



Puntos clave

La enfermedad de células falciformes (ECF) es multisistémica. El pediatra debe conocerla para prevenir y reconocer las complicaciones agudas que pueden ser mortales.

Los pacientes con ECF tienen una asplenia funcional y un riesgo alto de sepsis por neumococo. La profilaxis con penicilina oral y vacunación, así como el tratamiento empírico frente a este germen en los episodios febriles, reducen la mortalidad infantil por ECF.

El secuestro esplénico puede ocasionar un shock hipovolémico y ser mortal en menos de una hora si no se transfunde urgentemente.

El papel del pediatra es esencial en la prevención de nuevos casos y en el diagnóstico precoz mediante estudio familiar y consejo genético.

Para prevenir crisis vasooclusivas los pacientes deben estar bien hidratados, evitar el frío y el calor, y hacer ejercicio moderado.

Se debe evitar una hemoglobina superior a 10 g/dl postransfusión para evitar un aumento en la viscosidad sanguínea y del riesgo de vasooclusión.

Enfermedad de células falciformes: papel del pediatra

SUSANA RIVES SOLÀ

Servicio de Hematología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona. España
srives@hsjdbcn.org

Introducción

La enfermedad de células falciformes (ECF) o drepanocitosis es una enfermedad multisistémica que cursa con complicaciones agudas y lesiones crónicas en diversos órganos. Es una de las enfermedades monogénicas más frecuentes en el mundo y se debe a una mutación en el gen beta de la hemoglobina. Afecta predominantemente, pero no de forma exclusiva, a individuos de origen africano¹. Debido a la inmigración, el número de casos en España ha aumentado mucho en los últimos años². En la actualidad, es imprescindible que el pediatra conozca la ECF para reducir la morbimortalidad infantil. Será el pediatra quien, con frecuencia, diagnostique a estos niños, dé un consejo genético, inicie la profilaxis infecciosa y derive a un centro hospitalario ante la sospecha de alguna complicación aguda, que puede ser muy grave. Esta revisión trata de la fisiopatología de esta enfermedad, su diagnóstico, sus manifestaciones clínicas y tratamiento, con especial énfasis en el papel del pediatra generalista.

Fisiopatología

La drepanocitosis es la primera enfermedad en la que se conoció su base molecular³. Se debe a una mutación en el gen de la cadena beta de la hemoglobina que produce la sustitución de un aminoácido (glutamina por valina) en dicha cadena. Este cambio altera las propiedades físico-químicas de esta molécula, denominada hemoglobina S (HbS), de manera que cuando está desoxigenada forma polímeros intracelulares y el hematíe adopta forma alargada o de hoz (*sickle* en inglés)⁴. Los hematíes falciformes o drepanocitos son rígidos y pierden la elasticidad necesaria para que la circulación sanguínea sea fluida. Estos hematíes se destruyen con facilidad, por lo

que una de las manifestaciones clínicas es la anemia hemolítica. Además, los hematíes falciformes tienden a formar agregados en las vénulas poscapilares que obstruyen la circulación (vasooclusión) e interactúan con el endotelio, leucocitos y plaquetas, produciendo isquemia y lesiones crónicas en diversos órganos. La hemólisis tiene un papel central en algunas de las complicaciones de esta enfermedad, como son la hipertensión pulmonar, las úlceras maleolares y el priapismo⁵. La hemólisis intravascular da lugar a la liberación de hemoglobina libre y a arginasa con lo que disminuye la disponibilidad de óxido nítrico (NO). La disminución de NO inhibe la vasodilatación y estimula la activación y proliferación del endotelio.

En algunos pacientes predominan las complicaciones derivadas de la hemólisis; suelen ser aquellos con mayor anemia basal y más datos de hemólisis (reticulocitosis más alta, lactatodeshidrogenasa más elevada). En otros pacientes predominan las complicaciones por vasooclusión, como son las crisis de dolor y el síndrome torácico agudo. Estos últimos suelen tener hematocritos más altos.

Herencia y variantes

La ECF se transmite de forma autosómica recesiva. Los individuos heterocigotos (AS) son portadores asintomáticos. La enfermedad tiene lugar cuando se hereda de forma homocigota el gen S de ambos progenitores (SS) o bien de forma doble heterocigota, junto con otra hemoglobinopatía como HbC (SC), D (SD) y otras. Si se hereda de un progenitor el gen S y de otro un gen de betatalasemia, el individuo tendrá una drepanocitosis doble heterocigota beta-S ($S\beta^0$ o $S\beta^+$). Las mutaciones del gen beta pueden acarrear la incapacidad absoluta de producir una cadena beta normal (β^0) o resultar en una reducción de su produc-

Lectura rápida

La enfermedad de células falciformes (ECF) es una hemoglobinopatía de herencia autosómica recesiva. Los individuos heterocigotos son portadores sanos (AS) y los homocigotos (SS) o doble heterocigotos (SC, S-betatalasemia) presentan la enfermedad. En España, ha aumentado mucho su incidencia debido a la inmigración, pues la ECF afecta principalmente a individuos procedentes de África, Arabia Saudí, Grecia, India y América.

Fisiopatología

Se debe a una mutación en el gen beta de la hemoglobina que altera las propiedades físico-químicas de la molécula, denominada hemoglobina S, de modo que cuando está desoxigenada forma polímeros intracelulares y el hematíe adopta forma alargada o de hoz. Los hematíes falciformes son rígidos y pierden la elasticidad necesaria para que la circulación sanguínea sea fluida. Se destruyen con facilidad y, además, forman agregados en las vénulas poscapilares (vasooclusión) que obstruyen la circulación produciendo isquemia.

ción (β^+). Tanto en la forma homocigota como en la doble heterocigota, la consecuencia es un predominio de HbS en lugar de HbA⁶. En general, las formas SC y la S β^+ suelen ser más leves que las SS y S β^0 (véase la tabla 1).

