

11237
2ej
157



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

ANEMIA FALCIFORME

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO PEDIATRA
P R E S E N T A:
GUSTAVO SUAREZ PEÑA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN.

1986



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

Objetivo.....	1 .
Introducción.....	2 .
Epidemiología.....	6 .
Patología.....	8.
Clínica.....	15.
Diagnóstico.....	26.
Tratamiento.....	29.
Perspectivas de Desarrollo.	37.
Bibliografía.....	38.

L.

OBJETIVO

El objetivo del presente trabajo, realizar una revisión y actualización de los conocimientos de la anemia drepanocítica.

INTRODUCCION

Los síndromes drepanocíticos constituyen un grupo heterogéneo muy importante, en vista de que el gen mutante responsable para la síntesis de la Hb_S alcanza una elevada prevalencia en amplias áreas geográficas y grupos étnicos, en las que tiene enorme importancia clínica.(1)

En el estudio de los síndromes drepanocíticos ha producido un mejor conocimiento los avances importantes de la bioquímica y genética de la población afectada. El trastorno sistémico que ahora se designa como anemia drepanocítica (Enfermedad de Hemoglobina SS) fue descrito por primera vez por Herrick en 1910, en un estudiante de la India de 20 años de edad, quien tenía ictericia recurrente, fiebre, ulceración crónica de las extremidades inferiores. El paciente se encontraba anémico y con notables anormalidades morfológicas de los glóbulos rojos. Su sangre contenía eritrocitos de media luna elongada, bizarros, los cuales fueron fantaseosamente comparados con la hoja de la hoz.(1)

En años posteriores una serie de enfermos describió la inducción de la falcemia por desoxigenación de los glóbulos rojos de personas clínicamente afectadas así como de algunas asintomáticas.(1)

Las bases patológicas del desarrollo y su relación con la hemoglobina molecular fueron definidas en 1927 por Hahn y Gillespi. (2)

En 1933 Diggs y colaboradores señalaron las diferencias clínicas entre el estado asintomático, ahora designado como portador del carácter falciforme y la enfermedad

franca, Hiel demostró claramente que ambos padres de los niños con anemia drepanocítica tenían el carácter. El defecto drepanocítico se demostró que era causado por la anormalidad de los glóbulos rojos, mas bien que del plasma. (1,2)

Fue por sugestión de William Castle, que Paulin y colaboradores continuaron sus estudios, iniciando la era moderna de las hemoglobinas, cuando se estudió se estudió por soluciones de Hemoglobina del paciente con anemia drepanocítica por electroforesis, toda la hemoglobina anormal migró con mucha mas lentitud que la hemoglobina A. Esta proteína anormal fue designada como Hb "S" o Hemoglobina drepanocítica. Los estudios de hemolizaje de los padres de un paciente con anemia drepanocítica (heterocigotes obligados), reveló que aproximadamente el 40% de su Hb era anormal, el resto le constituía Hb normal. Los padres por tanto poseen un gen de Hb A, un gen responsable de Hb S. Este gen semático y la herencia sigue un patrón mendeliano normal. (1,3)

Lehman postuló que el gen de la Hb S tuvo su origen en el Medio Oriente entre los Veddeides que habitaban en Arabia, estas tribus poblaron la península y gran parte del Medio Oriente y al final de la época neolítica, emigraron a la India y Africa llevando consigo el gen de la Hb S. (4)

En 1948, Janet Watson relacionó el inicio tardío de la anemia drepanocítica de infantes por presencia de la Hb F, Este fue una mayor influencia para poder explicar el amplio espectro de la severidad de la anemia drepanocítica. (3).

Edington y Lehman notarán en 1955, que algunas mujeres con patrón electroferéticamente de Hb S más Hb F sin Hb A (este es el patrón de anemia drepanocítica), no tuvieron anemia drepanocítica. Ellas heredarán Hb F en lugar de la Hb A, y la Hb F persistió durante la vida adulta. Por lo que los investigadores piensan que éste podría dar una explicación general para la aparente anemia drepanocítica en la forma leve.(3)

Ingram en 1946 demostró directamente el efecto específico de la Hb S, estudiando los péptidos obtenidos por digestión triptica de la Hb y demostró la substitución de la molécula de ácido glutámico por una valina en las cadenas beta. (4)

En el momento en que la metemoglobinemia bioquímica de la Hb vino a ser más firme, se demostró que la anomalía química de la Hb S residía en la cadena beta polipeptídica. La Hb S puede ser por lo tanto designada como Alfa 2 Beta 2. Por medio de la técnica de impresión Ingram fue capaz de demostrar que la anomalía de la Hb S está localizada en el péptido 26, por digestión triptica.(2)

El análisis de los aminoácidos reveló que las posiciones de aquel péptido, el ácido glutámico normal cargado negativamente había sido reemplazado por valina, el cambio en la carga de la molécula de 1 a 0 induce la movilidad electroférica diferente. Se ha determinado que el péptido 26 por digestión triptica constituye la cadena N terminal, precisamente señalando la patología particular de la anemia drepanocítica. (1)

El gen de la cadena péptidica ha sido localizado en el cromosoma 11 donde un cambio en el codón GAG a GTG daría lugar a una substitución del aminoácido. (1)

El primer caso reportado en México fue el de Muñoz en 1950, posteriormente se han descrito otros casos. En nuestro medio el gen fue traído en época de la colonia por individuos de la raza negra (250,000 esclavos) que se le calizarán en su mayoría en las costas de lo que actualmente son los estados de Guerrero, Oaxaca y Veracruz de donde se supone se han desplazado a zonas vecinas y se han mezclado con los indígenas y mestizos de dichos sitios. (4)

EPIDEMIOLOGIA

La anemia africana se describió por primera vez en America del Norte, la frecuencia de los portadores de HbS en los Estados Unidos es del 10% aproximadamente en la población negra, y de éstos el 2.5% al 3.8% tiene anemia drepanocítica. En el centro de África se han encontrado cifras cercanas al 50% de portadores, en America Latina la máxima frecuencia corresponde a Panamá reportando un 9.5% de portadores en la Zona del Canal, Venezuela y Brasil una cifra menor. (4)

México es probablemente uno de los países americanos con inmigración negra más reducida y la que recibió durante los tres siglos de la colonia quedó concentrada en las costas de Guerrero, Oaxaca y Veracruz, estas áreas han sido estudiadas por Linker y colaboradores en algunas poblaciones de la costa chica de Guerrero y Oaxaca, como Cuajimilapa, San Nicolás, Maldonado y Llano Largo entre las más importantes. En contraste estos mismos autores en 1033 individuos de ambos sexos pertenecientes a población indígena "pura" se concentró el gen de Hb. S. (4,6).

En el hospital Infantil de México se hizo un estudio sobre la incidencia y etiología de las anemias, en un período de un año, se encontraron 127 casos de anemia en 801 niños estudiados, lo que representa una incidencia de anemia durante este período de 15.85%, lo que es lo mismo uno de cada 6.4 enfermos que se internaron. El factor etiológico incriminado en los 127 casos de anemia fue el siguiente: deficiencia de hierro 38.6%, infección 16.5%, procesos malignos 12.6%, desnutri-

trici6n 6.3%, insuficiencia renal cr6nica 7%, anemia hemol6tica 4.7%, anemia per hemorragia 3.9% y otros 8%. (5). En el Hospital Infantil de M6xico, este padecimiento ocup6 el segundo lugar entre las anemias hemol6ticas hereditarias. La importancia de este padecimiento radica en su frecuencia en relaci6n con las otras anemias hereditarias y la posibilidad de que constituya un problema de diagn6stico para los m6dicos que trabajan en la zona en que se registr6 la inmigraci6n africana. (4,5).

