

The background of the entire page is a deep red color, overlaid with several large, semi-transparent, 3D-rendered red blood cells. These cells are scattered across the frame, with some appearing in sharp focus and others blurred in the background, creating a sense of depth and movement. The lighting on the cells gives them a realistic, slightly glossy appearance.

GUÍA DE ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES

Grupo de Eritropatología de la
Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia



Grupo Español de

ERITROPATOLOGÍA

COORDINADORAS

Dra. Montserrat López Rubio
Dra. Marta Morado Arias
Dra. María Pilar Ricard Andrés
Dra. Ana Villegas Martínez

REALIZADO POR

medea

MEDEA, Medical Education Agency, S. L.
C/ Eloy Gonzalo, 10 - 2ª planta
28010 Madrid
medea@medea.es

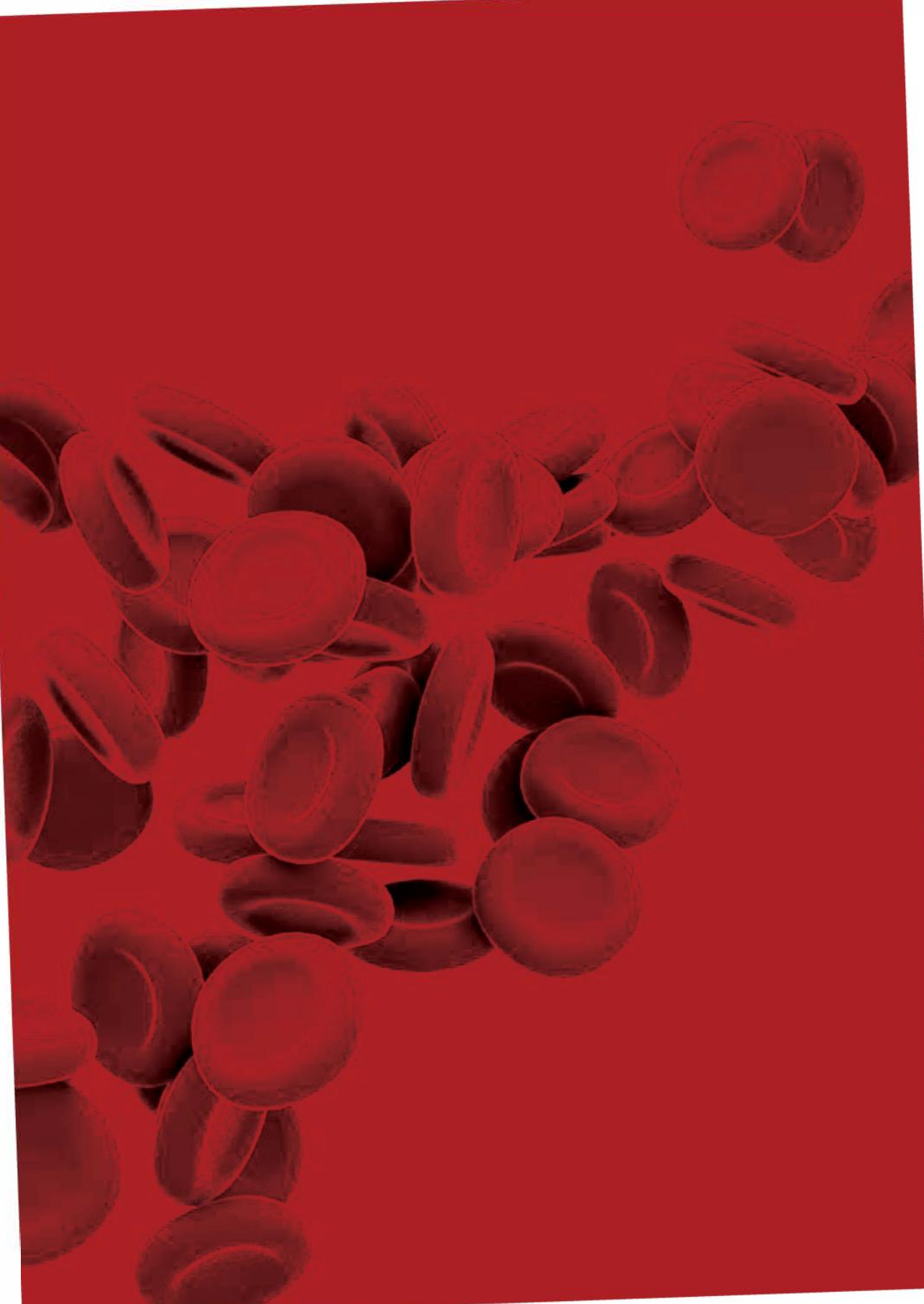
TÍTULO ORIGINAL

GUÍA DE ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES

©2021

Medea, Medical Education Agency S. L.
ISBN: 978-84-09-34321-8
Depósito legal: M-27732-2021

Los contenidos expresados en cada uno de los capítulos reflejan la opinión de los autores y/o de la bibliografía original. En ningún caso, los miembros del comité de redacción, la editorial o los patrocinadores de la obra han de compartir necesariamente el contenido de cada capítulo, ni se responsabilizan por actos en el ejercicio profesional que pudieran relacionarse con los contenidos de esta obra. El titular del *copyright* se opone expresamente a cualquier utilización del contenido de esta publicación sin su expresa autorización, reservándose todos los derechos de explotación, por lo que ninguna parte de esta edición puede ser reproducida, ni transmitida, ni transformada en ninguna forma o medio alguno sin el permiso escrito de los titulares del *copyright*. La infracción de los derechos mencionados anteriormente puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (artículos 270 y siguientes del Código Penal).



PRESENTACIÓN

Como todos los estudiantes de medicina, ya desde primero de carrera quedé fascinado por la drepanocitosis cuando en biología me explicaron cómo un simple cambio de un nucleótido en la secuencia del ADN podía llegar a desarrollar una enfermedad completa. Esta fascinación no hizo sino crecer a medida que la carrera progresaba e iba aprendiendo cómo se desarrollaba toda la fisiopatología de la enfermedad hasta llegar a los síntomas, como se producía la falciformación, cómo se podían ver los hematíes en forma de hoz bajo el microscopio, cómo la biología molecular me podía proporcionar el diagnóstico de certeza y cómo se podía tratar a los pacientes para mejorar su estado. Todo ello dio un empuje relevante a mis deseos de elegir la hematología como la especialidad que finalmente desarrollé.

Tengo que reconocer que la baja frecuencia de la drepanocitosis en nuestro país, y especialmente en el medio en el que yo me muevo, hizo que con el tiempo fuera perdiendo gran parte del interés que tenía en esta enfermedad tan apasionante desde el punto de vista fisiopatológico. Tener que centrarme en otros problemas hematológicos hizo que llegase a desconocer que es probablemente la anemia hereditaria más frecuente del mundo y que se trata de la enfermedad monogénica más extendida; que existen variantes y formas de expresión diversa, y que su sintomatología y complicaciones son altamente heterogéneas. Y eso, sin considerar los detalles que se refieren al trato diario con el paciente, las posibilidades terapéuticas y las consecuencias sociales, laborales y familiares que esta enfermedad tiene para los enfermos.

Pero ahora, los movimientos poblacionales y el mundo global que nos rodea han hecho que, no sólo yo, sino todos los hematólogos, hayamos tenido que mover nuestros ojos para fijarnos de nuevo en la anemia falciforme. Los pacientes ya no son tan raros y el número de consultas pidiendo ayuda para controlar sus síntomas no hace más que aumentar. Afortunadamente, en estos 40 años el conocimiento sobre la enfermedad ha seguido la senda de nuestra especialidad y también ha mejorado notablemente. El diagnóstico es mucho más rápido, el tratamiento se ha visto mejorado en todos sus extremos, desde el mejor control del dolor en las crisis drepanocíticas a la mejora en la eficacia para mantener los niveles de hemoglobina, pasando por un mejor conocimiento y solución de las complicaciones a largo plazo; incluso podemos llegar a tener posibilidades de cura gracias al uso del trasplante de progenitores. Y a todo ello hay que añadir la promesa de la terapias génica, que está muy próxima a proporcionar sistemas de mejora definitiva.

Pero esta línea de mejora tiene aún mucho recorrido para que los pacientes tengan cada vez menos síntomas y más oportunidades. Dentro de este desafío podemos encuadrar el desarrollo de la GUÍA DE LA ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES, que trata de dar respuesta a la problemática que surge de la necesidad de formación de los hematólogos españoles y del vertiginoso avance de la medicina en esta patología. Y es que no podemos dejar que la baja frecuencia de años previos y la rápida sucesión de descubrimientos científicos nos deje atrás. Y la guía cumple plenamente esos objetivos. En ella podemos encontrar el instrumento perfecto para estar al día en la drepanocitosis, con toda la información necesaria para diagnosticar y tratar correctamente a estos pacientes, incluyendo más de 250 referencias distribuidas por capítulos. Gracias a ella podremos entender hasta los más pequeños detalles genéticos de este trastorno, dar

los pasos adecuados para llegar a un diagnóstico correcto y proporcionar el tratamiento más adecuado. Ello se consigue mediante la participación de los mejores expertos de nuestro país y la colaboración del Grupo Español de Eritropatología, uno de los grupos que más aprecio tiene dentro la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. En esta guía se incluyen tablas, algoritmos y figuras que facilitan el acceso a la información y permiten un rápida mirada a los detalles más necesarios para el manejo de los pacientes. Más aún, se incluyen elementos del trabajo diario como hojas de ayuda para recoger datos y mejorar la comunicación con el paciente, así como sistemas de enlace sencillo a las mejores fuentes de información. Es un tópico, pero seguro que gran parte de su iconografía aparecerá en las diapositivas de muchos expertos para sus clases magistrales y ponencias en congresos. Y en todo hay que destacar la gran coordinación que han llevado a cabo las doctoras Marta Morado Arias, María Pilar Ricard Andrés y Montserrat López Rubio, bajo la dirección de la Profesora Ana Villegas Martínez, que han conseguido reducir al mínimo el solapamiento o la repetición de temas. Desde aquí sólo puedo felicitarlas por el gran trabajo que han hecho, fiel reflejo de su dedicación a los pacientes con drepanocitosis.

Para finalizar, queda decir que el trabajo tiene una calificación de excelente, constituyéndose como una herramienta necesaria para todos aquellos hematólogos que en su día a día van a tener que afrontar pacientes con drepanocitosis en nuestro país. Un motivo más para volver a nuestro quehacer diario, apartando la vista de la pandemia COVID-19 que ya nos deja, y mirar a algunos de los que más se beneficiarán de nuestro trabajo: los enfermos con anemia falciforme.

RAMÓN GARCÍA SANZ

Presidente de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH).



PRÓLOGO

En el año 2009 el Grupo Español de Eritropatología (GEE), bajo la coordinación de la Dra. Pilar Ricart, publicó las guías para el manejo y tratamiento de los pacientes con enfermedad de células falciformes (ECF).

Durante estos 11 años los avances en el conocimiento de la enfermedad han sido notables. Esto unido a que, con la inmigración, el número de pacientes ha aumentado considerablemente, nos ha motivado a hacer una revisión y puesta al día de la guía anterior.

La hemoglobinopatía S es la variante de hemoglobina más frecuente en el mundo. Alrededor de 20 millones de personas presentan la enfermedad y cada año nacen aproximadamente 300.000 niños con ECF. Y aunque en España la enfermedad era anteriormente una rareza, debido a la inmigración de personas originarias de África Subsahariana o de América Central, en la actualidad tenemos registrados más de 1200 pacientes con ECF.

Dado que es una enfermedad multiorgánica y compleja, la guía se aborda con la participación de varios especialistas como hematólogos, pediatras, médicos internistas, cirujanos, traumatólogos, oftalmólogos y anestesiistas.

Consta de 23 capítulos en los cuales se ha pretendido refrescar los conocimientos y poner al día, no solo la biología de la enfermedad sino también la prevención de la misma, su diagnóstico y tratamiento, así como el abordaje de sus diferentes complicaciones.

Hemos procurado hacerla clara, concisa y didáctica. Con capítulos sobre los diferentes órganos, muchos de estos ya reflejados en las guías anteriores, pero otros nuevos que están generando numerosas expectativas en el momento actual, como los nuevos fármacos en el tratamiento de la enfermedad, la terapia génica, o el apartado sobre el diagnóstico y tratamiento del dolor crónico, que ha cambiado el paradigma del manejo del dolor.

Espero que estas guías, que hemos preparado con tanta ilusión, sean del agrado y de máxima utilidad para los profesionales médicos que tratan a estos pacientes, y una herramienta básica de consulta para hematólogos, pediatras, médicos de urgencias y médicos de familia.

Nuestro más sincero reconocimiento, el mío y el del resto de las coordinadoras (Montserrat López Rubio, María Pilar Ricard y Marta Morado), a todos los autores, por su trabajo, dedicación, entusiasmo y conocimientos, que han contribuido sustancialmente a mejorar la edición anterior. También agradecemos el magnífico trabajo realizado por la Editorial Medea y a Novartis Oncology por patrocinar la impresión de estas guías.

Estamos seguras de que esta nueva edición de las guías va a constituir un pilar fundamental para el tratamiento de estos pacientes, por ser de gran ayuda para los médicos responsables y con el objetivo final de mejorar la calidad de vida y el manejo de las personas con enfermedad de células falciformes.

Ana Villegas

Presidenta del GEE de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH).

The background is a solid red color. It features two large, abstract, organic shapes. One is a white shape that curves from the top right towards the bottom left. The other is a dark grey shape that curves from the left side towards the bottom center. The word 'ÍNDICE' is centered in the red space between these shapes.

ÍNDICE

ÍNDICE

1. Fisiopatología de la hemoglobinopatía S	15
Definición	16
Introducción	16
Base genética	16
Polimerización y cristalización: formación de la célula falciforme	17
Reología sanguínea y falciformación: hipoesplenismo y asplenia funcional	17
Inflamación, oxidación y alteración de la adhesión: las crisis vasooclusivas	18
La hemólisis intravascular en la ECF: metabolismo del óxido nítrico e inflamación	19
Isquemia/reperfusión: inflamación sostenida y afectación orgánica crónica	20
Variantes genotípicas de la ECF	22
Factores ambientales que influyen en la expresividad clínica de la ECF	24
Conclusiones	26
Bibliografía	27
2. Diagnóstico de la ECF y otros síndromes falciformes. Desde el hemograma a la biología molecular, incluyendo diagnóstico prenatal	29
Introducción	30
Indicaciones	30
Pruebas complementarias	30
Consideraciones diagnósticas	39
Diagnóstico del portador de rasgo falciforme	40
Bibliografía	41
3. Complicaciones por aparatos y sistemas	43
3.1. Complicaciones musculoesqueléticas	44
Crisis vasooclusivas	44
Osteonecrosis	50
Deformidades esqueléticas	51
Bibliografía	53
3.2. Complicaciones neurológicas	53
Introducción	53
Complicaciones neurológicas agudas en ECF	53
Complicaciones neurológicas crónicas en ECF	58
Conclusiones	60
Bibliografía	60
3.3. Infecciones y vacunaciones	62
Introducción	62
Vacunación	62
Calendario de vacunación	63
Limitaciones de las vacunas	64
Profilaxis con penicilina	64
Manejo del paciente con ECF y fiebre	65
Conclusiones	67
Bibliografía	67

3.4. Complicaciones pulmonares	69
Introducción	69
Síndrome torácico agudo	69
Complicaciones pulmonares crónicas	78
Conclusiones	82
Bibliografía	82
3.5 Complicaciones cardiovasculares en la ECF	84
Introducción	84
Fisiopatología	84
Aspectos clínicos	86
Tratamiento	93
Conclusiones	96
Bibliografía	97
3.6. Complicaciones hematológicas. Manejo de la anemia	99
Introducción	99
Crisis aplásica transitoria	100
Necrosis de médula ósea	102
Otras causas centrales	103
Secuestro esplénico	103
Secuestro hepático	104
Crisis hiperhemolíticas y reacciones hemolíticas transfusionales tardías	104
Anemización crónica	107
Otras alteraciones del hemograma	109
Conclusiones	110
Bibliografía	110
3.7. Anemia falciforme y enfermedad tromboembólica venosa	112
Introducción	112
Fisiopatología	112
Epidemiología	113
Diagnóstico	114
Tratamiento	116
Prevención	121
Conclusiones	122
Bibliografía	122
3.8. Complicaciones gastrointestinales	124
Introducción	124
Crisis vasooclusiva abdominal	125
Manifestaciones hepáticas de la ECF	125
Manifestaciones esplénicas	135
Conclusiones	137
Bibliografía	137

3.9. Complicaciones renales y urológicas	139
Nefropatía falciforme	139
Priapismo	146
Conclusiones	148
Bibliografía	149
3.10. Complicaciones endocrinológicas y sexuales	150
Introducción	150
Crecimiento y desarrollo corporal	150
Estado nutricional	152
Complicaciones metabólicas y endocrinas	154
Alteraciones sexuales y de la función reproductiva	157
Conclusiones	159
Bibliografía	160
3.11. Complicaciones oculares	161
Introducción	161
Fisiopatología	161
Clínica	162
Tratamiento	165
Conclusiones	166
Bibliografía	166
4. Tratamiento	167
4.1. Cuidados generales e hidroxiurea. Transición a adultos	168
Cuidados generales	168
Hidroxiurea	170
Transición a adultos	175
Conclusiones	178
Bibliografía	179
4.2. Nuevos fármacos para el tratamiento de la ECF	180
Fármacos inhibidores de la polimerización de la HbS	180
Fármacos que reducen la adhesión celular	182
Fármacos que reducen la inflamación	184
Fármacos antioxidantes	186
Fármacos vasodilatadores	187
Fármacos que afectan a la hemostasia	188
Suplementos vitamínicos	188
Conclusiones	188
Bibliografía	189

4.3. Hemoterapia en pacientes con ECF	190
Bases fisiopatológicas relevantes para la transfusión en la ECF	190
Tipos de transfusión en pacientes con ECF	190
Estudios pre transfusionales en pacientes con ECF	191
Selección de componentes sanguíneos para pacientes con ECF. Prevención de la aloinmunización	192
Complicaciones de la transfusión en pacientes con ECF	193
Monitorización de pacientes en programas de transfusión crónica	195
¿Cuándo está indicado transfundir a los pacientes con ECF?	196
Conclusiones	198
Bibliografía	199
4.4. Quelación de hierro en la ECF	200
Diagnóstico y monitorización de la sobrecarga férrica	200
Consideraciones generales del tratamiento quelante	201
Fármacos quelantes	202
Tratamientos combinados	204
Conclusiones	205
Bibliografía	205
4.5. Trasplante de progenitores hematopoyéticos en pacientes con ECF	206
Experiencia del TPH	206
Trasplante de donante alternativo	208
Indicaciones del TPH	210
Selección del donante, fuente, acondicionamiento y profilaxis de la EICR	211
Evaluación y preparación del paciente previamente al TPH	212
Complicaciones precoces en el pos TPH y particularidades en el manejo	213
Seguimiento del paciente a medio y largo plazo	214
Conclusiones	214
Bibliografía	215
4.6 Terapia génica en la ECF	217
Introducción	217
Bases de las estrategias actuales empleadas en la terapia génica de la ECF	217
Procedimiento	218
Posibles efectos adversos	218
Conclusiones	218
Bibliografía	219
5. Temas concretos	221
5.1. Asesoramiento genético	222
Información básica de un asesoramiento genético	222
¿Qué temas debe incluir una sesión de asesoramiento?	224
Información para el paciente	226
Bibliografía	235

5.2. Embarazo en la ECF y otros síndromes falciformes	236
Introducción	236
Consideraciones pregestacionales	236
Manejo durante el embarazo	239
Manejo posparto	243
Conclusiones	245
Bibliografía	245
5.3. Cirugía y manejo perioperatorio de pacientes con ECF	247
Introducción	247
Intervenciones quirúrgicas más frecuentes en pacientes con ECF	248
Otras intervenciones quirúrgicas	248
Manejo perioperatorio	250
Conclusiones	251
Bibliografía	251
5.4. Rasgo falciforme	253
Introducción	253
Diagnóstico	253
Complicaciones	254
Consejo genético	258
Información para los portadores	261
Bibliografía	262
5.5. Dolor crónico en la ECF	264
Introducción	264
Fisiopatología	266
Conclusiones	280
Bibliografía	281
6. Hojas de información para médicos y profesionales	283
• Información sobre la ECF en adultos, para médicos de familia, médicos de urgencias y otras especialidades	284
• Registro español de hemoglobinopatías	292
• Información para portadores sanos de ECF	293
• Información para pacientes con ECF	296
• Recomendaciones para el manejo de pacientes con ECF en caso de cirugía	301
Glosario	305





1. FISIOPATOLOGÍA DE LA HEMOGLOBINOPATÍAS

Autores: María Argüello Marina¹, Ana Villegas Martínez²

1. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid.

2. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

DEFINICIÓN

La hemoglobinopatía S, es una variante estructural de la hemoglobina (Hb) adulta normal, causada por el cambio de un nucleótido en el codón 6 (GAG>GTG) del gen de la beta globina (HBB) lo que da lugar a la sustitución del ácido glutámico por valina (Glu-Val) en la posición 6 de la cadena (β)

La **enfermedad de células falciformes (ECF) o drepanocitosis** es una enfermedad que afecta a la estructura de la molécula de hemoglobina, alterando la forma de los eritrocitos de tal manera, que se ve modificada su capacidad de deformabilidad, su densidad intracelular y su adhesividad al endotelio vascular, a otras células circulantes y a las proteínas de la matriz extracelular.

INTRODUCCIÓN

La molécula normal de Hb es un tetrámero de cadenas polipeptídicas (globinas) formado por dos cadenas α y dos cadenas β , unidas entre sí y a un grupo hemo, cuyo átomo de hierro (en estado ferroso) es capaz de unir de manera reversible una molécula de O_2 para transportar a los tejidos y realizar el intercambio gaseoso.

Así, la Hb, según se encuentre oxigenada o desoxigenada, adopta dos formas estructurales tridimensionales:

- La forma tensa o T (desoxigenada): las cadenas se encuentran muy próximas entre sí, compactando la forma de la molécula.
- La forma relajada o R (oxigenada): las cadenas se separan ligeramente para dejar espacio a la molécula de O_2 que se une al grupo hemo.

Estas dos formas tridimensionales se diferencian entre sí por una mínima rotación de los dímeros $\alpha_1\beta_1$ y $\alpha_2\beta_2$ y son las cadenas β las que se acercan y separan entre sí¹.

BASE GENÉTICA

El origen de la alteración que da lugar a la hemoglobina S (HbS) radica en un cambio único de aminoácido, provocado por una mutación aislada en el gen que codifica para la cadena beta de la hemoglobina, localizado en el cromosoma 11 (11p 15.4). Consiste en el cambio de una adenina por una timina, alterando el triplete de bases nucleicas de GAG a GTG. Esto hace que se codifique una **valina** (con una terminación hidrofóbica) en la posición 6 de la proteína, en lugar de un **ácido glutámico** (con una terminación hidrofílica).

Las cadenas β resultantes tienen un exceso de cargas positivas con respecto a las cadenas β de la hemoglobina A (HbA), alterando su estructura de tal manera que, en condiciones de desoxigenación, la molécula cristaliza y polimeriza en el interior del eritrocito².

POLIMERIZACIÓN Y CRISTALIZACIÓN: FORMACIÓN DE LA CÉLULA FALCIFORME

Cuando se libera la molécula de O_2 del grupo hemo de la hemoglobina S (cambio de forma R a T), quedan expuestas las terminaciones hidrofóbicas de la valina de las cadenas β mutadas. Para esconder este residuo hidrofóbico, la molécula forma espontáneamente un enlace entre la valina de su cadena $\beta 2$ y un aminoácido complementario receptor (alanina, fenilalanina o leucina) de la cadena $\beta 1$ de la molécula de HbS contigua, también en estado T desoxigenado. De esta manera, se van formando enlaces entre las moléculas de HbS adyacentes (polimerización) formando cadenas que se enlazan entre ellas en forma de doble hebra dando lugar a una estructura cordal tubular rígida que, al ir creciendo, va empujando desde el interior la membrana eritrocitaria, deformándola hasta adoptar el hematíe la forma característica en hoz que da nombre a esta enfermedad: falciforme o drepanocítica³.

La velocidad y la extensión de la formación del polímero dependen de cuatro factores:

- La concentración de hemoglobina intracelular.
- El nivel de pH.
- La presencia o ausencia de hemoglobina F.
- El grado de oxigenación en la célula.

La reoxigenación del hematíe deshace los enlaces establecidos entre las cadenas β de las distintas moléculas de HbS, desmontándose el polímero formado y recuperando el eritrocito su forma habitual. Así pues, al analizar un frotis de sangre periférica de un paciente con ECF, las células falciformes corresponden a los eritrocitos desoxigenados, mientras que los hematíes que mantienen su forma de disco bicóncavo corresponden a los eritrocitos oxigenados.

Sin embargo, este ciclo de cambio de morfología no es sostenible de manera indefinida, ya que el mantenimiento de la forma falciforme en el tiempo termina por alterar la estructura del citoesqueleto membranoso del eritrocito, que se fractura y reacomoda a la forma en hoz forzada por los polímeros de hemoglobina, de manera que una desoxigenación prolongada en el tiempo convierte la deformación falciforme en permanente⁴.

A la formación y permanencia de la falciformación eritrocitaria colabora la activación de los canales Gardos, canales de potasio activados por calcio que se activan en situaciones de hipoxia, y cuya puesta en marcha implica una deshidratación de la célula drepanocítica por alteración de la homeostasis catiónica entre K^+ y Ca^{2+} , alterando la reología interna del eritrocito e intensificando su deformación⁴.

REOLOGÍA SANGUÍNEA Y FALCIFORMACIÓN: HIPOESPLENISMO Y ASPLENIA FUNCIONAL

En condiciones normales, al pasar la sangre por los capilares y realizar el intercambio gaseoso con los tejidos, la concentración de oxígeno en la sangre pasa de un 95 % (sangre arterial) a un 65 % aproximadamente (sangre venosa). Esta desoxigenación no es suficientemente intensa como para desencadenar la formación de drepanocitos (la concentración de Hb desoxigenada supera a la oxigenada en saturaciones de oxígeno de 32 % o inferiores según la curva de oxigenación de la Hb).

Al pasar por el bazo, sin embargo, el flujo sanguíneo se ralentiza, y la pérdida de oxígeno por parte del eritrocito es mayor. Así, la mayor parte de los hematíes falciformes en situación basal se forman en el bazo, lo que explicaría los infartos esplénicos de repetición y la autoesplenectomía a la que terminan llegando la mayoría de los pacientes con ECF a los 4-5 años de edad. De este modo, la hemólisis predominante en estado basal del paciente afecto de ECF es una hemólisis extravascular⁵.

INFLAMACIÓN, OXIDACIÓN Y ALTERACIÓN DE LA ADHESIÓN: LAS CRISIS VASOCLUSIVAS

Existen distintos factores desencadenantes de las llamadas crisis vasooclusivas (CVO), caracterizadas por crisis de dolor:

- **El frío:** vasoconstricción y ralentización del flujo sanguíneo.
- **Infecciones:** inflamación, con aumento de permeabilidad capilar (aumento de la viscosidad sanguínea) y expresión de moléculas de adhesión.
- **Deshidratación:** aumento de la viscosidad sanguínea por incremento relativo del hematocrito.
- **Ejercicio intenso:** mayor consumo de oxígeno por los tejidos y disminución del pH.
- **Estrés:** estados proinflamatorios.

Por otra parte, cualquier mecanismo que pueda aumentar la concentración de Hb en su forma tensa puede desencadenar también crisis de hemólisis, que intensifican los fenómenos vasooclusivos².

Al polimerizar la Hb en el espacio intravascular, se forman células falciformes circulantes, iniciando una cadena de reacciones moleculares:

1. Al polimerizar la Hb, el hierro del grupo M se desprende de la estructura molecular y queda libre en el plasma del eritrocito.
2. El hierro ferroso liberado, en presencia de peróxido de hidrógeno, desencadena la reacción de Fenton, que da lugar a hierro férrico y radicales libres hidroxilo (OH-)^{4,6}.
3. Los radicales libres intracelulares oxidan proteínas, carbohidratos, ácidos nucleicos y lípidos, todos ellos componentes estructurales importantes de la membrana del eritrocito normal.
4. Las proteínas de membrana oxidadas son reconocidas por el sistema inmunológico y opsonizadas con inmunoglobulinas y moléculas del complemento.
5. La proteína de la banda 3, proteína estructural de membrana del eritrocito, al oxidarse se agrega y se expone en la cara externa de la bicapa lipídica. El CD36 de las células endoteliales reconoce este residuo, produciéndose uniones entre las células falciformes y las células endoteliales⁷.
6. Al pasar por el bazo, las células falciformes opsonizadas son reconocidas por los macrófagos esplénicos y fagocitadas.

En pacientes con asplenia funcional por infartos esplénicos de repetición, la desaparición del filtro de los macrófagos esplénicos y de la disminución de la velocidad de flujo mejora la hemólisis parcialmente. La asplenia es la principal causa de muerte prematura en los países subdesarrollados, puesto que predispone a infecciones por gérmenes encapsulados al suprimir uno de los más importantes filtros inmunes del organismo. De ahí la importancia de una adecuada vacunación en estos pacientes.

A pesar de la asplenia, la opsonización de la membrana del hematíe oxidado se mantiene, de forma que los macrófagos de la médula ósea y las células de Kupffer continúan fagocitando hematíes falciformes^{4,8}.

Por otro lado, esta activación del sistema inmune desencadena una reacción inflamatoria con liberación de citoquinas y moléculas de señalización:

- Aumentan la expresión de moléculas de adhesión por parte de las células endoteliales, como la P-Selectina o la E-Selectina.
- Activa los polimorfonucleares, que van a expresar otras moléculas de adhesión, como el TLR-4.
- Las células falciformes, por su parte, expresan otras moléculas de adhesión, como ICAM-4, BCAM/Lu o CD44.

De este modo, se alteran las interacciones célula-célula (aumenta la adhesión de los eritrocitos con leucocitos) y la adhesión a la membrana endotelial y la matriz extracelular^{2,4}.

La formación de estos agregados formados por interacciones célula-célula altera la reología sanguínea disminuyendo la velocidad de flujo. Esto, al igual que ocurre en la circulación esplénica, intensifica el intercambio gaseoso, aumentando la desoxigenación de la Hb y, por tanto, favoreciendo la formación de nuevas células falciformes.

La consecuencia final de todo ello es la constitución de agregados de drepanocitos, unidos mediante moléculas de adhesión a las células endoteliales, la matriz extracelular y los leucocitos, formando trombos capilares que provocan “microinfartos” en los tejidos⁴, produciendo crisis de dolor conocidas con el nombre de CVO.

LA HEMÓLISIS INTRAVASCULAR EN LA ECF: METABOLISMO DEL ÓXIDO NÍTRICO E INFLAMACIÓN

La formación de los microagregados de drepanocitos en la microcirculación implica la lisis del eritrocito falciforme por un estímulo mecánico y oxidativo provocando hemólisis intravascular.

Al romperse la membrana eritrocitaria:

1. Se libera la Hb al espacio extracelular (hemólisis intravascular).
 - I. La Hb libre plasmática reacciona con el óxido nítrico (NO) secretado de manera basal por las células endoteliales, en una reacción que produce nitrato y metahemoglobina.
 - II. Disminución de la disponibilidad del NO libre.
 - III. Vasoconstricción capilar y ralentización del flujo sanguíneo⁴.

2. Liberación del grupo hemo al espacio intracelular⁶:
 - I. Se desencadena la reacción de Fenton en el espacio intravascular.
 - II. Formación de radicales libres de oxígeno en el plasma, que provocan un daño endotelial directo.
 - III. El daño endotelial supone la exposición del factor tisular a la circulación, activando la cascada de la coagulación.
 - IV. La desestructuración de la membrana del drepanocito implica una mayor exposición de fosfatidilserina en la cara externa de la membrana, aumento de 2-3 BPG, descenso de ADP, ATP y glutatión, y daño oxidativo de membranas y eritropoyesis de estrés, que conducen a un mayor incremento de la viscosidad celular y a un estado protrombótico⁸. El incremento de 2-3 BPG induce polimerización de los hematíes falciformes.
 - V. La activación de la trombina al final de la cascada de coagulación activa y agrega las plaquetas, que van a unirse a los agregados de células falciformes, previamente formados en la microcirculación.

Por lo tanto, podemos decir que la fisiopatología que produce las CVO es muy compleja, con numerosas interacciones. Los microinfartos que desencadenan las crisis de dolor en el paciente con ECF y CVO, se producen como consecuencia de una adhesión de eritrocitos falciformes al endotelio vascular, matriz extracelular, leucocitos activados y plaquetas activadas².

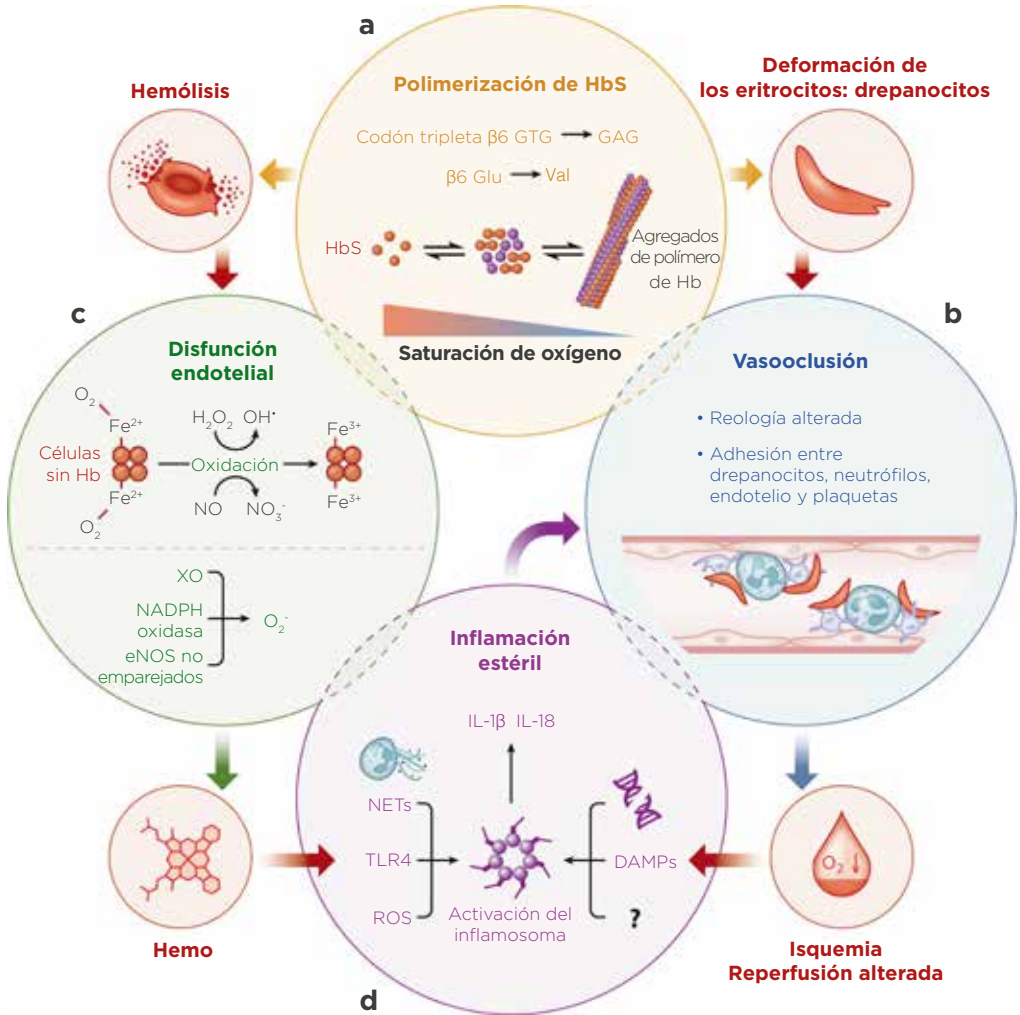
ISQUEMIA/REPERFUSIÓN: INFLAMACIÓN SOSTENIDA Y AFECTACIÓN ORGÁNICA CRÓNICA

Las CVO producen también un daño endotelial crónico consecuencia de un mecanismo de isquemia-reperfusión secundario a la formación-disolución de los microagregados. Esto, junto con la liberación de los productos de daño eritrocitario generados como consecuencia de la hemólisis intravascular, contribuyen a mantener un estado de inflamación sostenida, lo que explicaría la elevación de reactantes de fase aguda que suelen presentar de forma basal los pacientes afectados de enfermedad de células falciformes.

En este estado proinflamatorio, la expresión de moléculas de adhesión es mantenida, lo que predispone a su vez a la formación de nuevos agregados, de forma que la inflamación y las CVO se retroalimentan de manera cíclica, siendo esta la situación responsable de los daños orgánicos crónicos que aparecen a lo largo de la historia natural de la enfermedad, entre los que destacan vasculopatía de pequeño vaso en el sistema nervioso central, disfunción diastólica del ventrículo derecho e hipertensión pulmonar, retinopatía isquémica o hemorragia vítrea, e insuficiencia renal².

En la **Figura 1.1** pueden verse los factores que influyen en la etiopatogenia de la enfermedad.

Figura 1.1. Fisiopatología de la ECF



Fisiopatología molecular de la ECF. Una mutación única en el gen de la β -globina supone una alteración estructural de la molécula de hemoglobina que en condiciones de desoxigenación cristaliza y polimeriza deformando los eritrocitos: drepanocitos. Estos (b) se agregan con neutrófilos, plaquetas y células endoteliales, provocando un estasis del flujo sanguíneo, que incrementa la desoxigenación y falciformación hasta la formación de trombos de hematíes falciformes en la microcirculación: vasooclusión. La vasooclusión supone la hemólisis de los hematíes del trombo, lo que (c) libera hemoglobina (Hb) libre a la circulación sanguínea, que reacciona con el NO para formar NO_3^- y metahemoglobina (Fe^{3+}), disminuyendo la biodisponibilidad de NO y favoreciendo una vasoconstricción. Además, la hemoglobina libre reacciona con H_2O_2 (reacción de Fenton) formando radicales libres hidroxilo (OH^{\cdot}) y metahemoglobina (Fe^{3+}). La metahemoglobina se degrada para liberar hemo libre, que es un patrón molecular asociado al daño de los eritrocitos (DAMP) lo que promueve la activación del sistema inmune y la liberación de citoquinas (d). Esto provoca la activación del receptor Toll-like 4 (TLR4) de los neutrófilos. La inflamación sostenida implica de nuevo falciformación y vasooclusión a través de un circuito de retroalimentación al promover la adhesividad de los neutrófilos, plaquetas y células endoteliales, además de las lesiones secundarias a isquemia-reperfusion. Figura adaptada de: Sundd P, et al. Annu Rev Pathol. 2019;14:263-292².

VARIANTES GENOTÍPICAS DE LA ECF

La mutación genética para la síntesis de HbS puede heredarse de ambos padres en homocigosis (SS), de uno de los padres en heterocigosis (SA), o bien en combinación con otra variante de hemoglobina (doble heterocigosis), como la HbC, HbE y HbD, o las distintas variedades de β talasemia⁹.

Normalmente, los genotipos de doble heterocigocia de la ECF tienen un curso clínico menos grave (a excepción de la β^0 talasemia) que aquellos pacientes con genotipo homocigoto SS. Dentro de la doble heterocigosis, nos encontramos con una gran heterogeneidad fenotípica.

RASGO FALCIFORME

La herencia en heterocigosis de la mutación codificante de la HbS (SA) recibe el nombre de rasgo falciforme o drepanocítico. Fenotípicamente, los pacientes con genotipo SA no se comportan como simples portadores y transmisores de la enfermedad, sino que se considera una situación de riesgo para algunas complicaciones cuando se dan ciertos factores ambientales.

Así, en condiciones específicas que resulten en una mayor hipoxemia, estos pacientes pueden llegar a desarrollar complicaciones propias del paciente con ECF.

Se ha demostrado que, durante el ejercicio, el hecho de tener un genotipo SA supone un factor de riesgo de rabdomiólisis y/o muerte súbita; particularmente cuando el ejercicio es intenso, es realizado por individuos no acondicionados, se lleva a cabo en grandes alturas o el sujeto está deshidratado o hipertérmico.

Además, está demostrada su asociación con la aparición de carcinoma renal medular, necrosis papilar renal, hipostenuria e infartos esplénicos¹⁰.

HEMOGLOBINA SC

La hemoglobina SC es el segundo genotipo más frecuente de la ECF. Los pacientes presentan un curso clínico en general más leve que en el caso del genotipo SS, aunque pueden llegar a desarrollar complicaciones potencialmente graves debido a la interacción sinérgica entre HbC y HbS. Esto se debe a que la HbC dentro de la célula precipita al desoxigenarse alterando el funcionamiento del canal cotransportador de potasio y cloruro sostenido, si bien al cristalizar no se incluye dentro del polímero de HbS. La pérdida de potasio (K^+) produce deshidratación de los eritrocitos y un aumento secundario de la concentración intraeritrocítica de HbS a niveles que pueden favorecer la polimerización, la falciformación y la aparición de complicaciones clínicas.

Así pues, los pacientes con genotipo SC tienen un **curso clínico** menos grave que la forma homocigota SS, pero más grave que el rasgo falciforme:

- La anemia y la reticulocitosis suelen ser leves.
- La esplenomegalia puede ser el único hallazgo físico.
- La complicación clínica más frecuente son las CVO, en general secundarias a una hiperviscosidad sanguínea por elevación del hematocrito¹¹.

- Los pacientes no suelen presentar asplenia funcional, con lo que se reduce el riesgo de infección por microorganismos encapsulados (primera causa de muerte en pacientes con ECF en países subdesarrollados), pero aumenta el riesgo de fenómenos de secuestro esplénico durante toda la vida del individuo e infartos esplénicos en el adulto¹².
- Se produce con frecuencia una retinopatía proliferativa, diferente a la retinopatía propia de los pacientes con genotipo SS, que sería de tipo isquémico¹².

HbS/ α -TALASEMIA

La α -talasemia se debe a la delección de uno a cuatro genes que codifican para la síntesis de α -globina ($\alpha\alpha/\alpha\alpha$). Cuando se hereda la pérdida de uno, dos o tres genes α junto con la HbS, disminuye la concentración de Hb intracelular, moderando secundariamente el daño eritrocitario inducido por el polímero de HbS.

Fenotípicamente, el paciente con herencia conjunta de la α -talasemia y HbS se caracteriza por:

- Niveles de Hb más altos que el paciente con ECF.
- Un volumen corpuscular medio (VCM) más bajo.
- Menor hemólisis y menos complicaciones asociadas epidemiológicamente con la hemólisis. Esto se cree debido a una mejor conservación del metabolismo del óxido NO en pacientes con un grado de hemólisis intravascular más bajo⁹.

HbS/ β -TALASEMIA

La β -talasemia se debe a un déficit de producción de cadenas de β -globina, lo que conduce a un exceso relativo de cadenas de α -globina. Estas cadenas de α -globina en exceso son inestables y precipitan dentro de la célula.

La HbS/ β talasemia tiene dos variantes, según la disponibilidad de cadenas β^0 y β^+ (ausencia de síntesis completa de cadena β o síntesis parcial de cadena β , respectivamente), lo que a su vez determina el nivel eritrocitario de HbA.

El porcentaje de HbA producido en individuos con talasemia β^+ varía del 5 % al 30 %, dependiendo del defecto molecular de la mutación, con una gravedad clínica inversamente proporcional a la cantidad de HbA. Los pacientes S/ β^0 tienen un curso clínico equiparable al genotipo SS¹³.

HbS/PERSISTENCIA DE HEMOGLOBINA FETAL

La hemoglobina fetal (HbF) interrumpe la polimerización de la HbS desoxigenada puesto que no posee residuos hidrofóbicos en su cadena.

Los niveles de HbF alcanzan su punto máximo en el segundo trimestre de gestación, disminuyendo posteriormente de manera gradual hasta que, a los 6 meses de vida, representa menos del 1 % de la Hb total. Sin embargo, la mayoría de los adultos con el diagnóstico de ECF presentan unos niveles más altos de HbF.

Existen muchos genotipos asociados a la heterocigosis conjunta del gen de la HbS y la persistencia de la HbF, todos ellos basados en distintas mutaciones que suprimen el silenciamiento de la traducción del gen de la HbF tras el nacimiento.

El determinante principal del efecto de la HbF sobre el curso clínico de la ECF es su concentración intraeritrocitaria. En general, la HbF representa aproximadamente el 30 % de la hemoglobina total y se distribuye de forma homogénea en la población de glóbulos rojos. Esta concentración es suficiente para impedir una polimerización suficientemente intensa de HbS como para producir clínica, de modo que las personas con ECF y persistencia de HbF suelen ser asintomáticos, con unos niveles de hemoglobina casi normales.

Mención especial merece que, aunque la hidroxiurea aumenta los niveles de HbF en la mayoría de los pacientes, su distribución en los eritrocitos es heterogénea. De este modo, aquellas células falciformes con niveles más bajos de HbF sufren las consecuencias de la polimerización de la HbS, la anemia hemolítica se mantiene, y la mayoría de los pacientes desarrollan clínica, aunque con una tasa menor de complicaciones y probablemente una mayor supervivencia⁹.

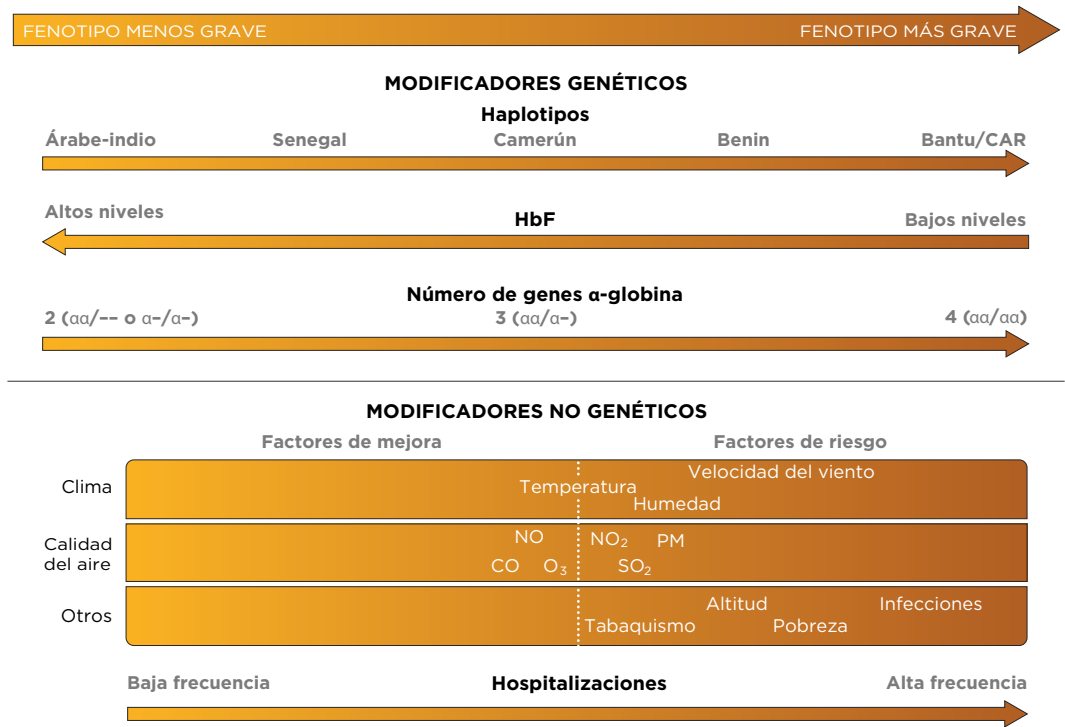
FACTORES AMBIENTALES QUE INFLUYEN EN LA EXPRESIVIDAD CLÍNICA DE LA ECF

La investigación de la variabilidad fenotípica en la ECF y la concentración de HbF ha demostrado que un mismo nivel de HbF en un paciente con ECF no mejora todos los subfenotipos de la enfermedad en la misma medida. Esto se debe a la participación de los factores ambientales en la gravedad del curso clínico de la enfermedad:

- **Clima y factores meteorológicos:** el clima frío, causante de una mayor tasa de infecciones (mayor inflamación) y una vasoconstricción periférica (mayor desoxigenación) se ha relacionado con un aumento de CVO. Otros han relacionado a su vez el calor extremo con la aparición de CVO, probablemente secundarias a una mayor deshidratación. Recientemente se ha asociado también la velocidad del viento con el aumento de los ingresos hospitalarios.
- **Calidad del aire:** los pacientes expuestos a una mayor concentración ambiental de NO podrían beneficiarse de una mayor biodisponibilidad de este en el organismo, y como consecuencia, mitigar los efectos vasoconstrictores de la alteración del metabolismo. Por otro lado, el monóxido de carbono es otro contaminante gaseoso que, en teoría, podría tener un beneficio terapéutico en la ECF, ya que la carboxihemoglobina está bloqueada en la forma R (relajada) y no puede polimerizar. Sin embargo, la mayor concentración ambiental de ozono, dióxidos de azufre o partículas volátiles implican un curso clínico más grave.
- **Tabaco:** el tabaquismo aumenta la desoxigenación de la Hb y favorece la falciformación.
- **Infecciones:** desencadenan una cascada de citoquinas que intensifica el círculo de falciformación mediante el incremento de la adhesión celular.

En la **Figura 1.2**, pueden verse de manera esquemática, los factores genéticos y ambientales que modifican la expresividad clínica de la ECF.

Figura 1.2 Factores genéticos y ambientales que modifican la expresividad clínica de la ECF



Evidencia actual de modificadores genéticos y ambientales de la gravedad clínica en la ECF. Las flechas indican si el factor se asocia a un curso clínico más grave o leve.

CAR: República Centroafricana; **CO:** monóxido de carbono; **HbF:** hemoglobina fetal; **NO:** óxido nítrico; **NO₂:** dióxido de nitrógeno; **O₃:** ozono; **PM:** partículas volátiles; **SO₂:** dióxido de azufre.

Figura adaptada de: Piel FB, *et al.* N Engl J Med. 2017;376(16):1561-73⁹.

REGISTROS Y ASOCIACIÓN DE PACIENTES

En nuestro país es difícil establecer el número exacto de pacientes con ECF y la distribución de las distintas variantes. Gracias a los programas de cribado neonatal, disponibles actualmente en todas las comunidades autónomas, es posible realizar el diagnóstico precoz de los pacientes con fenotipos graves e instaurar las medidas necesarias para reducir la mortalidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Disponemos de un registro de enfermedad falciforme a nivel nacional, que permitirá el conocimiento más profundo de la ECF en nuestro país <https://ehgugm.sanidadmadrid.org/redcap/>

También se ha constituido en nuestro país una asociación de pacientes con enfermedad de células falciformes. <https://www.asafefalciforme.org/>



CONCLUSIONES

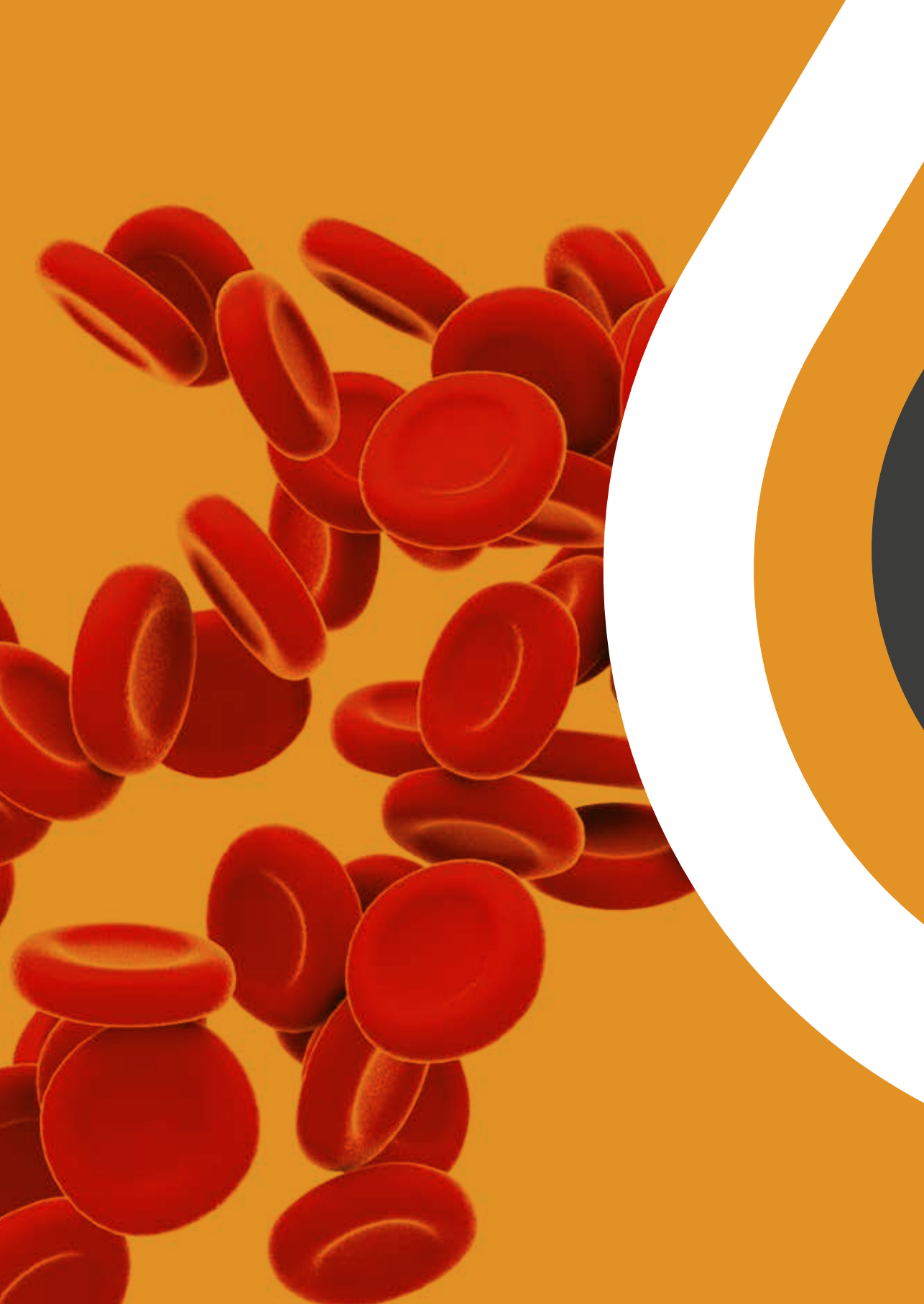
- La ECF o drepanocitosis es una hemoglobinopatía estructural, producida por el cambio de un solo nucleótido en el codón 6 del gen de la cadena β de globina, y como consecuencia, se produce la codificación del aminoácido valina en lugar del ácido glutámico.
- La consecuencia de esta mutación es que, en condiciones de desoxigenación, la molécula de Hb cristaliza y polimeriza, dando lugar a la formación de hematíes falciformes, por desestructuración mecánica de la membrana eritrocitaria. Este proceso tiene lugar mayoritariamente en el bazo. Así, se produce una hemólisis extravascular e infartos esplénicos de repetición, que desembocan en una asplenia funcional a los 4 o 5 años de vida y mayor riesgo de infecciones. La hemólisis es la suma de hemólisis intra y extravascular.
- En la fisiopatología de la ECF juega un papel fundamental la estructura de los hematíes con episodios vasooclusivos que dan lugar a las crisis agudas vasooclusivas, inflamación generalizada y daño orgánico crónico con disfunción irreversible. Por otra parte, se produce una anemia hemolítica que conduce a un mayor incremento de la viscosidad celular y a la expresión de moléculas de adhesión, que producen la interacción de leucocitos y plaquetas con el endotelio vascular e inducen las CVO de dolor, crisis que a su vez se desencadenan por la inflamación sostenida.

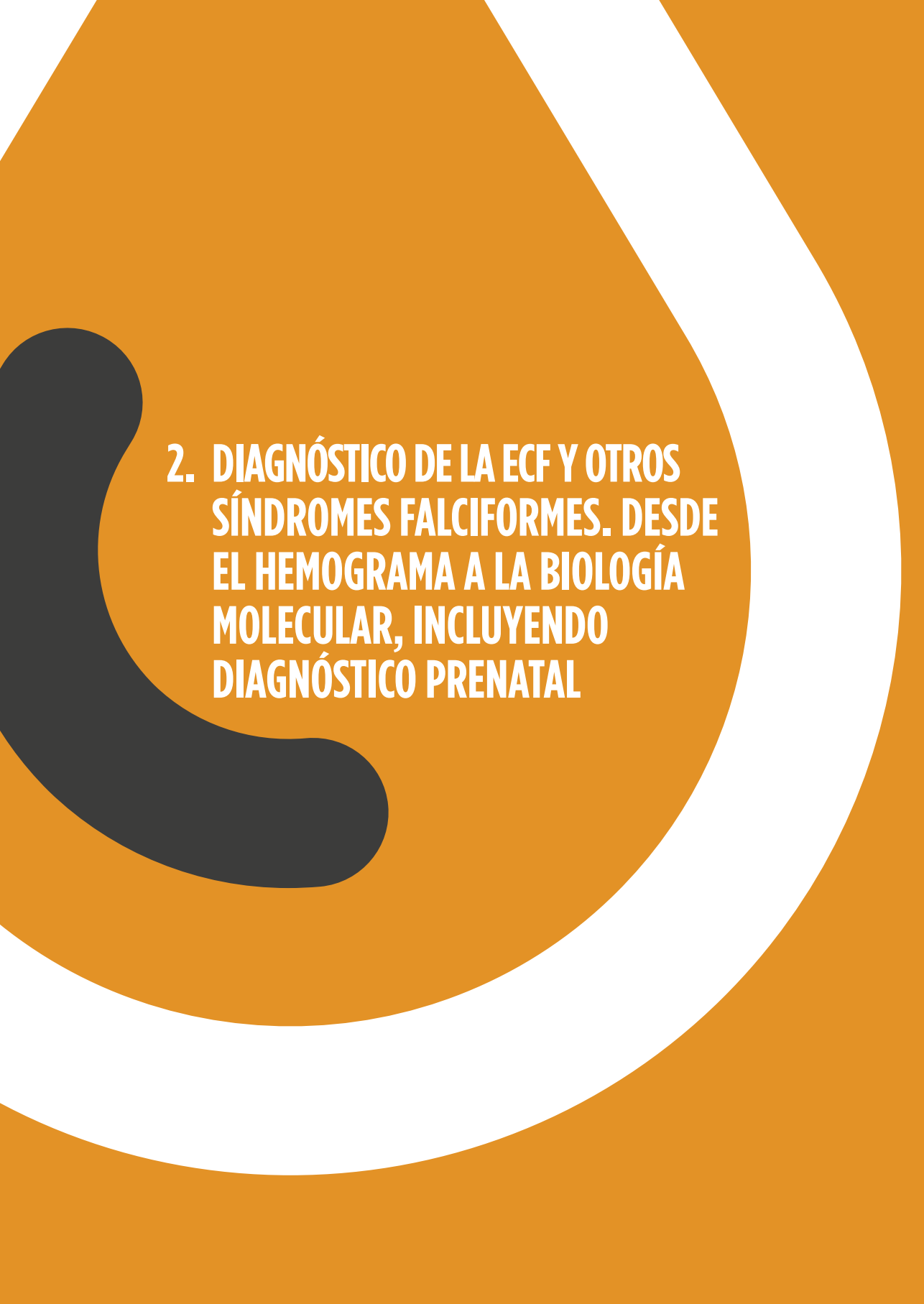
La fisiopatología de la ECF es, por lo tanto, muy compleja, con numerosas vías de participación y múltiples mecanismos de interrelación.

- Es importante destacar que la ECF está constituida por distintas variantes de la enfermedad según se herede la mutación en homocigosis (SS), heterocigosis (rasgo falciforme) o en doble heterocigosis junto con otra hemoglobinopatía (SC, S β -talasemia, etc.) o la asociación con α -talasemia, siendo la gravedad del curso clínico diferente en cada una de ellas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Paoli M, Liddington R, Tame J, *et al.* Crystal structure of T state haemoglobin with oxygen bound at all four haems. *J. Mol. Biol.* 1996;256 (4):775-92. DOI: 10.1006/jmbi.1996.0124.
2. Sundd P, Gladwin MT, Novelli EM. Pathophysiology of Sickle Cell Disease. *Annu Rev Pathol.* 2019;24(14):263-92. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012838.
3. Vekilov PG. Sickle-cell haemoglobin polymerization: is it the primary pathogenic event of sickle-cell anaemia? *Br J Haematol.* 2007;139 (2):173-84. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06794.x.
4. Telen MJ. Curative vs targeted bSCD: does it make more sense to address the root cause than target downstream events? *Blood Adv* 2020;4(14):3457-65. DOI:10.1182/bloodadvances.2020001469.
5. Brousse V, Buffet P, Rees D. The spleen and sickle cell disease: the sick(led) spleen. *Br J Haematol.* 2014;166(2):165-76. DOI: 10.1111/bjh.12950.
6. Belcher JD, Beckman JD, Balla G, *et al.* Heme degradation and vascular injury. *Antioxid Redox Signal.* 2010;12 (2):233-48. DOI: 10.1089/ars.2009.2822.
7. Pathare A, Kindi SA, Daar S, *et al.* Cytokines in sickle cell disease. *Hematology.* 2003;8 (5):329-37. DOI: 10.1080/10245330310001604719.
8. Telen MJ. Beyond hydroxyurea: new and old drugs in the pipeline for sickle cell disease. *Blood.* 2016;127(7):810-19. DOI: 10.1182/blood-2015-09-618553.
9. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. *N Engl J Med.* 2017;376(16):1561-73. DOI: 10.1056/NEJMra1510865.
10. Tsaras G, Owusu-Ansah A, Boateng FO, *et al.* Complications associated with sickle cell trait: a brief narrative review. *Am J Med.* 2009;122(6):507-12. DOI: 10.1016/j.amjmed.2008.12.020.
11. Gualandro SF, Fonseca GH, Yokomizo IK, *et al.* Cohort study of adult patients with haemoglobin SC disease: clinical characteristics and predictors of mortality. *Br J Haematol.* 2015 ;171(4):631-7. DOI: 10.1111/bjh.13625.
12. Nagel RL, Fabry ME, Steinberg MH. The paradox of hemoglobin SC disease. *Blood Rev.* 2003;17(3):167-78. DOI: 10.1016/s0268-960x(03)00003-1.
13. Christakis J, Vavatsi N, Hassapopoulou H, *et al.* A comparison of sickle cell syndromes in northern Greece. *Br J Haematol.* 1991;77(3):386-91. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1991.tb08589.x.





**2. DIAGNÓSTICO DE LA ECF Y OTROS
SÍNDROMES FALCIFORMES. DESDE
EL HEMOGRAMA A LA BIOLOGÍA
MOLECULAR, INCLUYENDO
DIAGNÓSTICO PRENATAL**

Autores: Fernando Ataúlfo González Fernández¹, Paloma Ropero Gradilla²

1. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

2. Laboratorio de Hemoglobinopatías y Talasemias. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de laboratorio en la enfermedad de células falciformes (ECF) comprende la identificación de los casos homocigotos, los dobles heterocigotos con otras hemoglobinopatías estructurales y talasemias que cursan con alteración de la solubilidad de la hemoglobina (Hb) y falciformación, así como otros moduladores genéticos que pueden modular la expresión fenotípica de la enfermedad.

INDICACIONES

El estudio de laboratorio se realizará para¹:

- Confirmar un diagnóstico clínico provisional por la presencia de manifestaciones y complicaciones clínicas sugestivas o características.
- Explicar una anomalía hematológica, fundamentalmente una anemia hemolítica.
- Identificar neonatos en la fase presintomática (cribado neonatal).
- Identificar a los fetos en riesgo y ofrecer a los padres una elección informada (diagnóstico prenatal).
- Permitir el asesoramiento genético de los futuros padres.
- Identificar la presencia de hemoglobina S (HbS) preoperatoriamente.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

El diagnóstico se basa en la demostración de la HbS. Su identificación se puede realizar por métodos basados en las propiedades fisicoquímicas de las proteínas, con los que se identifican la variación en la secuencia de aminoácidos de la Hb o de la cadena β de globina, y métodos moleculares que identifican la mutación en la secuencia del ADN del gen β de globina (**Tabla 2.1**). Los objetivos y los métodos en el diagnóstico varían según la edad del paciente por lo que habrá que adecuar estos últimos a cada circunstancia (diagnóstico inicial de sospecha, cribado neonatal, diagnóstico prenatal)².

Tabla 2.1. Métodos de estudio de hemoglobinas

	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Métodos de proteínas	<ul style="list-style-type: none"> • Amplia experiencia clínica • Fácil accesibilidad 	<ul style="list-style-type: none"> • No es posible hacer un diagnóstico definitivo de α o β talasemia asociada
Electroforesis convencional	<ul style="list-style-type: none"> • Bajo coste • Separación de las principales Hbs (HbA, HbF, HbS/D, HbC/E/O-Arab) y varias variantes de Hb menos comunes • El pH ácido (agar citrato) resuelve HbS y HbC 	<ul style="list-style-type: none"> • Mala separación de Hbs distintas de Hbs A, F, S, C • No se puede distinguir la HbE de la HbO o la HbD de la HbG • Laboriosa
Isoelectroenfoque (IEF)	<ul style="list-style-type: none"> • Excelente resolución de variantes comunes de Hb y Hb Barts • Distingue HbE de HbO y HbS de HbD y HbG • La HbA y la HbF se diferencian claramente • Requiere solo una pequeña muestra 	<ul style="list-style-type: none"> • No cuantifica con precisión las variantes de Hb • Mayor coste por prueba que la electroforesis • La metahemoglobina y la Hb glicosilada aparecen como bandas separadas con la conservación de la muestra • Las bandas en gel son menos nítidas con el IEF automático en comparación con el IEF manual
Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)	<ul style="list-style-type: none"> • Totalmente automatizada • Alta precisión • Tiempos de ejecución cortos • Muy pequeño volumen de la muestra • Identifica y cuantifica muchas variantes de Hb diferentes • Identifica y cuantifica Hbs normales (HbA, HbA2, HbF, Hb Bart) • Orienta estudio posterior 	<ul style="list-style-type: none"> • Coste (equipo y reactivos) • La interpretación de los resultados requiere habilidad técnica, experiencia • Interferencia de resultados por prematuridad y transfusión reciente • Disminución de la resolución con la conservación de la muestra debido a la degradación de la Hb • No se puede distinguir HbE, Hb Korle Bu, Hb Lepore de HbA2 debido a tiempos de retención superpuestos
Electroforesis capilar	<ul style="list-style-type: none"> • Completamente automatizado • Alto rendimiento • Identifica variantes comunes de Hb • Separa HbA2 de HbE (a diferencia de HPLC) • Cuantificación precisa de Hbs • La información del patrón de zona de las variantes guía las pruebas adicionales • Complementario a HPLC 	<ul style="list-style-type: none"> • Coste (equipo y reactivos) • Requiere habilidad técnica, experiencia • Mala separación de HbS de HbD • Las zonas de electroforesis se desplazan en ausencia de HbA • Disminución de la resolución con la conservación de la muestra • Se requiere una muestra mínima (1 ml), pero si la muestra es <1 ml, se requiere la dilución de otras muestras, agregando mano de obra

Tabla 2.1. Métodos de estudio de hemoglobinas

	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Métodos moleculares	<ul style="list-style-type: none"> • Determina el genotipo • Diagnóstico de posible talasemia asociada 	<ul style="list-style-type: none"> • El coste es más alto que la mayoría de las técnicas basadas en proteínas
PCR-RFLP/PCR-ARMS	<ul style="list-style-type: none"> • Bajo coste • Sencillez técnica 	<ul style="list-style-type: none"> • Las pruebas se limitan a mutaciones seleccionadas/predefinidas
Secuenciación de ADN tradicional (Sanger)	<ul style="list-style-type: none"> • Identifica mutaciones puntuales y pequeñas inserciones y deleciones que resultan en una hemoglobinopatía (talasemia, variantes de Hb) 	<ul style="list-style-type: none"> • No se pueden identificar grandes eliminaciones o duplicaciones • Solo se puede obtener una secuencia de ADN (hasta 1 kb) a la vez por lo que se necesitan 3 ensayos para la secuenciación β
Secuenciación por NGS	<ul style="list-style-type: none"> • Identificación simultánea del espectro completo de deleciones, duplicaciones, mutaciones puntuales en genes de globina α y β (ensayo paralelo único) • Requiere una muestra muy pequeña (menos que la de la secuenciación de Sanger) • Rápido • Alta precisión y fiabilidad 	<ul style="list-style-type: none"> • Coste • Requiere habilidad técnica y experiencia
PCR-gap	<ul style="list-style-type: none"> • Identificación de deleciones comunes de α talasemia • Identificación de β talasemia y deleciones de PHHF comunes • Identificación de duplicaciones del gen de la α globina • Se puede estudiar varias deleciones en un solo ensayo 	<ul style="list-style-type: none"> • El estudio se limita a deleciones concretas/predefinidas (no se pueden detectar deleciones no desconocidas o no predefinidas)
MLPA	<ul style="list-style-type: none"> • Detecta grandes deleciones y duplicaciones (genes α o β) 	<ul style="list-style-type: none"> • Requiere secuenciación de ADN adicional para definir puntos de corte de deleción (para caracterizar la deleción) • Coste • Requiere habilidad técnica y experiencia
Array de GCH	<ul style="list-style-type: none"> • Identifica mutaciones puntuales y las pequeñas deleciones, así como variaciones en el número de copias, inversiones, inserciones, deleciones y otras reordenaciones complejas 	<ul style="list-style-type: none"> • Alto coste • Necesidad de personal capacitado • Mayor tiempo de respuesta

DATOS HEMATIMÉTRICOS Y EXTENSIÓN DE SANGRE PERIFÉRICA

Los parámetros hematimétricos en el hemograma y la morfología de los hematíes en la extensión de sangre periférica, en ocasiones, constituyen el primer paso para el diagnóstico de la ECF y pueden ser muy útiles en los casos previamente no diagnosticados, que presentan complicaciones urgentes que comprometen la vida del paciente, y en los que no se puede esperar a confirmar el diagnóstico con la demostración de la HbS.

En la ECF, la deshidratación de los hematíes por la pérdida de potasio dependiente del canal del calcio (Gardos) y del cotransporte cloro-potasio, se puede poner de manifiesto en los analizadores hematológicos por la existencia de una resistencia a la lisis *in vitro* de los hematíes falciformes por los reactivos de los diferentes equipos, lo que va a determinar que pueda existir una interferencia en las cámaras de conteo diferencial de los leucocitos y de los reticulocitos. También es característica la existencia de anchos de distribución (ADE) altos con poblaciones microcíticas debida a la existencia de un porcentaje variable de poiquilocitos microcíticos y poblaciones macrocíticas por el aumento de reticulocitos que refleja el grado de actividad eritropoyética medular. En los analizadores que utilizan dispersión de luz puede observarse la presencia de una población variable de hematíes normocíticos hiperocrómicos. No obstante, existe una gran variabilidad en la existencia de estas alteraciones de unos pacientes a otros, con un solapamiento con otras patologías.

En la extensión de sangre periférica es característica y casi patognomónica la presencia de hematíes con forma de hoz, que son hematíes alargados con extremos agudos y aspecto hipercromo y que pueden ser inducidos *in vitro* por desoxigenación. Además, también es característico la presencia de dianocitos o codocitos y hematíes hiperdensos por la deshidratación, policromatofilia por el aumento de reticulocitos, así como la presencia de cuerpos de Howell-Jolly y frecuentes eritroblastos en los casos que exista asplenia por múltiples infartos de repetición en el bazo.

En los casos de HbS asociados a β -talasemia la morfología suele ser superponible a los casos homocigotos con microcitosis e hipocromía, cuya severidad dependerá de si el alelo β talasémico es β^0 o β^+ . De igual forma los casos de HbS homocigotos asociados a α^+ talasemia, sobre todo si esta es homocigota, también cursaran con microcitosis e hipocromía. En los casos dobles heterocigotos para HbS y hemoglobina C (HbC) suele existir un menor número de hematíes falciformes con un mayor número de dianocitos y menor policromatofilia que en los casos de HbS homocigota. También es característica la presencia de hematíes plegados, hematíes irregularmente contraídos y hematíes falciformes con bordes rectos o angulados e incluso ramificados, así como la ausencia de cuerpos de Howell-Jolly por la menor incidencia de asplenia³.

MÉTODOS BASADOS EN LAS PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS DE LAS PROTEÍNAS

Electroforesis convencional de hemoglobinas

Ha sido tradicionalmente el método más utilizado para el estudio de las hemoglobinopatías. Separa las diferentes Hbs según sus cargas eléctricas y su interacción físicoquímica con el medio utilizado en la tira de electroforesis de una forma pH-dependiente.

- **Electroforesis a pH alcalino**

El *screening* inicial se realiza a pH alcalino (8,6), habitualmente en acetato de celulosa. Permite separar de forma eficaz Hbs normales (HbA, HbA₂, hemoglobina fetal [HbF]) y las Hbs variantes más comunes (HbS, HbC). No obstante, un número importante de variantes migran a la misma altura que HbS y HbC, por lo que la utilidad de esta técnica a pH alcalino es limitada. Entre las variantes que corren a la altura de la HbS están la HbD, HbG Philadelphia y Hb Lepore. Por otro lado, entre las variantes que corren a la altura de la HbC podemos encontrar la HbE y la HbO-Arab. Por lo tanto, es necesario utilizar un segundo procedimiento electroforético para evitar las limitaciones de la comigración de las diferentes variantes de Hb.

- **Electroforesis a pH ácido**

Las HbA, HbF, HbS y HbC tienen distintos patrones de movilidad en agar citrato a pH ácido, que son diferentes de sus patrones en acetato de celulosa a pH alcalino. Tanto la HbD como la HbG Philadelphia comigran con la HbS a pH alcalino, mientras que a pH ácido lo hacen a la altura de HbA. En agar citrato, la HbE corre a la altura de HbA, mientras que la HbO-Arab tiene un patrón de movilidad distinto (entre la HbA y la HbS). Por lo tanto, la utilización combinada de electroforesis en acetato de celulosa a pH alcalino y en agar citrato a pH ácido nos ayuda a identificar las hemoglobinopatías estructurales más frecuentes: HbS, HbC, HbE, HbD y HbO-Arab que son las involucradas en los síndromes falciformes. No obstante, un mismo patrón electroforético tanto a pH básico como ácido puede corresponder a más de una Hb variante^{3,4}.

Isoelectroenfoque (IEF)

Consiste en una electroforesis en un medio en el que hay un gradiente de pH establecido por la presencia de anfólitos en ese medio, de forma que cuando se aplica una corriente eléctrica las Hbs variantes migrarán hacia un pH donde tengan una carga eléctrica en su superficie neutra (punto isoeléctrico). La ventaja de esta técnica es su capacidad para separar variantes de Hb cuyos puntos isoeléctricos difieren por muy poco, tan poco como 0,1 unidades de pH. Es capaz de discriminar entre HbD y HbS, y entre HbC y HbE y HbO-Arab. Además, es una técnica muy sensible para detectar pequeñas cantidades; sin embargo, también tiene el inconveniente de que separa la Hb en sus derivados postranscripcionales lo que hace que la interpretación de los resultados sea más difícil^{3,4}.

Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)

Es una técnica utilizada para separar los componentes de una mezcla basándose en diferentes tipos de interacciones químicas entre las sustancias analizadas y la columna cromatográfica. El compuesto a analizar pasa por la columna cromatográfica a través de lo que se conoce como fase estacionaria (normalmente, un cilindro con pequeñas partículas redondeadas con ciertas características químicas en su superficie), mediante el bombeo de líquido (fase móvil) a alta presión a través de la columna. La muestra es introducida en pequeñas cantidades y sus componentes se retrasan diferencialmente

dependiendo de las interacciones químicas o físicas con la fase estacionaria a medida que van atravesando la columna. El grado de retención de los componentes de la muestra depende de la naturaleza del compuesto, de la composición de la fase estacionaria y de la fase móvil. El tiempo que tarda un compuesto a ser eluido de la columna se denomina tiempo de retención, y se considera una propiedad identificativa característica de un compuesto en una determinada fase móvil y estacionaria. De esta forma, cada Hb normal o variante se separa en un periodo de tiempo característico. Es un método automatizado, muy reproducible y que proporciona los resultados de forma rápida.

Entre los tipos de HPLC podemos encontrar:

- **Intercambio catiónico**

La fase estacionaria es polar y la fase móvil apolar, por lo que la separación de las Hbs depende fundamentalmente de su carga. Con este método, se pueden separar y cuantificar las variantes de cadena β más frecuentes, como la HbS, HbC, HbE, HbD-Los Ángeles, HbO-Arab, y variantes de cadena α como la HbG-Philadelphia. Sin embargo, no permite diferenciar la HbA2 de la HbE (entre otras), y la cuantificación de HbA2 está falsamente aumentada en presencia de la HbS glicosilada. Además, permite realizar el diagnóstico de β -talasemia heterocigota, de otros síndromes β (como $\delta\beta$ -talasemia, HbLepore), y de la presencia hereditaria de hemoglobina fetal (PHHF). El porcentaje de la Hb variante en las variantes de cadena α suponen entre un 15 % y un 25 % del total de Hb, mientras que en las variantes de cadena α suponen un 30 %-45 %, lo que es muy orientativo sobre si la variante en cuestión es de cadena α o β , aunque hay excepciones a esta regla, incluyendo variantes de Hb inestables y/o la presencia de α o β talasemia concomitante.

- **Fase reversa**

La fase estacionaria es apolar y la fase móvil polar débil por lo que la separación depende fundamentalmente de su hidrofobicidad. Se utiliza para la separación de cadenas de globina por lo que permite localizar la anomalía en cadenas α , β o γ , y también para cuantificar las cadenas G γ y A γ de la HbF en casos con HbF elevada y por tanto, puede ser de utilidad en el diagnóstico de los diferentes tipos de PHHF y $\delta\beta$ -talasemia^{3,4}.

Electroforesis capilar

Es una técnica para separar las diferentes moléculas presentes en una disolución de acuerdo con la relación masa/carga de las mismas. La separación se lleva a cabo en un capilar de sílice de diámetro muy pequeño (10-200 μm) con un tampón alcalino en el que se crea una diferencia de potencial muy elevada entre los dos extremos del capilar. El interior del capilar se encuentra formado por grupos silanol (Si-OH), los cuales al ser desprotonados (Si-O) crean una doble capa eléctrica que va a mover la disolución como una bomba creando un flujo electroendosmótico. Este flujo va a favorecer que las diferentes fracciones de Hbs se muevan hacia un extremo u otro del capilar según su carga eléctrica. La detección directa y cuantificación de estas diferentes fracciones se realiza a una longitud de onda específica (415 nm) en el extremo catódico del capilar, convirtiéndose así en una imagen de migración (electroferograma). Las ventajas de la electroforesis capilar es que se trata de una técnica cuali-cuantitativa, lo cual posibilita una medida más exacta de cuantificar la HbA2 en presencia de la HbS y HbD y la cuantificación de la HbA2 en presencia de la HbE^{3,4}.

MÉTODOS MOLECULARES

Podemos diferenciar técnicas moleculares que van a identificar mutaciones puntuales de un solo nucleótido y deleciones o inserciones de pocos nucleótidos (Técnica de polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción [PCR-RFLP], PCR-Alelo específica, StripAssay, Secuenciación de Sanger, secuenciación de nueva generación [NGS]); y técnicas que identifican pérdidas o ganancias de grandes segmentos de material genético (PCR-gap, amplificación de sondas dependiente de ligación múltiple [MLPA], arrays de hibridación genómica comparada [CGH]). Aunque en el caso de la HbS, por tratarse de una mutación puntual se utilizan las primeras, en algunas ocasiones, como en los casos con α talasemia asociada y en las dobles heterocigocías con β^0 deleción, $\delta\beta$ talasemias o PHHF, es necesario también recurrir a las segundas para su correcta caracterización molecular⁵.

PCR-RFLP

Se amplifica un fragmento de ADN que incluye el CD6 del gen β globina (donde se ubica la mutación responsable de la HbS). Posteriormente se digiere con la enzima de restricción Ddel y mediante electroforesis en un gel de agarosa o de poliacrilamida se visualizan los fragmentos. Si son dos los fragmentos, el genotipo corresponde a la normalidad ($\beta A/\beta A$); si sólo se observa un fragmento, el genotipo es una HbS homocigota ($\beta S/\beta S$); y por último, si fueran tres los fragmentos observados, el genotipo corresponde con el de un portador heterocigoto ($\beta S/\beta A$)^{5,6}.

PCR-Alelo específica

Se utilizan cebadores con oligonucleótidos que hibridan y amplifican específicamente secuencias de ADN que contienen los alelos diana de interés de forma que solo se obtendrá la amplificación si existe la mutación. El análisis de los productos de PCR generados se puede realizar mediante electroforesis en función de la longitud de los fragmentos generados. La presencia o ausencia de los fragmentos obtenidos, con los oligonucleótidos complementarios a la secuencia normal o mutada, permite diferenciar si existe la mutación en estado heterocigoto, homocigoto o no existe^{5,6}.

Beta-Globin StripAssay

Se basa en una PCR multiplex para la amplificación específica y selectiva del gen β -globina. Es necesario desnaturalizar el producto amplificado (amplicón) ya que la técnica trabaja con cadena sencilla. Tras la desnaturalización, el amplicón de cadena sencilla marcado con biotina es hibridado a sondas específicas complementarias al ácido nucleico amplificado dispuestas en tiras reactivas y se hace visible mediante una coloración enzimática. Como resultado aparece un patrón de bandas específico en la tira. Cada sonda se corresponde con una mutación conocida, entre las que se encuentra la de la HbS y nos va a permitir diferenciar entre la normalidad ($\beta A/\beta A$), la heterocigocidad ($\beta S/\beta A$) y la homocigocidad ($\beta S/\beta S$).

Secuenciación de Sanger (Secuenciación de primera generación)

Esta estrategia se basa en sintetizar, de forma secuencial, una hebra de ADN complementaria a una hebra de cadena simple (que se utiliza como molde), mediante una PCR que utiliza los cuatro 2' desoxirribonucleótidos trifosfatos que componen la secuencia del ADN (dATP, dGTP, dCTP y dTTP) y cuatro didesoxirribonucleótidos trifosfatos (ddATP, ddGTP, ddCTP y ddTTP) marcados con cuatro fluoróforos distintos. Esto lleva a que se obtengan fragmentos secuenciados de diferente tamaño y marcados por el correspondiente fluoróforo, que son separados por una electroforesis capilar. Cuando dicho fragmento pasa a través de la cámara detectora, el fluoróforo es excitado con un láser, emitiendo una fluorescencia de un color determinado específico para cada ddNTP. Esto permite asignar el nombre de la base correspondiente y el orden de las emisiones determina la secuencia del ADN. La secuenciación de todo el gen β permite confirmar la presencia de la mutación β^S en estado heterocigoto o homocigoto y la posible existencia de una doble heterocigocia con otra variante o una β talasemia. No obstante, como con las técnicas moleculares descritas anteriormente, el resultado no permite diferenciar los casos homocigotos de los casos dobles heterocigotos asociados a delección del gen β (β^0 talasemia, $\delta\beta$ talasemia o PPHF por delección), ya que en todos estos casos solo se va a observar la secuencia mutada^{5,6}.

Secuenciación de nueva generación (NGS)

Consiste en obtener de forma masiva, millones de fragmentos de ADN en un único proceso de secuenciación, elevando significativamente el rendimiento a un menor coste y ofreciendo ventajas significativas respecto a los sistemas convencionales. Existen diferentes aproximaciones metodológicas o plataformas de forma que, en todas ellas normalmente hay un paso de preparación de la muestra en el que el ADN del paciente, que sirve como plantilla, se purifica, se amplifica y se fragmenta. Posteriormente, estos fragmentos se aíslan físicamente mediante la unión a superficies sólidas o perlas pequeñas. Los datos de la secuencia se generan en estos pequeños fragmentos y los resultados electrónicos se alinean computacionalmente con un genoma o secuencia de referencia, secuenciado previamente, designado como una referencia normal. Se ha desarrollado una plataforma de investigación de NGS que cubre todo el espectro de mutaciones de las talasemias conocidas, así como las variantes comunes de Hb, incluidas la HbS, HbC y HbD, y que permite analizar 100 muestras de pacientes en una sola ejecución. Las ventajas potenciales de usar NGS para las pruebas de hemoglobinopatía incluyen la capacidad de realizar la secuenciación simultánea de todos los genes de globina en una sola prueba, junto con otros genes que modifican la expresión de Hb como BCL11A, MYB, KLF1 y GATA1. La NGS se puede realizar en una muestra de menor tamaño que la secuenciación de Sanger y tiene el potencial de automatización y reducción del tiempo de análisis. Sin embargo, la precisión de NGS depende de la plataforma utilizada y la profundidad de cobertura, y los resultados de NGS requieren la confirmación por secuenciación de Sanger^{6,7}.

PCR-gap

Es una variación de la PCR que se utiliza para identificar los puntos de corte de una delección. Esto se hace utilizando como cebadores oligonucleótidos complementarios que flanquean un punto de ruptura de una delección conocida, de forma que solo se obtendrá el fragmento amplificado si el ADN del paciente contiene la secuencia única característica de la delección de ese gen. En el caso de la ECF se utiliza para confirmar o descartar la presencia de una α talasemia asociada^{5,6}.

