

13

11237



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES Y POSTGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO  
FEDERICO GOMEZ

LA ANEMIA FALCIFORME : COMPLICACIONES,  
TRATAMIENTO, EVALUACION DE LA  
TERAPIA TRANSFUSIONAL

## T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN :  
PEDIATRIA M E D I C A

PRESENTA :  
DRA. ALYNA NEKELDA ARCIA TORRES

ASESOR :  
DR. ABEL BELLO

MEXICO, D. F.



1993

TESIS CON SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA  
FALLA DE ORIGEN



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.

## I N D I C E:

	Página
I. Introducción	1
II. ¿Cómo influyen las características del medio ambiente para el desarrollo de células falciformes?	3
III. Crisis dolorosas o vasooclusivas o falciformes	5
IV. Crisis de secuestro esplénico	8
V. Crisis aplásica	10
VI. Complicaciones neurológicas	11
VII. Alteraciones a nivel del sistema cardiovascular	17
VIII. Complicaciones pulmonares	19
IX. Complicaciones abdominales	21
X. Alteraciones a nivel del aparato reproductor	24
XI. Alteraciones a nivel del sistema musculoesquelético	28
XII. Alteraciones en piel	30
XIII. Alteraciones inmunológicas	33
XIV. Alteraciones renales	34
XV. La mortalidad en falcémicos	37
XVI. Consideraciones acerca del manejo transfusional	38
XVII. Avances en el manejo de la anemia falciforme	41
XVIII. Otras complicaciones en falcémicos	44
XIX. Materiales y métodos	46
XX. Resultados	46
XXI. Conclusiones	54
XXII. Bibliografía	56

## I. INTRODUCCION

La anemia de células falciformes también conocida como anemia drepanocítica, drepanocitosis o anemia Africana es de transmisión autosómica recesiva.

En tiempos inmemoriales se creía que la anemia falciforme era exclusiva de la raza negra. Se sabe que el gen para la Hb S fue resultado de una mutación y fue introducido desde el continente africano al hemisferio occidental en el siglo XVI y XVII por el comercio de esclavos.(3) Se distribuye mundialmente debido a la gran mezcla de razas. En el continente americano tiene una alta prevalencia en Puerto Rico, Cuba, Jamaica, Haití, Panamá, Guyana, Brazil y en el sur y norte de los Estados Unidos.(3) En Europa la encontramos en Italia y Grecia; presentándose en el continente asiático en cercano y medio este de Turquía, en la Península Arábiga y en la India.

Cabe mencionar que en Africa esta mutación representa un polimorfismo balanceado, puesto que es una característica genética que produce una ventaja ambiental. No se conocen las bases fisiológicas de esto, pero se ha mencionado que la Hb S puede ser pobremente metabolizada por el agente causal de la malaria, siendo los eritrocitos falciformes un ambiente hostil para el Plasmodium.(27)

Se produce sustitución de valina por ácido glutámico en la sexta posición de la cadena beta dando lugar a la Hb S.(19) Hay los portadores, los llamados poseedores del rasgo falcémico, con Hb AS estando la Hb S en una concentración de 30 al 45% del total. Generalmente son asintomáticos, excepto cuando son sometidos a grandes alturas en donde hay una baja PO<sub>2</sub>, o cuando están en situaciones de

stress verbigracia, la sepsis por gram negativos que producen alteración de la curva de disociación de la Hb favoreciendo la producción de eritrocitos falciformes y el cortejo sintomático.

Los pacientes homocigotos (Hb SS) son los que presentan las manifestaciones clínicas y complicaciones de la enfermedad, siendo la concentración de Hb S más del 90%. Cuando se asocia con altas concentraciones de Hb F, hay disminución de la gravedad de las manifestaciones clínicas.(4)

Cuando se asocia con la Hb C hay 50% de Hb S y 50% de Hb C.(3)

Al coexistir con Beta-talasemia encontramos que se inhibe parcial o completamente la síntesis de la cadena beta, por lo tanto estos pacientes tienen más concentración de Hb S y poco o nada de Hb A.

En este escrito abordaremos fundamentalmente, las complicaciones y tratamiento de los pacientes homocigotos para la Hb S.

## II. ¿COMO INFLUYEN LAS CARACTERISTICAS DEL MEDIO AMBIENTE

### PARA EL DESARROLLO DE CELULAS FALCIFORMES?

Los eritrocitos SS contienen una Hb mutante que a bajas concentraciones de O<sub>2</sub> se forman cristales de polímeros elongados con una estructura helicoidal. Los polímeros pueden deformar el diámetro del eritrocito de 8 micras a 15 micras a lo largo, transformando la célula en una especie de barra rígida o luna creciente, dando la semejanza de hoz. (14) Estas células fueron vistas por primera vez por Herrick en 1910. (27)

Los eritrocitos así deformados producen incremento en la viscosidad sanguínea, se provoca un retraso en el paso de sangre a través de los capilares, lo cual disminuye aún más la P O<sub>2</sub> ocasionando la persistencia de eritrocitos falciformes.

En medio bien oxigenado, estas células no producen anomalías significativas en el flujo a nivel de la microvasculatura. A pesar de esto hay un flujo más lento debido a: aumento de la viscosidad interna de las células falciformes, aumento de la rigidez de la membrana, aumento de la viscosidad de la membrana, aumento de la adhesión a las células endoteliales que revisten los vasos sanguíneos (14), disminución de la deformabilidad (27) lo que produce glóbulos rojos rígidos.

Noguchi y Schechter (14) mostraron que la desoxigenación de la Hb S incrementa la cantidad de polímeros de la Hb S.

Los eritrocitos falciformes deformes y rígidos son dañados por stress mecánico durante el paso a través de la microcirculación produciendo anemia hemolítica crónica y destrucción de los glóbulos rojos de 2 a 8 veces más de lo normal.

La presencia de Hb F produce disminución en la cantidad de

pólimeros formados por la disminución de la P O<sub>2</sub> y por lo tanto se disminuyen las alteraciones morfológicas de los eritrocitos.

Se ha visto que la inmersión de pacientes falcémicos en agua fría produce aumento de la viscosidad, producción de estasis sanguínea, hipoxia tisular y el desarrollo de acidosis con la consiguiente formación de eritrocitos falciformes.(23)

En 1964 Marsden y Shah (23) reportaron que la inmersión en agua a 0 grados centígrados durante 30 min, del brazo de un paciente de 1 año de edad con anemia de células falciformes y historia de dactilitis recurrente, produjo hinchazón del miembro que semejaba un cuadro de dactilitis, además se observaron aumento del porcentaje de eritrocitos falciformes de una muestra de sangre tomada antes y después de la inmersión.

### III. CRISIS DOLOROSAS O VASOCLUSTIVAS O FALCIFORMES:

La anemia de células falciformes en el lenguaje Ghana, se conoce por sus episodios de dolor como chwechwechwe que significa incesante, masticar repetitivo.(24) Esto nos da la idea de la intensidad del dolor que experimentan estos pacientes con cada crisis falcémica.

El dolor es la causa más común de morbilidad aguda en pacientes con anemia de células falciformes y es señal de repentina isquemia medular o necrosis.

Se ha estimado que el aumento del promedio de los episodios de dolor por año es una medida de la severidad clínica y se relaciona con mortalidad temprana en pacientes mayores de 20 años.(24)

Los pacientes con S-alfa talasemia tienen más episodios de dolor por la presencia de altas concentraciones de hematocrito, los pacientes con Hb SS también tienen más episodios de dolor que aquellos con Hb SC o S-beta talasemia. Los que poseen altas concentraciones de Hb F tienen bajas tasas de dolor y mejor sobrevida.

Hay mayor incidencia de estas crisis a medida que el niño crece. Inicialmente ocurren en los huesos largos, pero en la adolescencia tienden a ser central con predominio en columna, pelvis, pulmones y abdomen.(2)

Los factores que contribuyen a la formación de eritrocitos falciformes y por ende al desarrollo de crisis dolorosas son: disminución de la P O<sub>2</sub>, el frío, infecciones, acidosis, deshidratación, aumento de la concentración de hematocrito, el stress, disminución de la Hb F. Se incrementa el porcentaje de eritrocitos falciformes los cuales producen obstrucción a nivel de la microcirculación causando isquemia, necrosis y dolor.



Los episodios de dolor óseo y articular empiezan después de los 3 años de edad.(3) Se produce infarto de áreas pequeñas de la cortical, médula ósea o tejido periarticular provocando edema, limitación funcional, hiperemia y calor prominente. Se debe hacer el diagnóstico diferencial con artritis reumatoidea juvenil, fiebre reumática y artritis séptica.

Pueden presentarse estas crisis como un cuadro de abdomen agudo y dolor pulmonar los cuales detallaremos adelante.

El síndrome de mano pie o dactilitis es común en los primeros 3 años de vida. Se produce oclusión de los vasos metacarpianos y metatarsianos. Se evidencia edema, calor, dolor en manos y pies, y se puede acompañar de fiebre.

Para el tratamiento, la piedra angular es la hidratación y la analgesia.

La hidratación produce disminución de la viscosidad mejorando la circulación a nivel de la microvasculatura y mejorando la perfusión tisular y disminuyendo el dolor.

El manejo puede ser ambulatorio o intrahospitalario dependiendo de la gravedad del cuadro, aunado al nivel socioeconómico del paciente y sus familiares.

En casos de cuadros dolorosos leves o moderados:

a. Tratamiento en casa con hidratación oral (mayor cantidad de líquidos que los requerimientos normales según edad y peso).

b. Analgésicos: Sulfato de Codeína 1 mg/k, ASA o acetaminofén 10mg/k cada 4 hrs vía enteral.

En casos graves: hospitalizar y manejar con líquidos endovenosos

altos. Administrar analgésicos de la manera siguiente:

- a. Sulfato de Morfina IV 0.1-0.2 mg/k o Meperidina 1-2mg/k c/3 hrs.
- b. O bien infusión continua de Sulfato de Morfina 0.05-0.15 mg/k/hr.

Cuando se controla el dolor entre 12 a 24 hrs con manejo endovenoso se puede cambiar la vía de administración del analgésico a vía oral.

Para corregir la acidosis utilizar bicarbonato.

El manejo con O<sub>2</sub> es controversial, y se debe usar en casos de hipoxemia diagnosticada gasometricamente.

El manejo transfusional debe ponerse en un balance viendo los pro y los contra. La transfusión produce incremento del nivel de Hb, mejorando el transporte de O<sub>2</sub>, pero a su vez produce incremento de la viscosidad. Cuando la Hb S es reemplazada por la Hb AA cesan los síntomas vasooclusivos. Se ha demostrado la utilidad de transfusiones crónicas en pacientes con crisis dolorosas graves y prolongadas.

#### IV. CRISIS DE SECUESTRO ESPLÉNICO:

Las crisis de secuestro esplénico consisten en un atrapamiento significativo de volumen sanguíneo en el bazo ocasionando anemia y falla circulatoria.

Es más frecuente en pacientes con gran cantidad de eritrocitos falciformes, Histologicamente se observan eritrocitos apiñados en las hendiduras interendoteliales en las paredes de los sinusoides esplénicos. Se produce un bloqueo en el egreso de sangre del bazo.

