hace hincapié en la fisiopatología, la epidemiología, los tratamientos actuales y los que están en estudio.

Rodríguez Romero WE, Sáenz Renaud GF, Chaves Villalobos MA. Haplotipos de la hemoglobina S: importancia epidemiológica, antropológica y clínica. *Pan Am J Public Health*. 1998;3:1-8. Disponible en: <http://www.scielosp.org/pdf/rpsp/v3n1/3n1a1.pdf>

Hacen una revisión del origen del gen S en relación a la presión selectiva ejercida por la malaria y del conocimiento actual acerca de los diferentes polimorfismos de ADN que se coheredan con la mutación B^S, de importancia epidemiológica, antropológica y clínica.

Sickle cell disease in childhood. Standards and guidelines for clinical care NHS. 2nd ed. October 2010. Disponible en: <http://sct.screening.nhs.uk/cms.php?folder=2493>

Ofrece una visión de la organización y coordinación de la atención sanitaria de esta enfermedad por niveles asistenciales, aparte de ser una guía de práctica clínica de reciente revisión.

Bibliografía recomendada

Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas. Guía de práctica clínica sobre enfermedad de células falciformes pediátrica. SEHOP; 2010.

Representa el consenso alcanzado de buena práctica para esta enfermedad entre un amplio abanico de profesionales sanitarios con experiencia, incluyendo representación de puntos de vista de la psicología y de los padres. En ella encontraremos el manejo de la enfermedad y las recomendaciones para dar a los padres que se comentan en el artículo.