Amplificación de sonda dependiente de ligación múltiple (MLPA)

Se basa en la amplificación de múltiples fragmentos por PCR utilizando diferentes pares de sondas que se pueden unir a diferentes zonas a lo largo de un gran segmento de ADN (en este caso a los cluster α y β de globina). Para la amplificación se utilizan como cebadores oligonucleótidos complementarios a los pares de sondas marcados con un fluorocromo, de forma que solo se conseguirán amplificar los pares de sondas si están juntas al unirse a las zonas específicas del ADN. Los fragmentos obtenidos se separan en una electroforesis capilar por tamaños para su diferenciación y, dependiendo de la intensidad de la fluorescencia recogida por la excitación del fluorocromo de los fragmentos, se estima su cantidad relativa, lo que permite determinar si la delección es homocigótica (ausencia del producto) o heterocigótica (reducción del 50 % en la cantidad de producto). Es de gran utilidad en los casos de dobles heterocigocías de HbS con grandes deleciones del cluster β en el otro alelo^{6,8}.

Array de hibridación genómica comparada (CGH)

Es un nuevo método molecular en el que el ADN genómico del paciente se hibrida con una micromatriz que contiene cientos de miles de sondas de oligonucleótidos superpuestas, cada una de aproximadamente 60 a 80 nucleótidos de longitud. Para el diagnóstico de las hemoglobinopatías se encuentran disponibles matrices personalizadas de alta resolución, en las que la colección de sondas representa la mayor parte de la secuencia del ADN en los grupos de genes de globina α y β completos y las regiones adyacentes. Permiten identificar mutaciones puntuales y pequeñas deleciones, así como variaciones en el número de copias, inversiones, inserciones, deleciones y otros reordenamientos complejos, la mayoría de las cuales no se detectan mediante la secuenciación de ADN estándar⁹.

ENSAYOS DE PUNTO DE CUIDADO

Son métodos sencillos de realizar y de interpretar que se pueden utilizar directamente en el lugar y en el momento de la evaluación del paciente, sin la necesidad de remitir la muestra a un laboratorio clínico especializado. Estas pruebas pueden ser especialmente útiles en entornos de recursos limitados con una alta prevalencia de hemoglobinopatías o cuando se requiere una intervención rápida. Se han desarrollado varios tipos basados en diferentes aproximaciones metodológicas como microelectroforesis, inmunoensayos, gradientes de densidad y solubilidad en papeles cromatográficos (**Tabla 2.2**), que presentan una sensibilidad y especificidad cercanas al 100 %¹⁰.

Tabla 2.2. Ensayos de punto de cuidado

Nombre de la prueba	Método	Capaz de distinguir entre los siguientes genotipos				¿Capaz de detectar ECF en recién nacidos?
		SS versus AA	SS versus AS	AS versus AA	SC versus no SC	
HemeChip	Electroforesis de microchip	SI	SI	SI	SI	SI
HemoTypeSC	Inmunoensayo de flujo lateral competitivo	SI	SI	SI	SI	SI
SCD-AMPS	Separación de fase acuosa basada en la densidad celular	SI	SI	NO	NO	NO
Sickle Dx	Difusión en papel que separa la HbS insoluble de las Hbs solubles (HbA, HbC, HbF)	SI	SI	SI	NO	NO
Sickle SCAN	Inmunoensayo de flujo lateral	SI	SI	SI	SI	SI

TEST DE FALCIFORMACIÓN

Consiste en inducir la formación de hematíes falciformes en un ambiente pobre en oxígeno con un agente reductor (ditionito o metabisulfito sódico) y su posterior visualización óptica. No está indicado como herramienta de *screening* inicial salvo en una situación de emergencia. No diferencia el rasgo falciforme de la ECF, y presenta falsos negativos en anemia grave, HbS <10 % y HbF elevada, por lo que no es útil en menores de 6 meses. Además, pueden darse falsos positivos en caso de hiperviscosidad de la naturaleza que sea y en alguna otra Hb variante. Todos los test positivos deben confirmarse por HPLC u otro método alternativo^{3,4}.

CONSIDERACIONES DIAGNÓSTICAS

Al informar los resultados, es habitual referir el patrón Hb encontrado en orden descendente (de mayor a menor cuantía). De esta forma un patrón de HbAS indicaría que la cantidad de HbA es mayor que la de HbS y se correspondería con un diagnóstico de rasgo falciforme, mientras que HbSA indica que la cuantía de HbS es superior a la de HbA, lo que sugiere un diagnóstico de doble heterocigocia HbS/β⁺ talasemia.

La utilización de las diferentes técnicas dependerá de los recursos del laboratorio y del contexto clínico. En el cribado neonatal el método más utilizado es el HPLC, aunque también se han utilizado la electroforesis capilar y el IEF. Son técnicas de alta sensibilidad y especificidad, aunque es necesario realizar una confirmación del diagnóstico a los 3 o 6 meses, debido a que al nacimiento la producción de β globina (que incluye la producción de hemoglobinas A y S) no está completamente desarrollada.

Para niños y adultos, la combinación de HPLC y electroforesis capilar o IEF permite un diagnóstico diferencial definitivo de uno de los trastornos de células falciformes (**Tabla 2.3**). No obstante, en casos con microcitosis y/o persistencia de HbF elevada, si no se dispone del estudio de los progenitores, es necesario recurrir a métodos moleculares para diferenciar genotipos de HbS/HbS con α talasemia asociada de genotipos HbS/β⁰ talasemia, HbS/δβ⁰ talasemia y HbS/PHHF. De forma similar, en el diagnóstico prenatal y en los casos recientemente transfundidos sin un estudio previo, es necesario recurrir a métodos moleculares para su correcta caracterización.

DIAGNÓSTICO DEL PORTADOR DE RASGO FALCIFORME

En los casos heterocigotos de HbS, los parámetros hematimétricos son normales y no permiten, en general, diferenciar a los portadores de HbS de la población no portadora. No obstante, aunque de forma mucho más leve que en los homocigotos o dobles heterocigotos, también se ha descrito que los hematíes de los portadores están más deshidratados que los normales, de forma que en algunos estudios utilizando analizadores basados en difracción óptica, se sugiere que debe sospecharse la presencia de una variante de HbS o HbC si se cumplen tres o más de los siguientes criterios: VCM <88,4 fL, ADE >13,4 %, MICRO >0,8 %, MICRO/HIPO >0,7 %¹¹ (**Tabla 2.3**).

Tabla 2.3. Diagnóstico diferencial para síndromes de células falciformes

Condición	Genotipo	Cribado neonatal	Niños >5 años, adolescentes y adultos						
			HbA (%)	HbA2 (%)	HbF (%)	HbS (%)	HbC (%)	Hb (g/dl)	VCM (fL)
Normal	AA	FA	95-98	2-3	<2	0	0	12-15	80-94
Rasgo talasémico	A/β ⁰ o β ⁺	FA	90-95	>3,5	1-3	0	0	11-13	60-75
Rasgo falciforme	AS	FAS	50-60	<3,5	<2	35-45	0	12-15	80-94
ECF	SS	FS	0	<3,5	5-15	85-95	0	6-9	80-100
Falciforme-β ⁰ talasemia	S/β ⁰	FS	0	>3,5	2-15	80-92	0	6-10	60-75
Falciforme-β ⁺ talasemia	S/β ⁺	FSA o FS	3-30	>3,5	2-10	65-90	0	9-15	70-80
Falciforme-HbC	SC	FSC	0	<3,5	1-5	45-50	45-50	9-15	70-85

En la extensión de sangre periférica tampoco existen alteraciones morfológicas significativas, aunque en algunos casos, se han descrito aislados hematíes con extremos alargados y/o dianocitos o codocitos, sobre todo en los casos que se asocia con α talasemia¹². Precisamente en los casos asociados a α talasemia el volumen corpuscular medio (VCM) disminuye al igual que el porcentaje de HbS, de forma proporcional al número de genes α delecionados. La valoración del VCM y del porcentaje de HbS permite con una gran sensibilidad y especificidad estimar la posible asociación de una α talasemia (**Tabla 2.4**)¹³.

Tabla 2.4. Parámetros hematológicos en HbS heterocigota asociada a α-talasemia

Número de genes α funcionantes	Hb (g/dl)	VCM (fL)	HbS (%)
4	13-15	80-90	35-45
3	13-14	75-80	30-35
2	12-13	70-75	25-30
1	7-10	50-60	17-25

BIBLIOGRAFÍA

1. Bain BJ. Haemoglobinopathy diagnosis: Algorithms, lessons and pitfalls. *Blood Rev.* 2011; 25(5):205-13. DOI: 10.1016/j.blre.2011.04.001.
2. Kutlar F. Diagnostic approach to hemoglobinopathies. *Hemoglobin.* 2007;31:243-50. DOI: 10.1080/03630260701297071.
3. Bain BJ. Haemoglobinopathy Diagnosis, 2nd ed, Blackwell, 2006. DOI: 10.1002/978047098878.
4. Ryan K, Bain BJ, Worthington D, *et al.* Significant haemoglobinopathies: guidelines for screening and diagnosis. *Br J Haematol.* 2010;149:35. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.08054.x.
5. Ghosh K, Ghosh K, Agrawal R, Nadkarni AH. Recent advances in screening and diagnosis of hemoglobinopathy. *Expert Rev Hematol.* 2020;13:13-21. DOI: 10.1080/17474086.2019.1656525.
6. Munkongdee T, Chen P, Winichagoon P, Fucharoen S, Paiboonsukwong K. Update in Laboratory Diagnosis of Thalassemia. *Front Mol Biosci.* 2020;7:74. DOI: 10.3389/fmolb.2020.00074.
7. Shang X, Peng Z, Ye Y, *et al.* Rapid targeted next-generation sequencing platform for molecular screening and clinical genotyping in subjects with hemoglobinopathies. *EBioMedicine.* 2017;23:150-9. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.08.015.
8. Hartevelde CL. State of the art and new developments in molecular diagnostics for hemoglobinopathies in multiethnic societies. *Intern J Lab Hematol.* 2014;36:1-12. DOI: 10.1111/ijlh.12108.
9. Philipsen M, Chaibunruang A, Vogelaar IP *et al.* Fine-tiling array CGH to improve diagnostics for α - and β -thalassemia rearrangements. *Hum Mutat.* 2012;33(1):272-80. DOI: 10.1002/humu.21612.
10. Alapan Y, Fraiwan A, Kucukal E, *et al.* Emerging point-of-care technologies for sickle cell disease screening and monitoring. *Expert Rev Med Devices* 2016;13:1073-93. DOI: 10.1080/17434440.2016.1254038.
11. Velasco-Rodríguez D, Alonso-Domínguez JM, González-Fernández FA, *et al.* Laboratory parameters provided by Advia 2120 analyser identify structural haemoglobinopathy carriers and discriminate between Hb S trait and Hb C trait. *J Clin Pathol.* 2016; 69(10):912-20. DOI: 10.1136/jclinpath-2015-203556.
12. Wilson CI, Hopkins PL, Cabello-Inchausti B, Melnick SJ, Robinson MJ. The Peripheral Blood Smear in Patients With Sickle Cell Trait: A Morphologic Observation. *Lab Med.* 2000;31(8):445-7. DOI: 10.1309/GTAK-UB4N-HPN3-GTD1.
13. Gonzalez FA, Blazquez C, Ropero P, *et al*; Grupo de Eritropatología. Association of hemoglobinopathy and alpha thalassemia. Study of 45 patients. *Med Clin (Barc).* 2005; 124(19):726-9. DOI: 10.1157/13075443.



The background is a solid red color. A large white curved shape, resembling a thick 'C' or a partial circle, is positioned on the right side. On the left side, there is a dark grey, irregular, organic shape that overlaps the red background.

3. COMPLICACIONES POR APARATOS Y SISTEMAS

3.1. COMPLICACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS

Autores: Montserrat López Rubio¹, Jose María Aspa Cilleruelo¹

1. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid.

Las complicaciones musculoesqueléticas de los pacientes con enfermedad de células falciformes (ECF) abarcan diferentes manifestaciones derivadas de la oclusión vascular, la hiperplasia de médula ósea y las infecciones; se presentan en un gran porcentaje de casos como una manifestación de otro proceso intercurrente, como infecciones o alteraciones hidroelectrolíticas. La incidencia varía en torno al 30-50 %, siendo la crisis vasooclusiva (CVO) la complicación más frecuente¹.

En este capítulo se recogen los puntos claves sobre el diagnóstico y manejo de este tipo de complicaciones.

CRISIS VASOOCLUSIVAS

Es la complicación más frecuente y la **primera causa de necesidad de atención e ingreso hospitalario**². Se definen como eventos agudos, desencadenados generalmente por un proceso intercurrente (infecciones, deshidratación, descompensaciones iónicas o del pH, etc.) que aumentan la falciformación. Estos eventos son más frecuentes en regiones de baja oxigenación como son las epíffisis óseas, sinusoides de la médula ósea y el territorio periarticular, lo que contribuye a la falciformación y a la adhesión de hematíes y leucocitos al endotelio, originando infartos isquémicos en las trabéculas óseas y el consecuente dolor^{3,4}. Existen una serie de factores relacionados con la presentación de CVO, bien sean precipitantes o moduladores de las mismas (**Tabla 3.1.1**).

Tabla 3.1.1. Factores relacionados con las CVO

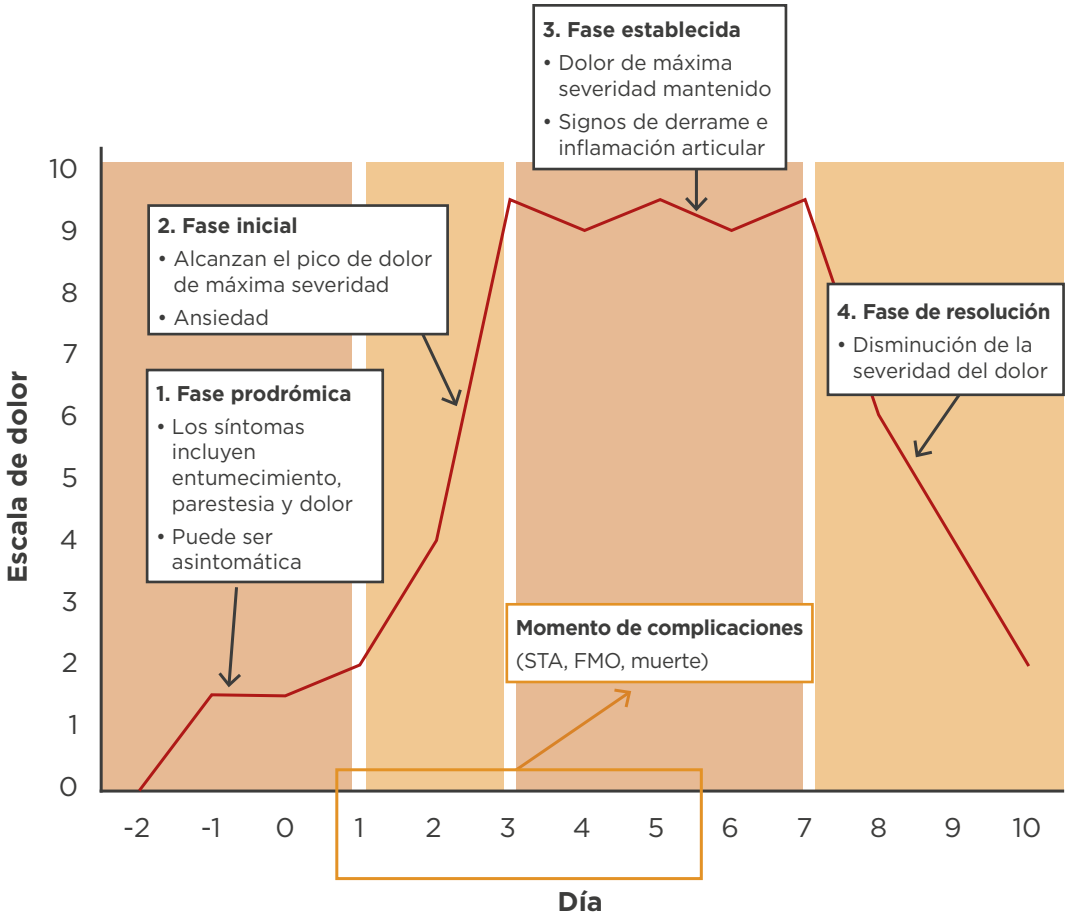
Clínicos	<ul style="list-style-type: none">• Dependiente del paciente: hipoxia, infecciones, alteraciones del metabolismo ácido-base, deshidratación, apnea del sueño, consumo de alcohol• Comorbilidades: Diabetes mellitus, colecistitis, sarcoidosis
Analíticos	<ul style="list-style-type: none">• Hemograma: trombocitosis, neutrofilia, poliglobulia, aumento de factores plaquetarios 3 y 4• Bioquímicos: elevación de lactato deshidrogenasa (LDH) y otros factores inflamatorios (reducción de la secreción de IL-10)

CLÍNICA

La principal forma de presentación de las CVO es el dolor, definido como un dolor agudo, profundo y palpitante, que se acompaña en muchas ocasiones de un importante componente emocional, dada la recurrencia y difícil control ambulatorio.

Las crisis de dolor son precedidas por un periodo prodrómico de unas 48 horas, en las que el paciente presenta entumecimiento, parestesias e incluso leve sensación dolorosa en la zona. A partir de las 72 horas el dolor se expresa en su máxima intensidad, para estabilizarse hasta su resolución, aproximadamente entre 1-4 semanas desde el inicio del cuadro (**Figura 3.1.1**). **Los huesos más frecuentemente afectados son los del esqueleto axial y huesos largos: columna vertebral, pelvis, húmero, tibia y fémur**, especialmente en su segmento distal⁵.

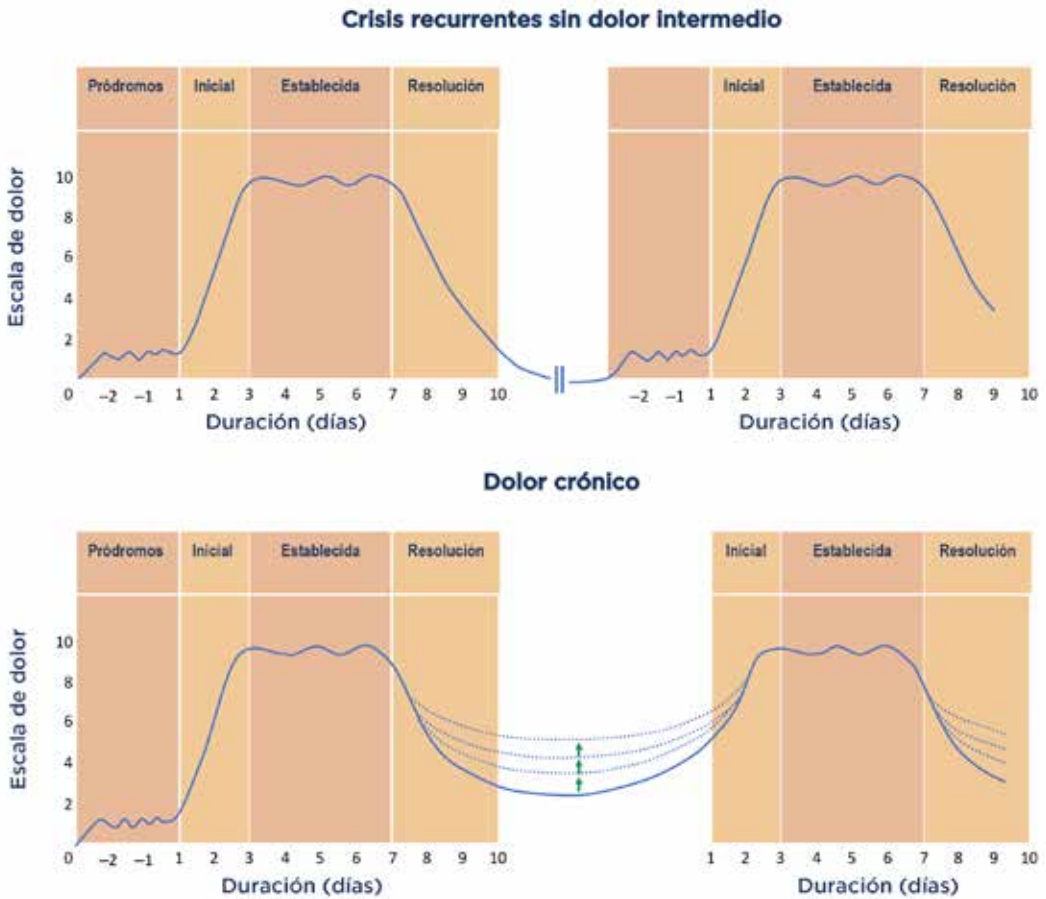
Figura 3.1.1. Fases de las CVO



Debido a la disposición anatómica de las anastomosis entre las ramas de la arteria nutricia desde las capas internas con los vasos superficiales del periostio, **los infartos pueden cursar con signos inflamatorios en los tejidos blandos adyacentes simulando una osteomielitis aguda**, siendo necesario y de especial dificultad el diagnóstico diferencial entre ambas entidades, ya que en ambas hay dolor, leucocitosis y aumento de reactantes de fase aguda; siendo fundamental la demostración de la infección con cultivos microbiológicos y la cobertura antibiótica prolongada⁶. **En niños menores de 2 años** es frecuente un cuadro vasoclusivo limitado a manos y pies denominado **dactilitis o síndrome de manos y pies**.

Además del dolor agudo e intenso, que requiere atención hospitalaria, la mayoría de los pacientes sufren episodios de CVO que controlan en su domicilio con analgesia oral, así como dolor crónico (especialmente en adultos) que interfiere en sus actividades y calidad de vida (Figura 3.1.2).

Figura 3.1.2. Crisis recurrentes sin dolor intermedio



Recientemente Osunkwo *et al.*, han llevado a cabo un estudio en el que valoraron a 2000 pacientes tanto adultos como niños, encustándoles sobre la interferencia de la enfermedad y sus complicaciones sobre la calidad de vida y las actividades básicas y profesionales⁷. Este estudio, pionero en su campo, pone de manifiesto la **necesidad del manejo del dolor y las implicaciones emocionales, laborales y de desarrollo personal que tienen sobre los pacientes.**

VALORACIÓN INICIAL

Toda valoración inicial de un paciente, con diagnóstico establecido o de sospecha de ECF, que acuda a urgencias por un episodio de dolor, debe incluir:

- Historia clínica completa, haciendo hincapié en posibles desencadenantes.
- Exploración física, prestando especial atención a la palpación abdominal y la auscultación.
- Analítica que incluya: función renal y hepática, gasometría arterial y reactantes de fase aguda (proteína C reactiva [PCR] y procalcitonina).
- Radiografía de tórax y de huesos si duda de osteomielitis.
- Cultivos si fiebre y consulta de aislamientos microbiológicos previos.

TRATAMIENTO

Según la forma de presentación, algunas CVO pueden ser manejadas de manera ambulatoria. En estos casos es primordial haber instruido al paciente previamente sobre cuáles son los síntomas que deben de hacerle acudir a un centro sanitario.

Desde un punto de vista práctico vamos a contar con medidas farmacológicas (opioides y no opioides) y medidas físicas^{6,8,9}.

Medidas no farmacológicas

- Hidratación oral o intravenosa (i.v.), con suero glucosalino o fisiológico, evitando la sobrecarga, especialmente si hay presencia de síntomas respiratorios.
- Oxigenoterapia si hipoxia, manteniendo saturación >97 % en ausencia de contraindicaciones.
- Medidas de analgesia no farmacológica, como el uso de la electroestimulación transcutánea (TENS) o la acupuntura, pueden ser de ayuda y deben ser valoradas según la disponibilidad.

Fármacos no opioides

- Paracetamol: solo, o en combinación con codeína, es útil en el manejo ambulatorio de estos pacientes.
- Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): este grupo de medicamentos suman su efecto analgésico y antiinflamatorio, siendo especialmente útiles tanto en monoterapia como en combinación con terapia opioide.
- Heparina: se recomienda su uso de manera profiláctica, ajustada al peso del paciente, según el estado inflamatorio y de reposo del paciente.
- En caso de fiebre y tras toma de cultivos, iniciar tratamiento con ceftriaxona.

Opioides

- La gran mayoría de crisis dolorosas que precisen de atención hospitalaria **requerirán el uso de morfina o alguno de sus derivados** para el control óptimo sintomático (**Tabla 3.1.2**).
- En cuanto a la dosis, dependerá de si el paciente tomaba o no, de manera basal, medicación opioide. En caso negativo, usaremos un esquema de rescates de morfina (bolos de 3 mg de una solución de morfina al 1 %) durante las primeras 24 horas, para conocer la dosis mínima necesaria; tras lo cual podremos iniciar una perfusión (en suero glucosado al 5 % a un ritmo de 1-5 ml/h) con esta dosis manteniendo aún así los mismos rescates. En caso de que el paciente precise opioides de manera basal, ya sea por complicaciones de dolor crónico o por otras causas, debemos calcular y convertir su dosis habitual, suplementándola con los rescates necesarios. Un ejemplo de calculadora online de equivalencia entre opioides disponible en: <http://www.semergencantabria.org/calc/bocalc.htm>
- Es fundamental monitorizar posible hipoventilación y realizar ejercicios de espirometría incentivada.
- Es importante tener en cuenta sus principales efectos adversos (prurito, estreñimiento, depresión respiratoria, náuseas, etc.) e implantar medidas para evitarlos, como laxantes en caso de no deposición durante más de 72 horas, antihistamínicos y antieméticos.
- En caso de la aparición de signos de depresión respiratoria, la primera medida debe ser la interrupción de la terapia con estos fármacos; y en caso de no revertir o agravarse debe plantearse el uso de naloxona.

Tabla 3.1.2. Opioides más usados, vía de administración y tiempo de acción

Nombre	Vía de administración	Liberación
Morfina	Oral	Rápida/prolongada
Tramadol	Oral	Rápida
Oxicodona	Oral	Rápida/prolongada
Fentanilo	Transdérmico (Durogesic®, Fendivia®)	Prolongada
	Transmucoso (Abstral®, Actiq®)	Ultrarrápida

En la **Figura 3.1.3** se pueden ver de manera esquemática las medidas a instaurar tanto en el ámbito domiciliario como en el hospitalario.

Figura 3.1.3. Manejo del paciente con CVO

<p>Manejo ambulatorio (dolor leve-moderado)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ingesta abundante de líquidos. • Medidas físicas (calor local, masajes, TENS, etc.). • Analgesia oral: Ibuprofeno* 600 mg/6-8 h o Paracetamol 1 g/6 h o Metamizol 575 mg/4 h +/- opioide adyuvante (codeína 10 mg/6 mg o tramadol 50 mg/6 h). <p>* Se recomienda valorar comorbilidad cardiovascular, digestiva o nefrológica, previo al inicio de AINES.</p>
<p>En caso de persistencia del dolor o dolor moderado-severo. Manejo hospitalario en Urgencias/Hospital de día</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medidas de soporte: Hidratación i.v. + oxigenoterapia (evitando la sobrehidratación en pacientes con cardio o nefropatía). • Asociar opioide mayor a las medidas previas: <ul style="list-style-type: none"> - Paciente opioide naïve: bolos de morfina (3 mg al 1 %) cada 4-6 h durante las primeras 24 h y, posteriormente, calcular dosis total e iniciar bomba de infusión o PCA, con rescates. - Paciente con tratamiento opioide basal: calcular dosis total y combinar con rescates de morfina. <p>Reevaluación cada 30 minutos-1 h:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medir frecuencia respiratoria y valorar orientación temporoespacial. • En caso de no efectividad: valorar asociación de fentanilo (oral 200 mcg o vía nasal 1 puff 50 mcg, valorando respuesta a los 10-15 minutos).
<p>En caso de persistencia del dolor tras 24 horas o proceso grave intercurrente, valorar ingreso hospitalario</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valorar uso de PCA. • Valorar ketorolaco 0,5 mg/kg cada 6h. • Asociar medidas antiestresamiento. • Asociar inspirometría incentivada. • Asociar heparina de bajo peso ajustada a peso.

AINES: antiinflamatorios no esteroideos; **PCA:** analgesia controlada por el paciente; **TENS:** electroestimulación transcutánea.

Terapia transfusional

La transfusión en los pacientes con CVO tiene un doble propósito ya que, por un lado, se pretende corregir la anemia agudizada que van a presentar en los momentos de crisis moderadas-severas, y por otro lado, mediante el aporte de hemoglobina no patológica disminuimos la concentración de hemoglobina S (HbS), reduciendo con ello las complicaciones. Existen dos modalidades: la transfusión simple, indicada en casos en los que exista clínica asociada a la anemia, cuando la hemoglobina (Hb) <8,5 g/dl o ha bajado >1 punto respecto a los niveles basales. La terapia transfusional de recambio engloba tanto la exanguinotransfusión como la eritroaféresis, siendo esta última la modalidad preferida aunque de mayor complejidad técnica, por lo que no todos los centros cuentan con el material ni personal necesario para llevarla a cabo. A pesar de no ser la CVO una indicación absoluta de eritroaféresis debe ser contemplada en los casos en los que el paciente presente sintomatología grave, que no responda al tratamiento⁹.

TERAPIAS PREVENTIVAS

- **Hidroxiurea:** es el tratamiento clásico de la enfermedad. El efecto más importante es el aumento de la producción de hemoglobina fetal (HbF), la cual interfiere con la polimerización de la HbS, reduciendo así la falciformación y, por tanto, la incidencia de complicaciones².
- **L-glutamina:** este compuesto ha demostrado reducir la incidencia de CVO sirviendo como sustrato antioxidante a los eritrocitos. Su uso está contemplado de manera crónica en pacientes con alta incidencia o riesgo de CVO a dosis de 0,3 g/kg/12 horas. Aunque su uso no está aprobado por la EMA y si por la FDA, existen formulaciones comerciales en parafarmacias¹⁰.
- **Crizanlizumab:** anticuerpo anti P-selectina, aprobado en monoterapia o en combinación con hidroxiurea para la prevención de CVO, ha demostrado reducir en un 45 % la incidencia de crisis en comparación con placebo y está indicado en pacientes mayores de 16 años que presenten CVO recurrentes¹¹.
- **Voxelotor:** fármaco oral que actúa inhibiendo la polimerización de la HbS. Aprobado por FDA, pero no por la EMA. Ha demostrado mejorar anemia, pero no CVO¹².

OSTEONECROSIS

También conocida como necrosis avascular, es una complicación secundaria a la isquemia ósea producida por la oclusión vascular, que está favorecida en las regiones óseas y articulares por la hipoxia relativa del tejido óseo¹³.

Se presenta en aproximadamente un 10 % de los pacientes con anemia falciforme y su incidencia aumenta con la edad. Es una complicación que **puede darse en cualquier hueso, si bien los más frecuentemente afectados son la columna vertebral, pelvis, costillas y huesos largos, principalmente el húmero y fémur**. Los infartos vertebrales pueden causar colapso de las placas terminales, produciendo la llamada **vértebra “de pez”**.

CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

La manifestación principal de los infartos óseos es la **disminución de la movilidad y el dolor**: intenso, sordo y de difícil control con la analgesia habitual, pudiéndose asociar febrícula. En algunos casos los infartos óseos van a ser detectados como hallazgos radiológicos en su fase tardía.

En cuanto al diagnóstico, las radiografías no muestran alteraciones en las primeras 3 semanas. La imagen radiológica más frecuente es una lesión condensante de localización medular. En el caso de los huesos largos puede verse una osteoformación reactiva, paralela a la cara interna de la cortical.

La prueba de elección para la valoración osteoarticular es la resonancia magnética, mediante la cual podrían distinguirse los infartos recientes de los antiguos.

El principal problema en el diagnóstico diferencial se presenta por la dificultad de diferenciar la osteonecrosis de un cuadro de osteomielitis crónica, en la que la clínica es similar, si bien suele acompañarse de fiebre. Los parámetros específicos de infección, como la procalcitonina, pueden ser de ayuda en su diferenciación; sin embargo, para estar seguros, debe realizarse un seguimiento estrecho con hemocultivos y hemogramas repetidos hasta que el diagnóstico esté firmemente establecido. La punción de la zona afecta, debido a la mayor frecuencia del infarto y al riesgo de provocar infección, se reserva para cuando la evolución no sea satisfactoria.

TRATAMIENTO

Las medidas terapéuticas van a ir dirigidas al **manejo del dolor y la rehabilitación osteomuscular**. El papel de la cirugía en este tipo de complicaciones no ha demostrado un claro beneficio, sin embargo, el manejo interdisciplinar con traumatología y rehabilitación es claramente beneficioso y debe ser la actitud a seguir¹³.

DEFORMIDADES ESQUELÉTICAS

La hiperplasia eritroide medular secundaria a la anemia hemolítica crónica que se produce en estos pacientes, **se relaciona con osteopenia** que resulta en deformidades óseas³. Es especialmente llamativa en la bóveda craneal, donde se produce una proliferación ósea subperióstica que forma múltiples espículas perpendiculares a la tabla interna, dando lugar a la clásica imagen radiológica de **cráneo "en cepillo"**, y aumento de la distancia entre las tablas internas y externas del hueso frontal, resultando en imagen de cráneo laminar, en forma de **"capas de cebolla"**. Las alteraciones del crecimiento en el maxilar producen proyección frontal de los incisivos superiores y una maloclusión dental. A nivel vertebral pueden producirse fracturas por compresión que conducen a un aplanamiento y deformidad cifótica de la columna. En los huesos largos se manifiesta por ensanchamiento medular, adelgazamiento cortical e hipertransparencia ósea. **La osteopenia predispone a fracturas patológicas, generalmente diafisarias**. Se puede observar protrusión acetabular en una o las dos caderas de los pacientes con ECF, y se atribuye a osteopenia asociada con hiperplasia medular¹⁴.

Las alteraciones del crecimiento pueden determinar el acortamiento de algunos huesos largos, creando una disparidad en la longitud de los miembros. También existen alteraciones vertebrales, más frecuentes en el raquis dorso-lumbar, caracterizadas por deformidad de los platillos vertebrales en forma de "peldaños de escalera", debidas a una depresión en la parte central de los platillos superiores e inferiores, que determina la denominada **vértebra "en H"**.

La base del tratamiento de esta complicación es la prevención. Ha de tenerse en cuenta la predisposición a desarrollar osteopenia e intentar favorecer un estilo de vida saludable, mediante la alimentación y ejercicio de baja carga (senderismo, natación, ciclismo), así como un cribaje anual de niveles de vitamina D, con el fin de suplementar su posible déficit. De hecho, existen estudios realizados recientemente y en desarrollo que recomiendan el **uso de vitamina D**, ya sea en pulsos cortos o como tratamiento crónico, demostrando mejoría del dolor y de la capacidad funcional de estos pacientes¹⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1561-73. DOI: 10.1056/NEJMra1510865.
2. Shah N, Bhor M, Xie L, Paulose J, Yuce H. Sickle cell disease complications: Prevalence and resource utilization. *PLoS One.* 2019;14(7):2-13. DOI: 10.1371/journal.pone.0214355.
3. Field JJ, Ballas SK, Campbell CM, *et al.* AAAPT Diagnostic Criteria for Acute Sickle Cell Disease Pain. *J Pain* 2019;20(7):746-59. DOI: 10.1016/j.jpain.2018.12.003.
4. Darbari DS, Sheehan VA, Ballas SK. The vaso-occlusive pain crisis in sickle cell disease: Definition, pathophysiology, and management. *Eur J Haematol.* 2020;105(3):237-46. DOI: 10.1111/ejh.13430.
5. Simon E, Long B, Koyfman A. Emergency Medicine Management of Sickle Cell Disease Complications: An Evidence-Based Update. *J Emerg Med.* 2016;51(4):370-81. DOI: 10.1016/j.jemermed.2016.05.042.
6. Brandow AM, Carroll CP, Creary S, *et al.* American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: Management of acute and chronic pain. *Blood Adv.* 2020;4(12):2656-701. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001851.
7. Osunkwo I, Andemariam B, Minniti CP, *et al.* Impact of sickle cell disease on patients' daily lives, symptoms reported, and disease management strategies: Results from the international Sickle Cell World Assessment Survey (SWAY). *Am J Hematol.* 2021;96(4):404-17. DOI: 10.1002/ajh.26063.
8. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, *et al.* Management of sickle cell disease: Summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2014;312(10):1033-48. DOI: 10.1001/jama.2014.10517.
9. Chou ST, Alsawas M, Fasano RM, *et al.* American society of hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: Transfusion support. *Blood Adv.* 2020;4(2):327-55. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019001143.
10. Sadaf A, Quinn CT. L-glutamine for sickle cell disease: Knight or pawn? *Exp Biol Med.* 2020;245(2):146-54. DOI: 10.1177/1535370219900637.
11. Ataga KI, Kutlar A, Kanter J, *et al.* Crizanlizumab for the Prevention of Pain Crises in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med.* 2017;376(5):429-39. DOI: 10.1056/NEJMoa1611770.
12. Vichinsky E, Hoppe CC, Ataga KI, *et al.* A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med.* 2019;381(6):509-19. DOI: 10.1056/NEJMoa1903212.
13. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Agreda-Pérez LH. Treatment for avascular necrosis of bone in people with sickle cell disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 12. Art. No.: CD004344. DOI: 10.1002/14651858.CD004344.pub7.
14. Sarrai M, Duroseau H, D'Augustine J, *et al.* Bone mass density in adults with sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2007;136(4):666-72. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2006.06487.x.
15. Osunkwo I, Ziegler TR, Alvarez J, *et al.* High dose vitamin D therapy for chronic pain in children and adolescents with sickle cell disease: Results of a randomized double blind pilot study. *Br J Haematol.* 2012;159(2):211-5. DOI: 10.1111/bjh.12019.

3.2. COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS

Autora: Silvia De la Iglesia Iñigo¹

1. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario. Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria.

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones neurológicas son una de las complicaciones más frecuentes y con mayor morbimortalidad, tanto en niños como en adultos afectados de enfermedad de células falciformes (ECF). El 50 % de los niños con ECF antes de los 18 años presentarán un accidente cerebrovascular (ACV) o un infarto cerebral silente (ICS) si no se manejan de forma adecuada¹.

Podemos clasificarlas en (**Tabla 3.2.1**):

Tabla 3.2.1. Complicaciones neurológicas agudas o crónicas en ECF

Complicaciones agudas	Complicaciones crónicas
<ul style="list-style-type: none"> • Accidente isquémico transitorio (AIT). • ACV isquémico. • ACV hemorrágico. • Otras complicaciones agudas menos frecuentes: trombosis del seno venoso, síndrome de encefalopatía posterior reversible, migraña hemipléjica, crisis comiciales. 	<ul style="list-style-type: none"> • Vasculopatía cerebral. • Infartos cerebrales silentes. • Epilepsia y convulsiones. • Cefaleas recurrentes.

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS AGUDAS EN ECF

Tabla 3.2.2. Complicaciones neurológicas agudas en ECF

Generalidades
<p>Los accidentes neurológicos agudos son una de las mayores complicaciones de los pacientes con ECF, existiendo un mayor riesgo entre los niños de 2 a 5 años. Presentan una elevada frecuencia (11 % en los menores de 20 años y 24 % en los menores de 45 años) y morbimortalidad en ausencia de medidas preventivas^{2,3}.</p>
Complicaciones agudas
<ul style="list-style-type: none"> • Isquémicos: más frecuentes en niños y en adultos mayores de 29 años. • Hemorrágicos: son más frecuentes entre los 20 y 29 años.

ACV ISQUÉMICO Y AIT ISQUÉMICO

El término ACV hace referencia a una lesión permanente, mientras que el de AIT se refiere a un episodio transitorio ocasionado por isquemia focal sin lesión permanente.

Fisiopatología

Disminución del oxígeno tisular por disminución de la hemoglobina (Hb), aumento de hemoglobina S (HbS), presencia de vasculopatía cerebral con aumento compensatorio del flujo¹.

Factores de riesgo

Los principales factores de riesgo son¹⁻³:

- Niños: hipertensión arterial (HTA), velocidad elevada por eco-doppler transcraneal (TCD).
- Adulto: HTA, diabetes mellitus (DM), hiperlipemia, fibrilación auricular, trombofilia, tabaquismo y la enfermedad renal.
- No se ha demostrado asociación con el sexo, número de leucocitos ni de plaquetas, niveles de Hb, Hb fetal (HbF) o lactato deshidrogenasa (LDH).
- Los AIT (eventos isquémicos que se resuelve en menos de 24 horas) son fuertes predictores de AVC isquémico, por lo que los pacientes afectados deben recibir tratamiento preventivo.

Prevención

Las recomendaciones presentan una mayor evidencia científica en los homocigotos HbSS o doble heterocigotos HbSβ⁰-talasemia, que en los dobles heterocigotos para HbS y HbC. Podemos resumirlas en^{1,3,4}:

- TCD anual en niños 2-16 años con HbSS o HbSβ⁰ talasemia y en los dobles heterocigotos con evidencia de hemólisis.
- Si la velocidad media ponderada en el tiempo de la máxima (TAMM) en la arteria cerebral media por TCD es superior a 180-200 cm/s, se recomienda transfusiones regulares cada 3-4 semanas vs. eritroaféresis durante al menos 1 año, para mantener una HbS <30 % y Hb >9g/dl.
- En caso de velocidades entre 150-180 cm/s se recomienda repetir en 6 semanas y valora la realización de resonancia magnética (RM)/angio-RM.
- Tras un año se puede valorar parar las transfusiones e iniciar tratamiento con hidroxurea, solapándose ambos tratamientos hasta que el nivel de hidroxycarbamida sea al máximo permitido. También debe considerarse esta opción terapéutica cuando no se puede mantener un régimen hipertransfusional y de quelación adecuado. En estos casos estará indicado el control con TCD cada 3 meses.

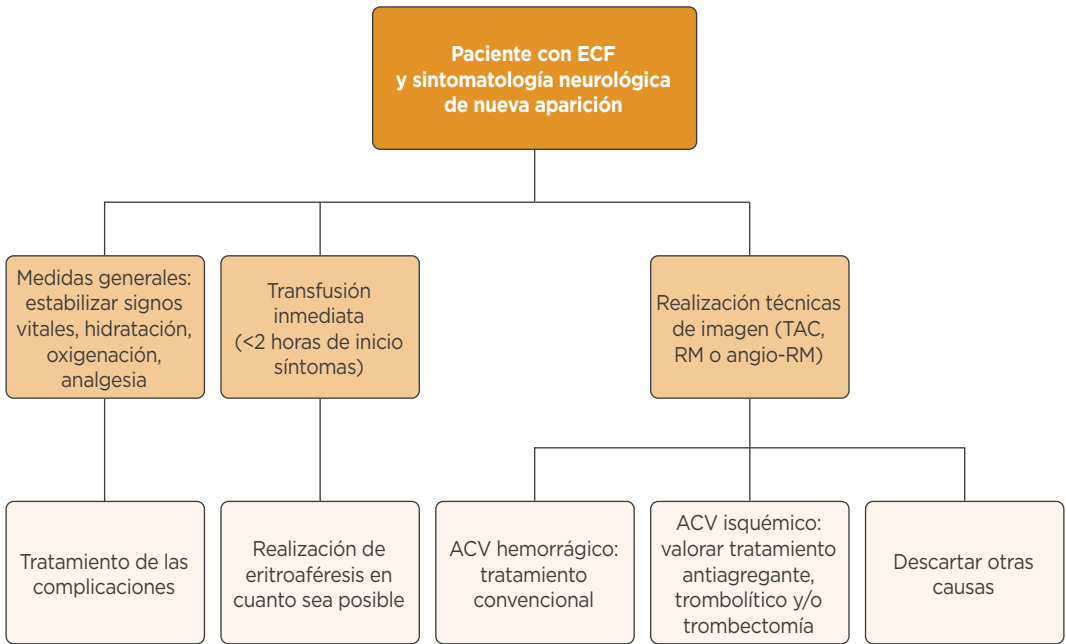
Tratamiento ante la sospecha de un AIT o ACV isquémico agudo²⁻⁵

El manejo clínico inicial de las complicaciones agudas viene resumido en la **Figura 3.2.1**.

- Medidas generales: derivación a un centro con experiencia, valorar ingreso en unidad de cuidados intensivos y tratamiento por un equipo multidisciplinar (intensivistas, neurólogos, neurocirujanos y hematólogos).
- Estabilizar signos vitales, hidratar y administrar oxígeno (saturación >95 %) y analgesia.

- Tratamiento antipirético y antibiótico si existe fiebre (cefotaxima, añadiendo vancomicina si sospecha de meningitis).
- Tratamiento de las complicaciones: hipotensión, hiperglucemia, hipertermia, hipovolemia y crisis comiciales si las hubiera.
- Transfusión inmediata desde el reconocimiento de los síntomas (<2 horas de presentación). El tipo de transfusión (simple, recambio automático o manual) depende de los factores individuales del paciente y de los recursos disponibles. El objetivo es conseguir una HbS <20 %.
- La eritroaféresis es más efectiva, pero en caso de no poder realizarse en las primeras 2 horas, se debe realizar una transfusión para evitar retraso, con posterior realización de recambios, teniendo en cuenta no sobrepasar una Hb final de 10 g/dl.
- Realización de técnicas de imagen (TAC, RM, o angio-RM según disponibilidad).
- Valorar tratamiento antiagregante, trombolítico y/o trombectomía en adultos. Las indicaciones y contraindicaciones son las mismas que para el resto de la población.

Figura 3.2.1. Complicaciones neurológicas agudas. Manejo inicial



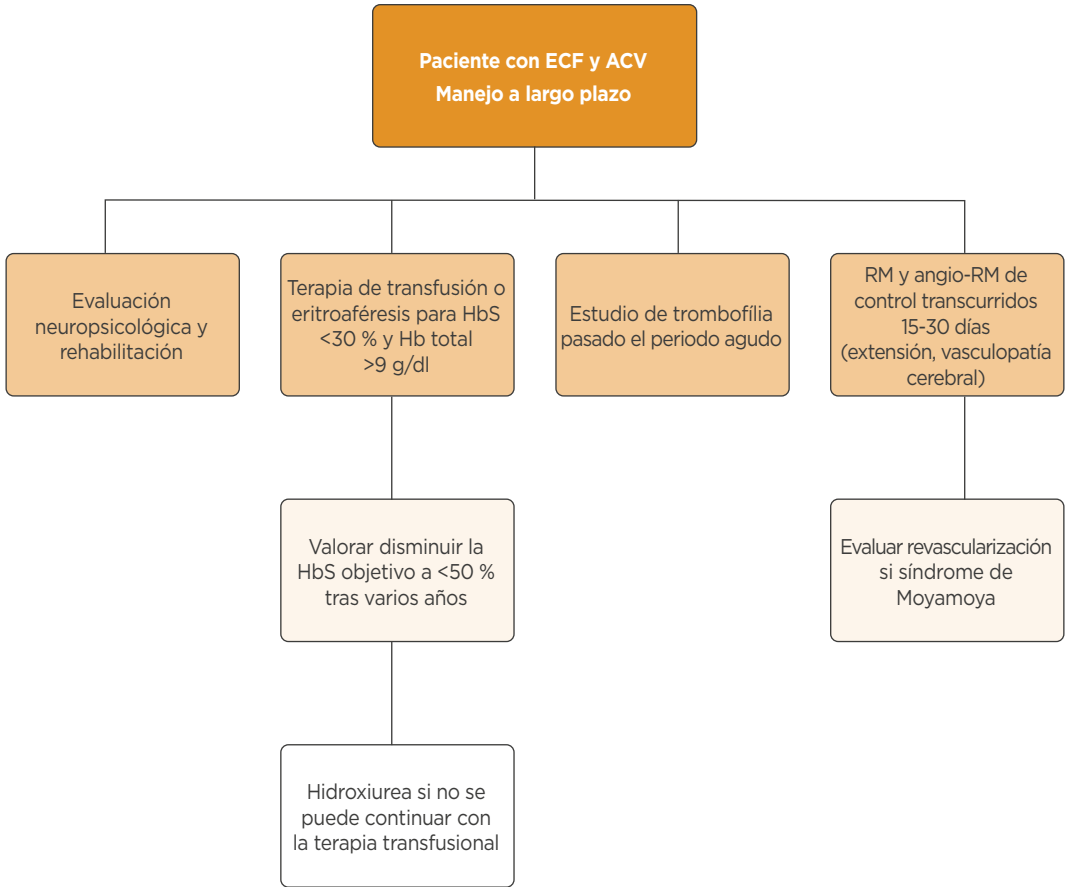
ACV: accidente cerebro vascular; **ECF:** enfermedad de células falciformes; **RM:** resonancia magnética; **TAC:** tomografía axial computarizada.

Prevención secundaria/tratamiento a largo plazo²⁻⁴

El tratamiento a largo plazo de las complicaciones agudas viene resumido en la **Figura 3.2.2**.

- Pruebas complementarias adicionales: RM y angio-RM de control transcurridos 15-30 días desde el ACV, para comprobar la extensión del infarto cerebral y valorar la coexistencia de vasculopatía cerebral. En caso de evidenciarse un síndrome de Moyamoya, se recomienda evaluar la revascularización. Asimismo, se recomienda la realización de RM de control cada 1-2 años en los niños que hayan presentado un infarto previo, para objetivar infartos previos y/o signos de vasculopatía cerebral.
- Estudio de trombofilia pasado el periodo agudo.
- Terapia de transfusión crónica (transfusiones simples, con exanguinotransfusión o eritroaféresis) con objeto de mantener la HbS por debajo del 30 %. Parece que su uso debe ser de por vida, aunque se plantea si disminuir la HbS objetivo a <50 % tras varios años.
- Hidroxiurea si no se puede continuar con la terapia transfusional.
- Trasplante de médula ósea en caso de poseer un donante familiar compatible. El uso de donantes alternativos (no emparentados, haploidéntico) no está extendido en ECF.
- Rehabilitación y evaluación neuropsicológica para iniciar tratamiento lo antes posible y mejorar la adaptación del paciente en su entorno. Estas complicaciones pueden causar disminución del rendimiento educativo o del desempeño ocupacional.
- La prevención del ACV isquémico en adultos se debe realizar con antiagregantes plaquetarios o cumarínicos, en función de la causa de la patología y siguiendo los mismos protocolos que en la población general.

Figura 3.2.2. Complicaciones neurológicas agudas. Tratamiento a largo plazo



ACV: accidente cerebro vascular; **ECF:** enfermedad de células falciformes; **Hb:** hemoglobina; **HbS:** hemoglobina S; **RM:** resonancia magnética.

ACV HEMORRÁGICO

Es más frecuente en adultos, siendo el tratamiento similar al de la población general. Puede ser subaracnoideo, parenquimatoso, intraventricular o mixto²⁻⁴.

- Medidas generales: valoración conjunta con neurocirugía, realización precoz de angiografía, mantener plaquetas $>100.000/\mu\text{l}$, reposición de factores en caso de déficit, suspender antiagregación/anticoagulación y revertir efectos.
- Hemorragia subaracnoidea: analgesia, control de la tensión arterial e hipertensión intracraneal. Valorar cirugía en caso de aneurisma, con eritroaféresis previa a la cirugía para mantener una HbS $<20\%$.
- Hemorragia intraventricular: precisan drenaje ventricular urgente.

COMPLICACIONES AGUDAS MENOS FRECUENTES

Pueden dar tanto clínica aguda como crónica³.

- La trombosis del seno venoso se diagnostica por angio-RM o TAC con contraste. Su incidencia está subestimada, dado que puede cursar con escasa sintomatología al inicio. Se trata como un ACV isquémico.
- El síndrome de encefalopatía posterior reversible es causado por edema reversible de la sustancia blanca. Suele presentar un inicio subagudo y su diagnóstico es por RM. El tratamiento es sintomático, al igual que intentar controlar las causas desencadenantes (HTA fundamentalmente).
- Otras complicaciones son la migraña hemipléjica y las crisis comiciales.

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS CRÓNICAS EN ECF

Tabla. 3.2.3. Complicaciones neurológicas crónicas en ECF

Generalidades
Los pacientes con ECF pueden presentar diversas alteraciones neurológicas crónicas que se pueden asociar con alteraciones de las funciones cognitivas, con efectos en el aprendizaje y en el comportamiento ²
Complicaciones crónicas
<ul style="list-style-type: none">• Vasculopatía cerebral: puede afectar tanto a microcirculación como a las arterias grandes. Puede observarse por angio-RM hasta en un 10,3 % de los niños asintomáticos con ECF. La forma más grave es el síndrome de Moyamoya, con estenosis progresiva de la carótida interna distal y de sus ramas principales y formación de una fina red anormal de vasos colaterales.• Infartos cerebrales silentes: son las lesiones permanentes más comunes (hasta un 40 % de prevalencia). Se trata de una lesión similar a un infarto en la RM que no produce alteración de la exploración neurológica explicable por dicha lesión, aunque no siempre son silentes. Se asocian con deterioro neurocognitivo y bajo rendimiento académico.• Cefaleas recurrentes y migrañas: presente en un 15 % y 30 % respectivamente, por lo que se considera uno de los síntomas más comunes, siendo su tratamiento muy complejo. En el caso de que sea aguda, se debe hacer diagnóstico diferencial con infarto, hemorragia o trombosis venosa del sistema nervioso central (SNC).• Epilepsia y convulsiones: su prevalencia es entre 3 y 10 veces superior a la de la población general y se asocia con muerte temprana. Se calcula que la presentan entre el 7-10 % de pacientes afectados de ECF que no reciben profilaxis primaria de ACV. La mayoría de los pacientes presentan enfermedad cerebrovascular y/o anomalías focales en las pruebas de neuroimagen o en el electroencefalograma.

Fisiopatología

Son producidas por la estenosis u oclusión de la micro o macro circulación del SNC.

Factores de riesgo^{1,3,7}

- **ICS:** niveles bajos de Hb (fundamentalmente en menores de 3 años), anemia aguda, HTA relativa, evidencia de vasculopatía cerebral por angio-RM, convulsiones previas.
- **Convulsiones:** presencia de vasculopatía e hipoperfusión cerebral.

Ninguno de estos son factores predictivos y todas estas alteraciones crónicas pueden predisponer a un ACV agudo.

Prevención

Se basa fundamentalmente en las mismas medidas de prevención de las complicaciones agudas del SNC, aunque no hay estudios aleatorizados que evidencien que la transfusión crónica o la hidroxiurea prevengan los ICS⁸.

Diagnóstico^{1,3}

- Anamnesis y exploración neurológica: fundamentales a la hora de decidir la necesidad de realizar otras pruebas ante cefalea, convulsión o sospecha de ICS.
- Técnicas de imagen (RM, arteriografía, angio-RM): pueden demostrar estenosis/ oclusión de las grandes arterias. No suele ser necesario realización de RM en la cefalea crónica ni en la migraña, pero si en caso de cefalea aguda de nueva aparición, convulsiones, epilepsia o sospecha de ICS para descartar hipertensión intracraneal, lesiones ocupantes de espacio o ACV. Asimismo, se recomienda realización de RM en convulsiones de nueva aparición, aunque sea en el contexto de un cuadro febril. Hay que tener en cuenta que hasta un 10 % de las vasculopatías objetivadas por angio-RM son asintomáticas, mientras que la gran mayoría (84 %) de los niños con ECF e ICS presentan una angio-RM sin evidencia de vasculopatía. La guía pediátrica recomienda la realización de una RM basal antes de los 4 años de edad y otra a los 8-10 para el diagnóstico de infartos silentes, adelantándose a estas edades en caso de presentar algún tipo de sintomatología y siendo la técnica de elección en estos casos la angio-RM.
- Electroencefalograma, en caso de sospecha de convulsiones/epilepsia. No se recomienda la hiperventilación durante su realización por la alta prevalencia de síndrome de Moyamoya y la posibilidad de isquemia.
- TCD: en el 10 % de los niños con ECF podemos encontrar velocidades bajas debido a la presencia de vasculopatías como el Síndrome de moyamoya o vasculopatía extracraneal.
- Eco-doppler o angio-RM de carótidas: una estenosis mayor del 50 % es definitiva de vasculopatía cerebral.

Tratamiento agudo¹⁻³

Comprende el tratamiento convencional de los síntomas agudos como la convulsión o la cefalea. No se recomienda el uso de triptanes para la migraña aguda debido al riesgo de isquemia.

Prevención secundaria y tratamiento a largo plazo

- Tratamiento profiláctico del ICS^{1,7-10}:
 - **Terapia transfusional regular:** el estudio SIT objetivó que reduce un 58 % la recurrencia de ICS en niños con ECF y TCD normal. Una revisión posterior concluye que puede reducir la incidencia de ICS en niños con una TCD anormal, pero tener poco efecto cuando dicha velocidad es normal.
 - **Tratamiento con hidroxiurea:** el cambio de terapia transfusional regular a hidroxiurea parece incrementar el riesgo de ICS.
- Tratamiento profiláctico de la cefalea crónica: medidas dietéticas, soporte psicológico y medicación profiláctica (pizotifeno, propranolol, topiramato, o ácido valproico). No existen guías específicas de tratamiento de la cefalea basadas en la evidencia en pacientes con ECF¹.
- Tratamiento crónico de las convulsiones, si fuera preciso, siguiendo las guías convencionales¹¹.
- Asesoramiento, apoyo psicológico, evaluación neuropsicológica para detectar una posible disminución del rendimiento educativo o del desempeño ocupacional y los programas de intervención escolar⁷.

CONCLUSIONES⁷

- Los pacientes con ECF que presenten cefalea intensa, alteración del nivel de conciencia, convulsiones, problemas del habla, y/o parálisis tienen que ser evaluados por un neurólogo y ser sometidos a un TAC, RM y angio-RM (si está disponible) para descartar un ACV.
- En caso de confirmarse un ACV agudo por pruebas de neuroimagen, realizar **recambio hemático**.
- En caso de presentar clínica compatible con AIT, iniciar evaluación precoz con técnicas de imagen.
- En niños y adultos que presenten un ACV, iniciar un programa mensual de recambios hemáticos vs. transfusiones simples.
- Iniciar tratamiento con hidroxiurea en el caso de que no sea posible implementarlo.

BIBLIOGRAFÍA

1. DeBaun MR and Kirkham FJ. Sickle cell disease: challenges and progress. Central nervous system complications and management in sickle cell disease. Blood 2016;127 (7):829-38. DOI: 10.1182/blood-2015-09-618579.
2. Guía de manejo de las enfermedades falciformes; Grupo de Eritropatología, Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH). Edición 2009 de la editorial: Grupo Acción Médica, S.A.
3. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP) Enfermedad de células falciformes. Guía de práctica clínica SEHOP 2019. ISBN: 978-84-944935-5-3.

Disponible en: <http://www.sehop.org/wp-content/uploads/2019/03/Gu%C3%ADa-SEHOP-Falciforme-2019.pdf>. Último acceso: agosto de 2021.

4. DeBaun MR, Jordan LC, King AA, *et al.* American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: prevention, diagnosis, and treatment of cerebrovascular disease in children and adults. *Blood Adv.* 2020;4(8):1554-88. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019001142.
5. National Guideline Centre (UK). Stroke and transient ischaemic attack in over 16s: diagnosis and initial management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2019 May. PMID: 31211538.
6. Quinn CT. Breakthrough: new guidance for silent cerebral ischemia and infarction in sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2014;2014(1):438-43. DOI: 10.1182/asheducation-2014.1.438.
7. DeBaun MR and King AA. Prevention of central nervous system sequelae in sickle cell disease without evidence from randomized controlled trials: the case for a team-based learning collaborative. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016;(1):632-9. DOI: 10.1182/asheducation-2016.1.632.
8. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, *et al.* Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA.* 2014;312(10):1033-48. DOI: 10.1001/jama.2014.10517.
9. DeBaun MR, Gordon M, McKinstry RC, *et al.* Controlled trial of transfusions for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia. *N Engl J Med.* 2014;371(8):699-710. DOI: 10.1056/NEJMoa1401731.
10. Estcourt LJ, Kimber C, Hopewell S, *et al.* Interventions for preventing silent cerebral infarcts in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Apr 6;4(4):CD012389. DOI: 10.1002/14651858.CD012389.pub3.
11. Mercadé Cerdá JM, Toledo Argani M, Mauri Llerda JA, *et al.* The Spanish Neurological Society official clinical practice guidelines in epilepsy. *Neurologia.* 2016;31(2):121-29. DOI: 10.1016/j.nrl.2013.12.020.

3.3. INFECCIONES Y VACUNACIONES

Autor: David Beneitez Pastor¹

1. Servicio de Hematología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes afectos de enfermedad de células falciformes (ECF) **tienen alta susceptibilidad para infecciones bacterianas y víricas**, fundamentalmente **debido a la asplenia funcional** que se desarrolla temprana desde la infancia, **pero también presentan alteraciones del complemento, opsonización y de la inmunidad celular**. El curso clínico de esas infecciones es a menudo más severo que en población general. **Las dos principales medidas para prevenir la infección** en estos pacientes son **la inmunización** para todos los pacientes **y la profilaxis con penicilina en los niños**, en especial los menores de 5 años¹.

Son tan importantes estas medidas, que se debe realizar una **revisión de la inmunización de los pacientes en toda visita médica**, para asegurar que está al día; y en el caso de la profilaxis antibiótica, sobre todo en niños, preguntar a los padres si la está tomando correctamente. En otros genotipos no SS (SC, S/β talasemia, etc.) la prevención de infección dependerá del grado de asplenia.

La educación sanitaria es importante para reconocer y actuar frente a la infección, especialmente en la edad pediátrica, con los padres y los propios niños afectos, ya que en esa edad la fiebre puede presentarse aislada. Es importante tener un buen plan de actuación en caso de fiebre >38,5 °C, o en caso de estar de viaje o en otro lugar no habitual. En los adultos, dentro de la información de los signos de alarma que se les da, uno de ellos es la fiebre, por la que deben consultar por los diferentes canales que cada centro ofrezca según horarios (consulta urgente en hospital de día o consulta en urgencias) para realizar valoración, la cual incluye constantes vitales, cultivos e iniciar antibióticos de manera empírica.

Hay que recordar que **la fiebre es un síntoma frecuente en varias complicaciones de la ECF**. Aunque suele ser la primera manifestación de una infección bacteriana invasiva, también puede estar presente en otras complicaciones graves de la ECF, como el síndrome torácico agudo (STA) o las crisis vasooclusivas (CVO). Por lo tanto, los pacientes con ECF y fiebre se han de evaluar y tratar de manera precoz para reducir su morbimortalidad.

Los pacientes con ECF tipo SS o con S/β⁰-talasemia son los que tienen un mayor riesgo de bacteriemia, debido a la pérdida precoz del funcionalismo esplénico. Los pacientes con ECF tipo SC o S/β⁺-talasemia tienen un menor riesgo, pero superior al de la población normal².

VACUNACIÓN

Respecto a las inmunizaciones, **son un punto clave en la prevención de infecciones en los pacientes afectos de ECF**. Los niños con ECF deben recibir el plan de vacunación sistemático para cualquier niño, y deben incluir además vacunación frente a *Streptococcus pneumoniae*, *virus Influenza*, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus Influenzae* tipo B.

El concepto de asplenia funcional surgió al estudiar a niños con ECF³. Las células falciformes obstruyen el flujo sanguíneo, el bazo sufre infartos y destrucción, perdiendo la capacidad de producción de anticuerpos por las células B. En estas condiciones el riesgo relativo (RR) de enfermedad invasiva, meningitis y de mortalidad por neumococo respecto población general es superior⁴.

La gripe en niños con ECF tiene hasta 56 veces más riesgo de requerir hospitalización. La infección meningocócica es menos frecuente que la neumocócica, pero con una mortalidad entre 40-70 %.

Un aspecto que estaba a debate era la posible interferencia por el uso de hidroxiurea en la respuesta a las vacunas, pero los datos del estudio BABY HUG, no sugieren que afecten a la misma⁵.

- Respecto a la **enfermedad neumocócica**, la vacunación ha reducido considerablemente su incidencia en niños afectados de ECF⁶⁻⁸. Se administra la vacuna Prevenar 13[®] a partir de las 6 semanas de vida (con respuesta inmunológica efectiva durante los 2 primeros años de vida) y la vacuna VNP23, a partir de 24 meses de edad (no es inmunógena antes). La administración de ambas da protección a una edad temprana y en la mayoría de serotipos. La profilaxis con penicilina no interfiere con la respuesta inmunológica⁹.
- Respecto al virus de la gripe (**Influenza**), la vacunación anual está recomendada en estos pacientes, al inicio de la temporada de la gripe, habitualmente principios de octubre, empezando desde los 6 meses de edad. Deben recibir vacuna inactivada en vez de la atenuada por el riesgo de infecciones severas. La vacuna estándar también protege de la variante H1N1. La vacunación efectiva puede disminuir el número de hospitalizaciones al disminuir el número de episodios febriles que requieren evaluación y tratamiento.
- Respecto a la **enfermedad meningocócica**, la vacunación temprana frente meningococo es recomendada para todos los niños con asplenia incluido los pacientes con ECF. Existen diferentes vacunas en estos momentos, Menveo[®], Nimenrix[®] y Bexsero[®].

Muchas de estas vacunas deben ser actualizadas periódicamente durante edad adulta. Los virus inactivados son los recomendados. En los pacientes en tratamiento con hidroxiurea está contraindicada la vacuna con virus vivo por riesgo de resultar en infección grave.

CALENDARIO DE VACUNACIÓN

Además de las vacunas del calendario sistemático para todos los niños, deben incluirse en los pacientes con ECF aquellas que figuran en lo recomendado por la Guía de práctica clínica SEHOP 2019 “Enfermedad de células falciformes”. Es de gran importancia el que se cumpla la inmunización recomendada.

Respecto a los adultos, debe asegurarse la vacunación frente a *Haemophilus influenzae* tipo B, frente *Neisseria meningitidis* con las vacunas Menveo[®] y Bexsero[®] y frente a *Streptococcus pneumoniae* con las vacunas Prevenar 13[®] y VNP23 (está última con recordatorio cada 5 años), además de la vacunación anual frente al virus *Influenza*.

LIMITACIONES DE LAS VACUNAS

Las limitaciones a considerar son las habituales para el empleo de estos agentes, como son: la alergia a alguno de los componentes incluidos en la fabricación de la vacuna, antecedentes de síndrome de Guillain-Barré u otro efecto adverso de importancia relacionado con la administración de alguna vacuna, o la inmunodepresión severa para vacunas atenuadas. En los pacientes en tratamiento con hidroxiurea está contraindicada la vacuna con virus vivo por riesgo de resultar en infección grave. Deberían administrarse al menos 4 semanas antes de la inmunosupresión y deberían evitarse en las dos semanas previas, siendo contraindicadas durante el tratamiento inmunosupresor.

La mayor parte de ellas suelen presentar efectos adversos de baja intensidad relacionados con la vía de administración o alteraciones clínicas de escasa relevancia.

PROFILAXIS CON PENICILINA

La profilaxis infecciosa está indicada en edad pediátrica a todos los pacientes con ECF, recomendándose el uso de penicilina V (Penilevel[®], sobres 250 mg y cápsulas de 400 mg o Benoral[®] solución 50000 UI/ml, 1 mg =1600 UI, 100 ml). Iniciar a partir de los 2 meses de vida y mantener indefinidamente, o al menos hasta los 5 años inclusive. No debe suspenderse si hay esplenectomía quirúrgica o antecedente de enfermedad neumocócica invasiva o trasplante de progenitores hematopoyéticos. En genotipo SC valorar suspender a los 5 años.

Pautas recomendadas para mayores de 6 años: 1 cápsula de Penilevel[®]/12 h. Algunos centros optan por utilizar amoxicilina a dosis de 20 mg/kg/día en una sola dosis para mejorar cumplimiento, pero no ha sido avalado por un ensayo.

En caso de alergia a la penicilina sustituir por eritromicina (20 mg/kg dividido en dos dosis, o 125 mg cada 12 h en <5 años, o 250 mg cada 12 h en >5 años)¹⁰.

Debe recordarse a los pacientes y familiares que la fiebre en estos pacientes es una urgencia médica, tomen o no penicilina.

El beneficio de la penicilina profiláctica ha sido demostrado en dos grandes estudios^{11,12}. Una revisión de Cochrane de 2012 de estos estudios incluyó datos de 457 pacientes con ECF¹³ y recientemente se realizó una revisión en 2021¹⁴. En la comparación entre pacientes no tratados o tratados con placebo, la profilaxis con penicilina se asoció con un descenso del riesgo de infección neumocócica (*odds ratio* 0,37; 95 % de intervalo de confianza [IC] 0,16-0,86) y un descenso del riesgo de muerte (*odds ratio* 0,11; 95 % IC 0,01-2,11). Los efectos adversos fueron mínimos. Un ensayo aleatorizado evaluó la seguridad de suspender la profilaxis con penicilina en 400 niños con ECF que habían recibido penicilina al menos 2 años antes de los 5 años y que habían recibido la vacuna VNP23 antineumocócica entre los 2 y 3 años de edad¹⁵. La incidencia de infección neumocócica durante 3,2 años de seguimiento fue muy baja y no significativamente diferente de aquellos que recibieron placebo o continuaron con profilaxis con penicilina (2 % vs. 1 %).

OTROS GENOTIPOS NO SS

Comparados con los pacientes SS, aquellos con otros genotipos como SC o S/β talasemia, pueden tener una susceptibilidad reducida para infecciones severas. El riesgo de infección es proporcional a la severidad de la enfermedad debido al efecto en la función esplénica.

- **Formas SC:** menos probabilidad de desarrollar infecciones bacterianas invasivas que los pacientes SS^{16,17}, ya que mantienen cierta función esplénica¹. Además, en caso de presentar bacteriemia, tienen menos riesgo de sepsis y shock séptico. Aunque hay casos reportados de infección mortal en niños SC, el riesgo de fallecimiento es significativamente menor que en los pacientes SS. Deben recibir las vacunas y seguir un plan médico en caso de fiebre, pero no siempre se les realiza profilaxis antibiótica con penicilina.
- **Formas S/β Talasemia:** dependerá de la producción de hemoglobina A (HbA). Los pacientes con forma HbS-β⁰ talasemia, tienen un curso clínico similar a las formas SS con aparición temprana de asplenia funcional y mismos riesgos de infecciones bacterianas y, por tanto, su estrategia de manejo es similar a aquellos con genotipo SS incluyendo vacunación, profilaxis antibiótica y tratamiento antibiótico empírico en caso de presentar fiebre. Los pacientes con forma HbS-β⁺ talasemia, suelen tener complicaciones menos severas que las formas SS, aunque no disponemos de muchos datos respecto a sus riesgos de infección. Suelen manejarse como las formas SC.

MANEJO DEL PACIENTE CON ECF Y FIEBRE

Como hemos visto, la asplenia funcional, alteraciones del complemento, de la opsonización y de la inmunidad celular que presentan los pacientes con ECF aumenta el riesgo de infecciones invasivas por gérmenes encapsulados. Aunque las medidas como la inmunización precoz y la terapia antibiótica preventiva han reducido la mortalidad por infección, los pacientes con ECF, sobre todo niños, tienen un mayor riesgo de infección neumocócica invasiva.

Debido a que la fiebre puede ser la primera manifestación de una infección bacteriana grave, los pacientes con ECF han de saber que ante un aumento de la temperatura axilar superior a 38 °C han de acudir a un centro hospitalario dentro de las primeras 4 horas. Además, la fiebre es uno de los desencadenantes más frecuentes de CVO y de STA.

El manejo agudo del paciente con fiebre consiste en¹⁸:

- Breve historia clínica de los síntomas sugestivos de infección localizada o diseminada.
- Historia previa de infecciones, complicaciones de la ECF (presencia de bazo o no) y otras comorbilidades, viajes recientes, etc.
- Exploración física: constantes vitales, estado cardiopulmonar para valorar la inestabilidad hemodinámica o la presencia de STA, grado de palidez para descartar anemia aguda, signos de infección localizada, palpación esplénica (si tienen bazo) para detectar aumento de su tamaño, que puede asociarse al secuestro esplénico y exploración neurológica para descartar accidente cerebrovascular.

- Hemograma con recuento reticulocitario, bioquímica con perfil hepático y renal, bilirrubina, lactato deshidrogenasa (LDH), iones y proteína C reactiva (PCR), coagulación y sedimento de orina.
- Hemocultivos, urocultivo (si sospecha foco urinario).
- Terapia antibiótica empírica endovenosa (las muestras de orina no deben retrasarlo).

Una vez administrada la primera dosis del antibiótico, valorar realizar otros exámenes complementarios según la sintomatología:

- Radiografía de tórax (descartar STA, focalidad respiratoria), punción lumbar (focalidad neurológica).
- Exudado nasofaríngeo para virus respiratorios.
- Pruebas cruzadas (si existe palidez, síntomas pulmonares o neurológicos o aumento significativo de la medida del bazo).
- Ecografía abdominal (sintomatología abdominal).

Debido a que la fiebre puede ser una manifestación de otras complicaciones de la ECF, hemos de descartar STA si existen síntomas respiratorios e insuficiencia respiratoria; anemia aplásica por Parvovirus B19 si fiebre, palidez marcada y taquicardia; o CVO si dolor torácico con febrícula.

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO

La administración de tratamiento antibiótico empírico se ha de realizar de manera precoz, justo después de obtener las muestras de los hemocultivos y hemograma, sin esperar los resultados y antes de cualquier prueba de imagen. **De cara a cubrir gérmenes como Salmonella, Neumococo o Meningococo, el tratamiento antibiótico empírico será:**

- **Si el paciente no ingresa:** ceftriaxona i.v./i.m., 50-75 mg/kg/día, una dosis (2 g); y posteriormente amoxicilina-clavulánico, 80 mg/kg/día (de amoxicilina) v.o., en 3 dosis.
- **Si el paciente ingresa** (no sospecha de meningitis): ceftriaxona 2 g/día y adecuar de acuerdo a cultivos según antibiograma
- **Si enfermedad grave (sospecha meningitis):** cefotaxima 50 mg/kg/4h (<18 g/día) o ceftriaxona 2 g/12h. En formas muy severas se puede añadir linezolid 600 mg/12h. *Añadir vancomicina como linezolid dependerá de las tasas de resistencias de los estreptococos a las cefalosporinas con una duración de 10 días.
- **Si alergia a β -lactámicos:** valorar ya que la efectividad de los no betalactámicos es inferior en las meningitis. Si alergia muy probable, meropenem 2 g/8h (reacciones cruzadas muy raras).
- Si se confirma infección por virus Influenza, se administrará oseltamivir.

*Si cultivos positivos, adecuar tratamiento antibiótico al microorganismo aislado.

INDICACIONES DE INGRESO HOSPITALARIO

- Menores de un año.
- Signos de gravedad: inestabilidad hemodinámica, afectación estado general, fiebre alta, meningismo.
- Pacientes incorrectamente vacunados.
- Evidencia de complicación: dolor intenso, crisis aplásica, secuestro esplénico, STA, AVC, priapismo y mielitis.
- Historia de sepsis previa.
- Leucocitosis ($>30 \times 10^9/l$) o leucopenia ($<5 \times 10^9/l$).
- Pacientes esplenectomizados.
- Inaccesibilidad a la atención médica inmediata si existe empeoramiento clínico.
- Historia previa de falta de adherencia al tratamiento.

CONCLUSIONES

- Los pacientes afectos de ECF **tienen alta susceptibilidad para infecciones bacterianas y víricas**, fundamentalmente debido a la asplenia funcional; pero también presentan alteraciones del complemento, de la opsonización y de la inmunidad celular.
- El **curso clínico** de esas infecciones **es a menudo más severo** que en la población general.
- **Las dos principales medidas para prevenir la infección en estos pacientes son la inmunización para todos los pacientes y la profilaxis con penicilina en los niños**, obligatoria en los menores de 5 años e iniciada a los 2 meses de vida.
- **La fiebre es un signo de alarma**, bien de una infección potencialmente grave o de una complicación de la propia ECF, por la que el paciente debe ser atendido lo antes posible en un servicio de urgencias.
- **La administración de antibióticos empíricos no debe retrasarse** por determinadas exploraciones complementarias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, *et al*. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. JAMA. 2014;312:1033-48. DOI: 10.1001/jama.2014.10517.
2. Up to Date. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/>. Actualizado en diciembre de 2020.
3. Pearson HA, Spencer RP, Cornelius EA. Functional asplenia in sickle-cell anemia. N Engl J Med. 1969;281(17):923-6. DOI: 10.1056/NEJM196910232811703.
4. Battersby AJ, Knox-Macaulay HH, Carrol ED. Susceptibility to invasive bacterial infections in children with sickle cell disease. Pediatr Blood Cancer. 2010;55(3):401-6. DOI: 10.1002/pbc.22461.

5. Lederman HM, Connolly MA, Kalpatthi R, *et al.* Immunologic effects of hydroxyurea in sickle cell anemia. *Pediatrics*. 2014;134(4):686-95. DOI: 10.1542/peds.2014-0571.
6. Halasa NB, Shankar SM, Talbot TR, *et al.* Incidence of invasive pneumococcal disease among individuals with sickle cell disease before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2007;44(11):1428-33. DOI: 10.1086/516781.
7. Adamkiewicz TV, Silk BJ, Howgate J, *et al.* Effectiveness of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with sickle cell disease in the first decade of life. *Pediatrics*. 2008;121(3):562-9. DOI: 10.1542/peds.2007-0018.
8. Section on Hematology/Oncology Committee on Genetics, American Academy of Pediatrics. Health supervision for children with sickle cell disease. *Pediatrics*. 2002;109(3):526-35. DOI: 10.1542/peds.109.3.526.
9. Bjornson AB, Falletta JM, Verter JI, *et al.* Serotype-specific immunoglobulin G antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in children with sickle cell anemia: effects of continued penicillin prophylaxis. *J Pediatr*. 1996;129(6):828-35. DOI: 10.1016/S0022-3476(96)70026-4.
10. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP) Enfermedad de células falciformes. Guía de práctica clínica SEHOP 2019. ISBN: 978-84-944935-5-3. Disponible en: <http://www.sehop.org/wp-content/uploads/2019/03/Gu%C3%ADa-SEHOP-Falciforme-2019.pdf>. Último acceso: agosto de 2021.
11. Gaston MH, Verter JI, Woods G, *et al.* Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. *N Engl J Med*. 1986;314:1593-9. DOI: 10.1056/NEJM198606193142501.
12. John AB, Ramlal A, Jackson H, *et al.* Prevention of pneumococcal infection in children with homozygous sickle cell disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288:1567-70. DOI: 10.1136/bmj.288.6430.1567.
13. Riddington C, Owusu-Ofori S. Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; CD003427. DOI: 10.1002/14651858.CD003427.
14. Rankine-Mullings AE, Owusu-Ofori S. Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3(3):CD003427. DOI: 10.1002/14651858.CD003427.pub5.
15. Falletta JM, Woods GM, Verter JI, *et al.* Discontinuing penicillin prophylaxis in children with sickle cell anemia. Prophylactic Penicillin Study II. *J Pediatr*. 1995;127(5):685-90. DOI: 10.1016/S0022-3476(95)70154-0.
16. Zarkowsky HS, Gallagher D, Gill FM, *et al.* Bacteremia in sickle hemoglobinopathies. *J Pediatr*. 1986;109(4):579-85. DOI: 10.1016/S0022-3476(86)80216-5.
17. Rogers ZR, Buchanan GR. Bacteremia in children with sickle hemoglobin C disease and sickle beta(+)-thalassemia: is prophylactic penicillin necessary? *J Pediatr*. 1995; 127(3):348-54. DOI: 10.1016/S0022-3476(95)70062-5.
18. Guía de manejo de las enfermedades falciformes; Grupo de Eritropatología, Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH). Edición 2009 de la editorial: Grupo Acción Médica, S.A.

3.4. COMPLICACIONES PULMONARES

Autor: Guillermo Martín Nuñez¹

1. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Virgen del Puerto, Plasencia.

INTRODUCCIÓN

Las complicaciones pulmonares, tanto agudas como crónicas, son frecuentes en pacientes con enfermedad de células falciforme (ECF) y generan una importante morbimortalidad. Entre las agudas destaca el síndrome torácico agudo (STA) y en las crónicas la hipertensión pulmonar (HP), trastornos obstructivos y restrictivos, además de alteraciones del sueño.

SÍNDROME TORÁCICO AGUDO (STA)

Se define como un proceso agudo caracterizado por fiebre y/o síntomas respiratorios, acompañado de nuevos infiltrados en la radiografía (Rx) de tórax. El grado de hipoxia es útil para predecir la severidad y el pronóstico, aunque no esté en la definición. Los pacientes pueden debutar con un STA o desarrollarlo durante una estancia hospitalaria causada por otro proceso, como una crisis vasooclusiva (CVO) o cirugía. Es un cuadro que puede ser muy severo con riesgo vital, por lo que su sospecha, reconocimiento y vigilancia evolutiva, determina en muchos de ellos el pronóstico¹⁻⁴.

EPIDEMIOLOGÍA

Es la segunda complicación más frecuente en la ECF después de las CVO y la primera causa de ingresos en unidades de cuidados intensivos (UCI). Puede afectar a cualquier grupo de edad, con una incidencia mayor en niños (24,5 eventos/100 pacientes año) que en adultos (8,8 eventos/100 pacientes año), con pico de incidencia entre los 2 y 4 años. La severidad y mortalidad es mayor en los adultos, pues estos tienen más comorbilidades⁵. Se han identificado algunos factores de riesgo² que predicen la gravedad y las posibilidades evolutivas y de recaída (**Tabla 3.4.1**).

Tabla. 3.4.1. Factores relacionados con el desarrollo de STA^{2,11}

Factores relacionados con el desarrollo de STA ^{2,11}
Menor edad: haber padecido un STA antes de los 4 años es un factor de riesgo de recaída en el siguiente año
Concentración de hemoglobina fetal (HbF) baja
Genotipo severo (SS, Sβ ⁰ -talasemia)
Valores basales de hemoglobina (Hb) elevados, por el riesgo de aumentar la viscosidad sanguínea y causar CVO
Valores basales de neutrófilos elevados
Mayores niveles de Hb libre en plasma
Más de tres episodios de dolor severo en el año anterior
Asma e hiperreactividad de la vía aérea
Exposición al tabaco
Cirugía reciente con anestesia general
Señales de alerta de evolución hacia una enfermedad severa o de desarrollo de un STA en una CVO:
<ul style="list-style-type: none"> • Gradiente alveolo-arterial (A-aO₂) de >30 mmHg sin O₂, al diagnóstico y empeoramiento de la hipoxia • Afectación multilobular en la radiografía (Rx) de tórax • Recuento de plaquetas de <200.000/mm³ al diagnóstico • Disminución del n° de plaquetas >10 % de la cifra basal al ingreso • Caída brusca del valor de hemoglobina • Incremento de los reticulocitos • Elevación de proteína C reactiva (PCR)
La posibilidad de recaer es mayor en los siguientes seis meses de padecer un STA

ETIOPATOGENIA

Cualquier proceso que genere una hipoxemia puede provocar fenómenos de polimerización de hemoglobina S (HbS), e iniciar un círculo vicioso de falciformación, vasooclusión, flujo sanguíneo pulmonar alterado, que incrementa la hipoxia con más fenómenos isquémicos, activación de la coagulación e inflamación, etc.⁶ (Fig 3.4.1).

Las causas de inicio de un STA **son múltiples**, pudiendo actuar de forma aislada o asociadas, y en ocasiones puede no encontrarse ninguna.

- **Infección pulmonar:** es la causa más frecuente de STA especialmente en niños menores de 10 años, generalmente por bacterias atípicas (**Tabla 3.4.2**). Los virus también son muy comunes en niños de esa edad, predominando el virus respiratorio sincitial (VRS)¹. En ocasiones se ha aislado Parvovirus B19 asociado a reticulocitopenia. En la actualidad, con la pandemia por el coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19), y aunque hasta ahora no está demostrado que la ECF incremente el riesgo de infección por este virus, sí está claro que los infectados pueden desarrollar STA, por lo que es obligado pensar en esta etiología. Por otra parte, en contra de lo que se esperaba, los cuadros no son más severos que la población general por el hecho de padecer ECF, especialmente en los niños. No así en los adultos, donde se asocia con incremento de la mortalidad y deben ser considerados vulnerables. La gravedad y evolución de la infección por COVID-19 en ECF se relaciona con la edad y las comorbilidades⁷⁻⁹.
- **Embolia grasa** secundaria a CVO con necrosis óseas, liberación de grasa a la microcirculación e infartos pulmonares, causa los STA más graves, siendo a menudo fatales.
- **Hipoventilación y atelectasias** generadas por dolor costal secundario a infartos en costillas, que pueden ser incrementadas por el uso de opiáceos para tratar el dolor o durante el posoperatorio.
- **Infartos pulmonares microvasculares.** La oclusión microvascular con infartos pulmonares se puede confundir con embolismo pulmonar (EP), que también se presenta con dolor torácico y taquipnea, pero en general no muestra nuevos infiltrados en Rx de tórax.
- **Asma.** El diagnóstico preexistente de asma, muy prevalente en niños con ECF, se asocia con una mayor incidencia de STA en esta edad.
- **Trombosis.** Se ha encontrado trombosis pulmonar *in situ* hasta en un 17 % de pacientes con STA. Con frecuencia en autopsias se han observado trombos plaquetarios y depósitos de factor von Willebrand en la microvasculatura pulmonar. Estos casos suelen tener un número más elevado de plaquetas al diagnóstico, que descienden bruscamente durante la CVO, probablemente por sequestración masiva en los vasos pulmonares, dato que indica mal pronóstico¹⁰.
- **Hemólisis crónica** con exacerbaciones. Incrementa el riesgo de STA debido a la capacidad del hemo de causar directamente daño pulmonar agudo y al consumo de óxido nítrico (NO) que contribuye a la vasoconstricción.
- También pueden complicar o desencadenar un STA, la **sobrecarga de líquidos** y el **empleo de opiáceos**, como ya hemos comentado.