Los pacientes susceptibles de padecerla están entre las edades de 8 meses a 5 años de edad, sin diferencia de sexo. Es raro en mayores de 5 años. Se ha visto que en el segundo semestre de vida se incrementa el riesgo de padecerla, ya que disminuye la concentración de Hb F.

El papel de la alfa-talasemia como factor de riesgo es controversial, Mears y otros (11) sugirieron que los pacientes con alfa-talasemia eran más propensos a desarrollar secuestro esplénico agudo. Pero se ha visto que los homocigotos para la alfa-talasemia presentan con mayor frecuencia esplenomegalia y hiperesplenismo, pero son menos susceptibles a desarrollar secuestro esplénico agudo.

No se conocen a ciencia cierta cuales son los factores predisponentes. Se ha sugerido la asociación con septicemia por neumococo (11), o bien un factor ambiental. Se ha encontrado una alta prevalencia de asociación con secuestro esplénico e infección del tracto respiratorio en más del 40%.(11)

Durante el secuestro esplénico los datos clínicos consisten en palidez generalizada y progresiva, esplenomegalia progresiva, astenia, adinamia, somnolencia, datos de shock hipovolémico (verbigracia: mal

llenado capilar, hipotensión, acidosis láctica, etc). Puede ocurrir la muerte en horas debido al shock hipovolémico. Otro grupo de pacientes tienen un curso clínico más benigno y presentan anemia moderada.

En la biometría hemática encontramos anemia grave generalmente y trombocitopenia.

Para seleccionar el manejo adecuado a largo plazo hay que considerar que:

1. El riesgo de recurrencia del secuestro esplénico es de 50%.
2. La mortalidad después de la primera recurrencia es del 14%.
3. En un tercio de los pacientes una crisis es seguida de hiperesplenismo, disminución de los eritrocitos circulantes, trombocitopenia, riesgo para la recurrencia de las crisis.

El manejo consiste en aumentar el volumen circulante lo más rápido posible, ya sea con solución fisiológica, lactato de Ringer, plasma o expansores del plasma mientras se inicia la transfusión de glóbulos rojos empacados.

Los programas de transfusión producen reversión de la asplenia funcional, lo que mejora la función del bazo; lo que ocasiona disminución de la incidencia de sepsis por microorganismos encapsulados y más tiempo para que los niños desarrollen anticuerpos.

Las transfusiones crónicas pueden prevenir recurrencias de secuestro esplénico, pero la involución esplénica durante la transfusión es menos probable y los ataques de secuestro pueden ocurrir después de terminado el programa. Se ha reportado un 63% de recurrencias de las crisis después de descontinuadas las transfusiones. (12)

Se ha postulado que manteniendo la concentración de Hb S entre 12-

31% no siempre se previene la recurrencia del secuestro, pero si disminuye la severidad de esta. Se desconoce el nivel de Hb S óptimo para prevenir la recurrencia de las crisis. No es posible predecir cuales niños van a tener ataques recurrentes de secuestro, tomando como base los hallazgos hematológicos ni observando las características del bazo.

La esplenectomía electiva es bien tolerada, es bajo el riesgo de desarrollar sepsis post esplenectomía con profilaxis y vigilancia estrecha. Se debe considerar la realización de esplenectomía después del segundo ataque de secuestro esplénico. Después de la cirugía administrar la vacuna Pneumovac y dar Penicilina profiláctica.

Juega un papel importante la participación activa de los padres, quienes deben aprender a palpar el bazo, y que cuando este crecido deben acudir de inmediato al médico.

#### V. CRISIS APLASICA:

La vida media del eritrocito en pacientes con anemia falciforme es de 10 a 20 días. La Hb se mantiene entre 5.5 y 9.5g por un aumento en la producción de glóbulos rojos, si esta producción acelerada se encuentra comprometida se produce anemia muy importante.

Esta crisis es precedida por una infección viral producida por un Parvovirus, la cual disminuye la eritropoyesis produciendo disminución rápida de la Hb hasta 1-2gr/dl.

Se encuentra ausencia de reticulocitos, disminución de los precursores eritroides en la médula ósea, y la presencia de plaquetas y glóbulos blancos normales.

## VI. COMPLICACIONES NEUROLOGICAS:

Los pacientes con Hb SC tienen altos Hctos y son menos propensos a desarrollar accidentes cerebrovasculares (ACV) que los pacientes con HB SS. Los que tienen talasemia más HB S tienen bajo riesgo de desarrollar ACV. En los pacientes falcémicos la persistencia de HB F los protege de complicaciones neurológicas. Powars y otros (27) indicaron que el nivel de Hb F es inversamente proporcional con el riesgo de desarrollar ACV.

En pacientes con ACV se ha sugerido una predisposición familiar, otros sugieren que hay una alta incidencia de infecciones previas a nivel del SNC, otros han observado la presencia de cardiomegalias en estos pacientes. (27)

En Howard University (27) observaron que los pacientes menores de 15 años con enfermedad cerebrovascular tenían bajas cifras de Hb y aumento del número de reticulocitos.

La patogénesis de los ACV arteriales no está clara, aproximadamente el 75% son isquémicos mientras los restantes son hemorrágicos.

Se ha reportado la oclusión venosa como trombosis del seno sagital y pseudotumor cerebri, pero son raros. (27)

Las alteraciones cerebrales más comunes y constantes son la dilatación de los vasos sanguíneos periféricos con congestión por células falciformes así como trombosis. Entre otras lesiones de los pequeños vasos incluyen los cambios infiltrativos y degenerativos en las paredes de los vasos, edema perivascular, exudado celular, hemorragia y necrosis. En las pequeñas arterias y arteriolas hay proliferación de la íntima, fragmentación y reduplicación de la íntima, fibrosis media y hialinización y hemorragia ocasional dentro de la media, y la presencia

de lumen angosto.

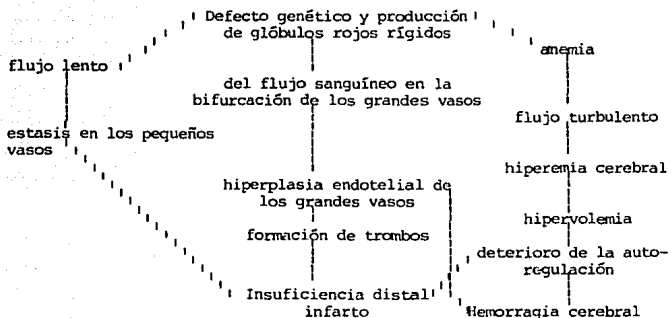
Se menciona en la etiopatogenia de la enfermedad la presencia de alteración de la macrocirculación y/o de la microcirculación. La etiología de la enfermedad de los grandes vasos no esta clara. Se ha sugerido que la hiperplasia de la íntima vista por angiografía, es el resultado de oclusión de la vasa vasorum por las células falciformes. Se encuentran afectadas las arterias carótidas interna y externa. También se ha postulado el desarrollo de hiperplasia por medio de la adherencia anormal de las células falciformes al endotelio vascular asociados a insultos hemodinámicos crónicos, particularmente en la bifurcación arterial.

La anemia crónica en presencia o ausencia de enfermedad de los grandes vasos puede producir insuficiencia hemodinámica relativa que produce insuficiencia distal y daño tisular.

La enfermedad de los grandes vasos y de los pequeños vasos puede actuar en diferentes grados. La enfermedad oclusiva de los pequeños vasos puede estar presente en ausencia de enfermedad de los grandes vasos.

La hipótesis de la patogénesis del ACV sugiere (27) que el flujo sanguíneo cerebral muy abundante es secundario a vasodilatación adaptativa, y que esta es efectiva y se evidencia por la fracción de extracción de O<sub>2</sub> inalterada.

PATOFISIOLOGIA DEL ACV EN PACIENTES FALCÉMICOS:



No se conoce por qué los pacientes con edad promedio de 7.7 años desarrollan infartos mientras que aquellos con promedio de 25 años son más propensos a desarrollar hemorragia. Puede ser que contribuyan a esto: 1. el flujo sanguíneo cerebral es edad dependiente, 2. la turbulencia del flujo sanguíneo, 3. los cambios crónicos de hiperplasia endotelial, 4. la formación de una circulación colateral frágil alrededor de los grandes vasos ocluidos, 5. la dilatación vascular cerebral máxima.

Van Hoff y colaboradores en 1985 revisaron la literatura de los casos de hemorragias intracraneales en los niños falcémicos, y concluyeron que en contraste con los adultos, los niños tenían hemorragias subaracnoideas más frecuentes que hemorragias intracerebrales.(27)

Los aneurismas se localizan comúnmente en la región de la bifurcación de las arterias cerebrales mayores. Esta es la región en donde se desarrolla hiperplasia endotelial en los pacientes falcémicos y ACV. La ruptura del aneurisma sería un mecanismo para el desarrollo de hemorragia subaracnoidea, lo cual es más común en adultos.

Se ha visto que los pacientes que desarrollan infartos cerebrales a edades tempranas después desarrollan ACV hemorrágicos. Quizás es porque una subpoblación de pacientes desarrollan circulación colateral secundaria a enfermedad crónica de los grandes vasos. Esos vasos colaterales son frágiles, cuando el paciente se hace viejo la hemorragia puede ocurrir posiblemente asociada a hipertensión.

Se ha sugerido encefalopatía aguda y crónica progresiva. Se ha demostrado que el cociente intelectual (27,48) disminuye con la edad en pacientes con anemia de células falciformes, debido a los episodios recurrentes de isquemia y microinfartos cerebrales. Se le ha denominado



a la disminución de las funciones mentales "multiinfart de mentia".

Presentan cefaleas frecuentes. Se ha postulado la asociación de cefalea y la perfusión cerebral aumentada en pacientes con anemia de células falciformes, por el contrario en la cefalea migrañosa el flujo de perfusión es normal.

Las crisis convulsivas pueden ser una manifestación de enfermedad cerebrovascular.

Entre las infecciones del SNC son frecuentes la meningitis por H. influenzae tipo b y por neumococo. La génesis de estas es por 2 causas:

a. Hipoesplenismo funcional (3): el bazo empieza a crecer a los 6 meses de edad lo cual coincide con disminución de la Hb F a menos del 20%, y se desarrolla un estado de disfunción esplénica.

b. Cambios en los anticuerpos circulantes contra antígeno polisacárido capsular. Hay inmunidad humoral para el neumococo y el H. influenzae tipo b, dado porque la IgG atraviesa la barrera placentaria, por lo que el lactante menor se encuentra con inmunidad pasiva por varios meses. Luego estos niveles de anticuerpos empiezan a descender y se encuentran muy bajos por 2-3 años, lo cual los hace susceptibles a desarrollar infecciones por estos microorganismos. Posteriormente empiezan a aumentar los niveles de anticuerpos progresivamente y a los 5-7 años ya muchos niños tienen niveles protectores de anticuerpos circulantes.(3)

Pueden presentar abscesos cerebrales y tuberculoma. Además de infartos de los cuerpos cerebrales, compresión medular por tejido hematopoyético extramedular, infarto a cualquier nivel de la médula espinal secundaria a oclusión vascular, fractura y compresión vertebral,

deformidad vertebral biconcava, produciendo sintomatología y secuelas neurológicas dependiendo del nivel sensorimotor afectado. En la pituitaria puede haber isquemia, necrosis e infarto con desarrollo de hipopituitarismo. También mononeuropatía aguda, neuropatías craneales múltiples con cefalea y pérdida auditiva sensorineural y polineuropatías.(27)

El 7% de los pacientes con Hb SS desarrollan ACV con hemiplegia aguda, inclusive pacientes de 2 años de edad.(2) Hay alta incidencia de recurrencia durante los 3 primeros años después del primer episodio. Sin tratamiento más de 2/3 de los niños desarrollan una o más recurrencias severas con daño cerebral irreversible.(13) La recurrencia de ACV ha disminuido con el uso de terapia transfusional profiláctica crónica, siendo su meta mantener la concentración de Hb S entre 10 a 20%. El uso de hipertransfusiones por largo tiempo suprime la eritropoyesis y disminuye el riesgo de recurrencia de ACV.