6. WHO. Sickle-cell anaemia. A59/9. 24-04-06. Report by the Secretariat.
7. Yotsumoto Fertrin K, Ferreira Costa F. Genomic polymorphisms in sickle cell disease: implications for clinical diversity and treatment. *Expert Rev Hematol*. 2010;3:443-58.
8. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda 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.
9. Kato GJ, Hsieh M, Machado R, Taylor J, Little J, Butman JA, et al. Cerebrovascular disease associated with sickle cell pulmonary hypertension. *Am J Hematol*. 2006;81:503-10.
10. Gladwin MT, Vichinsky E. Pulmonary complications of sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2008;359:2254-65.
11. Lane PA. Sickle cell disease. *Ped Clin N Am*. 1996;43:639-64.
12. ● Montalembert M, Ferster A, Colombatti R, Rees DC, Gulbis B; on behalf of the European Network for Rare and Congenital Anaemias. ENERCA clinical recommendations for disease management and prevention of complications of sickle cell disease in children. *Am J Hematol*. 2011;86:72-5.
13. Platt O. The acute chest syndrome of sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2000;342:1904.
14. 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. *N Engl J Med*. 2000;342:1855-65.
15. Boyd JH, Macklin EA, Strunk RC, DeBaun MR. Asthma is associated with acute chest syndrome and pain in children with sickle cell disease. *Blood*. 2006;108:2923-7.
16. Section on Hematology/Oncology and Committee on Genetics. Health Supervision for Children with Sickle Cell Disease. *Pediatrics*. 2002;109:526-35.
17. Lane PA, Buchanan GR, Hutter JJ, Austin RF, Britton HA, Rogers ZR, et al for the Sickle Cell Disease Care Consortium. Sickle cell disease in children and adolescents: diagnosis, guidelines for comprehensive care, and care paths and protocols for management of acute and chronic complications. 2001. Disponible en: <http://scinfo.org/care-paths-and-protocols-children-adolescents/>
18. Serjeant GR, Serjeant BE, Thomas PW, Anderson MJ, Patou MD, Pattison JR. Human parvovirus infection in homozygous sickle cell disease. *Lancet*. 1993;341:1237-40.
19. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow Ch, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med*. 1998;339:5-11.
20. Adams RJ, Brambilla DJ, Granger S, Gallagher D, Vichinsky E, Abboud MR, et al; STOP Study. Stroke and conversion to high risk in children screened with transcranial Doppler ultrasound during the STOP study. *Blood*. 2004;103:3689-94.
21. Lee MT, Piomelli S, Granger S, Muller ST, Harkness SH, Brambilla DJ, et al; STOP Study Investigators. Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia (STOP): extended follow-up and final results. *Blood*. 2006;108:847-52.
22. Bernaudin F, Verlhac S, Arnaud C, Kamdem A, Chevret S, Hau I, et al. Impact of early transcranial Doppler screening and intensive therapy on cerebral vasculopathy outcome in a newborn sickle cell anemia cohort. *Blood*. 2011;117:1130-40.
23. Fixler J, Styles L. Sickle cell disease. *Pediatr Clin N Am*. 2002;49:1193-210.
24. Ferster A, Vermeylen C, Cornu G, Buyse M, Corazza F, Devalck C, et al. Hydroxyurea for treatment of severe sickle cell anemia: a pediatric clinical trial. *Blood*. 1996;88:1960-4.
25. Kinney TR, Helms RW, O'Branski EE, Ohene-Frempong K, Wang W, Daeschner Ch, et al. Safety of hydroxyurea in children with sickle cell anemia: results of the HUG-KIDS study, a phase I/II trial. *Blood*. 1999;94:1550-4.
26. Zimmerman SA, Schultz WH, Davis JS, Pickens CV, Mortier NA, Howard TA, et al. Sustained long-term hematologic efficacy of hydroxyurea at maximum tolerated dose in children with sickle cell disease. *Blood*. 2004;103:2039-45.
27. Mueller BU. When should hydroxyurea be used for children with sickle cell disease? *Pediatrics*. 2008;122:1365-6.
28. Bernaudin F, Socie G, Kuentz M, Chevret S, Duval M, Bertrand Y, et al. Long-term results of related myeloablative stem-cell transplantation to cure sickle cell disease. *Blood*. 2007;110:2749-56.
29. ●● Gaston MH, Verter JI, Woods G, Pegelow Ch, Kelleher J, Presbury G, et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial (PROPS I). *N Engl J Med*. 1986;314:1593-9.
30. Cela E, Dulín E, Guerrero M, Arranz M, Galarón P, Meléndez Bieler P, et al. Evaluación en el tercer año de implantación del cribado neonatal universal de anemia falciforme en la Comunidad de Madrid. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66:382-86.
31. Mañu Pereira MM, Cabot A, Martínez González A, Sitjà Navarro E, Cararach V, Sabrià J, et al. Cribado neonatal de hemoglobinopatías y déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) en Cataluña. Estudio molecular de la anemia falciforme asociada a alfa-talasemia y déficit de G6PD. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:161.
32. Falletta JM, Woods GM, Verter JI, Buchanan GR, Pegelow Ch, Iyer RV, et al. Discontinuing penicillin prophylaxis in children with sickle cell anemia (PROPSII). *J Pediatr*. 1995;127:685-90.
33. Wong WY. Prevention and management of infection in children with sickle cell anaemia. *Paediatr Drugs*. 2001;3:793-801.
34. Rogers ZR, Buchanan GR. Bacteremia in children with sickle haemoglobin C disease and sickle beta⁰-thalassaemia: is prophylactic penicillin necessary? *J Pediatr*. 1995;127:348-54.
35. Hoffer LJ. Folate supplementation in sickle cell anemia. *N Engl J Med*. 2003;349:813; author reply 813.
36. Rodríguez-Cortés HM, Griener JC, Hyland K, Bottiglieri T, Bennett MJ, Kamen BA, et al. Plasma homocysteine levels and folate status in children with sickle cell anemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1999;21:219-23.
37. Zemel BS, Kawchak DA, Fung EB, Ohene-Frempong K, Stallings VA. Effect of zinc supplementation on growth and body composition in children with sickle cell disease. *Am J Clin Nutr*. 2002;75:300-7.
38. Prasad AS. Zinc deficiency in patients with sickle cell disease. *Am J Clin Nutr*. 2002;75:181-2.