FISIOPATOLOGIA

Se atribuye a un gen mutante que determina la síntesis de un tipo de Hb, este gen mutante se caracteriza por una sustitución de una base en el segmento DNA nuclear que sufre la cadena de globina beta. Al estudiar los 287 aminoácidos que componen la cadena polipeptídica de media molécula de Hb, se observa una diferencia importante entre la Hb normal y otros tipos de Hb. Entre ellos la falciforme. La Hb falciforme difiere de la normal en una parte de sus cadenas polipeptídicas, en cada péptido falciforme se haya 9 aminoácidos de valina, los cuales reemplazan al aminoácido glutámico que se haya en la Hb A. (7,8). Dado que la valina tiene carga diferente al ácido glutámico, la Hb falciforme puede diferenciarse electroforéticamente de la Hb A, además a causa de esta sustitución cuando la Hb está desoxigenada se polimeriza y forma bastones largos, que deforman la célula dando un disco bicóncavo en forma de hoz; observación hecha en soluciones concentradas del gen de la Hb S desoxigenada, sugieren una gelación intracelular, siendo ésta la base de la deformación drepanocítica de los hemátios. La estructura de este gen y el mecanismo de formación ha sido estudiado en forma extensa, utilizando especialmente solventes de Hb. (8,9).

Estudios recientes de análisis estructurales por microscopía electrónica han indicado que una probable descripción de la polimerización de la fibra de Hb, es una estructura helicoidal con 14-13 ó posiblemente 16-14 tetrámeros de Hb en c/u. (9).

Recientes trabajos sugieren que el polímero formado en solventes de Hb, así como también en las células pueden transformarse en un cristal sin mayores trastor-

nos en el paquete molecular. (8,9).

Estos estudios estructurales han sido complementados por análisis en los mecanismos de formación del gel de la desoxihemoglobina S. Mirton ha señalado que el proceso de gelación puede ser descrito, como una fase de equilibrio entre la solución saturada de tetrámeros de desoxihemoglobina S y el polímero sólido de estos tetrámeros. (9).

La enfermedad drepanocítica puede ser vista de una perspectiva primaria debido a la baja solubilidad de la desoxihemoglobina S comparada con la desoxihemoglobina A. (9,10). Cuando la solubilidad es excedida cerca de la desoxigenación del drepanocite forma polímeros. (9). Los análisis de los efectos aditivos en la solubilidad de la desoxihemoglobina S, han llegado a ser uno de los métodos normales para el estudio de terapias potenciales para la anemia drepanocítica. (10).

El equilibrio estudiado ha sido acompañado por análisis detallados de la cinética en la formación de polímeros de Hb S, la gelación puede ser iniciada por desoxigenación de la Hb S. Incrementando la concentración de desoxihemoglobina S, al aumentar la temperatura de una concentración de Hb S. (característicamente, después del repentino incremento de temperatura de una solución concentrada de Hb S) presentándose un relativo periodo largo en el cual no se observan cambios, para seguir ce me un cambio rápido en las propiedades de la solución, - indicando así la gelación. (9,11).

Hipotesis Cinética: Un aspecto importante de estos estudios cinéticos ha sido la introducción del tiempo que tarda, la Hb S en polimerizarse; parámetro fisiopatológico para describir el comportamiento de la desoxihemoglobina S; el tiempo de duración es irreversiblemente proporcional al poder de la concentración total de la Hb S, relación muy sensible a otras variables como es el pH y la temperatura. (9) Además , el tiempo que tarda puede ser teóricamente relacionado con la solubilidad de la desoxihemoglobina S. Inferimos sobre un amplio rango de condiciones han confirmado la validez de la relación entre el tiempo que tarda y la solubilidad; por lo que se ha postulado la posibilidad de drepanocitosis dentro de los capilares por el tiempo que demora la gelación, con la reacción que ocurre cuando el tiempo que demora es suficiente para incrementar significativamente esta probabilidad. - El daño en los tejidos se uree como resultado, de que la célula llegue a ser rígida mientras aun permanece en la circulación, y obstruye la microcirculación, presumiblemente en el sitio venoso. (8,9)

Dado que el tiempo que demora puede ser determinado con exactitud por las medidas de concentración de la desoxihemoglobina S. Este modelo ha sido relacionado directamente con la polimerización en el tránsito a nivel de la microcirculación.(9)

Otros posibles factores fisiopatológicos:

A) Membrana: Muchos investigadores han tratado de relacionar el proceso fisiopatológico en pacientes con anemia drepanocítica, con un fenómeno más complejo que involucra la membrana celular y la microcirculación.(9,12)

En suma los cambios en el estado físico de la Hb S sobre la desoxigenación han sido notados, como una variedad de alteraciones metabólicas, estas incluyen salida de iones de K, entrada de un ión Na y cambios en el ATP dependiente de los mecanismos de la bomba de Na y K. (9,11)

Estos cambios han causado gran interés, sin embargo hay un marcado incremento de Ca, intracelular y posibles cambios en los niveles de ATP. Se ha estudiado la unión de la Hb a la membrana del eritrocito, la unión fue demostrada bajo condiciones no fisiológicas, está parece ser algo mayor en la Hb S que en la Hb A. (9,12)

Estas observaciones de anomalías en los drepanocitos han sido usadas en la asociación de la disminución de la filtración de la membrana del drepanocito después de la desoxigenación. (9,11)

Esta acción es sostenida por los hallazgos de una variedad de anomalías bioquímicas en la composición de la membrana del drepanocito y muchas posibilidades terapéuticas han sido propuestas, basadas en la afectada disminución de la filtración de la membrana, sin embargo la comprensión de los efectos de la membrana específicamente en la fisiopatología requiere medidas rigurosas biofísicas de las propiedades de la membrana, de una manera independiente de los efectos debidos al estado físico del contenido de la Hb en la célula. (9,12)

B) Irreversibilidad de los drepanocitos: Mucha atención se ha puesto en este fenómeno; con células que son morfológicamente anormales aun cuando están completamente oxigenadas y la Hb S intracelular se encuentra despolimerizada. (9).

Rotas células ovales con frecuencia varían de pacien-
ta a paciente, se ha encontrado que tienen membranas anor-
males. (8,9) No hay una buena correlación entre el número
de drepanocitos irreversibles y la fisiopatología de esta
enfermedad excepto por la hemolisis. (8)

Este fenómeno se explica en cierta medida, la defor-
mación semilunar puede invertirse al reaccionar la célula.
Sin embargo, la repetición del fenómeno de deformación se-
miliar y desaparición del mismo, daña a la membrana célu-
lar. La espectrina y la actina proteínas estructurales ma-
yores de la membrana del eritrocito experimentan polime-
rización e impiden que la célula adopte una forma normal,
incluse cuando la hemoglobina esta completamente oxigena-
da. Los eritrocitos en los que ha ocurrido el daño se lla-
man células irreversiblemente falciformes. (7,9)

C) Adhesión Endotelial ; Recientes observaciones han la
gran anormal adherencia de los drepanocitos a las células
endoteliales. Esta adhesión no esta incrementada en las
células desoxigenadas y es muy dependiente de la adhesión
celular y el medio en el cual los eritrocitos se encuen-
tran suspendidos; verdaderamente el mediador parece ser
el fibrinógeno en la adhesión a las células endoteliales
(9.12)

Las consecuencias fisiopatológicas de la enfermedad
drepanocítica a nivel celular son secundarias a las compli-
caciones repetitivas de presión vascular y a la anemia he-
molítica crónica. La rigidez y la fragilidad de los eritre-
citos semilunares explican estas dos complicaciones. Los
eritrocitos semilunares especialmente con deformaciones irra-
versibles, son incapaces de hacer lo anterior y quedan -
permanentemente atrapadas. Elle produce estasis circulate-
rie

e hipoxia, que aumenta la deformación semilunar.(8.9)

El entorpecimiento y el entrelazado de los hematies rígidos, inflexibles aumenta la fricción interna de la suspensión, de lo que resulta un aumento en la viscosidad sanguínea. La falciformidad y el aumento de la viscosidad sanguínea conducen a la producción de estasis capilar, a la formación de masas y conglomerados de hematios impactados, trombos hemorrágicos, oclusión vascular, infartos y necrosis isquémica.(8.)