Se creía que la terapia transfusional por 1-2 años era suficiente para permitir la cicatrización de largos vasos cerebrales que fueron ocluidos. Recientes estudios indican que la suspensión de las hipertransfusiones pueden producir otro episodio de ACV recurrente.

Buchanan y cols observaron(13) que los pacientes desarrollaban episodios de isquemia cerebral aguda con Hb S entre 17-33.5%. Esto se debe a que la concentración de Hb S en esas cifras puede alterar la viscosidad sanguínea y permitir que ocurra la oclusión de un gran vaso cerebral e isquemia. Esto ocurre si coexisten la anemia, gran número de eritrocitos falciformes irreversibles y daño en la vasculatura cerebral. Concluyeron que estos pacientes deben ser seguidos estrechamente y

que las transfusiones deben ser administradas con suficiente volumen y frecuencia para suprimir completamente o casi completamente la eritropoyesis endógena.

Ocurren episodios menores de isquemia cerebral recurrente que contribuyen al desarrollo de cambios progresivos de la estructura cortical con subsecuente deterioro de la función intelectual.

Los efectos de la terapia transfusional son: disminución del porcentaje de células falciformes que pueden disminuir la enfermedad de los pequeños y grandes vasos, la normalización de la anemia crónica puede producir un estado más fisiológico de autoregulación cerebrovascular.

La terapia con anticoagulantes como la heparina o la warfarina no ha demostrado disminuir el número o la severidad de ACV. No se ha probado beneficio con el uso de antiagregantes plaquetarios y por el contrario aumentan los riesgos de hemorragia.

El manejo experimental consiste en el uso de 5-Azacitodina, Hidroxiurea, Citosina Arabinósido que aumentan la síntesis de Hb F. La eritropoyetina recombinante aumenta la Hb F y disminuye la concentración de Hb corpuscular media (CHCM) disminuyendo la viscosidad interna del eritrocito. La producción de hiponatremia produce disminución de la formación de eritrocitos falciformes pero esto no ha sido probado en enfermedades cerebrovasculares. La Pentoxifilina modifica la reología de las células falciformes, pero no inhibe la polimerización de la molécula de Hb S. El Cetiedil incrementa la filtración del eritrocito por efecto directo en la membrana del eritrocito. Con el trasplante de médula desaparecen los síntomas de la enfermedad.(27)

## VII. CAMBIOS A NIVEL DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR:

Las anomalías cardíacas, más frecuentes identificadas por Ecocardiograma, después de los 2 años de edad son aumento de los diámetros ventriculares izquierdos sistólicos y diastólicos, con engrosamiento parietal, incremento de la masa ventricular izquierda y hipertrofia biventricular. Lipman y cols han reportado hipertrofia septal asimétrica en 20% de los pacientes.(20) El gasto cardíaco se encuentra incrementado en el 53% de los pacientes según Lester et al, y el grado de anomalía parece progresar con la edad.(20) El aumento del gasto cardíaco se atribuye a la presencia de hiperdinamia secundaria a la anemia crónica.

La insuficiencia cardíaca, frecuente en la tercera y cuarta década de la vida de los falcémicos, es rara en niños en los cuales se encuentran soplos, cardiomegalia y alteraciones en el EKG inespecíficas.

Se han reportado cambios degenerativos miocárdicos y obstrucciones arteriales coronarias intramurales por agregados de células falciformes en autopsias. Aunque las alteraciones trombóticas son frecuentes en los falcémicos, la isquemia miocárdica es excepcional; no obstante se han reportado eventos de infarto agudo del miocardio presumiblemente por hipoxia secundaria a crisis aplásica.(31) Por otro lado se han reportado cambios electrocardiográficos sugestivos de isquemia miocárdica durante el ejercicio en una gran proporción de niños con anemia de células falciformes.(31)

La anemia condiciona alteración de la adaptación cardiovascular en respuesta a una capacidad de O<sub>2</sub> reducida, aumento del volumen sanguíneo, disminución de la viscosidad y de la resistencia vascular sistémica.

La prueba de esfuerzo puede ser útil para detectar una disfunción ventricular latente. Alpert y colaboradores encontraron cambios isquémicos en 15% de 47 niños sometidos a una prueba electrocardiográfica dinámica.(20) La disfunción cardíaca fue en reposo en aquellos falcémicos con hipertensión y enfermedad renal asociada.

Los cambios isquémicos agudos evidenciados con elevaciones del ST y angina de pecho mejoran con manejo transfusional. De igual manera se ha observado una mejoría en la capacidad funcional al ejercicio con este tipo de tratamiento, atribuido a la mejoría de las propiedades hemorreológicas de las células con Hb A, el incremento en la capacidad de transporte de O<sub>2</sub>, a la alta concentración de Hb total o a la combinación de ambos.

### VIII. COMPLICACIONES PULMONARES:

Las complicaciones pulmonares en pacientes con anemia drepanocítica incluyen la mayor predisposición para desarrollar neumonías por neumococo y H. influenzae tipo b, émbolos pulmonares múltiples, embolización de grasa necrótica de infartos óseos, el desarrollo de enfermedad pulmonar crónica, infartos costales e infartos pulmonares.

El desarrollo del síndrome pulmonar agudo raramente es producido por neumonía en falcémicos, adultos y niños.

Cuando hay pocas evidencias de que la sintomatología pulmonar es un proceso infeccioso o producido por un tromboembolismo se nombra el cuadro clínico como síndrome pulmonar agudo, y se cree que este es debido a infarto pulmonar. Este síndrome suma el 25% de las admisiones hospitalarias y defunciones en pacientes falcémicos, (29) Se ha visto que los ataques repetidos, pueden ser un importante factor de riesgo para desarrollar enfermedad pulmonar crónica.

El infarto costal se debe al desarrollo de vasooclusión y puede producir dolor pleurítico y cambios de los tejidos blandos enderredor. Se produce hipoventilación secundaria al dolor favoreciendo el desarrollo de atelectasias y los cambios radiográficos de neumonía. La valoración clínica del dolorimiento costal es difícil de efectuar ya que el paciente produce resistencia voluntaria a la exploración, la cual es molesta. Se debe hacer un centelleo óseo dentro de las primeras 48-72 hrs del ingreso del paciente con Tc-99m difosfonato, en donde se observa incremento de la captación que indica la presencia de infarto costal. Puede coexistir el infarto costal y el síndrome pulmonar agudo, pero esto no es la regla.

El uso de analgésicos narcóticos (29) para el tratamiento del síndrome pulmonar agudo está contraindicado ya que produce supresión respiratoria y del reflejo tusígeno, favoreciendo el desarrollo de atelectasias, hipoxia e infartos pulmonares.

Algunos proponen iniciar manejo con antibioticoterapia de inicio ya que es difícil diferenciar entre infección e infarto en estadios iniciales.(3)

Se debe dar manejo transfusional si hay compromiso pulmonar extenso.

En adultos con drepanocitosis se ha reportado la presencia de cambios restrictivos en la función pulmonar (30), posiblemente debida a que padecieron tromboembolias pulmonares recurrentes y neumonías.

Miller y Serjeant (30) encontraron que los volúmenes pulmonares en los adultos con Hb SS están levemente disminuidos comparándolos con los de sujetos normales, y esto fue atribuido a las pequeñas diferencias antropométricas.

Wall y colaboradores (30) compararon la función pulmonar de doce niños con anemia de células falciformes con doce niños de raza negra normales y encontraron que:

a. Los volúmenes pulmonares y los flujos espiratorios fueron iguales en ambos grupos.

b. La capacidad de difusión del CO<sub>2</sub> se mantuvo en rango normal a pesar de la presencia de anemia severa ya que hubo incremento en el volumen sanguíneo capilar pulmonar y en la capacidad de difusión de la membrana.

c. Todos los niños falcémicos tuvieron hipoxemia leve e incremento en los cortos circuitos calculados.

Concluyeron que la función pulmonar en estos pacientes parece ser determinada por su raza y anemia.

#### IX. COMPLICACIONES ABDOMINALES:

Las crisis dolorosas frecuentemente se manifiestan como un cuadro de dolor abdominal intenso que puede simular un proceso infeccioso o bien un abdomen quirúrgico. En éstas, que pueden ser precipitadas por stress físico o psicológico, se produce oclusión a nivel de la microcirculación produciéndose infartos en diferentes órganos intraabdominales, a saber. En el bazo puede haber infartos repetitivos que llevan atrofia y autoesplenectomía, en el hígado se produce necrosis focal y en ocasiones cirrosis hepática, en el páncreas ocurren infartos y muy raramente Diabetes mellitus secundaria; a nivel de ganglios mesentéricos e intestinales ocurren infartos con producción de colitis isquémica.

Como se trata de una anemia hemolítica crónica, presentan cifras elevadas de bilirrubinas indirectas, con el consecuente desarrollo de piedras vesiculares, colecistitis y coledocolitiasis; observandose en niños de 3 años de edad.

Baumgartner y Klein (19) revisaron 136 pacientes con anemia falciforme que ingresaron con cuadro de dolor abdominal y encontraron que este fue secundario a: crisis dolorosas en 57%, abdomen quirúrgico (por colecistitis o apendicitis) en 23% problemas renales en 13.5% problemas ginecológicos en 5.7% y neumonías en 1.9%.

Kudsk y colaboradores (19) revisaron falcémicos con cuadro de abdomen agudo y encontraron que el dolor abdominal secundario a crisis dolorosa era generalizado, se aliviaba con la hidratación endovenosa y la



administración de O2, no se acompañaba de fiebre, y que la hiperbilirrubinemia y leucocitosis se encontraban también en caso de abdomen quirúrgico.

Serjeant (6) encontró 27 pacientes con úlcera duodenal de 353 pacientes con hemoglobinopatía SS en Jamaica. Hubo predominio del sexo masculino, el inicio del cuadro fue en la segunda década de vida en un tercio de los pacientes, el pico de secreción ácida fue bajo; presentaron muchas complicaciones, a saber: estenosis pilórica, penetración de la úlcera al conducto biliar, hematemesis, gran número de cirugías por falla al tratamiento médico.

Se piensa que las úlceras gástricas y duodenales se presentan más frecuentemente de lo que son reportadas. El stress físico y psíquico a los que están sometidos estos pacientes por los múltiples episodios de crisis y hospitalizaciones, juegan importante papel en su génesis.