Epidemiología

El estado de portador de la anemia falciforme (heterocigoto o AS) se ha asociado a protección frente a la malaria y la prevalencia de esta enfermedad coincide geográficamente con las áreas donde históricamente la incidencia de malaria ha sido más alta^{7,8}. La prevalencia más alta de la mutación se halla en el África subsahariana, pero también afecta al Magreb, Grecia, Arabia Saudí e India⁹. Debido los movimientos migratorios, su prevalencia es alta en América (afroamericanos) y, más recientemente, en algunos países de Europa¹⁰.

Diagnóstico

El diagnóstico se sospecha por morfología eritrocitaria (presencia de hematíes falciformes, véase la figura 1) y se confirma por es-

tudio de hemoglobinas (electroforesis o cromatografía HPLC). Debido a la sustitución de un aminoácido, la HbS tiene una carga y un peso molecular diferentes de la HbA y ello hace que tenga una movilidad distinta y aparezca una banda anómala en la electroforesis o un pico de distinta movilidad por HPLC. En los casos de individuos heterocigotos (AS) mayores de un año, se observa un pico o banda de HbS alrededor del 30%, siempre inferior al 50%, mientras que en los individuos homocigotos SS o en los S β , la HbS será la mayoritaria. En los individuos doble heterocigotos SC, la HbS y la HbC constituirán alrededor del 50% cada una. Estas proporciones varían en los primeros meses de vida, en los que predomina la HbF y el porcentaje de HbS será menor (véase la tabla 1).

El diagnóstico también puede confirmarse por técnicas moleculares, en las que se detecta el cambio de un nucleótido por otro. El diagnóstico molecular se utiliza para el diagnóstico prenatal.

La ECF debe sospecharse ante todo paciente que presente alguna complicación característica de la enfermedad (anemia hemolítica, dolor óseo o esplenomegalia, entre otras) y sea de grupo étnico de riesgo o proceda de

Tabla 1. Síndromes drepanocíticos: características clínicas y analíticas

Síndromes drepanocíticos	Estudio de Hb en < 2 meses ^a	Estudio de Hb en > 1 año ^a	Hemograma y datos de hemólisis (> 1 año)	VCM	Fenotipo habitual ^b en un progenitor	Fenotipo habitual ^b en el otro progenitor	Gravedad
SS	FS	SF	Anemia hemolítica	Normal o aumentado	AS	AS	++++
SC	FSC	SCF	Anemia hemolítica leve o hemólisis compensada	Normal o disminuido	AS	AC	+++
S β^0	FS	SF	Anemia hemolítica	Disminuido	AS	Betatalasemia <i>minor</i> (VCM disminuido y HbA ₂ > 3,5%)	++++
S β^+	FSA	SFA	Anemia hemolítica leve o hemólisis compensada	Normal o disminuido	AS	Betatalasemia <i>minor</i> (VCM disminuido y HbA ₂ > 3,5%)	++
Rasgo o portador AS	FAS	AS	No anemia ni hemólisis	Normal	AS	AA o AS	-

Hb: hemoglobina; VCM: volumen corpuscular medio.

^aHemoglobinas detectadas en el estudio de hemoglobinas (por HPLC o por electroforesis), ordenadas de mayor a menor proporción. Por ejemplo, FS: se detecta HbF y HbS (HbF > HbS); FSA: (HbF > HbS > HbA); FAS (HbF > HbA > HbS); SCF (HbS > HbC > HbF).

^bSe describe el fenotipo más habitual pero pueden darse otras combinaciones. Por ejemplo, para heredar SS, un progenitor puede ser SS y el otro AS o un progenitor SC y el otro AS y otras posibles combinaciones en que se herede un gen β^S de cada progenitor.

alguna zona geográfica de alta prevalencia. En España, debido a la inmigración, la mayoría de los casos son en individuos de raza negra de origen subsahariano pero también se observa en personas de origen familiar de Magreb y de Latinoamérica².

Manifestaciones clínicas

La ECF tiene un fenotipo muy variable. Hay pacientes que presentan pocas complicaciones y otros que precisan varios ingresos al año y padecen una enfermedad grave^{11,12}. Las principales manifestaciones clínicas se deben, por un lado, a la hemólisis y, por otro, a los fenómenos vasooclusivos. Estos pacientes presentan complicaciones agudas y otras crónicas por la vasculopatía progresiva que afecta a distintos órganos.

Complicaciones agudas y su tratamiento

Infecciones

Una de las principales complicaciones de la drepanocitosis en la edad pediátrica, principalmente en los primeros años de vida, es la sepsis neumocócica. Debido a fenómenos vasooclusivos se producen infartos esplénicos que, ya en los primeros meses de vida, producen una pérdida de función esplénica¹³. Este hipoesplenismo funcional resulta en una susceptibilidad aumentada a presentar infecciones graves por gérmenes encapsulados, como el neumococo, *Haemophilus influenzae* y meningococo. Por ello, estos pacientes, en caso de fiebre, deben recibir tratamiento con ceftriaxona, cefotaxima u otro antibiótico que cubra estos gérmenes. Se debe considerar la posibilidad de sepsis neumocócica ante todo paciente con esta enfermedad y fiebre¹⁰. En los niños menores de un año con fiebre se recomienda ingreso.

Otra infección que presentan estos enfermos con mayor frecuencia es la osteomielitis. El principal agente causante es la *Salmonella*, seguido en frecuencia por el *S. aureus*. El diagnóstico diferencial entre osteomielitis y crisis vasooclusiva ósea a menudo es difícil. Ambos pueden cursar con fiebre, dolor e inflamación local. La gammagrafía ósea no permite distinguir una entidad de otra. La osteomielitis puede sospecharse en los casos de fiebre alta y leucocitosis importante con desviación a la izquierda, y confirmarse por aislarse en culti-

vo obtenido por punción o biopsia ósea o en hemocultivo. La resonancia magnética puede ser de ayuda en algunos casos. Se debe tener en cuenta que el infarto óseo por crisis vasooclusiva es mucho más frecuente que la osteomielitis y, en los casos que curse con fiebre, se puede iniciar tratamiento para la crisis vasooclusiva y valorar la posibilidad de osteomielitis si la evolución de la misma es tórpida o si se confirma por datos analíticos o microbiológicos¹⁴.