Figura 3.4.1. Patogenia del STA

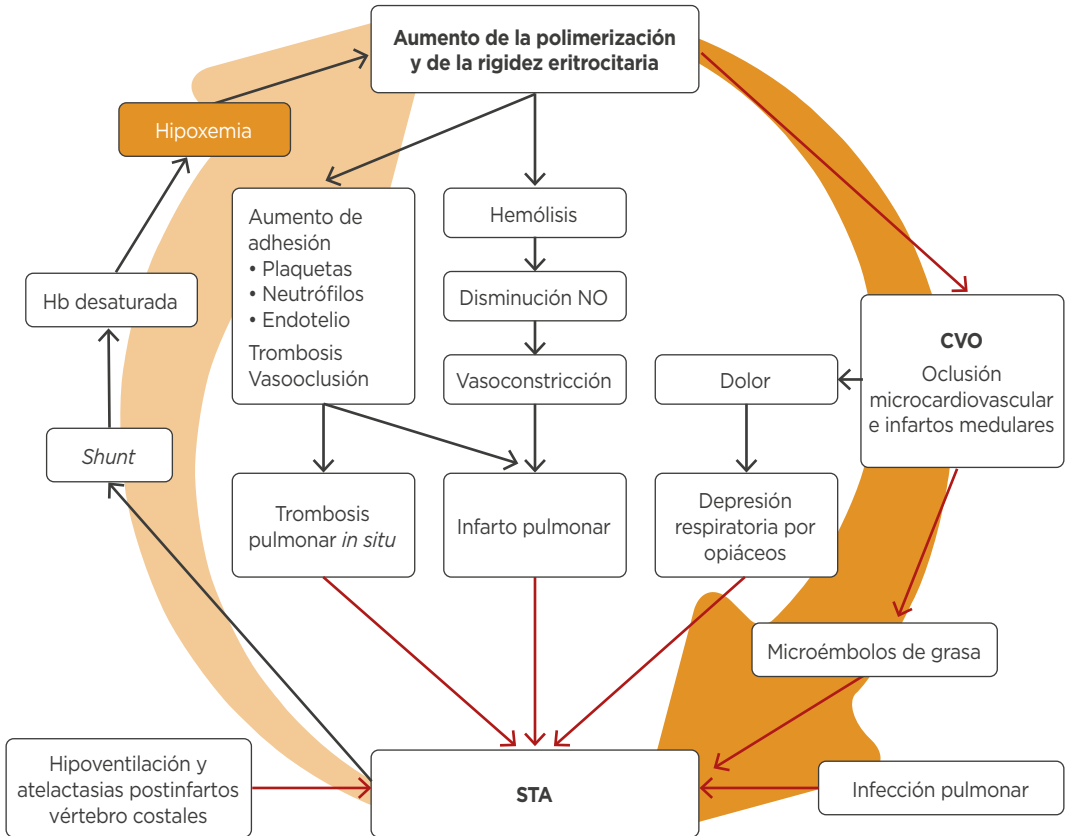


Figura 3.4.1. En la patogenia del STA se desencadena un círculo vicioso que se inicia con cualquier fenómeno que provoque una hipoxemia, lo que induce la polimerización de la HbS, deformación de los hematíes con hemólisis y aumento de la adhesión y activación de plaquetas, neutrófilos, endotelio y eritrocitos, que conducen por diversas vías a provocar un STA, que a su vez incrementa la hipoxemia lo que retroalimenta el círculo con toda la sintomatología acompañante. La hemólisis contribuye a la vasoconstricción por disminución del NO. En las CVO, la depresión respiratoria por opiáceos y los microémbolos grasos por infarto medular, pueden desencadenar un STA.

CVO: crisis vasooclusivas; **Hb:** hemoglobina; **NO:** óxido nítrico; **STA:** síndrome torácico agudo

Figura adaptada de: Jain S, Bakshi N, Krishnamurti L. Acute Chest Syndrome in Children with Sickle Cell Disease. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2017;30(4):191-201. 10.1089/ped.2017.0814 y Sundt P, Gladwin MT, Novelli EM. Pathophysiology of Sickle Cell Disease. *Annu Rev Pathol.* 2019;24(14): 263-92.

CLÍNICA

Los signos clínicos incluyen dolor torácico, tos, fiebre, taquicardia, taquipnea, hipoxia, crepitantes, sibilancias, roce pleural, etc., que en algunos casos pueden no encontrarse o ser leves y con frecuencia preceden a las alteraciones radiológicas. La forma de presentación, el mecanismo causal y la evolución varían con la edad. En los niños más pequeños el dolor es menos prominente, mientras que en niños mayores y en los adultos el dolor torácico y la disnea es la forma más frecuente de presentación. Casi la mitad de

los pacientes debutan inicialmente con una CVO y desarrollan STA durante su estancia hospitalaria a las 24-72 horas, por lo que **todos los pacientes ingresados con crisis dolorosa deben ser considerados como una fase prodrómica de un STA**, que pueden deteriorarse rápidamente, lo que **obliga a una estrecha vigilancia** con monitorización regular de signos vitales y examen torácico diario. Hay que resaltar que **la sospecha clínica basada en la historia y la exploración, es fundamental para un diagnóstico precoz** y es la única en la que se basan en muchas zonas del mundo con escasos recursos para tomar decisiones terapéuticas¹¹.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS PARA EL DIAGNÓSTICO

- **Determinación del grado de hipoxia:** la hipoxia puede preceder a los signos clínicos y alteraciones radiológicas y debe ser controlada en todo paciente. Una saturación de O₂ con **pulsioxímetro sin O₂** (SpO₂) < 94 % o un descenso del 3 % de la SpO₂ basal debe ponernos en alerta. Aunque esta técnica no invasiva pueda mostrar ligeras diferencias con la gasometría arterial, cualquier deterioro debe ser considerado significativo en algunos pacientes, sobre todo los mayores, que ya pueden estar crónicamente hipóxicos por alguna patología pulmonar previa. En ocasiones la hipoxia debe ser confirmada con una **gasometría arterial (GA)**, que está indicada en adultos con SpO₂ <94 % sin oxigenoterapia, lo que nos permite valorar con más exactitud la severidad, ayudándonos a tomar decisiones terapéuticas. En niños la GA es muy estresante, por lo que se prefiere la monitorización con el pulsioxímetro o el análisis gasométrico de una muestra capilar o venosa³.
- **Exploración radiológica del tórax puede ser normal al principio, especialmente en niños, y ello no debe excluir el diagnóstico.** Si hay una fuerte sospecha clínica debe repetirse y no debería retrasar el tratamiento. Los cambios radiológicos observados son consolidaciones lobares, multilobares o segmentarias, preferentemente en lóbulos inferiores y/o derrame pleural. En ocasiones, por ejemplo, en situaciones de hipoxia inexplicada sin datos clínicos ni radiológicos, es necesario realizar una tomografía computarizada (TAC)¹². **En el diagnóstico de STA es importante descartar la presencia de un EP**, que puede desencadenar o complicar un STA. El dímero-D no es útil en ECF, ya que suele estar elevado basalmente. Nos ayuda a diferenciarlo un angiograma pulmonar mediante TAC (angio TAC) y la gammagrafía ventilación/perfusión¹³. Estas pruebas no están disponibles en todos los centros y emiten una importante radiación, por lo que **hay que intentar sacar más partido a los datos clínicos y analíticos**, como algunos han hecho desarrollando **sistemas de puntuación (score)** para diferenciar ambos cuadros¹⁴.
- **Estudios de laboratorio:**
 - **Hemograma:** Se observa con frecuencia en STA una **caída brusca de la concentración de Hb y del número de plaquetas, siendo estos dos parámetros marcadores de severidad de la enfermedad**. El recuento de reticulocitos, además de confirmar una respuesta medular adecuada, su incremento, así como el de los neutrófilos, tiene significado pronóstico de desarrollo de STA en pacientes que debutan con CVO¹¹.
 - **Pruebas bioquímicas:** dado el riesgo de evolucionar a fallo multiorgánico, se requiere monitorización de la función renal, hepática, parámetros de hemólisis e inflamatorios (PCR). La PCR se eleva en los pacientes que desarrollan un STA y es un marcador útil de la evolución del cuadro clínico.

- **Grupo sanguíneo, anticuerpos irregulares y prueba cruzada**⁴. Es aconsejable **contactar con el responsable del banco de sangre** para explicarle la situación, y también, interrogar al paciente por su **historial transfusional** (si ha tenido algún anticuerpo irregular previamente que pudiera no detectarse y desencadenar posteriormente una reacción hemolítica transfusional tardía). Por tanto, **desde la urgencia debe solicitarse sangre compatible con prueba cruzada y búsqueda de anticuerpos irregulares**, tanto en pacientes con clínica severa como leve, dada la posibilidad de deterioro agudo y las dificultades que pudiésemos tener para encontrar sangre compatible en ese momento.
- **Estudios microbiológicos: la colaboración con el microbiólogo es fundamental** y evita pruebas innecesarias en la búsqueda de una etiología infecciosa, que incluya microorganismos respiratorios atípicos en función de la edad, estudios virales con PCR/inmunofluorescencia, del esputo o exudado nasofaríngeo, con panel de virus como: VRS, *Influenza A* (incluyendo el subtipo H1N1), *Influenza B*, Parvovirus B19 y SARS-CoV-2 (COVID-19)⁹.

TRATAMIENTO

La clave del éxito terapéutico es un diagnóstico precoz y el inicio sin demora del tratamiento rápido y agresivo³. Los pacientes deben ser hospitalizados, lo que nos permitirá realizar una vigilancia estrecha y continua del estado clínico y de los parámetros vitales, especialmente de la oxigenación y de aquellos otros que predicen la severidad del cuadro. **Es muy importante la coordinación** desde el principio de pediatras, internistas, hematólogos, microbiólogos y UCI para proporcionar un tratamiento adecuado, pues son pacientes que pueden llegar muy graves, o menos severos y deteriorarse rápidamente durante su estancia. (**Tabla 3.4.2**).

- Debemos mantener una **oxigenación correcta**, algunos pacientes requieren soporte respiratorio avanzado no invasivo (CPAP) o invasivo (intubación endotraqueal), aplicado en UCI. Debemos aportar O₂ para mantener una SpO₂ >95 % (y/o PaO₂ arterial de 70-80 mmHg o dentro del 3 % de la basal del paciente).
- **Buena hidratación**, evitando la sobrecarga de líquidos con balance diario correcto.
- Asegurar una **analgesia eficaz** y monitorizada para evitar sobredosis si se usan opiáceos, que permita una buena movilidad torácica y evite depresión respiratoria, e **instaurar precozmente fisioterapia respiratoria** adaptada al paciente, que mejore la capacidad pulmonar y evite atelectasias. El uso de dispositivos para realizar expiraciones con presión espiratoria positiva son métodos alternativos que pueden ser útiles y motivar a los niños. Los **broncodilatadores** (salbutamol) están indicados y deberían usarse en casos con historia previa sugestiva de asma o que tengan sibilancias y/o broncoespasmo agudo.
- **Transfusión sanguínea: es importante plantearse desde el principio**, pues es más efectiva cuanto más precozmente se emplee^{3,4}. No todos los pacientes con STA necesitan transfusión, por lo que **a veces la indicación tiene que ser reevaluada varias veces**, pero conviene no demorarla. Podemos transfundir **hematíes concentrados** en aquellos con anemia para intentar subir la Hb entre 10 y 11 g/dl, o realizar **exanguinotransfusión manual o automática** para casos más graves (hipoxemia severa a pesar de oxigenoterapia, afectación multilobar o empeoramiento de las imágenes radiológicas, etc.) o que se deterioran a pesar de una transfusión previa, o para

aquellos con Hb >9 g/dl y, por tanto, mayor riesgo de hemoconcentración. Con esta técnica eliminamos productos de la hemólisis y reducimos el % de HbS <30-40 %. En pacientes muy severos podemos descenderla más, manteniéndola <20 %, hasta que el paciente se recupera completamente, guiados por el comportamiento clínico.

- Debemos iniciar la **trombopprofilaxis**, especialmente en los adultos ante el riesgo de desarrollar ETV durante el proceso, y anticoagulación si se acompaña de EP.
- **Antibióticos.** Aunque no hay ensayos aleatorizados controlados que lo demuestren, se acepta que todos los pacientes deben recibir tratamiento antibiótico empírico para gérmenes desencadenantes de neumonía adquirida en la comunidad salvo datos clínicos que sugieran otro tipo de infección, aunque los cultivos sean negativos. Siempre con **el consejo de los microbiólogos de la zona, basado en perfiles de resistencia local.** La combinación de antibióticos siempre debe cubrir microorganismos respiratorios atípicos como *Mycoplasma*, *Chlamydomphila*, *S. pneumoniae*, *S. aureus* y *H. influenzae*.^{1,3}. Algunas pautas las especificamos en la **Tabla 3.4.2.**
- **NO inhalado:** se carece de evidencias suficientes para recomendar su uso habitual.
- **Corticosteroides:** con los datos actuales el uso sistemático de corticoides en el tratamiento de casos leves o moderados es controvertido y no es recomendado por sus efectos secundarios (rebotes de crisis dolorosas, reingresos e ictus hemorrágicos). En los niños y adultos con asma agudo que no evolucionan correctamente o en aquellos con síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA)¹⁵ si están indicados.

Hay que realizar **seguimiento analítico y radiológico** con hemograma y determinaciones bioquímicas hasta que los valores se normalicen. Es **importante observar la evolución del número de plaquetas**, especialmente su descenso, la **concentración de Hb** y el **incremento de reticulocitos**, así como la **evolución radiológica pulmonar** y **complicaciones neurológicas**. La Rx de tórax debe ser repetida si la clínica del paciente se deteriora.

Si un paciente no mejora con medidas de soporte y antibióticos empíricos, **evaluar otras fuentes de infección** realizando broncoscopia o toracocentesis si tiene derrame. **En caso de hipoxemia inexplicable sin clínica y sin manifestaciones radiológicas en la Rx de tórax, considerar la realización de un TAC torácico** para evaluar el parénquima y la vascularización pulmonar¹², o un **ecocardiograma** para identificar posible comunicación derecha izquierda intracardiaco o intrapulmonares como causa de la misma. **En presencia de EP las guías de tratamiento son las mismas que en la población general (ver capítulo 3.7).**

Dada la tendencia del STA a recurrir y conociendo cuales son los factores que lo precipitan, **debemos instaurar medidas que intenten evitar estas recaídas**, que concretamos en la **Tabla 3.4.2.** Así, todos los niños deben recibir **profilaxis antibiótica**, deben ser **vacunados** y tratados con **hidroxiurea**, la cual debe ser recomendada para pacientes quienes hayan tenido un único episodio grave de STA y no la tuviesen prescrita. La **transfusión crónica** debe considerarse cuando no sea efectiva la hidroxiurea y continúe con episodios recurrentes de STA. Se aconseja realizar una transfusión preoperatoria en pacientes con HbSS o S/ β^0 talasemia, pues se ha visto que reduce la incidencia de STA en posoperatorio. En casos de **STA recurrente y refractario** a las terapias referidas puede plantearse el **trasplante de progenitores hematopoyéticos y la terapia génica**¹⁶ o el empleo de otros fármacos como el **voxelotor**, un inhibidor de la polimerización de la HbS¹⁷, o el anticuerpo monoclonal anti-selectina P (**crizanlizumab**)¹⁸, que disminuyen la frecuencia de CVO y STA y pueden también ser útiles aunque se requiere más experiencia.

Tabla 3.4.2. Guías generales para el manejo del STA

Premisas que condicionan el éxito terapéutico	
<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico precoz • Inicio sin demora del tratamiento rápido y agresivo • Vigilancia estrecha de los parámetros clínicos y constantes analíticas y gasométricas • Coordinación desde el principio de los diferentes especialistas que intervienen en el manejo • Solicitar pruebas cruzadas con anticuerpos irregulares y reservar sangre • Seguimiento analítico y radiológico: vigilar parámetros con valor pronóstico 	
Tratamientos específicos	
<p>Oxigenación correcta</p> <p>Si es necesario con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cánulas de alto flujo • Ventilación mecánica no invasiva o invasiva 	<p>Aportar O₂ para mantener una SpO₂ >95 % (y/o una PaO₂ arterial de >70-80 mmHg) o dentro del 3 % de la basal del paciente. Monitorizar la respuesta y evolución con pulsioxímetro o con GA si la gravedad lo requiere, al menos cada 4 horas</p>
<p>Buena hidratación</p> <p>Hay que evitar la sobrecarga de líquidos</p>	<p>Volumen a aportar guiado por el balance de líquidos y el estado cardiopulmonar</p>
<p>Analgesia eficaz</p>	<p>Monitorizada para evitar sobredosis si se usan opiáceos y que permita una buena movilidad torácica</p>
<p>Instaurar precozmente fisioterapia respiratoria adaptada al paciente para mejorar la capacidad pulmonar y evitar atelectasias.</p>	<p>Como norma general 10 inspiraciones profundas cada 2 horas durante el día. El uso de dispositivos para realizar espiraciones con presión espiratoria positiva es útil y motivante para los niños</p>
<p>Tromboprofilaxis</p>	<p>Debe iniciarse especialmente en los adultos ante el riesgo de desarrollar ETV durante el proceso</p>
<p>Transfusión sanguínea</p> <p>Es más efectiva cuanto más precozmente se emplee, por lo que es importante plantearse desde el principio la posible indicación, y conviene no demorarla</p>	<p>Transfusión simple de hematíes concentrados (HC) para intentar aumentar la Hb entre 10-11 g/dl (hematocrito alrededor de 30 %). Niños: 10 ml/kg de HC</p> <p>La exanguinotransfusión está indicada para: casos más severos (PaO₂ <70 mmHg), en aquellos que se deterioran a pesar de una transfusión previa o para aquellos con Hb >9 g/dl y por tanto mayor riesgo de hemoconcentración</p> <p>El objetivo es reducir el % de HbS < de 30-40 % y eliminar productos de hemolisis. En pacientes muy severos puede bajarse y mantenerla a <20 % hasta que el paciente se recupera completamente</p>

<p>Tratamiento antibiótico empírico</p> <ul style="list-style-type: none"> Bajo el consejo y supervisión del servicio de Microbiología teniendo en consideración las resistencias locales Debe incluir los posibles gérmenes desencadenantes de neumonía adquirida en la comunidad salvo datos clínicos que sugieran otro tipo de infección, aunque los cultivos sean negativos Deben cubrirse microorganismos respiratorios atípicos tal como <i>Mycoplasma</i> y <i>Chlamydothila</i>, <i>S. pneumoniae</i>, <i>S. aureus</i> y <i>H. influenzae</i> Tener en cuenta la posibilidad de VRS, variantes H1N1 de la <i>Influenza A</i> y obligado actualmente descartar infección por coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) 	<p>Adultos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Amoxicilina clavulánico 1-2 g/i.v. /8h + claritromicina 500 mg/12h, oral o i.v. Alternativo: ceftriaxona 2 g/i.v./24h + claritromicina 500 mg/12h/i.v. u oral o vancomicina 1 g /12h i.v. + claritromicina 500 mg /12h i.v. u oral <p>Niños:</p> <ul style="list-style-type: none"> Amoxicilina clavulánico + claritromicina o ceftriaxona + claritromicina o sustituir esta por claritromicina Si alergia a penicilina: ceftriaxona + claritromicina o levofloxacino 10 mg/kg/día <p>Virus influenza:</p> <p>Oseltamivir durante 5 días</p>
<p>Broncodilatadores</p> <p>No hay evidencias que apoyen su uso en todos los pacientes con STA</p>	<p>Están indicados y deberían usarse en casos con historia previa sugestiva de asma, especialmente en niños o que tienen broncoespasmo agudo</p> <p>-Salbutamol</p>
<p>Corticosteroides</p> <p>No se recomienda el uso sistemático de corticosteroides en casos moderados o leves por sus efectos secundarios</p>	<p>Indicado en niños y adultos con asma y broncoespasmo grave o en aquellos con SDRA</p> <ul style="list-style-type: none"> Dexametasona Prednisona ciclo corto con descenso lento 2 mg/kg/día hasta un máximo de 60 mg x 3 días)
<p>Oxido nítrico (NO) inhalado</p>	<p>Se carece de evidencias suficientes para recomendar su uso habitual</p>
<p>Medidas que intentan evitar recaídas</p>	
<p>Profilaxis antibiótica</p>	<p>Penicilina V: debe comenzarse (100-150 mg/12 h) en los primeros 3 meses de vida y continuar hasta los 5 años</p>
<p>Vacunación</p>	<p>Neumococo, Meningococo, gripe estacional y COVID-19</p>
<p>Hidroxiurea</p> <p>Recomendada para pacientes quienes hayan tenido un episodio de STA grave y no la tuviesen prescrita</p>	<p>Dosificación discutida, máxima tolerada (partiendo de 15 mg/Kg/día hasta 30 mg/kg), o dosis bajas fijas de 10 a 20 mg/kg, o dosis personalizada.</p>
<p>Transfusión crónica</p>	
<p>Trasplante de progenitores hematopoyéticos y terapia génica</p>	
<p>Otros fármacos:</p>	
<p>Voxelotor: (Antifalciformación) Incrementa significativamente los niveles de Hb y reduce los parámetros de hemólisis.</p>	<p>Dosis entre 1000 y 1500 mg/día por vía oral</p>
<p>Crizanlizumab: inhibidor de la P selectina. Indicado para reducir la frecuencia de CVO en adultos y niños >16 años</p>	<p>Dosis: 5 mg/kg por perfusión intravenosa durante 30 minutos, administrada en la semana 0, semana 2 y después cada 4 semanas. Puede administrarse con o sin hidroxiurea</p>

COMPLICACIONES PULMONARES CRÓNICAS

Se manifiestan por menor tolerancia al ejercicio, fallo cardiaco progresivo y función pulmonar alterada, y son una consecuencia de anomalías vasculares e intersticiales que producen defectos restrictivos y obstructivos con transferencia de gases anormal. Su prevalencia se incrementa con la edad. La complicación más común y una causa importante de morbimortalidad, es la HP^{1,19}.

Hipertensión pulmonar

Se define por una presión en la arteria pulmonar media (PAPm) de >25 mmHg en reposo medida por cateterismo cardiaco derecho. Su etiología es variada, pero hay tres factores principales:

1. Deficiencia de NO por la hemólisis intravascular (Hb libre consume NO) y la consecuente disfunción endotelial con vasoconstricción y proliferación celular.
2. Tromboembolismo pulmonar crónico por activación de las plaquetas y de la coagulación, con fenómenos inflamatorios vasculares secundarios al estrés oxidativo y a la falciformación recurrente.
3. Respuesta excesiva a la hipoxia secundaria a la anemia, con baja saturación de O₂ y obstrucción microvascular²⁰.

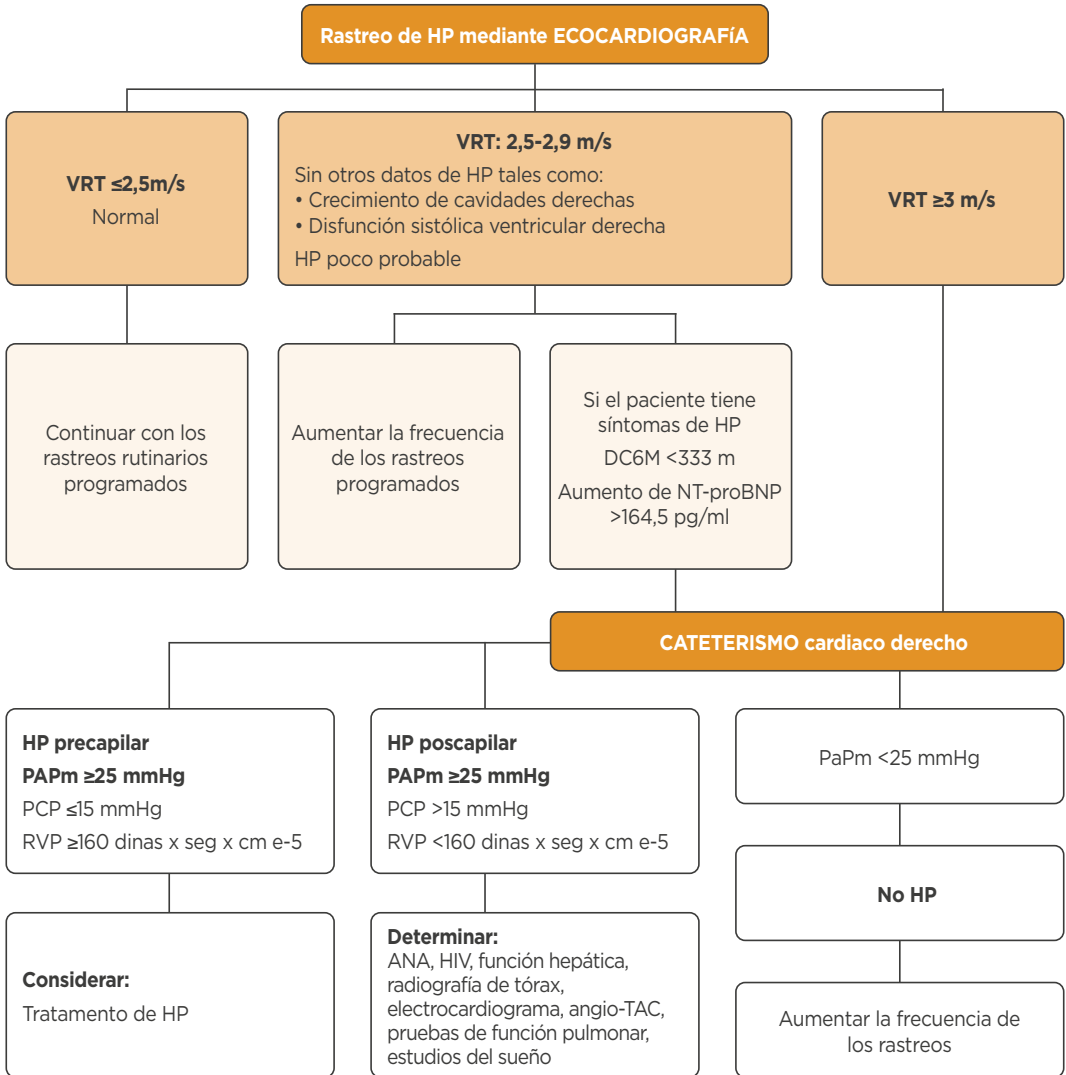
Epidemiología: la HP afecta a aproximadamente al 10 % de adultos con ECF y aunque la presión en la arteria pulmonar no sea muy elevada tienen mayor riesgo de muerte.

Proceso diagnóstico: los pacientes con ECF y síntomas sugestivos de HP deben ser evaluados inicialmente con **ecocardiografía**, medida no invasiva predictiva de HP, y confirmado posteriormente por **cateterismo derecho**. Las guías para evaluación de pacientes con ECF e HP se exponen en la **Figura 3.4.2**. Los datos del cateterismo permiten diferenciar si la HP es precapilar, por aumento de las resistencias vasculares pulmonares, que sería la verdadera hipertensión arterial pulmonar (HAP), y la poscapilar por aumento de la presión venosa pulmonar (HVP) secundaria a disfunción del ventrículo izquierdo, en la mayoría de los casos consecuencia de hipertensión arterial sistémica²⁰.

Casi la mitad de los pacientes con HP pertenecen al grupo de precapilar, aunque en los adultos es frecuente observar ambos mecanismos.

Dada la importancia clínica de un diagnóstico de HP, se plantea la **posibilidad de realizar cribados en pacientes con ECF**, si bien su impacto en el pronóstico no ha sido bien establecido y, por tanto, no se ha adoptado una estrategia universal sobre la indicación de realizar un rastreo de HP en pacientes con ECF, especialmente en niños. Las recomendaciones varían desde realizar ecocardiografía cada año o cada tres años, o anualmente a partir de los 6 años, hasta realizarla solamente si hay datos clínicos y/o de laboratorio asociados con riesgo de HP. En la evaluación inicial de HP debería descartarse la existencia de enfermedad tromboembólica con un angio-TAC pulmonar o un escáner con ventilación/perfusión²⁰.

Figura 3.4.2. Algoritmo diagnóstico de HP en pacientes con ECF



ANA: anticuerpos antinucleares; **DC6M:** distancia recorrida en 6 minutos caminando; **HIV:** hipertrofia ventricular; **NT-proBNP:** péptido natriurético proBNP; **PAPm:** presión en la arteria pulmonar media; **PCP:** presión capilar pulmonar; **RVP:** resistencia vascular pulmonar; **VRT:** velocidad de regurgitación tricuspídea.

Nota: VRT tiene una sensibilidad y una especificidad del 19 % con un valor predictivo positivo del 25 %. La especificidad aumenta hasta el 81 % si la VRT es superior a 2,9 m/s o si tenemos en cuenta otros parámetros como la combinación de VRT >2,5 m/s con péptido natriurético proBNP (NT-proBNP) >164 pg/ml o una distancia recorrida en seis minutos caminando (DC6M) de <333 m, con lo que mejora el valor predictivo positivo de la ecocardiografía hasta un 62 %. El momento para realizar rastreos con eco-doppler debería ser cuando los pacientes están clínicamente estables, en periodos de no crisis, al menos cuatro semanas después de un episodio de STA o dos después de una crisis de dolor agudo.

Figura adaptada de: Mehari A, Klings ES. Chronic Pulmonary Complications of Sickle Cell Disease. Chest. 2016;149(5):1313-24. DOI: 10.1016/j.chest.2015.11.016⁹ y Gordeuk VR, Castro OL, Machado RF. Pathophysiology and treatment of pulmonary hypertension in sickle cell disease. Blood. 2016;127(7):820-8. DOI: 10.1182/blood-2015-08-618561²⁰.

Opciones terapéuticas: el tratamiento está **indicado cuando la HP se confirma por cateterismo** y se centra en la **anticoagulación** para aquellos con tromboembolismo. **Oxígeno** para aquellos con saturación baja, intentando mantener una saturación arterial de O_2 de al menos 90 % en reposo, durante el ejercicio o durante el sueño. El uso de **hidroxiurea** y **transfusión crónica** para elevar la concentración de Hb, reducir la hemólisis y prevenir las CVO. El empleo de **vasodilatadores pulmonares** como bosentan o sildenafilo habría que valorarlo caso por caso en pacientes con HP precapilar. Dada la etiopatogenia de la HP, fármacos aprobados como **voxelotor, L-glutamina o crizanlizumab**, podrían tener su utilidad. Para aquellas HP poscapilares deben tratarse las causas de la insuficiencia del ventrículo izquierdo.

ETV en ECF

En la ECF hay **cuatro veces más riesgo de tener una ETV que la población general**. La trombosis venosa profunda (TVP) y el EP afecta a un 25 % de los adultos con ECF siendo un factor **importante de riesgo de muerte**. La mediana de edad del primer episodio es a los 30 años. Las **causas son múltiples**, sumándose a las consideradas tradicionales (frecuente hospitalización e inmovilización, uso de catéteres centrales para tratamientos hemoterápicos, cirugía ortopédica o colecistectomía que son frecuentes y esplenectomía o asplenia y el embarazo) un estado hipercoagulable que se manifiesta por disminución de algunos factores de la coagulación (disminución de proteína C, S y factores V, IX y XII), aumento de anticuerpos antifosfolípido circulantes, elevados niveles plasmáticos de complejos trombina-antitrombina, anomalías de la fibrinólisis y activación de plaquetas y endotelio, etc.^{13,19}.

El **tratamiento y profilaxis de la ETV en ECF sigue las guías establecidas para la población general**. Debe considerarse la anticoagulación indefinida en los casos recurrentes, que es muy común y sin factores de riesgo hemorrágico.

Alteraciones pulmonares obstructivas: Asma y broncoespasmo (sibilancias) recurrente

Estas alteraciones **son frecuentes**. En niños y adolescentes un 77 % tenían hiperreactividad de la vía aérea y hubo un 20 a 48 % de prevalencia de asma. El 54 % de los pacientes con ECF tenían una respuesta positiva a los broncodilatadores. Una historia de asma en los padres y de sibilancias y disnea durante el ejercicio, se asoció en el 100 % de los casos con el diagnóstico de asma, si bien no todos los pacientes con ECF y sibilancias tienen asma. Algunos padecen episodios recurrentes de sibilancias sin una historia personal ni familiar de asma, ni tampoco suelen tener tos nocturna, atopia, ni elevada la IgE. Son casos con mecanismo fisiopatológico algo diferente al del asma. Ambos cuadros muestran un incremento en el riesgo de padecer STA y CVO además de un riesgo de muerte aumentado^{19,20}.

El **tratamiento para el asma es como el de la población general** sin ECF: evitar alérgenos y tratamiento, con corticoides inhalados como primera línea y el uso de agonistas β_2 como medicación de rescate. El manejo para las crisis de sibilancia puede incluir broncodilatadores con corticoides inhalados y antagonistas de los receptores de leucotrienos. Antes de realizar ejercicios se aconseja emplear broncodilatadores y hay que intentar disminuir la hemólisis con hidroxiurea y transfusiones si se requiere.

Se recomienda, que todos los niños y adolescentes con ECF se sometan a una evaluación completa para descartar asma si se sospecha este diagnóstico^{1,19}.

Alteraciones pulmonares restrictivas

En este apartado se incluye la denominada **enfermedad pulmonar falciforme crónica (EPFC)**, que describe una anomalía intersticial del parénquima pulmonar con enfermedad pulmonar restrictiva que empeora progresivamente, HP, hipoxemia y dolor torácico, con cambios fibróticos en el TAC pulmonar. Afecta aproximadamente a un 5 % de pacientes con ECF y el promedio de edad de inicio está entre los 25 y 33 años⁴. Puede desarrollarse como resultado de daño repetido del parénquima pulmonar por episodios recurrentes de STA, aunque no es siempre el caso, y se ha observado en adultos sin historia previa de STA⁴.

Para diferenciar mecanismos obstructivos, restrictivos o mixtos se utilizan las **pruebas de función respiratoria (PFR) (espirometría)** y los estudios de imagen **TAC torácico de alta resolución (TACAR)**, que muestra un patrón reticular como hallazgo prevalente, con focos de fibrosis pulmonar en las bases. En pacientes asintomáticos, las PFR no se recomiendan para el rastreo por su escasa utilidad, por el contrario, en los sintomáticos son útiles para explicar los síntomas y cuantificar las alteraciones. Dado que muchos pacientes no pueden completar las pruebas de función respiratoria, el TACAR puede ser incluso más sensible para detectar este tipo de anomalías respiratorias³.

Trastornos respiratorios durante el sueño (hipoxemia nocturna y síndrome de apnea obstructiva durante el sueño (SAOS))

Consisten en el cese parcial o completo de la respiración normal durante el sueño, que genera periodos de desaturación nocturna con incremento de la hipoxemia, desencadenando falciformación con fenómenos vasooclusivos (crisis dolorosas, incremento del riesgo de isquemia en el sistema nervioso central, priapismo y enuresis nocturna, etc.), contribuyendo a los problemas cardiopulmonares y a la morbilidad en ECF. Hasta un 40 % de niños y adolescentes tienen hipoxia nocturna incrementándose con la edad, pues hasta un 60 % de adultos padecen SAOS. Pueden coexistir SAOS e hipoxemia nocturna y producirse en ausencia de síntomas, por lo que muchas veces no se piensa en ellos y por tanto no se diagnostican ni se tratan⁴.

- **La causa** no está muy bien establecida. En niños se relaciona con la hipertrofia adenoidea y/o amigdalar que reducen el diámetro de la vía aérea superior, lo que puede ser una causa, pero no siempre.
- El **diagnóstico** se basa en la historia clínica, pensando en ello y **buscando datos sospechosos de SAOS cuando estudiamos una hipoxemia inexplicada, eventos vasooclusivos recurrentes, roncardores con pausas de apnea durante el sueño, priapismo o enuresis y se confirma con los estudios del sueño (polisomnografía)**. Se considera hipoxemia nocturna cuando el tiempo en el que la saturación de O₂ de menos del 90 % es superior al 30 % del periodo de sueño y SAOS cuando se producen más de 10 episodios de desaturación significativa por hora durante la noche⁴.
- **El tratamiento** se basa en oxígeno continuo durante la noche mediante un concentrador y presión positiva en la vía aérea (CPAP), y en los niños y adolescentes evaluar previamente la posibilidad de adenotonsilectomía, con lo que algunos mejoran¹⁹.

CONCLUSIONES

- El STA es generado por cualquier situación que cause hipoxemia, desencadenando el círculo vicioso de la falciformación. Es un proceso que puede ser muy severo con riesgo vital, por lo que su sospecha, diagnóstico precoz y vigilancia evolutiva determina el pronóstico de muchos de estos pacientes. Dado el elevado número de pacientes con STA que debutan con una CVO, todas las crisis dolorosas deben ser consideradas como una fase prodrómica de un STA y sometidos a estrecha vigilancia.
- La clave del éxito terapéutico de un STA es un diagnóstico precoz, que se basa en la sospecha clínica, pues en muchas ocasiones al principio se carece de manifestaciones radiológicas, y el comienzo sin demora de un tratamiento rápido y agresivo, que consiste en mantener una buena oxigenación e hidratación, analgesia eficaz, antibióticos y no retrasar la hemoterapia si está indicada. Para ello, es muy importante la existencia de protocolos de actuación y la coordinación desde el inicio de los diferentes servicios que participan en el tratamiento multidisciplinar de estos pacientes.
- Dada la tendencia del STA a recurrir, la influencia que estas recurrencias tienen en la aparición de complicaciones crónicas, y conociendo cuáles son algunos de los factores que las precipitan, es importante intentar prevenirlas con aquellas medidas que eviten los estados de hipoxia, incluidos los trastornos del sueño con la oxigenoterapia pertinente, con la profilaxis antibiótica y vacunaciones, la utilización de fármacos que eleven la HbF, como hidroxurea, o disminuir la HbS con transfusiones crónicas, o el uso de nuevos fármacos que dificultan la polimerización de HbS (voxelotor) o la adherencia entre hematíes falciformes, neutrófilos, plaquetas y endotelio (crizanlizumab), o el trasplante de progenitores hematopoyéticos, que cada vez es más accesible y con menos complicaciones.
- Los trastornos del sueño (SAOS) tienen mucha influencia en el desencadenamiento de complicaciones pulmonares, tanto agudas como crónicas, y muchas veces pasan desapercibidas, por lo que cuando estudiemos una hipoxemia inexplicada, eventos vasooclusivos recurrentes, priapismo, enuresis nocturna, etc., debemos pensar e intentar confirmar esta posibilidad etiológica y tratarla.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pincez T, Calamy L, Germont Z, *et al.* Atteintes pulmonaires au cours de la drépanocytose chez l'enfant. Archives de Pediatrie. 2016;23(10):1094-106. DOI: 10.1016/j.arcped.2016.06.014.
2. Jain S, Bakshi N, Krishnamurti L. Acute Chest Syndrome in Children with Sickle Cell Disease. Pediatr Allergy Immunol Pulmonol. 2017;30(4):191-201.10.1089/ped.2017.0814.
3. Howard J, Hart N, Roberts-Harewood M, *et al.* on behalf of the BCSH Committee. Guideline on the management of acute chest syndrome in sickle cell disease Br J Haematol. 2015;169(4):492-50. DOI: 10.1111/bjh.13348.
4. Standards for Clinical Care of Adults with Sickle Cell Disease in the UK. 2nd Edition, 2018 ISBN 978-1-5272-2070-6. 2018, 2008 Sickle Cell Society.
5. Thein SL, Howard J. How I treat the older adult with sickle cell disease. Blood. 2018; 132(17):1750-60. 10.1182/blood-2018-03-818161.

6. Sundd P, Gladwin MT, Novelli EM. Pathophysiology of Sickle Cell Disease. *Annu Rev Pathol.* 2019;24(14):263-92. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012838.
7. Menapace LA, Lay Thein S. COVID-19 and sickle cell disease. *Haematologica.* 2020;105(11): (11) 2501-4. DOI: 10.3324/haematol.2020.255398.
8. Arlet JB, de Luna G, Khimoud D, *et al.* Prognosis of patients with sickle cell disease and COVID-19 a French experience. *Lancet Haematol.* 2020;7(9):e632-e634. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30204-0.
9. Sivalingam T, Inusa B, Doyle P, *et al.* COVID-19 and the pulmonary complications of sickle cell disease. *eJHaem.* 2020;1(2):545-7. DOI: 10.1002/jha2.105.
10. Anea CB Lyon M, Lee IA, *et al.* Pulmonary platelet thrombi and vascular pathology in acute chest syndrome in patients with sickle cell disease *Am. J. Hematol.* 2016; 91(2):173-8. DOI: 10.1002/ajh.24224.
11. Bartolucci P, Habibi A, Khellaf M, *et al.* Score Predicting Acute Chest Syndrome During Vaso-occlusive Crises in Adult Sickle-cell Disease Patients/. *EBioMedicine.* 2016;10:305-11. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.06.038
12. Mekontso Dessap A, Deux JF, Habibi A, *et al.* Lung imaging during acute chest syndrome in sickle cell disease: computed tomography patterns and diagnostic accuracy of bedside chest radiograph. *Thorax.* 2014;69(2):144-51. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-203775.
13. Shet AS, Wun T. How I diagnose and treat venous thromboembolism in sickle cell disease. *Blood.* 2018;132(17):1761-9. DOI: 10.1182/blood-2018-03-822593.
14. Winchenne A, Cecchini J, Deux JF, *et al.* A clinical risk score for pulmonary artery thrombosis during acute chest syndrome in adult patients with sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2017;179:627-34. DOI: 10.1111/bjh.14914.
15. Ye Z, Wang Y, Colunga-Lozano LE, *et al.* Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Can Med Assoc J.* 2020;192(27):E756-E767. DOI: 10.1503/cmaj.200645.
16. Galal A, Asslan M. Allogenic hematopoietic stem cell transplantation in sickle cell disease. *Curr Opin Hematol.* 2019;26(6):399-405. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000545.
17. Blair HA. Voxelotor. First approval. *Drugs.* 2020;80(2):209-15. DOI: 10.1007/s40265-020-01262-7.
18. Blair HA. Crizanlizumab. First approval. *Drugs.* 2020;80(1):79-84. DOI: 10.1007/s40265-019-01254-2.
19. Mehari A, Klings ES. Chronic Pulmonary Complications of Sickle Cell Disease. *Chest.* 2016; 149(5):1313-24. DOI: 10.1016/j.chest.2015.11.016.
20. Gordeuk VR, Castro OL, Machado RF. Pathophysiology and treatment of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Blood.* 2016;127(7):820-8. DOI: 10.1182/blood-2015-08-618561.

3.5. COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES EN ECF

Autor: Angel F. Remacha Sevilla^{1,2,3}

1. Sección eritropatología.

2. Servicio de Hematología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

3. CSUR Eritropatología Hereditaria (Hospital Sant Joan de Déu – Hospital de la Santa Creu i Sant Pau). Barcelona.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de células falciformes (ECF) es un trastorno hereditario de la hemoglobina (Hb) que afecta al África subsahariana, Oriente Medio, subcontinente indio, América y en Europa está creciendo el número¹.

Las medidas terapéuticas han conseguido prolongar la vida, pero la situación no es ideal¹. La mortalidad aumenta después de los 18-20 años y la supervivencia media de la ECF es de 50 años. A medida que los pacientes envejecen, desarrollan daño orgánico relacionado con la anemia hemolítica crónica (AHC) y las crisis vasooclusivas (CVO), apareciendo complicaciones vasculares, que incluyen hipertensión pulmonar (HP), cardiopatía diastólica izquierda (CDI) y nefropatía. La mitad de los adultos tienen disfunción de un sistema orgánico y el 25 % disfunción multiorgánica. La enfermedad simultánea de corazón, pulmón y riñón aumenta la mortalidad por 4. Usando biomarcadores se pueden identificar a los pacientes de más alto riesgo^{1,2}.

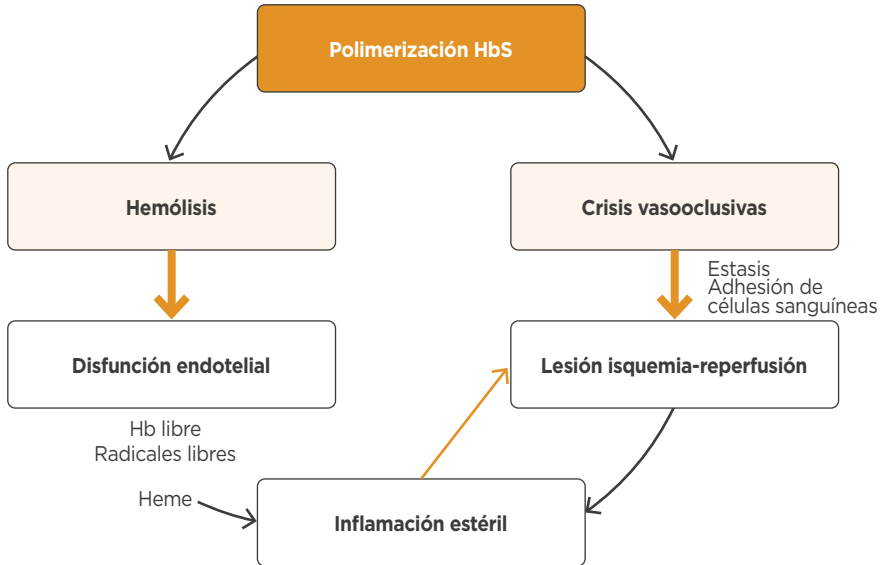
FISIOPATOLOGÍA

La ECF, como toda anemia crónica, conduce a CDI. Además, la patogenia de la ECF implica un círculo vicioso con varios factores: la polimerización de HbS, la disfunción de las células endoteliales, las CVO y una inflamación estéril. La repetición de estos ciclos está en la base de las comorbilidades y su alta ratio de mortalidad.

La ECF se debe a la mutación puntual del gen de la beta globina, provoca la sustitución de valina por glutamina en la 6 posición de la cadena de la globina. La HbS polimeriza en situaciones de hipoxia y forma haces de polímeros que originan los eritrocitos falciformes. Estos se agregan y alteran la reología sanguínea. Se induce la adhesión de neutrófilos y de plaquetas a las células endoteliales con estasis del flujo sanguíneo, conocido como vasooclusión (VO). La VO promueve lesiones tisulares por isquemia-reperfusión (I-R). Los haces de HbS promueven hemólisis que libera Hb libre a la circulación. La oxiHb (Fe^{2+}) libre en el plasma promueve la disfunción endotelial al agotar las reservas de óxido nítrico (NO) endotelial y forma nitrato (NO_3^-) y metaHb (Fe^{3+}). Además, la Hb libre reacciona con H_2O_2 (reacción de Fenton) para formar los potentes radicales libres hidroxilos (OH^-). También, la NADPH oxidasa, la xantina oxidasa (XO) y la NO sintetasa endotelial desacoplada (eNOS), generan radicales libres de oxígeno (ROS), induciendo disfunción endotelial. La metaHb se degrada para liberar hemo libre que origina cambios metabólicos conocidos como patrón molecular mayor asociado al daño de los eritrocitos (DAMP). La generación de ROS, activación del receptor *Toll-like* 4 (TLR4), generación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET), liberación de DAMP, ADN y otros factores, desencadenados por el hemo libre y/o las lesiones I-R contribuyen a la inflamación estéril activando la vía del inflamosoma en las células vasculares e inflamatorias. Finalmente, la inflamación estéril promueve más VO al inducir la adhesividad de los neutrófilos,

plaquetas y células endoteliales (Figura 3.5.1)¹⁻³.

Figura 3.5.1. Patogenia molecular de la enfermedad de células falciformes



PAPEL DEL NO EN LAS COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES

El NO es el principal activador de la forma soluble de la guanidil ciclasa (sGC), la GC en el músculo liso vascular provoca la producción de guanosina monofosfato cíclico (cGMP), que activa la vasodilatación mediada por la proteína quinasa G (PKG). El principal requisito previo para que el NO se una y active sGC es que en su centro activo hemo esté reducido (Fe²⁺). Cuando se oxida sGC (Fe³⁺) no se produce cGMP. Como en el hematíe, el enzima citocromo b5 reductasa 3 (CYB5R3) ejerce una función similar en el músculo liso, transfiere electrones al Fe-Hemo del sGC reciclándolo de su forma oxidada a la reducida, sensible al NO. El CYB5R3 en el músculo liso vascular regula el estado redox, manteniendo sGC en su forma reducida sensible al NO (Fe²⁺), por lo que se produce cGMP y relajación de los vasos, así mantiene una resistencia vascular pulmonar baja. En la ECF, y en otras hemólisis, la proteína CYB5R3 en el músculo liso vascular es baja y se produce una oxidación del hierro hemo sGC (Fe³⁺). **El resultado es “resistencia” a la señalización de NO. Esta alteración patológica produce una vasoconstricción arterial pulmonar e hipertensión arterial pulmonar (HAP)**¹⁻³.

En un modelo murino de ECF con KO de CYB5R3 en músculo liso de las arteriolas pulmonares se ha estudiado el efecto de CYB5R3 sobre el tono vascular de la arteria pulmonar. En este modelo doble aumenta la presión sistólica máxima en ventrículo derecho (VD) (>20 mmHg), hipertrofia biventricular e hipertensión pulmonar (HP)^{2,3}. Además, la variante rs1800457 (CYB5R3 c.350C > G que codifica CYB5R3 T117S) es el polimorfismo más frecuente conocido específico de África. Es exclusivo de la población de origen africano, de alta frecuencia alélica (0,23) y produce una proteína con función disminuida⁴.

En resumen, en la patogenia de las complicaciones cardiovasculares es de gran relevancia la AHC que conduce la vasoconstricción de las arteriolas pulmonares, a un aumento de la resistencia pulmonar vascular (RVP) y a la HAP. Por otra parte, la anemia crónica conduce a un CDI (conocida como insuficiencia cardiaca con preservada fracción de eyección [ICpFE], en inglés *heart failure with preserved ejection fraction*, HFpEF), esto lleva a una disminución del gasto cardiaco y una disminución de la capacidad de ejercicio.

Cronológicamente, en la segunda década aparecen complicaciones como la vasculopatía proliferativa, la HP, arritmias, insuficiencia cardiaca y enfermedad renal crónica (ERC). Entre la segunda y cuarta década, con el envejecimiento de la población con ECF, aparece la CDI o HFpFE. La disfunción diastólica, la HP y la muerte súbita son los mayores contribuyentes a la mortalidad por ECF¹⁻³.

ASPECTOS CLÍNICOS

Las complicaciones cardiopulmonares son la principal causa de muerte en pacientes con ECF, como resultado de la CDI y/o HP³.

LA HIPERTENSIÓN PULMONAR (HP) EN LA ECF (FIGURA 3.5.2)

Definición y clasificación

Durante casi 45 años, la definición de HP fue la medida de la presión media de la arteria pulmonar (PAPm) ≥ 25 mmHg en reposo, realizada por cateterismo cardiaco derecho. Sin embargo, el umbral de >25 mmHg como anormal no está avalado por datos científicos.

El 6º Simposio Mundial sobre HP ha establecido una nueva definición de HP en 20 mmHg, (2 desviaciones estándar por encima de lo normal, $14,0 \pm 3,3$ mmHg). Una PAPm entre 21 y 24 mmHg tiene asociado un alto riesgo de muerte y se ha propuesto como HP “leve” en la población con ECF. **Basado en la definición previa de ≥ 25 mmHg, la HP ocurre en 6-11 % de los adultos con ECF y conlleva una mortalidad del 40 % a los 6 años**^{2,3,5}.

Los pacientes con ECF pueden desarrollar diferentes tipos de HP. La OMS ha clasificado en: grupo o clase 1, HAP; clase 2, HP secundaria a cardiopatía izquierda (HTP venosa o postcapilar); clase 3, HP secundaria a ICpFE y con HP precapilar y poscapilar combinadas; clase 4, HP secundaria a tromboembolismo pulmonar; y clase 5 o miscelánea. Los tratamientos para cada clase serán diferentes^{2,3,5}.

La HP clase 1 o HP precapilar se debe a un aumento de la RVP. Esto oblitera las arteriolas pulmonares, con lo que conduce a insuficiencia cardiaca derecha progresiva y reduce la capacidad de ejercicio. Para poder verificar la clase 1 es necesario medir la presión capilar pulmonar de enclavamiento (PCPe) <15 mmHg (normal) (presión en la aurícula izquierda (AI) normal) y un valor de RVP ≥ 3 Unidades Wood (UW), lo que indica un aumento en la presión pulmonar precapilar.

La HP clase 2 o HP postcapilar o venocapilar es la HP venosa. En este tipo la HP se produce pasadas las arteriolas y capilares pulmonares, típicamente se debe a aumento de la presión de llenado en el corazón izquierdo por CDI o sistólica. Por lo tanto, la PCPe >15 mmHg (elevada) y la RVP es ≤ 3 UW.

De manera sencilla, si la PCPe <15 mmHg (normal) la HP es precapilar o arterial (Clase 1). Si la PCPe >15 mmHg (elevada) la HP es postcapilar/venocapilar (clase 2). Cuando la

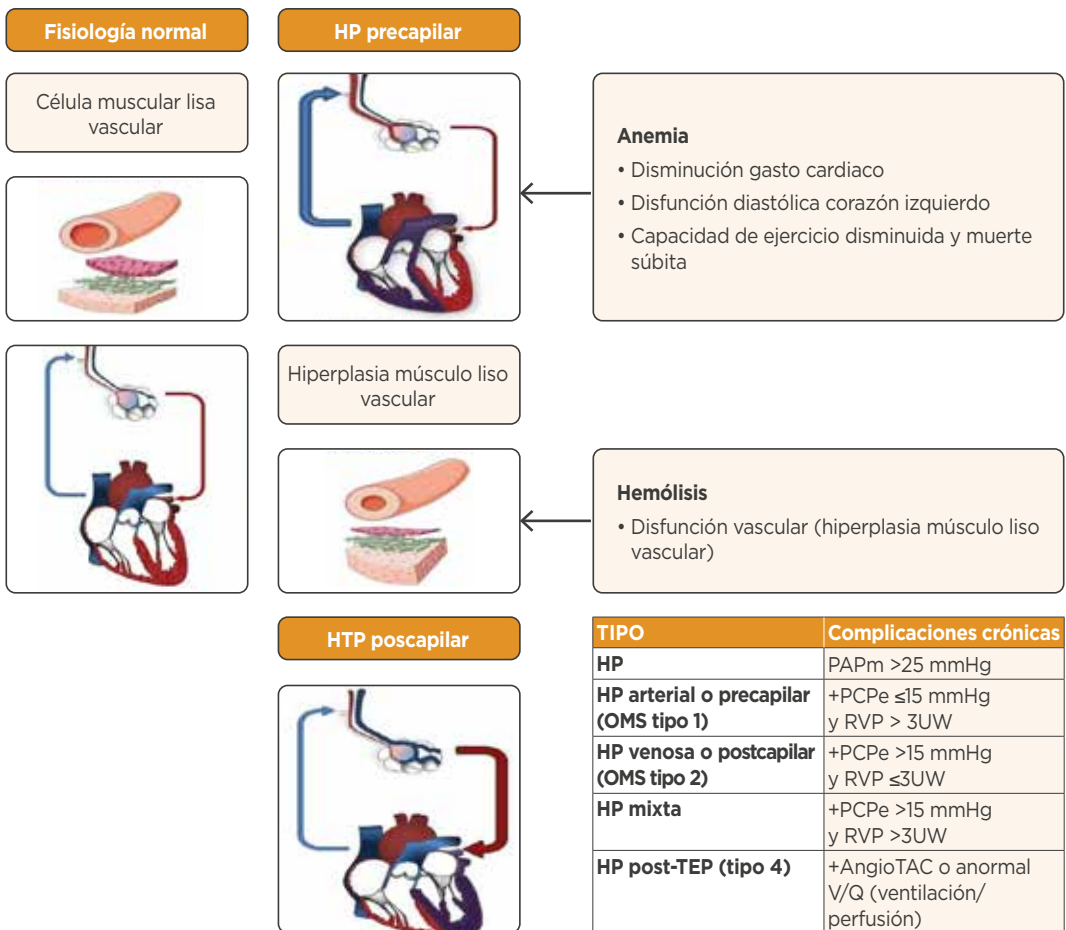
RVP es ≥ 3 UW y la PCPe es >15 mmHg, la HP se diagnostica como mixta, HP precapilar y postcapilar. En los pacientes con HP mixta en la ECF, el riesgo de muerte es el máximo.

La clase 3 es la HP secundaria a ICpFE y con HP precapilar y poscapilar combinadas, es el nuevo nombre de lo que tradicionalmente se llamaba a la cardiopatía diastólica.

La clase 4 se debe a la HP tromboembólica crónica, causada por émbolos pulmonares con remodelación fibrótica secundaria de la vasculatura pulmonar trombosada y su oclusión.

La clase 5 es miscelánea y tiene características de HP de los grupos 1, 2 y 4, las reuniones de clasificación colocaron a la ECF en la clase 5^{2,3,5}.

Figura 3.5.2. Fisiopatología de la hipertensión pulmonar en la ECF



ECF: enfermedad de células falciformes; **HP:** hipertensión pulmonar; **PAPm:** presión arterial pulmonar media; **PCPe:** presión capilar pulmonar enclavada; **TEP:** tromboembolismo pulmonar.

La ecocardiografía en la HP de la ECF

Si bien la técnica de referencia en el diagnóstico de la HP es el cateterismo cardiaco derecho, el cateterismo no está exento de complicaciones y su disponibilidad es más reducida, **la ecocardiografía doppler es la técnica de elección para estudiar los pacientes con ECF y sospecha de HP, evaluando la velocidad en la insuficiencia tricúspide (VIT)** (equivalente en inglés *Tricuspid regurgitant jet velocity*, TRV). La VIT estima de forma directa la velocidad de la sangre que se desplaza desde el VD durante la sístole hacia la aurícula derecha (AD), y estima la presión en el VD, que es igual a la presión sistólica de la AP. En adultos con ECF **una velocidad >2,5 m/s es el punto de corte para indicar más pruebas o cateterismo**. Incluso, ligeros incrementos 2,5 – 2,7 m/s se asocian a mayor riesgo de muerte. En un metaanálisis con miles de pacientes, aquellos con VIT elevado caminaron menos y el riesgo de mortalidad era 5-7 veces mayor¹. Además, el riesgo se elevó linealmente **cuando la VIT era >3 m/s, con un 50 % de probabilidad de muerte a una VIT de 3,2 m/s**^{1-3,5}.

La utilidad de la VIT es un tema controvertido y no es el *gold-standard*, aunque identifica a adultos con alto riesgo de muerte. Un valor entre 2,5 y 3 m/s identifica entre el 25 % y el 39 % de los pacientes con la PAPm >25 mmHg, mientras que **un valor >3 m/s identifica el 66 % a 77 % de pacientes con HP**^{5,6,8}. Usando combinaciones de VIT alta con los niveles de NT-proBNP >164 pg/ml o el test de 6 minutos (distancia recorrida en 6 minutos caminando) >333 m, se aumenta el valor predictivo positivo. Este método se ha propuesto como estrategia diagnóstica para pacientes con VIT entre 2,5 y 3,0 m/s. Sin embargo, como el valor de consenso ha bajado a 20 mm Hg más pacientes con ECF cumplirán criterios de HP^{1-3,5}.

En niños con ECF no es rara que una VIT 2,5 m/s y no se traduzca en una HP; y se recomienda elevarlo a 2,7 m/s¹. En estos niños ha de valorarse junto a la historia clínica y confirmarse con el seguimiento antes de indicar un estudio hemodinámico. Estudios recientes en niños, adolescentes y adultos jóvenes (entre 3 y 30 años) han reportado el impacto de una VIT $\geq 2,7$ m/s en la supervivencia (mortalidad del 40 % frente al 5 % tras 8 años de seguimiento)¹. En este sentido el uso de terapias modificadoras de la enfermedad (hidroxiurea o recambio eritrocitario) mejora la VIT. Un aumento de 0,1 m/s aumenta el riesgo de mortalidad en un 3 % (en este grupo la mortalidad fue del 19 % y la edad media de muerte fue de 39 años). En la era posthidroxiurea la mortalidad en niños y jóvenes con ECF es un inaceptable 1 % anual. Es necesario un esfuerzo para seleccionar los grupos de riesgo^{1-3,5,6}.

La guía de la American Thoracic Society (ATS) (>18 años) recomienda un escrutinio cada 1-3 años cuando la VIT < 2,5m/s, entre 2,5 y 2,9m/s debe aumentarse la frecuencia y optimizar el tratamiento de la ECF. Si el paciente presenta síntomas o la VIT > 2,9m/s se recomienda cateterismo cardiaco para confirmar la HP y el tipo. La guía ASH la recomienda a sintomáticos y, en cambio, la guía NHLBI no. En los niños ante la falta de datos no se ha postulado una pauta de escrutinio (**Tablas 3.5.1 y 3.5.2**)^{7,8}.

Elevación de los niveles plasmáticos de NT-proBNP. El péptido natriurético cerebral es liberado por los cardiomiocitos de los ventrículos. En la ECF su elevación identifica a los pacientes con mayor riesgo de HP y mortalidad. El estudio combinado de factores de riesgo identifica a los pacientes con ECF con alto riesgo de hospitalización y muerte. Un nivel de VIT >2,5 m/s y un nivel de NT-proBNP >160 pg/ml estuvieron elevados en el 19,2 % y el 19,4 %, respectivamente. La elevación de ambos identificó a un grupo con alto

riesgo de muerte a los 12 meses de 7,9 % frente al 0,5 % en pacientes con valores normales de VIP o NT-proBNP. También tuvo un mayor riesgo de hospitalización a los 12 meses (78 % frente a 45 %) ^{2,3,6,8}.

Por lo tanto, se ha sugerido usar un **VIT $\geq 3,0$ m/s solo o un valor de VIT de 2,5 a 2,9 m/s en combinación con un nivel de NT-proBNP ≥ 160 pg/pg/ml o un test de 6 minutos < 330 m para identificar pacientes con alto riesgo de HP y muerte**. Sin embargo, no se ha evaluado para predecir la mejoría clínica. Se necesitan estudios en población pediátrica ^{2,3,6,8}.

Capacidad de ejercicio

La capacidad de ejercicio está reducida ^{2,3,6,8} en la prueba estandarizada caminando 6 minutos (la prueba de los 6 minutos), que se ha utilizado en adultos y pediatría para evaluar la capacidad de ejercicio, la mortalidad y la respuesta al tratamiento. Los pacientes, adultos y pediátricos, con ECF tienen resultados anormales en la prueba. La disnea de esfuerzo leve-moderada es extremadamente común, ocurre en el 50 % de HbSS y el 40 % de HbSC en adultos ^{2,3,6,8}.

Se ha sugerido usar la prueba de los 6 minutos para evaluar HP en los estudios clínicos. En la HP, la distancia mínima clínicamente importante es un cambio entre 30 y 40 m ^{2,3,6,8}.

ERC

Es común entre los pacientes con ECF, y la presencia de ERC es un predictor independiente del desarrollo de HP y de mortalidad temprana ^{2,3,6,8} usando VIT, pre-proBNP en ERC, la presencia de alguno elevado fue del 39 %. Un perfil de riesgo incluyendo los tres aumentó la mortalidad 5 veces ^{1-3,6,8}.

Enfermedad tromboembólica pulmonar en la ECF

Las complicaciones vasculares pulmonares de ECF incluyen la trombosis arteria pulmonar y tromboembolismo venoso pulmonar (TEP). La ECF es un estado de hipercoagulabilidad; como tal, los pacientes tienen aumento de TEP ^{2,3,6,8}. La enfermedad vascular pulmonar puede inducir HP (clase 4) y combinarse o complicar otras formas de HP. A diferencia de las otras, tiene un tratamiento y diagnóstico específicos (ver **Figura 3.5.2**).

Evaluación y tratamiento de la HP en pacientes con ECF

Hay varias guías de consenso, a veces discrepantes (**Tablas 3.5.1 y 3.5.2**). La clínica, especialmente en la infancia, puede ser muy inespecífica, se debe sospechar ante la aparición de cansancio, intolerancia al ejercicio, dolor torácico, hipoxia crónica o síncope. Puede haber edemas periféricos, acropaquias y con frecuencia se asocia a insuficiencia renal. La frecuencia de realizar el cribado en adultos es cada 1-3 años.

Se ha recomendado en pacientes adultos con ECF su estudio por ecocardiografía y pruebas de NT-proBNP en plasma y, si estuviese indicado, cateterismo cardiaco. Se recomienda **estratificar a los pacientes por VIT**. Si la VIT $\geq 3,0$ m/s, o está entre 2,5 - 3,0 m/s pero con un nivel de NT-proBNP y de la prueba de los 6 minutos anómalos (> 164 pg/pg/ml y < 333 m, respectivamente) se recomienda el cateterismo cardiaco derecho. Estos **pacientes con HP son candidatos a intensificar el tratamiento específico de ECF, oxigenoterapia y quelación de hierro**. Algunos estudios pequeños sugieren usar la **terapia transfusional agresiva (transfusiones o recambio eritrocitario) o el trasplante de precursores hematopoyéticos** ^{2,3,6,8}.

Finalmente, los pacientes identificados con HP tromboembólica podrían recibir riociguat, tromboendarterectomía quirúrgica y tratamiento anticoagulante^{2,3,6,8}.

El tratamiento específico de pacientes con HP de clase 1 se limita a un nivel de evidencia bajo; puede considerarse un tratamiento específico de HP con inhibidores de la fosfodiesterasa-5, prostanoides y los bloqueantes del receptor de la endotelina^{5,6}, pero hay que tener en cuenta los malos datos debido al aumento de la hospitalización por CVO con sildenafil^{2,3,6,8}.

(ICPFE) O CARDIOPATÍA DIASTÓLICA DEL CORAZÓN IZQUIERDO

La ICpFE es un problema de salud pública, supone la mitad de los casos de IC, con una prevalencia de ≥ 3 millones en EE.UU. Se asocia a alta morbilidad (la calidad de vida es similar o peor que en la IC con FE reducida, ICrFE y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave) y a elevada mortalidad (tras hospitalización, la supervivencia a 5 años es un pésimo 35 %)^{2,3,6,8,11}.

La ICpFE se considera el objetivo prioritario de investigación cardiovascular debido a la falta de tratamientos efectivos. El Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre (NHLBI) ha dado unas directrices para dirigir su investigación¹¹.

Esta CDI típicamente se manifiesta como disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (VI) con fracción de eyección preservada (pFE). La ICpFE se diferencia de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (ICrFE) en que hay un remodelado cardiaco concéntrico; no responde a las terapias eficaces en la ICrFE; emerge más tarde en la vida y se relaciona con comorbilidades crónicas: hipertensión, vasculopatía, diabetes, obesidad y anemia. La anemia crónica, de cualquier tipo se asocia con ICpFE. La disfunción diastólica de la ICpFE es consecuencia de rigidez de las paredes del VI, resultante de la fibrosis miocárdica^{3,6,8,11}.

La hipertrofia o fibrosis de la pared del VI altera el funcionalismo cardiaco, esta disfunción diastólica del VI hace que los pacientes con ICpFE tengan presiones/volúmenes de la aurícula izquierda (AI) anormalmente altos. Esta combinación impone una alta postcarga en la vena pulmonar contribuyendo a la HP postcapilar. La naturaleza crónica de la ICpFE y su lenta evolución permite desarrollar una HP como comorbilidad. La microvasculación coronaria está alterada en la mayoría de pacientes con ICpFE y se asocia con la gravedad de la fibrosis miocárdica. Se cree que la inflamación contribuye decisivamente a la patogenia de la disfunción microvascular. De hecho, es un tema general, no solo cardiaco, pues la capacidad de reserva a nivel de otros órganos está profundamente disminuida. Se ha supuesto que alteraciones en la señalización del NO, la inflamación, el estrés oxidativo y la isquemia miocárdica pueden ser factores importantes^{3,6,8,11}.

Disfunción diastólica del VI en ECF

La disfunción cardíaca sistólica es relativamente rara en la ECF, **la cardiopatía diastólica es más común y define a los pacientes de más alto riesgo, con independencia de la presión pulmonar.**

Además de la anemia, la hemólisis de la ECF predispone a HP y ICpFE (**Figuras 3.5.1 y 3.5.2**), algunos de estos pacientes desarrollan como efectos adversos remodelación vascular pulmonar con aumento de presiones precapilares, además de las postcapilares. Estos pacientes presentan elevadas la presión transpulmonar y la resistencia vascular pulmonar y son los que tienen más alto riesgo de muerte entre los pacientes con ICpFE^{3,6,8,11}.

En la ECF, se ha demostrado disfunción diastólica y presión venosa pulmonar (HVP) con función sistólica del VI normal. Estas alteraciones cardíacas se relacionaron con la hemólisis. La HP en el contexto de disfunción diastólica altera la tolerancia al ejercicio. El uso de resonancia magnética cardíaca (RMC) puede ayudar a dilucidar entre las contribuciones de corazón derecho versus corazón izquierdo en la HP en la ECF. En un estudio en ECF con cateterismo cardíaco y RMC se encontró que la presión transpulmonar predice la gravedad de HP cuando la PAPm está entre 21-24 mmHg^{3,6,8,11}.

La disfunción diastólica del VI, además de la VIT, supuso un aumento de la mortalidad de 3,5 veces. Cuando se consideran juntos, el riesgo de mortalidad se multiplicaba por 12^{5,6}. Estos estudios en modelos animales murinos han demostrado la importancia de la disfunción diastólica en la enfermedad microvascular miocárdica y la miocardiopatía en la ECF. La fibrosis se relaciona con medidas ecocardiográficas y por RMC, un nivel bajo de Hb y un NT-proBNP alto.

Si bien la ICpFE es la forma predominante de insuficiencia cardíaca en pacientes con ECF, también se ha informado de la forma ICrFE coincidiendo con hemólisis intravascular y VIT >2,5 m/s, describiendo un subconjunto pequeño y más grave de pacientes con EC. En las últimas décadas al aumentar la longevidad de los pacientes con ECF, muchos de los factores de riesgo cardiovascular y metabólico de la ICpFE en la población general aplican a la población con ECF. **En jóvenes adultos se hallan frecuentemente factores de riesgo cardiovascular: 14,3 % síndrome metabólico, 20 % sobrepeso, 26 % obesidad, 18 % fumadores y 69,4 % con concentraciones bajas de HDL. La prevalencia de estos factores en la ECF es similar a la de la población afroamericana^{3,6,8,11}.**

Los modelos animales para estudiar la HP-ICpFE en ECF en ratones han demostrado una miocardiopatía restrictiva progresiva con hipertrofia biventricular a los 3 meses de edad. La función sistólica se conservó en presencia de disfunción diastólica causada por fibrosis miocárdica. Se objetivaron arritmias, cambios isquémicos y muerte súbita. Usando RMC se objetivan cambios similares^{2,3,8,11}.

La fibrosis miocárdica en la ECF se puede detectar con la ecocardiografía o la RMC. La RMC es superior a la ecocardiografía. En la ICpFE se detecta fibrosis colágena en el corazón, responsable de la rigidez del miocardio. La fibrosis restringe el llenado diastólico y altera la tolerancia al ejercicio. Se produce fibrosis intersticial con el estrés cardíaco crónico de la hipertensión, isquemia o miocardiopatía y, generalmente, no afectan la función sistólica. Esto puede explicar por qué la ICpFE predomina sobre la ICrFE en la ECF. La RMC ha demostrado fibrosis miocárdica oscilando entre un 4 % y un 100 %. En un

pequeño estudio (n = 25) en jóvenes (23 ± 3 años) con ECF se detectó fibrosis miocárdica en todos. De ellos un 64 % cumplían los criterios de disfunción diastólica. La fibrosis se relacionó con la disfunción diastólica del VI, Hb baja y NT-proBNP alto^{2,3,8,11}.

Investigación en la ICpFE de la ECF

Dada la morbimortalidad temprana de los pacientes con ECF, al igual que en la cardiología en general, un grupo de expertos han planteado cómo estudiar los aspectos relacionados con la ICpFE en la ECF. Si bien los rangos de referencia no se han definido rigurosamente para la función diastólica en la ECF, la disfunción diastólica está presente en casi el 60 % usando los criterios de la población sin ECF. **Se ha propuesto que las mediciones por doppler E/e' y E/A son marcadores para valorar la función diastólica en la ECF**, teniendo en cuenta el riesgo del cateterismo cardiaco derecho. Por ello, se necesitan más estudios sobre la utilidad del cociente E/A y la utilidad de la RMC para evaluar la fibrosis miocárdica^{2,3,8,11}.

SOBRECARGA FÉRRICA CARDIACA (SFC) EN LA ECF

Impacto del régimen de transfusión en la ECF

Históricamente, las transfusiones en la ECF fueron esporádicas, administradas por transfusión simple o por recambio eritrocitario en episodios agudos. Tras conocerse el papel de la transfusión en los accidentes cerebrovasculares en la ECF, una proporción de pacientes, el 15 %, reciben transfusiones regulares. Esto, junto con un uso más amplio de transfusiones para prevenir o tratar otras complicaciones, pone una proporción creciente de pacientes con riesgo de sobrecarga férrica (SF). **Los pacientes con ECF que reciben recambio eritrocitario tienen una menor SF hepática que los que reciben transfusiones simples.**

Esto hace que la **SF post-transfusional sea un hallazgo clínico importante en estudios post mortem en un tercio de los adultos con ECF** (edad media, 36 años). Un 13,7 % de las muertes se consideró que estaban relacionadas con la SF, siendo un factor importante en el 45 %. La hospitalización aumentó con el aumento de SF^{6,8,9,12,13}.

Distribución de hierro transfusional en la ECF

La SF extrahepática es relativamente infrecuente en la ECF en comparación con la talasemia mayor (TM) por RM T2* ocurriendo más tarde en la ECF que en la TM. Cuando los pacientes con ECF y TM fueron emparejados por su SF hepática, **las incidencias de cardiopatía y endocrinopatías fueron menos frecuentes en la ECF que en la TM**^{6,8,9,12,13}.

Mecanismos subyacentes a la distribución transfusional del hierro en ECF

El depósito de hierro en el miocardio se ha demostrado que ocurre después de más años de transfusión en la ECF que en la TM. A niveles similares de SF, las saturaciones de transferrina y los niveles plasmáticos de hierro no unido a la transferrina (*non-transferrin binding iron*, NTBI) son más bajos en la ECF, lo que podría explicar el menor acúmulo de hierro en el corazón^{6,8,9,12,13}.

Estudio de la SFC en la ECF

Aunque **relativamente raro en la ECF en comparación con la TM**, si un paciente presenta niveles altos y duraderos de ferritina o valores altos de Fe hepático, se debe valorar si el hierro miocárdico se ha acumulado **por RM T2***. El seguimiento de las consecuencias de la SF también es importante, aunque son menos frecuentes en la ECF que en la TM.

En este sentido **el tratamiento con quelantes orales (deferasirox) ha sido efectivo en el tratamiento de la SFC en la ECF en niños**. En un estudio amplio 6 de 201 desarrollaron SFC; ninguno cumplía con la quelación, tenían niveles de ferritina sérica >4600 ng/ml y en hígado >22 mg/g peso seco)^{6,8,9,12,13}.

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR, ECF Y COVID-19

En un estudio en las 4 áreas metropolitanas mayores de EE.UU.¹⁴, de los que tuvieron COVID-19, un 75 % fueron hospitalizados y un **10,6 % murieron con una edad de 34 años (frente al 3 % de la población)**. Todas las muertes ocurrieron en personas que no tomaban hidroxiurea u otro modificador. **Los pacientes edad >50 años, con preexistencia cardiopulmonar, enfermedad renal y/o accidente cerebrovascular que no reciben hidroxiurea tenían mayor riesgo de fallecer**. El grupo cooperativo inglés presentó resultados similares en pacientes con muerte súbita cardíaca (SCD). Otros grupos no han encontrado diferencias tan significativas, pero en estos estudios los pacientes eran más jóvenes. En las formas menos graves de ECF con COVID-19 los datos son similares, sin diferenciarse de las más graves. La ECF en la COVID-19 ha sido incluida en el grupo C (más alto nivel de riesgo)^{14,15}.

TRATAMIENTO

A pesar de los avances, los datos de mortalidad y morbilidad en adolescentes y adultos jóvenes son malos. La mortalidad hasta los 18 años es del 6,1 % en formas graves y del 1,6 % en formas más leves de ECF. **La supervivencia media es de un poco menos de 50 años**. A medida que envejecen, desarrollan daño en órganos diana por complicaciones vasculares, incluida la HP, la CDI y la nefropatía. **Las complicaciones cardiopulmonares son las principales causas de muerte^{1-3,5}**.

Mención singular merece la **ICpFE que causa el 50 % de las HP en la ECF, pero en este caso son adolescentes y adultos jóvenes, frente a los ancianos de la población general**.

Por ello, las principales sociedades científicas se han fijado como objetivo trabajar en este campo. En las **Tablas 3.5.1 y 3.5.2** aparecen las recomendaciones promovidas por sociedades y grupos en el manejo de los pacientes con complicaciones cardiovasculares y ECF^{7-9,12}.

Tablas 3.5.1. Recomendaciones para el manejo de las complicaciones cardiopulmonares

Ecocardiografía (ECO) de cribado (Guía ASH)^{1,2}

1. En niños y adultos asintomáticos con ECF, **se sugiere no realizar un examen de rutina** para identificar HP dada su muy baja evidencia

Observaciones:

- Una historia completa es una parte esencial de la estrategia diagnóstica. De esta revisión se consideran los pacientes candidatos a realizar una ECO
- La presencia inexplicable de alguno de estos hallazgos justifica la consulta con un experto y realizar una ECO de diagnóstico
 - Disnea en reposo o de esfuerzo, hipoxemia en reposo o de esfuerzo, dolor torácico en reposo o de esfuerzo, aumento de la limitación al ejercicio, trastornos respiratorios del sueño con o sin hipoxemia, historia de síncope o presíncope, segundo tono cardíaco fuerte o soplo nuevo o inesperado, signos de sobrecarga hídrica o insuficiencia cardíaca, historia de tromboembolismo pulmonar
- Se debe considerar una ECO ante algunas comorbilidades: conectivopatías, úlceras en las piernas o priapismo. Todas conocidas por asociarse a HP
- En caso de sospecha de HP por ECO anómala como una VIT elevada pueden ser útil la evaluación del test de los 6 minutos y/o la dosificación de los niveles de péptido natriurético pre B N-terminal (NT-BNP)
- La HP se define por cateterismo con la presión arterial pulmonar media (PAPm) >20 mmHg (antes ≥ 25 mmHg). Sin embargo, la PAPm por sí sola no distingue HAP de otras formas de HP, necesita criterios adicionales. La presión capilar pulmonar enclavada (PCPe) que nos indica la presión en la aurícula izquierda y por lo tanto la presión telediastólica en VI (PTDVI) una presión ≥ 15 mmHg es elevada y una resistencia vascular pulmonar de ≥ 3 U W

Manejo de ECO anormal (Guía ASH)^{1,2}

- En niños y adultos asintomáticos con ECF un pico aislado de VIT $\geq 2,5$ a 2,9 m/s, según el panel de expertos de la ASH, sugiere contra el cateterismo del cardíaco derecho (certeza muy baja)
- Para niños y adultos con ECF y pico de VIT $\geq 2,5$ m/s con un test de los 6 minutos reducido y/o un NT-BNP elevado, se sugiere cateterismo del corazón derecho (certeza muy baja)

Observaciones:

- Teniendo en cuenta los cambios en la gravedad de la anemia, un aumento del gasto cardíaco dados los problemas técnicos de reproducibilidad, hay que demostrar mediante ECO repetidos la presencia de VIT elevada, antes de derivar a realizar un cateterismo de corazón, que debe hacerse siempre por un experto
- En los asintomáticos con un pico de VIT $\geq 2,5$ m/s, aunque no hay valores específicos para la ECF, valores de NT-BNP de ≥ 160 pg/ml y en el test de los 6 minutos <333 m representan umbrales razonables para adultos con ECF. Siempre el remitir un paciente para cateterismo cardíaco debe ser juiciosa y discutida con un experto en HP
- Pacientes con un pico de IT $\geq 2,5$ m/s y valores normales del test de los 6 minutos y NT-BNP, se deben monitorizar con Ecos si presentan una sintomatología apropiada (ver antes)
- Se debe consultar con un experto en HP si se debe realizar un cateterismo cardíaco si la VIT es >2,9 m/s que tienen un test de los 6 minutos y un NT-BNP normales o presentan otras anomalías en el ECO

La guía de la **American Thoracic Society (ATS) para la HP en adultos con ECF recomienda un escrutinio cada 1-3 años** cuando la VIT <2,5 m/s, entre 2,5 y 2,9 debe aumentarse la frecuencia y optimizar el tratamiento de le ECF. Si el paciente presenta síntomas o la VIT >2,9 m/s se recomienda cateterismo cardíaco para confirmar la HP y el tipo (precapilar, postcapilar o mixto). En los niños ante la falta de datos no se ha postulado una pauta de escrutinio³.

- Liem RI, Lanzkron S, D Coates T, DeCastro L, *et al.* American Society of Hematology 2019 guidelines for sickle cell disease: cardiopulmonary and kidney disease. *Blood Adv.* 2019;3(23):3867-97. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000916.
- Murad MH, Liem RI, Lang ES, *et al.* 2019 sickle cell disease guidelines by the American Society of Hematology: methodology, challenges, and innovations. *Blood Adv.* 2019;3(23):3945-50. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000931.
- Klings ES, Machado RF, Barst RJ, *et al.* An official American Thoracic Society clinical practice guideline: diagnosis, risk stratification, and management of pulmonary hypertension of sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189 (6):727-40. DOI: 10.1164/rccm.201401-0065ST.

Tabla 3.5.2. Tratamiento de las complicaciones cardiovasculares (HP) en la ECF

<p>Hipertensión pulmonar (Guía ASH)^{1,2}</p> <p>No tratar con terapias anti-HAP, sin evidencia de HP confirmada por un estudio hemodinámico (recomendación fuerte). Si la HP se confirma y se usa bajo el control de un especialista en HP dada la falta de opciones alternativas y la alta morbilidad asociadas a HP, se sugiere tratar con terapias anti-HP (baja evidencia sobre los efectos)</p> <p>Observaciones: Esta recomendación se refiere solo a HAP y no otros subtipos de HP. Es apropiado derivar a pacientes con ECF y HAP a centros con experiencia en HP y ECF, dada la posibilidad de efectos secundarios (p. ej. dolor con sildenafil). Es importante optimizar terapias como hidroxiurea o transfusiones que pueden modificar la enfermedad en la HAP. Se aplica la recomendación de tratamiento específico de HAP a los pacientes con ECF, aunque no haya una causa clara para su HAP (p. ej. apnea del sueño obstructiva, enfermedad pulmonar, insuficiencia cardíaca izquierda)</p>
<p>Papel de la hidroxiurea¹⁻⁴</p> <p>En pacientes con VIT elevada que no tienen otras indicaciones para el uso de hidroxiurea se recomienda que se haga una evaluación adicional para determinar si hay HP (grado 1B). En los pacientes que tienen PAPm de 25 mmHg, se recomienda de forma débil iniciar hidroxiurea (grado 2D). Aunque falta evidencia directa para apoyar el uso de hidroxiurea en pacientes con VIT >2,5 m/s, dado el mayor riesgo de muerte en pacientes, el beneficio potencial y el riesgo relativamente bajo de la terapia hidroxiurea, se recomienda su uso. También se debe considerar la hidroxiurea en pacientes que presenten persistentemente VIT elevado</p>
<p>Transfusión⁴</p> <p>En la HP teóricamente parece razonable, con el objetivo de disminuir la hemólisis y se ha recomendado para este propósito. La transfusión para indicaciones con evidencia limitada debe basarse tras evaluación caso por caso después de un análisis de riesgo-beneficio (Grado 2C)</p>
<p>Recambio eritrocitarios^{1,2}</p> <p>No se recomienda recambio eritrocitario con indicaciones agudas de transfusión simple (p. ej. vasculopatía grave o enfermedad cardiopulmonar grave)</p>
<p>Sobrecarga de hierro transfusional^{1,2}</p> <p>El panel de ASH sugiere no agregar a la rutina la detección de SFC con RM T2* en comparación con la monitorización seriada de ferritina sola en pacientes con ECF que reciben terapia de transfusión (certeza muy baja). El panel sugiere que la prueba de RM cardíaca T2* sea realizado para el subgrupo de pacientes con ECF con una alta carga de hierro (hierro en el hígado >15 mg/g durante 2 años o más) o evidencia de disfunción cardíaca. Si se realiza un cribado cardíaco con T2*, se han de usar métodos validados en un centro especializado</p>
<p>1. Liem RI, Lanzkron S, D Coates T, <i>et al.</i> American Society of Hematology 2019 guidelines for sickle cell disease: cardiopulmonary and kidney disease. <i>Blood Adv.</i> 2019 3(23):3867-97. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000916.</p> <p>2. Murad MH, Liem RI, Lang ES, <i>et al.</i> 2019 sickle cell disease guidelines by the American Society of Hematology: methodology, challenges, and innovations. <i>Blood Adv.</i> 2019;3(23):3945-50. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000931.</p> <p>3. Buckner TW, Ataga KI. Does hydroxyurea prevent pulmonary complications of sickle cell disease? <i>Hematology Am Soc Hematol Educ Program.</i> 2014;2014:432-7. 10.1182/asheducation-2014.1.432.</p> <p>4. Davis BA, Allard S, Qureshi A, <i>et al.</i> British Society for Haematology. Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease Part II: indications for transfusion. <i>Br J Haematol.</i> 2017 ;176 (2):192-209. DOI: 10.1111/bjh.14383.</p>

TERAPIA EN LA HP GRAVE O EN LA ICPFE

Es de esperar que el **recambio eritrocitario mejore la función cardiopulmonar y reduzca el riesgo de muerte**. Desde un punto de vista fisiológico, mejorará el suministro de oxígeno y reducirá el volumen sistólico y el trabajo cardiaco. Se esperaría también controle la AHC, el síndrome torácico agudo y las CVO. Sus beneficios se han demostrado en pequeñas cohortes.

La **hidroxiurea aumentará la Hb y la hemoglobina fetal (HbF), ambos beneficiosos, además la hidroxiurea tiene efectos sobre el metabolismo del NO, el endotelio vascular y reduce las plaquetas, leucocitos y los parámetros inflamatorios (Figura 3.5.1)**. Otros candidatos disponibles son el voxelotor, la L-glutamina o el crizanlizumab^{7-9,12}.