Para explicar su fisiopatología se ha mencionado que se produce infarto a nivel de la mucosa secundaria a vasooclusión produciéndose disminución de la resistencia de la mucosa duodenal aunado a la ausencia de producción de ácido. Esto favorece el desarrollo de la úlcera, y como el flujo sanguíneo local está alterado el proceso de cicatrización se encuentra disminuido favoreciendo la persistencia y el desarrollo de úlceras duodenales crónicas.

Realizar endoscopia temprana durante el curso de dolor abdominal, iniciar manejo médico para la úlcera y monitorizar al paciente con una nueva endoscopia en 4 a 6 semanas y en caso de no mejoría o de existir una pobre cicatrización se debe considerar la realización de cirugía, se promulgan como tratamiento.(6)

Una alternativa para el manejo quirúrgico lo son las transfusiones periódicas mensuales por seis meses como mínimo. La finalidad de éstas es suprimir la producción de eritrocitos falciformes y que se produzca la cicatrización de la úlcera.

Es bien conocida la presencia de disfunción hepatocelular en ellos, y esta se debe a: obstrucción sinusoidal por células falciformes, hemosiderosis, falla cardíaca, infarto intrahepático, colelitiasis y hepatitis.

Yohannan y colaboradores (8) en Arabia Saudita encontraron que en 34 pacientes con Hepatitis A, 3 evolucionaron a falla hepática fulminante y de ellos 2 tenían anemia de células falciformes.

Hammond y Mosseson (25) reportaron un caso en donde un paciente falcémico de 37 años con crisis vasooclusiva y hipoxia severa secundaria a hipertensión pulmonar recibió manejo con Hidralacina y posteriormente desarrolló hipotensión e infarto transmural extenso de intestino delgado que le produjo la muerte.

Es importante recordar que es de vital importancia para el futuro de los falcémicos con cuadro de dolor abdominal realizar una buena anamnesis y examen físico (incluyendo examen ginecológico y tacto rectal). Nos debemos apoyar en la biometría hemática, examen general de orina, pruebas de función hepática, radiografías simples de abdomen, USG hepático y de vías biliares, endoscopia para llegar a la génesis del mismo e iniciar un rápido manejo y evitar complicaciones.

#### X. ALTERACIONES A NIVEL DEL APARATO REPRODUCTOR:

La pubertad es retardada especialmente en el sexo masculino, ocurriendo esta cerca de los 18 años de edad.

En los varones se ha observado una cuenta baja de espermatozoides, ocasionando disminución de la fertilidad. En el sexo femenino la fertilidad es normal, pero pueden presentar muy raramente infartos ováricos con desarrollo de infertilidad.

Durante el embarazo hay aumento de la frecuencia de las crisis dolorosas, síndrome pulmonar, rápida progresión de retinopatía, necrosis aséptica. También se pueden producir isquemia y necrosis uterina durante la gestación produciendo claudicación uterina intermitente y angina uterina.

A nivel placentario se desarrollan múltiples infartos, produciéndose abortos, mortinatos, o recién nacidos de bajo peso al nacer.

Para el control de la natalidad están contraindicados el uso de anticonceptivos con estrógenos por el riesgo de desarrollar trombosis.

#### PRIAPISMO:

Es la erección persistente y dolorosa del pene, no relacionada con la actividad sexual, pero cuando se relaciona con ella la erección persiste más allá del estímulo inicial.

La erección es asimétrica, exagerada, pulsátil y no se alivia con la actividad sexual. El 25% de los casos de priapismo es secundario a la anemia de células falciformes, y el 50% son idiopáticos. Otras causas incluyen: leucemia, hemodiálisis, tumores genitourinarios, medicamentos, trauma peritoneal, sífilis y trombosis pélvica.(15)

Se han definido dos formas de presentación: a. el priapismo menor como un episodio aislado o infrecuentemente recurrente de menos de 3 hrs

de duración, sin desarrollo de impotencia.

b. el priapismo mayor es la presencia de un episodio prolongado y duradero mayor de un día que amerita hospitalización y manejo quirúrgico y/o transfusional, y que frecuentemente lleva a la impotencia.

Hay dos picos de incidencia que están entre los 5 a 13 años y los 21 a 29 años.

El 77% de los casos ocurrieron durante el sueño, el 17% durante el acto sexual, el 3% en forma espontánea y el 3% se asoció a exceso de alcohol.(15) Los eventos asociados fueron: disuria, crisis dolorosas, fiebre, sepsis, otitis media, infección de vías urinarias, neumonías, coagulación intravascular diseminada.

En cuanto a la patofisiología se desconoce el mecanismo exacto de la producción de priapismo. Diggs (15) reportó que los sinusoides del pene engordan con la presencia de eritrocitos falciformes irreversibles. El estasis de sangre dentro de los cuerpos esponjosos y cavernosos durante la erección normal produce obstrucción de la vena dorsal profunda del pene, disminución de la P O<sub>2</sub> y del pH, y ambos llevan a la producción de eritrocitos falciformes. Esto puede ser acentuado o puesto en marcha por la acidosis que ocurre por la hipoventilación durante el sueño. Se producen eritrocitos falciformes irreversibles, estasis venosa y el desarrollo de priapismo.

Hay pérdida del fibrinógeno lo que sugiere la existencia de coagulación intravascular localizada con fibrinolisis. Ocurre una reacción inflamatoria que produce fibrosis de la trabécula esponjosa, lo cual puede ser la causa de impotencia subsecuente.

Los pacientes con Hb SS son sintomáticos, mientras que los que

poseen Hb SF y Hb AS son asintomáticos. Se ha encontrado que los altos niveles de Hb F confiere protección contra el desarrollo de priapismo.

En cuanto al tratamiento se ha mencionado el tratamiento médico y el quirúrgico. Dentro del médico tenemos el local y el sistémico. Como manejo local se menciona el uso de aplicación de calor o frío, baños de asiento, trajes de presión y compresión intermitente y radiaciones locales.

En el manejo sistémico se ha considerado el uso de analgésicos, antiansiolíticos, estrógenos, dietilestilbestrol, sedación, vasodilatadores, anticoagulantes, antimuscarínicos, agentes fibrinolíticos, anestésicos (IV, general, epidural, espinal, caudal, en silla de montar), hidratación endovenosa, alcalinización, suplemento de O<sub>2</sub>, O<sub>2</sub> hiperbárico, hipnosis, transfusiones, exanguinotransfusiones, eritrocitoferesis. El manejo conservador está indicado en casos menos severos y estos preservan la potencia sexual.

Los procedimientos invasivos se usan en casos severos. Se ha hecho aspiración, incisión y drenaje, irrigación, y los cortocircuitos esponjosos cavernosos de Winter. Los mejores resultados en cuanto a la conservación de la potencia sexual se han obtenido con los shunt de Winter.

Se ha visto, en cuanto a la relación entre la conservación de la potencia y el tiempo transcurrido entre la instalación del priapismo y el inicio del tratamiento (ya sea conservador o quirúrgico), que (15): cuando el inicio del tratamiento fue antes de 48 hrs el 72% conservó la potencia, cuando el inicio del manejo fue a los 3 días o después el 19% la preservó.

El programa de transfusiones crónicas (por 6 meses como mínimo) se debe continuar con manejo con Diltiazem o Pentoxifilina.

Durante la crisis de priapismo mayor debe considerarse el uso de exanguinotransfusión y el Verapamil, un agente que produzca reversión de las células falciformes, buena hidratación y analgésicos. Si no se resuelve el priapismo en 48 hrs se debe hacer cirugía para descomprimir el pene.

La recurrencia es la complicación más frecuente del priapismo. Emond y otros (15) encontraron que el 57% de sus casos sufrían más de 10 episodios de priapismo, además de que más del 25% de los pacientes que padecían priapismo desarrollaban algún grado de impotencia. Observaron que la impotencia ocurría en pacientes que recibían tratamiento conservador o quirúrgico.

Entre las complicaciones post-quirúrgicas tenemos: necrosis, cuerda, abscesos, celulitis, fístulas uretrales, escara en la piel peneana y gangrena del pene. Se reportó un caso de Megalofalo después de haber tenido múltiples episodios de priapismo manejado con irrigaciones del cuerpo cavernoso.(15)

Se debe considerar en pacientes impotentes la rehabilitación con prótesis intrapeneana.

Es de vital importancia que el médico interroge sobre la existencia de episodios de priapismo desde que el niño tenga 2 años de edad. Se debe educar a los padres y a los pacientes acerca de lo que es el priapismo, sus consecuencias y complicaciones y sobre el manejo de estos episodios.

## XI. ALTERACIONES A NIVEL DEL SISTEMA MUSCULO ESQUELETICO:

La mionecrosis secundaria a infartos musculares durante las crisis vasooclusivas o dolorosas en falcémicos es una complicación poco frecuente. Posteriormente desarrollan miofibrosis; y como secuelas induración, atrofia y contracturas musculares.

Valeriano-Marcet y Dubin (36) reportaron 4 pacientes comprendidos entre la tercera y cuarta décadas de vida que desarrollaron mionecrosis y miofibrosis después de numerosas crisis dolorosas. Encontraron que había un compromiso muscular proximal simétrico de miembros torácicos y pélvicos, estando afectados los cuádriceps, tríceps y bíceps. Clínicamente presentaban datos de inflamación localizados en los grupos musculares mencionados; en la biopsia se encontró mionecrosis aguda con cambios inflamatorios mínimos, miofibrosis con abundante depósito de colágena.

No se ha definido la etiología de esta patología, pero se cree que es secundaria a la hipoxia tisular producida por vasooclusión con la subsecuente isquemia y necrosis de los miocitos. En cuanto al manejo se postula que debe ser el mismo que para una crisis vasooclusiva.(36)

También se han descrito casos de paniculomiositis, miositis, fascitis.

A nivel esquelético encontramos que los pacientes con Hb SS y talasemia tiene un riesgo mayor para desarrollar osteonecrosis de la cabeza femoral y humeral, siendo reportado en pacientes de hasta 5 años de edad, los pacientes con Hb SC tienden a desarrollar esta complicación en la edad adulta.

Se han encontrado que el desarrollo de crisis dolorosas frecuentes y

niveles de Hcto elevados y volumen corpuscular medio bajo son factores de riesgo para el desarrollo de la necrosis.(37)

Se sugiere que la lesión se produce debido a una oclusión silenciosa y progresiva a nivel de la microcirculación de la cabeza femoral o humeral causando daño a los osteoblastos e incremento de la presión intraósea.

El tratamiento consiste en artroplastía y reemplazo de la cabeza femoral. La exanguinotransfusión pre y post quirúrgica favorece la cicatrización.(2)

La osteomielitis es frecuente en falcémicos en los primeros 5 años de vida. El germen más frecuentemente implicado es la Salmonella (3), aunque la E. coli y el Staphylococo aureus también pueden producirla.(2) Se produce fiebre, signos de inflamación en el área afectada, leucocitosis, y VES aumentada. Se debe realizar aislamiento de la bacteria ya sea en hueso o en sangre. El centelleo óseo con Tc-99 muestra disminución de la captación que indica el área de infarto óseo. Se debe iniciar antibioticoterapia una vez sospechado el diagnóstico; efectuar diagnóstico diferencial con infarto óseo.