Crisis vasooclusivas o de dolor

El dolor es uno de los síntomas principales de la ECF y suele deberse a crisis vasooclusivas óseas. La intensidad y la frecuencia de las crisis de dolor óseo son muy variables entre pacientes. En los casos graves, se manifiestan en forma de dolor intenso y pueden asociarse calor, edema, impotencia funcional y fiebre. A menudo, es necesario tratamiento con morfina. En los niños menores de 2 años estas crisis afectan a los huesos de las manos y los pies (dactilitis o síndrome de mano-pie). En los niños de mayor edad, las crisis dolorosas son más frecuentes y suelen afectar a la columna vertebral, la pelvis y los huesos largos. Estos pacientes pueden también tener crisis de dolor abdominal pero este diagnóstico debe ser uno de exclusión, tras haberse descartado otras causas de dolor abdominal agudo^{12,14}.

Anemia aguda

La hemólisis crónica da lugar a una anemia crónica que puede variar entre pacientes, con hemoglobinas basales entre 6 y 11 g/dl. Los pacientes pueden presentar agudización de su anemia basal. Las principales causas de anemia aguda en estos niños son el sequestró esplénico, las crisis aplásicas y la hiperhemólisis en el contexto de una infección o de una crisis vasooclusiva^{12,15,16}.

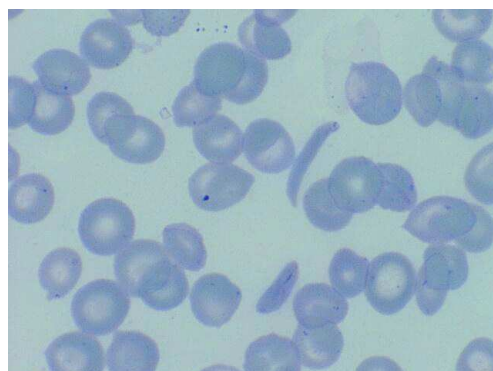


Figura 1. Drepanocitos o hematíes falciformes. Microfotografía (microscopía óptica $\times 100$) de una extensión de sangre periférica en la que se pueden observar los hematíes alargados o falciformes, característicos de esta enfermedad.

Lectura rápida

El diagnóstico se puede realizar por morfología eritrocitaria y confirmar por estudio de hemoglobinas. El estudio molecular es útil en el diagnóstico prenatal. Se puede realizar un diagnóstico precoz mediante cribado de sangre de talón en el neonato que permite instaurar medidas preventivas de la sepsis neumocócica, educación sanitaria y consejo genético.



Lectura rápida

El fenotipo de los niños con ECF es muy variable, algunos presentan pocas complicaciones y otros precisan varios ingresos al año. Las principales manifestaciones clínicas se deben a los fenómenos vasooclusivos, a la hemólisis y al hipoesplenismo funcional. Estos pacientes presentan complicaciones agudas y otras crónicas por la vasculopatía progresiva que afecta a distintos órganos.

Hipoesplenismo funcional: se debe a fenómenos vasooclusivos en el bazo y los predispone a sepsis por neumococo. Para disminuir la mortalidad infantil en estos pacientes es importante la vacunación precoz frente a neumococo y la profilaxis con penicilina.

Anemia hemolítica: estos niños presentan una anemia crónica variable (hemoglobina basal entre 6 y 11 g/dl). Pueden presentar crisis aplásicas agudas y graves por infección por parvovirus B19 que precisan transfusión urgente.

Secuestro esplénico: se debe al atrapamiento de drepanocitos en la circulación esplénica que provoca un secuestro sanguíneo en el bazo. Da lugar a un aumento del tamaño del bazo, anemia brusca y, con frecuencia, descenso de la cifra de plaquetas. En las formas graves puede ocasionar *shock* hipovolémico y ser mortal en menos de una hora, si no se transfunde urgentemente. Es muy importante enseñar a los padres a palpar el bazo y a reconocer los síntomas (astenia marcada, palidez, aumento del tamaño del bazo) para que puedan acudir urgentemente a un hospital en caso de sospecha de esta complicación.

Crisis aplásica: en los niños con ECF, puede tener lugar una eritroblastopenia transitoria, generalmente debida a infección por parvovirus B19. Debido a que estos pacientes requieren de una eritropoyesis aumentada para compensar su hemólisis crónica, se produce una anemia aguda grave reticulocitopénica que suele precisar transfusión¹⁰.

Síndrome torácico agudo

El síndrome torácico agudo (STA) es una de las complicaciones más frecuentes de la ECF y uno de los principales motivos de ingreso hospitalario. En ocasiones, se presenta tras una crisis de dolor óseo. Se define por la presencia de clínica respiratoria (tos, dolor torácico y/o dificultad respiratoria) junto con aparición de un infiltrado nuevo en la radiografía de tórax. Puede deberse a infección (neumonía), vasooclusión de la circulación pulmonar y a embolia grasa. A menudo, una se complica con otra y clínicamente es difícil distinguirlas, por lo que se engloba con la denominación de STA. La gravedad de esta complicación es variable pero puede ser mortal y más de un 10% de los casos requieren ventilación mecánica¹⁷. El tratamiento consiste en antibióticos que cubran neumococo y *Mycoplasma pneumoniae*, broncodilatadores y oxígeno. La transfusión sanguínea está indicada en los casos en que haya un descenso importante de la cifra de hemoglobina o cuando el paciente presente un empeoramiento clínico. Los casos más graves pueden requerir ventilación mecánica y exanguinotransfusión.