La deshidratación y la hipertonia, también aumentan la tendencia del eritrocito a deformación semilunar. La oclusión extensa produce necrosis deloresas. El grado de infarte titular dependerá del flujo capilar colateral disponible. Pueden quedar en libertad en la circulación partículas de médula ósea, grasa y trombos venosos y ocasionar obstrucción vascular adicional.(8.11)

La observación que el delar a menudo es difuso y no focalizado sugiere que durante la crisis de oclusión vascular y pueden liberarse sustancias vasoactivas, aun cuando las consecuencias comunes de la obstrucción vascular son benignas, las crisis repetidas pueden llegar a producir cambios importantes de tipo paicosecial e insuficiencia progresiva de los órganos.(8)

El daño tisular masivo agudo puede resultar de crisis de oclusión vascular, en cerebro, pulmones, cabeza de fémur y retina, originando pérdida de la función.(8.13)

La anemia hemolítica en la enfermedad drepanocítica es secundaria a la fragilidad excesiva y a la falta de permeabilidad de los eritrocitos semilunares, estos pueden

tener una vida media de 20 días, y ser destruidas en la sangre y el sistema reticuloendotelial. Las causas de las crisis anémicas son inhibición de la producción eritroide secuestro esplénico o hiperemielisis. (8,11)

Los pacientes de drepanocitosis son muy susceptibles a infecciones. Se ha considerado que en ellos participan trastornos e falta de la función esplénica y un defecto en la vida alternativa de la activación del complemento. (7).

Enfermas contradictorias también sugieren defecto en la función de los granulocitos, las infecciones des encadenan crisis de exclusión vascular y anemia, los que ocasionalmente pueden ocasionar el deceso en el grupo de menores de 10 años de edad. (7).

La gravedad de la disfunción de los eritrocitos es tan en relación estrecha con la cantidad de Hb "S", que halla adoptado la forma de varillas y con la extensión del agrupamiento paralelo de las varillas. La conversión de toda la masa de citoplasma eritrocitario en una estructura menbrana de varillas paralelas se considera como el fin del proceso de drepanocitosis. (8,13)

CLINICA

El curso clínico de los pacientes con anemia falciforme e drepanocítica es muy variable. (7) En general el diagnóstico se hace durante el período pre-escolar. En la mitad de los enfermos los síntomas se presentan a los 2 años de edad, (8) en otra sería la edad media en que se iniciarán los síntomas osciló entre los 3 años y los 15 años de edad. (14)

Aproximadamente 33% de los sujetos tuvieron una crisis con intervalos de pocas años, 33% adicional tuvieron crisis mensuales e semanales. Entre las crisis dolorosas el paciente puede estar completamente asintomático. En los pacientes de 2 a 8 años se observa más frecuentemente crisis de oclusión vascular y anemia. (7)

Las crisis vasooclusivas son ataques muy dolorosos y pasajeros que resultan del daño isquémico de los tejidos. Pueden durar unos días, pero en ocasiones avocan por sí mismas por semanas. Pueden ser desencadenadas por infección, fiebre, acidosis y deshidratación. (7,8)

La evaluación de la crisis de oclusión vascular es paralela al descenso de la Hb P y la aparición de los síntomas se inicia a los 3 meses de edad. La primera manifestación clínica del padecimiento en 30% de los sujetos es la dactilitis, e el síndrome de mano-pie. (1,7)

Las molestias más frecuentes en los niños: dolor en las articulaciones, espalda y abdomen, vómitos, fiebre, frecuentes infecciones respiratorias altas, fatigabilidad y anorexia. Los síntomas menos comunes son cefalea, meningitis.

giasis, disnea, debilidad, epistaxis (sin púrpura), convulsiones, letargia e indiferencia. (8,14,15)

La exploración física varía considerablemente y engloba una palidez intensa de las membranas mucosas, coloración verde amarillenta de las escleróticas, adenopatías, cardiomegalia y esplenomegalia; e descubre a un niño atemorrado que llora y se niega a mover la extremidad atacada. (7,9)

A causa de que las crisis abdominales dolerosas rodean problemas quirúrgicos agudos, muchos pacientes se han sometido a laparotomía exploratoria inútilmente. La exploración durante una crisis abdominal dolerosa suele revelar sonidos intestinales normales y falta de signos de inflamación peritoneal. (16) La apreciación del dolor por el paciente de mayor edad puede ser de gran ayuda diagnóstica, pues a menudo dice "este dolor es el de la anemia drepanocítica" (7). Estas crisis abdominales en ocasiones tienen un desenlace fatal y se han atribuido a cheque, debido a un secuestro masivo de Hb falciforme, pérdida de plasma y colapso circulatorio. (7,8)

I.-Anemia:

Se caracteriza por anemia hemolítica macrocítica. La concentración de Hb y el número de reticulocitos son comparativamente estables durante un lapso indeterminado de tiempo; esta situación revela un equilibrio entre la destrucción y la producción hemática que habitualmente se establece entre los 6-9gm y no requiere de transfusiones. (7,)

La macrocitosis aparece cuando la anemia es grave.

Los hematíes falciformes varían en número (0.5% a 25%) y se hallan en pacientes graves con frecuencia en cantidad sorprendentemente pequeña(8). Los hematíes falciformes muestran formas de media luna e de hoja de acobe en los individuos heterocigotes, pero aquellos con la forma hemocigota de la enfermedad presentan una característica de forma alargada, filamentosas, punteaguda en cada uno de los extremos, curvados en su parte media.(1,7,8)

El número de reticulocitos se encuentra aumentado y oscila entre 5 y 25%, una excesiva reticulocitosis indica un proceso infeccioso agudo concurrente ó una anemia hemolítica inmune.(7) En la anemia de las células falciformes, la hemólisis es causada por un defecto intracorpúscular, que contribuye a la hemólisis de un número variable de células irreversiblemente falciforme. (2,8)

Tres clases de crisis agudas pueden producir cambios repentinos que amenazan la vida en la concentración de la Hb.(7) Estas crisis se caracterizan, por fiebre y dolor intenso de las articulaciones, espalda y extremidades.(8) Estos episodios se acompañan a veces de un ligero aumento de la Hb.