Pueden presentar artritis séptica por neumococo o Salmonella, infartos en los huesos largos con producción de fracturas patológicas, y en la vida adulta sinovitis crónica y hiperuricemia secundaria a artritis gotosa.(44)



## XII. ALTERACIONES EN PIEL:

Las úlceras en los miembros inferiores son complicaciones cutáneas comunes en pacientes falcémicos. El 8 a 10% de éstos, las desarrollan entre los 10 y 50 años de edad.(17) Generalmente se encuentran en el tercio distal de las piernas y son indoloras. El 75% de los adolescentes y adultos las poseen.(3)

La incidencia es baja entre los 10-19 años de edad, pero ésta aumenta después de la segunda década de vida. Son más frecuentes en el sexo masculino por causa desconocida. No hay clara relación estacional.

Se presentan en pacientes con Hb SS y SS-alfa talasemia. Con muy baja incidencia en pacientes con Hb SC y SS  $\beta$ -talasemia, debido a que poseen Hb entre 11-14gr y tienen baja incidencia de complicaciones. La incidencia de ellas disminuye con el aumento de la Hb F y aumenta con la presencia de bajos niveles de Hb.

Se pueden presentar espontáneamente o como resultado de trauma local y frecuentemente persisten por largo tiempo.

Los factores agravantes para que se desarrollen son:

1. La obstrucción a nivel de la microcirculación por las células falciformes.
2. El aumento de la presión venosa y capilar secundaria a 1.
3. El desarrollo de infecciones bacterianas secundarias.
4. La disminución de la capacidad de transporte de O<sub>2</sub> interfiere con la nutrición y el metabolismo tisular produciendo isquemia y necrosis.
5. Los episodios recurrentes de microtrombosis y vasooclusión son un gatillo para activar el sistema de coagulación; todos ellos contribuyen a

que se produzcan alteraciones en el trofismo cutáneo con el subsecuente desarrollo de úlceras crónicas, las cuales son difíciles de cicatrizar.

En cuanto al tratamiento, Koshy y cols (17) encontraron que las úlceras de menos de 4 cm de diámetro fueron manejadas con tratamiento local (unguento de zinc, antibiótico local, bota de gel) y hubo una recurrencia del 25%. Las úlceras mayores de 8 cm de diámetro o que no cicatrizaban se manejaron con terapia transfusional (recurrencia del 37%) e injerto de piel (recurrencia de 52%). Concluyeron que la recurrencia alta con el uso de injerto fue secundaria al gran diámetro de la úlcera y a la cronicidad de ellas antes de la cirugía. Además que el manejo transfusional fue sólo hasta que las úlceras cicatrizaron, y que quizás la terapia transfusional crónica preveniría las recurrencias. Las úlceras que persistían más de 1 año se hacían crónicas, no cicatrizales, de gran tamaño, con alteraciones locales crónicas. El mayor factor de fallo en el tratamiento fue la falta de cooperación del paciente.

Se ha usado la Pentoxifilina para el tratamiento de las úlceras cutáneas.(16) Esta es una metilxantina que se ha usado por vía enteral en pacientes con úlceras en las piernas y desórdenes vasculares periféricos. Sus efectos son: disminuye la adhesividad de los eritrocitos falciformes in vitro, promueve la resolución de las crisis vasooclusivas, produce disminución de la viscosidad sanguínea, aumento de la deformabilidad del eritrocito por inhibición de la 3' - 5'adenosin monofosfato (AMP) diesterasa con subsecuente aumento del AMP cíclico de los eritrocitos, inhibe la agregación plaquetaria y la formación de trombos y disminuye los niveles de fibrinógeno. Estos efectos combinados aumentan el flujo a nivel de la circulación y la concentración de oxígeno

a nivel tisular. Su uso endovenoso produce una excelente resolución de las crisis vasooclusivas en 75 a 100% de los pacientes. Se ha visto cicatrización completa, mínima recurrencia de las úlceras y ausencia de efectos colaterales en los pacientes con tratamiento prolongado.

Cacciola y colaboradores (18) encontraron en pacientes con S- $\beta$  talasemia y úlceras crónicas, deficiencia adquirida de antitrombina III. Los valores bajos de antitrombina III en plasma con aumento de niveles de fibrinopéptido A indican hipercoagulación por activación de la vía crónica de la trombina. Proponen administrar concentrado de antitrombina humana combinada con heparina, cuando se documenta deficiencia adquirida de antitrombina III en pacientes con úlceras refractarias a tratamiento en pacientes con S- $\beta$ talasemia.

Para prevenir la formación de las úlceras se pueden usar métodos que mantengan los niveles de hemoglobina altos, y métodos que mantengan la concentración de Hb F alta.

Hay que educar a los pacientes, y a los familiares sobre el adecuado aseo de los miembros pélvicos y la importancia del autoexamen con el objeto de evidenciar cambios cutáneos tempranos.

### XIII. ALTERACIONES INMUNOLOGICAS:

Presentan anomalías en los mecanismos de defensa inmunológica, en la síntesis de Ig G policlonal e Ig M, en la vía alterna del complemento, en la opsonización, en la interacción de células T y B.

En los pacientes asplénicos hay pérdida de la capacidad de filtración bacteriana, disminución de la actividad fagocítica, disminución de las concentraciones de opsoninas e Ig M, disminución de los niveles de properdina, alteración de las células T cooperadoras y supresoras.(45)

Cuentan con una respuesta inmunológica retardada. Todas estas, interaccionan y los hacen susceptibles a padecer infecciones por *Streptococo pneumoniae*, *Haemofilus influenza* tipo b, *Salmonella* desde la infancia temprana.

Se producen infartos en los ganglios linfáticos que contribuyen a la alteración inmunológica.

Se han reportado algunos casos, aunque raros, de asociación de artritis reumatoide en adultos falcémicos, al igual que Lupus Eritematoso Sistémico. Se ha especulado acerca de una anomalía selectiva en la activación del complemento para el desarrollo de LES en estos pacientes. Por el contrario se desconoce cual es el mecanismo por el cual desarrollan Artritis Reumatoide, pero se cree que factores genéticos influyen sobre la respuesta inmune en estos pacientes.(44)

#### XIV. ALTERACIONES RENALES:

La nefropatía falcémica incluye: defecto para concentrar la orina, defecto de la acidificación renal y excreción de potasio, función supranormal tubular proximal, proteinuria, insuficiencia renal, hematuria y necrosis papilar.

La hipostenuria es la anomalía renal más frecuentemente reconocida en estos pacientes.

En la fisiopatología tenemos que los eritrocitos falciformes dentro de los vasos aumentan la viscosidad sanguínea y deterioran el flujo sanguíneo local, con la consecuente disminución del aporte de O<sub>2</sub> a las células tubulares en la parte medular del asa de Henle y deterioran la habilidad para absorber el sodio del lumen tubular. Esto ocasiona disminución en la osmolalidad medular intersticial, disminución de la capacidad para concentrar la orina en el tubo colector. Cuando la isquemia perdura varios años ocurre infarto y destrucción de la vasa rectae.

Los falcémicos jóvenes tienen elevados la tasa de filtración glomerular y el flujo plasmático renal, y ambos llegan a valores normales en la vida adulta, siendo la tasa de filtración glomerular subnormal después de los 40 años. Hay incremento paulatino de la secreción de creatinina y deterioro de la función renal. A pesar de que eliminan grandes cantidades de orina no se deshidratan a menos que sean sometidos a privación prolongada de agua. La isquemia ocasiona alteración en la dilución urinaria.

La enuresis nocturna se ha atribuido al defecto para concentrar la orina, lo cual no se ha comprobado. (9,10) Contribuyen a la producción de enuresis la pequeña capacidad vesical, el aumento del volumen urinario

nocturno para la capacidad vesical, el sueño profundo. Es más frecuente en el sexo masculino, en individuos que proceden de familias numerosas, y en casos de historia familiar de enuresis. Es más común en niños afro-caribeños con Hb SS.(10) Se ha usado el manejo a corto plazo con antidepresores tricíclicos.(9)

La proteinuria es un hallazgo frecuente en adultos falcémicos y en algunos puede progresar a rangos nefróticos. En niños la lesión más frecuente en biopsia renal es la esclerosis glomerular focal.

La hiperfiltración glomerular produce daño glomerular con desarrollo de esclerosis glomerular, proteinuria y falla renal progresiva. La insuficiencia renal es la mayor causa de morbimortalidad en falcémicos adultos.

Teóricamente el manejo prolongado con antiinflamatorios no esteroideos iniciado en pacientes jóvenes falcémicos previene el desarrollo de insuficiencia renal, pero no hay estudios concluyentes.(28)

El manejo de la insuficiencia renal crónica consiste en hemodiálisis la cual ha sido tolerada por algunos, mas produce anemia severa, hipercalemia, angina e incremento en el número de transfusiones. Otra opción es el trasplante renal, pero se ha visto incremento en el número de crisis dolorosas post trasplante, y recurrencia de lesiones glomerulares falcémicas con desarrollo de insuficiencia renal en el riñón transplantado.(28)

Hematuria macro y microscópica se presentan en pacientes con Hb SS, AS, SC. Se desconoce el mecanismo de producción, pero se piensa que esté relacionado con apiñamiento de eritrocitos falciformes en la médula renal. En la mayoría de los casos el sangrado cesa espontáneamente

después del reposo, pero hay recurrencia en el 50%. Ocasionalmente el sangrado es severo y amerita manejo transfusional. El sangrado proviene en 80% de los casos del riñón izquierdo, cuando este es detectado. Se ha usado para controlar al sangrado el ácido aminocaproico, agentes antifibrinolíticos, vasopresina. En casos refractarios el manejo es nefrectomía unilateral.

Se ha observado necrosis papilar por isquemia medular en pacientes con Hb SS, AS, SC y S-talasemia. Los ataques recurrentes de necrosis papilar contribuyen al desarrollo de Insuficiencia renal.

#### XV. LA MORTALIDAD EN FALCÉMICOS:

Algunos niños falcémicos fallecen en la infancia, otros presentan grandes complicaciones de la enfermedad, y otros muy pocas o ninguna. Presentan un expectativa de vida hasta la quinta década.

Se ha postulado que los altos niveles de Hb F pueden contribuir a la supervivencia en los pacientes menores de 20 años con Hb SS.(4)

Los bajos niveles de Hb contribuyen a la mortalidad, ya que la capacidad de transporte de O<sub>2</sub> está disminuida y se produce compromiso de las funciones orgánicas vitales, sobre todo durante períodos de stress.(4)

Presentan una mortalidad de 15-30% en los primeros 5 años de vida, siendo las tres principales causas de muerte: crisis de secuestro esplénico, crisis aplásica, las infecciones (sepsis, neumonía y meningitis por neumococo o H. influenzae tipo b.(3) Se observa un pico de incidencia de 1-3 años de edad.