Accidente cerebrovascular

El accidente cerebrovascular (ACV) es una de las complicaciones más temibles de la ECF, que tiene lugar hasta en un 10% de los niños y un pico de incidencia entre 2 y 6 años. En la infancia suele ser isquémico aunque puede ser hemorrágico. El tratamiento consiste en exanguinotransfusión urgente con el objetivo de alcanzar una hemoglobina S inferior al 30%. Más de la mitad de los niños presentarán un segundo ACV, pero este riesgo puede

disminuir a menos de un 10% si se someten a transfusión crónica, cada 3-6 semanas. La profilaxis primaria, también mediante transfusión crónica, se indica en aquellos pacientes en los que por ecografía Doppler se demuestra un flujo cerebral de la arteria cerebral media muy aumentado, ya que presentan un riesgo elevado de presentar un ACV^{18,19}.

Priapismo

El priapismo es otra complicación vasooclusiva de la ECF. Puede ser de corta duración y recurrente. En ocasiones, puede durar más de 2 h y debe tratarse urgentemente para evitar secuelas graves, como la impotencia eréctil. Si no cede con la micción, la hidratación y la analgesia, está indicado aspirar sangre de los cuerpos cavernosos e inyectar un vasoconstrictor local. Para prevenir nuevos episodios se ha descrito la utilización de agonistas adrenérgicos como la seudofedrina²⁰.

Complicaciones crónicas

Debido a la vasculopatía progresiva en distintos órganos, estos pacientes presentan complicaciones crónicas que ya pueden empezar en la edad pediátrica. Entre ellas destacan por su frecuencia y gravedad las complicaciones renales (microalbuminuria, enuresis, incapacidad de concentrar la orina e insuficiencia renal)²¹, la hipertensión pulmonar, en especial en aquellos pacientes con mayor hemólisis^{22,23}, la osteonecrosis avascular, el deterioro cognitivo por infartos «silentes»^{24,25} y las alteraciones oculares (desprendimiento de retina, glaucoma postraumático)²⁶. Todo ello requiere de un seguimiento en una unidad especializada en estos pacientes, multidisciplinar, con especialistas pediátricos que conozcan esta enfermedad.

Manejo general

Prevención de las infecciones

Una de las medidas que han demostrado reducir de forma significativa la mortalidad infantil en estos pacientes ha sido la profilaxis de la infección neumocócica²⁷. Se debe iniciar a los 2 meses de edad o en cuanto se conozca el diagnóstico de ECF y consiste en la administración de penicilina por vía oral diaria (al menos hasta los 5 años de vida) y la vacunación precoz frente a neumococo. La vacuna conjugada puede iniciarse ya a los 2 meses de edad y la vacuna polisacárida (23-valente) a partir de los 2 años (véase la tabla 2).



Seguimiento recomendado

El seguimiento de estos pacientes por parte de unidades especializadas en ECF ha mejorado significativamente su pronóstico^{28,29}. Es muy importante un abordaje multidisciplinar y coordinado para el correcto manejo de estos niños. El pediatra de atención primaria desempeña un papel central en su seguimiento. Con frecuencia, será a quien se

dirigirán ante una primera complicación de su enfermedad todavía no diagnosticada y quien realizará la derivación a un servicio de urgencias en las complicaciones agudas que lo requieran. También es muy importante que vacune e inicie la profilaxis antibiótica en cuanto tenga el diagnóstico. Podrá colaborar con el especialista en pediatría hematológica en la realización de los controles clínicos y las

Tabla 2. Seguimiento recomendado en los niños con ECF^a

Revisiones por parte del pediatra de asistencia primaria	
Educación sanitaria	Consejo genético en la primera visita Revisar profilaxis penicilina y vacunaciones Normas de prevención de crisis vasooclusivas Síntomas de alarma para acudir a un servicio de urgencias. Enseñar a palpar el bazo
Profilaxis frente a neumococo	Penicilina oral desde 2 meses hasta 5 años Vacunas conjugada desde los 2 meses y polisacárida (23-valente) a los 2 años más los recuerdos
Exploración física	En cada visita, en el primer año cada mes, después al menos 2 veces al año
Nutrición, crecimiento y desarrollo	En cada visita
Saturación oxígeno basal y presión arterial	Anual
Análisis (hemograma y bioquímica)	Cada 3-12 meses según edad, gravedad y tratamiento administrado
Evaluación rendimiento escolar	Anual desde los 3 años. Test psicométricos en caso de alteración
Remitir a unidad especializada en ECF	Al diagnóstico y seguimiento conjunto con el hematólogo pediátrico
Evaluaciones en la unidad de ECF	Comprobación de que la asistencia por el pediatra de primaria se ha llevado a cabo
Registro de complicaciones, ingresos y transfusiones	Indicación de tratamientos específicos si procede (hidroxiurea, trasplante, transfusión crónica)
Evaluación de complicaciones crónicas	
Ecografía Doppler cerebral	Anual desde los 2 hasta los 15 años
Ecografía abdominal	Cada 2-5 años desde los 3 años
Ecocardiograma con Doppler y medición de la velocidad jet tricúspide, y ECG	Cada 2-5 años desde los 6 años
Evaluación oftalmológica (con fondo de ojo)	Anual o bianual desde los 8 años (desde 6 años si SC)
Funcionalismo respiratorio	Cada 2-5 años desde los 3 años
Evaluación renal	Anual desde los 5-8 años: proteinuria, microalbuminuria, función renal
Evaluación psicológica	Anual o bianual desde los 8 años

ECF: enfermedad de células falciformes.

^aEstas recomendaciones pueden variar según los síntomas que presente el paciente.

Lectura rápida

Complicaciones vasooclusivas agudas:

Crisis de dolor óseo: son la principal causa de ingreso y se deben a infarto óseo. En los niños menores de 2 años afecta a huesos de manos y pies (dactilitis) y en los más mayores a otros huesos. A menudo, precisan ingreso y tratamiento con morfina.