Un objetivo de futuros ensayos sería un estudio de tratamiento combinado (hidroxiurea y/o algunos de los nuevos fármacos + recambio eritrocitario)⁷⁻⁹.

En la **HP se recomienda optimizar el tratamiento de la hidroxiurea**, pero es poco probable que se realicen estudios con placebo en este contexto. También, **la terapia transfusional para reducir las complicaciones de la ECF. La anticoagulación se reserva para la etiología tromboembólica**. Sin olvidar, el tratamiento coadyuvante de la HP (oxigenoterapia, diuréticos, tratamiento de otras patologías concomitantes)^{7-9,12}.

Los **vasodilatadores pulmonares podrían ser efectivos la HP precapilar, su uso es controvertido** después de los resultados con sildenafil. No se ha completado ningún ensayo aleatorizado en ECF. El apoyo más fuerte son series de casos con ECF y HP precapilar, en ellos mejoró la distancia caminada. La mejoría en la HAP, la RVP y el índice cardiaco ocurrió solo en un subconjunto de pacientes^{6-9,12}.

Tres ensayos aleatorizados con bosentan o sildenafil en ECF se interrumpieron. El ensayo de sildenafil se detuvo por una mayor tasa de hospitalizaciones por CVO en los tratados. Estos resultados enfatizan la necesidad de ensayos específicos^{7-9,12}.

NUEVAS TERAPIAS Y SU IMPACTO EN LAS COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES

Hay terapias en estudio que pueden incidir en los malos datos de estas complicaciones. La terapia génica¹⁶ es, quizás, la gran esperanza. Algunos casos, muy pocos, se han sometido a trasplante de progenitores hematopoyéticos^{6,8,10} y los resultados han sido buenos. Hay un número importante de otras moléculas se están desarrollando¹⁷.

CONCLUSIONES

- Las medidas terapéuticas han conseguido prolongar la vida de los pacientes con ECF, pero la mortalidad aumenta después de los 18-20 años y la supervivencia media de la ECF es de apenas 50 años **Las complicaciones cardiovasculares son la principal causa de muerte**. Aumentan la mortalidad por 4.
- Las complicaciones cardiopulmonares principales son la **HP, la ICpFE, el tromboembolismo pulmonar y la SFC en la ECF**. La ICpFE como problema global cardiológico emerge tarde en la vida, se asocia comorbilidades crónicas: hipertensión, vasculopatía, diabetes, obesidad y anemia. En cambio, en la ECF aparece en adultos jóvenes.

- **La técnica de referencia para valorar HP es el cateterismo cardiaco derecho con medición de la PAPm**, pero es una técnica no exenta de complicaciones y no disponible en todos los centros. Se usan **marcadores combinados como la VIT obtenida por ecocardiografía, un nivel de NT-proBNP y el test de 6 minutos. Se ha sugerido usar una VIT $\geq 3,0$ m/s sola o un valor de VIT de 2,5 a 2,9 m/s en combinación con NT-proBNP ≥ 160 pg/ml o un test de 6 minutos < 330 m para identificar pacientes con alto riesgo de HP y muerte.**
- **El tratamiento de estas complicaciones** se basa en un tratamiento específico, además del tratamiento de soporte, de la HP, de la ICpFE, del tromboembolismo pulmonar y de la SFC. Estos tratamientos han de estar **supervisados por especialistas en esas patologías.** Hay que **optimizar el tratamiento de la ECF tanto a nivel de fármacos biomodificadores (hidroxiurea y los nuevos fármacos) y el recambio/trasfusión eritrocitaria.** Dados los malos resultados actuales se deben valorar terapias curativas como el **trasplante de precursores hematopoyéticos y la terapia génica.**

BIBLIOGRAFÍA

1. Nourai M, Darbari DS, Rana S, *et al.* Tricuspid regurgitation velocity and other biomarkers of mortality in children, adolescents and young adults with sickle cell disease in the United States: The PUSH study. *Am J Hematol.* 2020;95(7):766-74. DOI: 10.1002/ajh.25799.
2. Gladwin MT. Cardiovascular complications in patients with sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017;2017(1):423-30. DOI: 10.1182/asheducation-2017.1.423.
3. Wood KC, Gladwin MT, Straub AC. Sickle cell disease: at the crossroads of pulmonary hypertension and diastolic heart failure. *Heart.* 2020;106(8):562-8. DOI: 10.1136/heartjnl-2019-314810.
4. Gordeuk VR, Shah BN, Zhang X, *et al.* The CYB5R3^{c.350C>G} and G6PD A alleles modify severity of anemia in malaria and sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2020; 95(11):1269-79. DOI: 10.1002/ajh.25941.
5. Farrell AT, Panepinto J, Desai AA, *et al.* End points for sickle cell disease clinical trials: renal and cardiopulmonary, cure, and low-resource settings. *Blood Adv.* 2019; 3(23):4002-20. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000883.
6. Shah P, Suriyani S, Kato R, *et al.* Tricuspid regurgitant jet velocity and myocardial tissue Doppler parameters predict mortality in a cohort of patients with sickle cell disease spanning from pediatric to adult age groups - revisiting this controversial concept after 16 years of additional evidence. *Am J Hematol.* 2021;96(1):31-39. DOI: 10.1002/ajh.26003.
7. Liem RI, Lanzkron S, D Coates T, *et al.* American Society of Hematology 2019 guidelines for sickle cell disease: cardiopulmonary and kidney disease. *Blood Adv.* 2019; 3(23):3867-97. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000916.
8. Ruhl AP, Sadreameli SC, Allen JL, *et al.* Identifying Clinical and Research Priorities in Sickle Cell Lung Disease. An Official American Thoracic Society Workshop Report. *Ann*

Am Thorac Soc. 2019;16(9):e17-e32. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201906-433ST.

9. Chou ST, Alsawas M, Fasano RM, *et al.* American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support. *Blood Adv.* 2020;4(2):327-55. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019001143.
10. Badawy SM, Beg U, Liem RI, *et al.* A systematic review of quality of life in sickle cell disease and thalassemia after stem cell transplant or gene therapy. *Blood Adv.* 2021;5(2):570-83. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002948.
11. Shah SJ, Borlaug BA, Kitzman DW, *et al.* Research Priorities for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group Summary. *Circulation.* 2020;141(12):1001-26. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041886.
12. Davis BA, Allard S, Qureshi A, *et al.* British Society for Haematology. Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease Part II: indications for transfusion. *Br J Haematol.* 2017;176(2):192-209. DOI: 10.1111/bjh.14383.
13. Coates TD. Iron overload in transfusion-dependent patients. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2019;2019(1):337-44. DOI: 10.1182/hematology.2019000036.
14. Minniti CP, Zaidi AU, Nouraie M, *et al.* Clinical predictors of poor outcomes in patients with sickle cell disease and COVID-19 infection. *Blood Adv.* 2021; 5 (1):207-15.
15. Telfer P, De la Fuente J, Sohal M, *et al.* Real-time national survey of COVID-19 in hemoglobinopathy and rare inherited anemia patients. *Haematologica.* 2020;105(11):2651-54. DOI: 10.3324/haematol.2020.259440.
16. Esrick EB, Lehmann LE, Biffi A, *et al.* Post-Transcriptional Genetic Silencing of BCL11A to Treat Sickle Cell Disease. *N Engl J Med.* 2021;384(3):205-15. DOI: 10.1056/NEJMoa2029392.
17. Telen MJ. Curative vs targeted therapy for SCD: does it make more sense to address the root cause than target downstream events? *Blood Adv.* 2020;4(14):3457-65. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001469.

3.6. COMPLICACIONES HEMATOLÓGICAS. MANEJO DE LA ANEMIA EN LA ECF

Autora: María de la O Abío Calvete¹

1. Hospital General Universitario de Toledo. Toledo, España.

INTRODUCCIÓN

En la enfermedad de células falciformes (ECF) los pacientes presentan diferente grado de anemia debido a un acortamiento de la vida media del hematíe a causa de la existencia de una hemólisis intra y extracelular. Esto se ve compensado con un aumento en la producción de hematíes, lo que da lugar a una de las características de la enfermedad: un **estado hiperhemolítico compensado**¹. Este estado de equilibrio puede verse alterado por situaciones que producen una disminución aguda o crónica de la hemoglobina (Hb). Por lo general la anemia es bien tolerada, pero el aumento de la esperanza de vida en estos pacientes se acompaña de mayores comorbilidades que pueden ocasionar que tanto una anemia aguda como una crónica puedan ser sintomáticas².

Además, el nivel basal de hemoglobina es variable dependiendo de:

- El genotipo del paciente: por lo general los homocigotos de hemoglobina S (HbSS) y los pacientes con HbS/ β^0 talasemia presentan valores más bajos de Hb (6-8 g/dl), los dobles heterocigotos SC valores más altos (10-15 g/dl), y los fenotipos S/ β^+ talasemia tienen valores de 9-12 g/dl.
- Los tratamientos recibidos.
- Otros factores desconocidos.

Por tanto, es importante conocer la hemoglobina basal y monitorizar su evolución^{2,3}.

Entre las causas de anemia debemos tener en cuenta las que son propias de la ECF, pero también las causas que producen anemia en la población general (**Figura 3.6.1**).

La **anemización aguda** se define como disminución de ≥ 2 g/dl de hemoglobina respecto a la basal. En este caso se debe valorar la posibilidad de:

1. Crisis hemolítica por aumento de la hemólisis basal ante una complicación asociada, como infecciones o crisis vasooclusivas (CVO), por déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PDH) o como resultado de una reacción transfusional.
2. Episodio de aplasia transitoria asociado a Parvovirus B19.
3. Secuestro esplénico y/o hepático.
4. Hemorragia.

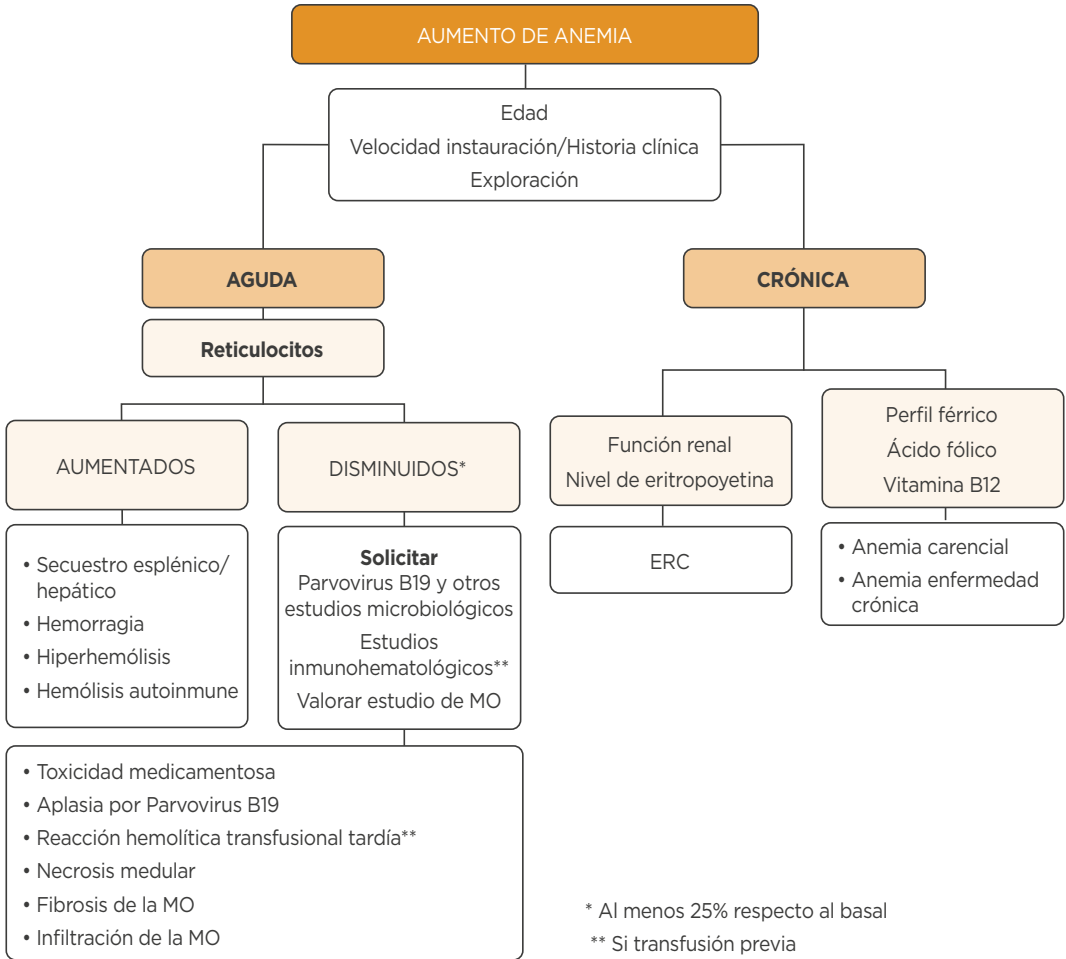
Ante un aumento de la anemia debemos valorar solicitar las siguientes pruebas:

- Hemograma y reticulocitos.
- Solicitar una petición a banco de sangre para cruzar y reservar concentrados de hematíes con fenotipo ampliado.
- Bioquímica completa que incluya perfil renal, hepático y parámetros de hemólisis: lactato deshidrogenasa (LDH), haptoglobina y bilirrubina.
- Determinación de factores madurativos eritroides: perfil férrico, ácido fólico y vitamina B12.
- Serología de Parvovirus B19 (si previa negativa y/o desconocida).
- Cultivos microbiológicos en caso de síndrome febril, así como otras serologías virales o detección mediante PCR de ADN viral.
- Estudio de médula ósea en casos seleccionados.
- Test de antiglobulina directo y/o indirecto.
- Determinación de G6PDH (si no se ha realizado previamente).
- Eritropoyetina.

CRISIS APLÁSICA TRANSITORIA

Las crisis aplásicas se caracterizan por una interrupción transitoria de la eritropoyesis, observándose un descenso agudo del nivel de hemoglobina potencialmente fatal, acompañado de reticulocitopenia y disminución de los precursores eritroides medulares. Las causas más frecuentes suelen ser de **origen infeccioso: Parvovirus B19** sobre todo en niños o pacientes que no hayan estado en contacto previamente y otros agentes infecciosos como ***Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella*** u otros virus como el de **Epstein-Barr**¹.

Figura 3.6.1. Aumento de anemia en la ECF



ERC: enfermedad renal crónica; **MO:** médula ósea.

Modificado de Martín Núñez G. Anemia transitoria. Crisis aplásicas. En: Ricard Andrés MP y Villegas A. Guía de manejo de las enfermedades falciformes. [Madrid]: Grupo de Acción Médica. 2010. p. 67-73¹.

* Al menos 25% respecto al basal

** Si transfusión previa

CLÍNICA

Puede observarse síndrome febril previamente a la crisis aplásica, así como exantema, cefalea, mialgias y artralgias en el caso del Parvovirus B19 o síntomas respiratorios, neumonía, diarrea, síndrome mononucleósico, etc., dependiendo del agente infeccioso causal. Aunque con escasa frecuencia, el Parvovirus B19 también puede provocar neutropenia y trombocitopenia.

DIAGNÓSTICO

La detección del **ADN viral** mediante PCR o de los **anticuerpos específicos IgM y/o IgG** que se desarrollarán conforme evolucione la infección nos aportarán el diagnóstico definitivo de la infección por Parvovirus B19⁴. En el aspirado de médula ósea podemos observar: disminución y/o ausencia de precursores eritroides y presencia de proeritroblastos gigantes infectados por el virus. También en el caso de otros microorganismos, el diagnóstico definitivo se realizará mediante estudios microbiológicos específicos (serología, detección de ADN viral, cultivos, etc.).

TRATAMIENTO

En función del grado de anemia y de la sintomatología de esta, será necesaria la **transfusión** de concentrados de hematíes². A los pocos días se producirá un aumento de reticulocitos (la eritropoyesis se ve interrumpida durante 8-10 días aproximadamente) Se deberá mantener al paciente en reposo y con aporte de oxígeno. En el caso de Parvovirus B19, se ha descrito tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas (IGIV): 400 mg/kg durante 4-10 días o dosis de 1-2 g/kg/día durante 3-5 días, en episodios de infección crónica o anemia aguda clínicamente grave en pacientes que no puedan producir una respuesta inmune óptima. El desarrollo de estrategias antivirales está en investigación. Salvo en pacientes inmunocomprometidos, el episodio no suele repetirse, ya que se adquiere inmunidad permanente frente al virus. A día de hoy no hay una vacuna disponible⁵.

NECROSIS DE MÉDULA ÓSEA

CLÍNICA

Estos episodios cursan con intenso dolor óseo que se acompaña de fiebre y fatiga, mostrando como alteraciones complementarias hematológicas: **anemia hiporregenerativa** (reticulocitopenia) y **cuadro leucoeritroblástico** que posteriormente puede evolucionar a **pancitopenia**. El valor de LDH se eleva significativamente, así como el ácido úrico y la fosfatasa alcalina. El origen de la necrosis parece ser la oclusión de la microcirculación de la médula ósea, provocando hipoxia y daño celular, dando lugar a la aparición de infartos medulares^{1,6,7}.

Los pacientes con un fenotipo leve de la enfermedad tienen más riesgo de presentar necrosis medular y se han descrito casos que asocian síndrome de embolia grasa a una necrosis medular extensa con una alta morbimortalidad⁶.

DIAGNÓSTICO

Se confirmará con los hallazgos del estudio medular. Mediante resonancia nuclear magnética u otras técnicas radiológicas pueden detectarse alteraciones óseas que orienten al diagnóstico.

TRATAMIENTO

Además de las medidas generales y encaminadas al control del dolor (oxigenoterapia, sueroterapia y analgésicos), puede ser necesaria la transfusión de hematíes o la realización de recambio hemático.

OTRAS CAUSAS CENTRALES

La **fibrosis medular, osteoesclerosis, hemopatías o infiltración tumoral** pueden ser causa de anemia en estos pacientes. Su diagnóstico se realizará con los hallazgos del estudio de médula ósea.

Aunque el tratamiento con **hidroxiurea** suele mejorar las cifras de hemoglobina, la mielotoxicidad relacionada con el tratamiento también es conocida, produciendo disminución de las distintas series hematopoyéticas. Por ello se recomienda la monitorización del hemograma para realizar modificaciones de la dosis en caso necesario.

SECUESTRO ESPLÉNICO

La mayoría se produce **antes de los 5 años de edad**, siendo más frecuente entre los 6 meses y 3 años, pudiendo ser la primera complicación de la enfermedad. Se produce por atrapamiento y vasooclusión de los hematíes en los sinusoides esplénicos⁸.

CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

Cursa con **esplenomegalia aguda** y en ocasiones infarto esplénico. Se produce dolor abdominal, náuseas y/o vómitos, irritabilidad e incluso letargia.

La Hb desciende >2 g/dl, provocando **anemia grave** que puede acompañarse de trombocitopenia y a veces leucopenia, reticulocitosis y presencia de eritroblastos en el frotis de sangre periférica².

TRATAMIENTO

Es necesaria la **oxigenoterapia, expansión de volumen y transfusión urgente** de hematíes, puesto que puede evolucionar de manera rápida a shock hipovolémico e incluso la muerte. Se debe transfundir con el objetivo de mantener una hemoglobina de 8 g/dl y evitar posteriormente una posible hiperviscosidad cuando los hematíes atrapados en el bazo vuelvan a la circulación⁸. Si no se consigue manejar la situación o se producen episodios de repetición puede ser necesaria la esplenectomía. El pronóstico actual ha mejorado respecto a las series iniciales y los estudios más recientes sitúan la mortalidad de los casos de secuestro esplénico agudo <1 %⁹.

Por otro lado, en la evolución natural de la ECF existe desde la primera infancia una pérdida de función esplénica gradual provocando hipoesplenía funcional o asplenía ya en

los primeros años de vida, con la consecuente susceptibilidad a infecciones y/o sepsis por bacterias encapsuladas (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*)⁸. Por ello se recomienda el uso de penicilina profiláctica hasta los 6 años de edad y posteriormente en función de las características de cada paciente, así como mantener actualizado el calendario vacunal.

SECUESTRO HEPÁTICO

Similar al cuadro que se produce en caso de secuestro esplénico.

DIAGNÓSTICO

Se identificará por una **caída brusca de la hemoglobina** acompañada de **dolor en hipocondrio derecho y aumento del tamaño hepático** de forma aguda. Se puede observar una hiperbilirrubinemia leve a moderada, con niveles normales de enzimas hepáticas².

TRATAMIENTO

Su manejo al igual que en el caso anterior se basa en la **expansión de volumen** para recuperar la volemia, la **transfusión de hematíes y oxigenoterapia**. Los eritrocitos secuestrados se movilizarán a la circulación posteriormente provocando un aumento de la hemoglobina, por lo que se debe ser cauto a la hora de transfundir a estos pacientes, para evitar complicaciones relacionadas con hiperviscosidad.

CRISIS HIPERHEMOLÍTICAS Y REACCIONES HEMOLÍTICAS TRANSFUSIONALES TARDÍAS

En los pacientes con ECF se observa hemólisis y anemia crónicas. La hemólisis o acortamiento de la vida de los hematíes falciformes se debe a un defecto del propio hematíe, a diferencia de la hemólisis que ocurre tras un episodio transfusional, que se produce por un mecanismo inmune³. Una aloinmunización puede ser causa de reacciones transfusionales hemolíticas agudas o tardías.

CRISIS HIPERHEMOLÍTICAS

Las crisis hemolíticas deben sospecharse cuando existe una **agudización de la anemia** de manera repentina (sin datos de secuestro esplénico y/o hepático). Se acompañan de mayor **reticulocitosis** y **aumento de los datos de hemólisis** (LDH, bilirrubina, hipohaptoglobulinemia), a diferencia de los casos de síndrome hiperhemolítico en relación con transfusiones previas que suele presentar reticulocitopenia (pudiendo observarse al menos una disminución del número de reticulocitos del 25 % respecto al nivel basal).

Ante la sospecha de una crisis hemolítica debe descartarse la posibilidad de procesos infecciosos, CVO, hemólisis de causa farmacológica, déficit de G6PDH o hemólisis autoinmune. También se han observado crisis hiperhemolíticas en pacientes transfundidos o en pacientes que han recibido IGIV.

REACCIONES HEMOLÍTICAS TRANSFUSIONALES TARDÍAS

Se trata de situaciones poco frecuentes pero que pueden causar la muerte del paciente^{10, 11}. Los pacientes con ECF tienen un mayor riesgo de aloinmunización, debido a la diferente expresión de antígenos entre sus glóbulos rojos (pacientes mayoritariamente de raza negra) y los del grupo habitual de donantes de nuestro medio (población mayoritariamente caucásica). Otros factores de riesgo implicados son: edad, sexo, embarazo y tratamientos recibidos.

Además de la existencia de aloanticuerpos con la consecuente destrucción de los hematíes, su fagocitosis y la hemólisis mediada por el complemento, parece que existen otros mecanismos que pueden contribuir al proceso.

La transfusión de hematíes cuando existe un estado inflamatorio también puede influir en la aparición de aloanticuerpos. El riesgo aumenta con el número de transfusiones y la exposición a diferentes donantes y disminuye cuando estas se realizan de manera programada ya que, si la transfusión de hematíes se planifica, puede llevarse a cabo con hematíes seleccionados (realizando fenotipo extendido y teniendo en cuenta posibles aloanticuerpos previos). Se recomienda **respetar el grupo ABO, Rh D, C, c, E, e y Kell** y, siempre que sea posible el resto del fenotipo del paciente (sobre todo sistemas Duffy, Kidd y MNS, incluso se valorará realizar el genotipo)¹².

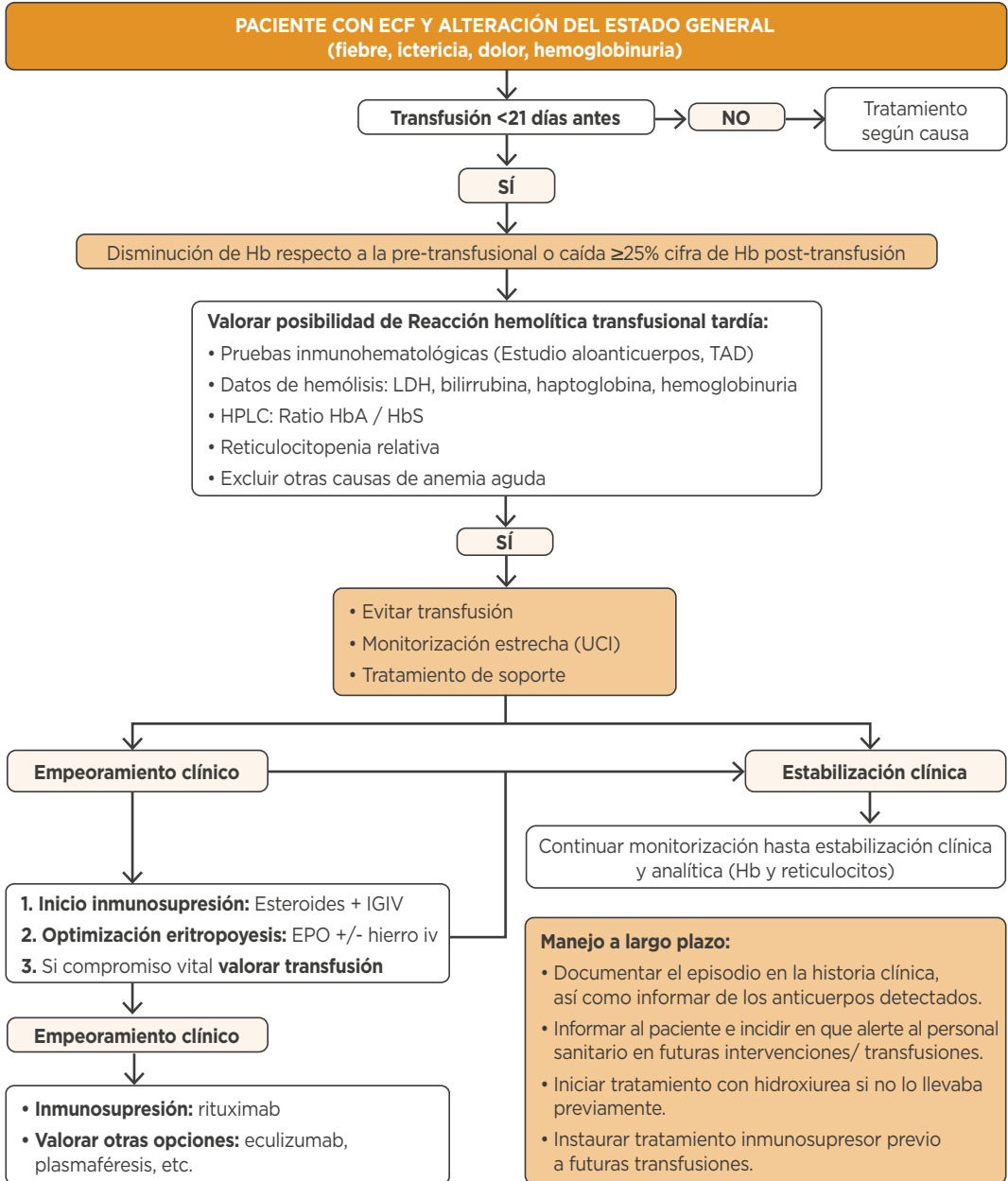
Clínica

Las reacciones hiperhemolíticas postransfusionales ocurren entre los 3 y 14 días después de la exposición a los antígenos del donante, pero se han descrito casos hasta 4 semanas después de la transfusión. Se presentan con fiebre, ictericia, dolor intenso y en ocasiones orinas oscuras (hemoglobinuria), incluso CVO, lo que puede a veces retrasar el diagnóstico. Se ha descrito su asociación a síndrome torácico agudo, neumonía, pancreatitis, insuficiencia cardíaca y desarrollo de fallo multiorgánico.

Diagnóstico

Se observa elevación de LDH y bilirrubina, pero con **reticulocitopenia** (o disminución relativa de los reticulocitos) y una anemia en la que el nivel de **hemoglobina puede descender incluso por debajo del nivel pretransfusional**. También puede aumentar el número de eritroblastos. Una prueba de antiglobulina directa positiva y la detección de nuevos aloanticuerpos es diagnóstica, pero en la ECF las pruebas inmunohematológicas pueden ser negativas (~25-38 %) y aunque se recomienda repetirlo periódicamente, un resultado negativo no excluye el diagnóstico^{13,14}. La cuantificación de hemoglobina A (HbA) y HbS ayudará a valorar si la hemólisis se produce en las células transfundidas. Se recomienda excluir otras causas de anemia aguda (**Figura 3.6.2**).

Figura 3.6.2. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento de las reacciones hemolíticas transfusionales tardías en enfermedad de células falciformes



ECF: enfermedad de células falciformes; **EPO:** eritropoyetina; **Hb:** hemoglobina; **HPLC:** cromatografía líquida de alta resolución; **IGIV:** inmunoglobulinas intravenosas; **iv:** intravenoso; **LDH:** lactato deshidrogenasa; **TAD:** test de antiglobulina directo; **UCI:** unidad de cuidados intensivos.

Modificado de Gardner K, Hoppe C, Mijovic A, Thein SL. How we treat delayed haemolytic transfusion reactions in patients with sickle cell disease. Br J Haematol. 2015;170(6):745-56. DOI: 10.1111/bjh.13494¹⁵.

Tratamiento^{12,13,15}

Los pilares terapéuticos serán: evitar las transfusiones, la terapia de soporte, los agentes estimuladores de la eritropoyesis y el tratamiento inmunosupresor. No obstante, se precisan más estudios que validen estos tratamientos.

- Se deben **evitar las transfusiones** salvo que exista un compromiso cardiovascular grave. En caso de precisar transfundir, debe ser la mínima cantidad necesaria para mejorar la sintomatología del paciente, aunque el nivel de hemoglobina sea muy inferior a su hemoglobina basal habitual. Se recomienda que la transfusión se administre cuando el paciente ya esté recibiendo tratamiento inmunosupresor.
- El **tratamiento de soporte** es fundamental y se basa en la oxigenación, hidratación y tratamiento del dolor, así como un seguimiento estrecho del paciente precisando en su mayoría seguimiento en unidades de cuidados intensivos.
- **Estimuladores de la eritropoyesis:** Se recomienda administrar ácido fólico y corregir posibles déficits de hierro o vitamina B12. La administración de eritropoyetina a dosis altas (eritropoyetina alfa 300 U/Kg/día durante 5 días y posteriormente 3 días/semana) se ha visto útil para mejorar la producción de eritrocitos. Se deben vigilar posibles episodios de hipertensión arterial, dolor óseo o trombosis.
- El **tratamiento inmunosupresor** se centra en el uso de corticosteroides (dosis de metilprednisolona de hasta 500 mg diarios durante 2-5 días) e IGIV (1 g/kg/día durante 1-2 días o dosis más bajas de 0,5 mg/kg 3-5 días) para prevenir la hemólisis y la destrucción de los hematíes por los macrófagos.
- Otras opciones de tratamiento usadas en algunos casos más actuales son **rituximab** (usado a dosis bajas de 100 mg iv semanal durante 4 semanas o a dosis estándar de 375 mg iv/m² semanal durante 4 semanas) para evitar la aloinmunización en caso de precisar nuevas transfusiones y también en casos refractarios. En situaciones muy graves se han realizado plasmaféresis y se ha usado **eculizumab** para evitar la hemólisis de los hematíes mediada por complemento.

Para prevenir posibles recurrencias, se recomienda instaurar tratamiento con **hidroxiurea** en los pacientes que no lo recibían con anterioridad y valorar la administración de tratamiento inmunosupresor previo a futuras transfusiones.

ANEMIZACIÓN CRÓNICA

Aunque los pacientes con ECF pueden desarrollar anemia crónica conforme se hacen mayores, deben descartarse otras posibles causas de anemia: afectación renal, déficit de hierro, ácido fólico o vitamina B12, sangrado crónico, inflamación, infección crónica o hiperesplenismo² (**Figura 3.6.1.**).

En los pacientes que desarrollan anemia sintomática deben valorarse las diferentes posibilidades terapéuticas. Puede ser necesaria la transfusión de hematíes, pero se pueden usar otras alternativas que ayuden a reducir la carga transfusional (hierro y/o eritropoyetina) individualizando cada caso. En este sentido el uso de hidroxiurea ha demostrado un aumento de los niveles de Hb¹⁶ y en pacientes con enfermedad renal crónica con disminución del filtrado glomerular, puede ser útil el uso de agentes estimulantes de la eritropoyetina.

CARENCIA DE HEMATÍNICOS

En caso de anemias de origen carencial, se debe investigar su causa y corregir los déficits observados, así como realizar un buen consejo nutricional y asesoramiento dietético.

Ferropenia

Se valorará la etiología del déficit descartando pérdidas crónicas, sobre todo urinarias, pero sin olvidar como en la población general las causas digestivas y ginecológicas. Con menor frecuencia puede existir mala absorción o tener que investigar infección por *Helicobacter pylori*. La anemización será progresiva, así como la aparición de microcitosis (o acentuación en los casos de HbS/ β talasemia), aunque puede no ser tan evidente como en la población general a consecuencia de la reticulocitosis basal existente en la ECF o en caso de estar en tratamiento con hidroxiurea¹. El tratamiento se realizará con sales ferrosas orales o preparados parenterales (hierro sacarosa o carboximaltosa) según las necesidades de cada paciente.

Déficit de folato y de vitamina B12

En los pacientes no tratados con hidroxiurea veremos una macrocitosis progresiva. También otros datos de anemia megaloblástica: mayor elevación de LDH e hiperbilirrubinemia (predominio indirecto), disminución de haptoglobina y tendencia a la reticulocitopenia, todo ello como reflejo de una eritropoyesis ineficaz. La **homocisteína** y el **ácido metilmalónico** nos ayudarán en el diagnóstico, encontrándose ambos elevados en el déficit de vitamina B12 y solamente la homocisteína en el caso del déficit de ácido fólico. Habrá que tener en cuenta si pudiesen influir en estos valores un déficit de vitamina B6 o la existencia de insuficiencia renal.

En el caso del ácido fólico suele ser debido a un aumento en la demanda, siendo más habitual en los pacientes que no reciben aporte exógeno profiláctico. Siempre se debe descartar previo a instaurar tratamiento si también existe un déficit de vitamina B12 que requiriese tratamiento y sospechar esto último si se observa clínica neurológica. El déficit de vitamina B12 puede ser secundario a gastritis inmune y síndromes que causan malabsorción, una dieta vegana, alteraciones de la función exocrina del páncreas, parásitos intestinales, cirugías digestivas o al uso de determinados fármacos. También se ha descrito anemia megaloblástica con el uso de óxido nítrico².

El tratamiento del déficit de folato consiste en la administración de 5 mg/día de ácido fólico el primer mes, pudiendo dejarse posteriormente un aporte como mantenimiento de 1-3 días a la semana. En el caso de la vitamina B12, en dependencia de la etiología y la clínica deberá valorarse la administración oral o intramuscular, el tipo de preparado y la duración del tratamiento.

ANEMIA DE TRASTORNO CRÓNICO

Las infecciones crónicas y los procesos inflamatorios crónicos que presentan estos pacientes (sobre todo episodios inflamatorios articulares) pueden ser el origen de una anemia crónica. En esta situación, se produce un aumento de liberación de citocinas y un aumento de la producción de hepcidina que bloquea la absorción de hierro a nivel intestinal y su movilización desde el sistema reticuloendotelial¹. Todo ello contribuye a la anemia y dificulta la respuesta a la hemólisis que presentan los pacientes con drepanocitosis. Su valoración se realiza al igual que en el resto de la población mediante un perfil férrico completo y marcadores de inflamación. Un parámetro útil para diferenciar si en la anemia de trastorno crónico-inflamatorio existe ferropenia asociada es el receptor soluble de la transferrina, ya que no se ve influido por la inflamación. Sin embargo, su uso en la ECF puede no ser de ayuda, ya que se encuentra elevado de manera basal, siendo un marcador de la propia eritropoyesis de estos pacientes¹⁷.

ANEMIA EN RELACIÓN CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC)

Los pacientes con ECF conforme llegan a la edad adulta tienen mayor riesgo de deterioro renal, lo que contribuye a un aumento de la morbimortalidad. La ERC puede contribuir a empeorar la anemia mediante una producción inadecuada de eritropoyetina.

Diagnóstico

Se realizará ante la presencia de mayor anemia, con disminución de la cifra de reticulocitos en un paciente con empeoramiento del nivel de creatinina sérica y del filtrado glomerular. Los niveles de eritropoyetina estarán disminuidos.

Tratamiento

Se valorará el tratamiento con **eritropoyetina a dosis bajas** para alcanzar un nivel de hemoglobina similar al basal habitual del paciente y sin superar una Hb de 10 g/dl o un hematocrito del 30 %. Se debería intentar que el aumento no sea de manera rápida, sino del 1-2 % a la semana, para evitar complicaciones vasooclusivas¹.

OTRAS ALTERACIONES DEL HEMOGRAMA

Los pacientes con ECF presentan diferentes grados de anemia, por lo general regenerativa y de características hemolíticas que se acompaña en los parámetros de serie roja de anisocitosis (elevación de la distribución del tamaño de los eritrocitos [ADE]) y elevación de la concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM), pero además presentan de manera habitual leucocitosis con neutrofilia, monocitosis y trombocitosis. Esto se ha relacionado con el grado de gravedad de la enfermedad y puede ser el reflejo de un estado inflamatorio continuo en estos pacientes¹⁸. Dentro de la ECF existe variabilidad clínica y biológica y esto se refleja también en el hemograma de los pacientes. Aquellos con fenotipos más leves como los dobles heterocigotos (HbSC), presentan menor leucocitosis y/o trombocitosis e incluso recuentos dentro de la normalidad, así como menor recuento de reticulocitos que los homocigotos (HbSS)¹⁴.

El seguimiento y monitorización del hemograma y los diferentes biomarcadores de los pacientes con ECF en una situación basal, puede ayudar a valorar cambios en los recuentos habituales de leucocitos y plaquetas que orientan a posibles complicaciones (CVO, osteomielitis, riesgo de enfermedad tromboembólica venosa, etc.).

La morfología de sangre periférica comienza a presentar alteraciones a partir de los 4-6 meses de vida siendo totalmente evidentes en el paciente adulto. Se observan hematíes falciformes, dianocitos y aparición progresiva de eritroblastos. También policromasia como reflejo de la intensa reticulocitosis y a medida que los pacientes presentan hipoesplenismo, aparecen hematíes con cuerpos de Howell-Jolly.

CONCLUSIONES

- La anemia forma parte de la presentación habitual de los pacientes con ECF y se trata, habitualmente, de una **anemia regenerativa de características hemolíticas**. Se debe conocer el nivel basal de hemoglobina, reticulocitos y valores habituales de los parámetros de hemólisis del paciente y **monitorizar sus posibles variaciones** para permanecer alerta ante una anemización tanto aguda como crónica y orientar e investigar su causa.
- Se debe valorar no solamente la evolución analítica sino la **tolerabilidad a la anemia**, ya que con la edad aumenta la morbilidad de estos pacientes y la tolerancia al grado de anemia habitual puede empeorar.
- Una **caída brusca de Hb ≥ 2 g/dl debe alertarnos acerca de complicaciones agudas** (secuestro esplénico y/o hepático, crisis hiperhemolíticas o crisis aplásicas) en las que se debe actuar de manera urgente.
- Aunque en situaciones de inestabilidad clínica o anemia grave puede ser necesaria la **transfusión**, esta no está exenta de reacciones adversas y posibles complicaciones graves en estos pacientes y se debe de buscar alcanzar un nivel de hemoglobina seguro para el paciente (aunque esté por debajo de su nivel habitual) y valorar la **posibilidad de tratamientos alternativos** que ayuden a mejorar el grado y tolerabilidad de la anemia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martín Núñez G. Anemia transitoria. Crisis aplásicas. En: Ricard Andrés MP y Villegas A. Guía de manejo de las enfermedades falciformes. [Madrid]: Grupo de Acción Médica. 2010. p. 67-73.
2. Standards for Clinical Care of Adults with Sickle Cell Disease in the UK. 2nd Edition, 2018 ISBN 978-1-5272-2070-6. 2018, 2008 Sickle Cell Society.
3. Buchanan G., Yawn B. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. (2014). Evidence-based management of sickle cell disease: expert panel report, 2014.
4. Majumdar S, Bean CJ, De Staercke C, *et al.* Parvovirus B19 infection in sickle cell disease: An analysis from the Centers for Disease Control haemoglobinopathy blood surveillance project. *Transfus Med.* 2020;30(3):226-30. DOI: 10.1111/tme.12671.

5. Manaresi E, Gallinella G. Advances in the Development of Antiviral Strategies against Parvovirus B19. *Viruses*. 2019;11(7):659. DOI: doi: 10.3390/v11070659.
6. Alsafwani SA, Al-Saeed A, Bukhamsin R. Extensive Bone Marrow Necrosis: Initial Presentation in Sickle Cell Anemia-A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Hematol*. 2017;2017:7185604. DOI: 10.1155/2017/7185604.
7. Ataga KI, Orringer EP. Bone marrow necrosis in sickle cell disease: a description of three cases and a review of the literature. *Am J Med Sci*. 2000;320(5):342-7. DOI: 10.1097/O0000441-200011000-00009.
8. Kane I, Nagalli S. Splenic Sequestration Crisis. 2020 Jul 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 31985957.
9. Brousse V, Elie C, Benkerrou M, *et al*. Acute splenic sequestration crisis in sickle cell disease: cohort study of 190 paediatric patients. *Br J Haematol*. 2012;156(5):643-8. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08999.x.
10. Thonier V. Immuno-hematological findings in Delayed Hemolytic Transfusion Reaction (DHTR). *Transfus Clin Biol*. 2019;26(2):102-8. DOI: 10.1016/j.tracli.2019.02.006.
11. Coleman S, Westhoff CM, Friedman DF, *et al*. Alloimmunization in patients with sickle cell disease and underrecognition of accompanying delayed hemolytic transfusion reactions. *Transfusion*. 2019;59(7):2282-91. DOI: 10.1111/trf.15328.
12. Pirenne F, Yazdanbakhsh K. How I safely transfuse patients with sickle-cell disease and manage delayed hemolytic transfusion reactions. *Blood*. 2018;131(25):2773-81. DOI: 10.1182/blood-2018-02-785964.
13. Chou ST, Alsawas M, Fasano RM, *et al*. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support. *Blood Adv*. 2020;4(2):327-55. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019001143.
14. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP) Enfermedad de células falciformes. Guía de práctica clínica SEHOP 2019. ISBN: 978-84-944935-5-3. Disponible en: <http://www.sehop.org/wp-content/uploads/2019/03/Gu%C3%ADa-SEHOP-Falciforme-2019.pdf>. Último acceso: agosto de 2021.
15. Gardner K, Hoppe C, Mijovic A, *et al*. How we treat delayed haemolytic transfusion reactions in patients with sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2015;170(6):745-56. DOI: 10.1111/bjh.13494.
16. Yasara N, Premawardhena A, Mettananda S. A comprehensive review of hydroxyurea for β -haemoglobinopathies: the role revisited during COVID-19 pandemic. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):114. DOI: 10.1186/s13023-021-01757-w.
17. Al-Saqladi AW, Bin-Gadeem HA, Brabin BJ. Utility of plasma transferrin receptor, ferritin and inflammatory markers in children with sickle cell disease. *Paediatr Int Child Health*. 2012; 32(1):27-34. DOI: 10.1179/2046905511Y.0000000009.
18. da Guarda CC, Yahouédéhou SCMA, Santiago RP, *et al*. Sickle cell disease: A distinction of two frequent genotypes (HbSS and HbSC). *PLoS One*. 2020;15(1):e0228399. DOI: 10.1371/journal.pone.0228399.

3.7. ANEMIA FALCIFORME Y ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Autora: Karmele Arribalzaga Juaristi¹

1. Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE), entidad que incluye el tromboembolismo pulmonar (TEP) y la trombosis venosa profunda (TVP) en distintas localizaciones, es una complicación frecuente de la enfermedad de células falciformes (ECF).

Ante la falta de estudios de buena calidad realizados con pacientes afectados de ECF, el manejo diagnóstico y terapéutico de la ETE en estos pacientes sigue las directrices utilizadas en la población general. Sin embargo, la ETE asociada a la ECF presenta peculiaridades epidemiológicas y biológicas que hacen aconsejable abordar algunos aspectos del tratamiento de una forma diferente.

A continuación se expone el resultado de una revisión de la literatura reciente sobre la fisiopatología, epidemiología y manejo de la ETE en los pacientes con ECF.

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la ECF es un proceso multisistémico complejo que incluye alteraciones clave implicadas, a su vez, en la patogenia de la ETE. Estas alteraciones, conocidas como **triada de Virchow**, son: la activación del endotelio, el enlentecimiento del flujo sanguíneo o estasis, y la sobreexpresión de factores procoagulantes o hipercoagulabilidad. Por eso, algunos expertos opinan que la ECF es un paradigma de la fisiopatología de la ETE¹.

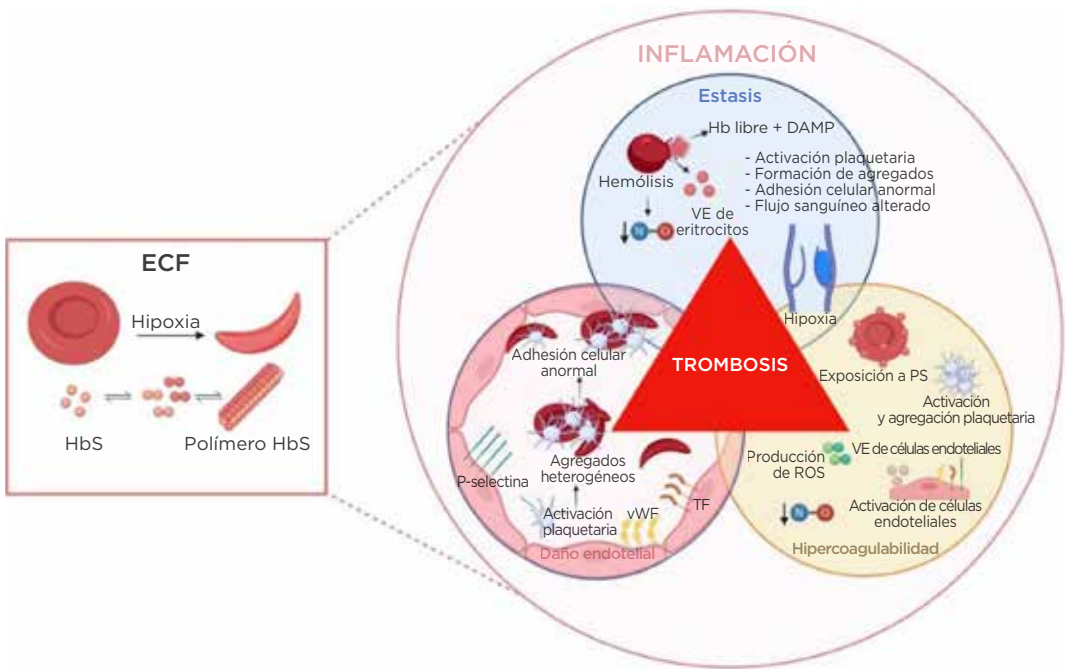
La fisiopatología de la ECF comienza en el momento en el que la hemoglobina S (HbS), al ceder su molécula de oxígeno, se polimeriza. Este hecho hace que el hematíe se vuelva frágil y rígido, lo que favorece la hemólisis y la vasooclusión de los capilares. El exceso de hemoglobina libre en plasma y las micropartículas (o vesículas extracelulares) eritrocitarias liberadas tras la hemólisis activan el endotelio capilar y estimulan la respuesta inmune innata desencadenando una cascada de reacciones procoagulantes. Además, los episodios repetidos de vasooclusión conducen a la isquemia del tejido circundante provocando crisis dolorosas y daño orgánico agudo. La lesión por reperfusión que sigue a la isquemia también es un potente estímulo inflamatorio.

Hay suficiente evidencia de que los pacientes con ECF presentan un estado de hiperactivación de la coagulación tanto en situación basal como durante las crisis vasooclusivas (CVO), como lo demuestran los niveles elevados de dímero-D, fragmento 1+2 de la protrombina y complejo trombina-antitrombina detectados en estos pacientes si se comparan con los de sujetos normales. Se han objetivado también niveles reducidos de proteína C y S, posiblemente secundario a una coagulopatía de consumo crónica.

Aunque no está clara la secuencia exacta de los hechos, parece que **la activación de la coagulación por la vía del factor tisular es el principal desencadenante de la trombosis venosa**. La activación endotelial producida por el grupo hemo libre - el cual forma parte de las llamadas "moléculas asociadas a daño" o DAMP - se manifiesta por la expresión aumentada

de factor tisular, P-selectina y factor von Willebrand en la superficie de las células endoteliales. Otras consecuencias del daño endotelial son la producción de especies oxidativas reactivas (ROS), la disminución del óxido nítrico (NO) plasmático y la activación leucocitaria. Los monocitos también sobreexpresan factor tisular y liberan otras DAMP. Además, se eleva el número de micropartículas circulantes, lo que sumado a la exposición de fosfatidilserina en la superficie de los hematíes falciformes y de las plaquetas activadas, hace que aumente considerablemente la superficie disponible para el ensamblaje de los complejos tenasa y protrombinasa. Por otra parte, la activación leucocitaria conduce a la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) que activan a las plaquetas y reclutan más leucocitos. Finalmente, las plaquetas activadas promueven la adhesión del hematíe falciforme al endotelio y favorecen las interacciones entre leucocitos, hematíes falciformes y las propias plaquetas, formando así grandes agregados celulares que enlentecen aún más el flujo sanguíneo. De esta manera, se intensifica y perpetúa el estado protrombótico (**Figura 3.7.1**).

Figura 3.7.1. Factores que contribuyen a la trombosis en la ECF



DAMPs: patrones moleculares asociados a daño; **ECF:** enfermedad de células falciformes; **PS:** fosfatidilserina; **ROS:** especies oxidativas reactivas; **TF:** factor tisular; **VE:** vesículas extracelulares; **vWF:** factor von Willebrand. Figura adaptada de: Lizarralde-Iragorri MA, et al. Sickle Cell Disease: A Paradigm for Venous Thrombosis Pathophysiology. *Int J Mol Sc.* 2020; 21(15):5279. DOI: 10.3390/ijms21155279.

EPIDEMIOLOGÍA

Durante años, los datos de incidencia y riesgo de ETEV en la ECF se han basado en series de casos y estudios caso-control. Hoy en día disponemos de dos grandes estudios retrospectivos que analizan con detalle la incidencia de ETEV y sus secuelas en los pacientes con ECF.

El primer estudio², de 2014, analizando datos de la cohorte multicéntrica CSSCD de los Estados Unidos, encuentra una tasa de incidencia de ETEV (primer episodio) de 5,2 eventos por 1000 personas-año (95 % de intervalo de confianza [IC]: 3,8-6,9) en 1523 pacientes con ECF mayores de 15 años con 8862 años de seguimiento, y una incidencia acumulada del 11,3 % (95 % IC: 8,3-15,3) a la edad de 40 años. Los pacientes con Hb SS o S β ° tenían la tasa más alta de ETEV (7,6 eventos por 1000 persona-año [95 % IC: 5,3-10,6]). Estas tasas de incidencia son comparables con las observadas en estudios prospectivos de pacientes con trombofilia hereditaria. Además el riesgo de muerte de los pacientes con ECF y ETEV era superior al de los que no presentaban ETEV (*Hazard ratio* [HR]: 2,32; 95 % IC: 1,2-4,46). La incidencia de TEP era superior a la de TVP aislada pero la diferencia no era significativa.

El segundo estudio³, de 2017, utilizando una base de datos administrativa de población general del estado de California, encuentra que, a los 40 años de edad, la incidencia acumulada de ETEV en los pacientes con ECF era del 12,5 % (95 % IC: 11,5-13,6). La forma de presentación fue TEP (\pm TVP) en un 52 %, TVP aislada de miembros inferiores en un 25 % y TVP aislada de miembro superior en un 23 %. En general el 60 % de los eventos tuvo lugar en los 3 primeros meses tras un alta hospitalaria. Entre los pacientes con ECF, las mujeres no embarazadas (HR: 1,18; 95 % IC: 1,01-1,38) y aquellos con enfermedad severa (\geq 3 hospitalizaciones por año) tenían un riesgo aumentado de ETEV (HR: 2,86; 95 % IC: 2,42-3,37). Entre los pacientes con ECF severa, la tasa de recurrencia fue del 36,8 % a los 5 años. También en este estudio, la ETEV se asoció con un riesgo aumentado de muerte (HR: 2,88; 95 % IC: 2,35-3,52). En conjunto, **estos dos estudios consiguen demostrar que el riesgo de ETEV en los pacientes con ECF está aumentado. La similitud de los resultados de incidencia acumulada a los 40 años de edad (11,3 % y 12,5 %) y riesgo de mortalidad (HR: 2,32 y 2,88) entre ambos estudios da robustez a las conclusiones.**

Los niños y las gestantes con ECF también tienen una prevalencia de ETEV mayor que la de sus correspondientes grupos sin ECF. Así, la prevalencia de ETEV en las gestantes con ECF es del 2,8 % comparado con el 0,5 % de las gestantes sin ECF. En el caso de los niños con ECF, la prevalencia de ETEV oscila entre el 0,8 % y el 2,9 %, correspondiendo la mayoría de los eventos a trombosis asociada a catéter, de tal forma que la prevalencia de ETEV en los niños con ECF depende de la frecuencia de uso de los catéteres centrales y del tiempo que permanecen insertos⁴.

DIAGNÓSTICO

Al igual que en la población general, ante la sospecha clínica de ETEV en un paciente con ECF se recomienda en primer lugar calcular la probabilidad pre-test en función de los síntomas, signos, y factores de riesgo de ETEV que presenta el paciente.

Además de los factores de riesgo de ETEV clásicos (edad, cáncer, cirugía, inmovilización, gestación, puerperio, estrógenos, tabaquismo, catéter central, obesidad, etc.) existen otros factores propios de la ECF. Como se comentaba en el apartado de epidemiología, la ECF en sí misma ya es factor de riesgo de ETEV. Parece que los genotipos HbSS o S β ° confieren más riesgo aunque no todos los estudios coinciden. Se han propuesto otros factores propios como el hipoesplenismo funcional o la esplenectomía, tres o más ingresos hospitalarios al año, la insuficiencia tricuspídea con *jet* de alta velocidad, la hipertensión pulmonar (HP), y, en las gestantes, la diabetes mellitus⁴.

En cuanto a la clínica, hay que tener presente que los síntomas y signos de ETEV se confunden a menudo con los de las complicaciones típicas de la ECF, y que no es raro que coexistan ambos tipos de procesos. Por ejemplo, el edema de miembros inferiores secundario a insuficiencia cardíaca, hepática o renal podría enmascarar la asimetría entre ambos miembros inferiores, clave para el diagnóstico de una TVP. Una pierna dolorosa e inflamada por TVP podría atribuirse a celulitis, infarto óseo o úlceras complicadas. La disnea, el dolor pleurítico, la fiebre y la hipoxemia son igualmente síntomas de neumonía, síndrome torácico agudo (STA) o TEP. Por eso, **en los pacientes con ECF se recomienda mantener siempre un alto índice de sospecha de ETEV y solicitar las pruebas diagnósticas confirmatorias ante la mínima sospecha**⁵.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Un nivel normal de dímero-D es útil para descartar ETEV, pero en los pacientes con ECF este hecho es excepcional ya que el nivel de dímero-D está elevado incluso en situación clínica estable, por lo que ante la sospecha de ETEV se suele solicitar directamente las pruebas de imagen.

La prueba de elección para el diagnóstico de TVP de miembros inferiores o superiores es la ecografía doppler de compresión (eco-doppler). En las TVP distales, la sensibilidad diagnóstica del eco-doppler es menor, por lo que en presencia de síntomas compatibles con una TVP distal y eco-doppler inicialmente negativa se recomienda repetir la ecografía a los 7-10 días antes de descartar TVP.

Actualmente, **el angio-TAC o TAC helicoidal con contraste y la gammagrafía de ventilación-perfusión (V/Q) son las pruebas más utilizadas para detectar TEP en los pacientes con ECF, ambas con la misma capacidad diagnóstica**. Se ha demostrado que la gammagrafía de V/Q es capaz de diagnosticar el TEP incluso en los casos donde se observan infiltrados pulmonares en la radiografía simple de tórax⁶. Cada prueba tiene sus ventajas y limitaciones. El angio-TAC detecta muy bien los trombos en las arterias pulmonares de más de 1 mm de calibre, pero no detecta bien los que se localizan en las arterias subsegmentarias (generalmente de menos de 1 mm de calibre). El angio-TAC tampoco reconoce bien la hipertensión pulmonar crónica tromboembólica (CTEPH). Además, la radiación que emite es superior a la de la gammagrafía de V/Q y existe la posibilidad de provocar un fracaso renal agudo si se utiliza contraste iónico. En cambio, con los nuevos contrastes no iónicos de baja osmolalidad, la posibilidad de fracaso renal es muy remota⁵. Por el contrario, la gammagrafía de V/Q es superior al angio-TAC para el diagnóstico de CTEPH tanto en pacientes con ECF como sin ECF, con una sensibilidad del 90-100 % y una especificidad del 94-100 %. El principal problema de la gammagrafía de V/Q es su accesibilidad.

Cuando el angio-TAC o la gammagrafía no estén disponibles o no se puedan realizar por la situación clínica del paciente, pueden ser útiles otras pruebas. Un eco-doppler de miembros inferiores positivo, podría bastar para asumir el diagnóstico de TEP, aunque esto solo se observa en un 29 % de pacientes. La ecocardiografía es capaz de detectar trombos intracardiacos o en el tronco de la arteria pulmonar, o mostrar datos de *cor pulmonale* agudo y de disfunción del ventrículo derecho, que son signos indirectos de TEP severo.

TRATAMIENTO

Hasta la fecha, y a falta de ensayos clínicos con pacientes con ECF, el tratamiento de la ETEV asociada a ECF se basa en las recomendaciones establecidas por las guías clínicas para el tratamiento de la ETEV en población general.

Las opciones terapéuticas en la fase inicial - primeros 5 a 21 días - del tratamiento de la TVP o del TEP sin inestabilidad hemodinámica incluyen la heparina de bajo peso molecular (HBPM), la HBPM solapada con antagonistas de la vitamina K (AVK), o los anticoagulantes orales directos (ACOD) como rivaroxaban y apixaban que no precisan comenzar con HBPM. La guía de la Sociedad Americana de Hematología (ASH) de 2020⁷ y la guía ACCP de 2016⁸ sugieren utilizar ACOD como primera opción siempre que no existan contraindicaciones. La **Tabla 3.7.1** muestra la posología y contraindicaciones de los ACOD en ETEV.

Aunque no hay ensayos clínicos que avalen la superioridad de un anticoagulante frente a otro en pacientes con ECF, **un estudio de cohortes retrospectivo con 109 pacientes con ECF anticoagulados por ETEV muestra que los ACOD (rivaroxaban, apixaban y dabigatran) se asocian con una reducción significativa de hemorragia mayor comparados con AVK y HBPM⁹.**

En cuanto al tratamiento del TEP con inestabilidad hemodinámica en los pacientes con ECF, durante años se ha recomendado evitar la fibrinólisis sistémica debido a que el riesgo de hemorragia intracraneal espontánea parece estar aumentado en estos pacientes. Sin embargo, un estudio de 2017 no encuentra diferencias significativas de seguridad entre pacientes con ECF y sin ECF tratados con fibrinólisis sistémica por ictus¹⁰.

Tabla 3.7.1. Posología de los ACOD en la ETEV.

	Dabigatran etexilato ¹¹ (Pradaxa [®])	Rivaroxaban ¹² (Xarelto [®])	Apixaban ¹³ (Eliquis [®])	Edoxaban ¹⁴ (Lixiana [®])																								
Adulto	<p>Anticoagulante parenteral (HBPM) al menos los 5 primeros días. Después:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <75 años: 150 mg/12h • >80 años: 110 mg/12h <p>Verapamilo concomitante: 110 mg/12h</p> <ul style="list-style-type: none"> • Escoger entre 150 mg/12h ó 110 mg/12h según riesgo trombotico y hemorrágico en los siguientes casos: <ul style="list-style-type: none"> - Edad 75-80 años - CCr 30-50 ml/min - Gastritis, esofagitis, reflujo - Otros factores de riesgo hemorrágico • Contraindicado si: CCr <30 ml/min, gestación, lactancia, SAF*, hepatopatía con coagulopatía 	<ul style="list-style-type: none"> • 15 mg/12h, días 1 a 21. Después, 20 mg/día. • Si CCr 15-49 ml/min: 15mg/12h, días 1 a 21. Después, 20 mg/día pero valorar 15 mg/día si el riesgo hemorrágico supera el riesgo de ETEV recurrente • Prevención de las recurrencias (tras completar 6 meses): 10 ó 20 mg/día • Contraindicado si: CCr <15 ml/min, gestación, lactancia, SAF*, hepatopatía con coagulopatía 	<ul style="list-style-type: none"> • 10 mg/12h los primeros 7 días seguido de 5 mg/12h. • Prevención de las recurrencias (tras completar 6 meses): 2,5 mg/12h • Contraindicado si CCr <15 ml/min, gestación, lactancia, SAF*, hepatopatía con coagulopatía 	<p>Anticoagulante parenteral (HBPM) al menos los 5 primeros días. Después:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 60 mg/día o • 30 mg/día si se cumple alguno de: <ul style="list-style-type: none"> - CCr 15-50 ml/min - ≤60 kg - Ciclosporina; dronedarona; eritromicina; ketoconazol sistémico • Contraindicado si CCr <15 ml/min, gestación, lactancia, SAF*, hepatopatía con coagulopatía 																								
Edad pediátrica	Rivaroxaban^{**12}																											
	<ul style="list-style-type: none"> • En menores de edad, el tratamiento se inicia con un anticoagulante parenteral durante un mínimo de 5 días y después se continúa con rivaroxaban • Dosis para niños desde recién nacidos a término (que al menos lleven 10 días con alimentación oral y tengan un peso mínimo de 2,6 kg) hasta adolescentes menores de 18 años: <table border="1"> <thead> <tr> <th>Peso (kg)</th> <th>Pauta</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2,6 - 2,9</td> <td>0,8 mg/8h</td> </tr> <tr> <td>3,0 - 3,9</td> <td>0,9 mg/8h</td> </tr> <tr> <td>4,0 - 4,9</td> <td>1,4 mg/8h</td> </tr> <tr> <td>5,0 - 6,9</td> <td>1,6 mg/8h</td> </tr> <tr> <td>7,0 - 7,9</td> <td>1,8 mg/8h</td> </tr> <tr> <td>8,0 - 8,9</td> <td>2,4 mg/8h</td> </tr> <tr> <td>9,0 - 9,9</td> <td>2,8 mg/8h</td> </tr> <tr> <td>10,0 - 11,9</td> <td>3,0 mg/8h</td> </tr> <tr> <td>12,0 - 29,9</td> <td>5 mg/12h</td> </tr> <tr> <td>30,0 - 49,9</td> <td>15 mg/día</td> </tr> <tr> <td>≥50</td> <td>20 mg/día</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> • No se recomienda rivaroxaban en niños con CCr <50 ml/min por falta de datos. Contraindicado en SAF * y en hepatopatía con coagulopatía • Tras completar 6 meses de tratamiento no hay datos en niños para respaldar una reducción de la dosis 				Peso (kg)	Pauta	2,6 - 2,9	0,8 mg/8h	3,0 - 3,9	0,9 mg/8h	4,0 - 4,9	1,4 mg/8h	5,0 - 6,9	1,6 mg/8h	7,0 - 7,9	1,8 mg/8h	8,0 - 8,9	2,4 mg/8h	9,0 - 9,9	2,8 mg/8h	10,0 - 11,9	3,0 mg/8h	12,0 - 29,9	5 mg/12h	30,0 - 49,9	15 mg/día	≥50	20 mg/día
Peso (kg)	Pauta																											
2,6 - 2,9	0,8 mg/8h																											
3,0 - 3,9	0,9 mg/8h																											
4,0 - 4,9	1,4 mg/8h																											
5,0 - 6,9	1,6 mg/8h																											
7,0 - 7,9	1,8 mg/8h																											
8,0 - 8,9	2,4 mg/8h																											
9,0 - 9,9	2,8 mg/8h																											
10,0 - 11,9	3,0 mg/8h																											
12,0 - 29,9	5 mg/12h																											
30,0 - 49,9	15 mg/día																											
≥50	20 mg/día																											

CCr: aclaramiento de creatinina por Cockroft; **SAF:** síndrome antifosfolípido

*: ACODs no recomendados en SAF con perfil de alto riesgo trombotico (triple positividad de Acs antifosfolípido o trombosis arterial o trombosis venosa recurrente). Skeith L. Anticoagulating patients with high-risk acquired thrombophilias. Blood. 2018 Nov 22;132(21):2219-2229. doi: 10.1182/blood-2018-05-848697.

** : Existe una presentación de Xarelto[®] 1 mg/ml granulado para suspensión oral, no comercializada en España a fecha de abril/2021.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

Después de la fase inicial, el tratamiento primario (o largo plazo) de la ETEV consiste en mantener la anticoagulación durante un mínimo de 3-6 meses. En esta segunda fase el tratamiento anticoagulante suele ser oral. La duración de la anticoagulación más allá de estos 3-6 meses se determina sopesando el riesgo de recurrencia de ETEV frente al riesgo de hemorragia mayor y constituye lo que se denomina prevención secundaria (o fase extendida).

En los pacientes con ECF severa (≥ 3 ingresos al año) se ha observado que el 37 % de los eventos ETEV recurre a los 5 años³. Incluso en los pacientes con ECF no severa el 18 % de los episodios, provocados o no, recurre a los 5 años. Esta cifra es similar a la que se da en varones sin ECF con ETEV no provocada⁸. Por lo tanto, **la ETEV provocada en un paciente con ECF se asocia a un riesgo mucho mayor de recurrencia que la ETEV provocada en la población general.**

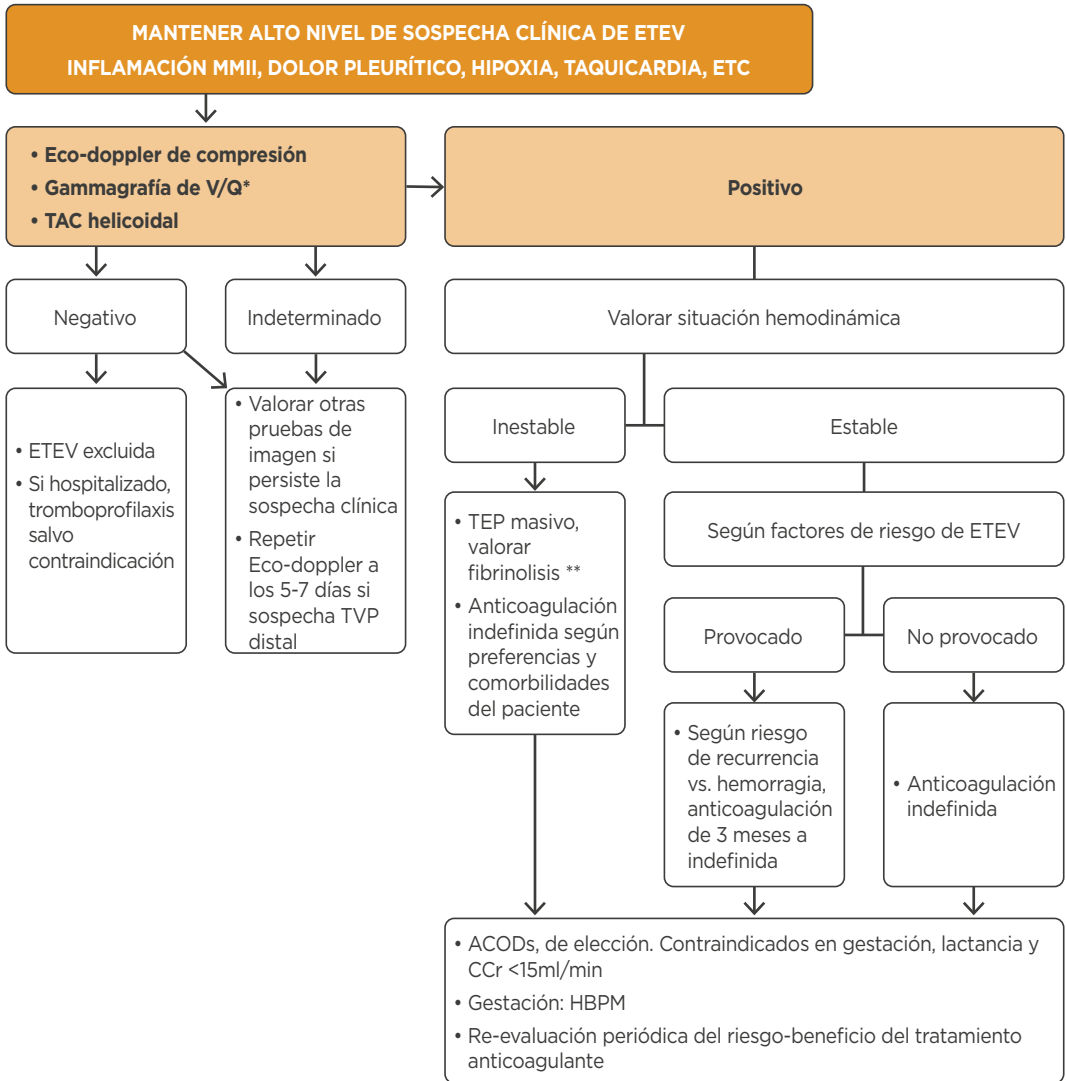
Respecto al riesgo de hemorragia, en la cohorte californiana de pacientes con ECF anticoagulados por un primer episodio de ETEV se observó una incidencia acumulada de hemorragia mayor, del 3,9 % a los 6 meses, y del 5 % al año. La mayoría de los episodios fueron hemorragias gástricas³. Esta **incidencia de sangrado es similar a la que se observa en los pacientes anticoagulados por ETEV asociada a cáncer (4-6 %), y muy superior a la observada en pacientes anticoagulados por ETEV sin ECF y sin cáncer⁸.** Esta situación de alto riesgo de recurrencia de ETEV junto a un riesgo relativamente alto de hemorragia es similar a lo que se observa en los pacientes anticoagulados por ETEV asociada a cáncer. Por eso, **en los pacientes con ECF y ETEV algunos expertos proponen una aproximación similar a la de los pacientes con trombosis asociada a cáncer⁵, que consiste en mantener la anticoagulación de forma indefinida en ausencia de contraindicación, teniendo en cuenta las preferencias del paciente y reevaluando periódicamente el balance riesgo-beneficio.**

Para estratificar el riesgo de los pacientes atenderemos a los factores de riesgo de ETEV clásicos y propios de la ECF expuestos en el apartado de Diagnóstico, y a los factores de riesgo hemorrágico siguientes: antecedentes de sangrado (sobre todo digestivo), insuficiencia renal o hepática, trombopenia, ictus, vasculopatía cerebral, moyamoya, anemia severa y el uso de antiagregantes o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

En el caso de las **trombosis de catéter** se recomienda **anticoagulación un mínimo de tres meses, y si el catéter funciona y se necesita, mantener la anticoagulación hasta su retirada.**

La **Figura 3.7.2.** muestra el algoritmo de manejo de la ETEV en la ECF.

Figura 3.7.2. Manejo de la ETEV en la ECF



ACODs: anticoagulantes orales directos; **CCr:** aclaramiento de creatinina por Cockcroft; **ETEV:** enfermedad tromboembólica venosa; **HBPM:** heparina de bajo peso molecular; **MMII:** miembros inferiores; **TEP:** tromboembolismo pulmonar; **TVP:** trombosis venosa profunda

*: La gammagrafía de ventilación perfusión (V/Q) es capaz de diagnosticar TEP incluso si la radiografía de tórax simple es patológica.

** : Misma seguridad que en población general (ver texto).

Figura adaptada de: Ogunsile FJ, Naik R, Lanzkron S. Overcoming challenges of venous thromboembolism in sickle cell disease treatment. Expert Rev Hematol. 2019; 12(3): 173-82. DOI: 10.1080/17474086.2019.1583554 y Ogunsile FJ, Naik R, Lanzkron S. Overcoming challenges of venous thromboembolism in sickle cell disease treatment. Expert Rev Hematol. 2019; 12(3):173-82. DOI: 10.1080/17474086.2019.1583554.

TRATAMIENTO DE LA ETEV EN GESTANTES

El tratamiento de la ETEV durante la gestación es la anticoagulación con **HBPM terapéutica**. Las gestantes previamente anticoaguladas con **AVK deben cambiar a HBPM antes de la semana sexta de gestación** por el riesgo de embriopatía asociado a AVK. También **los ACODs deben evitarse durante la gestación y la lactancia** por falta de datos acerca de la seguridad para la madre, el feto y el lactante. Las pacientes anticoaguladas con ACOD que planeen gestación, deberían cambiar a HBPM antes de quedarse embarazadas preferiblemente, o de forma inmediata en cuanto se confirme la gestación.

La duración del tratamiento anticoagulante de la ETEV asociada a gestación o puerperio debe ser como mínimo de 3 meses, teniendo en cuenta que debe cubrir todo el tiempo que reste de gestación y prolongarse hasta los 3 meses de posparto. Además, en las gestantes con ECF siempre se debe valorar la conveniencia de la anticoagulación indefinida sobre todo en las pacientes con ETEV recurrente o ECF más severa, atendiendo a las preferencias de la paciente y reevaluando periódicamente el balance riesgo-beneficio.

TRATAMIENTO DE LA ETEV EN NIÑOS

El tratamiento de la ETEV en los niños con ECF sigue las recomendaciones de tratamiento de la ETEV para la población pediátrica general. Estas recomendaciones se obtienen por extrapolación de los resultados de ensayos en adultos y por consenso de expertos.

El tratamiento estándar se inicia con HBPM seguido de AVK. En los neonatos y lactantes, y cuando se prevé una duración inferior a 1 mes de tratamiento, se suele mantener la HBPM sin cambiar a AVK. Debido a las importantes limitaciones de ambos tratamientos (inyecciones subcutáneas de HBPM, necesidad de controles en ambos casos, extracción de muestra para monitorización, interacciones con la dieta y muchos medicamentos en el caso de los AVK) no es de extrañar el tremendo impulso que han cobrado los ensayos con ACOD en población pediátrica en los últimos años. Fruto de este interés, Male y col. publicaron a finales de 2019 un ensayo clínico fase 3 donde demuestran que el tratamiento de la ETEV aguda en niños de un amplio rango de edades y pesos con rivaroxaban, consigue los mismos resultados de eficacia y seguridad que el tratamiento estándar con HBPM sola o HBPM seguida de AVK¹⁵. Como resultado, desde febrero de 2021 ya está **autorizado en España el uso de rivaroxaban para el tratamiento de la ETEV aguda en niños**. La **Tabla 3.7.1** muestra la posología de rivaroxaban en edad pediátrica. También dabigatran muestra similares resultados de eficacia y seguridad que el tratamiento estándar según un ensayo clínico fase 2b/3 recientemente publicado.

Los ACOD no necesitan monitorización de laboratorio, pero sí revisiones regulares para ajustar la dosis a los frecuentes cambios de peso sobre todo en los niños más pequeños. Los ACOD tienen muy pocas interacciones medicamentosas y no interaccionan con la dieta, por lo que suponen una gran mejora en la calidad de vida de los niños con ETEV y sus familias.

La duración del tratamiento anticoagulante de la ETEV en los niños depende de si el evento ha sido provocado por factor de riesgo transitorio, que durará entre 3 y 6 meses, o por factor de riesgo persistente o que no haya sido provocado, que, en general, se prolongará hasta los 12 meses. La anticoagulación extendida más allá del año se reserva para la ETEV recurrente, el síndrome antifosfolípido, otras trombofilias de alto riesgo o un evento con compromiso vital. En las trombosis de catéter se puede suspender la

anticoagulación después de 6 semanas de tratamiento si el catéter se ha retirado y el trombo se ha resuelto. En los neonatos, se suele suspender la anticoagulación en cuanto el trombo desaparece, generalmente antes de 1 mes.

PREVENCIÓN

Aunque los pacientes asintomáticos con trombofilia (incluida la ECF) tienen un riesgo alto de desarrollar ETEV, la incidencia anual de ETEV no compensa el riesgo de hemorragia mayor asociado a la trombopprofilaxis farmacológica continua. Por lo tanto, no se recomienda la trombopprofilaxis farmacológica primaria ambulatoria en los pacientes con ECF asintomáticos. En cambio, **durante los ingresos hospitalarios, tanto por procesos médicos como quirúrgicos, se recomienda que todos los adultos con ECF reciban profilaxis con HBPM salvo contraindicación absoluta**⁴.

A falta de datos propios, la trombopprofilaxis durante la gestación y periodo posparto en las mujeres con ECF también sigue las directrices utilizadas en las gestantes sin ECF. La mayoría de guías internacionales que tratan sobre la trombopprofilaxis durante la gestación coinciden en la recomendación de HBPM profiláctica antenatal desde el primer trimestre y hasta 6 semanas posparto en aquellas gestantes con antecedente de ETEV no provocada o de ETEV secundaria a anticonceptivos orales o a gestación previa. En el caso de las gestantes con ECF parece lógico incluir también el antecedente de ETEV secundaria de cualquier tipo dado el alto riesgo de recurrencia observado en estos casos. Otra situación en la que se recomienda HBPM profiláctica antenatal y hasta 6 semanas posparto con amplio consenso es el antecedente de trombofilia de alto riesgo como la mutación Factor V Leiden homocigota o la trombofilia combinada. Para el resto de trombofilias y otras situaciones de riesgo, no hay consenso respecto a las recomendaciones de trombopprofilaxis gestacional.

La **guía sobre prevención de la ETEV durante la gestación y puerperio** de la *Royal College of Obstetricians and Gynaecologist (RCOG)* en su última edición de 2015¹⁶ incluye la ECF entre los factores de moderado-alto riesgo de ETEV, de tal forma que **recomienda HBPM profiláctica antenatal desde el primer trimestre y hasta 6 semanas posparto a las gestantes con ECF que además tengan alguno de los siguientes factores:** antecedente de ETEV, enfermedad cardíaca, renal, diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, cáncer, artropatía sistémica, enfermedad inflamatoria intestinal, cualquier trombofilia, IMC >30 kg/m², edad >35 años, fumadora de >10 cigarrillos/día, varices tronculares en miembros inferiores, paridad ≥3, embarazo múltiple, hiperémesis, preeclampsia. A las **gestantes con ECF que no asocian ninguno de los factores anteriores**, la guía recomienda **HBPM profiláctica durante 6 semanas posparto**.

Respecto a la profilaxis en edad pediátrica, la prescripción sistemática de HBPM profiláctica a los niños durante los ingresos hospitalarios no es habitual, sino que se reserva para aquellos que acumulan factores de riesgo de ETEV como: cáncer, ingreso prolongado, ingreso en UCI, catéter venoso central, infección, cirugía con inmovilización, cardiopatía y nefropatía crónica.

Por último, una medida esencial en los pacientes con ECF para reducir el número de las tan frecuentes trombosis de catéter es restringir el uso de catéteres centrales, evitando los tunelizados o la canalización de la vena femoral. Son preferibles los de inserción periférica con control ecográfico (PICC).

CONCLUSIONES

- La incidencia acumulada de ETEV y el riesgo de recurrencia de ETEV son mucho mayores en los pacientes con ECF que en la población general.
- En la ECF existe un estado de hipercoagulabilidad basal secundario a la activación endotelial, la estasis venosa y la hiperactividad procoagulante que se originan como consecuencia de la falciformación.
- La ECF es una trombofilia hereditaria de al menos moderado riesgo de ETEV.
- En los pacientes con ECF concurren a menudo factores de riesgo de ETEV tradicionales como hospitalizaciones, infecciones, cirugías y catéteres venosos centrales.
- El diagnóstico de ETEV en la ECF exige un alto índice de sospecha clínica.
- El angio-TAC con contraste y la gammagrafía de V/Q tienen la misma capacidad diagnóstica de TEP en la ECF.
- En los pacientes con ECF anticoagulados por ETEV, los distintos anticoagulantes son igualmente efectivos, pero los ACOD parecen asociarse con menor tasa de sangrado y mejor adherencia al tratamiento.
- El tratamiento de elección de la ETEV no asociada a catéter en los pacientes con ECF es la anticoagulación indefinida, independientemente de si el evento es provocado o no, atendiendo a las preferencias del paciente y realizando evaluaciones periódicas del balance riesgo-beneficio.
- Se recomienda HBPM profiláctica en todos los adultos con ECF hospitalizados que no tengan riesgo hemorrágico.
- Se sugiere que las gestantes con ECF, incluso en el mejor de los supuestos, reciban HBPM profiláctica durante 6 semanas posparto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lizarralde-Iragorri MA, Shet AS. Sickle Cell Disease: A Paradigm for Venous Thrombosis Pathophysiology. *Int J Mol Sc.* 2020; 21(15):5279. DOI: 10.3390/ijms21155279.
2. Naik RP, Streiff MB, Haywood C Jr, *et al.* Venous thromboembolism incidence in the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *J Thromb Haemost.* 2014; 12(12):2010-6. DOI: 10.1111/jth.12744.
3. Brunson A, Lei A, Rosenberg AS, *et al.* Increase incidence of VTE in sickle cell disease patients: risk factor, recurrence and impact on mortality. *Br J Haematol.* 2017; 178(2):319-26. DOI: 10.1111/bjh.14655.
4. Ogunsile FJ, Naik R, Lanzkron S. Overcoming challenges of venous thromboembolism in sickle cell disease treatment. *Expert Rev Hematol.* 2019; 12(3):173-82. DOI: 10.1080/17474086.2019.1583554.
5. Shet AS, and Wun T. How I diagnose and treat venous thromboembolism in sickle cell disease. *Blood.* 2018;132(17):1761-9. DOI: 10.1182/blood-2018-03-822593.

6. Tivnan P, Billett HH, Freeman LM, *et al.* Imaging for Pulmonary Embolism in Sickle Cell Disease: A 17-Year Experience. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2018; 59(8):1255-9. DOI: 10.2967/jnumed.117.205641.
7. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, *et al.* American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv.* 2020; 4(19):4693-738. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001830,
8. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, *et al.* Antithrombotic Therapy for VTE Disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016; 149(2):315-52. DOI: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
9. Patel A, Williams H, Baer MR, *et al.* Use of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Sickle Cell Disease and Venous Thromboembolism Is Associated with a Significant Decrease in Incidence of Bleeding Compared to Vitamin K Antagonists and Low-Molecular-Weight Heparins. *Blood.* 2017; 130(Suppl 1): 978. DOI: 10.1182/blood.V130.Suppl_1.978.978.
10. Adams RJ, Cox M, Ozark SD, *et al.* Coexistent Sickle Cell Disease Has No Impact on the Safety or Outcome of Lytic Therapy in Acute Ischemic Stroke: Findings From Get With The Guidelines-Stroke. *Stroke* 2017; 48(3): 686-91. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.015412.
11. Ficha técnica Pradaxa®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08442005/FT_08442005.html Último acceso: septiembre 2021.
12. Ficha técnica Xarelto®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/08472021/FT_08472021.pdf Último acceso: septiembre 2021.
13. Ficha técnica Eliquis®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/111691009/FT_111691009.html Último acceso: septiembre 2021.
14. Ficha técnica Lixiana®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/115993018/FT_115993018.html Último acceso: septiembre 2021.
15. Male C, Lensing AW, Palumbo JS, *et al.* Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomized, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematology.* 2020; 7(1): e18-e27. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30219-4.
16. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. Green-top Guideline No. 37a April 2015, Royal College of Obstetricians and Gynaecologist.

3.8. COMPLICACIONES GASTROINTESTINALES

Autores: María Pilar Anaya Aznar¹, María Nieves Alonso Escobar², José Manuel Vagace Valero³

1. Facultativo Especialista de Área. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.
2. Jefe de Sección de Hematología. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.
3. Jefe de Servicio de Hematología. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.

INTRODUCCIÓN

Las manifestaciones clínicas de la **enfermedad de células falciformes (ECF)** a nivel gastrointestinal, se pueden deber a uno o varios de los siguientes mecanismos: vasooclusión e isquemia secundaria, hemólisis o secuestro hemático y/o infección favorecida por la asplenia funcional.

El dolor abdominal es la manifestación clínica más frecuente de estos procesos y una de las principales razones de consulta médica en los pacientes con ECF, generalmente la causa es banal y se resuelve sin complicaciones¹. Sin embargo, puede ser la manifestación de una situación grave que requiera tratamiento médico o quirúrgico urgente².

El origen anatómico puede ser muy diverso y puede involucrar a distintos órganos como el tracto gastrointestinal, el hígado, la vesícula biliar, el bazo o el páncreas, pero también puede ser manifestación de un problema urinario, vertebral, ginecológico o pulmonar que hay que considerar siempre en función de la localización y características del dolor¹. A lo largo de este capítulo, revisaremos las principales patologías y sus manifestaciones clínicas, centrándonos en la afectación hepática y esplénica.

En general, en el paciente con ECF y dolor abdominal es muy importante hacer una correcta valoración que incluye³:

- La exploración física con monitorización de constantes.
- Hemograma con reticulocitos.
- Bioquímica (transaminasas, bilirrubina, creatinina, amilasa, lipasa, gasometría, ionograma, proteína C reactiva, etc.).
- Sedimento de orina.
- Cultivos (hemocultivo, urocultivo), si fiebre concomitante.
- Radiografía de tórax si existieran signos o síntomas de enfermedad respiratoria.
- Ecografía abdominal o tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen según proceda.
- Valoración por cirugía.