Existen pruebas sugestivas de que este tipo de crisis ocurre en la infancia con intensa reducción del volumen plásmatico, de tal manera que la concentración de la Hb periférica aumenta. Se han descrito muertes súbitas en los niños afectados de anemia de células falciformes durante el curso de una crisis.(7,8)

El hallazgo necrótico más llamativo en estos enfermos fue la congestión de los órganos internos por hematíes falciformes. (17)

a) Crisis de secuestro esplénico: En general a mene-

res de 5 años de edad, corren el riesgo de esta complicación, el paciente típico puede tener un síndrome virémico concomitante. (8) Aparece repentinamente debilidad, palidez y un abdomen que aumenta rápidamente de volumen. La exploración revela pulso rápido, hipotensión y esplenomegalia masiva. (7,8)

El valor del hematocrito puede descender a la cifra baj de 10% en término de horas. Puede ocurrir choque hipovolémico a causa de estancamiento masivo de sangre en el bazo, La liberación de la sangre secuestrada, tras las transfusiones se acompaña de reducción del bazo. (2) Cuando estos episodios son recidivantes, se ha comprobado que la esplenectomía es eficaz como profilaxis. (7) Además se ha observado la asociación de hemorragia esplénica y trombocitopenia en el niño pequeño afecto de anemia drepanocítica (16)

b) Crisis aplásicas: Ocurren durante enfermedades infecciosas e después de ellas; corresponden a una forma aguda de aplasia pasajera de los eritrocitos. (8) Además de la vida media eritrocítica se ha calculado que esta entre 6 y 21 días y puede originar una disminución de la Hb a la mitad de su valor habitual en el curso de 2 a 7 días (8). El problema se caracteriza por un desarrollo rápido de anemia debida a supresión de la hemopoiesis y la destrucción de continua de los hematios falciformes. En la circulación hay reticulopenia y falta de precursores de eritrocitos en la médula ósea. (1,2,8)

La estimación del número de reticulocitos durante la valoración de sujetos enfermos permite predecir crisis aplásicas antes de que ocurra el descenso de la Hb. (8)

También se ha culpado a la deficiencia de ácido fólico como causa de la crisis de la crisis aplásica, ya que en un estudio de Charley Miller se informa que la reticulopenia se autolimitaba, y la recuperación con la aparición de un gran número de eritroblastos en la sangre periférica después de la administración de ácido fólico. (7,8)

La administración de ácido fólico, con pocas excepciones, no provoca cambios significativos de los valores hemáticos periféricos en la anemia de células falciformes (7).

e) Crisis hiperhemolíticas: se caracterizan por aumento reciente de la coloración ictericia de las escleróticas y palidez intensa (2,8). La Hb disminuye apesar del aumento de los reticulocitos (15). Se ha culpado a infecciones bacterianas agudas y ha exposición de fármacos oxidantes. En muchos casos participa la deficiencia eritrocítica de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, por lo tanto esta debe de considerarse como uno de los factores etiológicos de la anemia drepanocítica. (7,8,15).

II.-Sistema Nervioso Central:

Se ha informado de complicaciones neurológicas en 25% de los pacientes con anemia drepanocítica, por lo regular dependen de vaso-oclusión e infarto. (7). Ocurren accidentes vasculares en un 4-17% de los pacientes, con edad media del inicio a los 10 años y le corresponde el 16% de las muertes de niños. (7,19)

El primer episodio del ataque al S.N.C. que usualmente se presenta como insuficiencia cerebrovascular, ocurre en la infancia entre los 2 a 15 años, con un pico en la incidencia en la edad temprana escolar (20).

La historia natural de ataques recurrentes lleva a una in-

capacidad grave tanto motora como intelectual e a la muerte en la mayoría (19,20).

La vasculopatía de la anemia drepanocítica, su fisiopatología aun no se conoce bien. La angiografía cerebral a menudo muestra oclusión de una o más de las arterias principales, algunas veces con prominente circulación colateral. (20,21) Los hallazgos patológicos incluyen cambios en los grandes vasos con estrechamiento y trombosis debido a la proliferación de la íntima y fragmentación, fibrosis así como hialinización de la media. Distensión, trombosis, y necrosis se ha observado de la pared en capilares y arteriolas. (20)

Además del interrogatorio cuidadoso y la exploración neurológica completa quizás sea necesario efectuar punción lumbar, electroencefalograma, tomografía axial computarizada y angiogramas cerebrales. La arteriografía diagnóstica tiene complicaciones mínimas cuando se efectúa en pacientes bien hidratados después de que la concentración de Hb S se ha disminuido a menos del 30% por medio de la transfusión de paquete globular o de una exanguinotransfusión parcial. (7,19,20,21)

El inicio de los síntomas es frecuentemente brusco presentando convulsiones, signos meníngeos, cefalea, afasia, parálisis incontinencia urinaria y cema. El dolor en las extremidades a veces es muscular, otras se basan en una afectación ósea y articular presentando un cuadro semejante a la osteomielitis. (7,19).

III. Sistema Cardiovascular:

Las anomalías del siste-

ma cardiovascular son frecuentes, siendo datos, el aumento del volumen del corazón, y seple aórtal de expulsión. (7,8)

El electrocardiograma suele revelar datos de hipertrofia ventricular izquierda. En el paciente mayocite, especialmente en el que ha sufrido complicaciones pulmonares - frecuentes, quizás se aprecian signos de cardiopatía derecha (19,21), aunque puede ocurrir insuficiencia cardíaca congestiva aguda después del secuestro esplénico y la crisis aplásica, la cardiopatía congestiva crónica consecutiva a la insuficiencia cardíaca con gasto alto es muy poco frecuente en niños (22)

IV. Aparato Urogenital:

En estos pacientes puede ocurrir hipostenuria, enuresis nocturna, hematuria, nefropatía con pérdida salina y infecciones recurrentes al aparato urinario. El déficit de la capacidad de concentración se corrige mediante transfusiones de paquete globular, los cuales suprimen el fenómeno de falciformidad intravascular. (2,7,8) La patología renal resulta de la presión baja del O_2 la acidosis, y la hipotemia, estados que caracterizan al medio interno de la médula renal, y facilitan la deformación semilunar, que a menudo conduce a vaso oclusión, infarctisular y pérdida progresiva de la función renal (8).

La enuresis y la micturia observadas, frecuentemente en pacientes jóvenes dependen de la capacidad para concentrar la orina. (7)

En el 55 de los varones hay priapismo secundario a congestión venosa, esta complicación es dolorosa y puede

originar retención urinaria, impotencia y problemas psicológicos mayores. (16)

Si el tratamiento con hidratación, opiáceos y analgésicos se debe iniciar pronto, por lo general suele invertirse con rapidez el prurito. Si no se logra el pequeño puede requerir cateterismo puesto que la irritación vesical perpetuara este fenómeno y el mismo quizá impida la micción. Se ha señalado la aspiración de los cuerpos cavernosos con aguja, procedimiento sorprendentemente fácil y con muy buenos resultados para lograr alivio inicial. (16)

V. Función Pulmonar:

Suele haber trastornos de la función pulmonar. Se advierte disminución importante de la capacidad pulmonar total, capacidad vital y capacidad vital forzada. (8)

En pacientes mayores, el recambio de gases sigue bien de normal incluso durante el estado asintomático. Es una observación frecuente la disminución progresiva crónica de PaO_2 . La diferencia arterio-capilar (A-a) de PO_2 excede de la observada en otros estados anémicos y manifiesta un grado importante de cierto defecto intrapulmonar. (7)

Hay crisis pulmonares agudas en casi el 50% de los pacientes. A menudo resultan de combinación de infección e infarto. Se asocia con fiebre prolongada, hospitalización prolongada y en el caso de infarto pulmonar con un 10% de tasa de mortalidad. Un enfermo de la anemia es frecuente, y la concentración de la Hb cae en un 25% o más. Sus complicaciones incluyen hipoxia y falla cardíaca congestiva (21).