Secuestro esplénico: es una de las complicaciones en los primeros años de vida. Cursa con anemia brusca por secuestro de sangre en el bazo y puede ser mortal. Requiere transfusión urgente.

Síndrome torácico agudo (STA), definido como la aparición de un infiltrado radiológico junto con síntomas respiratorios. Puede deberse a vasooclusión de la circulación pulmonar, neumonía o embolia grasa. En niños es más frecuente la causa infecciosa, principalmente por neumococo y *Mycoplasma*. Puede empeorar rápidamente, por lo que se debe ingresar al paciente para administrar antibióticos y observación. Puede requerir oxígeno, transfusión y, en los casos más graves, exanguinotransfusión.



Lectura rápida

Accidente cerebral vascular: tiene lugar hasta en un 10% de los niños (pico de incidencia entre 2 y 6 años). En la infancia suele ser isquémico. El tratamiento consiste en exanguinotransfusión urgente y, para prevenir recurrencias, transfusión crónica. La profilaxis primaria se indica si la ecografía Doppler muestra un flujo cerebral muy aumentado.

Complicaciones crónicas: pueden afectarse distintos órganos como el riñón (microalbuminuria e insuficiencia renal), ojos (glaucoma, desprendimiento de retina), pulmón (hipertensión pulmonar), osteoarticulares (necrosis avascular) y otros.

exploraciones complementarias recomendadas para prevenir y tratar las complicaciones crónicas asociadas a esta enfermedad¹⁴ (véase la tabla 2). En este sentido, la Sociedad Española de Hemato-oncología Pediátrica ha realizado una guía clínica de ECF³⁰.

Educación y soporte psicológico

La ECF en nuestro país afecta, principalmente, a la población inmigrante quien, a menudo, presenta problemas económicos y sociales que se añaden a los ya inherentes de una enfermedad crónica. La educación sanitaria y el soporte psicológico en estos pacientes son, por ello, muy importantes para la prevención y el tratamiento precoz de muchas de las complicaciones. Se debe educar a los pacientes y a sus familias a evitar los factores que puedan precipitar una crisis vasooclusiva, tales como la exposición al frío, la deshidratación y la fiebre. También deben aprender cómo tratar las crisis de dolor leve con aumento de la ingesta de agua, reposo, analgésicos como paracetamol e ibuprofeno, u opiáceos suaves como la codeína. Se debe enseñar a reconocer los signos de alarma que requieran de la atención inmediata en un servicio de urgencias, tales como palidez, astenia, fiebre alta, dificultad respiratoria o aparición de una focalidad neurológica. Por otro lado, el soporte psicológico al paciente y a los familiares es fundamental. Se trata de una enfermedad crónica, con crisis de dolor agudo y a veces dolor crónico, ingresos hospitalarios y complicaciones graves que pueden ser mortales. Todo ello facilita el ausentismo escolar, que en ocasiones se añade a alteraciones cognitivas por infartos cerebrales «silentes» y a necesidad de refuerzo escolar. La adolescencia es una etapa especialmente difícil en estos pacientes crónicos. Con frecuencia, presentan un retraso puberal y es conveniente informarles que, por lo general, alcanzarán un desarrollo sexual y una altura normales en la edad adulta. Otro aspecto importante es la preparación para la transición a la atención en unidades de adultos, ya que se ha descrito una elevada mortalidad en estos pacientes en el paso de la atención sanitaria pediátrica a la de adultos³¹.

Cribado neonatal

Para disminuir la mortalidad infantil de la ECF resulta primordial establecer su diagnóstico lo antes posible. Así pueden tomarse las medidas preventivas de infección neumocócica (vacunación y penicilina) y la educación sanitaria que permita el reconocimiento y el tratamiento precoz de las complicaciones de

esta enfermedad. El cribado neonatal mediante estudio de hemoglobinas en sangre de talón es una medida que ha demostrado su eficacia en reducir la mortalidad de estos pacientes^{32,33}. En nuestro país, el cribado neonatal universal se realiza desde 2003 en la Comunidad Autónoma de Madrid^{34,35} y recientemente en otras comunidades autónomas; sin embargo, en la mayoría del territorio español todavía no se realiza este cribado pese a cumplir los criterios necesarios para su inclusión. En el caso de Cataluña y en Baleares, se han hecho estudios pilotos que estiman una prevalencia de ECF de alrededor de uno por 5.000 neonatos, similar a la incidencia de fenilcetonuria³⁶⁻³⁹.

Consejo genético y diagnóstico prenatal

La ECF tiene una herencia autosómica recesiva. En el momento en que se diagnostica a un niño, es esencial la evaluación precoz de los hermanos, por si estuvieran también afectados, y de los padres, para poder ofrecerles consejo genético y tratar de evitar nuevos casos. Es importante recordar que, en nuestro medio es frecuente la betatalasemia *minor* y que, si se hereda por parte de un progenitor una betatalasemia *minor* y el otro progenitor es portador heterocigoto de HbS, los hijos pueden tener una ECF (doble heterocigota Sβ).

En el caso de que 2 portadores deseen tener más hijos, se debe informar de la posibilidad de un diagnóstico prenatal.

Prevención de las complicaciones postoperatorias

Los pacientes con ECF tienen mayor riesgo de presentar crisis vasooclusivas, como el síndrome torácico agudo, tras una intervención quirúrgica. Ello se debe a la inmovilización y las posibles atelectasias, al frío, a la deshidratación tras el ayuno, a la hipoxemia durante la anestesia y a otros factores de estrés que pueden desencadenar una crisis. Para intentar prevenir estas complicaciones postoperatorias, se deben tomar unas medidas perioperatorias, tales como la hidratación adecuada la noche antes de la intervención, transfusión sanguínea previa a la cirugía mayor, sin exceder una hemoglobina de 10 g/dl tras la transfusión, que podría aumentar la viscosidad sanguínea. Durante la intervención quirúrgica, es importante asegurar una buena oxigenación y evitar el frío. En el postoperatorio se debe mantener una correcta oxigenación, un control adecuado del dolor, promover la deambulación precoz y realizar fisioterapia respiratoria con el fin de evitar atelectasias que podrían precipitar crisis vasooclusivas^{40,41}.