Las causas más frecuentes de mortalidad en la adolescencia son la enfermedad cerebrovascular y los accidentes.(4) Se han reportado casos de muerte súbita secundaria a infarto de miocardio asociada a hipoxia severa durante la adolescencia.(31)

La enfermedad pulmonar falciforme con cor pulmonale se asocia con síndrome de dificultad respiratoria terminal siendo la causa más frecuente de muerte súbita en adultos. Estos pacientes se encuentran sometidos a hipoxia persistente que los predispone a infarto del miocardio y a muerte súbita.(46)



#### XVI. CONSIDERACIONES ACERCA DEL MANEJO TRANSFUSIONAL:

Los pacientes con Hb SS tienen cifras de Hb entre 6 a 10 g/dl, lo cual es ~~normal~~ <sup>normal</sup> para ellos. Estos necesitan transfusiones cuando la Hb sea menor de 5 g/dl, o cuando se presenten eventos que puedan comprometer la vida como lo son las crisis de secuestro esplénico, crisis aplásica, las hemorragias agudas, infecciones pulmonares severas con hipoxia; durante el pre, trans y post operatorio.

Se ha utilizado el tratamiento transfusional crónico con éxito en el priapismo mayor, el embarazo, necrosis aséptica de la cabeza humeral o femoral, crisis dolorosas recurrentes y severas, y para evitar ataques recurrentes cerebrovasculares. Este puede ser por medio de transfusión de GRE a razón de 10 a 15 cc/k c/4-6 semanas por un mínimo de 6 meses o bien efectuar exanguinotransfusión. Con la primera se inhibe la eritropoyesis y con la segunda se substituyen los eritrocitos falciformes por eritrocitos normales. El objetivo de ellas es disminuir la concentración de Hb S a menos del 30%, y mantener la Hb mayor o igual a 10 g/dl.

A nivel cardiovascular ofrecen beneficios las hipertransfusiones como lo son la normalización del tamaño de las cámaras izquierdas, disminución del gasto cardíaco y de la masa ventricular izquierda, y mejora la capacidad al ejercicio en adultos.(21) La respuesta favorable del manejo transfusional con respecto al ejercicio en adultos con Hb SS se ha atribuido al mejoramiento del flujo proporcionado por los eritrocitos con Hb A, al incremento de la concentración de Hb total que incrementa la capacidad de transporte de O<sub>2</sub>, o a una combinación de ambos.(32)

Las transfusiones crónicas pueden restablecer el tamaño del bazo y

la función reticuloendotelial, ya que ambos se encuentran disminuidos debido a los múltiples infartos esplénicos a que son sometidos los falcémicos desde la infancia temprana. Esto puede ser posible si el programa transfusional se inicia en etapas tempranas y con una duración de por lo menos 3 a 8 años, ya que luego la reversión parece improbable.(22)

Buchanan y otros (22) observaron que el continuo agrandamiento del bazo en falcémicos con hipertransfusiones pueden producir hiperesplenismo y el aumento de los requerimientos sanguíneos. Después de la esplenectomía los requerimientos sanguíneos disminuyeron.

La terapia transfusional a largo plazo es efectiva en 90% para prevenir ataques cerebrovasculares recurrentes. Se desconoce el tiempo óptimo de duración para que el manejo sea efectivo. Cuando se suspenden las transfusiones después de un año a 2 años, el promedio de recurrencia de ACV es similar al de los pacientes no transfundidos.(39) Aún cuando se interrumpen después de 5 a 12 años de manejo se ha observado recurrencias.(26)

Se reportó el caso de una hemorragia intracraneal masiva después de horas de terminada una transfusión de GRE (26), se atribuyó a aumento repentino de la viscosidad sanguínea.

Una complicación de la terapia transfusional es la sobrecarga de hierro. Cohen y colaboradores (39) realizaron un programa transfusional modificado en pacientes que habían presentado ACV. El mismo consistió en efectuar exanguinotransfusión en lugar de transfusión de GRE para disminuir la concentración de Hb S a menos del 50% en lugar de menos del

30%. Concluyeron que esta concentración de Hb S continuaba ofreciendo una alta protección contra la recurrencia de enfermedad cerebrovascular.

Dentro de las complicaciones tenemos: la sobrecarga de volumen con el consiguiente desarrollo de insuficiencia cardíaca con o sin edema agudo pulmonar, paso de infecciones virales (Hepatitis B, Hepatitis no A no B, CMV, HIV), isoinmunización. La complicación mayor es la sobrecarga de hierro con el consiguiente desarrollo de hemosiderosis con disfunción hepática y cardíaca. Cuando el hierro excede 1g/k puede ocurrir falla cardíaca por arritmias intratables y producir la muerte. Para evitar esto, los pacientes sometidos a programas transfusionales crónicos deben recibir quelantes del hierro como Deferoxamina subcutánea crónica.

Cummins y colaboradores (38) reportaron dos casos de reacciones transfusionales hemolíticas tardías en falcémicos, una a los siete días y el otro a los 14 días post transfusión. Su sintomatología puede simular una crisis dolorosa o de secuestro, lo cual dificulta su diagnóstico. Los factores que pueden contribuir al desarrollo de éstas son los grandes volúmenes sanguíneos transfundidos, y a la mezcla de antígenos eritrocitarios debido a las transfusiones inter-raciales, y que ellos son hiperreactores inmunologicamente por causa desconocida. Por lo tanto recomiendan que antes de iniciar un programa transfusional en un falcémico se debe tipificar el sistema ABO, Rhesus, Kell, MNSs, Jk, Lewis, Ag Is y el U.

## XVII. AVANCES EN EL MANEJO DE LA ANEMIA FALCIFORME:

Gracias a la biología molecular en cuanto al conocimiento de la alteración de la Hb S y de la membrana del eritrocito falciforme se están utilizando los siguientes compuestos:

a. El cianato, fosfato piroxidal, el gliceraldehído, la urea y péptidos no covalentes que inhiben la polimerización de la Hb S.(7)

b. La disminución del 2-3 DPG, la hiponatremia, el acetato de desmopresina y el citrato cetiedil modifican el eritrocito falciforme.(7)

c. La gonadotropina coriónica humana, el acetato de medroxiprogesterona, la Azacitidina, Citarabina, la Hidroxiurea, la eritropoyetina recombinante humana modulan la expresión del gen falciforme.(7)

d. Algunas drogas citotóxicas como la Citarabina y el Sulfato de Vinblastina aumentan la síntesis de globulina y modulan los progenitores eritroides.(7)

e. El manejo con Hidroxiurea estimula la producción de la Hb F, siendo el mecanismo incierto, y además disminuye la polimerización de la Hb S.(7)

El manejo con oxígeno es controversial, pero se ha observado que reduce el número de eritrocitos falciformes, ya que ocasiona disminución de la eritropoyesis y de la concentración de Hb, pero no parece influenciar sobre la duración de las crisis vasooclusivas. Zipursky y colaboradores (43) postulan el hecho de que una falla en el tratamiento con oxígeno se debe a que el daño producido por la vasooclusión ocurre antes del inicio del manejo con O<sub>2</sub>, y este es reflejo de isquemia tisular. Se menciona el hecho de que el cese repentino de la oxigenoterapia puede producir un efecto de rebote en el número de

eritrocitos falciformes y que esto precipite la instauración de una crisis vasooclusiva.(43)

En cuanto al manejo del dolor en las crisis vasooclusivas frecuentes, Brookoff y colaboradores proponen el uso de analgésicos opiáceos en falcémicos adultos a bajas dosis por largo tiempo. Postulan que esto disminuye los períodos de hospitalización, no se crea dependencia, se da analgesia continua a bajas dosis de narcóticos, y desarrollan pocos efectos adversos. Este manejo se da a los pacientes con cáncer y dolor en cualquier estadio.(42)

Para la profilaxis de infecciones se recomienda:

1. Administrar la vacuna para la Hepatitis B así: Ya sea vía IM o intradérmica, una primera dosis, la segunda dosis al mes, y la tercera dosis a los seis meses. Revacunar antes de 5 años si se administró intradérmicamente, y si la aplicación fue intramuscular a los 5 años.(1)

2. La infección por H. influenzae tipo b es rara en niños sanos mayores de 5 años, pero si se han reportado en niños con anemia falciforme. Rubin y colaboradores encontraron que en el grupo etáreo de 18-24 meses de falcémicos a los que se le aplicó la vacuna polisacárida para H. influenzae tipo b, la reacción inmunogénica no fue confiable; en el grupo de 2-5 años sólo el 2/3 de los pacientes presentó respuesta inmunogénica. Por lo tanto sugieren que los falcémicos mayores de 5 años deben ser vacunados. Esto se debe a que poseen un periodo prolongado de inmadurez inmunológica por pérdida de las células reticuloendoteliales.(5)

3. La vacuna neumocócica (Pneumovac) se debe aplicar a los niños falcémicos a los 24 meses. A pesar de que se ha visto poca eficacia

después de su aplicación ya que los niños falcémicos tienen una pobre respuesta inmunológica aunado a la falta de inmunogenicidad de la vacuna.

Deben recibir profilaxis antibiótica con Penicilina. (45)

Si va a ser sometido a cirugía y anestesia se debe (2):

- a. Administrar líquidos intravenosos a 3.5 l/m<sup>2</sup>sc/día.
- b. Oxígeno durante la cirugía y en el post operatorio.
- c. Fisioterapia pulmonar.
- d. Heparina subcutánea en caso de que las plaquetas sean mayor de 400,000 o si va a estar sometido a inmovilización mayor de 24 hrs.
- e. Realizar exanguinotransfusión en caso de cirugía de desprendimiento de retina, reemplazo de hombro o cadera, neurocirugía, y en caso de cirugía abdominal o torácica.

El único tratamiento que produce la cura de la anemia falciforme es el trasplante de médula ósea, pero esto conlleva un riesgo de mortalidad de 15% y un riesgo sustancial de morbilidad debido a la enfermedad injerto contra huésped. (41)

### XVIII. OTRAS COMPLICACIONES EN FALCÉMICOS:

A. OCULARES: Los pacientes falcémicos pueden desarrollar infartos retinianos con hemorragia del vítreo y retinitis proliferans.(27)

El glaucoma neovascular se produce por diversas entidades que producen isquemia retiniana, entre ellas la retinopatía falciforme la cual es causa infrecuente de esta. Se han reportado casos en donde coexisten Diabetes mellitus más anemia drepanocítica en pacientes con glaucoma neovascular secundario.

Bergren y Brown(33) reportaron un caso en donde un paciente falcémico de 24 años desarrolló glaucoma neovascular, sin tener otra patología agregada.

La retinopatía proliferativa falcémica es una lesión silenciosa producida por obstrucción de los vasos periféricos finos de la arteria retiniana. En Kingston Jamaica se efectuó un estudio prospectivo de pacientes con retinopatía proliferativa falciforme tratados con fotocoagulación con argon laser y se encontró reducción del déficit de la agudeza visual, en la hemorragia del vítreo, en la progresión de la retinopatía proliferativa, y ausencia de complicaciones posteriores al procedimiento.(34)

B. NASALES: La anemia falciforme puede ser la causa de obstrucción nasal crónica. Drake-Lee describió que la circulación sanguínea a los cornetes tiene una distribución similar a la del pene(35), y por lo tanto puede haber "Priapismo nasal". Se produce un círculo vicioso de flujo sanguíneo lento con estasis, isquemia tisular y hipoxia y la producción de más células falciformes, con el consiguiente desarrollo de obstrucción

nasal. Se debe hacer diagnóstico diferencial con rinitis alérgica y rinitis vasomotora.