Las infecciones neumocócicas son frecuentes, pero se

observan otros microorganismos, entre ellos el H influenza, S aureus, y micoplasmas. La neumonía suele ser grave y de curso clínico prolongado con fiebre recurrente. Las heces de extrema hipoxia en el pulmón afectado producen la deformación semilunar y oclusión vascular. (21,22)

La oclusión vascular puede producir un síndrome tóraxi ce agudo, el curso clínico y los datos de laboratorio pueden ser idénticos a los de un proceso infeccioso. (22)

VI. Aparato Hepato Biliar:

La hepatomegalia es frecuente en la drepanocitosis, puede ser leve e moderada. Esta es debida a congestión del sinusoides hepáticos e a falla cardíaca secundaria a anemia. (7,8)

En aproximadamente el 10% de los pacientes con drepanocitosis tienen crisis abdominales agudas, relacionadas con dolor agudo de abdomen, aumento notable de las enzimas hepáticas y de la bilirrubina sérica. En los casos característicos, estos pacientes presentan hiperbilirrubinemia severa, cifras altas de TGO y síntomas de hepatitis viral. Este estado suele ser pasajero, pero en algunos casos puede progresar a coma hepático. (7,14,15).

La ictericia intensa que persiste por largo tiempo, es vista en pocos casos y en ellos constituye un desafío para el médico, pues en estos casos no se está seguro, si se debe a una enfermedad hepatocelular, enfermedad biliar obstructiva o a una hemolisis exagerada. (14,15)

Estudios longitudinales e prospectivos han comprobado una frecuencia alta de cálculos biliares que puede alcan

sar hasta un 30% en pacientes mayores de 10 años de edad pero menos del 10% son asintomáticos.(7,8,23).

Los pacientes que necesitan cirugía deberán recibir transfusiones preoperatorias para brindarles eritrocitos que posean Hb A y disminuir la cantidad de los que posean Hb S a menos del 30%, pues la transfusión simple de un paciente con enfermedad de células falciformes no elimina el riesgo adicional que los procedimientos quirúrgicos.(16,23)

VII. Manifestaciones Oculares:

En un 90% de los pacientes hay anomalías oculares causadas por disminución del riego sanguíneo y oclusión de capilares de pequeño calibre, sin embargo la mayoría son asintomáticas.(7,8) En los vasos retinianos puede ocurrir oclusión progresiva, anastomosis arteriovenosas y proliferación neovasascular (19,21) aunque los cambios retinianos no suelen descubrirse antes de la adolescencia, se ha observado retinopatía grave en menores de 10 años de edad (8,14,21)

La ruptura aguda de los vasos retinianos puede originar galucoma, desprendimiento de retina y pérdida de la vista. La causa de retinopatía proliferativa puede ser tratada por fotocoagulación. (21)

VII. Sistema Musculo-esquelético:

La dactilitis o síndrome mano-pie comúnmente es la primera manifestación clínica, usualmente hay hinchazón simétrica del dorso de las manos y pies (7,8,24). Presumiblemente se debe al infarto de los metacarpianos, metatarsianos y falanges causado por la drepanocitosis de los eritrocitos en los lechos capilares con

bloques de los vasos en diferentes sitios(14,15,24). Podrían ser también por anexia en los tejidos secundaria a estasis capilar causada por incremento de la viscosidad. (24)

Los hallazgos radiológicos anormales no aparecen en la primera semana sino en los primeros 10 días y se limitan a las metacarpianas, metatarsianas, extendiéndose con poca frecuencia a las falanges (8). Los hallazgos radiológicos consisten en un berramiento de los límites con un grado variable de rarefacción del interior de las cavidades medulares. Es habitual una regresión espontánea sin signos residuales (7,24).

Se presenta de modo especial en el niño mayor la necrosis aséptica de la epifisis del fémur y con menor frecuencia del húmero, que en los adultos. La complicación del cuello y de la cabeza femoral produce un cuadro anatomopatológico y clínico semejante a la clásica enfermedad de Legg-Perthes (2,8,24).

IX. Piel:

Las úlceras de piel son problemas comunes, crónicos y a menudo debilitante. El comienzo acostumbrado de ellas es durante la adolescencia, sin embargo se han informado en niños de cierta edad. (21) Suelen ocurrir en el tercio inferior de la pierna y puede ser dolorosa y tener infección secundaria y pérdida del movimiento del tobillo a causa de fibrosis. (7,16).

Su etiología no está clara, pero desde luego puede excluirse la enfermedad subyacente como causa, puesto que la flebitis ocurre como complicación de la deformidad extrínseca.

DIAGNOSTICO

A).- Prenatal: El diagnóstico de anemia drepanocítica, pueda ser hecho in-útero (2.25) por que una pequeña cantidad de la cadena Beta esta presente durante la gestación, la electroforesis de rutina de la Hb F es inadecuada, para este propósito diagnóstico. El temprano diagnóstico prenatal de la anemia drepanocítica esta confiado en la medida de nueva síntesis de cadena Beta. Usando un nuevo método, la sangre fetal es obtenida por aspiración placentaria e fetoscopia y es encubada.

Las cadenas de globina sintetizadas por los reticulocitos son separadas por cromatografía en carbometil celulosa y su relativa radioactividad es medida. Una síntesis normal fetal es solamente cadenas Beta normales, mientras que en el feto considerado portador sintetiza ambas cadenas Beta A y Beta S, en el que tiene anemia drepanocítica sintetiza solamente cadenas Beta S. (2,25)

Recientemente técnicas para el diagnóstico prenatal de talasemia usando electroforesis de división enzimática de fragmentos de ADN de fibroblastos fetales fue descrita por Oakim y colaboradores. Esta técnica se modificó por Kan y Dezy. (2)

Es posible partir la molécula de ADN en localizaciones específicas utilizando enzimas endonucleasas del ADN denominadas enzimas de restricción. Los fragmentos de ADN resultantes pueden separarse por electroforesis y posteriormente identificarse por una técnica denominada "Mancha de Southern" que consiste en la autoradiografía con pruebas moleculares radioactivas utilizando ADN con-

plementario.

Actualmente la método más exitosa para el diagnóstico de las hemoglobinopatías falciformes utiliza una enzima de restricción denominada HpaI. Kan y Dezy observaron que el gen beta en la mayoría de los individuos normales era un fragmento de ADN que contenía 7,0 o 7,6 kilobases. Por el contrario, el gen beta S está formado por un fragmento de 13,0kb en menos del 80% de los individuos. Los fibroblastos fetales se obtienen por amniocentesis para efectuar el diagnóstico prenatal en embarazos con riesgo de anemia drepanocítica. Si el DNA del feto sólo contiene fragmentos de 13,0kb y 7,6kb se puede diagnosticar anemia falciforme. Finalmente, si sólo se observan fragmentos de 7,6kb, el fenotipo fetal es normal. (25)

B).- Neonatal: el diagnóstico de anemia drepanocítica puede hacerse desde la edad neonatal, por técnicas electroforéticas valiéndose de muestras del cordón umbilical, pero este aun está en estado experimental, y sólo es posible en un número limitado de centros médicos, por el equipo y la habilidad que se requiere para realizar los procedimientos (26).

Son factibles las técnicas electroforéticas y han sido recomendadas por varios autores como rutina de implementación especialmente en hospitales, donde la población de riesgo es alta, utilizando citrato de agar. (2,26,27).