Tratamiento

La gran variabilidad fenotípica de estos pacientes hace necesario adecuar el tratamiento al curso clínico que presente el paciente. El tratamiento de las complicaciones agudas se ha descrito con anterioridad. A continuación, se describe el tratamiento de los pacientes que presentan un curso moderado a grave de la enfermedad (tabla 3).

Hidroxiurea

La hidroxiurea es un citostático que se utiliza en los pacientes con formas graves de ECF, que induce la formación de hemoglobina fetal y, con ello, reduce la falciformación. Su efecto beneficioso se produce también por otros mecanismos, como la reducción de la cifra de leucocitos, la disminución de la interacción de las células sanguíneas con el endotelio y el aumento de producción de NO. Con este tratamiento se consigue un aumento de la hemoglobina basal y de la fetal, y se disminuyen las crisis de dolor y de síndrome torácico agudo, con la consecuente reducción de ingresos y de transfusiones⁴²⁻⁴⁵. Además, en algunos estudios en adultos⁴⁶ y, recientemente, en un estudio pediátrico⁴⁷, se ha observado una disminución de la mortalidad de aquellos pacientes que reciben este tratamiento. Con un seguimiento de más de 25 años en adultos y de más de 15 en niños, se ha podido demostrar un beneficio a largo plazo y un perfil de seguridad aceptable. No se han observado carcinogénesis ni alteraciones en el crecimiento. Sin embargo, se requiere monitorización con hemogramas periódicos para ajustar la dosis y evitar citopenias. Además, debe informarse de su potencial teratogénico y de la posibilidad de azoospermia⁴⁵.

Transfusión sanguínea crónica y quelación

La transfusión en la ECF, además de corregir la anemia, tiene como beneficio adicional la reducción del porcentaje de HbS. La transfusión sanguínea simple está indicada en algunas complicaciones agudas. La transfusión crónica, cada 3-6 semanas, se indica como profilaxis primaria o secundaria de los ACV y en algunas complicaciones crónicas de la ECF. En algunas situaciones puede requerirse la exanguinotransfusión, cuando la hemoglobina basal es alta o cuando se requiere de un descenso rápido del porcentaje de HbS, como en los ACV. La exanguinotransfusión puede realizarse de forma manual o automatizada, mediante eritroaféresis. En aquellos pacientes que requieren transfusión crónica es preciso asociar tratamiento quelante del hierro para

Tabla 3. Indicaciones de tratamientos específicos en ECF

Hidroxiurea
Eficacia demostrada
Crisis de dolor vasooclusivo grave recurrente (más de 3 ingresos por año)
STA recurrente (3 en los últimos 2 años o uno grave)
Cualquier combinación de 3 o más episodios de crisis de dolor o STA/año
Eficacia probable
Anemia basal grave
Prevención de accidente vascular cerebral
Pacientes con otras complicaciones graves de la enfermedad
Prevención de lesiones crónicas en órganos
Disminución de la mortalidad
Transfusión o exanguinotransfusión crónica (objetivo mantener HbS < 30%)
Eficacia demostrada
Profilaxis primaria y secundaria de accidente vascular cerebral
Eficacia probable o posible
Prevención secundaria de secuestro esplénico ^a
Prevención de crisis recurrentes de dolor graves de repetición que no han respondido a tratamiento con hidroxiurea
Prevención de STA de repetición que no han respondido a tratamiento con hidroxiurea
Gestación de alto riesgo
Insuficiencia renal crónica
Hipertensión pulmonar
Trasplante de progenitores hematopoyéticos^b
Criterios de inclusión
Pacientes con ECF (SS, SC, S-betatalasemia) de edad < 16 años con hermano HLA idéntico sano o portador
Enfermedad grave que haya presentado una o más de las siguientes complicaciones
ACV
Síndrome torácico agudo grave o de repetición ^c
Crisis vasooclusivas dolorosas recurrentes ^c
Disfunción neuropsicológica con RM craneal anormal
Enfermedad pulmonar falciforme en estadios I-II
Nefropatía falciforme (filtrado glomerular 30-50 del valor normal)
Aloimmunización múltiple en un paciente que está en régimen de transfusión crónica
Otras manifestaciones de ECF grave (retinopatía proliferativa bilateral con afectación visual y otras)
Criterios de exclusión
Enfermedad con afectación neurocognitiva, pulmonar, hepática o renal graves o estado general muy afectado

ACV: accidente cerebrovascular; ECF: enfermedad de células falciformes; RM: resonancia magnética; STA: síndrome torácico agudo.

^aTras secuestro esplénico grave o tras secuestros esplénicos de repetición para poder postergar la esplenectomía hasta al menos 2 años de edad.

^bTomado de Locatelli et al⁴⁹.

^cEn estos casos, podría valorarse uso de hidroxiurea como alternativa al trasplante.

Lectura rápida

Tratamiento

El tratamiento específico se prescribe a los pacientes con complicaciones importantes. La hidroxiurea aumenta la hemoglobina fetal y disminuye la frecuencia de crisis de dolor y STA. El trasplante de médula ósea se reserva para los pacientes graves que tengan un hermano compatible. La transfusión crónica está indicada como profilaxis primaria y secundaria del ACV y otras complicaciones graves.

El papel del pediatra general es fundamental para poder diagnosticarla de forma precoz, coordinar el seguimiento con otros especialistas, realizar educación sanitaria y consejo genético. Estas medidas son necesarias para reducir la mortalidad infantil de estos niños y mejorar su calidad de vida.