El tratamiento consiste en hidratación, corrección de la acidosis, eliminar la infección, oxigenación adecuada, transfusión sanguínea en caso necesario. Los mejores resultados se obtienen con incisión quirúrgica de ambos cornetes inferiores.

C. DENTALES: Presentan infartos del tejido periodontal, y son más propensos a desarrollar caries dentales.(27)

D. MAMARIAS: Pueden desarrollar infartos produciéndose necrosis tisular y fibroadenopatías.(27)

E. ENDOCRINOPATIAS: Ya se han mencionado que pueden desarrollar Diabetes mellitus y hipopituitarismo.(27)

Raramente puede ocurrir infarto a nivel de las suprarrenales y presentar enfermedad de Addison.(27)

Se ha asociado la sobrecarga de hierro secundaria a manejo transfusional crónico a múltiples endocrinopatías. Phillips y colaboradores observaron en tres pacientes falcémicos adultos que desarrollaron hipotiroidismo y posteriormente insuficiencia cardíaca y muerte, posterior a manejo transfusional crónico. En el estudio post mortem se observó fibrosis extensa de la tiroides con extenso depósito de hierro en la célula de los folículos tiroideos.(40)



### XIX. MATERIALES Y METODOS:

En forma retrospectiva, revisamos los expedientes de los pacientes con diagnóstico de Hemoglobinopatía S en el periodo comprendido entre enero de 1976 a diciembre de 1991, del Archivo Clínico del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Se extrajeron los datos de edad, sexo, tipo de hemoglobinopatía, sintomatología, hallazgos al examen físico, complicaciones, procesos infecciosos padecidos, número de transfusiones y tratamiento.

### XX. RESULTADOS:

Encontramos 28 pacientes con diagnóstico de Hemoglobinopatía S, oscilando el rango de edad entre los 2 años y los 19 años con una media de 12.4 años. El 14.3% de los casos (4 pacientes) eran preescolares, el 14.3% de los casos (4 pacientes) eran escolares y el 71.4% eran adolescentes (20 pacientes). (fig 1)

Diecisiete pacientes fueron del sexo masculino (60.7%) y once del sexo femenino (39.3%). (fig 2)

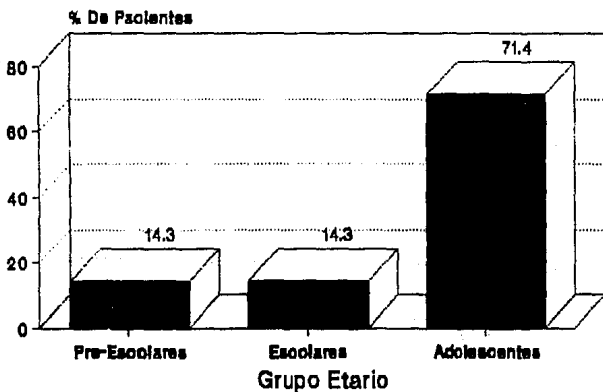
Los síntomas más frecuentes en relación con crisis drepanocíticas fueron:

- a. Dolor en extremidades en 12 casos (42.8%).
- b. Dolor abdominal en 11 casos (39.3%).
- c. Cefalea en 6 casos (21.4%).

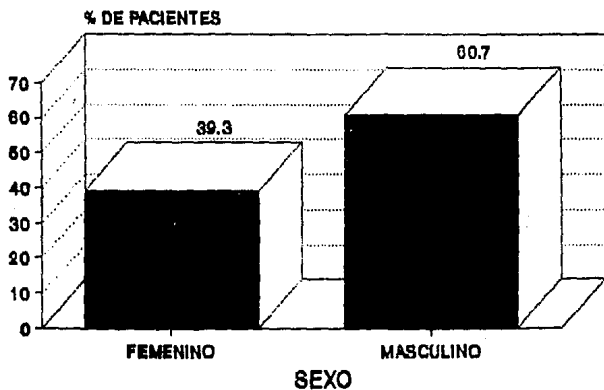
Los hallazgos físicos más frecuentes fueron:

- a. Ictericia en 23 pacientes (82.1%).
- b. Hepatomegalia en 22 pacientes (78.6%).
- c. Esplenomegalia en 15 pacientes (53.6%).
- d. Edema de extremidades en 4 pacientes (14.3%).

**Figura 1**  
**DISTRIBUCION DE PACIENTES**  
**SEGUN GRUPO ETARIO**



**FIGURA 2**  
**DISTRIBUCION DE PACIENTES**  
**SEGUN SEXO**



Las complicaciones encontradas en nuestros pacientes fueron:

a. En sistema nervioso central:

1. Crisis convulsivas en 2 pacientes (7.1%).
2. Neurosis conversiva en un paciente (3.5%).

b. En sistema genitourinario:

1. Enuresis en 3 pacientes (10.7%).
2. Infarto renal en un paciente (3.5%).
3. Priapismo en un paciente (3.5%).

c. En sistema musculoesquelético:

1. Miositis en un paciente (3.5%).
2. Necrosis de la cabeza femoral en un paciente (3.5%).

d. En vías biliares:

1. Colecistitis en un paciente (3.5%).

e. En piel: úlceras en las piernas en 3 pacientes (10.7%).

f. Dentarias: Caries en 3 pacientes (10.7%).

g. Infecciosas:

1. Hepatitis: 7 pacientes (25%),
2. Parasitosis intestinal: 6 pacientes (21.4%),
3. Sinusitis: 6 pacientes (21.4%),
4. Neumonía: 6 pacientes (21.4%).
5. Faringoamigdalitis de repetición: 5 pacientes (17.8%),
6. Varicela intrahospitalaria: 3 pacientes (10.7%).
7. Artritis séptica: 1 paciente (3.5%).
8. Osteomielitis: 1 paciente (3.5%).
9. Tiña capitis: 1 paciente (3.5%).
10. Síndrome diarreico: 1 paciente (3.5%).

11. Infección de vías urinarias: 1 paciente (3.5%).

12. Rubeola: 1 paciente (3.5%).

Doce pacientes (42.8%) presentaron crisis vasooclusivas, siete pacientes (25%) crisis hemolíticas y un paciente (3.5%) presentó crisis de secuestro esplénico. (Figura 3)

Se diagnosticaron las siguientes variantes de hemoglobinopatía S: (Figura 4)

Heterocigotos: AS	3 casos	10.7%
Homocigotos: SS	19 casos	67.8%
S-β talasemia	4 casos	14.3%
Hemoglobinopatía: SC	2 casos	7.2%

En cuanto al tratamiento encontramos que:

a. Las crisis vasooclusivas fueron manejadas con hiperhidratación endovenosa, transfusión de GRE y analgésicos.

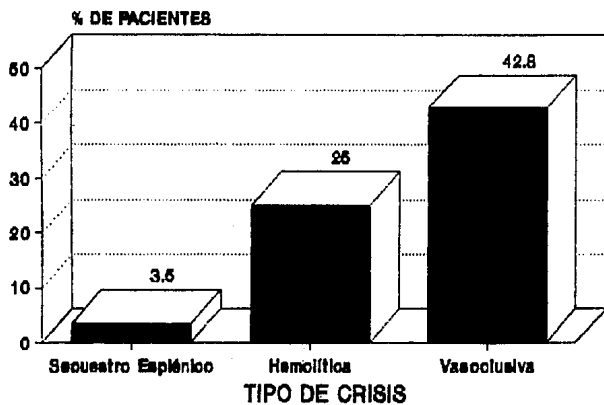
b. La crisis de secuestro esplénico se manejó con hiperhidratación endovenosa y transfusión de GRE.

c. Las crisis hemolíticas se manejaron con transfusiones de GRE.

d. En todos los casos se manejó medidas higienico-dietéticas.

e. Se administraron 93 transfusiones de GRE con un promedio de 3.3 transfusiones por paciente y un rango de 0 a 9.

**FIGURA 3**  
**DISTRIBUCION DE PACIENTES**  
**SEGUN EL TIPO DE CRISIS DREPANOCITICA**



**FIGURA 4**  
**DISTRIBUCION DE PACIENTES**  
**SEGUN TIPO DE HEMOGLOBINOPATIA**

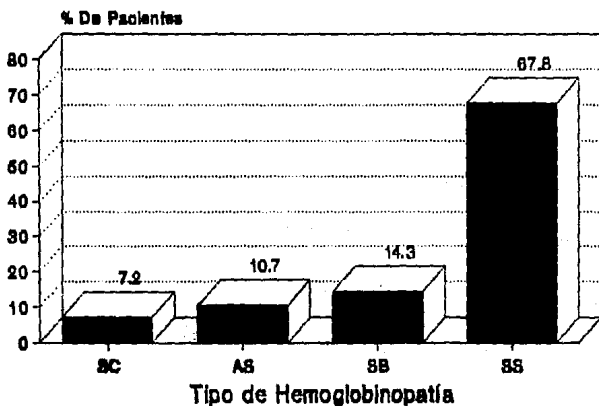


Tabla 1: Pacientes con hemoglobinopatía S según edad, sexo, manifestaciones clínicas, tipo de crisis, complicaciones y número de transfusiones recibidas.

No.	edad/sexo	Hb	Clínica	Complicaciones	Crisis	Transfusiones
1.	2/M	AS	I,H,E	ninguna	—	6
2.	4/F	SS	H,E	PI,S	—	1
3.	4/M	SS	H,E,I	ninguna	SE,V	5
4.	4/M	SS	I,EE,,E	ninguna	—	2
5.	7/M	SS	H,E,I	N	—	0
6.	8/F	SS	DE, I,H	PI	V	1
7.	9/M	SS	E,DE,DA,C,I,H	CC,EN	HE	8
8.	9/M	AS	H,E	PI,S	—	1
9.	11/M	SS	DE,H,E	M,N,S,R	V	5
10.	11/M	SS	H,I,EE	ninguna	—	3
11.	13/M	SC	DA,C,H,E,I	IVU,GPEI	HE	2
12.	13/F	SS	H,E,I	CA	—	2
13.	13/F	Sbtal	DA,I,H	EN,N,S,TC,FR,HP	HE,V	5
14.	13/F	SS	EE,H	ninguna	—	0
15.	13/F	SS	DA,DE,I,E	NCF,PI,VI,ASP	—	2
16.	14/F	Sbtal	DA,I,H	S,FR	V	2
17.	14/M	SS	DE,I,H,E	U,N,HP	—	4
18.	15/F	Sbtal	DA,I,H,E	ninguna	—	0
19.	15/M	AS	DE,DA,I,H,E,EE	N,FR	HE,V	4
20.	16/M	SS	C,I,H,E	ninguna	HE	3
21.	16/M	SC	DE,DA,C	ninguna	V	1
22.	16/M	SS	DE,I,H,E	IR,CO,HP,VI	V	3
23.	17/M	SS	DE,DA,I,H	U,CA,NC,S,VI,PI	V,HE	9
24.	17/M	SS	DA,I,H	CC,PI,HP,N	HE,V	7
25.	18/F	SS	DE,C,I,H	FR,EL,O,HP	—	8
26.	18/F	SS	I	U,CA,HP,FR	—	7
27.	18/F	Sbtal	DE,I	ninguna	V	1
28.	19/M	SS	DE,DA,C,I,H	P,EN,HP	V	1

H: Hepatomegalia, E: Esplenomegalia, I: Ictericia, EE: edema de extremidades, DA: dolor abdominal, DE, dolor en extremidades, C: cefalea, CA: caries dentales, U: úlceras en la piernas, CC: crisis convulsivas, EN: enuresis, P: priapismo, M: miositis, IR: infarto renal, NC: neurosis conversiva, CO: colecistitis, NCF: necrosis de cabeza femoral, S: sinusitis, HP: hepatitis, FR: faringoamigdalitis de repetición, VI: varicela intrahospitalaria, TC: tiña capitis, IVU: infección de vías urinarias, GEPI: gastroenteritis, R: rubeola, EL: erisipela, O: osteomielitis, ASP: artritis séptica; Crisis: HE: hemolítica, V: vasooclusiva, SE: secuestro esplénico.