Las técnicas comunes para el diagnóstico quizás sean útiles en el período neonatal, considerando que la Hb fetal tiene solubilidad normal, investigar la solubilidad de la sangre en el cordón umbilical en pacientes con ane

nia drepanocítica dará resultados negativos. El estudio de frotis de sangre periférica para buscar eritrocitos semilunares en el período neonatal también puede ser negativo, a causa del efecto inhibitor de la Hb F sobre la polimerización de la Hb S. Aun que hay anemia benigna en el período neonatal, se advierten por primera vez variaciones importantes que la aparta de lo normal. (26,27)

La electroforesis permite diferenciar entre la Hemoglobina A, S, D y la hemoglobina fetal. El cuadro de la Hb F de la anemia drepanocítica en el neonato es F_s, no hay Hb A. (26,27).

C) En el niño mayor: Al acercarse a los 3 ó 6 meses de edad, la Hb F disminuye de 10% a 20% y predomina la Hb S. La presencia de la Hb A junto con Hb S y F en la sangre del cordón umbilical es compatible con el diagnóstico de tendencia drepanocítica. Para los 3 a 6 meses de edad, el diagnóstico puede comprarse, pues la concentración de la Hb A es mayor que la Hb S en la tendencia drepanocítica, en tanto que la concentración de la Hb S excede a la Hb A en la drepanocitosis. (2,8).

El diagnóstico inicial de laboratorio y la valoración de un niño con la enfermedad drepanocítica deberá incluir un cuidadoso examen del frotis de sangre periférica, tiempo tría hemática completa, número de reticulocitos, índices eritrocíticos, electroforesis de Hb. (2,7).

La anemia drepanocítica el frotis de sangre periférica mostrará eritrocitos con deformación semilunar irreversible (10-15%) y anillos pequeños fragmentos de Hawel-Jelly, restos nucleares situados cerca de la membrana eritrocítica que indican falta de función esplénica. (7)

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico para esta enfermedad, se aplican solamente medidas:

- a) Sistemáticas
- b) Antenimiento. (7,8,28).

Medidas sistemáticas: la atención integral deberá incluir seguimiento del crecimiento y aplicación de inmunizaciones regulares. Debe preverse la posibilidad de un comienzo tardío de la pubertad y talla baja, se orientara al respecto al paciente y a la familia. (7)

Así mismo se noteficara la atención sobre los efectos psicológicos de la enfermedad y de la hospitalización prolongada y crónica. En el adolescente los problemas psicológicos pueden llegar a ser más importantes en el colegio, trabajo, embarazo, lo que puede originar depresión, dependencia y preocupación acerca de la muerte (7,25). Deberán hacerse esfuerzos para aumentar la auto-estimación valiéndose de orientación individual y familiar, tutela y adiestramiento vocacional ya que la mayoría de los pacientes llegan a la mayoría de edad con lesiones acumuladas en huesos, pulmones, hígado, riñón y corazón. (7,25,30)

La administración de ácido fólico en dosis de 1mg-día continúa en discusión, se acepta que solo tiene utilidad para impedir la depleción de folatos. (7). Un estudio hecho en Jamaica informó que la administración de ácido fólico como suplemento ha llegado a ser una rutina en niños con anemia drepanocítica, los autores no encontraron diferencia clínica significativa, aunque sí una mayor incidencia de dactilitis, que se presentaba en el grupo con placebo. La única diferencia hematológica significativa fue el vélvumen cer-

puscular medio menor que el del placebo. Ningún caso mostró cambio megaloeritrocíticas, y no hubo evidencia de diferencia química significativa entre los dos grupos en tratamiento. (26)

Se ha inferido de deficiencia de Zn en la anemia drepanocítica como posible causa de retraso del crecimiento y comienzo tardío de la pubertad. (7) La incidencia y la severidad de la deficiencia del Zn en estos pacientes necesita ser investigada. Se sabe que estos pacientes excretan exceso de Na en la orina, probablemente como resultado de una reabsorción tubular renal alterada, debido al fenómeno drepanocítico. Aunque este puede ser factor responsable de la deficiencia de Zn en la drepanocitosis, no se pueden excluir otros factores como la baja ingesta y la mala absorción. Un estudio informó que antes del aporte del Zn, los pacientes tuvieron una tasa de crecimiento de 2 cm por año, con el suplemento está incrementado significativamente y aproximadamente alcanzó la percentila 50 a la edad adulta. Como vemos aun no está claro si la disminución influye en la tasa de crecimiento. Se recomienda realizar determinación de Zn sérico y si hay deficiencia suplirla. (7,28)

Aunque se ha descrito deficiencia de Fe en 15% de los pacientes no sometidos a transfusión, no se aconseja tratamiento a menos que se compruebe ferropenia. (32).

Tratamiento de las crisis de oclusión vascular: el dolor es uno de los problemas más asociados en los pacientes con anemia drepanocítica. Las crisis vaso-occlusivas son agudas. El tratamiento en éstas, en las cuales al anemia no es un factor principal. exige cuidado intenso

El reposo en cama, la aspirina, la codeína, u otros medicamentos sedantes y analgésicos son generalmente suficientes para controlar los síntomas. La hidratación ya sea por vía oral o en infusiones intravenosas de glucosa o soluciones electrolíticas aumentan el volumen hemático y facilitan la movilización de los hematíes enclaustrados. (7,8,28)

Nunca debe suponerse que el dolor depende solamente de la obstrucción vascular, será necesario descartar otras causas, se buscará con cuidado infección e otros factores desencadenantes. (7,28).

El tratamiento del dolor exige comprensión cabal de la farmacología de los anestésicos. Los analgésicos no narcóticos a veces son eficaces, pero los narcóticos son la espina dorsal del tratamiento. Pueden ser necesario, se ha visto grandes dosis de analgésicos potentes y el problema de los narcóticos en muchos jóvenes. (28)

La morfina puede ser el prototipo de los narcóticos; afecta la percepción del dolor, el impulso se percibe pero no se reconoce como nocivo. Las propiedades eufóricas y sedantes de la morfina aumentan su eficacia. En el extremo opuesto de la escala está la codeína, que tiene una acción más duradera, siendo eficaz después de la administración por vía oral y tiene potencial limitado para causar hábito. Siempre que sea posible deberá emplearse la codeína (7).

La elección del analgésico deberá individualizarse fundándose en la valoración del paciente. Se animará al paciente que lleve un registro personal de medicamentos que será revisado por el médico regularmente. El equipo médico

deberá discutir el plan de tratamiento del dolor del paciente de manera regular. (7,28)

Las crisis en el S.N.C. ocurren cerca del 15%; y la agresión puede ser severa, produciendo hemiplejía y otros signos sugestivos de daño extenso del S.N.C.. Las consecuencias son variables y algunos pacientes se recuperarán rápidamente sin secuela residual. (1) Los accidentes cerebro vasculares pueden ocurrir en niños e jóvenes. Los episodios son a menudo resultado de la exclusión y con menos frecuencia se deberá a hemorragia. La hemorragia puede ser secundaria a necrosis hipóxica de las paredes de los vasos e aneurismas congénitos. (33) El tratamiento de las crisis del S.N.C. incluyen una hidratación rápida y vigorosa, administración de O_2 y múltiples transfusiones, lo cual, produce una notable mejoría, Las recurrencias son habituales cuando se demuestran por arteriografía anormalidades como la estenosis de las arterias cerebrales. (1)

Los trabajos informan que pacientes manejados con transfusiones repetidas redujeron el número de células drepanocíticas circulantes capaces de deformarse, esto previene las recurrencias clínicas durante el período de estudio, sus resultados son alentadores pues demostrarán la reversibilidad de las anormalidades arteriográficas. Las transfusiones durante el período de un año pueden ser justificadas a pesar del riesgo de hepatitis, se antígenos sensibilizantes y hemodilución, dado que los pacientes que presentan accidentes cerebro vasculares en la anemia drepanocítica tienen una alta morbilidad en la población joven, y aun son más incapacitantes por el incremento de las recurrencias que oscila entre el 30-50%. (33,34)