CRISIS VASOOCLUSIVA ABDOMINAL

Es una causa frecuente de consulta en los pacientes con ECF. **El dolor abdominal suele ser la manifestación de una crisis vasooclusiva (CVO)**, generada por la vasooclusión o infartos en los vasos mesentéricos. Origina un dolor de distribución característica “síndrome de la faja” frecuentemente acompañado de defensa abdominal y leucocitosis, por lo que puede simular una urgencia quirúrgica tal como una apendicitis, pancreatitis o colecistitis. **El tratamiento es conservador** basado en la hidratación, dieta absoluta y en una rápida y adecuada analgesia con una monitorización estrecha del paciente como en otras CVO. Es importante valorar la intensidad y la duración del dolor respecto a las crisis previas y generalmente requiere el uso de opioides parenterales de acción rápida⁴. **El curso habitual es autolimitado** y la progresión a la necrosis y perforación intestinal es muy rara. Se han descrito muy pocos casos, porque el intestino presenta abundante circulación colateral y escasa extracción de oxígeno, de forma que el flujo mesentérico puede reducirse hasta un 75 % durante 12 horas sin que se presente esta complicación.

Infarto intestinal: cuando **el dolor abdominal es muy intenso, se acompaña de íleo paralítico o heces sanguinolentas y persiste más de cuatro días** hay que sospechar esta complicación. En el TAC abdominal se observa un engrosamiento de la pared intestinal en la zona necrosada. Ante la sospecha de infarto, hay que solicitar una colonoscopia en la que suele aparecer una afectación segmentaria de la mucosa. La biopsia confirma el *sickling* de los vasos afectos con edema, hemorragia submucosa y pérdida de la arquitectura de las criptas. En ocasiones el tratamiento conservador con reposo intestinal, exanguinotransfusión (EGT) para optimizar la perfusión intestinal, antibioterapia, hidratación y analgesia puede evitar la cirugía. Sin embargo, ante el empeoramiento del estado general o la sospecha de sepsis o gangrena en la endoscopia, será necesaria la resección quirúrgica del fragmento necrosado⁵.

Recientemente se han descrito en la ECF cambios en la composición de la microbiota intestinal que, sumados a la isquemia intestinal subclínica, contribuyen a la activación y el envejecimiento de los neutrófilos alimentando así un círculo vicioso en las CVO sobre el que se podrían plantear nuevos campos de intervención⁶. Sin embargo, hasta el momento **el abordaje preventivo más eficaz para disminuir la incidencia de dolor vasooclusivo agudo es la hidroxiurea tanto en niños como en adultos**.

MANIFESTACIONES HEPÁTICAS DE LA ECF

El hígado es uno de los órganos diana más afectados en la ECF, a pesar de ello, la historia natural y la patogenia de la enfermedad hepática no están bien caracterizadas, y la base de las recomendaciones del manejo no es sólida².

La “**hepatopatía falciforme**”, es un término general que abarca todas las manifestaciones hepáticas de esta enfermedad atribuibles a la hemólisis, a la vasooclusión intrahepática o a otras complicaciones relacionadas con el tratamiento⁷. Ocurre predominantemente en pacientes con formas graves de ECF (genotipo S/S ó S/ β^0 Talasemia) y en menor grado, en pacientes con heterocigocias combinadas (SC o S/ β^+ Talasemia).

Desde el punto de vista clínico podemos distinguir complicaciones agudas que originan el denominado síndrome del cuadrante superior derecho y la hepatopatía crónica. En ambos casos puede subyacer una patología hepática y/o biliar⁸.

SÍNDROME DEL CUADRANTE SUPERIOR DERECHO

Se define como dolor abdominal localizado en el hipocondrio derecho, asociado a ictericia, náuseas, vómitos, febrícula y hepatomegalia dolorosa. Se acompaña de un grado variable de hiperbilirrubinemia e hipertransaminasemia, con signos de fallo hepático o multiorgánico en los casos más graves.

El diagnóstico diferencial incluye complicaciones de falciformación a nivel hepático como la crisis aguda hepática, el secuestro hepático o la colestasis intrahepática y aquellas derivadas de la hemólisis crónica como la coledocolitiasis y sus complicaciones (cólico biliar, colecistitis o pancreatitis) pero también hay que considerar otras patologías coincidentes menos frecuentes como la hepatitis aguda⁹.

Complicaciones de la falciformación hepática

Todas tienen una base fisiopatológica común, la falciformación intrahepática, que genera vasooclusión y congestión de los sinusoides, y que puede llegar a la isquemia tisular con vacuolización de los hepatocitos, y colestasis intracanalicular en los casos más graves. Según predomine el dolor vasooclusivo, la congestión y secuestro hepático de hematíes o la colestasis intrahepática podemos diferenciar tres síndromes:

- **Crisis aguda hepática**

Se presenta en aproximadamente 10 % de los pacientes con ECF como un síndrome del cuadrante superior derecho en el que **clínicamente predomina el dolor y la hepatomegalia dolorosa a la palpación, lo que la diferencia de la colecistitis aguda**. La hiperbilirrubinemia suele ser menor de 15 mg/dl a expensas de la directa, los niveles plasmáticos de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) rara vez superan las 300 UI/l (aunque ocasionalmente pueden ser de mayores de 1000 UI/l), la función renal está conservada y el tiempo de protrombina (TP) suele ser normal¹⁰. El tratamiento se basa en el manejo de las CVO. **El cuadro suele ser autolimitado con resolución completa en una o dos semanas**.

El consumo de cocaína puede desencadenar una crisis muy grave llegando a originar un infarto hepático⁹.

- **Secuestro hepático**

Se debe al atrapamiento intrahepático de hematíes que origina un síndrome del cuadrante superior derecho en el que **predomina la hepatomegalia brusca, dolorosa y de rápida instauración, acompañada de caída del hematocrito que puede precipitar un shock hipovolémico** en los casos más graves. Se caracteriza analíticamente por la anemia aguda con reticulocitosis y escasa repercusión en las enzimas hepáticas y en la bilirrubina que se eleva solo discretamente.

El tratamiento se centra en restaurar rápidamente la volemia y transfundir hematíes, con el objeto de mantener una Hb en torno a 8 o 9 g/dl. Se trata de evitar el shock hipovolémico pero con cuidado de no precipitar un cuadro de hiperviscosidad secundario a la autotransfusión que se produce coincidiendo con la recuperación del cuadro y la regresión del tamaño del órgano. Se han descrito casos fatales de insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular o incluso síndrome coronario agudo debido al aumento de la hemoglobina (Hb) por esta causa. Si se observa aumento del hematocrito se debe considerar la flebotomía o la EGT⁸. Es importante diferenciar este cuadro de las reacciones transfusionales tardías precipitadas por una transfusión

anterior (síndrome hiperhemolítico) que puede cursar con anemia, dolor e ictericia y en las cuales la transfusión podría empeorar los síntomas.

- **Colestasis intrahepática aguda falciforme**

Es el fenotipo clínico más grave de la hepatopatía crónica falciforme (HCF). Es una entidad poco común, pero muy relevante por su gravedad y su alta mortalidad¹¹.

La presentación clínica es similar a la crisis hepática aguda falciforme: dolor en el cuadrante superior derecho, fiebre, náuseas y vómitos, pero **aquí predomina una marcada ictericia, con signos de insuficiencia hepática y renal** (a causa de una necrosis tubular secundaria a la hiperbilirrubinemia, depleción del volumen intravascular y hemoglobinuria). Puede complicarse con encefalopatía y diátesis hemorrágica.

La bilirrubina sérica suele estar muy elevada, incluso hay casos descritos con más de 270 mg/dl¹⁸, generalmente a expensas de la directa, porque predomina la colestasis intrahepática y el fallo renal¹². Las transaminasas y la fosfatasa alcalina (FA) pueden alcanzar niveles muy altos (mayores de 1000 U/l). También aumenta notablemente la lactato deshidrogenasa (LDH), el amonio, la urea, la creatinina y los tiempos de coagulación (TP y tiempo de tromboplastina parcial activada [TTPA]); puede asociarse hipofibrinogenemia, trombopenia y acidosis láctica secundarias al fallo hepático⁹.

La edad y la hepatopatía de base destacan como factores de mal pronóstico. El tratamiento **constituye una auténtica emergencia médica. Se recomienda el traslado precoz a la unidad de cuidados intensivos (UCI) y la EGT con el objeto de disminuir el porcentaje de hemoglobina S (HbS) a menos del 30 %** así como de normalizar la bilirrubina¹³. Además, hay que tratar la coagulopatía con transfusión de plasma fresco y fibrinógeno. La insuficiencia renal se piensa que es secundaria al fallo hepático y mejora con la mejoría de la función hepática, de forma que pocos casos requieren temporalmente hemodiálisis¹².

Complicaciones de la hemólisis. Litiasis biliar

Debido a las características de los cálculos de bilirrubina, la mayoría de los pacientes con esta complicación permanecen asintomáticos. No obstante, en un 20 % de los casos puede presentarse dolor en el cuadrante superior derecho debido a un cólico biliar o a una coledocolitiasis, e incluso complicarse con una colecistitis aguda o pancreatitis de origen biliar. En todos estos casos se recomienda un manejo conjunto con radiólogos endoscopistas y cirujanos³.

- **Cólico biliar**

Es un cuadro de dolor cólico en epigastrio e hipocondrio derecho precipitado por comidas ricas en grasa que es debido a la contracción de las paredes de la vesícula y que no se acompaña de fiebre o ictericia. Suele resolverse espontáneamente en unas horas.

- **Coledocolitiasis**

Cuando el dolor se acompaña de un aumento rápido de la ictericia hay que sospechar esta complicación. Es una complicación rara que requiere una rápida intervención, habitualmente por vía endoscópica, como veremos más adelante.

- **Colecistitis aguda**

Es debida a la inflamación de la vesícula, se caracteriza por dolor prolongado, náuseas, vómitos e ictericia. En la exploración el signo de Murphy es positivo. Puede complicarse con fiebre, shock séptico o pancreatitis.

Manejo clínico de la litiasis biliar sintomática: para el diagnóstico de estas complicaciones se recomienda realizar una ecografía abdominal que pondrá de manifiesto los cálculos y permite valorar el grosor de la pared de la vesícula. Es la técnica más sensible en la colecistitis aguda litiasica con un valor predictivo positivo del 95 % cuando el engrosamiento de la pared de la vesícula biliar es superior a 3,5 mm y hay cálculos biliares.

Cuando se sospecha patología del colédoco, la colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) es la técnica de imagen de elección; no es invasiva, es precisa y predice la necesidad de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) con respecto a los cálculos del colédoco y la estenosis dominante².

El tratamiento de la colecistitis aguda, y otras complicaciones infecciosas como la colangitis ascendente y el empiema de la vesícula biliar no es diferente del de la población general y consiste en dieta absoluta, hidratación, analgesia y antibióticos de amplio espectro que deben incluir cobertura para especies de Salmonella y organismos anaerobios⁹. Si se asocia obstrucción biliar o pancreatitis hay que colocar sonda nasogástrica, realizar un manejo intensivo con oxigenoterapia y valorar la transfusión simple.

Por lo general la colecistectomía suele postponerse hasta controlar el episodio agudo.

Otras patologías coincidentes

En el paciente con ECF pueden coexistir otras causas de dolor abdominal agudo cuya forma de presentación y tratamiento no difiere de la población general, excepto quizás por una mayor ictericia en aquellas de origen hepático.

- **Pancreatitis**

Con una prevalencia similar a la encontrada en la población general, no es una complicación frecuente en la ECF. Suele presentarse en pacientes con colelitiasis como resultado de la obstrucción del colédoco o del conducto cístico y puede aparecer también en ausencia de colelitiasis atribuible en estos casos a episodios de vasooclusión que originan una lesión isquémica del páncreas. Estos pacientes suelen presentar dolor epigástrico¹⁰. En la ecografía abdominal, TAC o resonancia magnética RM se observará la inflamación pancreática y peripancreática¹.

El tratamiento de la pancreatitis, como ya se mencionó, suele ser conservador, reservándose la EGT para casos de fracaso multiorgánico⁴.

- **Hepatitis aguda**

La hepatitis aguda vírica cursa, como en la población general, con fiebre, cansancio, ictericia y hepatomegalia dolorosa, las transaminasas suelen alcanzar niveles de 500 a 1000 UI/l pero en estos pacientes la hiperbilirrubinemia es mayor, con valores medios de hasta 45 mg/dl. En la hepatitis aguda, a diferencia de las crisis hepáticas, las transaminasas no se normalizan con rapidez. La hepatitis vírica y autoinmune se tratan de acuerdo a las guías clínicas, con antiviricos y corticoides respectivamente como en la población general¹².

• **Otras causas de dolor abdominal**

La incidencia de úlcus gástrico está aumentada en la ECF, no se asocia con un aumento de la secreción ácida y se ha atribuido a una menor resistencia de la mucosa gástrica debida a la isquemia. Existen otras causas más raras de dolor abdominal que han de incluirse en el diagnóstico diferencial del dolor abdominal en estos pacientes (Tabla 3.8.1).

Tabla 3.8.1. Evaluación y manejo clínico del dolor abdominal en el paciente con ECF

Tipo de dolor	Etiopatogenia	Escenario clínico	Datos clínicos/de investigación	Recomendación de manejo
SÍNDROME DEL CUADRANTE ABDOMINAL SUPERIOR DERECHO	Falciformación hepática	Crisis hepática aguda falciforme	CVO. Hepatomegalia dolorosa Bilirrubina <15 mg/dl ALT >300 UI/l	Tratamiento sintomático de la CVO Considerar EGT según evolución
		Secuestro hepático	Hepatomegalia dolorosa Anemia y Reticulocitosis	Restaurar la volemia y transfusión para mantener Hb ~ 8 g/dl
		Colestasis intrahepática de células falciformes	CVO. Hepatomegalia dolorosa Bilirrubina ↑↑↑ ALT ~ 1000 UI/l Insuficiencia hepática, coagulopatía e Insuficiencia renal	Manejo intensivo en UCI, EGT y diálisis si precisa
	Hemólisis Litiasis Biliar	Cólico biliar	Dolor cólico autolimitado	Analgesia
		Coledocolitiasis	Dolor e ictericia de rápida instauración	Analgesia + CPRE
		Colecistitis	Dolor prolongado, náuseas, vómitos, ictericia ± fiebre o shock	Tratamiento antibiótico + sintomático. Considerar colecistectomía de urgencia previa transfusión o EGT
	Otros	Hepatitis S de Budd-Chiari Absceso hepático	Suelen presentarse como en la población general salvo por Ictericia ↑↑	Tratamiento según etiología

3. COMPLICACIONES POR APARATOS Y SISTEMAS

DOLOR EPIGÁSTRICO	Falciformación intestinal	CVO abdominal	CVO. Dolor “en faja” leucocitosis ± fiebre y defensa abdominal	Tratamiento sintomático de la CVO Valoración quirúrgica
	Otros	Pancreatitis. Úlcus gástrico	Suelen presentarse como en la población general	La pancreatitis puede ser una complicación de la litiasis biliar (p. ej. coledocolitiasis)
DOLOR EN FLANCO IZQUIERDO	Vasooclusión esplénica ± infección	Secuestro esplénico	Esplenomegalia dolorosa Anemia y reticulocitosis	Transfusión para mantener Hb ~ 8 g/dl Esplenectomía tras reversión del cuadro
		Infarto esplénico masivo	Dolor en flanco izquierdo, esplenomegalia y fiebre	Conservador (hidratación y analgesia)
		Absceso esplénico	Dolor en flanco izquierdo, esplenomegalia y fiebre	Antibióterapia ± esplenectomía según evolución

ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA

Además del daño que genera la falciformación a nivel hepático o la colelitiasis, tratados anteriormente, existen complicaciones relacionadas con el soporte transfusional, como la sobrecarga férrica (SF) o la hepatitis vírica y otras enfermedades hepáticas coincidentes, que contribuyen en distinto grado a la **hepatopatía crónica falciforme**.

Epidemiología

La incidencia de la hepatopatía crónica falciforme es difícil de definir, puesto que las anomalías en las pruebas de función hepática no reflejan necesariamente una enfermedad hepática intrínseca, sino que pueden ser reflejo de la hemólisis o la isquemia tisular. Además, fármacos como el deferasirox y en menor grado la hidroxíurea pueden alterar estas pruebas de forma reversible cuando se suspende el fármaco.

La prevalencia de cirrosis hepática en estudios de autopsias se encuentra entre 16 y el 29 %. Entre las patologías encontradas en personas con ECF y colestasis crónica, se incluyen: la colangitis esclerosante secundaria y la cirrosis de tipo biliar¹¹.

Alteraciones de laboratorio

La hiperbilirrubinemia (predominantemente no conjugada), es un hallazgo constante en estos pacientes. Los niveles de bilirrubina total son habitualmente menores a 6 mg/dl. Se correlacionan con los niveles de LDH, y están relacionados con el grado de hemólisis y/o eritropoyesis ineficaz más que con trastornos en el transporte o procesamiento de bilirrubina. En pacientes con síndrome de Gilbert coincidente, la hiperbilirrubinemia indirecta y la incidencia de cálculos biliares es mayor.

La concentración sérica de AST también aumenta por el grado de hemólisis, mientras que los niveles séricos de ALT pueden reflejar con mayor precisión la lesión de los hepatocitos. La elevación de la FA sérica es frecuente en pacientes con ECF, particularmente durante las crisis de dolor, a expensas de la fracción de FA ósea. Se han reportado niveles bajos de proteína C y proteína S en pacientes con ECF, sin poder aclarar si es debido a una menor producción hepática o a mayor consumo.

Los pacientes con ECF presentan una excreción aumentada de zinc, a nivel de los túbulos renales. La terapia con deferoxamina también puede aumentar las pérdidas urinarias y fecales de zinc. El zinc es un cofactor de la ornitina transcarbamilasa (enzima del ciclo de la urea). Por tanto, su déficit puede asociarse con la inhibición del ciclo de la urea y la hiperamonemia. La deficiencia de zinc se asocia con otras comorbilidades en la ECF, como un mayor riesgo de dolor vasooclusivo e infecciones y una disminución del crecimiento lineal prepuberal y del aumento de peso. El déficit de zinc puede dar lugar a una mayor absorción de cobre y a niveles elevados de ceruloplasmina. Si se administran suplementos de zinc, en una valoración individualizada, deben monitorizarse los niveles de cobre anualmente al interferir con su absorción⁹.

Pruebas de imagen

Las pruebas de imagen son con frecuencia anormales en los pacientes con ECF y necesarias para una correcta valoración de la hepatopatía crónica¹.

- **Ecografía abdominal:** la primera prueba de imagen a realizar es una ecografía abdominal, que permite evaluar la presencia de cirrosis, ascitis, anatomía de la vena porta, cálculos biliares y dilatación biliar.
- **TAC:** en los pacientes con ECF generalmente se observa una hepatomegalia difusa, reflejo posiblemente de la expansión del sistema reticuloendotelial hepático. La irregularidad del contorno del hígado sugiere la presencia de una enfermedad fibrótica establecida. El bazo suele ser pequeño y atrófico, con calcificaciones, por infartos esplénicos de repetición.
- **La RM:** es el método estándar para evaluar las reservas de hierro hepáticas en la ECF. Suele mostrar una disminución de la intensidad de la señal en hígado y páncreas, debido a los depósitos férricos. La colangiografía resonancia identificará colelitiasis y coledocolitiasis, así como cambios colangiopáticos².
- **La elastografía de transición de vibración controlada (Fibroscan®) (VCTE)** es un método diagnóstico no invasivo que utiliza vibración de baja frecuencia y ultrasonidos para evaluar el grado de fibrosis hepática de manera cuantitativa. La evidencia científica actual sobre la VCTE indica que es una prueba adecuada para el diagnóstico de fibrosis hepática de distintas etiologías especialmente para confirmar la presencia de cirrosis. Esta técnica parece una herramienta útil para diagnosticar la intensidad de la fibrosis hepática en ECF; para evitar la repetición de pacientes⁴. Si bien precisa una mayor validación en este grupo de pacientes¹⁵.

Papel de la biopsia hepática

La biopsia hepática, aunque se considera el *gold-standard* para el diagnóstico de enfermedad hepática, **supone un alto riesgo de complicaciones hemorrágicas (hasta un 36 % con una mortalidad del 28 % en algunas series)**⁸. Por este motivo se considera

contraindicada, especialmente en los síndromes hepáticos agudos. Solo podría plantearse en caso de ser necesaria para decidir el tratamiento más adecuado del paciente, y en ese caso se recomendaría usar la vía transyugular, para minimizar los riesgos de sangrado¹⁴.

A continuación, repasaremos las principales causas de hepatopatía crónica en la ECF.

Litiasis biliar

Es el resultado de la hemólisis continua y la elevación de la bilirrubina, que tiende a saturar la bilis y precipitar en forma de cálculos opacos compuestos por bilirrubinato cálcico que en un 50 % son radioopacos. En pacientes con formas graves de ECF la incidencia está entre el 26 y el 58 % en edades comprendidas entre los 10 y 65 años, siendo menor en los genotipos S/C o S/ β +talasemia (en torno al 17 %)¹².

Como hemos visto anteriormente, la enfermedad sintomática ocurre solo en el 20 % de los pacientes debido al pequeño tamaño de estos cálculos.

Se debe considerar y se recomienda la colecistectomía electiva laparoscópica en pacientes con cálculos biliares sintomáticos, siempre tras la resolución de las complicaciones agudas. Previamente hay que realizar una transfusión simple para asegurar una Hb en torno a 10 g/dl.

En pacientes asintomáticos, la colecistectomía continúa siendo controvertida, es cierto que eliminaría el riesgo de complicaciones de la litiasis y quizás podría plantearse en pacientes con enfermedad de Gilbert por su mayor predisposición a la colelitiasis, pero no hay que olvidar que esta intervención supone un riesgo de complicarse, con un síndrome torácico agudo hasta en un 10 % de los casos².

Hemosiderosis hepática (ver capítulo correspondiente)

Inicialmente la hemosiderosis hepática es asintomática pudiendo progresar hasta una cirrosis hepática con ascitis, hiperesplenismo, encefalopatía, etc. La afectación cardiaca y endocrina debe hacernos sospechar esta etiología. En pacientes con ECF, los niveles de ferritina sérica reflejan débilmente el grado de sobrecarga férrica y su relación con el número de unidades de sangre transfundidas. **Las cifras de ferritina > de 3000 ng/ml se consideran indicativas de SF importante**, pero por debajo de esas cifras el valor predictivo de sobrecarga es mucho menor, puesto que la ferritina se eleva en cualquier hepatopatía y en las crisis dolorosas en relación con la inflamación. Por este motivo se recomienda monitorizar los depósitos de hierro mediante RM hepática. Algunos expertos sugieren realizar una RM anual cuando el contenido de hierro sea mayor de 3 mg/g o los niveles basales de ferritina mayores de 1000 ng/ml en más de dos ocasiones. La SF puede dar lugar a fibrosis hepática y, finalmente, cirrosis hepática. Se recomienda quelación cuando la concentración de hierro en el hígado estimada por RM exceda los 7 mg de Fe/g de tejido hepático, **la mejor profilaxis en pacientes en programa de transfusión crónica es realizar EGT, con lo que puede minimizarse la sobrecarga y evitarse el tratamiento**¹².

Hepatitis viral crónica

Los pacientes con hepatopatía crónica por virus B o C habitualmente son asintomáticos y se descubren a menudo por una elevación persistente de las transaminasas, en raras ocasiones debutan con un cuadro agudo.

La práctica habitual de inmunización para la hepatitis B en nuestro medio y los controles serológicos a los donantes de VHB y VHC, ha llevado a la disminución drástica de nuevos casos. Aún así la prevalencia de hepatitis vírica en estos pacientes es mayor que en la población general, dependiendo de factores como el número de transfusiones, la prevalencia de hepatitis en la población, los protocolos transfusionales y las prácticas de vacunación en los distintos países.

Las nuevas terapias antivirales de acción directa han cambiado el panorama en el tratamiento del virus de la hepatitis C, demostrando un perfil de seguridad muy bueno y excelentes tasas de erradicación viral (>95 %). El tratamiento de la hepatitis B crónica debe realizarse con potentes análogos de nucleótidos, que suprimen de forma muy eficaz la replicación viral^{8,12}.

Estudio y tratamiento de la hepatopatía crónica falciforme (HCF)

En la historia clínica se incidirá en la ingesta de alcohol o fármacos, la evaluación analítica debe incluir serología vírica y autoinmune completa, α -fetoproteína, ceruloplasmina, α -1 antitripsina, ferritina y RM para evaluar SF si procede, además de otras pruebas de imagen mencionadas con anterioridad.

El tratamiento de la hepatopatía dependerá de la enfermedad o enfermedades subyacentes (como antivirales para la hepatitis vírica, quelación para la hemosiderosis, etc.).

Tabla 3.8.2.

Respecto a la profilaxis, aún desconocemos si alguna intervención específica puede modular el riesgo de progresión a una enfermedad hepática terminal. En base a algunos casos publicados, el uso de EGT regular para mantener el porcentaje de HbS en <30 % a 40 % podría considerarse en algunos casos con repetidas crisis hepáticas. También se puede considerar el uso de ácido ursodesoxicólico, útil en hepatopatía colestásica, y por supuesto, el uso de hidroxiurea si el paciente tiene frecuentes CVO, aunque no está claro si estas medidas consiguen revertir la hepatopatía. No se dispone aún de datos sobre la combinación de EGT + hidroxiurea para controlar la progresión del daño hepático⁸.

Tabla 3.8.2. Evaluación y manejo clínico de la hepatopatía crónica en el paciente con ECF

Escenario clínico	Datos clínicos/de investigación	Recomendaciones de manejo
Enfermedad hepática colestásica crónica	<p>¿Historia de crisis agudas?</p> <p>Elevación crónica de bilirrubina</p> <p>Excluir enfermedad hepática coincidente</p>	<p>Evaluación longitudinal</p> <p>Considerar EGT regular</p> <p>Considerar ácido ursodesoxicólico</p>
Enfermedad hepática crónica en etapa terminal	<p>Cirrosis biliar</p> <p>A menudo lesión de tipo colangitis esclerosante.</p> <p>Excluir enfermedad hepática coincidente</p>	<p>Manejo de las complicaciones de la cirrosis</p> <p>Papel del trasplante de hígado no definido. Considerar si:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Paciente joven - El hígado es el órgano diana dañado predominantemente
Sobrecarga férrica	RM para valorar concentración férrica	Quelación cuando la concentración de hierro en el hígado >7 mg Fe/g de peso seco
Hepatitis viral	<p>Hepatitis crónica por virus hepatitis B</p> <p>Hepatitis crónica por virus hepatitis C</p>	<p>Tratamiento según las pautas normales</p> <p>Evitar regímenes con ribavirina para el virus hepatitis C</p>
Enfermedad de cálculos biliares	Diagnóstico por técnicas de imagen estándar	Colecistectomía preferentemente laparoscópica para la litiasis sintomática, controvertida en casos asintomáticos

Modificado de Suddle AR. Management of liver complications in sickle cell disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2019;2019(1):345-50. DOI: 10.1182/hematology.2019000037⁸.

El papel del trasplante hepático en la hepatopatía falciforme

Actualmente, la experiencia es limitada, aunque debe ser considerado como una terapia de rescate viable en pacientes correctamente seleccionados. Los mejores resultados obtenidos en los últimos años pueden ser consecuencia de una mejor selección de pacientes y de la optimización de tratamiento perioperatorio de la ECF. Los 2 fenotipos clínicos más beneficiados del trasplante hepático son la enfermedad hepática crónica en pacientes sin otras complicaciones significativas relacionadas con la ECF a nivel cardiaco, pulmonar, renal o cerebral y la enfermedad hepática grave coincidente en un paciente con ECF.

Respecto al manejo perioperatorio se recomiendan EGT previas a la cirugía y postoperatoriamente a largo plazo, con el objetivo de mantener una HbS entre 20 % y 30 % con un nivel de Hb entre 8 y 10 g/dl. Si aparece hepatopatía falciforme recurrente en el injerto o se sospecha un posible rechazo del mismo, la biopsia hepática sigue siendo la prueba más adecuada, preferiblemente por vía transyugular⁸.

Las complicaciones específicas relacionadas con el trasplante en pacientes con ECF incluyen la trombosis vascular y una mayor incidencia de sepsis y disfunción neurológica. La supervivencia en pacientes con insuficiencia hepática aguda grave es muy escasa debido a una alta incidencia de fracaso del injerto².

Pese a que los pacientes con ECF son de especial riesgo, en las series más recientes, la supervivencia del injerto y de los pacientes trasplantados con ECF no difiere del grupo control con similares características¹⁶.

MANIFESTACIONES ESPLÉNICAS

La disfunción esplénica contribuye en gran medida a la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con ECF. **El bazo es el primer órgano dañado por la enfermedad desde la primera infancia, de forma que su atrofia es habitualmente completa a los 5 años de edad en la mayoría de los pacientes.** El daño originado por la vasooclusión es silente, progresivo y predispone a la sepsis por gérmenes encapsulados. Aunque este riesgo es notablemente reducido con la vacunación y la profilaxis con penicilina en la infancia. Además, junto con la hemólisis y la vasooclusión, la pérdida del poder filtrante del bazo podría contribuir, aunque no se sabe en qué grado, a las complicaciones trombóticas de esta enfermedad. La profilaxis temprana con hidroxíurea, no ha podido demostrar su eficacia para revertir o impedir la disfunción esplénica, que es prácticamente constante en los adultos con ECF¹⁷.

Las principales complicaciones del bazo en la ECF incluyen: el secuestro esplénico (SE), la esplenomegalia y el hiperesplenismo. Todas ellas pueden coexistir con la pérdida de función del bazo, de manera que **no existe una clara relación entre el tamaño del órgano y su función en estos pacientes**¹⁸.

SECUESTRO ESPLÉNICO (SE)

Constituye una de las complicaciones más graves de la ECF, afectando predominantemente a bebés y niños en su primera infancia. De hecho, se considera la segunda causa de muerte después de la infección en la primera década de la vida¹⁹. En la edad adulta, la mayoría de las personas con formas graves de ECF ya han sufrido infarto esplénico, fibrosis, y autosplenectomía, lo que hace que el SE sea un fenómeno extremadamente raro. Sin embargo, se han notificado algunos casos en adultos con HbS/ β^+ Talasemia y HbSC, en los que la esplenomegalia a menudo persiste hasta la edad adulta. En pacientes adultos, el SE se asocia a un mayor riesgo de desenlace fatal porque no suele sospecharse y reconocerse a tiempo²⁰.

El SE se debe al atrapamiento masivo de glóbulos rojos en el bazo acompañado del aumento repentino del tamaño del órgano y caída de la Hb de al menos 2 g/dl, (o 20 % de la Hb basal). Se acompaña generalmente de reticulocitosis, trombopenia y suele asociarse a menudo a un evento infeccioso desencadenante.

Clínicamente se caracteriza por dolor abdominal brusco con náuseas y vómitos, debilidad, palidez, taquicardia, taquipnea y aumento del tamaño del bazo. En los casos más graves hay un shock hipovolémico e incluso hay descritas roturas del órgano.

El tratamiento se considera una emergencia clínica y como tal debe manejarse. Hay que valorar el ingreso en UCI y corregir la volemia de forma precoz utilizando expansores de volumen y transfusión de hematíes con prudencia hasta alcanzar una Hb de 8 o 9 g/dl con el objeto de evitar el síndrome de hiperviscosidad que se producirá en días posteriores con el retorno de los hematíes secuestrados a la circulación. Habrá que realizar una EGT si existen signos de distrés respiratorio, también es conveniente realizar fisioterapia respiratoria para disminuir el riesgo de síndrome torácico agudo y antibioterapia si sospechamos una infección bacteriana.

Las tasas de recurrencias son altas, hasta en el 50 % de los casos, y la tasa de mortalidad llega al 20 %. Por este motivo en los pacientes adultos se recomienda la esplenectomía para prevenir las recurrencias. En los niños es recomendable posponer la intervención al menos hasta los 3 años de edad, manteniendo hasta entonces una observación estrecha. Es conveniente educar a los pacientes en la autopalpación del bazo para reconocer precozmente esta complicación. En pacientes procedentes de países endémicos hay que descartar siempre la malaria.

ESPLENOMEGALIA

Modificadores genéticos de la gravedad de la enfermedad, como la herencia concomitante de α talasemia, haplotipos asociados con niveles altos de hemoglobina fetal (HbF) o genotipos S/ β^+ talasemia o SC, prolongan la función del bazo y se asocian a esplenomegalia que persiste hasta la edad adulta. También en contextos endémicos de malaria los pacientes con ECF tienen una mayor incidencia de esplenomegalia en ocasiones masiva¹⁸.

HIPERESPLENISMO

El hiperesplenismo es la consecuencia del secuestro crónico de sangre a nivel esplénico, se define por la coexistencia de esplenomegalia y cualquier otra citopenia acompañada de una hiperplasia medular compensadora. El hiperesplenismo puede disminuir el rendimiento transfusional y retrasar el crecimiento en la infancia. Habitualmente es indicación de esplenectomía previa inmunización y profilaxis antibiótica. En caso de sospecha de paludismo hay que realizar siempre una PCR y tratar si fuera positiva antes de la intervención^{18,19}.

INFARTO ESPLÉNICO MASIVO

El infarto esplénico masivo, que se define arbitrariamente como un infarto que afecta a más del 50 % del tamaño del bazo, puede aparecer como complicación en pacientes con hemoglobina SE y SC, asociado a una CVO u otro factor precipitante como el estrés o los viajes en avión en cabinas no presurizadas. El paciente presenta dolor en flanco izquierdo, esplenomegalia y fiebre por lo que puede confundirse con un absceso esplénico. Otras complicaciones del infarto incluyen la hemorragia, rotura o la formación de pseudoquistes. En la ecografía abdominal, tanto el infarto como el absceso aparecen como lesiones hipoecoicas, el primero suele tener forma de cuña y el segundo puede presentar aire en su interior, el TAC y la RM ayudan a diferenciar mejor estas complicaciones¹.

El tratamiento es en principio conservador (hidratación y tratamiento del dolor) además de antibioterapia en todos los casos, reservándose la cirugía para cuando se sospeche un absceso o persistan los síntomas¹⁹.

CONCLUSIONES

- El dolor abdominal es el síntoma más común a nivel gastrointestinal de la ECF, suele deberse a una vasooclusión intestinal y a veces es difícil diferenciarlo de una urgencia quirúrgica. Su abordaje debe ser individualizado y manejado de forma multidisciplinar.
- El síndrome del cuadrante abdominal superior derecho es un dolor localizado en el hipocondrio derecho, asociado a ictericia, náuseas, vómitos febrícula y hepatomegalia dolorosa. Se acompaña de un grado variable de hiperbilirrubinemia e hipertransaminasemia, con signos de fallo hepático o multiorgánico en los casos más graves. Su patogenia deriva de la vasooclusión, secuestro o colestasis intrahepática y/o de la coelitis secundaria a la hemólisis, que puede manifestarse como un cólico biliar, una coledocolitiasis o una colecistitis aguda. Se revisan en este capítulo los criterios para diferenciar estas entidades y los principios del tratamiento de las mismas.
- Además del daño que genera la falciformación y la colestasis a nivel hepático, existen complicaciones relacionadas con el soporte transfusional como la SF o la hepatitis vírica que contribuyen en distinto grado a la hepatopatía crónica y a la cirrosis. Entre un 15 % y un 30 % de los pacientes con ECF presentan una cirrosis en los estudios de autopsias. Aún desconocemos si la hidroxiurea o la EGT pueden prevenir la hepatopatía falciforme, y tampoco se conoce bien el papel del trasplante hepático en estos pacientes.
- En la ECF el bazo se atrofia en los primeros años de vida y la hipofunción, paradójicamente, puede coexistir con un aumento del tamaño y con algunas complicaciones como el secuestro esplénico. En el adulto con ECF estas complicaciones son mucho más raras. No obstante, puede aparecer esplenomegalia, hiperesplenismo, secuestro o infarto del órgano en algunos heterocigotos S/β⁺talasemia o SC o incluso en pacientes homocigotos S/S cuando coexiste una α talasemia o altos niveles de HbF.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gardner K, Suddle A, Kane P, *et al.* How we treat sickle hepatopathy and liver transplantation in adults. *Blood*. 2014;123(15):2302-7. DOI: 10.1182/blood-2013-12-542076.
2. Kingner NP, Moreno CC, Miller FH, *et al.* Abdominal Manifestations of Sickle Cell Disease. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2021;50(2):241-51. DOI: 10.1067/j.cpradiol.2020.05.012.
3. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP) Enfermedad de células falciformes. Guía de práctica clínica SEHOP 2019. ISBN: 978-84-944935-5-3. Disponible en: <http://www.sehop.org/wp-content/uploads/2019/03/Gu%C3%ADa-SEHOP-Falciforme-2019.pdf>.
4. Simon E, Long B, Koyfman A. Emergency Medicine Management of Sickle Cell Disease Complications: An Evidence-Based Update. *J Emerg Med*. 2016;51(4):370-81. DOI: 10.1016/j.jemermed.2016.05.042.

5. Stewart CL, Menard GE. Sickle cell-induced ischemic colitis. *J Natl Med Assoc.* 2009;101(7):726-8.
6. Dutta D, Aujla A, Knoll BM, *et al.* Intestinal pathophysiological and microbial changes in sickle cell disease: Potential targets for therapeutic intervention. *Br J Haematol.* 2020;188(4):488-93. DOI: 10.1111/bjh.16273.
7. Berry PA, Cross TJ, Thein SL, *et al.* Hepatic dysfunction in sickle cell disease: a new system of classification based on global assessment. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(12):1469-76. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.08.009.
8. Suddle AR. Management of liver complications in sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2019;2019(1):345-50. DOI: 10.1182/hematology.2019000037.
9. Banerjee S, DeBaun MR. Hepatic manifestations of sickle cell disease. En: *UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA (último acceso: marzo del 2021).*
10. Issa H, Al-Salem AH. Hepatobiliary Manifestations of Sickle Cell Anemia. *Gastroenterology Res.* 2010;3(1):1-8. DOI: 10.4021/gr2010.01.1332.
11. Im DD, Essien U, DePasse JW, *et al.* Acute on chronic liver failure in a patient with sickle cell anaemia (HbSS). *BMJ Case Rep.* 2015;2015:bcr2015210166. DOI: 10.1136/bcr-2015-210166
12. Shah R, Taborda C, Chawla S. Acute and chronic hepatobiliary manifestations of sickle cell disease: A review. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2017;8(3):108-16. DOI: 10.4291/wjgp.v8.i3.108.
13. Marti-Carvajal AJ, Marti-Amarista CE. Interventions for treating intrahepatic cholestasis in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;6(6):CD010985. DOI: 10.1002/14651858.CD010985.pub4.
14. Ben Yakov G, Sharma D, Alao H, *et al.* Vibration Controlled Transient Elastography (Fibroscan®) in sickle cell liver disease - could we strike while the liver is hard? *Br J Haematol.* 2019;187(1):117-23. DOI: 10.1111/bjh.16047.
15. Drasar E, Fitzpatrick E, Gardner K, *et al.* Interim assessment of liver damage in patients with sickle cell disease using new non-invasive techniques. *Br J Haematol* 2017;176(4):643-50. DOI: 10.1111/bjh.14462.
16. Hogen R, Kim M, Lee Y, *et al.* Liver Transplantation in Patients with Sickle Cell Disease in the United States. *J Surg Res.* 2020;255:23-32. DOI: 10.1016/j.jss.2020.05.015.
17. Brousse V, Buffet P, Rees D. The spleen and sickle cell disease: the sick(led) spleen. *Br J Haematol.* 2014;166(2):165-76. v.
18. El Hoss S, Brousse V. Considering the spleen in sickle cell disease. *Expert Rev Hematol.* 2019;12(7):563-73. DOI: 10.1080/17474086.2019.1627192.
19. Al-Salem AH. Splenic complications of sickle cell anemia and the role of splenectomy. *ISRN Hematol.* 2011;2011:864257. DOI: 10.5402/2011/864257.
20. Esterson YB, Sheth S, Kawamoto S. Splenic sequestration in the adult: cross sectional imaging appearance of an uncommon diagnosis. *Clin Imaging.* 2021;69:369-73. DOI: 10.1016/j.clinimag.2020.10.016.

3.9. COMPLICACIONES RENALES Y UROLÓGICAS

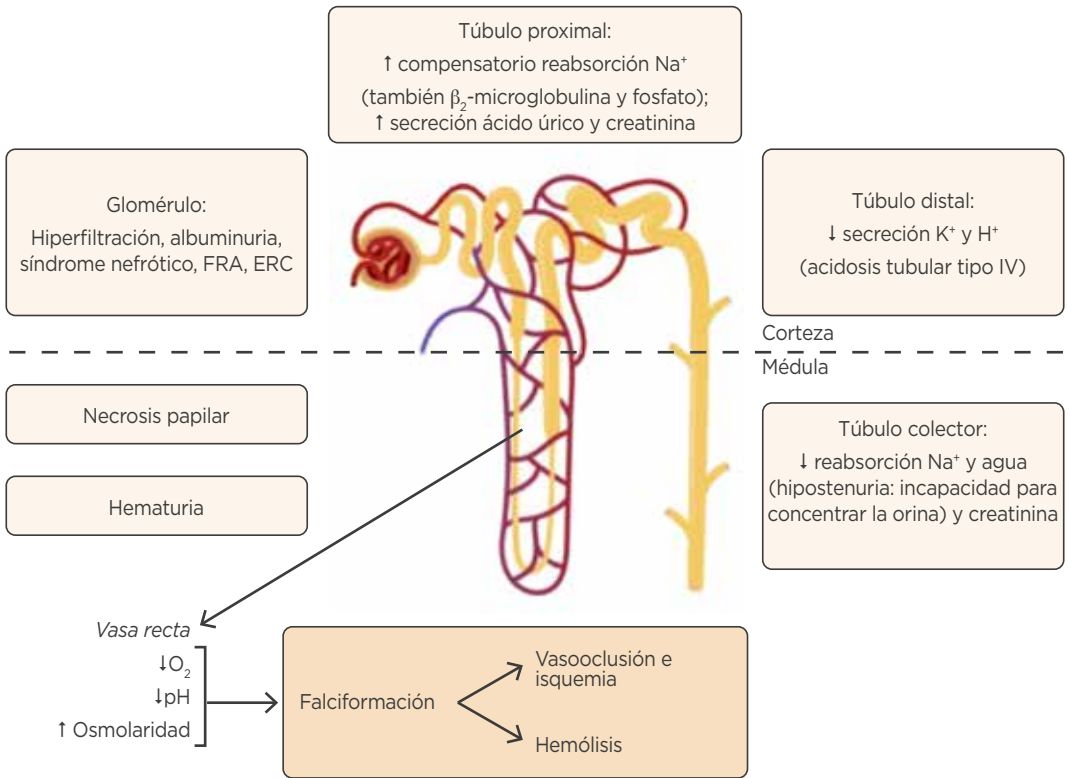
Autor: Salvador Payán-Pernía^{1,2}

1. Unidad de Eritropatología, Unidad de Gestión Clínica de Hematología, Hospital Universitario Virgen del Rocío.
 2. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS/CSIC).

NEFROPATÍA FALCIFORME

La nefropatía falciforme se refiere al conjunto de manifestaciones de la enfermedad de células falciformes (ECF) en el riñón, que se representan en la **Figura 3.8.1**. Es una de las complicaciones más frecuentes y relacionadas con la mortalidad en adultos, y a menudo está presente desde la infancia¹.

Figura 3.9.1. Manifestaciones renales de la enfermedad falciforme



ERC: enfermedad renal crónica; **FRA:** fracaso renal agudo.

HIPOSTENURIA

Se define como la incapacidad para concentrar la orina más de 450 mOsm/kg en condiciones de privación hídrica, y es un hallazgo universal en la ECF. Aparece en la infancia temprana y es irreversible hacia los 15 años de edad en individuos con genotipo SS o S β^0 -talasemia.

El ambiente de la médula renal, crítico para la reabsorción de agua y solutos, es ideal también para la falciformación (**Figura 3.9.1.**). Su presión parcial de oxígeno de 35-40 mmHg está por debajo del umbral de falciformación (45 mmHg); su elevada osmolaridad deshidrata los hematíes y concentra la hemoglobina S (HbS); y su pH ácido disminuye la afinidad de la hemoglobina (Hb) por el oxígeno (efecto Bohr). Por ello, la falciformación se produce inicialmente en los *vasa recta* medulares, cuya obliteración hace que el sodio reabsorbido del tubo colector no pueda ser lavado por la circulación, impidiendo la reabsorción de agua libre y conduciendo a la congestión medular. Con el tiempo, ciclos repetidos de isquemia e infarto dan lugar a la destrucción de los *vasa recta*, formación de colaterales, y pérdida de las asas de Henle más largas que descienden en la médula interna y en la papila y que derivan de las nefronas yuxtamedulares. Sin embargo, la capacidad de dilución urinaria se mantiene intacta, ya que depende esencialmente de las nefronas corticales, que tienen asas de Henle más cortas que no llegan más allá de la médula externa y que están irrigadas por los capilares peritubulares.

La hipostenuria a menudo se manifiesta en forma de enuresis nocturna, poliuria, y **aumento del riesgo de deshidratación en caso de ingesta hídrica insuficiente o incremento de las pérdidas extrarrenales**, favoreciendo la aparición de crisis vasooclusivas (CVO). Por ello, se recomienda una ingesta líquida de 3-4 litros/día en los pacientes con ECF.

El grado de hipostenuria es proporcional a la concentración de HbS y, en niños pequeños, el tratamiento con hidroxiurea se asoció a los 24 meses a una mayor capacidad de concentración urinaria frente al tratamiento con placebo².

ACIDOSIS TUBULAR

Puede existir un defecto en la secreción distal de hidrogeniones y potasio, dando lugar a una acidosis tubular renal tipo IV (acidosis tubular renal distal con hiperpotasemia) incompleta, que acompaña a la hipostenuria. Aunque se desconoce el mecanismo etiopatogénico exacto, puede deberse a una reducción en el gradiente electroquímico en los túbulos colectores, debido a la alteración del flujo sanguíneo medular y la hipoxia secundaria. Como el daño principal ocurre en el segmento más profundo del asa de Henle, es muy raro que exista un defecto grave de la acidificación urinaria y por ello la acidosis es incompleta. La hiperpotasemia es rara y leve, a no ser que concurren otras circunstancias que afecten a los mecanismos compensatorios renales, como la administración de fármacos bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [IECA] o antagonistas de la angiotensina II [ARA-II]), diuréticos ahorradores de potasio, o beta-bloqueantes, aporte excesivo de potasio, rabdomiólisis o insuficiencia renal.

HEMATURIA Y NECROSIS PAPILAR RENAL

La hematuria es común en pacientes con ECF, y puede presentarse a cualquier edad. Puede ser microscópica o, más a menudo, macroscópica y autolimitada. Se debe a eventos vasooclusivos y microinfartos afectando a las papilas renales. Frecuentemente es unilateral y procede del riñón izquierdo, presumiblemente por motivos anatómicos: la vena renal izquierda es más larga y queda comprimida entre la aorta y la arteria mesentérica superior (fenómeno del cascanueces), de manera que está sometida a una mayor presión venosa que aumenta la hipoxia relativa en la médula renal, lo que favorece la falciformación.

Ocasionalmente, estos infartos pueden ser extensos, causando necrosis papilar renal (NPR), cuya incidencia se estima en el 30-40 % de los pacientes homocigotos (HbSS). Su presentación clínica varía desde hematuria macroscópica asintomática (no siempre presente) hasta un cuadro agudo acompañado de dolor, fiebre e incluso fracaso renal agudo obstructivo con hidronefrosis.

La NPR puede diagnosticarse mediante ecografía renal; aunque la urografía por tomografía computarizada (TAC) es más sensible, se deben utilizar medidas profilácticas frente a la nefrotoxicidad por contrastes yodados, fundamentalmente expansión de volumen.

En casos de hematuria macroscópica puede ser aconsejable mantener una diuresis forzada a 4 l/1,73 m² mediante hidratación, preferiblemente con sueros hipotónicos, y el uso de diuréticos tiazídicos o del asa. Esta medida disminuirá la osmolaridad medular y podría aminorar la falciformación en los *vasa recta*, así como ayudar a eliminar los coágulos de la vía urinaria. Se debe evitar la expansión de volumen con suero fisiológico, ya que sería inefectiva para disminuir la osmolaridad plasmática. La alcalinización de la orina podría resultar potencialmente útil para aumentar la afinidad de la Hb por el O₂ y reducir la falciformación, además de disminuir la toxicidad tubular de la hemoglobinuria. El reposo en cama también puede ser apropiado para evitar el desprendimiento de los microtrombos.

Como en otras complicaciones graves o que no responden a otros tratamientos, puede utilizarse la transfusión de hematíes, simple o en forma de recambio eritrocitario, para disminuir la proporción de HbS. La transfusión simple también puede estar indicada si la hemorragia ha sido importante.

La desmopresina ha sido utilizada con éxito en algunos pacientes con hematuria grave o refractaria; podría actuar por medio de la inducción de hipoosmolaridad, aumentando así la hidratación de los hematíes y disminuyendo la concentración de HbS y su falciformación, o bien promoviendo la coagulación por medio del aumento de los niveles de factor VIII de la coagulación y factor von Willebrand hasta niveles suprafisiológicos. En esta línea, cuando otras medidas han fracasado, también se ha descrito el uso de agentes antifibrinolíticos, como el ácido tranexámico o el ácido ε-aminocaproico, a una dosis baja y con precaución por el riesgo de trombosis.

En casos aislados podría requerirse la localización arteriográfica y embolización selectiva del segmento renal afectado. No es recomendable la nefrectomía unilateral, por el riesgo de recurrencia en el otro riñón.

En casos de hematuria persistente puede ser necesaria la reposición de hierro.

CARCINOMA MEDULAR RENAL

Es una entidad rara, de muy mal pronóstico, y descrita casi exclusivamente en personas con rasgo falciforme, aunque también puede ocurrir en individuos con ECF. Suele presentarse en la edad adulta temprana, en forma de hematuria macroscópica, dolor en flanco y pérdida de peso. En la ecografía puede observarse como un quiste, y este hallazgo debe valorarse mediante TAC con contraste o resonancia magnética.

HIPERFILTRACIÓN

La hiperfiltración o aumento del filtrado glomerular (>130 ml/min/1,73 m² en mujeres y >140 ml/min/1,73 m² en hombres) típicamente precede a la albuminuria, y puede estar presente desde la infancia temprana. En un estudio en pacientes adultos homocigotos, aproximadamente la mitad de los sujetos menores de 40 años presentaba hiperfiltración, en la mitad de los cuales se asociaba con albuminuria.

El flujo plasmático renal está aumentado, incluso más que el filtrado glomerular (FG), por lo que la fracción de filtración está disminuida en los pacientes con ECF respecto a sujetos sanos. Este hecho podría reflejar la pérdida selectiva de nefronas yuxtamedulares, que presentan una fracción de filtración más elevada que las nefronas corticales. La hiperperfusion renal no se explica por el aumento en el flujo cardiaco debido a la anemia, ya que no se revierte mediante transfusiones repetidas de hematíes, y otras condiciones que asocian anemia crónica no producen habitualmente hiperperfusion renal. Probablemente se relaciona con la liberación en la médula renal, como resultado de la isquemia, de sustancias vasodilatadoras, como las prostaglandinas, que reducen la resistencia vascular renal y aumentan el flujo renal. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas con indometacina se ha asociado a una reducción en el FG. De este modo, el riñón ejemplifica, en un único órgano, la “paradoja de la perfusión” que se da en la ECF: la hipoperfusión es endémica en los lechos microvasculares debido a la vasooclusión por la HbS, mientras que la hiperperfusion caracteriza la circulación sistémica y algunos circuitos regionales. No se conoce el papel del óxido nítrico (NO) en este proceso, pero dado que la Hb libre resultado de la hemólisis se une a él y lo secuestra, la ECF se caracteriza por un defecto o resistencia al NO.

En la ECF, se ha observado un aumento de la expresión de la hemo oxigenasa-1 (HO-1) en el riñón y en otros tejidos, como respuesta al estrés oxidativo, la inflamación y a su sustrato, el grupo hemo, presente en la hemoglobina (hemólisis). El monóxido de carbono (CO) es el producto de la HO-1 y tiene propiedades vasodilatadoras.

Sin embargo, la hiperfiltración en la ECF no solo se asocia con cambios hemodinámicos, sino que el coeficiente de filtración glomerular (K_f) también está aumentado. El K_f es el producto de la superficie total de filtrado y la permeabilidad hidráulica de la pared capilar glomerular. Su aumento podría reflejar al menos un aumento en la superficie de filtración debido a la hipertrofia glomerular, que es un rasgo de la ECF y que en modelos de la enfermedad acompaña al aumento del flujo plasmático glomerular y de la presión intraglomerular.

FUNCIÓN TUBULAR PROXIMAL AUMENTADA

El aumento del FG se relaciona con un aumento adaptativo en la reabsorción de sodio. Se produce también un aumento de la reabsorción de β_2 -microglobulina y fosfato (puede

existir hiperfosfatemia, sobre todo si se produce una sobrecarga de fosfato como en la hemólisis), un aumento de la secreción de ácido úrico y creatinina, y un aumento del transporte máximo de ácido para-amino hipúrico.

PROTEINURIA

Los cambios hemodinámicos previamente descritos pueden dañar el endotelio glomerular y los podocitos, causando así proteinuria, que produce subsecuentemente daño en el compartimento tubulointersticial. El daño en los podocitos da lugar a adhesiones focales al epitelio parietal. Estas adhesiones causan glomeruloesclerosis focal y segmentaria, que es la glomerulopatía más frecuente en la ECF, referida en un 39 % de las biopsias renales realizadas a pacientes con ECF y proteinuria y/o insuficiencia renal. Otros patrones histológicos como la glomerulonefritis membranoproliferativa y la microangiopatía trombótica son menos frecuentes. La hipertrofia de los glomérulos y los depósitos de hemosiderina en las células tubulares son hallazgos casi universales.

La albuminuria está presente hasta en el 27 % de pacientes en las tres primeras décadas, y hasta en el 68 % de pacientes mayores. Sin embargo, la presencia de proteinuria en rango nefrótico es rara y se presentó solo en el 4 % de pacientes con ECF. La albuminuria >500 mg/g de creatinina se asoció con progresión a ERC en un estudio llevado a cabo durante 5 años en 98 pacientes³.

Se recomienda tratamiento con IECA o ARA-II en niños y adultos con ECF y ratio proteína/creatinina en orina >100 mg/mmol (884 mg/g). En un ensayo clínico aleatorizado con 22 pacientes y 7 estudios observacionales con 114 pacientes en total, se observó una reducción en la albuminuria en el 72,8 % de los sujetos tratados; la mayoría de los sujetos presentaba albuminuria grave⁴. Sin embargo, no está claro el efecto de estos fármacos en la prevención de enfermedad renal crónica (ERC). La dosis debe ajustarse si el FG es <45 ml/min/1,73 m²; dado que los pacientes con ECF tienen un riesgo aumentado de desarrollar hiperkaliemia, se debe controlar el FG y el potasio sérico a la semana de tratamiento y antes de aumentar la dosis; y se deben suspender durante procesos agudos o antes de intervenciones quirúrgicas, administración de radiocontrastes o preparaciones para endoscopias⁴. Como muchos pacientes tienen una presión arterial baja o normal, pueden producir hipotensión postural, por lo que puede resultar beneficioso su toma a la hora de dormir.

REDUCCIÓN DE LA TENSIÓN ARTERIAL

En 2014, un metaanálisis concluyó que los individuos con genotipo S/S tienen una tensión arterial diastólica, sistólica y media significativamente más baja que controles sanos de la misma edad y sexo: -8,37 mmHg, -2,32 mmHg y -8,41 mmHg, respectivamente⁴. Este hecho podría estar relacionado con el defecto de concentración urinaria, y en pacientes con anemia falciforme la albuminuria ≥300 mg/g creatinina y la insuficiencia renal parecen asociarse a resistencia a desarrollar hipertensión arterial (HTA). Un estudio (n = 163) sugiere que una tensión arterial sistólica entre 120 y 139 mmHg o una diastólica entre 70 y 89 mmHg define una categoría de HTA relativa en ECF, que se asocia con un riesgo aumentado de hipertensión pulmonar (HP) y disfunción renal. En base a los beneficios en la población general, se recomienda mantener la tensión arterial (TA) ≤130/80 mmHg².

FRACASO RENAL AGUDO

Ocurre en el 4-10 % de pacientes con ECF ingresados, siendo más frecuente en pacientes con síndrome torácico agudo (13,6 % si es grave, y en asociación con HP, lo que sugiere un papel de la congestión venosa) que en pacientes con crisis dolorosas óseas (2,3 %). Durante las crisis de dolor vasooclusivo se ha observado una reducción reversible del 15 % en el aclaramiento de creatinina. La depleción de volumen, la rabdomiólisis, las infecciones, o el uso de analgésicos no esteroideos, predisponen al fracaso renal agudo. El deferasirox puede producir un aumento reversible en la creatinina sérica dosis-dependiente, por lo que ante pequeños aumentos de creatinina debe valorarse disminuir la dosis.

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC)

En un estudio llevado a cabo en 410 pacientes de entre 2 y 21 años con ECF, el 26,5 % presentaba ERC (estadio 1: 14,5 %, y estadio 2: 11,6 %). En otro estudio, el 10,5 % de las muertes en pacientes adultos con ECF se debió a ERC. En pacientes homocigotos mayores de 60 años, fue el principal factor contribuyente a la mortalidad, en el 43 % de los casos⁵.

La hidroxiurea se metaboliza en el riñón, por lo que la dosis debe ajustarse a la función renal. También se elimina mediante hemodiálisis, por lo que debe tomarse tras dicho procedimiento.

Se alude a continuación a **tres opciones terapéuticas** en contexto de ERC:

Análogos de la eritropoyetina

Aunque con escasa evidencia, se recomienda su uso en asociación con hidroxiurea en pacientes en los que empeora la anemia conforme cae el FG⁴. A menudo se requieren dosis superiores a las generalmente utilizadas. La cifra de Hb no debe exceder los 10 g/dl debido al riesgo de promover CVO y otros fenómenos trombóticos por hiperviscosidad, aunque raramente se consigue y la mayoría de pacientes requiere de transfusiones periódicas cuando progresan a enfermedad renal terminal.

Diálisis

Un estudio que incluyó 397 pacientes con nefropatía falciforme en diálisis reveló que la edad media de inicio era mucho menor en los pacientes con ECF (40 frente a 60 años), y que la ECF era un factor de riesgo independiente de muerte, mayor que la diabetes, pero que dejaba de serlo tras el trasplante renal⁶.

La hemodiálisis presenta la ventaja de ofrecer una vía para las transfusiones en los pacientes que las requieren, aspecto a considerar a la hora de elegir la técnica de diálisis, puesto que los pacientes con ECF tienen a menudo malos accesos periféricos. Tanto la ECF como la hemodiálisis son factores de riesgo para la HP, por lo que se recomienda una valoración previa. En muchos casos, la diálisis peritoneal es la técnica de elección porque permite una mejor tolerancia de la ultrafiltración.

Trasplante renal

La supervivencia media a los 6 años postrasplante es del 70 %, y debe considerarse en todos los pacientes con enfermedad renal terminal. El tratamiento mediante recambios eritrocitarios regulares debería considerarse una vez que el paciente ha sido incluido en lista de espera (o bien unos meses antes del trasplante de donante vivo) y continuarse

durante la vida del injerto. La complicación grave más frecuente del trasplante es la sepsis, cuyo riesgo está aumentado por la hipoasplenia o asplenia funcional, y algunos autores postulan evitar el uso de globulina antitimocito para el tratamiento del rechazo del injerto.

CONSIDERACIONES DIAGNÓSTICAS

No existe consenso acerca de las determinaciones que deben solicitarse para el cribado de nefropatía falciforme y su periodicidad, pero **se recomienda evaluar la función renal al menos anualmente desde los 10 años de edad**⁴, aunque podría resultar útil hacerlo más tempranamente⁴. En cuanto a las determinaciones, sería recomendable examinar la orina de la primera micción de la mañana mediante tira urinaria y determinar, tanto en sangre como en orina, sodio, potasio, creatinina, osmolalidad, albúmina y proteínas totales, incluyendo el cálculo de los índices urinarios proteína/creatinina y albúmina/creatinina, así como cistatina C y bicarbonato en sangre (venosa). La albuminuria debe confirmarse en la orina de primera hora o bien en dos muestras consecutivas a cualquier hora⁴.

El FG estimado a partir de la creatinina mediante la ecuación CKD-EPI en adultos o mediante la fórmula de Schwartz en niños puede estar sobreestimado debido a la hiperfiltración y el aumento de la secreción de creatinina en el túbulo proximal. Por ello, deben considerarse más bien los cambios en la creatinina sérica o en el FG estimado que sus valores absolutos. La cistatina C sérica, que es filtrada libremente en el glomérulo y no es secretada por los túbulos renales, ha demostrado ser un marcador de la función renal más preciso que la creatinina y podría detectar un defecto en el FG más precozmente, pero su uso rutinario no ha sido validado. Además, las personas con ECF tienden a tener menor masa magra, y la cistatina C parece no asociarse, o al menos mucho menos que la creatinina, a la masa muscular.

La utilidad de la β_2 -microglobulina como marcador de disfunción tubular proximal no ha sido pertinentemente estudiada y en un estudio longitudinal retrospectivo sus niveles no difirieron significativamente en 120 niños con y sin albuminuria.

Un abordaje planteado consiste en derivar a nefrología a los pacientes que presenten una ratio proteína-creatinina >50 mg/mmol (442 mg/g), hematuria microscópica persistente, una caída anual >10 % en el FG estimado, o un FG estimado <60 ml/min/1,73 m².

Otras causas de proteinuria o hematuria deben ser valoradas. La utilidad de la biopsia renal no ha sido evaluada, y la decisión debe ser individualizada, aunque debería realizarse en los casos de síndrome nefrótico.

MODIFICADORES GENÉTICOS

La nefropatía falciforme es más grave en las formas que asocian una mayor cantidad de HbS y hemólisis (HbSS y Hb S/ β^0 -talasemia), y es más leve en las formas heterocigotas combinadas HbSC y Hb S/ β^+ -talasemia). La coexistencia de rasgo α -talasémico disminuye la prevalencia de albuminuria en la anemia falciforme.

Determinados polimorfismos en *MYH9*, *APOL1*, *BMPR1B* o *HMOX1* (el gen de la hemo oxigenasa-1) se han asociado a un mayor riesgo de albuminuria, disminución del FG o progresión a ERC⁷.

PRIAPISMO

DEFINICIÓN Y TIPOS

Se define como una erección peneana persistente, no relacionada con el estímulo sexual¹. Se habla de priapismo recurrente o transitorio (en inglés, “*stuttering priapism*” – “*stutter*” significa tartamudear-) en alusión a episodios autolimitados, de menor duración, con periodos intermedios de detumescencia o recurrentes; pueden preceder a episodios mayores (≥ 4 horas)^{7,8}.

FISIOPATOLOGÍA

En la ECF el priapismo es típicamente de origen isquémico, de bajo flujo o venooclusivo; es decir, se produce una ausencia o reducción del flujo en las arterias peneanas debido a un defecto en el drenaje de los senos venosos del cuerpo cavernoso y un aumento de la presión en ellos, que resulta en una erección dolorosa y prolongada. El dolor percibido es consecuencia tanto de la isquemia tisular como del aumento de la presión. Se trata de un síndrome compartimental del pene, cuya secuela natural es la fibrosis y la disfunción eréctil⁴.

La patogénesis del priapismo en la ECF es poco conocida. Más allá de la vasooclusión que se produce por los propios hematíes falciformes, a otros mecanismos moleculares se atribuye hoy día el papel más importante. El NO es el principal mediador de la erección, proceso durante el cual media la producción de guanosina monofosfato cíclico (cGMP), que conduce a la relajación del músculo liso. La respuesta eréctil finaliza cuando la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5) hidroliza e inactiva el cGMP. En un estado de depleción crónica de NO, como el que la ECF representa (la Hb libre producto de la hemólisis consume NO), los niveles de PDE-5 también están reducidos y la respuesta de terminación a la erección, alterada⁹.

EPIDEMIOLOGÍA

El priapismo en ECF tiene una incidencia reportada de entre el 35 % y el 90 %, y se presenta sobre todo como transitorio (en una serie, el 72 % del total de sujetos con priapismo). En la mayoría de los pacientes, el primer episodio se produce antes de la edad de 20 años, generalmente en la pubertad (12-15 años), aunque puede presentarse también en la infancia^{8,10}. Puede afectar a cualquier genotipo (se ha descrito también en rasgo falciforme), aunque la vasta mayoría son individuos con ECF S/S. Ocurre con mayor frecuencia al despertar; la actividad sexual, la fiebre o la deshidratación pueden ser factores desencadenantes¹, y parece más frecuente especialmente en individuos con HP y úlceras, otras dos complicaciones muy relacionadas con la privación de NO¹¹.

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

Puntos clave a evaluar son:

- Duración de la erección.
- Grado de dolor.
- Episodios previos y tratamiento.

- Uso de medicamentos erectogénicos y sustancias psicoactivas.
- Traumatismo peneano desencadenante (suele ser la causa del priapismo de alto flujo, en oposición al de bajo flujo, que es el típico de la ECF).
- Exploración peneana característica del priapismo de bajo flujo: coloración oscura, pene erecto con glande blando.
- Estado general de hidratación, signos de infección.

TRATAMIENTO

Las recomendaciones aquí expuestas son consistentes con las establecidas por la Asociación Europea de Urología¹².

- **Se debe hablar abiertamente sobre el priapismo con todos los varones con ECF, y con sus cuidadores** si el paciente se encuentra en la edad pediátrica, porque es una complicación que puede generar vergüenza y ello puede retrasar un tratamiento adecuado y eficaz.
- En cada visita, se debe realizar un seguimiento de los episodios sufridos en casa, y se deben valorar las consecuencias que el priapismo tiene en la esfera psicosocial del paciente.
- Ciertas medidas sencillas pueden ser eficaces en el priapismo transitorio, y se debe invitar al paciente a probarlas antes de requerir asistencia médica: ingesta hídrica, analgesia oral, ejercicio suave, ducharse, ejercicios de relajación, intentar orinar, masturbación con eyaculación, aplicación de compresas calientes o frías. **A partir de 1 hora de duración puede ser recomendable que el paciente acuda a un centro hospitalario⁸.**
- Avisar a Hematología y a Urología: se trata de una emergencia.
- Fluidoterapia endovenosa: corregir la deshidratación, mantener necesidades basales.
- Analgesia, generalmente de tercer escalón, según capítulo sobre el manejo de las CVO.
- Aspiración de los cuerpos cavernosos, por parte de Urología: si dura más de 4 horas. Previamente se aplica anestesia local, y se debe considerar la sedación consciente. Si la sangre es muy espesa y no sale con facilidad, se puede realizar irrigación de solución salina (no existe evidencia suficiente que avale que la irrigación salina sea más eficaz que la aspiración sola). La aspiración continúa hasta que la sangre obtenida es roja clara, oxigenada. Hasta en un 30 % de los casos se consigue la detumescencia. Sin embargo, el estándar de tratamiento, que consigue la detumescencia en el 80 % de los casos, consiste en asociar la inyección de un agonista alfa-adrenérgico (puede obviarse si con la aspiración-irrigación se ha resuelto la erección). La fenilefrina se considera el agente de elección; se diluye en suero salino (0,9 %) a una concentración de 100-500 mcg/ml y se da en dosis de 1 ml cada 3-5 minutos, hasta una dosis máxima de 1 mg/h. Una concentración o un volumen inferiores pueden utilizarse en niños y pacientes con enfermedad cardiovascular grave. El pulso y la tensión arterial deben monitorizarse.

- En caso de recurrencia tras aspiración e inyección de un agonista alfa-adrenérgico, el procedimiento se debe repetir antes de considerar la cirugía.
- El tratamiento de segunda línea lo constituyen las derivaciones (“shunts”) quirúrgicas. Son preferibles las derivaciones distales, y reservar las proximales al fallo de aquellas. Como los episodios de >48-72 horas habitualmente resultan en una pérdida completa de la función eréctil, en estos casos se recomienda la colocación inmediata de una prótesis penéana, por los riesgos y la dificultad asociados al retraso del procedimiento.
- Transfusión: la evidencia sobre su eficacia es limitada y generalmente se reserva para casos refractarios al tratamiento farmacológico y quirúrgico, aunque si este último consiste en una cirugía mayor, el recambio eritrocitario podría ser considerado previamente⁸.
- La autoinyección intracavernosa domiciliar de fenilefrina puede ser considerada.

SECUELAS

Disfunción eréctil

Su manejo es similar al de la población general. El miedo a que la actividad sexual cause un episodio de priapismo puede ser un factor implicado.

Impacto psicosocial

La integración de terapeutas psicosexuales en los equipos multidisciplinares puede resultar beneficiosa.

PREVENCIÓN

- Evitación de los factores desencadenantes.
- Hidroxiurea: se ha asociado a eficacia en la prevención secundaria de priapismo en algunos pocos casos reportados en la literatura⁸.
- Transfusión regular: es una opción en pacientes con priapismo a pesar de tratamiento correcto con hidroxiurea, con la intención de mantener unos niveles de HbS <50 %.
- Con escasa evidencia, otras opciones en pacientes con priapismo a pesar de tratamiento correcto con hidroxiurea las constituyen sildenafil (inhibidor de la PDE-5), agonistas alfa-adrenérgicos orales como efedrina o etilefrina, antiandrógenos como la bicalutamida o inhibidores de la 5-alfa reductasa como la finasterida¹².

CONCLUSIONES

- Las complicaciones renales y el priapismo son muy frecuentes en la ECF, y su presencia debe ser evaluada periódicamente durante el seguimiento.
- El tratamiento con IECA o ARA-II se ha asociado a una reducción en la albuminuria cuando ésta se presenta.
- El priapismo de >4 horas de duración se considera una urgencia médica que requiere de atención especializada (Urología).

BIBLIOGRAFÍA

1. Payán-Pernía S, Ruiz Llobet A, Remacha Sevilla ÁF, *et al.* Nefropatía falciforme. Manifestaciones clínicas y nuevos mecanismos implicados en el daño renal. *Nefrología*. 2021;41(4):373-382.
2. Alvarez O, Miller ST, Eang WC, *et al.* Effect of hydroxyurea treatment on renal function parameters: Results from the multi-center placebo-controlled BABY HUG clinical trial for infants with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(4):668-74. DOI: 10.1002/pbc.24100.
3. Gosmanova EO, Zaidi S, Wan JI, *et al.* Prevalence and progression of chronic kidney disease in adult patients with sickle cell disease. *J Investig Med*. 2014; 62 (5):804-07. DOI: 10.1097/01.JIM.0000446836.75352.72.
4. Liem RI, Lanzkron S, D Coates T, *et al.* American Society of Hematology 2019 guidelines for sickle cell disease: cardiopulmonary and kidney disease. *Blood Adv*. 2019;3(23):3867-97. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000916.
5. McPherson-Yee M, Jabbar SF, Osunkwo I, *et al.* Chronic kidney disease and albuminuria in children with sickle cell disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(11):2628-33. DOI: 10.2215/CJN.01600211.
6. Abbott KC, Hypolite IO, Agodoa LY. Sickle cell nephropathy at end-stage renal disease in the United States: Patient characteristics and survival. *Clin Nephrol*. 2002; 58:9-15.
7. Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease: Expert Panel Report, 2014. Disponible en: [https:// www.nhlbi.nih.gov/sites/default/files/media/docs/sickle-cell-disease-report%20020816_0.pdf](https://www.nhlbi.nih.gov/sites/default/files/media/docs/sickle-cell-disease-report%20020816_0.pdf). Último acceso: septiembre 2021.
8. Standards for Clinical Care of Adults with Sickle Cell Disease in the UK. 2nd Edition, 2018 ISBN 978-1-5272-2070-6. 2018, 2008 Sickle Cell Societ.
9. Bivalacqua TJ, Musicki B, Kutlu O, Burnett AL. New insights into the pathophysiology of sickle cell disease-associated priapism. *J Sex Med*. 2012;9(1):79-87. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2011.02288.x.
10. Olujohungbe A, Burnett AL. How I manage priapism due to sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2013;160(6):754-65. DOI: 10.1111/bjh.12199.
11. Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Rev*. 2007;21(1):37-47. DOI: 10.1016/j.blre.2006.07.001.
12. Salonia A, Eardley I, Giuliano F, *et al.*; European Association of Urology. European Association of Urology guidelines on priapism. *Eur Urol*. 2014;65(2):480-9. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.11.008.

3.10. COMPLICACIONES ENDOCRINOLÓGICAS Y SEXUALES.

Autores: Eduardo José Salido Fierrez¹, María Sánchez Villalobos¹

1. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, los pacientes con enfermedad de células falciformes (ECF) han experimentado una reducción de la mortalidad debido a la implantación de programas de cribado neonatal, que permiten un diagnóstico más temprano, a un mejor manejo de la enfermedad, y al empleo de agentes modificadores de la enfermedad como la hidroxiurea. Este hecho conlleva un aumento de las complicaciones a largo plazo, como problemas metabólico-endocrinos, nutricionales y de índole sexual-reproductivos, que requieren un manejo apropiado^{1,2}.

Los problemas endocrinos descritos son de diversa índole, desde problemas en el crecimiento y desarrollo, hasta déficits hormonales y nutricionales que favorecen complicaciones específicas. Aunque los mecanismos subyacentes en estas complicaciones son complejos y poco conocidos, además de factores inherentes a la propia enfermedad, como fenómenos isquémico-inflamatorios, también influyen otros en menor medida, como la sobrecarga férrica (SF), factores socioeconómicos y algunos modificables, como el estado nutricional^{1,2}.

CRECIMIENTO Y DESARROLLO CORPORAL

El retraso en el crecimiento, en la maduración esquelética y en el desarrollo puberal son los trastornos endocrinos más comunes entre los niños con ECF^{1,2}. Estos niños tienen un peso y longitud normal al nacer, pero hacia los 2-5 años de edad se evidencia un retraso del crecimiento, que se refleja en una alteración de los índices biométricos relacionados con el crecimiento, siendo el más afectado el peso. Está bien establecido que **estos niños tienen menor estatura, peso e índice de masa corporal (IMC), así como una composición corporal diferente, que controles sanos de su misma edad y sexo**¹. Alrededor de 2/3 de los pacientes con ECF tienen alterado uno o más de los índices biométricos (peso, talla o IMC), y la incidencia de retraso en el crecimiento (definida como una o más de las anteriores medidas inferior al percentil 5), puede llegar hasta el 38 % durante el seguimiento³.

Las anomalías del crecimiento se observan con más frecuencia entre niños y adolescentes homocigotos que en otros estados drepanocíticos. Así, los niños con fenotipo menos severo ($S\beta^+$, SC) y, aquellos con mejor control de la enfermedad y que sufren menos complicaciones, tienen mejor desarrollo y menor retraso en el crecimiento¹. Aunque no se ha evaluado de forma prospectiva, parece que el tratamiento con hidroxiurea permite mejorar la curva de crecimiento y, en algunos casos, alcanzar tasas de crecimiento similares a la de fenotipos menos severos o de controles sanos⁴.

Al retraso en el crecimiento se une una alteración de la maduración esquelética y un desarrollo puberal tardío^{1,2}. Además, estos pacientes tienen una composición corporal especial consistente en un cuerpo delgado con una baja tasa de grasa corporal. Esta composición corporal refleja un déficit de depósito de grasa y proteico. Este hallazgo se ha

relacionado con un **estado metabólico-catabólico aumentado** y un aumento del gasto energético en reposo, relacionado con diversos factores como el aumento del consumo de macronutrientes por efecto del dolor crónico, la anemia, el incremento del gasto cardiaco, el incremento de la eritropoyesis, el incremento del *turnover* proteínico y el estado inflamatorio-oxidativo crónico^{1,2}.

En contraste con los hallazgos en niños y adolescentes, las mujeres adultas con ECF parecen tener un aumento desproporcionado de la grasa corporal. Este hecho puede ser debido a que un déficit nutricional en la infancia predispone a un exceso de grasa corporal en el adulto^{1,2}.

Hay varios factores que contribuyen al retraso del crecimiento entre los niños con ECF. La anemia crónica, la hipoxia tisular, la alta demanda de energía basal, la SF, factores genéticos y la desnutrición son factores que se han implicado. También se han demostrado anomalías en la hormona de crecimiento (GH), del factor-I de crecimiento insulina-*like* (IGF-I) y de la proteína transportadora de IGF (IGFBP-3)².

Un adecuado manejo nutricional, un seguimiento cuidadoso y la corrección precoz de las deficiencias nutricionales, son cruciales para prevenir estas complicaciones. Es importante tener en cuenta que los lactantes y los niños pequeños corren un riesgo especial de desnutrición severa durante o después de una complicación aguda⁵.

RECOMENDACIONES (TABLA 3.10.1)

- El control del crecimiento y estado nutricional de los niños con ECF debe realizarse en cada visita (cada 6-12 meses), hasta que hayan alcanzado la estatura adulta y el pleno desarrollo sexual.
- En cada visita deben evaluarse las medidas biométricas (peso, estatura e IMC) siguiendo las curvas de crecimiento y proporcionar asesoramiento nutricional.
- En los pacientes con retraso en el crecimiento (talla inferior al percentil 5), debe investigarse la deficiencia de GH, así como otras deficiencias hormonales y nutricionales, especialmente la deficiencia de Zinc (**Tabla 3.10.2**). La suplementación con zinc mejora el crecimiento, la función gonadal y disminuye la tasa de infección entre los niños con ECF.
- En pacientes con retraso en el crecimiento y anemia severa se debe considerar el tratamiento con hidroxiurea o incluir en programa de transfusión crónica.

Tabla 3.10.1. Evaluaciones desde el punto de vista endocrino y periodicidad

Evaluaciones//Periodicidad	
Evaluación crecimiento (peso, talla, IMC)	En cada visita, cada 6-12 meses
Evaluación nutricional	En cada visita, cada 6-12 meses
Calcio iónico y 25-hidroxivitamina D	Cada 6 meses
Glucemia en ayunas y tras sobrecarga	Cada 12 meses
Tiroides (TSH, T4L)	Cada 12 meses

Paratiroides (hormona paratiroidea [PTH])	Cada 12 meses
Zinc, cobre y selenio	Cada 12 meses
Vitamina B1 (tiamina), B6 (piridoxina), B12, C, E, A, folato	Cada 12 meses
LH, FSH, estradiol o testosterona	Cada 12 meses
Radiografía (Rx) del carpo (edad ósea)	Cada 12 meses
GH, IGF-1, IGF-BP3	Si retraso crecimiento
Densitometría	Cada 2 años, a partir de los 5-6 años según osteopenia

Tabla 3.10.2. Pruebas complementarias ante un retraso del crecimiento/puberal

Hemograma y ferritina
Bioquímica básica
Gasometría, pH y análisis de orina
Valoración nutricional: encuesta y mediciones antropométricas. Niveles de hormonas, vitaminas y Zinc (Tabla 3.10.1)
Rx de mano-muñeca no dominante (edad ósea)
Cariotipo en niñas
Hormonas tiroideas: TSH, T4L
Anticuerpos celiaquía
Valoración eje IGF-I, IGF-BP3. Puede tratarse con hormona de crecimiento si precisa, considerando hidroxiurea, régimen hipertransfusional o eritrocitaféresis si el retraso es muy marcado
Densitometría y metabolismo del calcio. Si se demuestra osteopenia o hipovitaminosis D, valorar tratamiento con calcio y vitamina D
Estudio hormonal si retraso puberal y tratamiento sustitutivo si precisa
Resonancia magnética (RM) craneal con contraste y centrada en el área hipotalámica: solo en el contexto de una talla baja con alto índice de sospecha de deficiencia de GH o lesión intracraneal

ESTADO NUTRICIONAL

Los pacientes con ECF presentan una alteración del equilibrio metabólico, a favor de un catabolismo exacerbado, que predispone a estado de desnutrición energético-proteica derivada principalmente del aumento de la demanda energética y, en menor medida, por la escasa ingesta^{1,2}. La presencia de este estado hipercatabólico, conduce a una desviación de los nutrientes del crecimiento a otras funciones necesarias propias de estos pacientes (eritropoyesis, mayor demanda de energía miocárdica para compensar la anemia, etc.), pero existen otros factores que conducen a una desnutrición crónica, como hospitalizaciones de repetición o niveles elevados de interleucina-6 (supresora del apetito)^{1,2}.

Por todo ello, **aunque los individuos con ECF consuman una dieta adecuada para su edad y sexo, esta es insuficiente para mantener la función corporal normal**, lo que repercute en un crecimiento tardío, una maduración retardada y bajo peso/talla para la edad^{1,2}.

En todo paciente diagnosticado de ECF se debe realizar una valoración nutricional periódica, suplementando los déficits que se detecten^{1,2}. Los más importantes son:

HIPOVITAMINOSIS D

La deficiencia de vitamina D es muy frecuente entre los pacientes con ECF. En los niños, el 63 % tienen insuficiencia (25-OH vit-D = 10-30 ng/ml) mientras que el 21 % tienen deficiencia (25-OH vit-D <10 ng/ml) de vitamina D^{1,2}.

Los factores que se han implicado en la hipovitaminosis D son múltiples: reducción de la absorción intestinal, inadecuada exposición al sol, déficit nutricional, alteración de la función renal (disminuye su conversión en la forma activa), alteraciones hepáticas o alteraciones secundarias al estado inflamatorio de la propia enfermedad^{1,2}.

Los niveles de vitamina D se han relacionado de forma inversa con la severidad de la enfermedad. Se han descrito más complicaciones entre los pacientes con niveles inadecuados, y se ha sugerido una relación entre niveles inadecuados de vitamina D y el estado de inflamación crónica, especialmente en pacientes con fenotipos más severos¹.

Es fundamental evaluar rutinariamente los niveles de vitamina D y suplementar los casos de insuficiencia o deficiencia. En ambos casos, es frecuente observar elevación de la PTH, siendo esta un marcador indirecto de hipovitaminosis D^{1,2}. El déficit de vitamina D estimula la secreción de PTH, aumentando el remodelado óseo, disminuyendo su densidad y aumentando el riesgo de osteoporosis⁵.

OTROS MICRONUTRIENTES

En los pacientes con ECF son frecuentes los déficits de zinc y otras vitaminas. En los niños se ha demostrado, además, que pueden tener déficit parcial de grasas y vitamina E debido a una disminución de la secreción de sales biliares.

- **Zinc.** La deficiencia de zinc es una de las carencias más frecuentes de los pacientes con ECF debido a las pérdidas renales. Existe evidencia de la relación entre el bajo contenido de zinc y el aumento de crisis vasooclusivas (CVO). La suplementación con sulfato de zinc una vez por semana podría ser recomendable en caso de deficiencia.
- **Ácido fólico.** En los pacientes con ECF existe una mayor demanda de folato. Aunque la suplementación con ácido fólico aumenta los niveles séricos de folato, el efecto de la suplementación sobre la anemia y los síntomas de la anemia es poco claro. No es necesaria su administración sistemática si se sigue una dieta variada rica en verdura y fruta fresca. Si se comprueba en los controles analíticos deficiencia en niveles séricos o eritrocitarios de folato, puede pautarse suplemento de ácido fólico.
- **Otras vitaminas y minerales.** El bajo consumo de proteínas, lípidos, calcio, fósforo, vitamina B1 y vitamina B6 se ha relacionado con un mayor número y días de hospitalizaciones por año. La escasa ingesta de carbohidratos, lípidos, fósforo, vitaminas B1 y B2, se ha relacionado con niveles más bajos de hemoglobina fetal (HbF).

RECOMENDACIONES NUTRICIONALES (Tabla 3.10.1).

- El control del estado nutricional de los niños con ECF debe realizarse en cada visita (6-12 meses), hasta que hayan alcanzado la estatura adulta y el pleno desarrollo sexual.
- Debe proporcionarse un asesoramiento nutricional durante las visitas clínicas de rutina.
- Los niveles séricos de zinc deben medirse anualmente y analizarse para detectar posibles deficiencias.
- Evaluar niveles séricos de 25-OH vitamina D cada 6 meses para identificar si hay insuficiencia/deficiencia, y proporcionar suplementos en su caso (800-2000 UI/día), aumentando o disminuyendo dosis según controles de niveles. Suplementar si niveles inferiores a 30 ng/ml (nivel óptimo >30 ng/ml, >20 ng/ml al final del invierno).
- Evaluar anualmente los niveles séricos de vitamina B1, B6, B12, C, A, E y ácido fólico.
- Considerar la suplementación diaria con un complejo multivitamínico completo apropiado para la edad que contenga vitaminas B6, B12, ácido fólico, un mínimo de 800 UI de vitamina D y zinc. En caso de deficiencia de ácido fólico se recomienda la suplementación con ácido fólico (Acfol[®], por ejemplo 5 mg/día, 1 mes cada 3 meses).

COMPLICACIONES METABÓLICAS Y ENDOCRINAS

En los pacientes con ECF se han descrito trastornos endocrinos específicos, como insuficiencia gonadal, disfunción tiroidea, alteración de la glándula paratiroides, disfunción pancreática, deficiencia de GH y alteración del metabolismo óseo y glucídico. Los datos de prevalencia son escasos y varían en función del tipo de población, nivel socioeconómico y acceso a un tratamiento adecuado^{1,2}.

En adolescentes y adultos, hay que evaluar periódicamente la aparición de trastornos endocrinos, incluida la diabetes mellitus (DM), hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, hipogonadismo y déficit de GH.

METABOLISMO GLUCÍDICO Y LIPÍDICO

Teóricamente, los pacientes con ECF deberían tener cierta protección frente a la diabetes, debido a factores como el IMC bajo, el estado hipercatabólico y otros posibles factores genéticos². Sin embargo, la tendencia es a tener **resistencia a la insulina**, que afecta al 11,5 % de los niños^{1,2}, mostrando un índice HOMA patológico. El 2 % de los pacientes con ECF tienen DM. Es evidente que los pacientes con ECF tienen alterados los mecanismos de respuesta de la insulina, que parece estar relacionada con el grado de transfusión y de SF².