## XXI. CONCLUSIONES:

En la anemia falciforme hay un defecto estructural en la molécula de hemoglobina que ocasiona alteración de la forma del eritrocito y formación de tactoides que produce estasis a nivel de la microcirculación, isquemia, y necrosis. Esto tiene implicaciones multisistémicas, verbigracia, a nivel de SNC, cardiovascular, pulmonar, gastrointestinal, reproductor, endocrino, musculoesquelético, inmunológico, entre otros. Es una patología crónica, de transmisión autosómica recesiva y por ende se puede prevenir con consejo genético. El gen falciforme se expresa en diferente intensidad, algunos presentan poca sintomatología y complicaciones y en otros se produce la muerte a corta edad.

El mayor número de complicaciones se presentan en pacientes homocigotos, siendo los portadores del rasgo falcémico generalmente asintomáticos excepto cuando son sometidos a stress como lo es la sepsis, o a bajas concentraciones de oxígeno.

Las condiciones del medio ambiente juegan un papel determinante en la morbilidad de los falcémicos ya que las bajas concentraciones de oxígeno y temperatura facilitan la deformación en hoz de los eritrocitos, y el desarrollo de síntomas.

Se cuenta con manejo a base de hipertransfusiones, sustancias que aumentan la Hb F, que modifican la membrana del eritrocito, el trasplante de médula ósea, entre otros, que mejoran la calidad de vida de los falcémicos, y que por el momento no se cuenta con estos recursos en nuestro medio.

El manejo de los falcémicos debe ser multidisciplinario. Se debe capacitar y concientizar al personal médico y paramédico sobre las

implicaciones clínicas, complicaciones y tratamiento, con el fin de disminuir la morbilidad y las secuelas en estos pacientes.

## XXII. BIBLIOGRAFIA:

1. Mok Q, Undehill G, Wonke B, Aldouri MKelsey M, Jefferies D. Intradermal hepatitis B vaccine in thalassaemia and sickle disease. Arch Dis Child 1989; 77: 1334-41.
2. Brozovic M, Davies S. Management of sickle cell disease. Postgrad Med J 1987; 63: 605-09.
3. Pearson HA. Sickle cell diseases: Diagnosis and management in infancy and childhood. Pediatr Rev 1987; 9: 121-130.
4. Leikin SL, Gallagher D, Kinney TR y col. Mortality in children and adolescents with sickle cell disease. Pediatrics 1989; 84: 500-508.
5. Rubin LG, Voulalas D, Camody L. Immunization of children with sickle cell disease with Haemophilus influenzae type b polisaccharide vaccine. Pediatrics 1989; 84: 509-513.
6. Rao S, Royal JE, Conrad HA, Harris V, Ahuja J. Duodenal ulcer in sickle cell anemia. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1990; 10: 117-120.
7. Rodgers GP. Recent approaches to the treatment of sickle cell anemia. JAMA 1991; 265: 2097-2101.
8. Yohannan MD, Arif M, Ramia S. Aetiology of icteric hepatitis and fulminant hepatic failure in children and the possible predisposition to hepatic failure by sickle cell disease. Acta Paediatr Scand 1990; 79: 201-205.
9. Readett DRJ, Morris J, Serjeant GR. Determinants of nocturnal enuresis in homozygous sickle cell disease. Arch Dis Child 1990; 65: 615-618.

10. Readett DRJ, Morris J, Serjeant GR. Nocturnal enuresis in sickle cell haemoglobinopathies. Arch Dis Child 1990; 65: 290-3.
11. Emond AN, Collis R, Darvill D, Higgs DR, Maude GH, Serjeant GR. Acute splenic sequestration in homozygous sickle cell disease: natural history and management. J Pediatr 1985; 107: 201-06.
12. Kinney TR, Ware RE, Schultz WI, Filston HC. Long-term management of splenic sequestration in children with sickle cell disease. J Pediatr 1990; 117: 194-199.
13. Buchanan GR, Bowman WP, Smith SJ. Recurrent cerebral ischemia during hypertransfusion therapy in sickle cell anemia. J Pediatr 1983; 103: 921-923.
14. Mackie LH, Houchmuth RM. The influence of oxygen tension, temperature, and hemoglobin concentration on the rheologic properties of sickle erythrocytes. Blood 1990; 76: 1256-1261.
15. Hamre MR, Harmon EP, Kirkpatrick DV, Stern MJ, Humbert JR. Priapism as a complication of sickle cell disease. J Urol 1991; 145: 1-5.
16. Frost ML, Treadwell P. Treatment of sickle cell leg ulcers with Pentoxifylline. Int J Dermatol 1990; 29: 375-376.
17. Koshy M, Entsuah R, Koranda A y col. Leg ulcers in patients with sickle cell disease. Blood 1989; 74: 1403-1408.
18. Cacciola E, Giustolisi R, Musso R, Longo A, Cacciola E. Antithrombin III concentrate for treatment of chronic leg ulcers in sickle cell-beta thalassemia: a pilot study. Ann Intern Med 1989; 111: 534-536.
19. Baumgartner F, Klein S. The presentation and management of the acute abdomen in the patient with sickle cell anemia. Am Surg 1989; 55: 660-664.

20. Lester LA, Sodt PC, Hutcheon N, Arcilla R. Cardiac abnormalities in children with sickle cell anemia. Chest 1990; 98: 1169-1174.
21. Lester LA, Sodt PC, Hutcheon N, Arcilla RA. Cardiovascular effects of hypertransfusion therapy in children with sickle cell anemia. Pediatr Cardiol 1990; 11: 131-137.
22. Cohen AR, Buchanan GR, Martin M, Ohene Frempong K. Increased blood requirements during long term transfusion therapy for sickle cell disease. J Pediatr 1991; 118: 405-409.
23. Resar LMS, Oski FA. Cold water exposure and vaso-occlusive crises in sickle cell anemia. L Pediatr 1991; 118: 407-409.
24. Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ y col. Pain in sickle cell disease. N Engl J Med 1991; 325: 11-15.
25. Hammond TG, Mosesson W. Fatal small bowel necrosis and pulmonary hypertension in sickle cell disease. Arch Intern Med 1989; 149: 447-448.
26. Wang WC, Kovnar EH, Tonkin IL y col. High risk of recurrent stroke after discontinuance of five to twelve years of transfusion therapy in patients with sickle cell disease. J Pediatr 1991; 118: 377-382.
27. Pavlakis SG, Prohovnik I, Picinelli S, DeVivo DC. Neurologic complications of sickle cell disease. Adv Pediatr 1989; 36: 247-276.
28. Allon M. Renal abnormalities in sickle cell disease. Arch Intern Med 1990; 150: 501-504.
29. Rucknagel DL, Kalinyak KA, Gelfand MJ. Rib infarcts and acute chest syndrome in sickle cell diseases. Lancet 1991; 337: 831-833.
30. Wall MA, Platt OS, Strieder DJ. Lung function in children with

sickle cell anemia. Am Rev Respir Dis 1979; 120: 210-214.

31. Saad STO, Arruda VR, Junqueira OO, Schelini FA, Coelho OB. Acute myocardial infarction in sickle cell anaemia associated with severe hypoxia. Postgrad Med J 1990; 66: 1068-1070.

32. Gaffney JW, Bierman FZ, Donnelly CM, Sutton M, Picinelli S, Gersony WM. Cardiovascular adaptations to transfusion chelation therapy of homozygote sickle cell anemia. Am J Cardiol 1988; 62: 121-125.

33. Bergren RL, Brown GC. Neovascular glaucoma secondary to sickle cell retinopathy. Am J Ophthalmol 1992; 113: 718-719.

34. Farber MD, Jampol LM, Fox P y col. A randomized clinical trial of scatter photocoagulation of proliferative sickle cell retinopathy. Arch Ophthalmol 1991; 109: 363.

35. Ajulo SO. "Priapism" of the turbinates: a cause of nasal obstruction in sickle cell anaemia. J Laryngol Otol 1991; 105: 851-852.

36. Valeriano- Marcet J, Dubin Kerr L. Myonecrosis and miofibrosis as complications of sickle cell anemia. Ann Intern Med 1991; 115: 99-101.

37. Milner PF, Kraus AP, Sebes JI y col. Sickle cell disease as a cause of osteonecrosis of the femoral head. N Engl J Med 1991; 325: 1476-1481.

38. Cummins D, Webb G, Shah N, Davies SC. Delayed haemolytic transfusion reactions in patients with sickle cell disease. Postgrad Med J 1991; 67: 689-691.

39. Cohen AR, Martin MB, Silber JH y col. A modified transfusion program for prevention of stroke in sickle cell disease. Blood 1992; 79: 1657-1661.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

40. Phillips G, Becker B, Keller VA. Hypothyroidism in adults with sickle cell anemia. Am J Med 1992; 92: 567-570.
41. Kodish E, Lantos J, Stocking C, Singer PA, Sielgler M, Johnson L. Bone marrow transplantation for sickle cell disease. N Engl J Med 1991; 325: 1349-1353.
42. Brookoff D, Polcmano R. Treating sickle cell pain like cancer pain. Ann Intern Med 1992; 116: 364-368.
43. Zipursky A, Robieux IC, Brown EJ y col. Oxygen therapy in sickle cell disease. Am J Pediatr Hematol Oncol 1992; 14: 222-228.
44. Marino K, McDonald E. Rheumatoid arthritis in a patient with sickle cell disease. J Rheumatol 1990; 17: 970-972.
45. Wong W-Y, Overturf GD, Powars DR. Infection caused by Streptococcus pneumoniae in children with sickle cell disease: epidemiology, immunologic mechanisms, prophylaxis and vaccination. Clin Infect Dis 1992; 14: 1124-1136.
46. Ludmerer KM, Kissane JM. Sudden death in a young woman with sickle cell anemia. Am J Med 1992; 92: 556-560.
47. Mankad VN, Powell Williams J, Harpen MD y col. Magnetic resonance imaging of bone marrow in sickle cell disease: clinical, hematologic and pathologic correlations. Blood 1990; 75: 274-283.
48. Swiff AV, Cohen MJ, Hynd GW y col. Neuropsychologic impairment in children with sickle cell anemia. Pediatrics 1989; 84: 1077-1085.
49. Noguchi CT, Rodgers GP, Serjeant G, Shechter AN. Levels of fetal hemoglobin necessary for treatment of sickle cell disease. N Engl J Med 1988; 318: 96-99.