Bibliografía recomendada

Pauling L, Itano HA. Sickle cell anemia, a molecular disease. *Science*. 1949;109:443.

Estudio que constituye un hito en la historia de la medicina: descubrimiento de la enfermedad de células falciformes (ECF) como primera enfermedad molecular. Se demuestra que la hemoglobina en la ECF tiene carga eléctrica distinta y cómo un cambio en una molécula causa una enfermedad.

Vichinsky E, Hurst D, Earles A, Kleman K, Lubin B. Newborn screening for sickle cell disease: effect on mortality. *Pediatrics*. 1988;81:749-55.

Estudio observacional que muestra una reducción en la mortalidad en los niños con ECF diagnosticados precozmente por cribado neonatal.

evitar la sobrecarga férrica cardíaca y hepática, y otras manifestaciones de la hemosi-derosis secundaria⁴⁸.

Trasplante de médula ósea

El trasplante de progenitores hematopoyéticos obtenidos de médula ósea o de cordón umbilical está indicado en los pacientes con enfermedad más grave, como aquellos que están en régimen de transfusión crónica. Es el único tratamiento curativo de la ECF; sin embargo, solo algunos de los pacientes que tienen indicación tienen un hermano no afectado y HLA compatible. No está indicado en todos los pacientes con hermano compatible debido a la morbilidad asociada al trasplante. Según la edad y la morbilidad de los pacientes, el trasplante en estos niños tienen una supervivencia global entre el 92 y el 94%, una tasa de recaídas o fallo de implante de alrededor del 10%. A la hora de decidir este tratamiento, se deben evaluar, conjuntamente con el paciente y la familia, no solo los riesgos de mortalidad y de recaída, sino también la morbilidad que puede tener en algunos casos, como la infertilidad y la enfermedad del injerto contra el huésped crónica⁴⁹.

Perspectivas futuras

Como perspectivas de futuro en la ECF, se están evaluando nuevos tratamientos inductores de la producción de hemoglobina fetal, sildenafil y otros fármacos que aumenten la disponibilidad de NO en la hipertensión pulmonar, nuevas modalidades de trasplante de progenitores hematopoyéticos y la terapia génica⁵⁰.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía



● Importante ● ● Muy importante

■ Epidemiología

1. Bowman JE MRJ. Genetic variation and disorders in peoples of African origin. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1990. p. 196-201.
2. García Arias MB, Cantalejo López MA, Cela de Julian ME, Bravo CR, Galarón GP, Beléndez BC. [Sickle cell disease: registry of the Spanish Society of Pediatric Hematology]. *An Pediatr (Barc)*. 2006;64:78-84.

3. Pauling L, Itano HA. Sickle cell anemia, a molecular disease. *Science*. 1949;109:443.
4. Herrick JB. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. 1910. *Yale J Biol Med*. 2001;74:179-84.
5. Morris CR, Kato GJ, Poljakovic M, Wang X, Blackwelder WC, Sachdev V, et al. Dysregulated arginine metabolism, hemolysis-associated pulmonary hypertension, and mortality in sickle cell disease. *JAMA*. 2005;294:81-90.
6. Pereira MM, Dalmau AC, Corrons JL. Molecular heterogeneity of beta-thalassemia alleles in Spain and its importance in the diagnosis and prevention of beta-thalassemia major and sickle cell disorders. *Hemoglobin*. 2009;33:226-34.
7. Allison AC. Observational, hypothesis-driven and genomics research strategies for analyzing inherited differences in responses to infectious diseases. *Public Health Genomics*. 2009;12:41-52.
8. Allison AC. Protection afforded by sickle-cell trait against subtertian malarial infection. *Br Med J*. 1954;1:290-4.
9. Steinberg MH. Sickle cell anemia, the first molecular disease: overview of molecular etiology, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Scientific World Journal*. 2008;8:1295-324.
10. De Montalembert M. Management of sickle cell disease. *BMJ*. 2008;337:a1397.
11. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet*. 2010;376:2018-31.
12. Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ, Milner PF, Rosse WF, Vichinsky E, et al. Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors. *N Engl J Med*. 1991;325:11-6.
13. Rogers DW, Vaidya S, Serjeant GR. Early splenomegaly in homozygous sickle-cell disease: sn indicator of susceptibility to infection. *Lancet*. 1978;2:963-5.
14. De Montalembert M, Ferster A, Colombatti R, Rees DC, Gulbis B. ENERCA clinical recommendations for disease management and prevention of complications of sickle cell disease in children. *Am J Hematol*. 2011;86:72-5.
15. Gill FM, Sleeper LA, Weiner SJ, Brown AK, Bellevue R, Grover R, et al. Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood*. 1995;86:776-83.
16. Win N, New H, Lee E, de la Fuente J. Hyperhemolysis syndrome in sickle cell disease: case report (recurrent episode) and literature review. *Transfusion*. 2008;48:1231-8.
17. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. *N Engl J Med*. 2000;342:1855-65.
18. ● ● Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography 51. *N Engl J Med*. 1998;339:5-11.
19. Adams RJ, Brambilla D. Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2005;353:2769-78.
20. Broderick GA. Priapism and sickle-cell anemia: diagnosis and nonsurgical therapy. *J Sex Med*. 2012;9:88-103.
21. Stallworth JR, Tripathi A, Jerrell JM. Prevalence, treatment, and outcomes of renal conditions in pediatric sickle cell disease. *South Med J*. 2011;104:752-6.
22. Kato GJ, McGowan V, Machado RF, Little JA, Taylor J, Morris CR, et al. Lactate dehydrogenase as a biomarker of hemolysis-associated nitric oxide resistance, priapism, leg ulceration, pulmonary hypertension, and death in patients with sickle cell disease. *Blood*. 2006;107:2279-85.
23. Kato GJ, Onyekwere OC, Gladwin MT. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: relevance to children. *Pediatr Hematol Oncol*. 2007;24:159-70.
24. Kwiatkowski JL, Zimmerman RA, Pollock AN, Seto W, Smith-Whitley K, Shults J, et al. Silent infarcts in young children with sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2009;146:300-5.
25. Pegelow CH, Wang W, Granger S, Hsu LL, Vichinsky E, Moser FG, et al. Silent infarcts in children with sickle cell anemia and abnormal cerebral artery velocity. *Arch Neurol*. 2001;58:2017-21.
26. Elagouz M, Jyothi S, Gupta B, Sivaprasad S. Sickle cell disease and the eye: old and new concepts. *Surv Ophthalmol*. 2010;55:359-77.
27. Gaston MH, Verter JI, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G, et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. *N Engl J Med*. 1986;314:1593-9.
28. De Montalembert M. [Management of children with sickle cell anemia: a collaborative work]. *Arch Pediatr*. 2002;9:1195-201.
29. Colombatti R, Montanaro M, Guasti F, Rampazzo P, Meneghetti G, Giordan M, et al. Comprehensive care for sickle cell disease immigrant patients: a reproducible model achieving high adherence to minimum standards of care. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59:1275-9.