La determinación de la HbA_{1c} no es fiable en estos pacientes; los hematíes falciformes tienen una vida media entre 10-14 días más corta que los normales, y la HbA_{1c} puede no reflejar de forma certera el control glucémico de los últimos 3 meses, ya que los hematíes falciformes no llegan a ser glicosilados antes de ser eliminados de la circulación, por lo que la medición de la HbA_{1c} puede ser infraestimada. Se han propuesto otras determinaciones como la de fructosamina sérica⁶, que nos da una idea del control glucémico en las 2-3 semanas previas y, aunque tiene sus limitaciones, puede ser útil en el control glucémico de los pacientes con ECF.

Parece que hay una relación entre DM y la SF. **Los niños y adultos con ECF sometidos a transfusión crónica deben someterse a un examen anual de tolerancia a la glucosa en ayunas a partir de los 10 años⁷.**

La intolerancia a la glucosa y la DM deben tratarse según las guías actuales en vigor, con énfasis en el control glucémico, dieta, ejercicio, y manejo de complicaciones.

DISMINUCIÓN DE LA DENSIDAD ÓSEA MINERAL

Los pacientes con ECF tienen aumentado el recambio óseo, con elevación de los marcadores bioquímicos de resorción con respecto a los de formación, lo que se traduce en una baja densidad ósea mineral, tanto en niños como en adultos⁸.

Se ha establecido que el 23 % de los niños tienen osteopenia y el 2,2 % osteoporosis³. En adultos, el 72 % tienen osteopenia en uno o más sitios anatómicos, y el 40 % desarrollan osteoporosis, siendo la región lumbar especialmente sensible a los cambios osteoporóticos⁸.

Factores como la deficiencia de vitamina D, la anemia crónica, la hiperplasia de la médula ósea, el retraso en la pubertad, el desarrollo de microinfartos como consecuencia de las crisis de repetición, el sedentarismo, la inflamación crónica y el déficit de ingesta de calcio y otros micronutrientes, contribuyen a esta pobre mineralización ósea, aumentando la predisposición a desarrollar fracturas y osteoporosis^{1,2}. De todos ellos, quizás el más importante sea la deficiencia de vitamina D^{1,2}.

Existe una asociación entre baja densidad ósea mineral, bajo IMC, sexo masculino, y niveles séricos bajos de zinc².

Es recomendable realizar una densitometría cada 2 años a partir de los 5 años. Si se documenta osteopenia o hipovitaminosis D, valorar tratamiento con calcio y vitamina D. En los pacientes con osteoporosis establecida (*T-score* <2,5) debe evaluarse la posibilidad de tratamiento con fármacos antirresortivos óseos (Tabla 3.10.1)⁵.

DÉFICIT DE HORMONA DEL CRECIMIENTO (GH)

El 3,8 % de los pacientes muestran deficiencia de GH, existiendo una alteración en el eje GH-IGF1-IGFBP-3 (*growth hormone-insulin like growth factor I-IGF-binding protein 3*)¹. Los niños con ECF tienen una disminución significativa de las concentraciones de IGF-1 en comparación con aquellos con retraso del crecimiento constitucional, correlacionándose de forma positiva con los niveles de hemoglobina y de forma negativa con los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH). Este hecho sugiere que el grado de hemólisis puede afectar de forma adversa al eje GH-IGF1-IGFBP-3. Se ha visto, además, que los niveles de IGF-1 e IGFBP-3 son inferiores en pacientes con genotipos SS en comparación con los pacientes SC¹.

La deficiencia de IGF-1 puede depender de una alteración primitiva en el eje, pero también puede ser debida a factores como malnutrición, el estado hipermetabólico o a daños vasculares sobre la pituitaria durante las CVO².

En los pacientes con retraso del crecimiento estudiar niveles de GH, así como el eje (IGF-1, IGF-BP3). Puede tratarse con hormona GH recombinante si existe deficiencia, considerando hidroxiurea, régimen hipertransfusional o eritrocitaferesis si el retraso es muy marcado (Tabla 3.10.1).

DISFUNCIÓN ADRENAL

El eje pituitario-adrenal es muy vulnerable a los fenómenos hemorrágicos, tromboembólicos y al depósito de hierro en los pacientes con ECF. Se ha visto que estos pacientes tienen niveles inferiores de cortisol que los controles sanos, y en especial durante las CVO.

Los pacientes con hipoadrenalismo subcrítico pueden permanecer asintomáticos si no están sometidos a situaciones de estrés (por ejemplo, CVO), pero pueden desarrollar una crisis de insuficiencia adrenal addisoniana si una CVO se precipita.

Se debe sospechar una insuficiencia adrenal en el manejo de una CVO cuando hay inestabilidad hemodinámica^{2,5}.

HIPOTIROIDISMO

El hipotiroidismo puede afectar al 3-6 % de los niños con ECF^{1,2}. En éstos, se ha visto que niveles descendidos de T3 y elevados de TSH, sugiriendo un fallo primario.

La etiología de la disfunción tiroidea no está clara. La mayoría de los pacientes afectados reciben múltiples transfusiones y estudios en necropsias demuestran un aumento de depósito de hemosiderina en la glándula tiroides, sugiriendo que la hemosiderosis transfusional y el consiguiente daño tisular, pueden jugar un papel fundamental^{1,2}.

Los niños y adultos con ECF sometidos a régimen de transfusión crónico, tienen un mayor riesgo de padecer disfunción tiroidea, y deben someterse a un examen de tiroides anual, pudiendo ser beneficioso el tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea en caso de hipotiroidismo.

DISFUNCIÓN DE GLÁNDULA PARATIROIDES

El hiperparatiroidismo es raro, pero puede ocurrir un hiperparatiroidismo secundario en caso de un déficit de calcio y vitamina D. Los síntomas son inespecíficos, pero es importante tener en cuenta que pueden imitar otras complicaciones de la ECF, como dolor óseo, poliuria y astenia.

En pacientes con dolor óseo severo y recurrente, considerar screening con evaluación de calcio sérico, fósforo, fosfatasa alcalina, función renal, niveles de hormona paratiroidea (PTH) y ecografía del cuello para excluir hiperparatiroidismo.

Puede desarrollarse hipoparatiroidismo por SF, como se observa en talasemia transfusión-dependiente. Considerar **evaluar periódicamente en pacientes con transfusión crónica a partir de los 10 años de edad⁵.**

ALTERACIONES SEXUALES Y DE LA FUNCIÓN REPRODUCTIVA

Los pacientes con ECF tienen alteraciones en el desarrollo sexual desde etapas tempranas en las que se inicia el desarrollo puberal y que trascienden a la edad adulta, afectando a la función reproductiva en ambos sexos. Diversos factores pueden alterar la capacidad reproductiva, como la inflamación crónica, el estrés oxidativo, la SF, daño gonadal o factores relacionados con el propio tratamiento de la enfermedad^{9,10}.

DESARROLLO PUBERAL

Se define retraso puberal como la ausencia de signos pubertad a los 14 años de edad en niños y 13 en las niñas. Los niños y adolescentes con ECF se encuentran frecuentemente afectados por retrasos en la maduración sexual e inicio tardío de la pubertad.

De nuevo, factores como el aumento de la demanda metabólica junto con la disminución del peso contribuyen al retraso en el desarrollo físico y sexual. Este retraso afecta por igual a ambos sexos. En las niñas la menarquía se retrasa una media de 2-3 años (edad media a los 15,6 años), siendo más pronunciado en el fenotipo SS que en SC, así como la telarquía (media a los 13,5 años). El 25 % de los varones con edad inferior a los 7 años tienen un hipoandrogenismo clínico.

Los pacientes con ECF y retraso puberal a menudo presentan ausencia o disminución de las características sexuales secundarias, como escaso desarrollo mamario y tamaño testicular disminuido^{2,3}.

HIPOGONADISMO. INFERTILIDAD

El hipogonadismo es una de las alteraciones endocrinas más prevalentes en los pacientes con ECF, pudiendo afectar al 2 % de los niños por igual en ambos sexos¹.

La disfunción gonadal en los pacientes con ECF está bien documentada, pero poco se conoce respecto a su fisiopatología. Además de factores relacionados con la propia enfermedad (daño tisular relacionado con la anemia crónica y CVO de repetición que pueden ocasionar isquemia y lesión por reperfusión), que pueden ocasionar un daño gonadal directo (fallo gonadal primario o hipogonadismo hipergonadotropo), o bien afectar al eje hipotálamo-hipofisario (hipogonadismo hipogonadotropo), también se han implicado otros factores socioeconómicos y nutricionales como déficit de zinc^{1,2}.

Durante la pubertad y en los adultos, se producen cambios hormonales en ambos sexos y, aunque no existen datos concluyentes, pueden existir concentraciones disminuidas de testosterona y dihidrotestosterona en varones y de estrógenos en mujeres^{9,10}. Sin embargo, en varones, se ha descrito una posible hiperreactividad de la LH, con niveles normales o aumentados de testosterona, sugiriendo la posibilidad de un hipoandrogenismo periférico por una posible insensibilidad a los andrógenos (“hipogonadismo compensado”)¹¹.

El hipogonadismo primario es la causa más común de infertilidad en varones¹³. El análisis seminal muestra una disminución del recuento total, de la densidad y movilidad de los espermatozoides en comparación con controles sanos, siendo la infertilidad un problema importante entre los varones con ECF^{2,9}.

Aunque la infertilidad es un problema entre los pacientes con ECF, sin embargo, afecta por desigual a ambos sexos. En mujeres se desconoce su impacto y si realmente supone un

problema, ya que la gran mayoría consiguen embarazos exitosos, siendo probablemente la infertilidad un problema más prevalente e importante entre los varones que las mujeres con ECF^{2,10}.

CICLO MENSTRUAL

A menudo las adolescentes presentan un patrón predecible de dolor vasooclusivo que se produce justo antes o al inicio de la menstruación. Este patrón cíclico en el dolor vasooclusivo coincidiendo con el ciclo menstrual sugiere que la variación en las hormonas gonadales puede estar implicada en dicho dolor, entre ellas la progesterona, que disminuye la tasa de hemólisis por estabilización de la membrana de los hematíes. Durante la menstruación, hay un mayor sangrado uterino, y una concomitante anemia por deficiencia de hierro en estas adolescentes. Tanto el sangrado menstrual abundante como la anemia por deficiencia de hierro en ocasiones son infravalorados en estas pacientes, por lo que hay que evaluar cuidadosamente de rutina el sangrado menstrual en adolescentes y mujeres con ECF¹⁰.

OTROS FACTORES QUE PUEDEN AFECTAR A FUNCIÓN REPRODUCTIVA

Hidroxiurea

La teratogenicidad de la hidroxiurea está descrita en modelos animales, relacionándose con malformaciones en extremidades y defectos neurológicos. Sin embargo, son numerosos los casos publicados de embarazos exitosos sin suspender el tratamiento. En el ensayo MSH (*Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia*) los resultados no revelaron teratogenicidad, prematuridad ni alteraciones en el desarrollo durante el seguimiento. Aún así, **se recomienda fuertemente la anticoncepción durante la terapia con hidroxiurea en la edad reproductiva, y su suspensión de cara de a la planificación familiar y durante el embarazo**^{10,12}.

Existen datos, aunque insuficientes, que la hidroxiurea podría afectar de forma negativa a la reserva ovárica. El 24 % de las pacientes en tratamiento con hidroxiurea parecen tener niveles de hormona antimulleriana por debajo del percentil 5, reflejando una posible disminución de la reserva ovárica¹⁰.

Sin embargo, y a pesar de que los estudios son escasos, en varones, parece que la relación de la hidroxiurea con la infertilidad es más clara. La hidroxiurea afecta a la calidad seminal en la mayoría de los varones y es muy probable que la terapia con hidroxiurea disminuya la espermatogénesis, pero se necesitan mejores estudios para determinar, de ser así, bajo qué circunstancias y si el efecto es reversible cuando se suspende¹³.

Los hombres jóvenes que reciben terapia con hidroxiurea deben ser conscientes de la predisposición a la infertilidad como resultado de la enfermedad y que ésta se puede agravar cuando se inicia la terapia con hidroxiurea¹³.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y opioides

Los fármacos AINEs y opioides, ampliamente utilizados en estos pacientes, pueden ser un factor añadido que afecte a la función sexual de diversas formas. Los opiáceos pueden suprimir el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal ejerciendo un efecto inhibitorio sobre la liberación de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), provocando una disminución en los niveles de LH, alterando el ciclo menstrual y el pico ovulatorio¹⁰.

Respecto a los AINEs, éstos inhiben COX-2 pudiendo afectar a la ovulación, reduciendo la síntesis de prostaglandinas¹⁰.

Aunque estos tratamientos pueden afectar a la fertilidad, el impacto sobre ésta es desconocido.

Trasplante

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), la única terapia curativa aprobada, a veces implica regímenes de acondicionamiento que contiene agentes alquilantes e irradiación corporal total, que contribuyen a la infertilidad y a la insuficiencia gonadal. Además, el TPH puede afectar a la reserva ovárica. Se ha comprobado que utilizando agentes alquilantes, todas las mujeres disminuyen su reserva ovárica tras el TPH y el 70 % desarrollan una insuficiencia ovárica (FSH >40 mUI/ml), mientras que en los varones no parece afectar a la normal producción de LH y testosterona^{9,10,14}.

Antes del TPH o terapia génica, es recomendable asesorar sobre las diferentes posibilidades para preservar la fertilidad en estos pacientes⁵.

RECOMENDACIONES

- Los niños y adolescentes con ECF con ausencia de pubertad a los 13 años en niñas y 14 años en niños, deben ser remitidos a un endocrinólogo pediátrico para su evaluación.
- Todos los pacientes con retraso en la pubertad o hipogonadismo deben someterse a pruebas específicas para estudiar la maduración ósea y evaluaciones hormonales, así como la derivación a un endocrinólogo para un tratamiento apropiado.
- Los adultos con ECF deben ser evaluados de forma rutinaria para detectar hipogonadismo, impotencia, o infertilidad.

CONCLUSIONES

- Las complicaciones de tipo endocrino son cada vez más frecuentes con motivo del aumento de la esperanza de vida de los pacientes con ECF.
- Los factores implicados en el desarrollo de estas complicaciones son muy diversos (anemia crónica, hipoxia tisular, alta demanda de energía basal, SF, malnutrición, etc), siendo más frecuentes en paciente con enfermedad homocigota SS que en otras formas de ECF.
- El retraso en el crecimiento, en la maduración esquelética y en el desarrollo puberal, son los trastornos endocrinos más comunes entre los niños con ECF. En éstos, es importante vigilar los niveles de vitamina D, la deficiencia más frecuentemente detectada, y suplementar en caso de hipovitaminosis.
- En el adulto, es frecuente que desarrollen problemas de mineralización ósea, alteraciones hormonales y alteraciones de índole sexual-reproductivo, que requieren de su conocimiento y manejo apropiado para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mandese V, Bigi E, Bruzz P. Endocrine and metabolic complications in children and adolescents with Sickle Cell Disease: an Italian cohort study. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):56. DOI: 10.1186/s12887-019-1423-9.
2. Smiley D, Dagogo-Jack S, Umpierrez G. Therapy insight: metabolic and endocrine disorders in sickle cell disease. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4(2):102-9. DOI: 10.1038/ncpendmet0702.
3. Zemel BS, Kawchak DA, Ohene-Frempong K. Effects of delayed pubertal development, nutritional status, and disease severity on longitudinal patterns of growth failure in children with sickle cell disease. *Pediatr Res*. 2007; 61:607-13. DOI: 10.1203/pdr.Ob013e318045bdca.
4. Hankins JS, Ware RE, Rogers ZR. Long-term hydroxyurea therapy for infants with sickle cell anemia: the HUSOFT extension study. *Blood*. 2005;106(7): 2269-75. DOI: 10.1182/Blood-2004-12-4973.
5. 2018 CanHaem. Consensus Statement for the Care of Patients with SCD in Canada: growth and endocrine complications. Nutritional management. Disponible en: <https://www.canhaem.org/scd-consensus-statement/>. Último acceso: septiembre 2021.
6. Smiley D, Dagogo-Jack S, Umpierrez G. Therapy insight: metabolic and endocrine disorders in sickle cell disease. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4 (2):102-9. DOI: 10.1038/ncpendmet0702.
7. Fung EB, Harmatz PR, Lee PD. Multi-Centre Study of Iron Overload Research Group. Increased prevalence of iron overload associated endocrinopathy in thalassaemia versus sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2006; 135(4):574-82. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2006.06332.x
8. Fung EB, Kawchak DA, Zemel BS. Markers of bone turnover are associated with growth and development in young subjects with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 50(3):620-3. DOI: 10.1002/pbc.21147.
9. Huang AW, Muneyyirci-Delale O. Reproductive endocrine issues in men with sickle cell anemia. *Andrology*. 2017; 5(4):679-90. DOI: 10.1111/andr.12370.
10. Ghafuri DL, Stimpson SJ, Day ME. Fertility challenges for women with sickle cell disease. *Expert Rev Hematol*. 2017; 10(10):891-901. DOI: 10.1080/17474086.2017.1367279
11. Martins PRJ, De Vito FB, Resende GAD. Male sickle cell patients, compensated transpubertal hypogonadism and normal final growth. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;91(5):676-82. DOI: 10.1111/cen.14075.
12. Ballas SK, McCarthy WF, Guo N. Exposure to hydroxyurea and pregnancy outcomes in patients with sickle cell anemia. *J Natl Med Assoc*. 2009; 101 (10):1046-51. DOI: 10.1016/s0027-9684(15)31072-5.
13. DeBaunMR. Hydroxyurea therapy contributes to infertility in adult men with sickle cell disease: a review. *Expert Rev Hematol*. 2014; 7(6):767-73. DOI: 10.1586/17474086.2014.959922.
14. Elchuri SV, Williamson Lewis R, Quarmyne MO. Longitudinal Description of Gonadal Function in Sickle-cell Patients Treated With Hematopoietic Stem Cell Transplant Using Alkylator-based Conditioning Regimens. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2020;42(7): e575-e582. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001782.

3.11. COMPLICACIONES OCULARES

Autores: Julio Yangüela Rodilla¹, Martim Azevedo González-Oliva¹

1. Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid.

INTRODUCCIÓN

Aunque clásicamente la enfermedad de células falciformes (ECF) se ha considerado una retinopatía periférica¹, las nuevas técnicas no invasivas de estudio de la retina mediante tomografía de coherencia óptica (OCT), han puesto de manifiesto que las lesiones se producen principalmente en la zona macular, aunque en la mayoría de las ocasiones esto no provoque una alteración de la visión².

Esto es de gran interés, pues si estas alteraciones maculares se correlacionaran adecuadamente con el estado general del paciente -algo en la actualidad en estudio- tendríamos una forma sencilla e incruenta de mejorar nuestra valoración de los pacientes con ECF³.

Un conocimiento de las lesiones oculares que puede provocar la ECF es importante, tanto para los pacientes afectados de la misma, como para los profesionales involucrados en su manejo⁴.

- Dado que en las primeras fases las lesiones oculares no provocan clínica, es importante que los pacientes revisen sus ojos periódicamente, a partir de la adolescencia. También, que conozcan que deben acudir con prontitud al oftalmólogo ante cambios en su visión o traumatismos en los ojos, por la posible gravedad que ello puede suponer.
- El hematólogo debe conocer bien las complicaciones oculares, para poder informar a sus pacientes de forma adecuada, derivarlos periódicamente al oftalmólogo para su *screening* visual y saber actuar ante la aparición súbita de clínica ocular.
- Asimismo, los oftalmólogos deben conocer que los pacientes con ECF pueden tener una evolución más grave -p. ej. ante un hipema o una cirugía de retina-, que otras personas con clínica similar no afectos de esta enfermedad, precisando una actitud terapéutica diferente.
- Algunas de las lesiones oculares, especialmente los *stops* vasculares conjuntivales en forma de coma, son muy característicos y fácilmente reconocibles, lo que es de gran ayuda para el clínico ante pacientes que no se saben afectados por esta enfermedad.

FISIOPATOLOGÍA

Las lesiones oculares van a estar ocasionadas por dos fenómenos principales⁵:

ISQUEMIA

La mayoría de los cambios detectados dependen de las lesiones vasculares producidas por la isquemia vascular, que pueden afectar a cualquier parte del globo ocular o la cavidad orbitaria.

Frente a las lesiones vasculares, el ojo reacciona de tres formas principales:

- **Hemorragias**, secundarias a la lesión vascular.
- Mediante el desarrollo de **neovasos**, provocados por los mecanismos de angiogénesis ante la isquemia en la periferia de la retina. Estos neovasos a su vez van a ocasionar nuevas hemorragias retinianas, que pueden llevar a hemorragias vítreas, proliferación vitreorretiniana y ceguera.
- **Atrofia**, especialmente en el área macular.

DIFICULTAD DE ELIMINACIÓN DEL OJO DE LOS ERITROCITOS, MENOS FLEXIBLES

El ojo está continuamente produciendo humor acuoso -necesario para nutrirlo y mantener su transparencia-, que es drenado a través de la malla trabecular.

Si por cualquier causa -un traumatismo, cirugía de la retina- se produce un sangrado en la cámara anterior del ojo, los eritrocitos falciformes, poco flexibles, tienen una gran resistencia a pasar por la malla trabecular, taponándola.

La producción del humor acuoso continúa; se va a producir un aumento de la presión intraocular, que puede llevar a una isquemia del nervio óptico o falta de perfusión de la arteria central de la retina, con la consiguiente ceguera.

CLÍNICA

La ECF puede afectar a cualquier estructura ocular⁶:

LESIONES ORBITARIAS

Aunque menos frecuentes que las lesiones retinianas, es importante conocerlas dada su potencial gravedad.

Las crisis vasooclusivas (CVO) pueden provocar necrosis de los huesos orbitarios, especialmente en niños, ya que tienen un mayor contenido de médula ósea que los adultos. La clínica, difícil de diferenciar de las celulitis orbitarias o las osteomielitis, estará caracterizada por dolor ocular, edema palpebral, diplopía y oftalmoplejía.

Un hematoma intraconal puede provocar un síndrome compartimental, con posible ceguera unilateral, que requeriría una descompresión orbitaria urgente.

La pérdida visual también podría producirse por trombosis de la arteria central de la retina o neuropatías ópticas isquémicas.

También las glándulas lagrimales pueden verse afectadas de forma uni o bilateral, con clínica de dolor y edema.

LESIONES EN POLO ANTERIOR

Lesiones vasculares conjuntivales

Las lesiones oclusivas vasculares se aprecian en la conjuntiva en forma de fragmentos vasculares aislados clásicamente llamados "en forma de coma". Son más frecuentes en la conjuntiva bulbar inferior.

Se correlacionan con la severidad de la enfermedad y desaparecen con la vasodilatación, calor (al explorar con una linterna), tras una transfusión o al inhalar oxígeno.

No provocan molestias al paciente.

Atrofia de iris

Por procesos de isquemia sectoriales.

Hipema

La sangre puede penetrar en cámara anterior del ojo, debido a un traumatismo o durante la cirugía intraocular.

Los eritrocitos falciformes, más rígidos, no pueden atravesar la malla trabecular, zona de drenaje de la cámara anterior del ojo. La producción del humor acuso continúa; se va a producir un aumento de la presión intraocular, que puede llevar a un cese de la perfusión ocular (resultado de la presión vascular, menos la presión intraocular).

Un moderado aumento de la presión intraocular, incluso de 25 mmHg. puede llevar a una isquemia del nervio óptico o falta de perfusión de la arteria central de la retina, con la consiguiente ceguera.

Por ello la presencia de sangre en cámara anterior de un paciente es una urgencia médica que debe ser valorada por un oftalmólogo.

Su tratamiento es farmacológico con medicamentos hipotensores y la evacuación quirúrgica de la sangre de cámara anterior, mediante paracentesis y lavado⁷.

LESIONES EN RETINA

Lesiones vasculares no proliferativas (Tabla 3.11.1)

Generalmente no causan problemas visuales ni requieren tratamiento.

Tabla 3.11.1. Lesiones vasculares no proliferativas

Hemorragias retinianas color salmón	Son lesiones bien definidas, de hasta 2 mm, en periferia media Se cree que se deben a rotura de las paredes vasculares de los vasos retinianos, tras episodios repetidos de isquemia
Manchas iridiscentes	Tras la resolución de las hemorragias color salmón, la retina puede parecer totalmente normal. Otras veces quedan como secuelas unos hoyuelos, ocupados por gránulos refringentes amarillentos, que corresponden a macrófagos cargados de hemosiderina Están presentes entre el 13-33 % de los pacientes
Manchas solares negras en retina	Son manchas negras en la retina, de 0,5-2 mm Representan la hiperplasia del epitelio pigmentario de la retina en respuesta a fenómenos hemorrágicos previos Las presentan del 20-40 % de los pacientes

Estrías angioides	Son estrías pigmentadas en el polo posterior, causadas por anomalías de la membrana de Bruch. Generalmente no ocasionan problemas, pero puede producirse neovascularización subretiniana, sangrado macular y con ello pérdida de visión
Alteración en la visión de los colores	Algunos pacientes presentan una alteración de la visión del eje azul - amarillo, con poca significación clínica
Cambios vasculares en la cabeza del nervio óptico	No provocan alteraciones visuales
Retinopatía no proliferativa	Se produce principalmente en la retina periférica Presentes en el 32-47 % de los casos Se produce una interrupción brusca de la circulación vascular y se forman arcadas vasculares anómalas en forma de rizados o abanicos. A diferencia de la retinopatía proliferante estos vasos no presentan hiperfluorescencia durante la angiografía fluoresceínica Se ven también vasos retinianos obstruidos como "hilos de plata"

Retinopatía vascular proliferativa

La oclusión retiniana arteriolar periférica es el evento inicial en la génesis de la retinopatía proliferativa.

La isquemia estimula la producción de factores de crecimiento vascular, que llevan a la aparición de vasos anómalos (neovasos), que sangran con facilidad dentro de la cavidad vítrea.

El sangrado predispone a la proliferación fibrovascular → tracción vítrea → desprendimiento de retina → pérdida visual.

Clásicamente se distinguen 5 etapas. (Clasificación de Goldberg).

- Etapa I: Oclusión vascular periférica.
- Etapa II: Remodelación vascular con anastomosis arterio-venosas.
- Etapa III: Neovascularización periférica.
- Etapa IV: Hemorragia vítrea.
- Etapa V: Desprendimiento de retina.

Alteraciones maculares⁹

• Disminución de la perfusión macular

Aunque clásicamente la ECF se ha considerado una retinopatía periférica, las nuevas técnicas no invasivas de estudio de la retina OCT y angio-OCT, han puesto de manifiesto que las lesiones se producen principalmente en la zona macular, aunque en la mayoría de las ocasiones esto no provoque una alteración de la visión.

Aunque la mácula en la mayoría de las ocasiones parece normal (incluso en presencia de lesiones vasculares en periferia retiniana), Minvielle *et al.*² han reportado recientemente que los estudios angiográficos revelan en la mayoría de las ocasiones cambios micro-

vasculares que afectan sobre todo al **plexo capilar profundo yuxtafoveolar**: áreas de no perfusión, aumento de la zona foveal avascular, dilatación capilar, fuga de contraste en fases angiográficas tardías, etc.

• Adelgazamiento de las capas retinianas externas del área macular.

Los cambios microvasculares maculares provocan **adelgazamiento** de las porciones más externas **de la retina en la zona macular temporal**, fácilmente reconocibles mediante **estudio con OCT**.

Interesantemente, estas alteraciones no se asocian a pérdida visual significativa, como sí ocurre en otras alteraciones vasculares como la diabetes o en las oclusiones venosas retinianas.

No se sabe todavía con certeza si las alteraciones maculares, en especial el adelgazamiento macular, se correlacionarán adecuadamente con el estado general del paciente, algo en la actualidad en estudio.

Esto sería de enorme interés pues en caso de haber una correlación adecuada, tendríamos una forma sencilla e incruenta de mejorar nuestra valoración del estado general de los pacientes con ECF mediante la OCT macular, técnica que se realiza en 5-10 minutos, sin necesidad de contrastes y que ya está disponible en casi cualquier servicio de oftalmología en nuestro país.

TRATAMIENTO

TRATAMIENTO PREVENTIVO

- El tratamiento preventivo de las lesiones vasculares proliferativas se realiza mediante la fotocoagulación láser de la retina.
- Se puede utilizar también la crioterapia con un efecto similar al láser, cuando éste no está disponible, o no se puede visualizar adecuadamente la retina (por cataratas, hemorragias, etc.).

Tanto el tratamiento con láser como la crioterapia, provocan una isquemia generalizada que, al disminuir los requerimientos energéticos de la retina, hace que cesen los mecanismos de producción de los factores de proliferación vascular y también la desaparición de los neovasos.

Generalmente se intentan tratar las lesiones durante el estadio III, antes de que se produzcan las hemorragias vítreas y desprendimientos de retina.

Hasta un 60 % de las anastomosis arteriovenosas periféricas pueden regresar espontáneamente, por lo que es difícil dar una pauta homogénea de tratamiento.

Generalmente se tratan los casos bilaterales, los casos de hemorragias espontáneas, cuando el otro ojo ha perdido la visión, o ante avance rápido de la retinopatía proliferativa.

Cada caso debe ser valorado individualmente.

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES VÍTREO RETINIANAS

Las hemorragias vítreas persistentes y la proliferación vítreo-retiniana con desprendimiento de retina requieren la realización de técnicas de vitrectomía y cirugía retiniana escleral.

CONCLUSIONES

- Todo paciente con ECF debe revisar sus ojos anualmente a partir de la adolescencia.
- Las lesiones más frecuentes son las alteraciones maculares, aunque generalmente no se asocian a pérdida visual.
- Las lesiones no proliferativas, presentes en la mayoría de los casos, no requieren tratamiento.
- La retinopatía proliferativa se trata preventivamente mediante láser/crioterapia, aunque cada caso debe ser individualizado.
- Las complicaciones como hemorragias y desprendimientos de retina requieren cirugía vítreo-retiniana.
- El hipema puede ser una complicación muy grave y requiere la valoración urgente por un oftalmólogo.
- La OCT macular puede ser en el futuro una herramienta de gran utilidad, para estudiar de forma no invasiva, el estado general de los pacientes con ECF.

BIBLIOGRAFÍA

1. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. *N Engl J Med.* 2017;376(16):1561-73. DOI: 10.1056/NEJMra1510865.
2. Minvielle W, Caillaux V, Cohen SY, *et al.* Macular microangiopathy in sickle cell disease using optical coherence tomography angiography. *Am J Ophthalmol.* 2016; 164:137-44.e1. DOI: 10.1016/j.ajo.2015.12.023.
3. Pecker LH; Lanzkron S. Sickle Cell Disease. *Ann Intern Med.* 2021;174(1):ITC1-ITC16. DOI: 10.7326/AITC202101190.
4. Emerson GG, Luty GA. Effects of sickle cell disease on the eye: Clinical features and treatment. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2005; 19 (5):957-73. DOI: 10.1016/j.hoc.2005.07.005.
5. Chhablani PP, Vikas A, Akshay GN, *et al.* Retinal findings on OCT in Systemic Conditions. *Semin Ophthalmol.* 2018;33(4):525-46. DOI: 10.1080/08820538.2017.1332233.
6. Do BK, Rodger DC. Sickle cell disease and the eye. *Curr Opin Ophthalmol* 2017;28(6): 623-8.
7. Walton W, Von Hagen S, Griorgan R, *et al.* Management of traumatic Hypema. *Surv Ophthalmol.* 2002;47(4):297-334. DOI: 10.1016/s0039-6257(02)00317-x.
8. Han IC, Tadarati M, Pacheco KD, *et al.* Evaluation of macular vascular abnormalities identified by optical coherence tomography angiography in sickle eye disease. *Am J Ophthalmol.* 2017;177:90-99. DOI: 10.1016/j.ajo.2017.02.007.



4. TRATAMIENTO

4.1. CUIDADOS GENERALES E HIDROXIUREA. TRANSICIÓN A ADULTOS

Autores: Elena Cela de Julián¹, Gloria Pérez Rus²

1. Servicio de Hematología pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Profesor Asociado Universidad Complutense de Madrid.
2. Servicio de Hematología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Profesor Asociado Universidad Complutense de Madrid.

CUIDADOS GENERALES

Los pacientes con enfermedad de células falciformes (ECF) deben recibir un cuidado integral por su patología, lo cual implicaría:

- **Si se produce una urgencia:** tener acceso a un hospital local cercano al domicilio con guías específicas para el tratamiento de procesos agudos. Si la complicación es grave, deben tener la posibilidad de traslado a un centro especializado con experiencia en tratamiento de la ECF, unidad de cuidados críticos y equipo multidisciplinar.
- **En el seguimiento ambulatorio:** debe realizarse control según guías vigentes y valoración multidisciplinar por especialistas informados en la patología.
- Atención **en todas las fases** por enfermería con experiencia, así como apoyo psicológico, social, educativo, laboral e integración con los equipos de atención primaria.
- **Durante la hospitalización:** profilaxis antitrombótica. Hidratación adecuada; si está euvolémico y recibiendo fluidos intravenosos, el uso de suero hiposalino puede ser preferible para evitar la hipernatremia que favorece la falciformación. Espirometría incentivada para disminuir el riesgo de síndrome torácico agudo (STA). Manejo de complicaciones según guías.

En cada revisión, se atenderán los siguientes aspectos¹⁻³ (**Tabla 4.1.1**):

- Anamnesis de eventos sucedidos desde la visita anterior. Historia transfusional. Vacunas.
- Tratamiento que recibe. Explorar la adherencia al tratamiento.
- Entrevista sobre necesidades educativas, sociales, psicológicas o laborales.
- Comprobar revisión por resto de especialistas según guías.
- Exploración física.
- Analítica y pruebas complementarias de evaluación de daño de órganos y monitorización de tratamiento, según guías.
- Recomendaciones de cuidados.
- Tratamiento general.
- Tratamiento específico.
- Ofrecer visión sobre ensayos clínicos vigentes o propuestas en el futuro.

Tabla 4.1.1. Puntos clave en el seguimiento ambulatorio y cuidados generales¹⁻³

<p>Anamnesis</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Estado general, anímico. Historia reproductiva • Actualización en vacunas. Historia transfusional (frecuencia, reacciones transfusionales, aloanticuerpos) • Historia de dolor: agudo (frecuencia en domicilio, admisión hospitalaria) y crónico (utilización de analgesia incluido opiáceos) • Comorbilidades asociadas o no a ECF: diabetes, hipertensión arterial, síntomas cardiorrespiratorios (tolerancia a la actividad física, disnea, síncope, mareo), poliuria, priapismo, úlceras en piernas, limitación articular, síntomas visuales o auditivos • Visitas a urgencias, relación con su médico de atención primaria, ingresos
<p>Adherencia al tratamiento</p>	<p>Preguntar si conoce (recitar) su tratamiento, dosis, intervalos, actividad de receta electrónica, comprobación de retirada de medicamentos de las oficinas de farmacia</p>
<p>Necesidades de apoyo</p>	<p>Rendimiento en centro educativo, laboral, necesidad de apoyo social, estado psicológico, apoyo familiar</p>
<p>Exploración física</p>	<p>Incluir peso, talla, tensión arterial (TA), saturación de oxígeno, frecuencia cardíaca y respiratoria. Los pacientes con ECF tienen una TA inferior a la población de igual sexo y edad. En ausencia de albuminuria la TA debe ser <140/90 mmHg y con albuminuria <130/80 mmHg. El tratamiento precoz es esencial en la hipertensión arterial (HTA), pues aumenta el riesgo de complicaciones</p>
<p>Pruebas complementarias</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Incluir al inicio: fenotipo eritrocitario ampliado. Radiografía de tórax • Anual o regularmente: hemograma completo con reticulocitos, hemoglobina S (HbS) y hemoglobina fetal (HbF), bioquímica sanguínea con pruebas de función renal y hepática, bilirrubina fracciones directa e indirecta, lactato deshidrogenasa (LDH), albúmina, proteínas totales, ácido úrico, Na, K, Ca, P, vitamina D, ácido fólico y vitamina B12, ferritina. Serología para VIH, hepatitis B y C, si ha recibido transfusiones. Microalbuminuria y ratio albumina/creatinina en orina • Si tratamiento con hidroxiurea o régimen transfusional, monitorización según guías • Otros, si procede (según hallazgos y/o periodicidad en guías): densitometría, audiometría. NT-proBNP, electrocardiograma, ecocardiograma, resonancia magnética hepática para control de sobrecarga férrica, pruebas de función respiratoria, estudio del sueño, otras pruebas de imagen

<p>Cuidados generales</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Consejo genético • Educación sanitaria por enfermería (tratamiento del dolor, síntomas de alarma) • Medidas higiénico-dietéticas (fomento del ejercicio al aire libre, evitar deshidratación y calor excesivo, dieta equilibrada con frutas y verduras, evitar hábitos tóxicos) • Revisiones por especialidades según hallazgos y guías: nefrología (proteinuria o hematuria), cardiología/neumología, digestivo (colestasis), traumatología/rehabilitación (necrosis avascular), neurología, oftalmología. Revisión ginecológica si relaciones sexuales, anticoncepción
<p>Tratamiento general</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Penicilina V: se inicia a partir de los 2 meses de vida y se debe mantener indefinidamente, o al menos hasta los 5 años inclusive. En adultos se debe consensuar con el paciente en el momento de la transición y revisiones anuales. Si se suspende debe proveerse de dosis de antibióticos para uso urgente. No debe suspenderse si hay esplenectomía quirúrgica o antecedentes de enfermedad neumocócica invasiva o trasplante de progenitores. En pacientes con HbSC valorar suspender a los 5 años. En caso de alergia a la penicilina sustituir por eritromicina • Vitamina D: profilaxis de insuficiencia. No es obligado asociar calcio. Aumentar o disminuir dosis según controles de niveles cada 6-12 meses de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) (nivel óptimo: >30 ng/ml al final del invierno) • Ácido fólico: no es necesaria su administración sistemática, pero se debe recomendar una dieta variada rica en verdura y fruta fresca. Si se comprueba en los controles analíticos deficiencia en niveles séricos de folato, pautar suplemento de ácido fólico (1 mg/día o 5 mg/día, 1 mes cada 3 meses) • Preparado multivitamínico sin hierro: recomendado por algunos autores
<p>Tratamiento específico</p>	<p>Hidroxiurea. Transfusiones. Quelación de hierro. Otros</p>
<p>Novedades</p>	<p>Ofrecer actualización sobre ensayos clínicos vigentes, nuevos fármacos, combinaciones de terapias, tratamientos curativos posibles</p>

HIDROXIUREA

La hidroxiurea es un citostático inhibidor de la ribonucleótido reductasa, que ha demostrado ser un tratamiento eficaz para pacientes con ECF con genotipo HbSS y HbSβ^o-talasemia.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los mecanismos de acción observados incluyen:

- Aumento de la HbF, a través del aumento en la expresión del gen de la globina γ. Ello conlleva una menor proporción de HbS y de su polimerización.

- Como consecuencia disminuye la formación de células falciformes, la hemólisis e interacción de los hematíes con el endotelio.
- Disminución en el número de reticulocitos y hematíes de baja densidad que muestran mayor adhesividad al endotelio vascular.
- Disminución del recuento leucocitario y de su adhesividad al endotelio vascular. Disminución del recuento de plaquetas.
- Aumento del óxido nítrico (NO), vasodilatador potente cuya depleción participaría en los eventos vasooclusivos de lechos vasculares como el pulmonar. A través de mecanismos indirectos por disminución de la hemoglobina libre, y directos, a nivel celular, en hematíes y células endoteliales.

EVIDENCIA DE BENEFICIO CLÍNICO

Los efectos clínicos beneficiosos descritos son múltiples, y la toxicidad, aunque puede ser significativa, no impide que la mayoría de las guías recomienden su uso generalizado en todas las edades desde el periodo de lactante. En general es muy bien tolerada.

Disminuye las complicaciones de la ECF y parece aumentar la expectativa de vida, con beneficio demostrado en los genotipos HbSS y HbS β^0 -talasemia e indicación en otros genotipos con clínica severa.

Existe mayor evidencia de su eficacia en la disminución de la frecuencia de episodios de dolor y otras complicaciones agudas en pacientes con ECF con genotipos HbSS o HbS β^0 -talasemia, y en prevención primaria de ictus⁴. La evidencia es menor en su efecto a largo plazo en las complicaciones crónicas de la ECF y en pacientes con genotipo HbSC⁵.

Se ha reportado⁶⁻⁸:

- Disminución del número de episodios vasooclusivos de dolor en niños y adultos.
- Disminución de número episodios de STA.
- Disminución de episodios de dactilitis.
- Disminución en las necesidades transfusionales y, en consecuencia, de sus complicaciones incluyendo la aloinmunización.
- Disminución en el número de hospitalizaciones.
- Disminución del desarrollo de valores anormales en el eco-doppler transcraneal en profilaxis primaria, y por lo tanto riesgo de ictus; y tras la normalización de estos valores con programa de transfusión crónica, su eficacia como alternativa a la transfusión.
- Aumento de la supervivencia, en estudios observacionales, retrospectivos y prospectivos no aleatorizados.
- Como beneficios adicionales se reporta mejoría en la calidad de vida y posible disminución en el coste de la enfermedad.
- En pacientes con enfermedad HbSC se ha descrito en series retrospectivas disminución en el número de episodios vasooclusivos de dolor y hospitalizaciones.

EFFECTOS ADVERSOS^{9,10} (TABLA 4.1.2)

El efecto tóxico más frecuente es la mielosupresión, lo que obliga a monitorizar los recuentos celulares cada 3-4 meses y a hacer cambios de dosis con cautela.

En cuanto a la fertilidad en varones, la oligo-azoospermia observada en adultos, suele ser reversible, aunque se han descrito casos de azoospermia irreversible. Sin embargo, publicaciones recientes informan de que su uso en hombres prepúberes no empeora el recuento espermático en adultos comparando con aquellos que no se trataron. También se ha observado en mujeres una disminución prematura de la reserva ovárica, que puede estar relacionada con la enfermedad, pero a la que la hidroxiurea puede contribuir negativamente.

En cuanto a la teratogenicidad, ha sido estudiada en modelos murinos. Sin embargo, este efecto no está evaluado en humanos. Aun así, se debe informar a varones y mujeres en edad fértil de la importancia del uso de métodos anticonceptivos seguros mientras tomen hidroxiurea.

Se han descrito casos de leucemias y otros cánceres en pacientes con ECF bajo tratamiento con hidroxiurea, pero también la propia enfermedad y su estado inflamatorio crónico pueden contribuir al aumento de la incidencia. En la ECF tratada con hidroxiurea no se ha demostrado una mayor incidencia de neoplasias asociada. Deben seguirse las recomendaciones en la población general de prevención y detección precoz de neoplasias y uso de protección solar.

Tabla 4.1.2. Efectos secundarios de la hidroxiurea

Efectos secundarios de la hidroxiurea
Mielosupresión dosis dependiente frecuente y mielosupresión severa a dosis bajas en individuos predispuestos muy infrecuente
Úlceras orales
Náuseas, diarrea
Rash, hiperpigmentación, cambios ungueales
Úlceras maleolares
Alteración de la fertilidad
Teratogenicidad
Mutagénesis

INDICACIONES

Indicado su uso en cualquier paciente con genotipo SS o Sβ⁰-talasemia desde los 6-9 meses de edad, por lo que debe debatirse ampliamente con el paciente sobre sus riesgos y beneficios. Se mantendrá el tratamiento de forma indefinida. La hidroxiurea es todavía el tratamiento principal que tenemos disponible para modificar el curso de la enfermedad, y previene tanto complicaciones agudas como crónicas.

Uno de los problemas frecuentes con el tratamiento con hidroxiurea, por ser una medicación crónica y por la percepción de los pacientes o familiares de posibles riesgos asociados a su uso, es el abandono o mal cumplimiento. Se debe sospechar que no hay cumplimiento si el volumen corpuscular medio (VCM) no aumenta. Resulta importante dedicar tiempo a discutir con el paciente acerca de los beneficios del tratamiento y de los riesgos de un mal cumplimiento, en especial al iniciar el tratamiento, en la adolescencia, o en la transición del paciente a una unidad de adultos, momentos en los que son frecuentes los abandonos y el aumento de complicaciones.

En la vida adulta se recomienda seguir con el tratamiento con hidroxiurea iniciado en la infancia, e iniciarlo en pacientes homocigotos HbSS o HbS β^0 -talasemia sintomáticos que presenten crisis vasooclusivas (CVO) de dolor o STA, anemia sintomática, priapismo, daño de órganos expresado como infartos silentes, enfermedad renal o proteinuria, hipertensión pulmonar (HP), o ictus en ausencia de tratamiento con terapia transfusional crónica.

En pacientes con enfermedad HbSC se ha documentado aumento de los niveles de HbF, disminución en la frecuencia de crisis de dolor agudo y hospitalizaciones por ese motivo. Su utilización en estos pacientes, así como de forma menos frecuente en pacientes con genotipo HbS β^+ -talasemia, debe considerarse en presencia de clínica moderada o severa.

Criterios de exclusión:

- Embarazo.
- No posibilidad de contracepción segura y no posibilidad de monitorización clínico-analítica.
- Régimen hipertransfusional estable.

ADMINISTRACIÓN

- Cápsulas de 500 mg.
- Comprimidos de 100 mg y 1000 mg.
- Suspensión en fórmula magistral de 40 mg/ml.

Antes de iniciar tratamiento¹

- Información de riesgo y beneficios: no es un tratamiento curativo, pero mejora la calidad de vida y reduce las complicaciones; es necesaria la contracepción de hombres y mujeres en edad fértil por su posible teratogenicidad y posible efecto en la fertilidad; posible, aunque no probada, carcinogénesis en la ECF requiere monitorización clínica y analítica.
- Control analítico basal: hemograma con recuento y fórmula leucocitaria, concentración de hemoglobina, índices eritrocitarios, recuento de plaquetas y de reticulocitos, creatinina, bilirrubina y transaminasas, porcentaje de HbF, orina, test de embarazo en mujeres en edad fértil.
- Ofrecer la posibilidad de criopreservación de semen previo al inicio de hidroxiurea en varones pospuberales.

Dosis^{1,11-13}

- Iniciar a 15-20 mg/kg/día oral en una sola toma. Con disminución del filtrado glomerular disminuir la dosis inicial (5-10 mg/kg/día).
- En mayores de 5 años, incrementar la dosis en 5 mg/kg/día cada 8 semanas hasta conseguir alcanzar la dosis máxima tolerada (DMT) por mielosupresión leve o alcanzar dosis máxima de 30-35 mg/kg/día. Se puede plantear dejar de incrementar a dosis inferiores a la DMT si se consigue una HbF >20 %. Sin embargo, el incrementar a la DMT podría aumentar su eficacia en la posible prevención de daño de órganos a largo plazo.
- La utilización de dosis moderadas fijas de 20 mg/kg/día sin escalada puede requerir una monitorización menos estrecha en países en desarrollo, pero se ha asociado con menor eficacia clínica y no mayor seguridad.

Monitorización¹

- Realizar controles analíticos con hemograma con recuento absoluto de reticulocitos a las 2 semanas del inicio y cada 4 semanas durante la escalada de dosis, y una vez se haya alcanzado la dosis objetivo y los recuentos estén estables durante 3-4 meses se pueden espaciar los controles a cada 3-4 meses. Control mensual de la función renal y hepática durante los primeros 4 meses. Determinación del porcentaje de HbF cada 3-4 meses, inicialmente, para valorar respuesta.
- Dosis objetivo: DMT (dosis diaria estable que conlleva la máxima respuesta sin causar toxicidad, definida como aquella que consigue mielosupresión leve con recuento absoluto de neutrófilos [RAN] entre 1,5-4,0 x 10⁹/l, y recuento de reticulocitos de 100-200 x 10⁹/l), o llegar a una dosis máxima de 35 mg/kg/día.
- Evaluar la respuesta a los 6 meses de alcanzar la dosis objetivo.
- Interrumpir temporalmente el tratamiento si RAN <1,5 x 10⁹/l, recuento de plaquetas <80 x 10⁹/l, Hb <4,5 g/dl o disminución >20 %, o recuento de reticulocitos <80 x 10⁹/l. Realizar hemograma semanal y reiniciar a dosis disminuida en 2,5-5 mg/kg/día.

Criterios de toxicidad para interrumpir temporalmente o discontinuar el tratamiento¹

- Mielosupresión según lo señalado anteriormente.
- Discontinuación: efectos secundarios gastrointestinales graves, erupción cutánea grave, úlceras maleolares.
- Algunos efectos secundarios tolerables que no obligan a su suspensión, pero hacen recomendable una disminución de dosis son: náuseas, vómitos, mucositis, diarrea, alopecia o erupción cutánea.
- En el caso de que se planee una gestación, tanto en el varón como en la mujer, se debe plantear una interrupción del tratamiento 3 meses antes de la concepción, y de forma inmediata en la gestante.
- Si existe retraso en la menstruación mayor de 2 semanas, realizar test de embarazo.
- Lactancia.
- Temporalmente si existen complicaciones agudas que cursan con citopenias o deterioro de la función renal severo.

Respuesta al tratamiento y predictores de respuesta¹

- Respuesta hematológica: aumento de la HbF al doble o más como dato subrogado de respuesta clínica, aumento en el VCM a >100 fL o mínimo 10 fL. Además, se observa aumento de la cifra de Hb 1 g/dl, disminución de la cifra de reticulocitos, LDH y bilirrubina.
- Respuesta clínica: disminución en la frecuencia de CVO de dolor, STA, número de transfusiones y hospitalizaciones.
- Se han descrito como predictores de respuesta:
 - Los niveles basales elevados de HbF, recuento de reticulocitos y leucocitos, concentración de Hb.
 - Durante el tratamiento un mayor aumento en VCM, hemoglobina corpuscular, mayor disminución en el recuento de leucocitos y reticulocitos, mayor DMT de hidroxiurea, mejor cumplimiento.
 - Plazos de respuesta: se objetiva un aumento de la proporción de HbF y aumento de VCM entre las 8 y 24 semanas. El beneficio clínico en la disminución de CVO se manifiesta a partir de las 8 semanas y es evidente a partir del sexto mes.
 - Verificado el cumplimiento, aproximadamente un 5-10 % de niños y 25 % de adultos muestran una falta de respuesta hematológica a la hidroxiurea (aumento de HbF y VCM). En estos pacientes se recomienda continuar con el tratamiento durante 6 meses tras haber alcanzado la DMT para evaluar la respuesta clínica, y si ésta existe, continuar con el tratamiento.

Otros aspectos

- En la transición a hidroxiurea desde un programa de transfusión crónica se debe continuar con las transfusiones, con disminución progresiva de la Hb diana postransfusión hasta alcanzar la DMT.
- No se han descrito problemas con la vacunación, incluido vacunas de virus vivos, y la respuesta inmunológica se mantiene, aunque puede estar retardada.
- La hidroxiurea puede administrarse concomitantemente con otros tratamientos como crizanlizumab, voxelotor o L-glutamina.

TRANSICIÓN A ADULTOS¹⁴⁻¹⁶

La atención del adolescente con ECF que va a ser transferido a una unidad de adultos requiere un conocimiento adecuado de su desarrollo, su forma de enfermar, y la valoración de los recursos terapéuticos de los que se dispone.

El adolescente puede tener dificultades para acceder a los servicios de atención sanitaria, y a su enfermedad de base se añaden problemas de salud integral: dificultades adaptativas, alteraciones en la salud mental, escolares, consumo de tóxicos, enfermedades de transmisión sexual, etc.

El seguimiento de los adolescentes está frecuentemente fragmentado en distintas subespecialidades que pueden estar lejos de su domicilio y en distintas instalaciones. Por ello, el hematólogo que atiende al adolescente debe coordinar la atención de todo el personal sanitario, estar formado en una correcta entrevista clínica, primero en solitario y después en conjunto con la familia, y basarse en el respeto por su autonomía. Por encima de los 14 años, la presunción inicial debe ser la capacidad del menor para decidir sobre su enfermedad, y entre los 12-14 años se debe valorar individualmente cada caso. Es recomendable transmitir al adolescente toda la información necesaria sobre su patología de manera progresiva e incorporarle a programas de educación sanitaria. Cuando existan conflictos por diferencias de pareceres entre el adolescente y los padres, se debe solicitar asesoramiento del comité de ética del centro.

DIFICULTADES EN LA TRANSICIÓN DEL ADOLESCENTE

- Negación de la enfermedad.
- Reticencia a acudir a las nuevas instalaciones.
- Dinámica de ambivalencias, reclamando más independencia por un lado y por otro, incapacidad de responsabilizarse de medicaciones y citas.
- Necesidad de igualarse con sus coetáneos, rechazando revisiones que rompen su rutina. El aislamiento social es frecuente, tanto por las recurrentes consultas u hospitalizaciones, como por las restricciones paternas.
- Necesidad de información específica sobre educación para la salud, consejo genético, anticoncepción, posibles retrasos en la pubertad, priapismo y prevención de tóxicos y enfermedades de transmisión sexual.
- El absentismo escolar o laboral es muy alto, y puede condicionar dificultades de aprendizaje, la vocación futura, la actividad física o la aportación económica si ya trabaja.
- La apariencia física puede estar alterada por el posible retraso en la pubertad u otros condicionantes (ictericia, palidez, limitaciones en la actividad física, secuelas motoras, cicatrices posquirúrgicas, etc.), y ello cobra especial importancia en la adolescencia. Para “probar” a sus pares que son normales, pueden iniciar la actividad sexual antes de estar emocionalmente preparados.
- Temor a la enfermedad grave y a la muerte: algunos adolescentes han conocido a pacientes con la misma enfermedad que han tenido complicaciones graves o que incluso han fallecido.
- La edad cronológica no debiera automáticamente conducir a la transición a adultos, sino que la guía ideal sería la edad de desarrollo mental, aunque esto suele estar encorsetado administrativamente en los distintos sistemas sanitarios (de los 16 a 21 años). Así, por ejemplo, un retraso en el desarrollo neurocognitivo por lesión cerebrovascular, o un episodio grave de cualquier tipo harían recomendable retrasar la transición.

IMPLANTACIÓN DE LA TRANSICIÓN A ADULTOS

Evaluación de la situación

Debe propiciarse la creación de un grupo de transición que incluya médicos, enfermeras, trabajadores sociales y psicólogos, tanto de departamentos pediátricos como de adultos. Las historias clínicas escritas no suelen tener todos los detalles sobre el paciente, por lo que las reuniones de grupo ayudan a completar varios aspectos. Los pediatras dedicados a la hematología suelen encargarse del cuidado global del niño, coordinando vacunaciones, complicaciones hematológicas, revisiones del desarrollo y cualquier otro problema que se presente. Los hematólogos de adultos suelen ser más especialistas consultores, pero en el caso de la ECF, los jóvenes se sienten sanos y no acuden a sus médicos de atención primaria para medidas preventivas, por lo que los hematólogos se convierten en la vía de acceso a los sistemas de salud.

Preparación

El personal sanitario debe tener un protocolo de transición preparado con antelación. La idea debe plantearse antes de la pubertad y fijar una fecha que conozca el adolescente aproximadamente 1 año antes, ofreciendo material escrito y dando tiempo para plantear dudas. Para los padres la transición significa pérdida de control en el cuidado de su hijo y a menudo son reticentes a perder esta responsabilidad. La seguridad de que los pediatras y hematólogos seguirán en contacto aliviará sus miedos, y debe reforzarse la idea de que el paso a adultos es algo muy positivo, que se ha llegado a una meta, y que, por tanto, deben estar de enhorabuena. Una de las maneras más eficaces de facilitar el proceso es la organización de reuniones con grupos de adultos jóvenes que ya han pasado por dicha transición.

Transferencia

El pediatra debe presentar al paciente al grupo de hematólogos de adulto en las instalaciones de pediatría si es posible. En la primera cita en la unidad de adultos, un miembro del equipo debe presentar al paciente al personal y enseñarle las instalaciones, por supuesto fuera de un episodio agudo. Es conveniente asegurar que el paciente no pierda la primera cita con los hematólogos y revisar los problemas que pudieran haber motivado no acudir a la misma. Los adultos jóvenes suelen perder las citas con los especialistas encargados de la prevención de las complicaciones de la ECF, por lo que debe recogerse en cada revisión si lo están haciendo correctamente.

PROPUESTAS DE CUIDADOS

- Ser flexible en la edad en la que se realiza la transferencia a las unidades de adultos, teniendo en cuenta la edad mental de desarrollo. Debe empezar a hablarse de ello a los 12 años, y así quedará interiorizado como una cuestión que llegará en un futuro.
- Contar con el adolescente para decidir cuándo y a quién se le va a transferir.
- Informarle sobre grupos, asociaciones, redes sociales fiables y páginas web de la enfermedad.
- Educación sanitaria sobre cómo evitar situaciones que exacerben los síntomas, como controlar los mismos, desarrollo de habilidades para minimizar los efectos diarios de su enfermedad.

- Fomentar su independencia de acuerdo con sus limitaciones: deben ser animados para que desarrollen una alta independencia basándose en una evaluación realista de sus limitaciones. Deben participar en las decisiones sobre las alternativas de tratamiento, fortalecer su autoestima, y pactar algunos límites a comportamientos peligrosos. La manera en la que el paciente se enfrenta a la enfermedad significativamente predice la integración del adolescente en las actividades diarias y las visitas a urgencias. Si tiene una adaptación “pasiva” a los problemas o “pensamientos negativos”, tenderá a buscar más frecuentemente los recursos sanitarios urgentes ante pequeñas dificultades y se integrará menos en las actividades domésticas y escolares. Además, como es un tiempo de transiciones, hay una intensa actividad psíquica evolutiva y se dan cambios en las emociones y en las actitudes. La adaptación de los padres a la enfermedad también puede afectar a la actividad de los hijos enfermos, por lo que es recomendable incluirlos en programas de afrontamiento de la enfermedad y de separación de su hijo.
- Indicar a los padres que mantengan un adecuado balance entre una supervisión suficiente y una excesiva sobreprotección. Deben aceptar logros en la autonomía de sus hijos, aunque perciban algunas conductas como potencialmente peligrosas.
- Preguntar sobre las relaciones sociales y asegurar el mantenimiento de las amistades.
- Contactar con el profesorado para la integración en el programa escolar. Los padres deben tener unas expectativas académicas realistas de sus hijos.
- Evaluar por medio de trabajadores sociales y educadores sus posibilidades de autonomía en la vivienda, capacitación profesional, entorno laboral, relación con vecindario, sostén económico.
- Informar antes de que se presente, de que es posible un retraso en la pubertad.
- Informar sobre enfermedades de transmisión sexual, embarazo, fertilidad, consejo genético, contracepción, prevención de abusos sexuales.
- Asegurar entendimiento en el propio adolescente, y no sólo por parte de sus padres, de medidas para controlar el dolor, ya sea agudo o crónico.
- Comentar acerca de episodios graves o incluso mortales cuando sea apropiado.

CONCLUSIONES

- La supervivencia de los pacientes con ECF ha aumentado en las últimas décadas. Un número cada vez mayor alcanza la edad adulta y edades más avanzadas, permitiendo el desarrollo de daño crónico de órganos como consecuencia de la enfermedad. Este y las complicaciones agudas siguen siendo causa de una expectativa de vida acortada. Se hace imprescindible realizar una adecuada monitorización multidisciplinaria, que favorezca su diagnóstico precoz y su prevención, y su tratamiento óptimo.
- La transición a la atención en unidades de adultos es una etapa de especial riesgo de morbilidad, mortalidad y utilización de recursos sanitarios. Requiere de una apropiada programación y puede ser determinante en mejorar la evolución de la enfermedad.
- La hidroxiurea dispone de evidencia de eficacia en el desarrollo de complicaciones agudas y crónicas, y a lo largo de décadas, ha demostrado un perfil de seguridad favorable en la ECF. Su utilización está ampliamente recomendada en múltiples guías y paneles de expertos en la ECF.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, *et al.* Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA*. 2014;312(10):1033-48. DOI: 10.1001/jama.2014.10517.
2. Thein SL, Howard J. How I treat the older adult with sickle cell disease. *Blood*. 2018; 132(17):1750-60.
3. Kamal S, Naghib MM, Al Zahrani J, *et al.* Influence of nutrition on disease severity and health-related Quality of Life in adults with sickle cell disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2021;13(1):e2021007. DOI: 10.4084/MJHID.2021.007.
4. Nevitt SJ, Jones AP, Howard J. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 4(4):CD002202. DOI: 10.1002/14651858.CD002202.pub2.
5. Luchtman-Jones L, Pressel S, Hilliard L, *et al.* Effects of hydroxyurea treatment for patients with hemoglobin SC disease. *Am J Hematol*. 2016; 91(2):238-42. DOI: 10.1002/ajh.24255.
6. Charache S, Terrin ML, Moore RD, *et al.* Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *N Engl J Med*. 1995; 332(20):1317-22. DOI: 10.1056/NEJM199505183322001.
7. Karacaoglu PK, Asma S, Korur A, *et al.* East Mediterranean region sickle cell disease mortality trial: retrospective multicenter cohort analysis of 735 patients. *Ann Hematol*. 2016; 95(6):993-1000. DOI: 10.1007/s00277-016-2655-5.
8. Ware RE, Davis B, Schultz WH, *et al.* Hydroxycarbamide versus chronic transfusion for maintenance of transcranial doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia-TCD With Transfusions Changing to Hydroxyurea (TWITCH): a multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016; 387(10019):661-70. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01041-7.
9. Algiraigri AH, Radwi M. Long-term safety of hydroxyurea in sickle cell anemia and other benign diseases: systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2014; 124(21): 560. DOI: 10.1182/blood.V124.21.560.560.
10. Joseph L, Jean C, Manceau S, *et al.* Effect of hydroxyurea exposure before puberty on sperm parameters in males with sickle cell disease. *Blood*. 2021; 137(6):826-9. DOI: 10.1182/blood.2020006270.
11. Estep JH, Smeltzer MP, Kang G, *et al.* A clinically meaningful fetal hemoglobin threshold for children with sickle cell anemia during hydroxyurea therapy. *Am J Hematol*. 2017; 92(12):1333-9. DOI: 10.1002/ajh.24906.
12. Fitzhugh CD, Hsieh MM, Allen D, *et al.* Hydroxyurea-Increased fetal hemoglobin is associated with less organ damage and longer survival in adults with sickle cell anemia. *PLoS One*. 2015; 10(11):e0141706. DOI: 10.1371/journal.pone.0141706.
13. John CC, Opoka RO, Latham TS, *et al.* Hydroxyurea dose escalation for sickle cell anemia in Sub-Saharan Africa. *N Engl J Med*. 2020; 382(26):2524-33. DOI: 10.1056/NEJMoa2000146. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30036-3.
14. Inusa BPD, Stewart CE, Mathurin-Charles, *et al.* Paediatric to adult transition care for patients with sickle cell disease: a global perspective. *Lancet Haematol*. 2020;7(4):e329-e341.
15. Kayle M, Docherty SL, Sloane R, *et al.* Transition to adult care in sickle cell disease: A longitudinal study of clinical characteristics and disease severity. *Blood Cancer*. 2019; 66(1):e27463. DOI: 10.1002/pbc.27463.
16. Sociedad española de hematología y oncología pediátricas (SEHOP) Enfermedad de células falciformes. Guía de práctica clínica SEHOP 2019. ISBN: 978-84-944935-5-3. Disponible en: <http://www.sehop.org/wp-content/uploads/2019/03/Gu%C3%A0a-SEHOP-Falciforme-2019.pdf>. Último acceso: agosto de 2021.

4.2. NUEVOS FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ECF

Autora: Marta Morado¹

1. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

En el momento actual, el único tratamiento curativo de la enfermedad de células falciformes (ECF) es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH) y, posiblemente, la terapia génica podrá serlo en un futuro no muy lejano. Estas terapias no están disponibles para la mayoría de los pacientes por lo que son necesarios otros tratamientos que prevengan o mejoren el daño orgánico asociado a esta enfermedad y eviten o reduzcan las crisis vasooclusivas (CVO). Durante años, la hidroxiurea ha sido el único fármaco disponible, pero hoy en día son numerosos los ensayos clínicos que investigan distintas moléculas potencialmente efectivas. En los últimos años, se han autorizado varios fármacos para el tratamiento de la ECF y así, en 2020 la FDA (*Food and Drug Administration*) tiene autorizados L-glutamina, voxelotor y crizanlizumab, mientras que la EMA (*European Medicines Agency*) solo ha autorizado este último. En este capítulo se revisan los principales nuevos fármacos, aprobados o estudiados, para el tratamiento de la ECF.

El desarrollo de nuevos fármacos depende del conocimiento de la patogenia de la enfermedad. De forma resumida, el proceso comienza con la **polimerización** de la hemoglobina S (HbS) que depende de la concentración de hemoglobina fetal (HbF) y de la hidratación celular. Esta polimerización desencadena CVO por **adhesión** de los hematíes falciformes y los leucocitos al endotelio celular, a lo que se añaden las plaquetas activadas. Cuando la isquemia se resuelve, la reperusión posterior produce **inflamación**, que contribuye al daño tisular. Por otro lado, la hemoglobina (Hb) libre procedente de la lisis de los hematíes falciformes produce **sustancias oxidantes** y depleción de óxido nítrico (NO), que a su vez produce vasoconstricción y activación de la **hemostasia**. Los nuevos fármacos ejercen su acción sobre alguno de estos mecanismos patogénicos.

FÁRMACOS INHIBIDORES DE LA POLIMERIZACIÓN DE LA HbS¹⁻⁸

Para evitar la polimerización de la HbS se puede actuar con fármacos que actúan desde tres niveles.

INDUCTORES DE HbF

El incremento de HbF reduce la gravedad de la ECF, ya que la Gln en posición 87 de la cadena β -globina (en lugar de la Thr de la cadena β -globina) dificulta la interacción hidrofóbica con la valina en posición 6 de la HbS, lo que reduce la polimerización. Aparte de la hidroxiurea, se puede incrementar farmacológicamente la HbF con los siguientes grupos de moléculas:

Inhibidores de la DNA-metiltransferasa (DNMT1)

La HbF es suprimida epigenéticamente desde la infancia por la DNMT1. La 5-azacitidina se ha demostrado que es capaz de incrementar la HbF, aunque por su toxicidad no se emplea en pacientes con ECF. La **decitabina** es un hipometilante que depleciona DNMT1

con lo que incrementa la HbF a dosis no citotóxicas. Para mejorar su biodisponibilidad oral y evitar su inactivación por la citidina deaminasa, se combina con una molécula inhibidora de esta última, la tetrahidouridina (THU). La combinación de ambos **Dec-THU** ha demostrado incrementar la HbF y la Hb total en un ensayo clínico (EC) fase I.

Inhibidores de la histona deacetilasa (HDAC)

El **dimetil-butilato (HQK1001)** o el **butilato de arginina** orales no han demostrado ser útiles. El EC fase II con **vorinostat** fue suspendido por escaso reclutamiento. El **panobinostat** está siendo estudiado actualmente y el inhibidor selectivo de HDAC1/2, **ACY-957** parece prometedor.

Inhibidores de la demetilasa específica de lisina (LSD-1)

Se han estudiado a nivel preclínico **tranilcipromina, RN-1, ORY-3001**, así como **INCB059872** en EC fase I, sin resultados comunicados.

Otros activadores de los genes de γ -globinas

La **pomalidomida** parece incrementar la HbF, a dosis altas o con tratamientos prolongados, al reducir la expresión de *BCL11A* y *SOX6*. La **metformina** es un inductor de *FOXO3* que está siendo estudiada en fase I. La **benserazida** es un inhibidor de la L-dopa decarboxilasa que incrementa la actividad del promotor del gen de la γ -globina, por lo que está siendo estudiado en hemoglobinopatías. Otros fármacos de este grupo son los agonistas de Nrf2 **dimetil fumarato** y **SIRT1**.

MODIFICADORES ALOSTÉRICOS QUE AFECTAN A LA AFINIDAD POR EL OXÍGENO

Determinadas moléculas pueden interactuar alostéricamente con la HbS, incrementando su afinidad por el oxígeno o estabilizándola en estado R, lo que reduce la polimerización.

Ensayos con 5-HMF (5-hidroximetil furfural o AES-103)

Han concluido de forma precoz sin resultados.

Activadores de la enzima piruvato quinasa (mitapivat y FT-4202)

Disminuyen la concentración intraeritrocitaria de 2-3-bifosfoglicerato, lo que aumenta la afinidad por el oxígeno. Además, incrementan la producción de ATP, lo que mantiene la hidratación y energía del hematíe, y parecen disminuir el estrés oxidativo en modelos preclínicos. Los resultados preliminares han demostrado que incrementan la Hb total en ECF. Ambas moléculas se están estudiando en EC fase I y II.

Carboxihemoglobina

El monóxido de carbono (CO) tiene la capacidad de unirse a la HbS para formar carboxihemoglobina, que evita la polimerización, además de tener efectos hidratantes, antioxidantes y antiinflamatorios. Están en estudio diferentes preparados de **carboxihemoglobina pegilada bovina o humana (sanguinate y MP4CO)** respectivamente) capaces de liberar CO y estabilizar la Hb en estado R. Los resultados del EC fase II de sanguinate están pendientes. El **NVX-508** es un líquido fluorocarbonado que transporta oxígeno con 200 veces más afinidad que la Hb, se está estudiando en EC fase I.

Nicosan (Niprisan o NIX-0699)

Es un extracto obtenido de una planta que ha demostrado su capacidad de inhibir la polimerización por un mecanismo no conocido, disminuyendo las CVO, aunque no hay EC planeados.

Voxelotor o GBT-440

Es una molécula capaz de estabilizar la Hb en fase oxigenada formando un enlace covalente con la valina amino-terminal de la cadena β -globina, lo que impide la polimerización. Los resultados del ensayo HOPE (EC fase III, aleatorizado con dos dosis frente a placebo) en 274 pacientes, demostraron que administrado oral a dosis altas (1500 mg/día) era capaz de incrementar un mínimo de 1,1 g/dl la Hb en el 51 % de los pacientes, frente al 7 % del grupo placebo. A pesar de la mejoría de la anemia, las tasas de CVO fueron similares al grupo placebo. Este fármaco ha sido autorizado en 2019 por la FDA para el tratamiento de pacientes con ECF mayores de 12 años⁹. En Europa, la EMA en 2021 está estudiando su aprobación.

TRF-1101

Fármaco antifalciiformación, demostró en EC fase I mejoría en el flujo sanguíneo, sin poder confirmarse utilidad clínica en el EC fase II.

PROTECTORES DE LA HIDRATACIÓN CELULAR

La deshidratación eritrocitaria incrementa la concentración de la HbS y con ello el riesgo de polimerización. El **senicapoc** es un bloqueante del canal Gardos, capaz de reducir la anemia y la hemólisis en pacientes con ECF. Sin embargo, en EC fase III no ha conseguido demostrar beneficio clínico en reducción de CVO. El **clotrimazol** es otro inhibidor del canal Gardos que ha demostrado reducir la deshidratación eritrocitaria, incrementando la Hb. El **SCD101** es un fármaco de origen botánico que reduce la polimerización, posiblemente por dilución, ya que actúa sobre la membrana eritrocitaria. En ensayos preliminares ha demostrado reducir el dolor y la fatiga y mejorar las úlceras cutáneas. La **memantina** es un fármaco oral inhibidor de receptor de NMDA que bloquea el flujo de calcio causado por la activación crónica de este receptor por acción del glutamato, que está siendo estudiado en EC fase II. El **sulfato de magnesio**, valorado como posible agente de protección de la hidratación celular, no ha demostrado beneficio clínico. El **dipiridamol** también ha demostrado acción prohidratante in vitro. La **desmopresina** ha demostrado reducir las CVO en algunos pacientes, pero es difícil de mantener el tratamiento a largo plazo. La administración de **urea** intravenosa ha demostrado que inhibe las interacciones hidrofóbicas implicadas en la polimerización, pero es inefectiva a las dosis tolerables. El **cianato sódico** puede carbamilar a la valina y prevenir la polimerización, sin embargo, produce polineuropatía.

FÁRMACOS QUE REDUCEN LA ADHESIÓN CELULAR¹⁻⁸

En este grupo se incluyen todos aquellos fármacos inhibidores de las selectinas, si bien se puede conseguir también una reducción de la interacción celular por otros mecanismos, como se detalla a continuación.

INHIBIDORES DE LAS SELECTINAS

Crizanlizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe de forma selectiva la P-selectina. El ensayo SUSTAIN fase II evaluó la eficacia de dos dosis de este fármaco (2,5 mg/kg o 5 mg/kg) administradas mensualmente por vía intravenosa en 198 pacientes con varios fenotipos falciformes, frente a placebo. Crizanlizumab a dosis altas redujo de forma significativa la tasa anual de CVO un 45,3 % (62,9 % si no eran complicadas) duplicando el tiempo hasta tener una segunda y una tercera crisis¹⁰. Este fármaco ha sido autorizado en 2019 por la FDA para la reducción de CVO en pacientes con ECF mayores de 16 años. En Europa, la EMA lo ha autorizado en 2020. Actualmente están en marcha a nivel mundial un EC fase III (STAND) que explora dos dosis (5 y 7,5 mg/kg), un EC fase II en pacientes con insuficiencia renal crónica (STEADFAST), dos EC fase II de farmacocinética y efectos adversos en adultos y niños (SOLACE y SOLACE-KIDS) y un EC fase II en pacientes con priapismo (SPARTAN).

Rivipansel (GMI-1070)

Es un fármaco sintético de administración intravenosa, que actúa como inhibidor de todas las selectinas (E-, P- y L-selectina). En un EC fase II, este fármaco ha demostrado disminuir la necesidad de opiáceos intravenosos comparado con placebo. A pesar de estos buenos resultados, en el EC fase III RESET no se lograron los objetivos de reducción de hospitalización y uso de opiáceos.

Inclacumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado de acción prolongada que se une de forma específica a la región PSGL-1 de la P-selectina tras administración intravenosa. Están planeados varios EC.

GMI-1687

Es un inhibidor específico de E-selectina de administración subcutánea que está siendo evaluado en modelos animales.

HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR (HBPM)

Además de su función anticoagulante, pueden reducir la interacción celular a través de la inhibición de la P-selectina. La **tinzaparina** ha demostrado ser capaz de reducir el tiempo de hospitalización y de dolor en comparación con placebo, y se está estudiando su eficacia en el tratamiento del síndrome torácico agudo (STA) en un EC fase III. Sobre la **dalteparina**, no hay resultados concluyentes. Para evitar el efecto sobre la hemostasia se ha diseñado la **sevuparina**, HBPM modificada que pierde su capacidad anticoagulante manteniendo la acción sobre la P y L-selectina. A pesar de los beneficios iniciales *in vitro* y en modelos animales, no ha demostrado reducción significativa de la duración de las CVO en EC aleatorizados.

INHIBIDORES DEL RECEPTOR FC

Las **inmunoglobulinas** intravenosas se unen a los receptores FcγRIII de los leucocitos, bloqueando así la adhesión de los neutrófilos al endotelio y reduciendo la fagocitosis de los hematíes por los leucocitos. Por esos posibles efectos, se están estudiando en EC fase II.

BETABLOQUEANTES

El **propranolol** es capaz de disminuir la adhesión de los hematíes vía BCAM/Lu, de forma dosis-dependiente, siendo máxima a dosis de 40 mg/día. Sin embargo, en un EC fase II, no demostró diferencias frente a placebo.

POLÍMEROS SINTÉTICOS DE EFECTO SURFACTANTE

Este grupo de fármacos consigue disminuir la fricción e interacción o adhesión celular mediante reducción de la tensión superficial, lo que mejora la viscosidad y el flujo sanguíneo a la vez que mejora la deformabilidad de los hematíes. El **poloxamer 188 (RheothRx)** demostró hace años que era capaz de disminuir la duración de las CVO, sobre todo si se asociaba a hidroxiaurea. Sin embargo, un EC fase III más reciente, usando (poloxamer 188 purificado) no ha conseguido replicar esos resultados.

FÁRMACOS QUE REDUCEN LA INFLAMACIÓN¹⁻³

Los leucocitos, plaquetas y endotelio contribuyen a producir y mantener el estado inflamatorio crónico que presentan estos pacientes. Los leucocitos producen leucotrienos y citoquinas inflamatorias tipo IL-1β, y además, los linfocitos T/NK invariantes (células iNKT) amplifican la respuesta inflamatoria secundaria a la hipoxia/reperfusión. La actuación sobre algunos de estos mecanismos inflamatorios puede ser útil para el tratamiento.

CORTICOSTEROIDES

Aunque los corticoides son los antiinflamatorios por excelencia, su utilidad es muy limitada en ECF. La **metilprednisolona** y la **dexametasona** han demostrado ser efectivas en reducir la analgesia y los días de ingreso tras CVO o STA, **pero su uso no está indicado porque se produce un efecto rebote**, incrementado las crisis e ingresos tras su suspensión. La **mometasona inhalada** ha demostrado reducir la puntuación de dolor diario y se encuentra en EC fase II (IMPROVE2).

INHIBIDORES DE LAS CÉLULAS iNKT

La actividad proinflamatoria de las células iNKT se puede inhibir mediante el uso de agonistas de los receptores A_{2A}R como el **regadenoson**, que se ha probado en la ECF, aunque sin demostrar beneficio clínico. Un segundo mecanismo consiste en utilizar anticuerpos monoclonales anti-iNKT, como el **NKTT120**, que consigue deplecionar de células iNKT de forma dosis-dependiente, aunque se precisan más estudios para confirmar su eficacia y seguridad en ECF.

ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI-IL1β

El **canakinumab** es un anticuerpo monoclonal anti-IL1β de administración subcutánea mensual, que ha sido estudiado en EC fase II sin datos disponibles.

INHIBIDORES DE PROSTAGLADINAS Y LEUCOTRIENOS

El **piroxicam** es capaz de reducir la intensidad de dolor, cuando se compara con ácido acetilsalicílico. El **zileuton** se ha probado administrado vía oral en un EC fase I. El inhibidor de la fosfolipasa A2 **varespladib sódico**, no ha demostrado beneficios. El inhibidor del receptor de leucotrieno cysLTR1, **montelukast**, también ha sido explorado.

ESTATINAS

Estos fármacos (inhibidores de la hidroximetil-glutaril CoA reductasa) tienen capacidad antiinflamatoria, además del control de metabolismo de los lípidos. La **simvastatina** es capaz de reducir el dolor y el uso de analgésicos en ECF. Por otro lado, la **atorvastatina** no ha demostrado mejoría de la función endotelial o la albuminuria.

ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3

Los ácidos grasos de cadena larga polinsaturados omega-3 como el **ácido eicosapentaenoico (EPA)** y **docosahexaenoico (DHA)** se han utilizado con éxito en pacientes con inflamación crónica. En ECF, suplementar la dieta con omega-3 parece disminuir las CVO y las transfusiones frente a placebo. Recientemente se ha demostrado, en el EC fase II SCOT, que el **SC411** (DHA de mejor biodisponibilidad) reduce el dolor crónico e incrementa la Hb, pero no reduce las CVO.

RESOLVINAS

La resolución de la inflamación está controlada por la secreción de unos mediadores lipídicos derivados de omega-3 que incluyen las lipoxinas, resolvinas, protectinas, maresinas y los ácidos polinsaturados. La resolvina **17R-RvD1** (derivada de DHA), administrada oralmente, protege del daño de hipoxia-reperfusión, reduce la disfunción vascular, la inflamación sistémica y local, la adhesión de los neutrófilos y su trans migración en modelos animales de ECF³.

INHIBIDORES DEL COMPLEMENTO

Recientemente se ha implicado a la disregulación del sistema de complemento en la patogenia de la inflamación crónica y la trombosis microvascular detectada en los pacientes con ECF. El grupo heme plasmático y las microvesículas eritroides producidas tras la hemólisis, activan el complemento por la vía alterna y regulan a la baja la expresión de moléculas regulatorias (CD55 y CD59) en células endoteliales. El factor H, por otro lado, inhibe la interacción de los hematíes falciformes con el endotelio. Se ha demostrado la eficacia de **eculizumab** en el tratamiento de las reacciones transfusionales hemolíticas retardadas (opción terapéutica actualmente recomendada) y como modulador de la microangiopatía y la inflamación en pacientes con ECF. Actualmente se están diseñando numerosos estudios para evaluar la eficacia de **inhibidores de C5, factor H o mini-FH¹¹**.

IMATINIB

Estudios en animales demuestran que reduce la activación mastocitaria vía c-kit, lo que disminuye la inflamación⁸. Este fármaco ha reducido la frecuencia de las CVO en dos pacientes con ECF afectados de leucemia mieloide crónica, lo que ha impulsado el desarrollo de un EC fase I.

OTROS

Rifaximina (antibiótico oral que aumenta la vida media de los neutrófilos y descontamina el intestino) y **catepsina** (inhibidora de autofagia).

FÁRMACOS ANTIOXIDANTES¹⁻⁸

Los episodios recurrentes de isquemia-reperfusión y la liberación de hemoglobina al plasma incrementan a producción de sustancias oxidantes, lo que contribuye a la patogenia de la enfermedad. Los fármacos con capacidad antioxidante o reductores de radicales libres podrían ser útiles en estos pacientes.

L-GLUTAMINA

Es un aminoácido esencial para la síntesis de nicotinamida adenina dinucleótido (NAD), implicado en reacciones de reducción-oxidación. En los hematíes falciformes, el estrés oxidativo lleva a un consumo mayor de L-glutamina para evitar la depleción de glutatión, que acaba produciendo hemólisis. En un EC fase III aleatorizado en 230 pacientes con HbSS o HbSβ^o, la administración de L-glutamina vía oral (0,3 g/kg/12 h, máximo 30 g/día) ha demostrado reducir el número de CVO un 25 % y las hospitalizaciones un 33 % frente a placebo. A pesar de esto, llama la atención la alta tasa de abandono en el brazo de L-glutamina (36 % vs. 24 % en placebo)¹². L-glutamina ha sido aprobada en 2017 por la FDA para reducir las complicaciones agudas de los pacientes con ECF mayores de 5 años. En Europa, no ha sido autorizada por la EMA. La L-glutamina debe ser utilizada con especial precaución en pacientes con deterioro de la función renal o hepática.

N-ACETIL CISTEÍNA (NAC)

La NAC se transforma en L-cisteína, que a su vez incrementa el glutatión y disminuye el estrés oxidativo del hematíe. Trabajos *in vitro* han demostrado su capacidad para reducir los hematíes falciformes. Un primer EC fase II demostró que NAC a dosis altas (2400 mg/día) era capaz de reducir la frecuencia de las CVO. Estos resultados no han podido ser confirmados en un EC fase III, utilizando dosis de 600 mg/12 h. Se está evaluando la efectividad de este fármaco a dosis altas por vía intravenosa durante las CVO en un ensayo fase I/II.

HEMOPEXINA

El grupo hemo procedente de la degradación de la Hb, al circular libre en plasma lesiona las membranas lipídicas y produce radicales libres. La hemopexina es la proteína plasmática con mayor afinidad por el grupo hemo. En pacientes con ECF se ha demostrado que niveles bajos de esta proteína se asocian con mayor incidencia de CVO. El ensayo con **CSL889** (hemopexina derivada de plasma) se encuentra en fase preliminar.

PORFIRINAS MN

Son nanopéptidos sintéticos, miméticos de la superóxido dismutasa, con actividad sobre el sistema redox. Su administración en modelos animales de ECF revierte las CVO, restaura el flujo sanguíneo e incrementa la supervivencia.

OTROS ANTIOXIDANTES

La combinación de los dos antioxidantes **ácido α -lipóico con acetil L-carnitina** ha demostrado mejorar el balance de redox del glutatión. Los resultados del EC fase II no están disponibles.

FÁRMACOS VASODILADORES¹⁻⁸

Debido a que la hemólisis crónica depleciona de NO y produce vasoconstricción y vasculopatía, el uso de NO y fármacos afines puede ser beneficioso.

NO INHALADO

No ha demostrado su eficacia en el tratamiento de las CVO. Se está evaluando su uso tópico en úlceras maleolares. Otras moléculas dadoras de NO como el **nitrato** o el **NCX1443**, se están evaluando en modelos animales.

L-ARGININA

Es un precursor del NO administrado por vía oral, que ha demostrado su eficacia en reducir la dosis de opiáceos en niños con CVO. Combinado con hidroxurea, es capaz de incrementar los niveles de NO y reducir la frecuencia de las CVO. Administrada por vía intravenosa, ha mostrado ser bien tolerada en EC fase I.

L- CITRULINA

Precursor del NO de administración intravenosa está siendo probada en EC preliminares.

ACTIVADORES DE LA GUANILATO CICLASA

La acción del NO viene mediada por la activación de la enzima guanilato ciclasa soluble (GCs), que se encarga de producir GMPc, que actúa de segundo mensajero intracelular. **Riociguat y olinciguat (IW-1701)** son fármacos activadores de la GCs que están siendo probados en EC fase II.

INHIBIDORES DE LAS FOSFODIESTERASAS

El GMPc es degradado por las fosfodiesterasas. El sildenafil es un inhibidor de PDE-5, que se ha ensayado en pacientes con ECF, sin evidencia de beneficio clínico. La inhibición selectiva de PDE-9 (restringida a tejido hematopoyético y cerebro) con **IMR-687** o con **PF04447943** se encuentra en EC fase I/II.

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR A DE LA ENDOTELINA

Bloquear la acción de la endotelina (eje ET-1 y su receptor ETR) es otra forma de evitar la vasoconstricción y la proliferación vascular. El **ambrisentan**, antagonista selectivo del ET_R, utilizado para la hipertensión pulmonar (HP), ha sido probado en EC Fase I, sin resultados publicados.

FÁRMACOS QUE AFECTAN A LA HEMOSTASIA¹⁻⁸

En la ECF existe un estado de hipercoagulabilidad en la que la activación plaquetaria y de la coagulación participan en la patogenia de la enfermedad y contribuyen a las CVO.

ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

Estos fármacos se han considerado como potencial tratamiento para las CVO desde los años 80. El primer fármaco en evaluarse fue la **ácido acetilsalicílico**, aunque no se obtuvieron beneficios clínicos. Sin embargo, se comprobó que la **ticlopidina** (inhibidor del receptor ADP P2Y₁₂) era capaz de reducir el número e intensidad de los episodios de dolor. Los estudios preliminares con **prasugrel** (antagonista irreversible del receptor P2Y₁₂ de tercera generación) parecían apuntar a una reducción en la frecuencia de las CVO, pero estos resultados no se han confirmado en el EC fase III DOVE. El **ticagrelor** (antagonista reversible de P2Y₁₂) tampoco ha demostrado su efecto en reducción de CVO en EC fase II (HESTIA2), pero se está estudiando en niños (HESTIA3, EC fase III), a espera de resultados. También se han evaluado inhibidores de la glicoproteína plaquetaria GPIIb/IIIa como **eptifibatida** o **abciximab**, sin éxito.

ANTICOAGULANTES

Las HBPM han sido comentadas previamente. Respecto al resto de anticoagulantes, los primeros estudios se realizaron con **warfarina** en los años 60 demostrándose una reducción en la incidencia de las CVO a expensas de un incremento de episodios hemorrágicos, lo que limitó estudios posteriores. Los anticoagulantes orales inhibidores de factor Xa de acción directa, **apixaban** y **rivaroxabán**, se han estudiado recientemente, aunque los resultados con este último no demuestran mejora en la circulación microvascular.

DEFIBROTIDA

Es una mezcla de oligonucleótidos que actúa modulando la homeostasis endotelial y restaurando el equilibrio trombo-fibrinolítico. Se está evaluando su eficacia en pacientes síndrome torácico agudo (STA).

SUPLEMENTOS VITAMÍNICOS

Ensayos preliminares demuestran que el suplemento con **niacina** (vitamina B3) o con **colecalfiferol** (vitamina D3) podría tener beneficios por mecanismos no totalmente dilucidados.

CONCLUSIONES

El avance en la búsqueda de tratamientos efectos que mejoren la cantidad y calidad de la vida de los pacientes con ECF es exponencial. Aunque actualmente sean pocos los aprobados, la cantidad ingente de EC posibilitará que esta disponibilidad sea mayor en los próximos años. La elección del fármaco a utilizar en cada paciente dependerá de su fenotipo clínico (vasooclusivo vs. hemolítico), teniendo en cuenta los posibles efectos adversos de los nuevos medicamentos.

En el momento actual se carece de recomendaciones definitivas aceptadas internacionalmente, debido en parte a la distinta disponibilidad de estos nuevos medicamentos en las diferentes partes del mundo. Como conceptos generales, y suponiendo que estuvieran disponibles todos los medicamentos, los pacientes con predominio de las complicaciones vasooclusivas podrían beneficiarse del uso de hidroxiurea, crizanlizumab o L-glutamina, mientras que aquellos con complicaciones derivadas de la hemólisis (incluyendo la vasculopatía), podrían beneficiarse de hidroxiurea y voxelotor. Es probable que la combinación de varios fármacos con distintos mecanismos de acción pueda ofrecer mayores ventajas⁸. Queda por demostrar que los nuevos fármacos, además de mejorar la clínica, tengan efecto sobre el daño orgánico a largo plazo. A pesar de todas las limitaciones, se abre un amplio y variado abanico de terapias farmacológicas cuya finalidad última será mejorar la salud y la calidad de vida de los pacientes con ECF.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rai P, Ataga KI. Drug Therapies for the Management of Sickle Cell Disease F1000Res. 2020; 11;9: F1000 Faculty Rev-592. DOI: 10.12688/f1000research.22433.1.
2. Nardo-Marino A, Brousse V, Rees D. Emerging therapies in sickle cell disease. Br J Haematol. 2020; 190(2):149-72. DOI: 10.1111/bjh.16504.
3. Matte A, Cappellini MD, Iolascon A, *et al.* Emerging drugs in randomized controlled trials for sickle cell disease: are we on the brink of a new era in research and treatment? Expert Opin Investig Drugs. 2020; 29(1):23-31. DOI: 10.1080/13543784.2020.1703947.
4. Ballas SK. The Evolving Pharmacotherapeutic Landscape for the Treatment of Sickle Cell Disease. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2020;12(1):e2020010. DOI: 10.4084/MJHID.2020.010.
5. Matte A, Zorzi F, Mazzi F, *et al.* New Therapeutic Options for the Treatment of Sickle Cell Disease. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2019;11(1):e2019002. DOI: 10.4084/MJHID.2019.002.
6. Morrone K, Mitchell WB, Manwani D. Novel Sickle Cell Disease Therapies: Targeting Pathways Downstream of Sickling. Semin Hematol. 2018; 55(2):68-75. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2018.04.00.
7. Kapoor S, Little JA, Pecker LH. Advances in the Treatment of Sickle Cell Disease. Mayo Clin Proc. 2018; 93(12):1810-24. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.08.00.
8. Pace BS, Starlard-Davenport A, Kutlar A. Sickle cell disease: progress towards combination drug therapy. Br J Haematol. 2021 Jul;194(2):240-251. DOI: 10.1111/bjh.17312
9. Vichinsky E, Hoppe CC, Ataga KI, *et al.* A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sickle Cell Disease. N Engl J Med. 2019; 381(6):509-19. DOI: 10.1056/NEJMoa1903212.
10. Ataga KI, Kutlar A, Kanter J, *et al.* Crizanlizumab for the Prevention of Pain Crises in Sickle Cell Disease. N Engl J Med. 2017; 376(5):429-39. DOI: 10.1056/NEJMoa1611770.
11. Tampaki A, Gavriilaki E, Varelas C *et al.* Complement in sickle cell disease and target therapy: I know one thing, that I know nothing. Blood Rev. 2021. 48:100805. DOI: 10.1016/j.blre.2021.100805.
12. Niihara Y, Miller ST, Kanter J, *et al.* A Phase 3 Trial of L-Glutamine in Sickle Cell Disease. N Engl J Med. 2018; 379(3):226-35. DOI: 10.1056/NEJMoa1715971.

4.3. HEMOTERAPIA EN PACIENTES CON ECF

Autoras: Dolores Hernández-Maraver¹, Ana Kerguelén Fuentes¹

1. Servicio de Transfusión. Hospital Universitario La Paz, Madrid.

La transfusión de hematíes constituye una de las escasas terapias eficaces en la prevención y tratamiento de complicaciones agudas y crónicas de los pacientes con enfermedad de células falciformes (ECF). La transfusión corrige la anemia, disminuye el número de hematíes que pueden causar vasooclusión y previene el daño orgánico progresivo.

BASES FISIOPATOLÓGICAS RELEVANTES PARA LA TRANSFUSIÓN EN ECF

La **ECF** se caracteriza por **episodios de vasooclusión agudos**, intermitentes e impredecibles que provocan una caída brusca de las cifras de hemoglobina (Hb). La anemia es multifactorial: hemólisis, eritropoyesis ineficaz, mala utilización del hierro, baja afinidad de la hemoglobina S (HbS) por el oxígeno y respuesta alterada a la eritropoyetina son algunos de los factores. Estos episodios se superponen al desarrollo de daño orgánico y vasculopatía que comienza en etapas tempranas de la vida¹. Todos los pacientes con ECF van a presentar un cierto grado de anemia, que puede ser leve en HbSC o grave en los casos homocigotos, presentando estos cifras de Hb de 7-8 g/dl de promedio (rango 5-10 g/dl). Esta anemia *per se* es bien tolerada y no es causa de transfusión, sin embargo contribuye al daño orgánico progresivo, responsable de complicaciones como el síndrome torácico agudo (STA) o los daños en el sistema nervioso central (infartos silentes o ictus).

La **transfusión** en este contexto fisiopatológico tiene dos efectos principales: corrección de la anemia y hemodilución, con disminución de las células con capacidad de falciformación. El resultado es un mejor transporte de oxígeno a los tejidos, aunque limitado por el potencial incremento en la viscosidad al transfundir^{2,3}.

TIPOS DE TRANSFUSIÓN EN PACIENTES CON ECF

Se pueden realizar tres tipos de transfusión en pacientes con ECF: transfusión simple también denominada “*Top-Up*”, exanguinotransfusión parcial o manual y recambio eritrocitario (RE) automatizado con un equipo de eritroaféresis. No existen estudios aleatorizados controlados que hayan comparado la eficacia y seguridad de cada modalidad, por lo que, su elección dependerá de la indicación de la transfusión y de las características de cada centro. En cualquier caso, el objetivo común es mejorar la oxigenación tisular y minimizar la oclusión vascular. Se resumen a continuación las características principales²⁻⁴.

TRANSFUSIÓN SIMPLE (TS)

- Siempre indicada en situaciones en que se requiere transfusión **urgente** por la rapidez.
- Puede utilizarse también como estrategia a largo plazo (transfusión crónica) en <5 años o con dificultad de acceso venoso o preceder al RE si la Hb inicial es <7 g/dl.
- El objetivo en cifras de Hb debe ser alcanzar el basal del paciente previo al episodio agudo pero sin exceder 10-11 g/dl en pacientes homocigotos.

- Posibilidad de realización en pacientes ambulatorios e ingresados.
- No requiere una cualificación especial del personal que la realiza.
- Reduce moderadamente el porcentaje (%) de HbS. Menos eficiente.
- Incremento de la viscosidad sanguínea como factor limitante del volumen a transfundir.
- Incremento de los depósitos de hierro en uso prolongado. Necesidad de plantear tratamiento quelante.

EXANGUINOTRANSFUSIÓN PARCIAL (MANUAL)

- El menos frecuente hoy en día.
- Más eficaz que la TS en el control del % de HbS pero menos que el RE.
- Menor riesgo de hiperviscosidad que la TS.
- Menor riesgo de sobrecarga férrica (SF) que la TS pero más que el RE.
- Riesgo de complicaciones vasovagales durante el procedimiento.

RE AUTOMATIZADO

- Reducción **más eficaz** del % de HbS en una sesión de 90-120 minutos. El método más rápido.
- Dependiendo del centro no se plantea en situaciones de urgencia por la demora en su programación. En estos casos realizar previamente una TS.
- Eficaz en el tratamiento de episodios agudos, y como tratamiento preventivo a largo plazo (transfusión crónica) es de elección⁵.
- Mínimo riesgo de hiperviscosidad.
- Precisa personal cualificado y equipo de eritroaféresis en centros especializados.
- El acceso venoso idealmente debe ser periférico pero puede ser problemático debido al flujo exigido por el equipo de recambio: valorar punción guiada por ecografía o *port-a-cath*.
- El objetivo en cifras de Hb debe ser alcanzar el basal del paciente previo al episodio agudo pero sin exceder 10-11 g/dl en pacientes homocigotos.
- No se incrementan los depósitos de hierro. No precisa quelación.

ESTUDIOS PRE TRANSFUSIONALES EN PACIENTES CON ECF

La **aloimmunización** es el riesgo principal en la transfusión de pacientes con ECF, principalmente en aquellos con transfusiones o RE de forma crónica. El riesgo de aloimmunización es del 20-50% en distintos estudios, siendo mayor en los países en los que el perfil antigénico de donante y receptor difiere significativamente, como en Europa o Estados Unidos⁶.

En la primera visita del paciente al hospital es recomendable, además de los estudios pretransfusionales habituales (grupo ABO, Rh, y escrutinio de anticuerpos irregulares),

realizar un fenotipo extendido si el paciente no ha sido transfundido en los 3 meses previos, o un genotipo eritrocitario en caso contrario. Este debe incluir como mínimo los antígenos del sistema Rh y Kell, Kidd, Duffy, M/N y S/s⁷. Esta información debe figurar en el sistema informático del servicio de transfusión y si no es posible acceder a ella desde otros centros, debe ser proporcionada al paciente para que esté disponible siempre que requiera una transfusión.

Antes de cada transfusión, deben repetirse los test pretransfusionales con especial atención a la detección de aloanticuerpos clínicamente significativos que puedan causar una reacción hemolítica retardada en pacientes transfundidos.

SELECCIÓN DE COMPONENTES SANGUÍNEOS PARA PACIENTES CON ECF. PREVENCIÓN DE LA ALOINMUNIZACIÓN

Los concentrados de hematíes, bien para TS o para RE, deben ser leucodeplecionados, ABO compatibles e isofenotipo Rh y Kell como mínimo (se reduce el riesgo de aloinmunización del 3 al 0,5 % por unidad) y carente del/los antígeno/s para los cuales se detecte un aloanticuerpo clínicamente significativo en test pretransfusionales.

La aloinmunización es un problema frecuente en pacientes con ECF debido a^{2,6}:

- Un mayor polimorfismo en antígenos C, E, Fy Jkb y S en donantes de ascendencia europea respecto a pacientes de origen africano.
- Frecuencia elevada de transfusiones.
- Naturaleza inflamatoria de la ECF.
- Predisposición genética (pacientes respondedores).

¿CÓMO SELECCIONAR LOS CONCENTRADOS DE HEMATÍES?

El estándar en la mayoría de centros es la transfusión isofenotipo Rh (D, C, E, c, e) y Kell⁷. Se produce, sin embargo, un 45 % de aloinmunización en pacientes transfundidos crónicamente y 12 % de los transfundidos de forma episódica.

Características de los pacientes con ECF a tener en cuenta:

- El fenotipo Rh más frecuente en ECF es D+C-E-c+e+ (subtipo R0), siendo muy complicado disponer de donantes compatibles en Europa (<2 %) ya que donantes con este subtipo Rh son mayoritariamente de origen africano con elevada prevalencia además de HbS.
- En pacientes de origen africano hay una gran variedad genética en el locus *RH* y presentan variantes *RH* que codifican antígenos Rh parciales. En estos casos, aun transfundiendo isofenotipo Rh, se pueden producir aloanticuerpos frente a los epítopes antigénicos ausentes. Muchos de estos anticuerpos son además causa de reacción transfusional hemolítica retardada, como veremos más adelante.

Por tanto, en estos pacientes se recomienda seleccionar unidades D-C-E-c+e+ (rr).

El fenotipo *null*, Fy (a-, b-), es frecuente en pacientes con ECF y la detección de anti-Fya es común en pacientes con ECF transfundidos. Menos frecuente es la detección de anti-Fyb.

Transfundir sangre isofenotipo para los sistemas Fy, Jk y Ss no es una práctica estándar aunque puede disminuir el riesgo de aloinmunización⁷. Se reserva generalmente para pacientes que ya han desarrollado aloanticuerpos.

- Algunos **fenotipos “raros”** que podemos también encontrar en estos pacientes son: Jsb-, U- ó Hr^{s-}, Hr^{b-} o RH46. En caso de que nos encontremos ante un paciente con un fenotipo extremadamente raro, es necesario contactar con el centro de transfusión regional para valorar la disponibilidad de unidades compatibles. Generalmente, si el paciente no tiene anticuerpos (p. ej. anti-U en un paciente U-) no se selecciona de rutina sangre carente del antígeno, especialmente si esto puede demorar la transfusión en caso de urgencia. El hematólogo responsable del servicio de transfusión debe valorar individualmente estos casos con el equipo clínico.

En pacientes politransfundidos con **múltiples aloanticuerpos** irregulares debe establecerse un plan personalizado desde el servicio de transfusión. El equipo clínico debe ser consciente de la disponibilidad de unidades compatibles previamente a establecer la indicación de transfusión. En último extremo, puede ser necesario transfundir las unidades “menos incompatibles” en caso de transfusión urgente, previa administración de esteroides y/o inmunoglobulinas. Otra estrategia incluye la administración de hidroxiurea para disminuir el riesgo de transfusión en pacientes aloinmunizados.

COMPLICACIONES DE LA TRANSFUSIÓN EN PACIENTES CON ECF

SOBRECARGA FÉRRICA^{7,8}

- Principalmente en pacientes en régimen de transfusión crónica simple.
- Monitorizar la ferritina e iniciar quelación en pacientes >2 años que hayan recibido >10 transfusiones y/o los niveles de ferritina sean superiores a 1000 µg/l y/o se detecte en hígado >3 mg/g de peso seco en RM.

REACCIÓN TRANSFUSIONAL HEMOLÍTICA RETARDADA (DHTR)^{2-4,7}

Se produce cuando el paciente ha desarrollado aloanticuerpos frente a los hematíes transfundidos, pero éstos no se han detectado en test pretransfusionales. Ante una nueva transfusión los aloanticuerpos, indetectables previamente, sufren una respuesta anamnésica. Los hematíes cubiertos con anticuerpos podrán ser detectados en el test de antiglobulina directa (TAD) en laboratorio y son destruidos por las células efectoras del sistema inmune y/o el complemento. En ocasiones, el aloanticuerpo sigue sin detectarse.

Pueden prevenirse con una adecuada selección de componentes sanguíneos, pero aún en el mejor escenario es frecuente que ocurran en pacientes con ECF.

Típicamente, la hemólisis comienza 24 h a 21 días después de la transfusión. En ocasiones no se diagnostican pues la sintomatología se solapa con la de las complicaciones de la ECF (disminución de la Hb, datos de hemólisis, incremento del episodio de dolor, etc.)

Hay que **sospechar de una DHTR** si después de una transfusión⁷:

- Se produce una anemia brusca (la Hb disminuye ≥ 25 % de la Hb pre transfusional) en los 21 días posteriores a la transfusión.
- Aumenta en % de HbS y disminuye el % de HbA.
- Aumentan el dolor y los parámetros analíticos de hemólisis (lactato deshidrogenasa (LDH), hemoglobinuria, etc.).
- Test de antiglobulina directa positivo \pm escrutinio de anticuerpos irregulares positivo.
- Se detectan aloanticuerpos en el estudio del plasma.
- Reticulocitopenia.

Ante la sospecha de una DHTR es recomendable no transfundir hasta no identificar el/los anticuerpo/s. El equipo clínico debe conocer la situación para, a su vez, tratar la hemólisis convenientemente (esteroides, inmunoglobulinas, rituximab, etc). Si no es posible evitar la transfusión antes de conocer los anticuerpos se recomienda seleccionar las unidades basándose en el fenotipo eritrocitario.

En ocasiones la DHTR se complica provocando una situación denominada **hiperhemólisis**, un incremento de vasooclusión y hemólisis no inmune (se destruyen los hematíes transfundidos y los autólogos) de gran magnitud y que se acompaña de reticulocitopenia y fracaso multiorgánico. La elevada mortalidad (hasta un 10 % en adultos en distintas series) se debe al daño vascular debido a la liberación de Hb libre y grupo hemo. Las transfusiones en este cuadro pueden empeorar la hemólisis.

La incidencia de DHTR grave varía en las distintas series retrospectivas entre un 11,5 % a un 16 % (cuando se transfunde sangre ABO, Rh, K compatible) y es causa de mortalidad en un 4-7 % de pacientes con ECF⁴.

¿CÓMO PREVENIR UNA DHTR?

Debido al carácter impredecible y la gravedad del cuadro, se recomienda identificar factores de riesgo de desarrollar una DHTR basándose en tres parámetros:

- Historia de inmunización.
- Antecedentes de DHTR previa.
- Histórico de transfusiones por complicaciones agudas.

Los pacientes con al menos un aloanticuerpo clínicamente significativo (Fy, Jk, MNS, DO, frente a antígenos de alta frecuencia, etc.) y/o que han recibido ≥ 12 transfusiones y/o que presentan antecedentes de DHTR, tienen un riesgo intermedio o alto de desarrollar DHTR grave e hiperhemólisis dependiendo del número de factores³, por lo que, se recomienda transfundir isofenotipo Rh, K, Fy, Kd, Ss \pm MN y valorar individualmente la administración de rituximab para prevenir la formación de nuevos anticuerpos.

¿CÓMO TRATAR UNA DHTR?

En el momento en que sospechemos una DHTR^{4,7}:

- Evitar transfundir para no exacerbar el cuadro clínico. Si la Hb <3 g/dl transfundir isofenotipo extendido administrando esteroides + rituximab.
- Realizar escrutinio de anticuerpos irregulares (EAI) repetidos a intervalos regulares hasta detectar el anticuerpo (pero limitando en lo posible la toma de muestras).
- Monitorizar al paciente para detectar cambios en la función renal o desarrollo de complicaciones neurológicas o STA.
- Iniciar tratamiento de soporte y tratamiento específico para evitar la hiperhemólisis y el fracaso multiorgánico:
 - Esteroides a altas dosis ± inmunoglobulinas intravenosas (IV) (0,4 g/kg/día durante 3-5 días) si el filtrado glomerular es >50 ml/min.
 - Eritropoyetina si hay reticulocitopenia (<200.000/mm³).
 - Anticoagulación profiláctica.
- En casos graves (hiperhemólisis/fracaso multiorgánico):
 - Valorar recambio plasmático terapéutico.
 - Eculizumab.

MONITORIZACIÓN DE PACIENTES EN PROGRAMAS DE TRANSFUSIÓN CRÓNICA

En estos pacientes es recomendable un abordaje multidisciplinar para establecer de forma clara la cifra de Hb y el % de HbS “objetivo”. Además, éstos deben quedar claramente documentados en la historia clínica².

Habitualmente la HbS debe encontrarse por debajo de 30-50 % y la Hb por encima de 9 g/dl aunque ésta última variará en función de la indicación de transfusión crónica.

Inicialmente, lo ideal es un RE para alcanzar un % de HbS residual por debajo o igual del recomendado y continuar con RE cada 4-6 semanas⁷. Algunos pacientes pueden precisar la colocación de un acceso venoso central (*port-a-cath* es generalmente el mejor tolerado).

En niños menores de 5 años o con dificultad en los accesos venosos se puede alcanzar el objetivo con dos transfusiones “*top-up*” semanales hasta alcanzar la HbS deseada y posteriormente cada 3-4 semanas para mantener el objetivo.

Otro parámetro a monitorizar es la SF y, si es preciso, administrar terapia quelante de acuerdo a las guías publicadas⁸.

Finalmente, lo más importante es evaluar periódicamente la eficacia, no solo en cuanto a los objetivos de HbS y Hb, sino en cuanto a la disminución de síntomas o complicaciones que dieron lugar a la indicación de transfusión crónica^{3,4}.

¿CUÁNDO ESTÁ INDICADO TRANSFUNDIR A LOS PACIENTES CON ECF?

En las **tablas 4.3.1 y 4.3.2** se resumen las principales indicaciones de **transfusión en complicaciones agudas y crónicas** y el tipo de transfusión recomendada^{2,9}. Otras situaciones en las que se recomienda transfusión en pacientes con ECF se describen a continuación:

TRANSFUSIÓN PERIOPERATORIA

La cirugía en pacientes con ECF se asocia a un **mayor riesgo de complicaciones**, en particular, episodios de dolor agudo o STA. En individuos homocigotos, se recomienda la transfusión precirugía ya que disminuye el riesgo de complicaciones graves. En estos casos se recomienda mantener la Hb en 10 g/dl previamente a la cirugía de bajo/moderado riesgo con anestesia general. Si la cirugía es de alto riesgo (neurocirugía, cardiorácica, etc.) o si se trata de un paciente con alto riesgo clínico por daño orgánico previo y/o complicaciones recurrentes, plantear RE con una **HbS objetivo <20 % ó <30 %** según diferentes estudios^{9,12}.

En resumen:

- HbSS o HbSβ^o + cirugía de alto riesgo: RE.
- HbSS o HbSβ^o + cirugía de bajo/moderado riesgo: TS si Hb <9 g/dl (recambio parcial si Hb >9 g/dl).
- HbSC y otros genotipos + cirugía de alto riesgo: RE.
- HbSC y otros genotipos + cirugía de riesgo bajo/moderado: TS si tiene alto riesgo clínico y Hb <9 g/dl y RE si alto riesgo clínico y Hb >9 g/dl.

TRANSFUSIÓN DURANTE LA GESTACIÓN

La gestación en la ECF se asocia a mayor mortalidad y morbilidad materno-fetal. En general, las indicaciones de transfusión se mantienen durante la gestación y hay escasa evidencia para recomendar la transfusión profiláctica durante la misma⁷. En general, se recomienda **transfusión profiláctica (RE)** en las siguientes situaciones:

- Si la gestante ya se encontraba en tratamiento con transfusiones profilácticas antes de la gestación.
- En gestaciones de alto riesgo obstétrico (gemelares, complicaciones fetales, etc.).
- Si la gestación desencadena episodios recurrentes de dolor o un episodio de STA.

Tabla 4.3.1. Transfusión en complicaciones agudas de la ECF

Complicación	Indicación/observaciones	Tipo de transfusión	Nivel de evidencia ¹⁴
Anemia aguda	No hay indicación de transfusión por los niveles de Hb si están en rango basal y el paciente está asintomático	TS, solo si hay otra causa aguda de transfusión o síndrome anémico	ND
Episodios de dolor agudo por vasooclusión	No hay indicación de transfundir. No evidencia de beneficio	TS, solo si se acompaña de anemia aguda sintomática	ND
Ictus	Cualquier paciente con focalidad neurológica no explicada debe ser considerado para transfusión urgente. Objetivo HbS <30 %. En ictus hemorrágicos también para proteger el SNC del daño isquémico. No debe demorar el tratamiento trombolítico ni quirúrgico si está indicado	RE. TS previa si Hb <6 g/dl	Grado 1C
STA	En niños con sintomatología leve infecciosa no suelen precisar transfusión Inicialmente TS en pacientes STA acompañado de anemia aguda y Sat O ₂ <93 % Si no mejora después de la TS o presentan síntomas de gravedad (afectación multilobar, ventilación mecánica o síntomas neurológicos acompañantes), RE	RE ⁷ . TS puede preceder si el RE no se puede realizar inmediatamente	Grado 1C
Priapismo	Eficacia variable en estudios observacionales. Tratamiento de segunda línea si fracasa el tratamiento médico	RE	Grado 2C
Otras	Hepatopatía, sepsis o fracaso multiorgánico, directamente relacionadas o no con la ECF, se asocian a un incremento en la polimerización, acidosis e hipoxia	RE	Grado 2C

Hb: hemoglobina; **ND:** No hay evidencia en guías internacionales.; **RE:** recambio eritrocitario; **SNC:** sistema nervioso central; **STA:** síndrome torácico agudo; **TS:** transfusión simple.

Tabla 4.3.2. Transfusión crónica en la ECF

Indicación	Observaciones	Tipo de transfusión	Nivel de evidencia ¹⁴
Prevención primaria del ictus	En niños con incremento de la velocidad (>200 cm/s) en TCD: reducción del riesgo en un 90 % en estudios aleatorizados. Objetivo: HbS <30 %. No hay datos definitivos sobre recurrencia si se interrumpen (STOP1 study) ¹⁰ . Si evidencia de daño progresivo cerebrovascular progresivo a pesar de la transfusión: asociar hidroxiurea, valorar aloTPH o neurocirugía. Hidroxiurea tan efectivo como transfusión? (TWITCH study): valorar pasar a hidroxiurea tras 1 año de transfusión crónica (menos riesgo de SF) ¹¹	TS en <5 años o con dificultad en accesos venosos RE adultos y niños mayores	Grado 1A
Prevención secundaria del ictus	RE superior a hidroxiurea en prevención secundaria (SWITCH). De forma indefinida. Alternativa si no se puede realizar: aloTPH ¹³	RE	Grado 1A
Infarto cerebral silente (ICS)	Dudas sobre el manejo óptimo. Monitorizar con RM a niños >7 años (buena tolerancia a la RM): si presenta ICS plantear transfusión crónica y/o hidroxiurea. Otros factores para comenzar: deterioro cognitivo, oclusión carotídea etc. Objetivo HbS <30 % ¹³	RE. TS previa si Hb <6 g/dl	ND
Otras^{7,13}: • Dolor recurrente • STA recurrente • Úlceras cutáneas en MMII • Priapismo recurrente • Hipertensión pulmonar	El RE se plantea en STA o priapismo como prevención secundaria para disminuir el riesgo de recidiva. En niños con secuestro esplénico recurrente, antes o después de la esplenectomía En todas estas indicaciones se valorará de forma individual ya que no hay datos concluyentes	RE	ND

ICS: infarto cerebral silente; MMII: miembros inferiores ND: no hay evidencia en guías internacionales; RE: recambio eritrocitario; RM: resonancia magnética; SF: sobrecarga férrica; TCD: eco-doppler transcraneal; TS: transfusión simple; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

CONCLUSIONES

- La transfusión de hematíes es la terapia más eficaz en pacientes con ECF pero no está exenta de complicaciones: aloinmunización, SF y reacción hemolítica retardada son algunas de las más importantes.
- El RE es superior a la TS (en eficacia [disminución de la HbS] y control de la viscosidad) y la SF, pero precisa personal entrenado y equipo de eritroaféresis.
- A todos los pacientes con ECF se les debe realizar un fenotipo eritrocitario extendido o genotipo eritrocitario si han sido transfundidos en los 3 meses previos. La elección del componente a transfundir debe ser individualizada pero como mínimo idéntico para el fenotipo Rh y Kell.

- No existe indicación de transfusión en episodios de dolor agudo por vasooclusión ni en casos en los que el único hallazgo es la disminución de la cifra de Hb.
- El STA es la principal causa de transfusión por complicación aguda y la prevención primaria y secundaria del ictus son la principal indicación de transfusión crónica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bender MA. Sickle Cell Disease. In Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA *et al.*, editor. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021: 1-30.
2. Rees DC, Robinson S, Howard J. How I manage red cell transfusions in patients with sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2018; 180(4): 607-17. DOI: 10.1111/bjh.15115.
3. Pirenne F, Yazdanbakhsh K. How I safely transfuse patients with sickle-cell disease and manage delayed hemolytic transfusion reactions. *Blood.* 2018; 131(25): 2773-81. DOI: 10.1182/blood-2018-02-785964.
4. Sharma D, Ogbenna AA, Kassim A, *et al.* Transfusion support in patients with sickle cell disease. *Semin Hematol.* 2020; 57(2): 39-50. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2020.07.007.
5. NICE. (2016 updated in 2020) Spectra Optia for automatic red blood cell exchange in patients with sickle cell disease. (Medical technologies guidance MTG28). National Institute of Clinical Excellence, London. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/mtg28/resources/spectra-optiafor-automatic-red-blood-cell-exchange-in-patients-with-sickle-cell-disease-pdf-64371941564101>. Último acceso: septiembre 2021.
6. Cambell-Lee SA, Kittles RA. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: listen to your ancestors. *Transfus Med Hemother.* 2014, 41(6): 431-5. DOI: 10.1159/000369513.
7. Chou ST, Alsawas M, Fasano RM *et al.* American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support. *Blood Advances.* 2020; 4(2): 327-55. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019001143.
8. Ware HM, Kwiatkowski JL. Evaluation and treatment of transfusional iron overload in children. *Pediatr Clin Norh Am.* 2013; 60(6): 1393-406. DOI: 10.1016/j.pcl.2013.09.003.
9. Biller E, Zhao Y, Berg M, *et al.* Red blood cell exchange in patients with sickle cell disease—indications and management: a review and consensus report by the therapeutic apheresis subsection of the AABB. *Transfusion.* 2018; 58(8): 1965-72. DOI: 10.1111/trf.14806.
10. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, *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(1): 5-11. DOI: 10.1056/NEJM199807023390102.
11. Ware RE, Davis BR, Schultz WH, *et al.* Hydroxycarbamide versus chronic transfusion for maintenance of transcranial Doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia-TCD with transfusions changing to hydroxyurea (TWiTCH): a multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 2016; 387(10019): 661-70. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01041-7.
12. Howard J, Malfroy M, Llewelyn C, *et al.* The transfusion alternatives preoperatively in Sickle Cell disease (TAPS) study: a randomized, controlled, multicentre clinical trial. *Lancet.* 2013; 381(9870): 930-8. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61726-7
13. Zheng Y, Chou ST. Transfusion and cellular therapy in pediatrics sickle cell disease. *Clin Lab Med.* 2021; 41(1): 101-19. DOI: 10.1016/j.cll.2020.10.007.
14. Schünemann HJ, Mustafa R, Brozek J, *et al.* GRADE guidelines: 16. GRADE evidence to decision frameworks for tests in clinical practice and public health. *J Clin Epidemiol.* 2016; 76: 89-98. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2016.01.032.

4.4. QUELACIÓN DE HIERRO EN ECF

Autores: Miriam Vara Pampliega¹, Beatriz Arrizabalaga Amuchastegui¹.

1. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo, Bilbao.

En la enfermedad de células falciformes (ECF), las complicaciones secundarias al incremento de hierro transfusional están relacionadas con la duración y la severidad de la sobrecarga férrica (SF) en los tejidos. El 20 % de las ECF en EE.UU. está en programa de transfusión cada 3-4 semanas, fundamentalmente para prevenir complicaciones cerebrales u otras¹.

Gracias a la experiencia con la talasemia transfusión dependiente (TTD), se sabe que hay una clara relación causal entre la SF y la mortalidad. Sin embargo, no hay ninguna evidencia publicada acerca de que, en la ECF, la quelación férrica disminuya la mortalidad. **Los pacientes con ECF tienen menor riesgo de SF que otros pacientes con la misma carga transfusional por varias razones:** pérdida de hierro en orina por la hemólisis intravascular, incremento de hepcidina por situación de inflamación crónica que disminuye la absorción de hierro digestivo y mayor reutilización de hierro por incremento de la eritropoyesis medular².

La SF debe ser tratada con el objetivo de eliminar el hierro tóxico libre circulante (hierro libre no ligado a transferrina [NTBI, del inglés, *Non-Transferrin Bound Iron*], hierro plasmático lábil [LPI, del inglés, *Labile Plasma Iron*]) y disminuir el exceso de hierro almacenado, protegiendo a los tejidos de la toxicidad del hierro.

Los estudios por resonancia magnética (RM) nos han hecho saber que la SF en los diferentes tejidos no es homogénea, con claras diferencias individuales.

El éxito de la terapia quelante, se ha comprobado en pacientes TTD, que reside fundamentalmente en la adherencia del paciente al tratamiento.

DIAGNÓSTICO Y MONITORIZACIÓN DE LA SOBRECARGA FÉRRICA

FERRITINA SÉRICA E ÍNDICE DE SATURACIÓN DE TRANSFERRINA

No son parámetros siempre fiables para definir la SF, fundamentalmente por **la situación activa de inflamación mantenida que tienen estos pacientes, que aumenta la hepcidina y falsea el aumento de ferritina**. Sin embargo, es el parámetro inicial para estimar la SF y exigible cuando se han superado las 10 transfusiones y antes de iniciar la quelación. Durante el seguimiento, se deben monitorizar al menos mensualmente o tras cada transfusión.

CONCENTRACIÓN DE HIERRO HEPÁTICA

Medida por RM refleja con mayor precisión la carga férrica corporal total, por lo que es el parámetro que se utiliza para el diagnóstico y seguimiento de la SF. Se sabe que hay una pobre correlación entre el LIC (del inglés, *Liver Iron Concentration*) y la concentración de hierro en corazón, páncreas e hipófisis.

Se consideran SF tisular los siguientes parámetros medidos por RM:

- **Hepática (LIC, mg/g):** Normal: <1,5. Sobrecarga: Baja: 1,5-3,5. Moderada: 3,5-10. Alta: >10. Si las unidades emitidas del LIC son $\mu\text{mol/g}$, se divide por 17,9 como factor de conversión a mg/g.
- **Cardíaca (T2*, milisegundos):** Normal: >30. Sobrecarga: Moderada: 8-20. Severa: <8.
- **Pancreática (R2*, Herzios):** Normal <40. Sobrecarga: Moderada 40-100. Severa: >100.

El LIC debe medirse por primera vez cuando la ferritina supera los 500 ng/ml y antes de iniciar la quelación. El seguimiento debe realizarse cada 12-18 meses o antes si el LIC basal es moderado-alto o si la ferritina evoluciona con marcado incremento.

MEDICIÓN DE SF CARDÍACA CON T2* MEDIANTE RM

Se recomienda inicialmente en pacientes con SF hepática alta (LIC >10 mg/g), o si existe una SF pancreática severa (R2*>100 Herzios), ya que la sobrecarga en páncreas está asociada a depósito de hierro en corazón. El seguimiento se recomienda anual, pero deberá ser cada 4-6 meses si hay una sobrecarga cardíaca previa, ya que la progresión de la SF cardíaca puede ser rápida. Solo un 2,5 % de pacientes con ECF presentan SF cardíaca significativa.

En pacientes con TTD, un T2* cardíaco ≤ 8 milisegundos predice riesgo de arritmia y fallo cardíaco.

La SF en hipófisis, páncreas y riñones puede medirse también mediante RM. Aunque solo se realiza en servicios de radiología muy especializados. La SF pancreática puede medirse cuando se realiza el LIC ya que se mide en el mismo plano de imagen.

Si bien la medida de la SF tisular está relacionada con la función de los órganos, sigue siendo importante monitorizar directamente la función de cada órgano. De manera que se recomienda realizar un control anual de función tiroidea, metabolismo de la glucosa, hormonas adrenales y sexuales.

La monitorización rutinaria con electrocardiograma o ecocardiograma para prevenir cardiopatía inicial relacionada con la SF cardíaca³, no son procedimientos útiles frente a la RM cardíaca y medición de T2*.

Los pacientes con ECF y SF severa pueden presentar niveles bajos de tiamina, vitamina C, vitamina A, selenio y piridoxina, por lo que se recomienda monitorizarlos anualmente y reponer si están en niveles por debajo de la normalidad⁴.

CONSIDERACIONES GENERALES DEL TRATAMIENTO QUELANTE

Las flebotomías son un tratamiento eficaz para el tratamiento de la SF en pacientes en los que la función medular es normal y se puede considerar en aquellos pacientes con ECF con niveles adecuados de hemoglobina (Hb).

En los pacientes que requieren transfusiones periódicas, existe la opción de la eritroaféresis que reduce de manera significativa la aportación férrica respecto a las transfusiones simples (TS).

Sin embargo, **en pacientes con ECF y SF, la quelación farmacológica es el tratamiento habitual. Debe iniciarse cuando los pacientes han recibido >10 transfusiones, tienen una ferritina sérica >1000 ng/ml y, además, el LIC es >3 mg/g, el T2* es <20 milisegundos o el R2* es >100 Herzios.**

Debido a que la ferritina sérica y el índice de saturación de la transferrina son parámetros que pueden variar fácilmente, solo una tendencia al alza mantenida de la ferritina debería usarse para tomar decisiones terapéuticas. Sin embargo, **se recomienda que sea la medición del LIC el factor determinante para iniciar el tratamiento quelante y para realizar cambios de dosis o de fármaco.**

FÁRMACOS QUELANTES

Existen en el mercado 3 fármacos quelantes de hierro: deferasirox (DFX), deferoxamina (DFO) y deferiprona (DFP). El DFX y la DFO están aprobados tanto en EE.UU. como en Europa para el tratamiento de la SF en pacientes con anemias crónicas transfusión dependientes. La DFP sólo está aprobado para TTD, tanto en EE.UU. como en Europa.

Las principales diferencias entre estos agentes son la vía de administración, la vida media y las toxicidades. Sus características se resumen en la **Tabla 4.4.1**. Para su uso pediátrico consultar el capítulo correspondiente en la Guía de Práctica Clínica de Enfermedad de Células Falciformes de la SEHOP (Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica) del 2019⁵.

Debido a la experiencia con estos fármacos, está demostrado que todos ellos reducen la SF tanto en ECF como en TTD. Sin embargo, sólo se ha demostrado en TTD que mejoren el resultado clínico de la enfermedad y la mortalidad.

La efectividad del fármaco quelante va a depender de que anule de forma continua el NTBI y el LPI en la sangre para bloquear la entrada de hierro a los tejidos.

El DFX es el quelante de elección por su comodidad posológica. Sin embargo, teniendo en cuenta la nefrotoxicidad inducida por este fármaco y la frecuente nefropatía previa de estos pacientes, es obligado vigilar la función renal y ajustar dosis en caso de alteración ya que, además, se ha objetivado fallo renal y enfermedad de Fanconi renal en algunos pacientes^{6,7}.

El tratamiento con DFX y DFO requiere estudio audiométrico y oftalmológico basal y anual, según recomendaciones de la ficha técnica.

Las dosis iniciales y cambios de dosis que se deben realizar en relación al grado de sobrecarga férrica tisular se resumen en la **Tabla 4.4.2**. La presencia de afectación orgánica es el determinante principal para decidir la intensidad y la urgencia del tratamiento.

Tabla 4.4.1. Características de los quelantes del hierro

	DEFERASIROX (DFX)	DEFERIPRONA (DFP)	DEFEROXAMINA (DFO)
Nombre comercial	Exjade® Comprimidos recubiertos con película 90 y 360 mg	Ferriprox® Comprimidos 500 mg recubiertos con cubierta pelicular; Además, hay comercializada una presentación en solución oral 100 mg/ml	Desferin® Viales de 500 mg de polvo para solución inyectable o perfusión
Administración	Oral	Oral	Subcutáneo Intravenoso
Vida media	8-16 horas	3 horas	30 minutos
Dosis habitual	14-28 mg/kg/día	75-100 mg/kg/día	20-50 mg/kg/día
Posología	Una vez al día. Opción: 2 veces al día si intolerancia digestiva	Cada 8 horas	Perfusión continua de 8-24 horas. 5-7 días por semana
Excreción del hierro	Heces	Orina	Orina y heces
Eliminación de la sobrecarga cardiaca	Efectivo, aunque no se ha demostrado mejoría funcional ³	El más efectivo mejorando la función cardiaca	Efectivo en infusión continua
Reducción de LIC	Todos son efectivos. A mayor sobrecarga, es necesaria mayor dosis		
Ventaja	Dosis única diaria. Mayor adherencia por mayor comodidad	Más efectivo en afectación cardiaca	Décadas de utilización y por tanto mayor experiencia
Toxicidad	Altera filtrado glomerular , proteinuria, toxicidad gastrointestinal moderada, raro sangrado digestivo	Gastrointestinal, artralgias, elevación de transaminasas transitoria Agranulocitosis que requiere vigilancia analítica estrecha	Reacción local, reacción alérgica severa, daño retina, sordera, osteoporosis, fallo de crecimiento, hepatotoxicidad Suspender si sospecha de infección por <i>Yersinia enterocolitica</i>

Tabla 4.4.2. Dosis iniciales y cambios de dosis de los tratamientos quelantes

Carga férrica	DFX mg/kg/día cada 24h	DFP mg/kg/día cada 8h	DFO mg/kg/día durante 10h	Comentarios
Ferritina <800 ng/ml LIC <7 mg/g	14-20	75	20-30	Si el LIC está cerca de 3 mg/g, mantener una dosis intermedia. Si se acerca a 7 mg/g, subir dosis.
Ferritina <1700 ng/ml LIC 7-20 mg/g	20-28	75-100	40-50	Subir la dosis cada 2-3 meses según toxicidades o tolerancia.
Ferritina >2000 ng/ml LIC >20 mg/g T2* <10 ms	20-28	75-100	40-50	Subir la dosis cada 2-3 meses según toxicidades o tolerancia. Terapia combinada con DFP a dosis 100 mg/kg. El hierro hepático se aclara antes que la sobrecarga cardiaca con una quelación intensa, por lo que se debe mantener quelación combinada con DFP mientras persista T2* bajo, a pesar de mejoría del LIC.

Como norma general, si la ferritina y/o LIC descienden a niveles bajos, se debe bajar la dosis del quelante, ya que puede ser tóxico. Si la ferritina sube de manera mantenida, medir LIC por RM antes de subir la dosis. Sin embargo, habiendo transfusiones periódicas, la quelación no debe suspenderse. Estas pautas y dosis se consideran para un régimen transfusional mantenido de 2 CH/3-4 semanas.

En respuesta a la quelación intensa, el LIC puede verse reducido hasta un 50 % en 1,5 meses, mientras que la sobrecarga férrica cardiaca puede llevar más de 12 meses para disminuir el mismo 50 %.

TRATAMIENTOS COMBINADOS

La razón principal para que falle la terapia quelante es la falta de adherencia al tratamiento. Por tanto, es importante confirmar una buena adherencia al tratamiento antes de pasar a tratamientos combinados por falta de eficacia de la monoterapia.

Todos los estudios de quelación combinada se basan en pacientes TTD, habiéndose publicado un efecto sinérgico de eficacia entre los diferentes fármacos⁸. A pesar de que ningún tratamiento quelante en combinación está aprobado a día de hoy, su uso en combinación cada vez está más extendido sin identificar además toxicidades adicionales.

Posibles combinaciones⁵:

- **DFO y DFP.** Es la combinación con la que existe mayor experiencia. Se recomienda especialmente en pacientes con SF grave y afectación miocárdica.
- **DFX y DFP.** Tiene la ventaja de que ambos son tratamientos orales.
- **DFX y DFO.** Hay estudios clínicos que han demostrado su efectividad.

La principal recomendación para el tratamiento combinado de quelantes es la afectación cardíaca ($T2^* < 10$ milisegundos), utilizando siempre DFP. El objetivo en esta situación es evitar en todo momento la presencia de NTBI/LPI en sangre. Por ello, si se utiliza DFO, la perfusión se debe mantener continua las 24 horas del día. También se debe valorar quelación combinada ante graves SFs hepáticas confirmadas por LIC que no hayan respondido a tratamiento reglado con monoterapia.

CONCLUSIONES

- A pesar de que **la quelación de hierro no ha demostrado mejoría en la supervivencia de los pacientes con ECF y SF**, existe una **recomendación muy extendida para su uso**⁹.
- Las **pautas de inicio y ajuste de dosis de los fármacos quelantes se extrapolan de los pacientes con TTD**, que es en los que se ha **demostrado su eficacia y seguridad**.
- El LIC debe considerarse el parámetro principal para diagnosticar y hacer seguimiento del tratamiento quelante en la ECF.
- La **correcta adherencia al tratamiento** es la **variable que más influye en el éxito** del mismo.
- El **DFX es el tratamiento inicial de elección en monoterapia**.

BIBLIOGRAFÍA

1. Coates TD, Wood JC. How we manage iron overload in sickle cell patients. *Br J Haematol*. 2017; 177(5): 703-16. DOI: 10.1111/bjh.14575.
2. De Montalembert M, Ribeil JA, Brousse V, *et al*. Cardiac iron overload in chronically transfused patients with thalassemia, sickle cell anemia, or myelodysplastic syndrome. *PLoS One*. 2017; 12(3):e0172147. DOI: 10.1371/journal.pone.0172147.
3. Pennell DJ, Udelson JE, Arai AE, *et al*. Cardiovascular function and treatment in β -thalassemia major: A consensus statement from the American Heart association. *Circulation*. 2013; 128 (3): 281-308. DOI: 10.1161/CIR.Ob013e31829b2be6.
4. Claster S, Wood JC, Noetzli L, *et al*. Nutritional deficiencies in iron overloaded patients with hemoglobinopathies. *Am J Hematol*. 2009; 84(6): 344-8. DOI: 10.1002/ajh.21416.
5. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP) Enfermedad de células falciformes. Guía de práctica clínica SEHOP 2019. ISBN: 978-84-944935-5-3. Disponible en: <http://www.sehop.org/wp-content/uploads/2019/03/Gu%C3%ADa-SEHOP-Falciforme-2019.pdf>. Último acceso: agosto de 2021.
6. Vichinsky E, Bernaudin F, Forni GL, *et al*. Long-term safety and efficacy of deferasirox (Exjade) for up to 5 years in transfusional iron-overloaded patients with sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2011; 154(3):387-97. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08720.x.
7. Dubourg L, Laurain C, Ranchin B, *et al*. Deferasirox-induced renal impairment in children: an increasing concern for pediatricians. *Pediatr Nephrol* 2012; 27(11):2115-22. DOI:10.1007/s00467-012-2170-4.
8. Lal A, Porter J, Sweeters N, *et al*. Combined chelation therapy with deferasirox and deferoxamine in thalassemia. *Blood Cells*. 2013; 50(2): 99-104. DOI: 10.1016/j.bcmd.2012.10.006.
9. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, *et al*. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA*. 2014; 312(10): 1033-48. DOI: 10.1001/jama.2014.10517.

4.5. TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN PACIENTES CON ECF

Autores: Maribel Benitez Carabante¹, Cristina Díaz de Heredia Rubio¹

1. Servicio de Hematología y Oncología Pediátricas. Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

La enfermedad de células falciformes (ECF) es la hemoglobinopatía estructural más frecuente, se estima que cada año nacen 300.000 pacientes afectados de esta enfermedad. En España, la prevalencia de la ECF es marcadamente inferior, comparado con otros países. Sin embargo, el diagnóstico de nuevos pacientes ha aumentado de forma exponencial en las últimas dos décadas, debido al aumento de la inmigración y a la introducción de la prueba de cribado neonatal.

La historia natural de la ECF es muy variable. Los pacientes, además de sufrir las clásicas complicaciones agudas (crisis vasooclusivas [CVO] dolorosas, infarto cerebrovascular, síndrome torácico agudo), también sufren de complicaciones crónicas debido al daño vascular progresivo e isquemia orgánica crónica. La esperanza de vida ha mejorado en los últimos 40 años, sin embargo, la ECF continúa siendo una enfermedad multisistémica con una elevada morbimortalidad.

Hasta hace poco, y gracias a los avances importantes en el desarrollo de la terapia génica, el único tratamiento curativo de la ECF era el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Sin embargo, solo un seleccionado grupo de pacientes ha podido beneficiarse del TPH debido a la disponibilidad de donantes, razones socioeconómicas y a las complicaciones relacionadas con el trasplante (mortalidad relacionada con el trasplante [MRT], fallo de injerto, enfermedad injerto contra receptor [EICR] aguda y crónica e infertilidad).

EXPERIENCIA DEL TPH

TRASPLANTE DE HERMANO HLA IDÉNTICO

En el año 2017, Gluckman *et al.*¹ publicaron la experiencia del TPH de hermano HLA idéntico en ECF donde se recogían los casos reportados al CIBMTR, EBMT y Eurocord. Entre los años 1986 a 2013, 1000 pacientes (846 niños/154 adultos) recibieron un TPH de hermano HLA idéntico. La fuente de progenitores hematopoyéticos más utilizada fue la médula ósea (MO) (84 %), seguida de sangre de cordón umbilical (SCU) (8 %) y sangre periférica (SP) (7 %). La mayor parte de los pacientes recibió un acondicionamiento mieloablativo basado en busulfán y ciclofosfamida (87 %). El 80 % de los pacientes recibió depleción T *in vivo*, siendo más frecuente el uso de timoglobulina antitimocítica (ATG). La incidencia acumulada de EICR aguda y crónica fue del 14,8 % y 14,3 %, respectivamente. La supervivencia global (SG) a 5 años postrasplante fue del 92,9 % (95 % para los <16 años y 81 % para los >16 años, $p < 0,001$). La supervivencia libre de eventos (SLE) a los 5 años postrasplante fue del 91,4 % (93 % para los menores de 16 años y 81 % para los >16 años, $p < 0,001$).

Recientemente, Cappelli *et al.*², analizaron los resultados del trasplante de hermano HLA idéntico en función de la edad del paciente en el momento del TPH: los pacientes <6 años presentaron una SG del 100 %, los pacientes entre 6 y 15 años del 95 % y los pacientes >15 años del 88 % ($p < 0,001$).

En los últimos años, con la intención de reducir toxicidad relacionada con el trasplante, se han utilizado acondicionamientos de menor intensidad basados en busulfán, fludarabina y tiotepa, y más recientemente, treosulfán, fludarabina y tiotepa³. Los resultados de estos regímenes son superponibles a los obtenidos con el acondicionamiento clásico (busulfán y ciclofosfamida) en cuanto a términos de SG y SLE.

El TPH de SCU de hermano HLA idéntico es una modalidad válida con resultados muy similares a los alcanzados con el TPH de MO. Uno de los estudios más importantes es el reportado por Locatelli *et al.*⁴. En 30 pacientes la SLE fue del 90 %. No hubo ni EICR agudo grado III-IV ni EICR crónico extenso. Los factores que se asociaron a mayor SLE fueron la celularidad (células nucleadas totales $\geq 4 \times 10^7/\text{kg}$) y el no utilizar metotrexato como profilaxis de la EICR.

En 2020, el Grupo Español de Trasplante de Médula Ósea en Niños (GETMON) publicó su experiencia en el TPH de HI⁵. Entre los años 1999 y 2018, un total de 45 pacientes recibió un TPH de hermano HLA idéntico. La edad media al trasplante fue de 9 años y el 25 % de los pacientes tenía ≤ 5 años. Entre las indicaciones más frecuentes para el TPH se encontraban síndrome torácico agudo (STA) (49 %), enfermedad cerebrovascular (29 %) y menos frecuentemente secuestro esplénico (4 %) y daño orgánico crónico (4 %). Antes del trasplante, casi todos los pacientes que habían sido incluidos en régimen transfusional recibieron tratamiento quelante del hierro. La fuente más utilizada fue la MO. El 69 % de los pacientes recibió un acondicionamiento mieloablativo basado en busulfán y ciclofosfamida y el resto, un acondicionamiento de menor intensidad basado en treosulfán, fludarabina y tiotepa. El 93 % de los pacientes recibió depleción T *in vivo* con ATG o alemtuzumab. Todos los pacientes recibieron profilaxis de la EICR con ciclosporina asociada a un segundo inmunosupresor. La mediana de injerto de neutrófilos fue de 21 días (17-26). Un paciente presentó un fallo de injerto primario y otro un fallo de injerto secundario con reconstitución autóloga. Seis pacientes que presentaron una quimera mixta estable están libres de enfermedad. La incidencia acumulada de EICR aguda grado II-IV y grado III-IV fue del 17,8 % y 6,8 % respectivamente. Tres pacientes presentaron EICR crónica, en uno de ellos extensa. La SG y SLE a 3 años postrasplante fue de 92,1 % y 89,4 % respectivamente. En esta cohorte, tanto la SG como la SLE fue del 100 % para los niños ≤ 5 años.

En la **Tabla 4.5.1** se recogen las series más significativas de TPH de hermano HLA idéntico.

Tabla 4.5.1. TPH de hermano HLA idéntico en pacientes con ECF

Autores, año	Pacientes	Fuente	Acondicionamiento	Fallo de injerto (%)	EICRa II-IV (%)	EICRc (%)	SG (%)	SLE (%)
Vermyley ⁶ , 1998	50 niños	MO	MA	10	20	20	93	85
Walters ⁷ , 2000	59 niños	MO	MA	10	15	12	94	84
Panepinto ⁸ , 2007	67 niños	MO	MA	13	10	22	97	85
Bernaudin ⁹ , 2007	87 niños	MO	MA	7	20	13	93	86
Gluckman ¹ , 2017	niños (846)/ adultos (154)	MO (84 %) SCU (9 %) SP (7 %)	MA (87 %) IR (13 %)	2,3	14,8	14,3	93	91,4
Locatelli ⁴ , 2013	30 niños	SCU	MA	6,6	0	0	100	90
Hsieh ¹⁰ , 2014	30 (>16 años)	SP	IR	13,3	0	0	97	87
Benitez Carabante ⁵ , 2020	45 niños	MO (93 %) SCU (4 %)	MA IR	4,4	17,8	5	92	89

MA: sdsdsac **MO:** médula ósea; **IR:** intensidad reducida; **SCU:** sangre de cordón umbilical.

TRASPLANTE DE HERMANO HLA IDÉNTICO USANDO SANGRE PERIFÉRICA E INTENSIDAD REDUCIDA EN ADULTOS.

Los pacientes adultos presentan un mayor riesgo de toxicidad relacionada con el trasplante debido al daño orgánico progresivo derivado de la enfermedad. Hsieh *et al.*¹⁰ presentaron su experiencia utilizando un régimen de acondicionamiento de intensidad reducida (IR) en 30 pacientes adultos (16-65 años). El acondicionamiento consistió en alemtuzumab 1 mg/kg, irradiación corporal total (ICT) 3 Gy y la profilaxis de la EICR con sirolimus. De los 30 pacientes, 26 normalizaron las cifras de hemoglobina con una quimera mixta estable. Ninguno desarrolló EICR aguda o crónica. Un paciente falleció por hemorragia intracraneal tras presentar un fallo de injerto.

TRASPLANTE DE DONANTE ALTERNATIVO

TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA DE DONANTE NO EMPARENTADO

La probabilidad de localizar un donante no emparentado (DNE) en pacientes afectos de ECF es baja (33 %). Es por ello, que la experiencia en esta modalidad ha sido menor. Además, la alta incidencia de EICR crónica descrita con esta modalidad de TPH es indeseable en patologías no malignas.

Shenoy *et al.*¹¹ reportaron los resultados del TPH de DNE en 30 niños de 4 a 19 años acondicionados con fludarabina, melfalán y alemtuzumab y con profilaxis de la EICR con ciclosporina y metotrexato. El 10 % de los pacientes presentó un fallo de injerto. La incidencia de EICR aguda II-IV fue del 28 %. La incidencia de EICR crónica fue del 62 % (extensa en el 38 %). La SLE a los 2 años del TPH fue del 69 %.

Recientemente, Eapen *et al.*¹² realizaron un estudio retrospectivo en el que compararon los resultados obtenidos en función de la edad, el acondicionamiento y el tipo de donante. En este estudio la SLE a los 3 años pos TPH fue del 69 % y 63 % para los DNE 10/10 y DNE 9/10 y la SG fue del 81 % y 82 % para los DNE 10/10 y DNE 9/10. La incidencia acumulada de EICR crónica fue del 29 %.

TRASPLANTE DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL

La probabilidad de encontrar una unidad de SCU compatible es también baja y por tanto la experiencia con esta modalidad es escasa. El problema principal reside en la elevada tasa de fallo de injerto. Ruggeri *et al.*¹³, presentaron los resultados de 16 pacientes reportados al EUROCORD donde el fallo de injerto fue muy elevado (43 %), sin embargo, la SG fue del 94 %. Posteriormente, Kamani *et al.*¹⁴ reportaron los resultados de 8 pacientes trasplantados siguiendo un régimen de intensidad reducida basado en fludarabina, melfalán y alemtuzumab, con una elevada tasa de fallo de injerto también (63 %).

Más recientemente, Abraham *et al.*¹⁵, presentaron los resultados del ensayo clínico en fase I en el que utilizando el acondicionamiento de intensidad reducida propuesto por Kamani¹⁴, se añadió tiotepa como segundo agente alquilante para así disminuir el riesgo de fallo de injerto: 7 de 9 pacientes injertaron, los dos pacientes que sufrieron fallo de injerto presentaron una reconstitución autóloga, siendo la SG del 100 %.

TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO

Entre las posibles modalidades de trasplante de donante alternativo, el trasplante haploidéntico es el que ha presentado resultados más prometedores. Dos plataformas están en investigación: depleción T *in vivo* con ciclofosfamida postrasplante y depleción T *ex vivo* a través de métodos inmunomagnéticos (depleción CD3/CD19 o depleción $\alpha\beta$).

Bolaños-Meade *et al.*¹⁶ reportaron su experiencia utilizando MO movilizada como fuente de progenitores hematopoyéticos con ciclofosfamida postrasplante, asociada a un acondicionamiento de intensidad reducida con ciclofosfamida, fludarabina, ATG e ICT 2Gy. De los 14 pacientes trasplantados, 6 presentaron un fallo de injerto (43 %) pero la SG fue del 100 %. Tras modificar el protocolo y aumentar la ICT a 4 Gy, mejoró la tasa de injerto de forma significativa. De la Fuente *et al.*¹⁷ publicaron la experiencia del grupo colaborativo multiinstitucional (Imperial - Vanderbilt - París). Se modificó el acondicionamiento propuesto con ciclofosfamida, fludarabina, ATG e ICT 2 Gy añadiendo tiotepa, y la profilaxis de la EICR consistió en sirolimus y micofenolato de mofetilo. Como resultado, 14 de 15 pacientes injertaron con una SG del 100 %. Dos pacientes desarrollaron EICR aguda grado III-IV y un paciente EICR crónica limitada.

El grupo de Corbacioglu reportó su experiencia en trasplante haploidéntico con depleción T *in vivo*¹⁸. Hasta entonces, un total de 25 pacientes había recibido un trasplante haploidéntico con depleción T *in vivo* (19 depleción CD3/CD19 y 6 con depleción $\alpha\beta$). El acondicionamiento consistió en treosulfán, fludarabina y tiotepa y la profilaxis de la EICR en ciclosporina o tacrolimus asociado a micofenolato de mofetilo. Todos los pacientes injertaron, pero un paciente con incompatibilidad mayor ABO presentó un fallo de injerto. La SG fue del 88 %. Ningún paciente presentó EICR aguda grado III-IV ni EICR crónica extensa; 4 pacientes presentaron EICR crónica limitada.

INDICACIONES DEL TPH

No existen ensayos clínicos aleatorizados que ayuden a responder el dilema de continuar con tratamiento médico o proceder a TPH. Históricamente, el trasplante se reservaba, dada la toxicidad del procedimiento, a pacientes con complicaciones graves. Sin embargo, es importante conocer que la historia natural de la enfermedad comporta el desarrollo de daño progresivo sobre los diferentes órganos por lo que actualmente, gracias a los avances en el procedimiento, las indicaciones han cambiado. Asimismo, son muy importantes los deseos del paciente y la toxicidad esperable del trasplante, que a su vez dependerá del daño orgánico previo de la disponibilidad de un donante adecuado y del tratamiento de acondicionamiento.

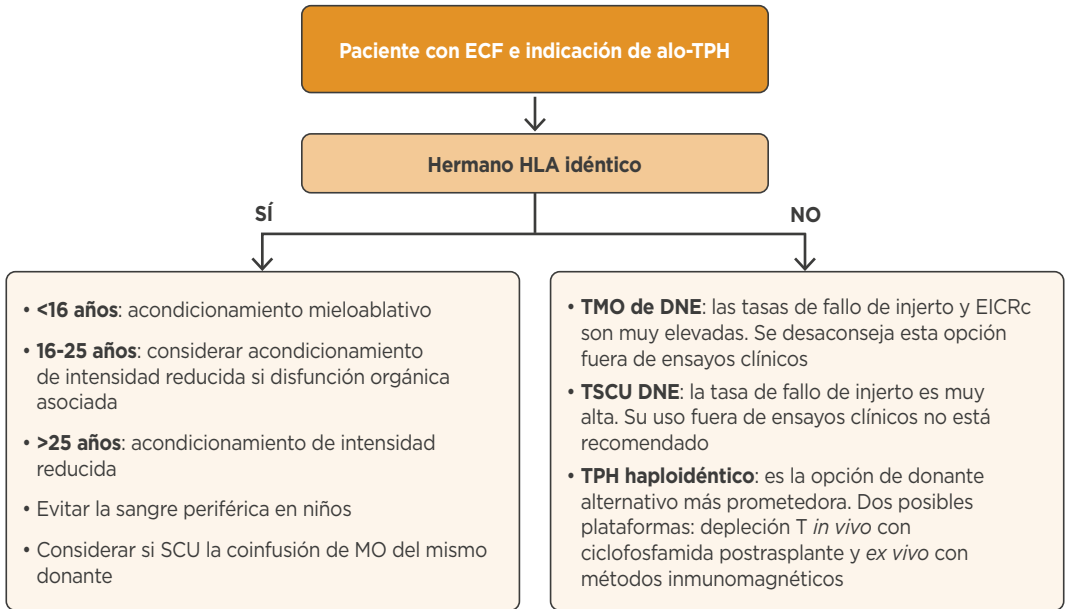
A día de hoy podemos decir que el trasplante está indicado en niños con ECF sintomática que disponen de un hermano HLA idéntico sano¹⁹. Es recomendable, además, que el trasplante se realice de forma precoz, a poder ser en edad preescolar, ya que la MRT aumenta con la edad. Los resultados excelentes que se obtienen en niños de menos de 5 años trasplantados a partir de un hermano HLA idéntico sano han hecho que el TPH se pueda indicar a este grupo de pacientes, aunque se encuentren paucisintomáticos.

Los trasplantes de donante alternativo todavía no se consideran una opción estándar y, aunque alguna modalidad está resultando muy prometedora, deben hacerse preferentemente en el contexto de ensayos clínicos en centros con experiencia y siguiendo las indicaciones propuestas por Walters *et al.*⁷ o por otros grupos, a las que se han añadido otros marcadores de gravedad (**Tabla 4.5.2**). Los mejores resultados se consiguen con trasplantes haploidénticos con depleción T, ya sea con el uso de ciclofosfamida postrasplante o con depleción T *ex vivo* a través de técnicas inmunomagnéticas. (**Figura 4.5.1**).

Tabla 4.5.2. Situaciones en las que se puede valorar el TPH de donante alternativo

Infarto cerebral o AVC de más de 24 horas de duración
STA recurrente o que haya requerido exanguinotransfusión
CVO dolorosas recurrentes o priapismo recurrente
Aloinmunización de hematíes (≥ 2 anticuerpos) durante el tratamiento transfusional crónico
Disfunción neuropsicológica con resonancia magnética (RM) craneal anormal
Enfermedad pulmonar falciforme en estadios I-II
Nefropatía falciforme (filtrado glomerular entre el 30-50 % del valor normal)
Retinopatía proliferativa bilateral con disfunción visual
Osteonecrosis de múltiples articulaciones

Figura 4.5.1. Propuesta de algoritmo para la decisión del tipo de TPH en pacientes con ECF



DNE: donante no emparentado; **EICRc:** enfermedad injerto contra receptor crónica; **MO:** médula ósea; **SCU:** sangre de cordón umbilical; **TMO:** trasplante de médula ósea; **TSCU:** trasplante de sangre de cordón umbilical; **TPH:** trasplante de progenitores hematopoyéticos.

SELECCIÓN DEL DONANTE, FUENTE, ACONDICIONAMIENTO Y PROFILAXIS DE LA EICR

DONANTE Y FUENTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

El mejor donante es el hermano HLA idéntico y los mejores resultados se consiguen con MO. La SP no se considera una buena fuente de progenitores hematopoyéticos, por el mayor riesgo de EICR crónica. Los hermanos portadores pueden ser donantes. La utilización de SCU de un hermano HLA idéntico es una opción válida si la unidad de cordón tiene una celularidad adecuada. En caso de que la celularidad sea insuficiente o justa se puede utilizar junto con MO del mismo donante. La coinfusión de SCU y MO puede mejorar el injerto granulocitario y plaquetar.

La posibilidad de encontrar un DNE HLA idéntico es baja; además, la experiencia es escasa y la tasa de fallo del injerto y de EICR aguda y crónica son altas. Actualmente no se considera la mejor opción de donante alternativo. Aunque la posibilidad de encontrar una unidad de SCU de DNE pueda ser mayor, la tasa de fallo de injerto es altísima por lo que tampoco sería la mejor opción de donante alternativo.

El trasplante de donante haploidéntico es la opción actualmente más prometedora en pacientes sintomáticos si no disponen de un hermano HLA idéntico. Se puede considerar tanto el trasplante haploidéntico con ciclofosfamida postrasplante como el manipulado

(depleción T *ex vivo*) en función de la experiencia del centro. Sin embargo, se considera que estos trasplantes deberían hacerse preferencialmente en el seno de EC y por grupos con experiencia.

ACONDICIONAMIENTO

En niños sin comorbilidades importantes se recomienda la utilización de un régimen mieloablativo junto con ATG para disminuir el riesgo de fallo de implante. El régimen más utilizado históricamente incluye busulfán + ciclofosfamida 4 dosis + ATG, con resultados de SG entre el 93-97 % y SLE 85-91 %. Más recientemente se han utilizado busulfán o treosulfán + fludarabina+ tiotepa + ATG con resultados muy similares. El uso de treosulfán parece asociarse a menor toxicidad aguda y posiblemente a largo plazo.

El uso de regímenes de intensidad reducida está indicado en pacientes adolescentes >16 años y adultos con comorbilidades significativas (daño orgánico previo al TPH) y también con la intención de disminuir la toxicidad a largo plazo. Los regímenes utilizados incluyen:

- Fludarabina + melfalán + alemtuzumab.
- Alemtuzumab+ ICT 3Gy.

Con estos regímenes el riesgo de fallo del injerto es superior que con regímenes mieloablativos, pero está descrita una SLE del 86 %.

PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA RECEPTOR

Existen varias recomendaciones encaminadas a disminuir la EICR en estos pacientes:

- Uso de la MO en lugar de la SP como fuente de progenitores hematopoyéticos en el trasplante de donante hermano HLA idéntico.
- El uso de ATG en el acondicionamiento disminuye el riesgo de EICR.
- Utilizar dos agentes inmunosupresores. La pauta más utilizada es la combinación de ciclosporina y metotrexato en pauta corta en el caso del trasplante de hermano HLA idéntico.
- La profilaxis de la EICR en el caso de trasplante haploidéntico dependerá de la modalidad utilizada: ciclofosfamida postrasplante a la que se añaden una doble inmunosupresión (sirolimus y micofenolato de mofetilo) o depleción T *ex vivo* que suele incluir ATG en el acondicionamiento y doble inmunosupresión con ciclosporina y micofenolato de mofetilo.

EVALUACIÓN Y PREPARACIÓN DEL PACIENTE PREVIAMENTE AL TPH

Previamente al trasplante se debe realizar una evaluación exhaustiva del paciente para determinar el posible daño existente sobre los distintos órganos y tejidos, que debe incluir:

- Pruebas de función respiratoria.
- Ecocardiografía.
- Eco-doppler transcraneal y angioresonancia magnética cerebral.
- Fondo de ojo.

- Función renal.
- Valoración de la sobrecarga férrica mediante ferritina (SF) y RM hepática. En niños >6 años muy transfundidos también puede estar indicada la medición del hierro cardiaco por RM.

Además de la evaluación pretrasplante es importante el manejo del paciente previo al trasplante para evitar complicaciones durante el procedimiento:

- Se recomienda el tratamiento con hidroxiurea con el objetivo de disminuir/frenar la hematopoyesis.
- Es muy importante el control de la SF pretrasplante para disminuir el riesgo de complicaciones pos TPH como la enfermedad venooclusiva hepática (EVOH) y las infecciones.
- Es fundamental que el paciente presente niveles de hemoglobina S (HbS) peritrasplante <30 %, para disminuir la posibilidad de crisis falciformes durante ese periodo. Para esto, en el caso de que el paciente presente hemoglobina (Hb) <10 g/dl, se debe hipertransfundir al paciente o bien programar un recambio de hematíes en el caso de pacientes con Hb >10 g/dl.

Dado que la disfunción gonadal y la esterilidad son unos de los problemas principales del TPH a largo plazo, es importante aconsejar al paciente sobre las diferentes opciones de cómo poder preservar la fertilidad^{20,21}. La preservación debe hacerse previamente al TPH, antes de iniciar el tratamiento de acondicionamiento. El método más adecuado variará en función del género y de la edad del paciente. En niñas pospúberes se considera la criopreservación de óvulos, en prepúberes el método de elección es la criopreservación de tejido ovárico. En niños pospúberes se puede criopreservar el semen, en prepúberes, aunque algunos grupos criopreservan tejido testicular, esta opción todavía está considerada experimental.

COMPLICACIONES PRECOCES EN EL POS TPH Y PARTICULARIDADES EN EL MANEJO

Los principales problemas pos TPH son el rechazo del injerto, las infecciones, la EICR aguda, la aparece previamente EVOH y las complicaciones neurológicas.

Incluir ATG en el acondicionamiento ha disminuido la tasa de rechazo de injerto y la EICR.

Las infecciones deben ser sospechadas y tratadas precozmente.

En pacientes muy transfundidos con SF grave algunos grupos hacen profilaxis de la EVOH con defibrotida. En los pacientes que no reciben defibrotida en profilaxis se debe estar muy alerta de la aparición de signos de EVOH e iniciar el tratamiento con defibrotida lo más precozmente posible. El inicio precoz del tratamiento se ha asociado a mejores resultados.

Los pacientes con ECF tienen alto riesgo de presentar complicaciones neurológicas fundamentalmente síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior (PRES), convulsiones y hemorragia intracraneal. Para minimizar el riesgo se recomienda administrar profilaxis anticomicial con levetiracetam, mantener una cifra de plaquetas >50 x 10⁹/l, evitar la policitemia, tratar enérgicamente la hipertensión arterial y mantener las cifras de magnesio dentro de la normalidad.

SEGUIMIENTO DEL PACIENTE A MEDIO Y LARGO PLAZO

Los objetivos de trasplante en la ECF son conseguir la independencia transfusional mediante una eritropoyesis suficiente derivada del donante, ya sea completa o parcial, prevenir las manifestaciones agudas de la enfermedad y el daño orgánico

Se ha demostrado que los pacientes presentan a largo plazo, posteriormente al TPH, una estabilización e incluso mejoría de las funciones pulmonar, neurológica y en algunos niños, incluso en el crecimiento.

En el seguimiento del quimerismo postrasplante es importante conocer que no es necesario tener una quimera completa 100 % del donante para conseguir los objetivos del trasplante. Los pacientes que presentan quimerismo mixto estable presentan una evolución clínica satisfactoria, sin sintomatología derivada de la enfermedad, y sin requerimientos transfusionales.

Un problema que puede ser grave por la morbilidad que ocasiona es la EICR crónica. En este sentido se debe evitar la SP como fuente de progenitores hematopoyéticos en niños con trasplante de hermano HLA idéntico e incluir ATG en el tratamiento de acondicionamiento.

Los principales problemas a largo plazo son la disfunción gonadal y la esterilidad^{20,21}. Por este motivo todos los pacientes deben ser aconsejados en cuanto a poder preservar su fertilidad previamente al trasplante.

CONCLUSIONES

- Los mejores resultados se obtienen con trasplante de MO de hermano HLA idéntico. La edad del paciente es un factor primordial que influye en los resultados, por lo que es fundamental remitir a los pacientes a trasplante precozmente, a poder ser en edad preescolar. En este contexto, la SP se asocia a mayor riesgo de EICR crónica y menor supervivencia global.
- Los resultados del trasplante de SCU de hermano HLA idéntico son muy similares a los de MO, por lo que la SCU es una opción válida. La coin fusión con MO del mismo donante puede acortar el tiempo de injerto granulocitario y plaquetar.
- El trasplante de hermano HLA idéntico de intensidad reducida es una opción en pacientes adultos >16 años con comorbilidades.
- Las tasas altas de EICR en el TMO de DNE y de fallo de injerto en el TSCU de DNE hacen que únicamente deban considerarse en pacientes con sintomatología y preferentemente en el seno de ensayos clínicos. Los resultados actuales con trasplante haplo idéntico hacen que esta opción pueda ser considerada por grupos con experiencia en pacientes con indicación de trasplante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gluckman E, Cappelli B, Bernaudin F, *et al.* Sickle cell disease: An international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2017; 129(11): 1548-56. DOI: 10.1182/blood-2016-10-745711.
2. Cappelli B, Volt F, Tozatto-Maio K, *et al.* Risk factors and outcomes according to age at transplantation with an HLA-identical sibling for sickle cell disease. *Haematologica.* 2019; 104(12): e543-6. DOI: 10.3324/haematol.2019.216788.
3. Strocchio L, Zecca M, Comoli P, *et al.* Treosulfan-based conditioning regimen for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in children with sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2015; 169(5):726-36. DOI: 10.1111/bjh.13352.
4. Locatelli F, Kabbara N, Ruggeri A, *et al.* Outcome of patients with hemoglobinopathies given either cord blood or bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling. *Blood.* 2013; 122(6):1072-8. DOI: 10.1182/blood-2013-03-489112.
5. Benítez-Carabante MI, Beléndez C, González-Vicent M *et al*, on behalf of Grupo Español de Trasplante de Médula Ósea en Niños (GETMON), Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH). Matched sibling donor stem cell transplantation for sickle cell disease: Results from the Spanish group for bone marrow transplantation in children. *Eur J Haematol.* 2021; 106(3): 408-16. DOI: 10.1111/ejh.13566.
6. Vermylen C, Cornu G, Ferster A, *et al.* Haematopoietic stem cell transplantation for sickle cell anaemia: the first 50 patients transplanted in Belgium. *Bone Marrow Transplant.* 1998; 22(1):1-6. DOI: 10.1038/sj.bmt.1701291.
7. Walters MC, Storb R, Patience M, *et al.* Impact of bone marrow transplantation for symptomatic sickle cell disease: an interim report. Multicenter investigation of bone marrow transplantation for sickle cell disease. *Blood.* 2000; 95 (6):1918-24. DOI: 10.1182/blood.V95.6.1918.
8. Panepinto JA, Walters MC, Carreras J, *et al.* Matched-related donor transplantation for sickle cell disease: report from the Center for International Blood and Transplant Research. *Br J Haematol.* 2007;137(5): 479-85. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06592.x.
9. Bernaudin F, Socie G, Kuentz M, *et al.* Long-term results of related myeloablative stem-cell transplantation to cure sickle cell disease. *Blood.* 2007; 110(7): 2749-56. DOI: 10.1182/blood-2007-03-079665.
10. Hsieh MM, Fitzhugh CD, Weitzel RP, *et al.* Nonmyeloablative HLA-matched sibling allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe sickle cell phenotype. *JAMA.* 2014; 312(1): 48-56. DOI: 10.1001/jama.2014.7192.
11. Shenoy S, Eapen M, Panepinto JA, *et al.* A trial of unrelated donor marrow transplantation for children with severe sickle cell disease. *Blood.* 2016; 128(21): 2561-7. DOI: 10.1182/blood-2016-05-715870.
12. Eapen M, Brazauskas R, Walters MC, *et al.* Effect of donor type and conditioning regimen intensity on allogeneic transplantation outcomes in patients with sickle cell disease: a retrospective multicentre, cohort study. *Lancet Haematol.* 2019; 6(11): e585-96. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30154-1.

13. Ruggeri A, Eapen M, Scaravadou A, *et al.* Umbilical cord blood transplantation for children with thalassemia and sickle cell disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(9):1375-82. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.01.012.
14. Kamani NR, Walters MC, Carter S, *et al.* Unrelated Donor Cord Blood Transplantation for Children with Severe Sickle Cell Disease: Results of One Cohort from the Phase II Study from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN). *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012; 18(8):1265-72. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.01.019.
15. Abraham A, Cluster A, Jacobsohn D, *et al.* Unrelated Umbilical Cord Blood Transplantation for Sickle Cell Disease Following Reduced-Intensity Conditioning: Results of a Phase I Trial. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(9): 1587-92. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.05.027.
16. Bolaños-Meade J, Cooke KR, Gamper CJ, *et al.* Effect of increased dose of total body irradiation on graft failure associated with HLA-haploidentical transplantation in patients with severe haemoglobinopathies: a prospective clinical trial. *Lancet Haematol.* 2019;6(4):e183-93. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30031-6. Erratum in: *Lancet Haematol.* 2019;6(5):e238. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30067-5.
17. De la Fuente J, Dhedin N, Koyama T, *et al.* Haploidentical Bone Marrow Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide Plus Thiotepa Improves Donor Engraftment in Patients with Sickle Cell Anemia: Results of an International Learning Collaborative. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019; 25(6): 1197-209. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.11.027.
18. Foell J, Kleinschmidt K, Jakob M, *et al.* Alternative donor: $\alpha\beta$ /CD19 T-cell-depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2020; 13(2): 98-105. DOI: 10.1016/j.hemonc.2019.12.006.
19. Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D *et al.* Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica.* 2014; 99 (5): 811-20. DOI: 10.3324/haematol.2013.099747.
20. Faraci M, Diesch T, Labopin M *et al.* Gonadal function after busulfan compared with treosulfan in children and adolescents undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Biol Blood marrow Transplat* 2019; 25(9): 1786-91. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.05.005.
21. Leiper A, Houwing M, Daviers EG *et al.* Anti-müllerian hormone and inhibin B in stem cell transplant in childhood: a comparison of myeloablative, reduced intensity and treosulfan based chemotherapy regimens. *Bone Marrow Transplant.* 2020; 55(10): 1985-95. DOI: 10.1038/s41409-020-0866-9.

4.6. TERAPIA GÉNICA EN ECF

Autor: Rafael Del Orbe Barreto¹

1. Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo, Bilbao.

INTRODUCCIÓN

Al tratarse de un trastorno típicamente monogénico, la enfermedad de células falciformes (ECF) se ha considerado durante mucho tiempo un candidato lógico para la terapia génica. Se han hecho progresos sustanciales hacia este objetivo, aunque estas técnicas todavía están lejos de estar listas para ser incorporadas en la práctica clínica diaria en todo el mundo¹.

La terapia génica constituye una alternativa de tratamiento para pacientes que no disponen de un donante familiar compatible, no obstante, a la fecha de la elaboración de este documento, esta opción terapéutica se encuentra aún en ensayos clínicos, por lo que su exposición detallada excede el objetivo que pretende conseguir esta guía.

BASES DE LAS ESTRATEGIAS ACTUALES EMPLEADAS EN LA TERAPIA GÉNICA DE LA ECF

Poco después del nacimiento, la hemoglobina fetal (HbF) es reemplazada por hemoglobina adulta (HbA) en los hematíes, gracias a un proceso de modulación o “switch”, que favorece la expresión del gen que codifica la síntesis de cadenas β -globina e induce la supresión de los genes que codifican la síntesis de cadena γ -globina.

Las terapias que pueden derogar este “switch” se han seguido durante mucho tiempo sobre la base de observaciones de que la persistencia de la producción de HbF después del nacimiento mitiga los fenotipos de la ECF y β -talasemia mayor, así como la ausencia de signos de cualquiera de las enfermedades cuando los niveles de HbF son altos en el útero o al nacer².

Una alternativa fue sugerida por el descubrimiento de que el factor de transcripción BCL11a es necesario para el “switch” de las cadenas de globina. Esta diana terapéutica presenta la perspectiva de una modificación genética única de este principio y está respaldada por los resultados de dos ensayos clínicos, notificados en 2021^{3,4}, que aplicaron diferentes métodos para derogar la expresión BCL11a específicamente en células madre hematopoyéticas de linaje eritroide para restablecer permanentemente la expresión de los genes que codifican la síntesis de β -globina en lugar de un gen β -globina defectuoso o inactivado. Estos ensayos anuncian una nueva generación de tratamientos curativos ampliamente aplicables para las hemoglobinopatías. En los dos ensayos, los investigadores evaluaron diferentes tecnologías, y ambos grupos encontraron evidencia de un beneficio clínico sustancial.

Hasta la fecha, las estrategias generales para la edición terapéutica del genoma en la ECF y en β -talasemia incluyen⁵:

- Corrección de defectos genéticos subyacentes.
- Edición genética para la reactivación de la HbF.

PROCEDIMIENTO

De manera resumida, se puede sintetizar el desarrollo del procedimiento en cuatro fases⁶:

1. Movilización de las células progenitoras CD34+ y posterior recogida por leucoaféresis.
2. En laboratorios altamente especializados, esas células dianas son procesadas (mediante la transducción de un gen beta funcional a través de un vector/lentivirus, o mediante técnicas de edición génica/CRISPR-Cas9).
3. Acondicionamiento de la médula ósea del paciente con quimioterapia reglada.
4. Infusión del producto conteniendo las células autólogas CD34+ “corregidas”.

POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Los riesgos asociados con estos y otros métodos novedosos de manipulación genética son temas de investigación en la actualidad en todo el mundo. La integración lentiviral produce miles de mutaciones de inserción en una población de células tratadas. Aunque no se ha notificado ninguna mutación de inserción oncogénica en ensayos de transferencia génica lentiviral, se desconocen las consecuencias a largo plazo de las integraciones lentivirales, ya que los receptores muy jóvenes albergarán las alteraciones genómicas durante décadas.

Por otra parte, la modificación con CRISPR-Cas9 crea una rotura de ADN doble en la célula madre hematopoyética, y la activación de las vías de reparación del ADN pueden reducir la capacidad proliferativa o regenerativa, o seleccionar una población de células madre hematopoyéticas con una ventaja proliferativa².

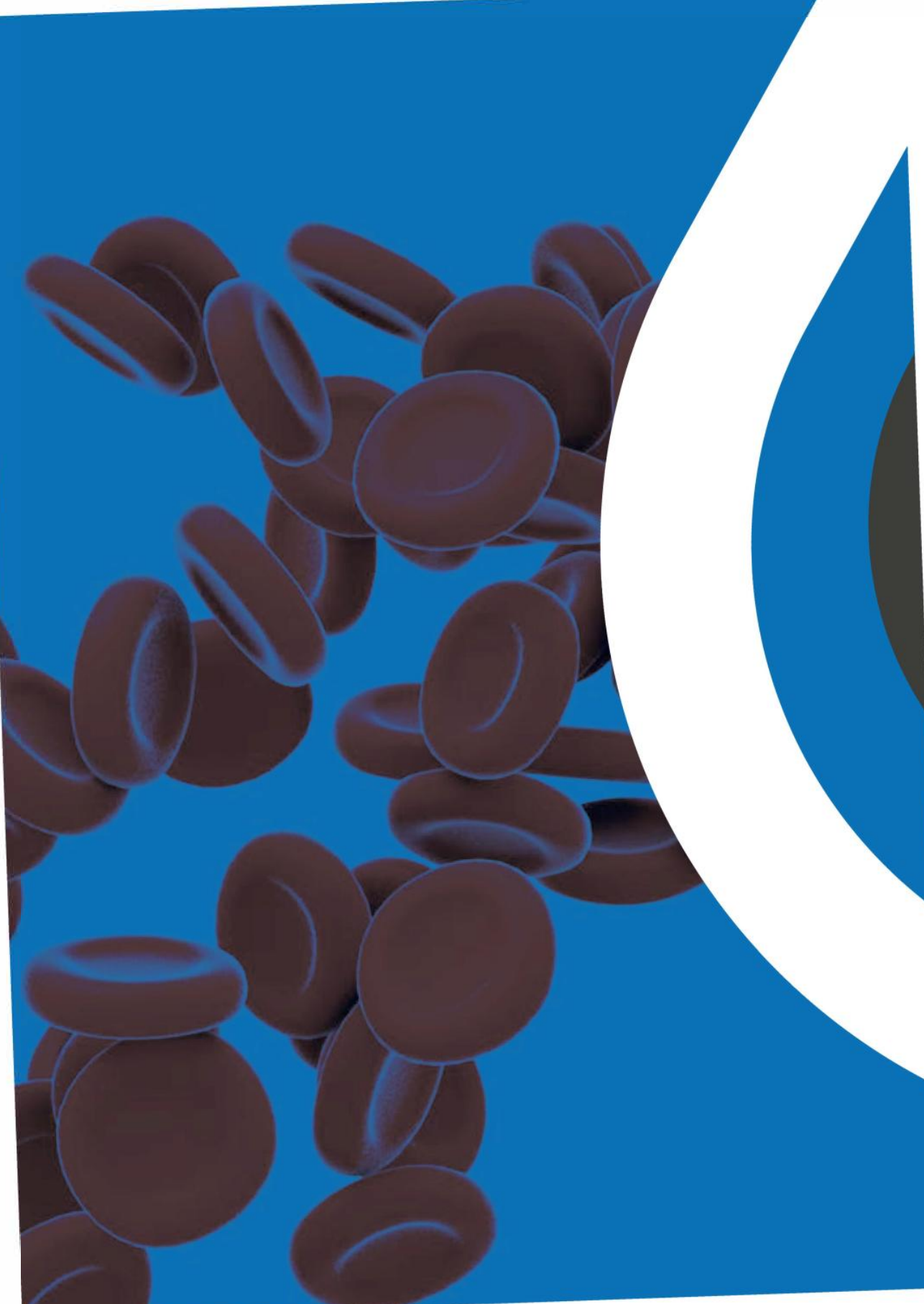
CONCLUSIONES

El mayor conocimiento de los mecanismos biológicos y genéticos implicados en la fisiopatología de la ECF, así como el avance en las metodologías de edición génica, han permitido el desarrollo de estas nuevas alternativas de tratamiento curativo en esta patología que genera una alta carga de morbilidad en los pacientes, y que probablemente en un futuro, esperemos no muy lejano, represente una opción para aquellos que no dispongan de un donante compatible.