En las crisis de dolor tóraxico esta indicado realizar múltiples transfusiones de paquete globular, más aun cuando el compromiso pulmonar es extenso.(2)

Durante las crisis de secuestra esplénica aguda, caracterizada por un rápido crecimiento del bazo debido al atrapamiento de los eritrocitos, la terapéutica de elección es la transfusión de paquete globular para aumentar la circulación periférica durante el episodio, posteriormente al episodio habrá un incremento de la Hb. No es posible la prevención de estos ataques, si se comienza lastiología. (2,35)

Cuando estas crisis son frecuentes, en el segundo o tercer episodio la esplenectomía se debe realizar, pues es frecuente la defunción, y está se realizará como medida profiláctica. (35) La esplenectomía se lleva a cabo después de dos ataques, pero se debe realizar una valoración del paciente, se puede realizar después de una sola crisis si las condiciones sociales son adversas. (35)

Ante las crisis esplénicas recurrentes y en el hipersplenismo, la decisión de la esplenectomía debe tomarse después de valorar las ventajas y desventajas del procedimiento, probabilidad de otros métodos de manejo y de la historia natural de la complicación.(35)

Durante las crisis aplásicas los reticulocitos desaparecen de la sangre, y se reduce marcadamente el número de precursores eritroides presentes en la médula ósea, La aplasia eritroide termina espontáneamente después de aproximadamente 10 días. En este período el tratamiento es la trans-

fusión de paquete globular , dando pequeñas dosis no más de 2 a 3ml/kg de peso c/6-8hrs, hasta que el nivel de la Hb se incrementa por arriba de 5g/dl (1,2,7).

Actualmente se están investigando varias agentes que impiden la deformación semilunar, tratando de incrementar la Hb F. Se ha observado un efecto inhibitorio de la Hb F en la polimerización de la Hb S. (7,36,37). En efecto Eaton y colaboradores han demostrado que una mezcla de Hb F y Hb S en la proporción que tienen los pacientes con persistencia de Hb F, retrasa el tiempo de polimerización el cual es aproximadamente 100,000 veces más largo que el de la Hb S.pura (37).

Ley y Charache trataron pacientes con talasemia y algunos con anemia drepanocítica con 5 azacitidina. Encontraron que el nivel de Hb F puede ser elevado y sostenido , con una relativa baja toxicidad y con una mejoría imprevista (37,38). Así mismo estudie hechos por Plate y Orkin utilizando hidrexiurea en pacientes con anemia drepanocítica enfermaron del incremento de la Hb F manteniendose sus niveles entre 11%-14%, sin presentar toxicidad a nivel de la médula ósea. (39)

El mecanismo de estimulación de la Hb F por los agentes quimioterapéuticos es aun desconocida. Los hallazgos sugirieron que el incremento de la Hb F se debe a la inhibición de la metilación del DNA cerca de la región gamma del gen. Al parecer existe un cambio de los patrones de metilación, reflejando la selección de una población de células con un incremento de la expresión gamma. Pero aun amerita mayor estudio el uso de estos agentes quimioterapéuticos. (37,38,39).

Actualmente se ha utilizado el trasplante de médula ósea para tratar los pacientes para tratar a los pacientes con anemia drepanocítica, a partir del éxito que se logró en un paciente de 8 años, que presentaba leucemia mieloblástica y anemia drepanocítica. Sin embargo, sin embargo uno de sus obstáculos más importantes es la reacción aguda o crónica injerta contra huésped que causa una morbilidad y mortalidad significativa, aun cuando los donadores sean compatibles en el complejo mayor de histocompatibilidad.(40,41)

La mortalidad y la morbilidad que sigue al trasplante de médula ósea probablemente se pueda reducir considerablemente cuando el procedimiento se realiza durante la infancia.

Previamente niños con recurrentes crisis vaso-oclusiva severa que presentan infecciones e accidente cerebro vascular son los que más se benefician con el trasplante(40,42). La incidencia de infecciones bacterianas en los pacientes con anemia drepanocítica es alta.(1) El enfoque para el control de las enfermedades infecciosas incluye prevención, diagnóstico temprano, educación de la familia y tratamiento inmediato. Deberá enseñarse a los progenitores a tomar la temperatura del niño y se les enseñará acerca de los síntomas y signos (2,7). Las infecciones pueden precipitar crisis de dolor y aplásicas. En pacientes con vida muy corta de los eritrocitos y con supresión temporal de la eritropoyesis puede producir rápidamente anemia de severidad alarmante y la pronta administración de paquete glóbular puede ser necesaria (28). Todo paciente febril se deberá someter a cultivo de sangre y orina; radiografía de tórax y biometría hemática completa, con estimación del número de reticulocitos (7).

La faringitis estreptocócica es común en estos pacien-

tas por lo que el tratamiento inmediato es esencial y la administración de la penicilina debe ser considerada como medida profiláctica y evitar la crisis precipitadas por dichas infecciones. Se ha demostrado que pacientes que reciben penicilina como profilaxis tienen una tasa baja de colonización por pneumococo y me parece haber un incremento de este germen penicilina-resistente e un incremento de la incidencia con H. influenzae (28,43,44).

Niños pequeños de 5-6 meses de edad son sensibles con frecuencia a una sepsis fatal e a una meningitis. Son pneumococos de varios serotipos y menos comunmente el H. influenzae tipo B. son agentes patógenos usuales. Este síndrome se asemeja mucho a los vistos en pacientes esplenectomizados. El factor mas importante parece ser el hipoesplenisismo que ocurre regularmente en la anemia drepanocítica. La función esplénica es importante pues elimina las bacterias como el pneumococo que circula en la sangre mas aún cuando el anticuerpo específico circulante esta ausente. (1) Muchos médicos son partidarios del uso de la penicilina como profilaxis. (1,2).

En niños mayores de 2 años de edad con anemia drepanocítica la inmunización con vacuna pneumococica polivalente ha demostrado ser efectiva en producir una respuesta normal de anticuerpos y reducir la incidencia de la enfermedad. (7).

PERSPECTIVA DE DESARROLLO

Durante los años 1980, los avances en la biología celular y molecular han sido aplicados en la anemia drepanocítica. Los estudios estructurales y funcionales definieron la secuencia precisa de los eventos que engloban el fenómeno de la drepanocitosis. Así misma se incrementó la información sobre la membrana celular del eritrocito, que permite comprender la irreversibilidad del fenómeno.

La realización de proyectos y el desarrollo de agentes antidrepanocíticos han dado una rápida acumulación de datos. Un número de compuestos aún demuestran ser potentes inhibidores del fenómeno *in vitro*. Se anticipa en la próxima década veremos grandes avances en el diseño de los agentes antidrepanocíticos que combinen un alto grado de especificidad con un bajo grado de toxicidad.

En la próxima década también se pondrá más ampliamente y osadamente a prueba de alternativas para enfrentar el tratamiento de este padecimiento. El trasplante de médula ósea, particularmente en anemia aplásica, leucemias y anemias por hemoglobinopatías.

Mas adelante en el camino se encuentra la posibilidad de la ingeniería genética cuando se comprendan los factores que controlan la expresión del gen.