30. Cela de Julian ME, Cervera A, Rives S, González FA. Guía de práctica clínica sobre la enfermedad de células falciformes pediátrica. 2010 [consultado 15 Sep 2012]. Disponible en: <http://ebookbrowse.com/sehop-2010-pdf-d160315057>, www.sehop.org
31. Quinn CT, Rogers ZR, McCavit TL, Buchanan GR. Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. *Blood*. 2010;115:3447-52.
32. Hardie R, King L, Fraser R, Reid M. Prevalence of pneumococcal polysaccharide vaccine administration and incidence of invasive pneumococcal disease in children in Jamaica aged over 4 years with sickle cell disease diagnosed by newborn screening. *Ann Trop Paediatr*. 2009;29:197-202.
33. Vichinsky E, Hurst D, Earles A, Kleman K, Lubin B. Newborn screening for sickle cell disease: effect on mortality. *Pediatrics*. 1988;81:749-55.
34. Cela de JE, Dulin IE, Guerrero SM, Arranz LM, Galaron GP, Belendez BC, et al. [Evaluation of systematic neonatal screening for sickle cell diseases in Madrid three years after its introduction]. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66:382-6.
35. Joyanes B, Moro M, Roperio P, Briceno O, Dulin E, Villegas A. [Screening of hemoglobinopathies in a cohort of newborns in Madrid]. *Med Clin (Barc)*. 2006;126:290-2.
36. Cabot DA, Casado TM, Barberan PJ, Roqueta SM, Martorell AQ, Bosch LA, et al. [Neonatal screening for sickle cell disease in the Consorci Sanitari de Mataró. Rationale and first results]. *An Esp Pediatr*. 1998;49:157-60.
37. López-Escribano H, Vila VM, Barcelo BA, Riesco PM, Ayllon GO. [Neonatal screening of sickle cell disease in the Balearic Islands Autonomous Community. Pilot study in anonymous unrelated population]. *An Pediatr (Barc)*. 2009;70:429-33.
38. Manu-Pereira MM, Maya A, Cararach V, Sabria J, Boixadera J, Quinto L, et al. [Neonatal screening of hemoglobinopathies and glucose-6-phosphate dehydrogenase in Catalonia. Pilot study in anonymous not related population]. *Med Clin (Barc)*. 2006;126:281-5.
39. Manu PM, Corrons JL. Neonatal haemoglobinopathy screening in Spain. *J Clin Pathol*. 2009;62:22-5.
40. Fernandez-Mere LA, Sopena-Zubiria LA, Alvarez-Blanco M. [Anesthetic considerations in sickle cell anemia: a case report]. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2009;56:389-92.
41. Firth PG. Anesthesia and hemoglobinopathies. *Anesthesiol Clin*. 2009;27:321-36.
42. Ferster A, Vermeylen C, Cornu G, Buyse M, Corazza F, Devalck C, et al. Hydroxyurea for treatment of severe sickle cell anemia: a pediatric clinical trial. *Blood*. 1996;88:1960-4.
43. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multi-center Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med*. 1995;332:1317-22.
44. Kinney TR, Helms RW, O'Branski EE, Ohene-Frempong K, Wang W, Daeschner C, et al. Safety of hydroxyurea in children with sickle cell anemia: results of the HUG-KIDS study, a phase I/II trial. *Pediatric Hydroxyurea Group*. *Blood*. 1999;94:1550-4.
45. Ware RE. How I use hydroxyurea to treat young patients with sickle cell anemia. *Blood*. 2010;115:5300-11.
46. ● Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK, Kutlar A, et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA*. 2003;289:1645-51.
47. Lopes de Castro Lobo C, Pinto JF, Nascimento EM, Moura PG, Cardoso GP, Hankins JS. The effect of hydroxycarbamide therapy on survival of children with sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2013 Apr 17. doi: 10.1111/bjh.12323.
48. Wahl S, Quirolo KC. Current issues in blood transfusion for sickle cell disease. *Curr Opin Pediatr*. 2009;21:15-21.
49. Locatelli F, Pagliara D. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59:372-6.
50. Steinberg MH. Sickle cell anemia, the first molecular disease: overview of molecular etiology, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Scientific World Journal*. 2008;8:1295-324.

Bibliografía recomendada

Gaston MH, Verter JI, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G, et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. *N Engl J Med*. 1986;314:1593-9.

Estudio aleatorizado que demuestra que la profilaxis con penicilina oral reduce la mortalidad en los niños con ECF.

Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med*. 1998;339:5-11.

Estudio aleatorizado que demuestra que la transfusión crónica disminuye el riesgo de un primer accidente cardiovascular en los niños con flujo cerebral aumentado por ecografía-Doppler.