Esperamos que en la próxima década tengamos más satisfacciones en los intentos para comprender y tratar este complejo desorden.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.-Pearson H.: Sickle cell syndromes and ether hemoglobinopathies, en Miller D., Beahner R, Mo. Millam W, Blood Disease in Childhood and Infancy. Ed.4 The CW Mosby Company 1984: 402-438.
- 2.Platt R, Nathan D, : Sickle Cell Disease. en Hematology of Infancy and Childhood. Ed 3 The Saunders Company 1981:687-725.
- 3.Lehmann H, : Sickle cell anemia 35 years ago: Reminiscence of early African studies. Am.J.Pediatr.Hematol.Oncol. 1984;6: 72-76.
- 4.-Perez C, Alvarez G, Derantes S, Arias N, : Anemia Africana. Bol. Med. Infant.(Méx) 1965;22:463-474.
- 5.-Paredes R, Derantes S, : Incidencia y etiología de las anemias en el Hospital Infantil de México. Bol. Méd. Hosp. Infant. (Méx). 1965;22: 405-427.
- 6.-Belle A, : Anemia Hemolítica. en Hematología Básica. Ed.1 Ed.Médicos del Hospital Infantil de México 1983:79-88.
- 7.-Vichinsky E, Lubin E, : Anemia Drapanaoítica y Hemoglobinopatías afines. Clin.Pediatr. 1980;2:435-453.
- 8.-S mith C: Hemoglobinopatías Hereditarias. en Hematología Pediátrica. Ed2. Salvat Editores S.A.1979:372-473.
- 9.-Neguchi C, Schechter A, : The Intra cellular Polymerization of Sickle Hemoglobin and Its Relevance to Sickle Cell Disease. Blood 1981;58: 1057-1068.
- 10.-Nash G, Joshua C, Mieselman H: Mechanical Properties of Oxygenated Red Blood Cells in Sickle Cell (Hb SS) Disease. Blood 1984;63:7382.
- 11.Brittingham G, Schechter A, Neguchi C: Hemoglobin S: Polymerization: Primary Determinant of the Hemolytic and Clinical Severity of the Sickling Syndrome. Blood 1985; 65:183-189.
12. Mahandas N, Evans E, : Adherence of Sickle Erythrocytes to Vascular Endothelial Cells: Requirement for Both Cell Membrane Changes and Plasma Factors. Blood 1984;64:282-287.
- 13.-Schechter A, Bunn F, : What determines severity in Sickle Cell Disease ? N.Engl.J.Med. 1982;306: 295-297
- 14.Kaali E, Bwibe N, : Clinical aspects of sickle cell disease in Nairobi Children. Am.J.Pediatr. Oncol. Hematol.1982;4: 187-190.
- 15.-Kaali E, Bwibe N: Hematopathological observations in Kenyan Children with Sickle Cell Anemia in the first decade of life. Am.J.Pediatr.Hematol. Oncol.1982;2:181-186.
- 16.-Burrington J, Smith M: Cirugía Planeada y de Urgencia en Niños con enfermedad de células falciformes. Surg Clin.North. Am.1976;56:55-72.
- 17.-Haddy T: Erythropoietin in sickle cell disease. Am .J.Pediatr.Hematol.Oncol.1982;4:191-196.
- 18.-Snelr R: Deaths in children with sickle cell disease. Clin. Pediatr.1972;11:634-637.
- 19.-S ears D: The Morbidity of Sickle Cell Trait. Am.J.Med.1978; 64: 1021-1036.

- 20.-Huttenlecher P, Meehr J, Honhs L, Brown F; Cerebral Blood Flow in Sickle Cell Cerebrovascular Disease. *Pediatrics* 1984; 73:615-621.
- 21.- Fewers D, Wilson B, Imbus Ch, PegelowCh, Allen J: The Natural History of Stroke in Sickle Cell Disease. *Am.J. Med* 1978;65:461-471.
- 22.-Pancz M, Greenberg J, Gill F, Cohen A: Hematologic changes during acute chest syndrome in Sickle cell Disease. *Am.J.Pediatr. Hematol. Oncol.* 1985;7:96-99.
- 23.-Adesile A, : Experience with cholelithiasis in patients with sickle cell disease in Nigeria. *Am.J.Pediatr.Hematol. Oncol.* 1985;7:261-264.
- 24.-Jadavji T, PreberCh. Dactylitis in a child with sickle cell disease. *Can.Med Assoc.J.* 1985;132:814-815.
- 25.- Oski F, Naiman J. Diagnostico Intrauterino de los Síndromes de Hemoglobinas Anormales. en Problemas Hematológicos en el Recién Nacido. Ed. Médica Panamericana S.A. 1984:202-205.
- 26.Scott R, Harrison D: Screening of the umbilical blood for sickle cell disease. *Am.J.Pediatr.Hematol.Oncol* 1982;4:202-205.
- 27.- Nussbaum R, Fewell C, Graham R, Caskey T, Frombach D: Newborn Screening for Sickling Hemoglobinopathies. *Am.J.Dis.Child.* 1984;136:44-48.
- 28.-Charache J, The treatment of Sickle cell Anemia. *Arch, Intern Med*:1974;133:698-705.
- 29.- Serjeant G: Treatment of Sickle cell disease in early child hood in amiaoa. *Am.J.Pediatr. Hematol.Oncol.* 1985;7:235-239.
- 30.Mc Kenzie J.: Vocational options for those with sickle cell trait. *Am.J.Pediatr. Hematol.Oncol.* 1982;4:172-178.
- 31.Prasad A.: Supplementation and Growth in Sickle Cell Disease. *Ann. Intern Med.* 1984;100:367-371.
- 32.Rae K, Vidal: Iron Deficiency as Sickle cell anemia. *Arch. Intern Med.* 1983;143:1030-1032.
- 33.Russell M, Gelabreg H, Reis L: Transfusion therapy for cerebrovascular abnormalities in sickle cell disease. *J.Pediatr.* 1976; 88:382-387.
34. Russel M Goldberg H, Hudson A: Effect of Transfusion Therapy on Arteriographic Abnormalities and on Recurrence of Stroke in Sickle Cell Disease. *Blood* 1984; 63:162-169.
- 35.Rand A, Merais P: Role of Splenectomy in Homozygous Sickle Cell Disease in Childhood. *Lancet* 1984;14:88-90.
36. Fewers D. Is there a threshold level of fetal hemoglobin that ameliorates morbidity in Sickle cell anemia? *Blood* 1984;63: 921-926.
- 37.Orsh P: Chemotherapy to increase fetal hemoglobin in patients with sickle cell anemia. *Am.J.Pediatr.Hematol.Oncol.* 1985;7: 258-260.
- 38.- Dever G, Charache S: 5-Azacytidine Increases HbF Production and Reduces Anemia in Sickle Cell Disease: Dose-Response Analysis of Subcutaneous and Oral Dosage Regimens. *Blood* 1985;66:527-532.
- 39.- Platt O, Orkin S.: Hydroxyurea Enhances Fetal Hemoglobin

Production in Sickle Cell Anemia. *J.Clin.Invest.*1984;74:652-656.

40.- Johnson P; Bone Marrow transplantation in the treatment of sickle cell anemia. *Am.J.Pediatr.Hematol.Oncol.* 1985;7:254-257.

41.- Johnson F, Leek T; Bone Marrow Transplantation in a patient with sickle cell anemia. *N.Engl.J.Med.*1984;311:780-783.

42.- Donall T, Buckner O; Marrow Transplantation for Thalassemia. *Lancet* 1982;31: 227-229.

43.- Anglin D, Siegel J; Effect of penicillin prophylaxis on nasopharyngeal colonization with *Streptococcus pneumoniae* in children with sickle cell anemia. *J.Pediatr.*1984;104:18-22.

44.- Marks M; Penicillin prophylaxis in sickle cell disease. *J.Pediatr.*1984;105:175-176.