El tema del acceso equitativo a nuevas terapias con intención curativa para la ECF mezcla ciencia clínica, traslacional e implementación. El desarrollo de terapias modificadoras de la enfermedad para la ECF se atrofió durante muchos años mediante una financiación inadecuada de la investigación, que fue atribuible, al menos en parte, al racismo estructural. Es alentador que el aumento de la financiación de los centros públicos de investigación, así como la participación de la industria, esté acelerando el desarrollo de nuevas terapias. Sin embargo, el acceso y la administración de estas terapias altamente avanzadas en pacientes con ECF será un desafío y probablemente se limitará a las naciones ricas en recursos, al menos a corto plazo. La difícil tarea de fomentar la política sanitaria y dedicar recursos a la prestación asequible y accesible de este tipo de terapias debe ser paralela a los avances clínicos².

BIBLIOGRAFÍA

1. The Lancet Haematology. Gene therapy for sickle cell disease. *Lancet Haematol.* 2016;3(10):e446. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30130-2.
2. Walters M. Induction of Fetal Hemoglobin by Gene Therapy. *N Engl J Med.* 2021; 384(3):284-5. DOI: 10.1056/NEJMe2034338.
3. Esrick EB, Lehmann LE, Biffi A, *et al.* Post-transcriptional genetic silencing of BCL11A to treat sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2021; 384(3): 205-15.
4. Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, *et al.* CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and β -thalassemia. *N Engl J Med.* 2021;384(3): 252-60. DOI: 10.1056/NEJMoa2031054.
5. Canver M, Orkin SH. Customizing the genome as therapy for the β -hemoglobinopathies. *Blood.* 2016;127(21): 2536-45. DOI: 10.1182/blood-2016-01-678128.
6. Thalassaemia International Federation. Explaining Gene Therapy in Thalassaemia. 2^o edition 2020.



5. TEMAS CONCRETOS

5.1. ASESORAMIENTO GENÉTICO

Autores: Paloma Ropero Gradilla¹, Fernando Ataúlfo González Fernández²

1. Laboratorio de Hemoglobinopatías y Talasemias. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

2. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

La enfermedad de células falciformes (ECF) o drepanocitosis es una de las alteraciones más frecuentes en África. En 2006 fue reconocida como prioridad de salud pública por la UNESCO (*General Conference, 33rd sesión, Comisión II, 12 October 2006, Paris, France*), por la Unión Africana (*Assembly of the African Union, Fifth Ordinary Session, 4-5 July 2005, Sirte, Lybia*) y por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (*117 Session-EB 117/34 26 May 2006*). Todos juntos establecieron la necesidad de crear centros específicos de ECF, en donde se lleve a cabo el diagnóstico, cribado neonatal, asesoramiento genético, información sobre la enfermedad, educación a los pacientes y familiares, y proporcionar cuidados clínicos, sobre todo en aquellos países en donde la incidencia sea muy elevada.

El asesoramiento genético consiste en un proceso comunicativo para informar, educar y dar soporte a **individuos** y **familias** que tienen una **enfermedad genética** o el riesgo de tenerla^{1,2}.

INFORMACIÓN BÁSICA DE UN ASESORAMIENTO GENÉTICO

DIAGNÓSTICO

Para establecer un diagnóstico es preciso realizar una sesión informativa e interrogativa que aborde:

- Historia natural de la enfermedad.
- Historia familiar y otros antecedentes.
- Confección del árbol genealógico.
- Explicar la base genética de la enfermedad y tipo de herencia.
- Examen físico a pacientes y familiares.
- Indicación de exámenes complementarios.
- Revisión de la literatura actualizada y consultas con otros especialistas.

No obstante, existen factores que dificultan el establecimiento de un diagnóstico preciso como, por ejemplo, la heterogeneidad genética e ilegitimidad, entre otros.

COMUNICACIÓN

Es un proceso bidireccional donde el médico no solo aporta información, sino que también debe estar receptivo a los temores expresados o no, de las personas asesoradas.

Para lograr una buena comunicación es preciso tener tiempo, privacidad y habilidad para escuchar.

FUNDAMENTO

Tiene que incluir una clara explicación de lo que puede hacerse en materia de tratamiento, prevención o modificación de los riesgos o la enfermedad. Para ello se deben tratar tres aspectos importantes detallados a continuación.

Aspectos prácticos³

- **Contenido.** Debe haber una completa exposición del diagnóstico y pronóstico de la enfermedad, de los riesgos para el individuo que consulta, y de las opciones y acciones disponibles.
- **Tiempo.** El primer deber del médico o asesor es asegurarse de que le dedica el tiempo suficiente y necesario a cada uno de sus pacientes.
- **Momento.** El momento ideal para el asesoramiento genético es antes del matrimonio o la concepción.
- **Enfoque.** Es la forma en que se expresa el asesor. Puede ser "Subjetivo" (indicar, sugerir, aconsejar e insinuar) u "Objetivo" (dar información, ser imparcial, no influir). Este último es el más aconsejado universalmente.
- **Espacio físico.** Cualquiera que sea el lugar se debe tener en cuenta que debe existir un ambiente tranquilo, libre de disturbios y facilidades para examinar adultos, entre otros.
- **Equipamiento.** Debe haber una sala para la entrevista, un *set* para examinar al paciente, área para ilustraciones y proyecciones, área para toma de muestras, ordenador, libros y archivos.
- **Fuentes de información.** Deben estar disponibles libros, bases de datos, registros genéticos, programas para la confección de árboles genealógicos, acceso a Internet, etc.
- **Efectividad del asesoramiento genético.** Se debe medir mediante el logro de una comprensión completa por parte del paciente que lo lleve a tomar la decisión más racional, teniendo en cuenta sus creencias religiosas, nivel educacional, percepción del problema, historia familiar, entre otras; por lo que la evaluación del asesoramiento genético debe basarse en el grado de conocimientos adquiridos, racionalidad de la decisión tomada, habilidad para enfrentar el problema y repercusión a largo plazo de la decisión tomada.

Aspectos psicológicos

Todo paciente que solicita asesoramiento genético, generalmente se enfrenta a un conjunto de nuevos y complejos sentimientos en un corto periodo de tiempo. Se sabe que, entre la comunicación del diagnóstico y la toma de decisiones, la pareja o la familia pasa por una etapa conocida como "reacción de enfrentamiento", la cual consta de varias fases entre otras *shock* y negación, ansiedad, ira y sentimientos de culpa y depresión. Estas fases deben ser reconocidas por el asesor para ofrecer el apoyo y la ayuda especializada si es preciso⁴.

Aspectos éticos

Para un buen funcionamiento del asesoramiento genético, según las bases universalmente aceptadas y recomendadas por la OMS, se deben adoptar los principios éticos que se corresponden con las características socioculturales de cada población⁵.

Por todo esto se recomienda como norma general:

1. Los servicios de asesoramiento genético deben estar disponibles para todos y deben ser voluntarios.
2. El asesoramiento debe ser objetivo en todo lo posible.
3. Se debe mantener confidencialidad de la información genética, excepto cuando haya un alto riesgo para otros familiares.
4. La privacidad individual debe ser protegida.
5. El diagnóstico prenatal debe ser hecho por razones relevantes a la salud del feto.
6. Las pruebas genéticas a menores solo deben realizarse para mejorar su atención de salud.
7. Los hijos adoptivos deben ser tratados bajo iguales normas que los hijos biológicos.
8. Incluir el consentimiento informado.

En resumen, los aspectos éticos y bioéticos para un asesoramiento genético deben tener presente principios, dilemas y normativas.

¿QUÉ TEMAS DEBE INCLUIR UNA SESIÓN DE ASESORAMIENTO?

1. Explicar la base genética de la enfermedad.
2. Conocer la procedencia y antecedentes ya que, la ECF es especialmente frecuente en personas originarias del África Subsahariana y la India porque personas del mismo grupo étnico comparten antepasados comunes y, por tanto, también genes comunes⁶.
3. Referir las diferencias entre ser portador (HbS/HbA) y enfermo (HbS/HbS).
4. Describir las manifestaciones clínicas de la enfermedad y la incapacidad de predecir la evolución⁷.
5. En el caso de un asesoramiento preconcepcional, conocer si ambos progenitores son portadores o enfermos antes de concebir la gestación. Para ello se debe explicar que un análisis de sangre es suficiente. También explicar qué tipo de pruebas complementarias se van a llevar a cabo para un diagnóstico certero (genético) con el fin de descartar la presencia de una β^0 -talasemia o una HbC, ya que la enfermedad de la ECF puede deberse también a la heredabilidad de una HbS y una β^0 -talasemia o una HbS y una HbC (ver hojas informativas para pacientes).
6. Tipo de herencia y probabilidad de tener hijos afectados, portadores o sanos en función de la carga genética de sus progenitores.

7. Indicar los planes de planificación familiar y opciones reproductivas. Adopción, donación de óvulos o esperma o diagnóstico preimplantacional para aquellas parejas que deciden someterse a la fecundación *in vitro* (FIV). El diagnóstico genético preimplantacional (DGP), permite el análisis genético del embrión en el proceso de FIV, antes de su transferencia al útero, evitando así el tener que interrumpir un embarazo ya en curso con hijo afecto de una enfermedad hereditaria. El estudio se puede realizar con una sola célula. Se hace en equipos multidisciplinares muy especializados en fertilidad clínica y con laboratorio de genética molecular experto. Tiene riesgos personalizados en cada caso de la FIV y el riesgo de fallo diagnóstico, siendo aconsejable realizar posteriormente un diagnóstico prenatal. Deben también comentarse con la pareja la posibilidad de que se obtengan embriones que luego no vayan a ser transferidos. En parejas con riesgo de hijo afecto de ECF el objetivo es tener un hijo sano o portador, es decir que la posibilidad es del 75 % (3/4 embriones). Puede añadirse el estudio HLA para lograr que el embrión que se transfiera sea sano (o portador sano de rasgo falciforme) e idéntico al hermano con la ECF como posible donante para trasplante de médula ósea. Las posibilidades de tener un embrión sano y HLA idéntico en ECF son de 3/16 embriones (1/4 HLA compatible y 3/4 sano o portador). Eso añadido a que solo alrededor de un 20 % de los embriones fertilizados son adecuados para ser transferidos, y que de estos solo un 30 % dan lugar a un embarazo, hace que las posibilidades de tener un hijo sano HLA idéntico sean solo de un 10-15 % por cada ciclo. Esta técnica debe realizarse preferentemente en mujeres jóvenes, ya que favorece las posibilidades de éxito, con riesgo de tener un hijo afecto de ECF y que desean tener un hijo más, sano o portador, que además pueda ayudar a curar a su hermano afecto, pero no solamente con el objetivo de curar al hermano.
8. Asesoramiento prenatal. Si cuando vienen a la consulta la mujer ya está embarazada se debe ofrecer la posibilidad de un estudio de ADN para un diagnóstico prenatal. Las pruebas más comunes para el diagnóstico prenatal son las denominadas invasivas: la biopsia de vellosidades coriales (BVC) y la amniocentesis. Ambas están indicadas cuando los dos progenitores son portadores de HbS. La **amniocentesis** es un procedimiento invasivo de diagnóstico prenatal que consiste en la introducción de una aguja espinal a través de la pared abdominal materna para aspirar una muestra del líquido amniótico. Siempre se ha de realizar por encima de las 15 semanas de gestación, ya que antes puede suponer problemas ortopédicos fetales, así como complicaciones respiratorias y/o fallo en el cultivo. La **BVC, o coriocentesis**, consiste en la obtención de vellosidades coriales (muestra de placenta) para estudio citogenético o molecular. Se realiza entre la semana 10 y 14 + 6. Existen dos vías para la realización de la BVC: la transcervical, a través del cuello del útero, y la transabdominal. La tasa de complicaciones y pérdidas gestacionales es similar, y en ambos casos depende de la experiencia del operador.

La técnica más usada es la BVC, debido principalmente a que es la técnica de elección para el análisis de ADN en enfermedades monogénicas. Al realizarse durante el primer trimestre, si fuera necesario repetir el diagnóstico, habría tiempo y se podría recurrir a la amniocentesis a partir de la semana 15; además, es rápida, con lo que se reduce el tiempo de espera y la ansiedad para la gestante.

Todas estas técnicas invasivas (BVC y amniocentesis) presentan los mismos riesgos: rotura de la bolsa amniótica, desencadenamiento del parto, metrorragias-hemorragias anormales (10-50 %), punción del cordón y la subsiguiente hemorragia, infecciones (0,3 %), hematomas retrocoriales o intracoriales, punción de órganos vitales del feto (corazón o cerebro) y abortos, relacionados con la experiencia del operador, número de punciones necesarias y la vía utilizada.

El mayor error en este tipo de diagnósticos es la contaminación materna. Esta situación puede encontrarse tanto en BVC como en líquido amniótico, y resulta mayor en las células fetales procedentes de amniocentesis porque, previamente a la extracción del ADN fetal, requieren un cultivo celular. Las vellosidades coriales deben ser seleccionadas mediante disección microscópica antes de la extracción del ADN fetal, que, aunque no supone un método de exclusión materna como tal, es muy útil para la obtención adecuada de muestra de células fetales. Y además, la contaminación es descartada mediante el análisis de polimorfismos STR (*Short Tandem Repeat*).

Un método no invasivo es la obtención de ADN fetal de la circulación materna, todavía no disponible en la práctica clínica para esta enfermedad.

Si la prueba resulta positiva (HbS/HbS) indicar la posible interrupción del embarazo y la legislación al respecto en España. Si se decide una interrupción voluntaria del embarazo es recomendable la hospitalización e hidratación 24 horas antes y después para prevenir crisis de dolor⁷.

9. Asesoramiento posnatal. Orientar a la familia una vez conocida la presencia de un hijo o algún otro miembro con la enfermedad. Ayudar a disminuir la ansiedad y la culpa, educar y apoyar. Se ha de continuar resolviendo los diversos problemas que plantea el niño y su entorno en las distintas edades, lactancia, edad preescolar, edad escolar, pubertad y adolescencia.
10. Hacer saber que existen grupos de ayuda como ASAFE (asociación de pacientes con enfermedad de células falciformes) (www.asafefalciforme.org) o ALHETA (asociación española de lucha contra las hemoglobinopatías y talasemias: www.alheta.com).
11. Explicar lo importante que es estudiar a la familia desde el punto de vista de la enfermedad, siempre y cuando estén disponibles^{8,9}.
12. Se deben dar por escrito hojas informativas.
13. Se debe hacer saber que pueden volver siempre que tengan dudas o necesiten más información.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE¹⁰

¿CÓMO SE PUEDE SABER SI SOY PORTADOR DE HEMOGLOBINA S (HbS) O TENGO LA ENFERMEDAD?

Mediante un análisis de sangre. Puede hacerse incluso durante el embarazo.

¿QUÉ DEBERÍA HACER SI SOY PORTADOR DE HbS O PADEZCO ECF Y ME PLANTEO TENER UN BEBÉ?

Tanto usted como su pareja deben hacerse la prueba para detectar la presencia/ausencia de HbS o la enfermedad.

La prueba está disponible en la mayoría de los hospitales o centros médicos.

Si ambos tienen la enfermedad o son portadores de HbS se les debe proporcionar información y explicarles los riesgos para sus hijos.

¿SE PUEDE SABER SI EL BEBÉ QUE ESTOY ESPERANDO ES PORTADOR DE HbS O TIENE LA ENFERMEDAD?

Sí. Siempre y cuando ambos progenitores sean, al menos, portadores de una HbS y puede hacerse un diagnóstico prenatal.

Durante el embarazo, las pruebas prenatales se pueden hacer para averiguar si un bebé tendrá la enfermedad, es portador sano o ninguno de los dos. Las pruebas más habituales son BVC y amniocentesis, y generalmente se realizan después del segundo mes de embarazo.

¿PUEDEN LAS MUJERES CON ECF TENER UN EMBARAZO SALUDABLE?

Sí. Con un cuidado prenatal temprano y una monitorización cuidadosa durante el embarazo, una mujer con ECF puede tener un embarazo saludable. Sin embargo, las mujeres con la enfermedad son más propensas a tener problemas durante el embarazo que pueden afectar su salud y a la de su bebé por nacer. Por lo tanto, deben ser vistas a menudo por su obstetra o hematólogo.

Durante el embarazo, la enfermedad puede volverse más severa y los episodios de dolor pueden ocurrir más frecuentemente. Una mujer embarazada con ECF corre mayor riesgo de tener amenaza de parto prematuro y de tener un bebé de bajo peso al nacer.

¿PUEDEN LAS MUJERES PORTADORAS SANAS DE HbS TENER UN EMBARAZO SALUDABLE?

Las mujeres que son portadoras de HbS también pueden tener un embarazo saludable. Deben ser monitorizadas por su obstetra por las mismas complicaciones de salud que cualquier mujer embarazada.

¿CÓMO SE TRASMITE LA HbS DE PADRES A HIJOS?

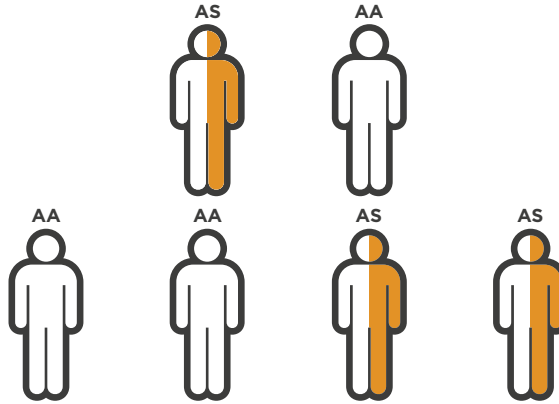
La ECF es una enfermedad genética autosómica recesiva.

Para que un individuo se vea afectado por una enfermedad autosómica recesiva es necesario que presente el rasgo alterado tanto del padre como de la madre, es decir, que haya heredado de cada progenitor un gen que no funciona correctamente. La probabilidad de que esto ocurra aumenta si ambos padres proceden de la misma etnia, así individuos con ascendencia africana presentan mayor riesgo de ser portadores de HbS.

Posibilidades de tener hijos sanos, portadores sanos de HbS o con ECF: estas posibilidades existen en cada embarazo, independientemente de que hayan tenido otros hijos sanos, portadores o enfermos.

1. Si uno de los progenitores es portador de HbS y el otro no, existe la probabilidad de tener la mitad de los hijos sanos y la otra mitad portadores sanos de HbS. Ninguno de los hijos tendrá ECF (**Figura 5.1.1**).

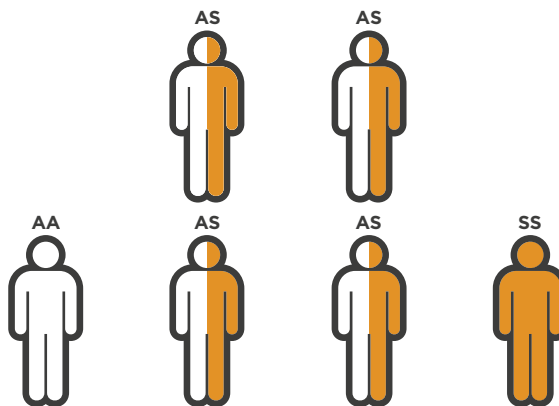
Figura 5.1.1. Posibilidades de hijos sanos, portadores sanos de HbS o con ECF en caso de que un progenitor sea portador de HbS y el otro no



AA: sano; AS: portador sano de HbS; SS: ECF.

2. Si ambos progenitores son portadores sanos de HbS, existe la posibilidad de que tengan hijos sanos (HbA/HbA), hijos portadores sanos de HbS (HbA/HbS) e incluso hijos con ECF (HbS/HbS). En cada embarazo hay un 25 % de probabilidad de que el hijo sea sano; un 25 % de que padezca la enfermedad y un 50 % de que sean portadores sanos (**Figura 5.1.2**).

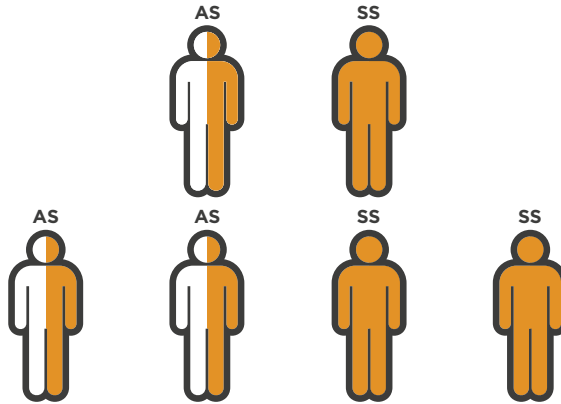
Figura 5.1.2. Posibilidades de hijos sanos, portadores sanos de HbS o con ECF en caso de que ambos progenitores sean portadores de HbS



AA: sano; AS: portador sano de HbS; SS: ECF.

3. Si un progenitor es portador y el otro tiene ECF, tienen un 50 % de probabilidad de tener un hijo enfermo y un 50 % de que el hijo sea portador sano de HbS. La probabilidad de que el hijo sea sano es nula (**Figura 5.1.3**).

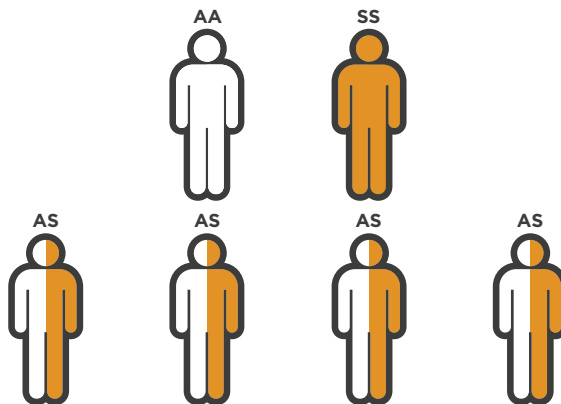
Figura 5.1.3. Posibilidades de hijos sanos, portadores sanos de HbS o con ECF en caso de que un progenitor sea portador de HbS y el otro tenga ECF



AA: sano; AS: portador sano de HbS; SS: ECF.

4. Si un progenitor es sano y el otro tiene la enfermedad, existe una probabilidad del 100 % de que los hijos sean portadores sanos de HbS (**Figura 5.1.4**).

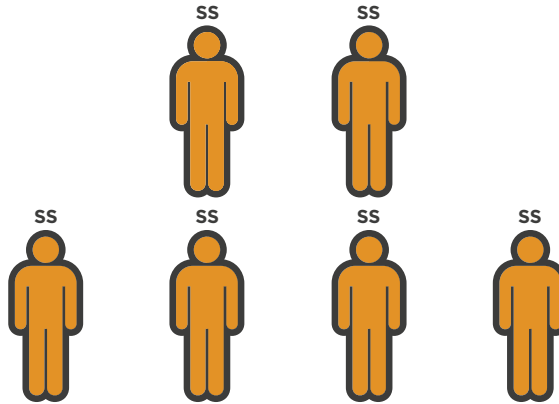
Figura 5.1.4. Posibilidades de hijos sanos, portadores sanos de HbS o con ECF en caso de que un progenitor sea no portador de HbS y el otro tenga ECF



AA: sano; AS: portador sano de HbS; SS: ECF.

5. Si ambos progenitores tienen la enfermedad, el 100 % de sus hijos presentarán la enfermedad (**Figura 5.1.5**).

Figura 5.1.5. Posibilidades de hijos sanos, portadores sanos de HbS o con ECF en caso de que ambos progenitores tengan ECF



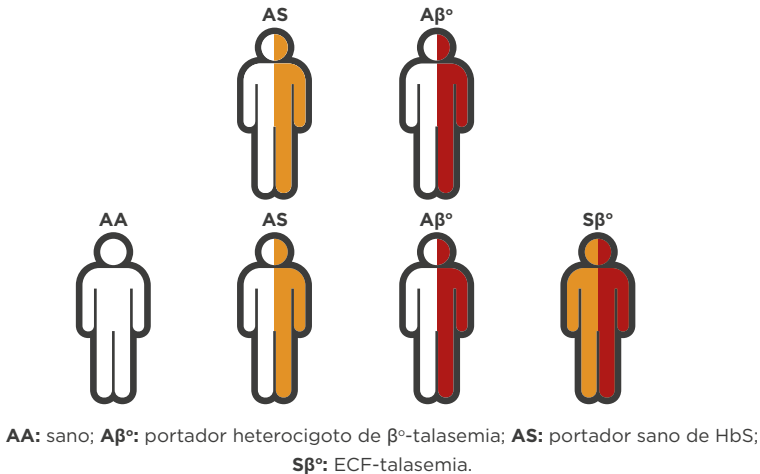
AA: sano; AS: portador sano de HbS; SS: ECF.

¿CÓMO SE TRANSMITE LA ECF?

La ECF no solo se debe al hecho de que los progenitores sean portadores sanos de HbS (HbS/HbA) o padezcan la enfermedad (HbS/HbS), también existe la posibilidad de que uno de ellos sea portador de una β -talasemia (β^A/β^o), presente una β -talasemia mayor (β^o/β^o) o bien sea portador sano de una HbC (HbC/HbA) o que presente la enfermedad de la HbC (HbC/HbC). Todas las formas son heredadas.

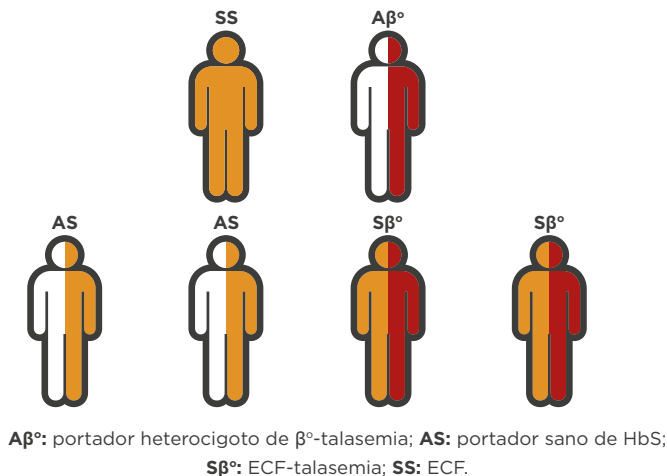
1. Ambos progenitores son portadores sanos de HbS: existe un 25 % (1 de cada 4) de probabilidad de que el hijo sea sano (HbA/HbA); un 25 % (1 de cada 4) de que padezca la enfermedad (HbS/HbS) y un 50 % (1 de cada 2) de que sean portadores sanos (HbS/HbA) (**Figura 5.1.2**).
2. Ambos progenitores tienen la enfermedad (HbS/HbS): el 100 % de sus hijos presentarán la enfermedad (**Figura 5.1.5**).
3. Uno de los progenitores es portador sano de HbS y el otro es portador de una β -talasemia (β^A/β^o): existe un 25 % (1 de cada 4) de probabilidad de que el hijo sea sano (HbA/HbA); un 25 % (1 de cada 4) de que padezca la enfermedad (HbS/ β^o), un 25 % (1 de cada 4) de que sea portador sano (HbS/HbA) y un 25 % (1 de cada 4) de que sea portador de una β -talasemia (β^A/β^o) (**Figura 5.1.6**).

Figura 5.1.6. Posibilidades de hijos sanos, portadores de HbS o β^0 -talasemia o con ECF en caso de que un progenitor sea portador sano de HbS y el otro portador de β^0 -talasemia



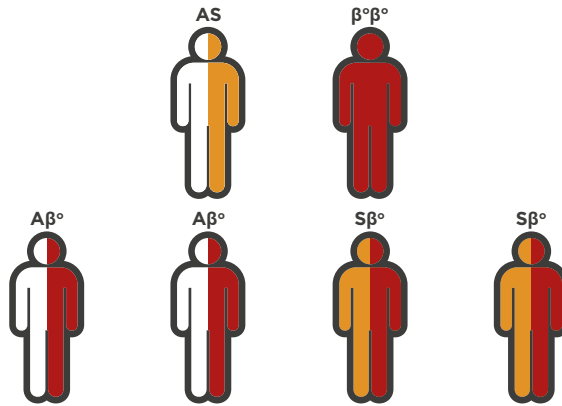
- Uno de los progenitores presenta la enfermedad (HbS/HbS) y el otro es portador de una β^0 -talasemia (β^A/β^0): existe un 50 % (1 de cada 2) de probabilidad de que el hijo padezca la enfermedad (HbS/ β^0) y un 50 % (1 de cada 2) de que sea portador sano (HbS/HbA) (**Figura 5.1.7**).

Figura 5.1.7. Posibilidades de hijos sanos, portadores de HbS o β^0 -talasemia o con ECF en caso de que un progenitor presente ECF y el otro sea portador de β^0 -talasemia



5. Uno de los progenitores es portador sano de HbS (HbS/HbA) y el otro presenta una β^0 -talasemia mayor (β^0/β^0): existe un 50 % (1 de cada 2) de probabilidad de que el hijo padezca la enfermedad (HbS/ β^0) y un 50 % (1 de cada 2) de que sea portador de una β^0 -talasemia (β^A/β^0) (**Figura 5.1.8**).

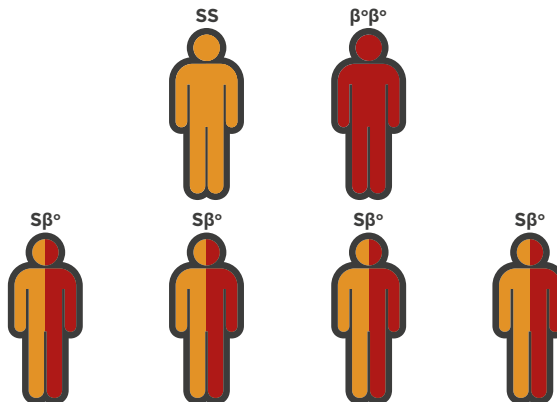
Figura 5.1.8. Posibilidades de hijos sanos, portadores de HbS o β^0 -talasemia o con ECF en caso de que un progenitor sea portador sano de HbS y el otro presente β^0 -talasemia mayor



$A\beta^0$: portador heterocigoto de β^0 -talasemia; AS: portador sano de HbS;
 $\beta^0\beta^0$: talasemia mayor; $S\beta^0$: ECF-talasemia..

6. Uno de los progenitores presenta la enfermedad (HbS/HbS) y el otro presenta una β^0 -talasemia mayor (β^0/β^0): el 100 % de sus hijos presentarán la enfermedad (HbS/ β^0) (**Figura 5.1.9**).

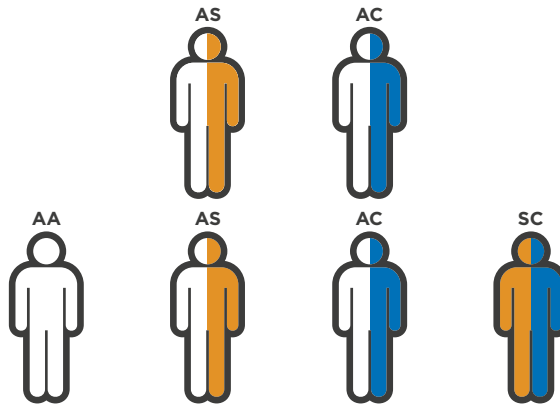
Figura 5.1.9. Posibilidades de hijos sanos, portadores de HbS o β^0 -talasemia o con ECF en caso de que un progenitor tenga ECF y el otro β^0 -talasemia mayor



$\beta^0\beta^0$: talasemia mayor; $S\beta^0$: ECF-talasemia; SS: ECF.

7. Uno de los progenitores es portador sano de HbS y el otro es portador sano de una HbC (HbC/HbA): existe un 25 % (1 de cada 4) de probabilidad de que el hijo sea sano; un 25 % (1 de cada 4) de que padezca la enfermedad (HbS/HbC), un 25 % (1 de cada 4) de que sea portador sano (HbS/HbA) y un 25 % (1 de cada 4) de que sea portador sano de una HbC (HbC/HbA) (**Figura 5.1.10**).

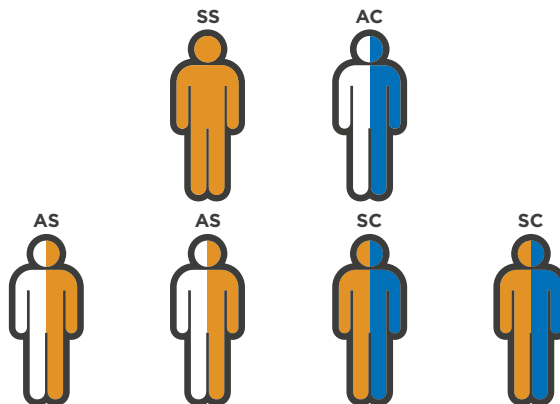
Figura 5.1.10. Posibilidades de hijos sanos, portadores de HbS o HbC o con ECF en caso de que un progenitor sea portador sano de HbS y el otro portador sano de HbC



AA: sano; AC: portador sano de HbC; AS: portador sano de HbS; SC: ECF C.

8. Uno de los progenitores presenta la enfermedad (HbS/HbS) y otro es portador sano de una HbC (HbC/HbA): existe un 50 % (1 de cada 2) de probabilidad de que el hijo padezca la enfermedad (HbS/HbC) y un 50 % (1 de cada 2) de que sea portador sano de HbS (HbS/HbA) (**Figura 5.1.11**).

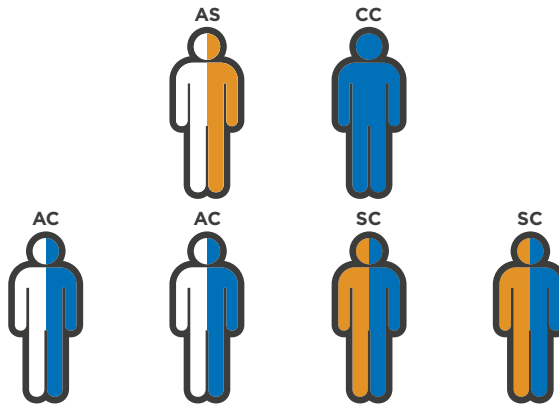
Figura 5.1.11. Posibilidades de hijos sanos, portadores de HbS o HbC o con ECF en caso de que un progenitor tenga ECF y el otro sea portador sano de HbC



AC: portador sano de HbC; AS: portador sano de HbS; SC: ECF C; SS: ECF.

9. Uno de los progenitores es portador sano de HbS y el otro presenta la enfermedad de la HbC (HbC/HbC): existe un 50 % (1 de cada 2) de probabilidad de que el hijo padezca la enfermedad (HbS/HbC) y un 50 % (1 de cada 2) de que sea portador sano de una HbC (HbC/HbA) (**Figura 5.1.12**).

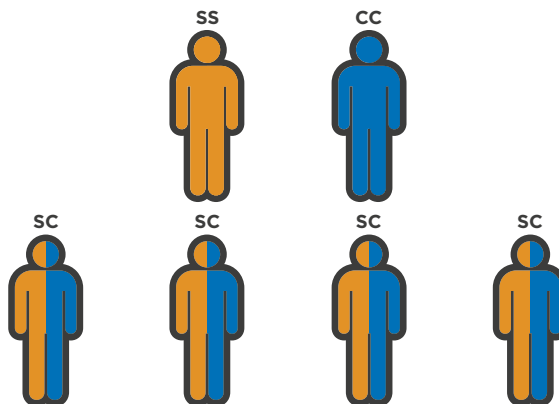
Figura 5.1.12. Posibilidades de hijos sanos, portadores de HbS o HbC o con ECF en caso de que un progenitor sea portador sano de HbS y el otro presente enfermedad de la HbC



AC: portador sano de la HbC; AS: portador sano de HbS; CC: enfermedad de la HbC;
SC: ECF C.

10. Uno de los progenitores presenta la enfermedad (HbS/HbS) y el otro es portador homocigoto de una HbC (HbC/HbC), el 100 % de los hijos presentarán la enfermedad (HbS/HbC) (**Figura 5.1.13**).

Figura 5.1.13. Posibilidades de hijos sanos, portadores de HbS o HbC o con ECF en caso de que un progenitor tenga ECF y el otro presente enfermedad de la HbC



CC: enfermedad de la HbC; SC: ECF C; SS: ECF.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Academy of Pediatrics, Section on Hematology/Oncology, Committee on Genetics. Health Supervision for Children with Sickle Cell Disease. *Pediatrics*. 2002;109(3):526-35. DOI: 10.1542/peds.109.3.526.
2. Oliva R, Ballesta F, Oriola J, Clària J. *Genética Médica. Publicacions i Edicions de la Universitat de Barcelona*. 3ª Ed. 2004.
3. Harper P. Genetic counseling: an introduction. En *Practical Genetic Counseling*. 7 ed. Univ press Boston Oxford: 2010.
4. Lerman C. Psychological aspects of genetic testing. Introduction to the special issue. *Health Psychol*. 1997;16(1):3-7. DOI: 10.1037/h0092702.
5. Delgado Rubio A, Galán Gómez E, Guillén Navarro E, *et al*. *Asesoramiento Genético en la práctica médica*. Editorial Médica Panamericana 1ª Ed. 2012.
6. Lorey F, Arnopp J, Cunningham C. Distribution of hemoglobinopathy variants by ethnicity in a multiethnic state. *Genet Epidemiol*. 1996;15(5):501-12. DOI: 10.1002/(SICI)1098-2272(1996)13:5<501:AID-GEPI6>3.0.CO;2-4.
7. Lane P, Buchanan G, Hutter J, *et al*. Sickle Cell Disease in Children and Adolescents: diagnosis, guidelines for comprehensive care, and care paths and protocols for management of chronic complications. Revised at the Annual Meeting of the Sickle Cell Disease Care Consortium, Sedona, AZ, Nov. 10-12, 2001.
8. Lessing S, Vichinsky E. (editors). *A Parents' Hand book for Sickle Cell Disease: Part 1 Birth to Six Years of Age*. California Department of Health Services Genetic Disease Branch. 1998.
9. Bridges K. Management of Patients with Sickle Cell Disease: An Overview. 2000. Retrieved January 20, 2006, Disponible en: <http://sickle.bwh.harvard.edu/scdmanage.html>. Último acceso: septiembre 2021.
10. Kladny B, Gettig EA, Krishnamurti L. Systematic follow-up and case management of the abnormal newborn screen can improve acceptance of genetic counseling for sickle cell and other hemoglobinopathy trait. *Genet Med*. 2005;7(2):139-42. DOI: 10.1097/01.gim.0000153662.88425.68.

5.2. EMBARAZO EN LA ECF Y OTROS SÍNDROMES FALCIFORMES

Autores: Valle Recasens Flores¹, Ángeles Montañés Gracia¹, María Civeira Marín¹, Belén Rodríguez Solanilla²

1. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

2. Servicio de Obstetricia. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

INTRODUCCIÓN

Hasta la década de los años 70 el embarazo en las mujeres con enfermedad de células falciformes (ECF) o drepanocitosis, se asoció con una alta mortalidad materno-fetal. Hoy en día, con las técnicas de detección neonatal y las medidas preventivas como la vacunación y la profilaxis con antibióticos desde el nacimiento, los resultados generales de la enfermedad y la supervivencia de los pacientes han mejorado, alcanzando mayor número de mujeres una edad reproductiva en mejores condiciones. También se ha producido una reducción significativa en la tasa de mortalidad materno-fetal. Sin embargo, a pesar de todos los avances, el embarazo en la drepanocitosis todavía se asocia con mayores complicaciones clínicas y obstétricas, en comparación con la población general, incluso en las pacientes con fenotipos considerados menos graves como SC¹. La tasa de mortalidad es aún más pronunciada en entornos de escasos recursos.

Los cambios fisiológicos del embarazo, como el aumento de la demanda metabólica, el aumento de la viscosidad sanguínea y la hipercoagulabilidad, se agravan en pacientes con drepanocitosis, lo que aumenta la incidencia de complicaciones tales como crisis vasooclusivas (CVO), síndrome torácico agudo (STA), osteonecrosis, necrosis hepática, úlceras en extremidades y eventos tromboembólicos. La vasooclusión también ocurre en la placenta, lo que conduce a fibrosis vellosa, necrosis e infarto y causa una circulación uteroplacentaria deteriorada, que conlleva hipoxia fetal crónica y complicaciones fetales.

Las adaptaciones fisiológicas en los sistemas circulatorio, hematológico, renal y pulmonar durante el embarazo pueden sobrecargar órganos que ya tienen lesiones crónicas secundarias a ECF, aumentando la tasa de complicaciones obstétricas como eclampsia y preeclampsia, empeoramiento de las CVO y el STA¹.

CONSIDERACIONES PREGESTACIONALES

Dados los riesgos durante el embarazo para la mujer con drepanocitosis, así como para su feto, se recomienda una evaluación y asesoramiento que incluya la derivación para consejo genético. La mayoría de las mujeres con ECF no reciben un asesoramiento adecuado o eficaz previo a la concepción. Este debería incluir información sobre el estudio de hemoglobinopatías (estructurales y talasemia) de su pareja, la probabilidad de un recién nacido con drepanocitosis, el riesgo que supone el embarazo para su propia salud y la valoración de las distintas opciones reproductivas disponibles (**Tabla 5.2.1**).

Tabla 5.2.1. Atención pregestacional

Atención pregestacional	
Evaluación previa al embarazo	<p>Revisar la historia clínica de episodios de dolor y hospitalizaciones, y evaluación detallada debido a mayor prevalencia de disfunción de órganos diana. Esta evaluación generalmente incluye²:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Confirmación del diagnóstico definitivo si no está establecido • Control de tensión arterial. La hipertensión arterial (HTA) puede deberse a nefropatía falciforme y constituye un factor de riesgo de posible accidente cerebrovascular y desarrollo de preeclampsia • Evaluación oftalmológica para detectar retinopatía falciforme proliferativa temprana, que pueda empeorar durante el embarazo • Determinación bioquímica, análisis de orina y proteinuria de 24 horas. El conocimiento de los parámetros iniciales es importante porque tanto el embarazo como la preeclampsia pueden empeorar la función renal • Niveles de hemoglobina y ferritina. Las mujeres con ECF suelen tener sobrecarga férrica (SF), pero una pequeña proporción tiene deficiencia de hierro. Las mujeres con reservas excesivas de hierro no deben recibir complejos vitamínicos prenatales con hierro y deben considerar retrasar el embarazo hasta que hayan sido tratadas con quelantes de hierro, que están contraindicados durante el embarazo • Urocultivo basal, debido al aumento de la frecuencia de bacteriuria asintomática. Las infecciones del tracto urinario son más frecuentes en la ECF y más difíciles de tratar debido a la necrosis papilar renal subyacente • Se recomienda evaluación de la función respiratoria incluyendo pulsioximetría, debido al mayor riesgo de embolia pulmonar, STA y enfermedad pulmonar broncorreactiva durante el embarazo • Serología de virus de hepatitis B, C y VIH. • No existen pautas formales para la detección de hipertensión pulmonar (HP) en mujeres embarazadas con ECF. La evidencia preliminar limitada justifica el cribado con ecocardiograma para detectar HP y disfunción cardíaca temprana, que se asocian con una mayor mortalidad en mujeres embarazadas con ECF • Fenotipo eritrocitario ampliado y detección de aloanticuerpos eritrocitarios que pueden dificultar la transfusión y desarrollar enfermedad hemolítica del feto y del recién nacido. En mujeres con aloanticuerpos eritrocitarios se debe brindar asesoramiento sobre el riesgo de enfermedad hemolítica del recién nacido y se debe realizar seguimiento del embarazo con un obstetra especialista en medicina materno-fetal • Estudio de hemoglobinopatía a la pareja. El riesgo de ECF en la descendencia es del 50 % en heterocigotos; y del 100 % en homocigotos
Asesoramiento genético	<ul style="list-style-type: none"> • El asesoramiento previo al embarazo permite que se tomen decisiones informadas con respecto al mismo (se aborda en el capítulo 5.1.) • Información de posibles opciones de reproducción como donación de esperma con donante sin hemoglobinopatía, diagnóstico genético preimplantacional (de embrión no afecto de hemoglobinopatía o solo portador sano y con posibilidad de tipaje HLA para obtener identidad con hermano afecto para un eventual futuro trasplante), diagnóstico prenatal y adopción

Medicamentos y vacunas

- **Vacunas:** actualización de vacunación. Se recomiendan las vacunas: antineumocócica polivalente, *Haemophilus influenza* tipo B y antimeningocócica B y C. El embarazo debe evitarse al menos durante las 4 semanas posteriores a la administración de una vacuna con virus vivos
- **Ácido fólico:** en todas las mujeres en edad reproductiva se recomienda la suplementación con ácido fólico (0,4-0,8 mg/día) para reducir el riesgo de defectos de cierre del tubo neural del feto. Esta dosis debe ser más alta, entre 4-5 mg/día, en mujeres con ECF⁵. Los complejos vitamínicos prenatales contienen dosis inferiores (1 mg)
- **Hidroxiurea (hidroxicarbamida).** Se considera con toxicidad embrionaria y fetal según los estudios en animales, y aunque falta evidencia de teratogenicidad humana no debe usarse durante el embarazo
 - Dado el número relativamente pequeño de embarazos expuestos a este fármaco y la evidencia de que la hidroxiurea produce malformaciones en estudios en animales, se recomienda suspenderla al menos 3 meses antes de la concepción^{3,4}
 - Si queda embarazada mientras toma hidroxiurea, debe suspender el fármaco de inmediato. La mayoría de los resultados de los embarazos concebidos mientras se toma hidroxiurea son buenos, aunque hay pocos datos que aborden estas situaciones. La monitorización clínica y hematológica tras la interrupción del fármaco es importante dado que pueden empeorar los síntomas. Se reiniciará hidroxiurea una vez finalizada la lactancia materna
 - A los varones en edad fértil que estén recibiendo hidroxiurea y que deseen tener un hijo, se les debe recomendar suspender la hidroxiurea de 3 a 6 meses antes de la concepción dado que la espermatogénesis comprende entre 2 y 3 meses
- **Quelantes del hierro:** las mujeres con quelantes del hierro pueden continuar con esta terapia hasta la concepción, momento en el que deberá suspenderse. En estudios experimentales con animales empleando dosis más bajas que las utilizadas en humanos, deferasiroxi no aumentó el riesgo de anomalías congénitas, pero deferroxamina si se asoció con anomalías congénitas⁵. Los datos de exposición en humanos son limitados, especialmente para deferasiroxi, pero no se han descrito efectos tóxicos o teratogénicos. Las mujeres no tratadas con SF deben considerar retrasar el embarazo hasta que se complete el tratamiento
- **Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y bloqueadores de los receptores de angiotensina II (BRA):** son teratogénicos y no deben usarse durante el embarazo
 - En tratamiento de HTA: cambiar de fármaco al menos un mes antes de intentar concebir. La nifedipino de acción prolongada, el labetalol y la metildopa son medicamentos antihipertensivos de uso común durante el embarazo, aunque en la ECF se suele preferir el uso de nifedipino de acción prolongada
 - En prevención de progresión de enfermedad renal proteinúrica o microalbuminúrica: se pueden seguir empleando, pero se debe asesorar sobre la detección temprana del embarazo y suspenderse si su periodo menstrual se retrasa más de dos días, momento en el que debe realizarse un test de embarazo y consultar con su médico
- **Penicilina profiláctica:** si se administra penicilina profiláctica por hipoesplenismo debe mantenerse durante la gestación
- **Analgesia:** el dolor puede controlarse mediante terapias estándar
 - Para el dolor leve y moderado las estrategias no médicas (hidratación, masajes, almohadillas térmicas calientes) pueden acelerar la recuperación
 - Dolor leve: paracetamol en lugar de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) ya que pueden interferir con la ovulación y reducir la probabilidad de concepción
 - Dolor moderado: puede valorarse tramadol con o sin paracetamol
 - Dolor intenso: opioides

<p>Asesoramientos médicos, obstétricos e infantiles</p>	<p>Varias revisiones y metaanálisis han encontrado sistemáticamente un mayor riesgo de muerte materna y complicaciones obstétricas y fetales en mujeres embarazadas con ECF^{6,7}. Estas complicaciones pueden reducirse significativamente mediante el manejo precoz en un equipo de atención multidisciplinario</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evolución de la enfermedad durante el embarazo: las mujeres con ECF tienen un mayor riesgo de transfusión, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, neumonía, sepsis, bacteriuria asintomática, trombosis de la vena cerebral, trombosis venosa profunda e infección del tracto genitourinario • Evolución del embarazo: en las mujeres con ECF existe un riesgo aumentado de retraso del crecimiento fetal, mortalidad perinatal, bajo peso al nacer, preeclampsia, mortalidad materna y eclampsia. Estas mujeres también presentan mayor tasa de partos prematuros, abortos espontáneos y partos por cesárea • Recién nacidos afectados: la ECF del feto/recién nacido no parece influir en el resultado del nacimiento ni en el curso neonatal, cuando se compara con la edad gestacional y el peso al nacer. Esto se debe a que los episodios falciformes no se producen hasta que la producción de hemoglobina fetal (HbF) es reemplazada por la producción de hemoglobina S (HbS), entre los 3-12 meses de edad. Sin embargo, durante el primer año pueden producirse acontecimientos potencialmente mortales, como crisis de secuestro aguda • Efecto del genotipo de la anemia falciforme: pocos estudios han distinguido entre el curso del embarazo para diferentes genotipos de ECF: hemoglobina (Hb) SS versus SC versus Sβ-talasemia. En mujeres con HbSC es generalmente más benigno que en aquellas con HbSS con menor riesgo de dolor agudo y menor riesgo de ingreso en la unidad de cuidados intensivos. Sin embargo, el riesgo de STA es similar para las mujeres con HbSS y aquellas con HbSC⁸
--	---

MANEJO DURANTE EL EMBARAZO

La atención en el embarazo es la misma para todos los diferentes genotipos de ECF³. Además de la atención prenatal de rutina, en las mujeres embarazadas con ECF deberán tenerse en cuenta las siguientes consideraciones (**Tablas 5.2.2, 5.2.3, 5.2.4 y 5.2.5**)

Tabla 5.2.2. Cuidados prenatales

Cuidados prenatales	
<p>Acceso a equipo de atención multidisciplinar con conocimientos sobre la ECF y medicina materno-fetal</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Plan de atención a la paciente disponible para todos los sanitarios en caso de crisis dolorosa • Protocolos de transfusión, detección y tratamiento precoz de complicaciones, incluida la infección • Planes individualizados de atención del dolor. Deben proporcionar dosis de narcóticos, algoritmo para remitir al paciente a urgencias, e instrucciones para el servicio de urgencias
<p>Revisión de la evaluación inicial antes del embarazo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar las evaluaciones pendientes al inicio del embarazo
<p>Nivel de Hb y parámetros bioquímicos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda determinación mensual. Identificación precoz de pacientes con mayor riesgo de complicaciones agudas³

Suplementación con hierro	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar la suplementación con hierro a menos que el déficit esté documentado con nivel bajo de ferritina sérica
Suplementación con ácido fólico	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda dosis de 5 mg/día³
Náuseas y vómitos	<ul style="list-style-type: none"> • El control de síntomas y la prevención de la deshidratación disminuye la incidencia de episodios dolorosos agudos
Bacteriuria asintomática (BA)	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda cribado inicial y seriado con análisis de orina y cultivo: <ul style="list-style-type: none"> - BA en urocultivo inicial: ciclo de antibiótico y repetición de la prueba mensualmente hasta el parto - BA recurrente o persistente: terapia supresora el resto del embarazo - Urocultivo inicial negativo: reevaluación mensual o al menos trimestral⁹
Vigilancia estrecha de preeclampsia	<ul style="list-style-type: none"> • Administrar aspirina a bajas dosis desde el comienzo del 2º trimestre hasta 5-10 días antes de la fecha prevista de parto, siempre que esta no esté contraindicada¹⁰. Ante signos y síntomas neurológicos, es importante distinguir la preeclampsia/eclampsia de la enfermedad cerebrovascular relacionada con la ECF
Profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV)	<ul style="list-style-type: none"> • Todas las hospitalizaciones deben incluir profilaxis de TEV • En pacientes de alto riesgo (embolismo pulmonar previo): profilaxis durante todo el embarazo
Isquemia placentaria	<ul style="list-style-type: none"> • Valoración del bienestar y crecimiento fetal mediante cardiotocografía y eco-doppler. • Las guías británicas proponen ecografías en las semanas 11-13 para establecer la fecha estimada de parto y la detección del síndrome de Down; semanas 18-20 para detectar anomalías congénitas; y semanas 28, 32 y 36 para detectar la restricción del crecimiento fetal³ • Sospecha de isquemia placentaria debido a un crecimiento fetal deficiente, preeclampsia o desprendimiento: tratamiento similar al de los embarazos sin ECF con estas complicaciones
Aloinmunización	<ul style="list-style-type: none"> • Dada la alta tasa de aloinmunización debe evaluarse en la primera visita prenatal: <ul style="list-style-type: none"> - Si inicialmente es negativo: repetir a las 24-28 semanas y en el momento del parto - Si poseen aloanticuerpos deben ser evaluadas por el riesgo de enfermedad hemolítica del feto y el recién nacido y deben ser tratadas en consecuencia • Notificar al servicio de transfusión para poder disponer de sangre compatible si es necesario durante el periparto • El mayor riesgo de aloinmunización no cambia las recomendaciones estándar para el uso de inmunoglobulina anti-D cuando esté indicado
Gestación múltiple	<ul style="list-style-type: none"> • Aumenta sustancialmente el riesgo de preeclampsia, hipertensión, episodios vasooclusivos y episodios anémicos agudos. Mayor hospitalización por STA y miocardiopatía • Requieren seguimiento por un equipo multidisciplinar con ácido acetilsalicílico en dosis bajas; tromboprolifaxis; y consideración de la transfusión profiláctica con concentrados de hematíes fenotípicamente idénticos, especialmente en mujeres con complicaciones cardíacas, renales o pulmonares, episodios frecuentes de dolor vasooclusivo agudo o STA
Oxigenoterapia profiláctica domiciliaria	<ul style="list-style-type: none"> • La oxigenoterapia nocturna profiláctica a 2-3 litros/minuto puede reducir las necesidades de transfusión y las complicaciones, especialmente en mujeres de alto riesgo¹¹

Tabla 5.2.3. Diagnóstico prenatal/interrupción embarazo

Diagnóstico prenatal /interrupción embarazo	
Evaluación del feto en busca de Hb falciforme y otras hemoglobinopatías	<ul style="list-style-type: none"> • En embarazos de riesgo mediante técnicas invasivas, como la biopsia de vellosidades coriónicas (BVC) entre las semanas 10-13 de gestación o la amniocentesis a las 15-16 semanas • La muestra de sangre fetal se puede realizar después de las 20 semanas de gestación. Se asocia con mayor riesgo de pérdida fetal (1-2 %) sin ninguna ventaja sobre otros métodos
Detección no invasiva de la ECF fetal	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluación del ADN libre de células en el plasma materno. Los estudios clínicos son prometedores, con una alta tasa de sensibilidad y especificidad¹².
Interrupción del embarazo	<ul style="list-style-type: none"> • La drepanocitosis es un factor de riesgo de mayor gravedad de las complicaciones de la interrupción del embarazo¹³

Tabla 5.2.4. Manejo de los episodios de dolor agudo

Manejo de los episodios de dolor agudo	
Evaluación de factores precipitantes	<ul style="list-style-type: none"> • Deshidratación, hipoxia, infección
Hidratación	<ul style="list-style-type: none"> • Por vía oral 60 ml/kg/día o endovenosa 0,5-1 litro SSF en la 1ª hora y después, 125 ml/h. Balance hídrico para evitar sobrecarga
Control del dolor	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor leve: paracetamol. Minimizar el uso de AINE. Se evitan después de 32 semanas de gestación por mayor riesgo de estrechamiento o cierre prematuro del conducto arterioso. • Dolor moderado: tramadol con o sin paracetamol • Dolor intenso: opioides • Analgesia epidural puede ser apropiada en algunos casos

Tabla 5.2.5. Manejo de otras complicaciones de la ecf

Manejo de otras complicaciones de la ecf	
Infección, STA	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento similar al de las mujeres no embarazadas. • Cualquier pirexia debe conllevar evaluación posible de infección e inicio de antibioterapia de amplio espectro.
Hidroxiurea	<ul style="list-style-type: none"> • Debe discontinuarse al menos 3 meses antes de la concepción y no se reiniciará hasta finalizada la lactancia. • Las mujeres que estaban recibiendo hidroxiurea antes del embarazo pueden requerir transfusiones.

<p>Diagnóstico diferencial</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Signos y síntomas neurológicos (dolor de cabeza, cambios visuales, convulsiones) pueden estar relacionados con preeclampsia/eclampsia • Anomalías de la función hepática y hemólisis pueden estar relacionadas con el síndrome HELLP
<p>Situaciones de riesgo vital</p>	<ul style="list-style-type: none"> • La mayoría de las muertes durante el embarazo son repentinas. La insuficiencia pulmonar aguda, a menudo asociada con STA o embolia pulmonar, se describe con frecuencia¹⁴. Con frecuencia fallo multiorgánico agudo • Los eventos neurológicos pueden ser parte del fallo multiorgánico o presentarse como episodios isquémicos independientes • Las mujeres con miocardiopatía, HP o infección son particularmente vulnerables a la descompensación en el momento del parto y en la primera semana posparto • Los eventos potencialmente mortales pueden estar precedidos por episodios dolorosos agudos. Es importante tratar eficazmente los episodios vasooclusivos y vigilar los primeros signos • Pacientes hospitalizadas: hidratación y oxigenoterapia • La evidencia temprana de deterioro de la función pulmonar, hepática, renal o del SNC debe considerarse una señal de un evento inminente con riesgo vital <ul style="list-style-type: none"> - Investigación para determinar la causa del empeoramiento de la función (como STA, embolia pulmonar, isquemia cerebral, miocardiopatía, HP, HELLP). - La terapia de transfusión es a menudo necesaria antes de completar la evaluación y el diagnóstico diferencial para detener el progreso de la enfermedad
<p>Terapia transfusional</p>	<ul style="list-style-type: none"> • En complicaciones agudas: preparación quirúrgica y programas de transfusión preventiva seleccionados • Transfusión profiláctica: la guía de transfusión de la Sociedad Americana de Hematología (2020) sugiere transfusión periódica en: <ul style="list-style-type: none"> - Mujeres con antecedentes de complicaciones graves relacionadas con la ECF, ya sea antes del embarazo actual o con embarazos previos; en mujeres con características de alto riesgo como otras comorbilidades o nefropatía; y en las que desarrollan complicaciones durante el embarazo - Transfusiones de forma ambulatoria cada 3-4 semanas. Mantener Hb ≥ 9 g/dl y <12 g/dl y el porcentaje de HbS $<35-40$ %⁹ - En pacientes con variantes leves de Hb o antecedentes clínicos benignos, no se realizan transfusiones profilácticas - En pacientes con enfermedades crónicas y niveles altos de Hb basal, las exanguinotransfusiones/eritroaféresis están indicadas para mantener el nivel de HbA $>30-50$ % - Empleo de concentrados de hematíes fenotípicamente idénticos para al menos los grupos sanguíneos C, E y Kell - Puede ser necesaria furosemida intravenosa para prevenir la sobrecarga de líquidos en pacientes con disfunción cardíaca y/o pulmonar • Transfusión en complicaciones agudas: <ul style="list-style-type: none"> - Las indicaciones aceptadas incluyen accidente cerebrovascular agudo, STA, insuficiencia multiorgánica aguda, anemia sintomática aguda, reticulocitopenia (frecuentemente por infección por Parvovirus B19), o después de secuestro hepático o esplénico - Las indicaciones adicionales en mujeres embarazadas/posparto se incluyen antes del parto por cesárea y en preeclampsia que no mejora después del parto - El objetivo general en pacientes con eventos graves y/o potencialmente mortales es elevar la Hb entre 10-12 g/dl y mantener HbA en aproximadamente el 70 %

Profilaxis tromboembólica durante la hospitalización antes del parto	<ul style="list-style-type: none"> • Toda paciente con ingreso hospitalario por una enfermedad médica aguda o complicación obstétrica debe recibir profilaxis tromboembólica con heparina de bajo peso molecular (HBPM), a menos que tengan una contraindicación • Si catéter venoso central: HBPM mientras porte el catéter • La anticoagulación antes del parto puede impedir o retrasar la administración de anestesia neuroaxial para el parto
Parto vaginal	<ul style="list-style-type: none"> • No existen contraindicaciones médicas para el parto vaginal. En ausencia de complicaciones fetomaternas, esperar parto espontáneo • La inducción del trabajo de parto y la cesárea se realizan solo para las indicaciones obstétricas habituales³ • Durante el trabajo de parto y el parto, se debe: <ul style="list-style-type: none"> - Mantener buena oxigenación (SatO₂ ≥95 %) - Atemperar (manta de calor) e hidratar - Se recomienda monitorización continua de frecuencia cardiaca fetal - La anestesia neuroaxial es útil para reducir las demandas cardiacas maternas secundarias al dolor y la ansiedad del parto
Parto por cesárea	<ul style="list-style-type: none"> • Antes de la operación: buena hidratación y SatO₂ ≥95 % • Si es posible: transfusión simple para lograr Hb 10-11 g/dl sobre todo en pacientes con mayor riesgo de complicaciones debido a enfermedad pulmonar crónica, enfermedad del SNC o disfunción multiorgánica • La anestesia regional es generalmente más segura y preferible a la anestesia general. La elección depende de varios factores, como la urgencia del procedimiento, el estado hemodinámico materno y la preferencia del médico y la paciente • El equilibrio de líquidos es importante. Existe riesgo de retención de líquidos por miocardiopatía subclínica.
Sangre de cordón	<ul style="list-style-type: none"> • Recogida de células de cordón umbilical si existe la posibilidad de que puedan ser de utilidad en un futuro para un hermano afecto

MANEJO POSPARTO

Es importante una estrecha vigilancia materna para detectar infecciones y episodios tromboembólicos, así como el inicio de medidas preventivas de estas complicaciones, especialmente en mujeres con parto por cesárea. La anorexia, las náuseas, la infección del tracto urinario, la infección de la herida quirúrgica, la endometritis y el TEV son más frecuentes tras parto por cesárea que por vía vaginal¹⁵ (**Tabla 5.2.6**).

Tabla 5.2.6. Atención posparto

Atención posparto	
Cuidados posparto	<p>Las medidas preventivas para toda mujer posparto con ECF incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Profilaxis antibiótica. En EE.UU., se administra una dosis de antibiótico profiláctico antes de todo parto por cesárea. En el Reino Unido, se recomiendan antibióticos de amplio espectro (amoxicilina-clavulánico, eritromicina) en el parto y durante los 5 días posteriores³ • Ingesta adecuada de líquidos para la correcta hidratación. Se puede requerir la administración de líquidos por vía intravenosa y terapia antiemética hasta que la ingesta oral sea adecuada. • Oxigenación adecuada (SatO₂ ≥95 %). Administrar oxígeno suplementario, según necesidades. Se debe considerar la presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) si se desarrollan signos y/o síntomas torácicos, o si la SatO₂ cae por debajo del 92 %³
Profilaxis posparto de TEV	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda deambulación temprana, evitar la deshidratación y profilaxis tromboembólica posparto para reducir el riesgo de TEV • Parto por cesárea: <ul style="list-style-type: none"> - Tromboprofilaxis farmacológica con HBPM. Desde aproximadamente 12 horas posparto^{15,16}, un mínimo de 10 días en pacientes de bajo riesgo, con genotipo no HbSS y sin otro factor de riesgo de TEV; y durante 6 semanas con genotipo HbSS y/o antecedentes de ACF moderada-grave, edad avanzada, antecedentes de enfermedad pulmonar, catéter venoso central permanente, recuento alto de plaquetas y/o antecedentes de TEV u otros factores de riesgo tromboembólico. Las guías británicas (RCOG) recomiendan anticoagulación en toda mujer con drepanocitosis durante 6 semanas tras parto por cesárea¹⁵ - Tromboprofilaxis mecánica (medias de compresión, compresión neumática) se recomienda para mujeres con contraindicación para la anticoagulación - Tratamiento anticoagulante en pacientes con mayor riesgo de TEV debido a múltiples factores de riesgo. • Parto vaginal <ul style="list-style-type: none"> - Tromboprofilaxis farmacológica durante 5 días después del parto vaginal y prolongar en caso de permanecer hospitalizada¹⁶. El RCOG sugiere profilaxis con HBPM para mujeres con ECF después de un parto vaginal mientras la paciente está en el hospital y durante 7 días después del alta¹⁵
Reanudación medicación	<ul style="list-style-type: none"> • Hidroxiurea: reiniciar si la recibía previa a la gestación, a la dosis previa estable, cuando no haya lactancia materna. • Quelantes de hierro: el estado del metabolismo del hierro debe reevaluarse después del parto. Reiniciar quelación, si está indicada, cuando no haya lactancia materna
Lactancia materna	<ul style="list-style-type: none"> • Fomentar lactancia materna por los beneficios materno-infantiles • Evitar en madres que toman medicación que se transfiere a la leche materna, y se considera potencialmente dañina para el lactante (p. ej. hidroxiurea) • La seguridad del uso de medicamentos en mujeres con lactancia materna se puede verificar: <ul style="list-style-type: none"> - Nombre del medicamento en UpToDate y consultando la sección de lactancia del tema de información del medicamento - Buscando el nombre del medicamento en LactMed

<p>Contraceptivos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • No existe evidencia de que el uso de anticonceptivos hormonales en mujeres con ECF aumente el riesgo de complicaciones clínicas • Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) consideran que todos los métodos de anticoncepción hormonal combinada (estrógeno-gestágeno), de gestágeno solo y el DIU de cobre son seguros y efectivos para las mujeres con drepanocitosis • El uso de acetato de medroxiprogesterona de depósito (DMPA) puede reducir la frecuencia de episodios dolorosos agudos
<p>Atención infantil</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Atención de rutina que incluya cribado neonatal de anemia falciforme. Los recién nacidos con ECF no presentan episodios falciformes hasta que la producción de HbF es reemplazada por HbS (3-12 meses). • Control de recién nacidos para detectar síndrome de privación si existe antecedente de uso de opioides prolongado (algunos autores cifran este término en 90 días en base a datos observacionales)

CONCLUSIONES

- El embarazo en las mujeres con ECF debe ser considerado de alto riesgo y derivarse para seguimiento en unidades de medicina maternofoetal.
- El abordaje y la atención de la paciente gestante con drepanocitosis requiere un equipo multidisciplinar que permita tratar la patología desde la etapa pregestacional y que, a su vez en un contexto seguro, se logre un adecuado manejo de las complicaciones en cualquier momento de la gestación, previendo el bienestar materno, fetal y del recién nacido.
- El asesoramiento y consejo genético previo al embarazo permiten que se tomen decisiones informadas con respecto al mismo.
- Dado el riesgo de complicaciones tromboticas debe valorarse en cada paciente el tratamiento profiláctico antitrombótico.
- Cobra especial relevancia en el embarazo de mujeres con drepanocitosis el desarrollo de una correcta política transfusional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jain D, Atmapoojya P, Colah R, *et al.* Sickle cell disease and pregnancy. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2019;11(1):e2019040. DOI: 10.4084/MJHID.2019.040.
2. Vichinsky, E. Pregnancy in women with sickle cell disease. 2021. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/sickle-cell-disease-pregnancy-considerations> Último acceso: septiembre 2021.
3. Pregnancy, contraception and fertility. In: *Standards for the Clinical Care of Adults with Sickle Cell Disease in the UK, 2008.* p.59.
4. Sosa I. R, Udden M. M. Sickle Cell Disease and Pregnancy. En: Jeffrey P. Phelan, Luis D. Pacheco, Michael R. Foley, George R. Saade, Gary A. Dildy, and Michael A. Belfort editors. *Critical Care Obstetrics, Sixth Edition.* USA: John Wiley & Sons Ltd; 2019. P. 791-801.

5. Deferoxamine. Disponible en: www.reprotox.org. Último acceso: septiembre 2021.
6. Oteng-Ntim E, Meeks D, Seed PT, *et al.* Adverse maternal and perinatal outcomes in pregnant women with sickle cell disease: systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2015;125(21):3316-25. DOI: 10.1182/blood-2014-11-607317.
7. Boafor TK, Olayemi E, Galadanci N, *et al.* Pregnancy outcomes in women with sickle-cell disease in low and high income countries: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2016;123(5):691-8. DOI: 10.1111/1471-0528.13786.
8. Oteng-Ntim E, Ayensah B, Knight M, *et al.* Pregnancy outcome in patients with sickle cell disease in the UK--a national cohort study comparing sickle cell anaemia (HbSS) with HbSC disease. *Br J Haematol*. 2015;169(1):129-37. DOI: 10.1111/bjh.13270.
9. Howard J, Oteng-Ntim E. The obstetric management of sickle cell disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012;26(1):25-36. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2011.10.001.
10. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, *et al.* Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2007;369(9575):1791-98. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60712-0.
11. Ribeil JA, Labopin M, Stanislas A, *et al.* Transfusion-related adverse events are decreased in pregnant women with sickle cell disease by a change in policy from systematic transfusion to prophylactic oxygen therapy at home: A retrospective survey by the international sickle cell disease observatory. *Am J Hematol*. 2018;93(6):794-802. DOI: 10.1002/ajh.25097.
12. van Campen J, Silcock L, Yau S, *et al.* A novel non-invasive prenatal sickle cell disease test for all at-risk pregnancies. *Br J Haematol*. 2020;190(1):119-24. DOI: 10.1111/bjh.16529.
13. Santana DS, Cecatti JG, Parpinelli MA, *et al.* Severe maternal morbidity due to abortion prospectively identified in a surveillance network in Brazil. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012;119(1):44-8. DOI: 10.1016/j.ijgo.2012.05.025.
14. Rogers DT, Molokie R. Sickle cell disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2010;37(2):223-37. DOI: 10.1016/j.ogc.2010.02.015.
15. Management of Sickle Cell Disease in Pregnancy. Green-top guideline No. 61. 2011. Disponible en: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_61.pdf. Último acceso: septiembre 2021.
16. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, *et al.* American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv*. 2018;2(22):3317-59. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018024802

5.3. CIRUGÍA Y MANEJO PERIOPERATORIO DE PACIENTES CON ECF

Autores: Alexander Forero-Torres¹, Francisco Reinoso Lozano¹, Fuad López Fernández¹, Santiago Valderrabano González¹

1. Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

INTRODUCCIÓN

Desde que en 1910 James B. Herrick describiera el primer caso de enfermedad de células falciformes (ECF) en la literatura médica, la anemia de células falciformes se ha considerado como el trastorno hereditario de glóbulos rojos más frecuente. Debido al cribado neonatal que se realiza en España y a las campañas de prevención y tratamiento de las crisis de células falciformes, actualmente los pacientes con ECF tienen una supervivencia mayor y la edad adulta es el momento en donde se manifiesta una disfunción orgánica crónica, por lo que la probabilidad de observar a un paciente en el periodo perioperatorio con esta patología es mayor¹.

Los pacientes con este tipo de patología plantean desafíos únicos debido a las manifestaciones crónicas de su enfermedad y su respuesta fisiológica al estrés quirúrgico y la anestesia. Los médicos que intervienen en este proceso perioperatorio deben estar muy familiarizados con la epidemiología, fisiopatología y manifestaciones clínicas de esta enfermedad, así como con los tratamientos actuales para proporcionar el mejor manejo posible a estos pacientes, ya que el trauma local, la anemia y el estrés de la cirugía, hace que estos sean más propensos a complicaciones quirúrgicas. **A pesar de realizar un manejo perioperatorio adecuado, entre un 25 a 30 % de los pacientes pueden presentar una complicación posoperatoria que se asocia a una mayor estancia hospitalaria y un mayor coste económico².** Se ha comprobado que los pacientes con esta patología le costaban al sistema de salud de EE.UU. aproximadamente 1,6 billones de dólares por año y estaban catalogados como los quintos en el ranking de “super-usuarios” del Medicaid, con cuatro o más ingresos hospitalarios en un año. **Los pacientes con ECF, tienen mayor probabilidad de presentar un embolismo pulmonar, infección de la herida quirúrgica, infección sistémica y necesidad de transfusión sanguínea después de una artroplastia total de cadera³.**

En esta enfermedad se produce una distorsión del eritrocito que da como resultado una mayor adherencia al endotelio vascular, lo que conlleva a un aumento continuo del estrés por cizallamiento y oxidación, produciendo una inflamación vascular a largo plazo. Este cúmulo de procesos tiene un efecto sobre el tono vascular, la coagulación, fibrinolisis, inflamación, transporte de lípidos, permeabilidad y alteración de las señales del óxido nítrico⁴. Estos procesos fisiopatológicos son los responsables de las manifestaciones clínicas y hacen que esta enfermedad sea más propensa a requerir una intervención quirúrgica que la población en general. Existen algunos procedimientos quirúrgicos que son más frecuentes en los pacientes que padecen este tipo de anemia, por ejemplo, la colecistectomía secundaria a coleditiasis, o la artroplastia de cadera como resultado de una necrosis avascular de la cabeza del fémur².

INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS MÁS FRECUENTES EN PACIENTES CON ECF

ADENOAMIGDALECTOMÍA

Intervención quirúrgica frecuente en niños con ECF debido a la hipertrofia adenoide, probablemente relacionada a un hipoesplenismo funcional temprano. También es posible identificar una apnea obstructiva del sueño secundaria a un crecimiento de las adenoides que requerirán de una adenoamigdalectomía, procedimiento que se asocia a mayores complicaciones posquirúrgicas debido a la apnea. La edad también es un factor a tener en cuenta, ya que se ha descrito una mayor tasa de complicaciones en niños menores de 4 años².

COLECISTECTOMÍA Y ESPLENECTOMÍA

La colecistectomía y la esplenectomía son las cirugías abdominales más frecuentes en los pacientes con ECF. La esplenectomía se realiza habitualmente en niños y es secundaria a episodios de secuestro esplénico².

Los pacientes con ECF y colecistitis aguda presentan variaciones analíticas de los marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR) y la IL-1 al compararlos con los pacientes sin patología. Estas variaciones deben considerarse durante el preoperatorio y el seguimiento posoperatorio. **La PCR y la IL-1 presentan niveles más elevados durante el preoperatorio y el posoperatorio en los pacientes con ECF,** que podría estar justificado por el permanente estado inflamatorio de esta enfermedad. La técnica quirúrgica de elección es la colecistectomía laparoscópica antes que la colecistectomía a cielo abierto. La frecuencia de complicaciones y evolución clínica en ambos tipos de pacientes son similares a las descritas para ambas técnicas⁵.

Se ha demostrado también un aumento de la estancia media hospitalaria y del coste de las cirugías abdominales, como la colecistectomía, apendicectomía e histerectomía³, datos a tener en cuenta al compararlos con la población general.

ARTROPLASTIA DE CADERA

Se ha descrito un mayor riesgo de complicaciones en la artroplastia total de cadera y de rodilla, lo que genera un aumento de la estancia media hospitalaria y de los gastos hospitalarios³.

OTRAS INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS

Históricamente, la ECF era una enfermedad de la infancia con tasas bajas de supervivencia hasta la edad adulta. Sin embargo, un estudio reciente sobre los factores asociados a la supervivencia demostró una media de supervivencia de 58 años en pacientes con HbSS y de 66 años en aquellos con HbSC⁶. Esto ha llevado a que algunas intervenciones quirúrgicas se realicen con más frecuencia, por lo que es necesario familiarizarse con ellas.

CIRUGÍA BARIÁTRICA

La cirugía de la obesidad en pacientes con ECF es un tema con mucho campo de estudio. Los pacientes obesos presentan frecuentemente cuadros clínicos de síndrome de apnea-hipoapnea obstructiva del sueño (SAOS). El SAOS lleva a un estado de hipoxemia durante

el sueño que hace que las crisis vasooclusivas (CVO) se presenten con más frecuencia. El manejo de la obesidad se basa fundamentalmente en la pérdida de peso controlada, siendo la cirugía bariátrica una opción de tratamiento para los pacientes que así lo desean. La cirugía de la obesidad disminuye la frecuencia de CVO al igual que aquellos pacientes que logran una pérdida de peso adecuada. No existen en el momento actual indicaciones preoperatorias específicas distintas a las que se realizarían en un obeso que no presente la enfermedad⁷.

TRANSPLANTE RENAL Y HEPÁTICO

El daño orgánico es otra de las posibles manifestaciones de la ECF. Este daño, en ocasiones, puede terminar en un trasplante renal o hepático, con la consecuente necesidad de conocer las características de los mismos.

La nefropatía secundaria a la ECF es una de las patologías que suscitan más morbimortalidad en esta enfermedad. La experiencia en pacientes con ECF y trasplante renal es escasa, acompañado de un pronóstico desfavorable en pacientes que necesitan diálisis⁸. Se estima que las complicaciones posoperatorias están en torno al 25 % y una de las mayores complicaciones en estos pacientes es la infección posquirúrgica, no solo por el tratamiento inmunosupresor después de la cirugía, si no por los cambios en el sistema inmunitario de los pacientes con ECF que los predisponen a una mayor tasa de infecciones⁹.

Aproximadamente un 25-30 % de los pacientes con ECF pueden desarrollar una enfermedad hepática crónica¹⁰. Esta puede ser causada no solo por las lesiones isquémicas propias de la enfermedad, sino también por las complicaciones derivadas a las transfusiones, como son el acúmulo de hierro o la probabilidad de padecer una hepatitis viral (especialmente en las transfusiones recibidas antes del 2000) o por haber sufrido una colestasis falciforme intrahepática aguda¹¹. Un reciente estudio demostró que los pacientes que requerían un trasplante hepático tenían más probabilidades de sufrir una complicación aguda después del trasplante, necesitando con más frecuencia ingresar en la UCI y presentando una mayor probabilidad de recibir diálisis. Sin embargo, los pacientes trasplantados hepáticos con ECF presentaron una supervivencia similar al compararlos con una cohorte de referencia de receptores de trasplante hepático, afroamericanos con otras etiologías de enfermedad hepática crónica, y un grupo de puntuación de propensión 2:1. Este estudio encontró, que las causas más frecuentes de pérdida de injerto fueron las crisis drepanocíticas, la hemocromatosis y la trombosis de la vena porta y hepática¹⁰.

CIRUGÍA CARDIACA

La terapia con vacunas y los antibióticos han reducido la carga de infecciones potencialmente mortales, y la enfermedad cardiopulmonar avanzada ha surgido como una de las principales causas de muerte. La valvulopatía degenerativa y la hipertensión pulmonar (HP) representan dos enfermedades que pueden afectar la esperanza de vida del paciente con ECF. Debido a esto, es importante establecer protocolos multidisciplinarios en pacientes candidatos a cirugía cardiaca. Este tipo de cirugía puede llevar a complicaciones como: crisis drepanocíticas, síndrome torácico agudo (STA) y lesión renal aguda, entre otras. La previsión de estas lesiones utilizando métodos como la eritroféresis o la exanguinotransfusión (buscando obtener una hemoglobina S (HbS) <30 %), cardioplejía sanguínea, control de temperatura, evitar la hipoxemia y control de la

medicación durante el preoperatorio, permite disminuir la frecuencia de complicaciones durante el periodo perioperatorio y crear un escenario más seguro durante la cirugía. El uso de prótesis valvulares mecánicas o biológicas deberá individualizarse en cada caso debido a las complicaciones inherentes a cada una de ellas¹².

MANEJO PERIOPERATORIO

El manejo perioperatorio del paciente con ECF es de vital importancia para minimizar la aparición de complicaciones asociadas a intervenciones quirúrgicas. Éstas son cada vez más frecuentes, debido a la mejora en los tratamientos de la ECF, que condiciona una mayor supervivencia en estos pacientes, y por tanto, una mayor probabilidad de ser sometidos a alguna intervención quirúrgica.

Es fundamental revisar la historia clínica del paciente. El número de crisis hemolíticas por año, el evento desencadenante de las crisis, la necesidad de transfusiones, etc. Estos datos nos proporcionan información sobre la probabilidad de un nuevo episodio en el periodo perioperatorio de una intervención⁴. La disfunción orgánica establecida secundaria a la enfermedad falciforme es relevante tanto para el anestesiólogo como para el cirujano. Por ejemplo, en caso de sospecha de disfunción cardíaca, un electrocardiograma y un ecocardiograma son útiles para la valoración preoperatoria. Igualmente, una radiografía de tórax y las pruebas de función respiratoria aportan información sobre la afectación pulmonar. También, la lesión de la papila renal puede ser valorada mediante la determinación de creatinina en sangre y un análisis de orina¹. Es muy importante revisar los informes clínicos previos de hematología. La probabilidad de sufrir una descompensación en un paciente homocigoto para la mutación de la drepanocitosis es diferente que en el paciente heterocigótico, o que en el paciente que posee adicionalmente una talasemia (HbS β^+) o una mutación concomitante HbC.

Conocer aquellos factores asociados a la cirugía que pueden desencadenar una crisis drepanocítica nos ayudarán a disminuir las probabilidades de que suceda. En el periodo preoperatorio el empleo de benzodiazepinas como el lorazepam, bromazepam o clorazepato, disminuye la ansiedad y el estrés físico, factores desencadenantes de crisis hemolíticas. Dentro del quirófano, la tensión de oxígeno en sangre arterial por debajo de 60 mmHg o el pH sanguíneo por debajo de 7,35 facilitan la deformación de los hematíes debido a la polimerización de la hemoglobina (Hb). El descenso del hematocrito o la concentración de Hb también inducen la aparición de crisis. Actualmente no existe consenso sobre el beneficio de los protocolos agresivos de transfusión (disminuir la HbS <30 %) frente a los conservadores (mantener niveles de Hb >10 g/dl) o frente a no transfundir al paciente. Algunos expertos recomiendan transfundir al paciente en caso de presentar niveles de Hb inferiores a 10 g/dl⁴, aunque se preconiza no sobrepasar niveles de hematocrito mayores de 45 % para evitar la hiperviscosidad sanguínea¹³. Un ensayo clínico de 65 pacientes demostró que las transfusiones preoperatorias no disminuyen la mortalidad, pero sí la tasa de complicaciones pulmonares¹⁴. La realización de pruebas cruzadas para detectar anticuerpos irregulares es mandatoria para prevenir reacciones aloinmunes a los componentes transfundidos. Otro factor que condiciona una mayor dificultad de los hematíes para atravesar los capilares es el frío. El empleo de mantas térmicas en el quirófano ha demostrado ser útil en la prevención de CVO. De igual modo, el empleo de antibióticos profilácticos, cuando esté indicado, evita la aparición de crisis secundarias a complicaciones infecciosas en el posoperatorio. El control del

dolor posoperatorio con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y los opiáceos previene también el advenimiento de complicaciones hemolíticas. Los antiinflamatorios deben evitarse en caso de insuficiencia renal. Finalmente, el mantenimiento de una volemia y un equilibrio hidroelectrolítico adecuados, mediante la infusión intravenosa de sueros, es de gran ayuda para el cirujano y los médicos a fin de contrarrestar la incapacidad de la médula renal para concentrar la orina¹³. La deshidratación incrementa la concentración de Hb corpuscular, y esto facilita la polimerización de la Hb defectuosa.

CONCLUSIONES

Los pacientes con ECF plantean desafíos únicos debido a su respuesta fisiológica al estrés quirúrgico y la anestesia, así como a las manifestaciones crónicas de su enfermedad. Estos pacientes tienen una mayor probabilidad de ser sometidos a intervenciones quirúrgicas y presentan un mayor número y gravedad de complicaciones que la población general, lo que condiciona también a una mayor estancia hospitalaria y un mayor coste sanitario³.

Las diferentes intervenciones epidemiológicas que llevan realizándose hace años y los avances en los tratamientos de las crisis de células falciformes, han llevado a una mayor supervivencia, aumentando la probabilidad en la edad adulta de manifestarse una disfunción orgánica crónica, y por consiguiente cirugías que anteriormente no se realizaban¹. Es por eso que **es fundamental crear equipos multidisciplinares, ya que un buen manejo perioperatorio de los pacientes con ECF se estructura sobre la base de la comunicación y el trabajo coordinado de cirujanos, anestesiólogos y hematólogos.**

BIBLIOGRAFÍA

1. Khurmi N, Gorlin A, Misra L. Perioperative considerations for patients with sickle cell disease: a narrative review. *Can J Anaesth.* 2017;64(8): 860-9. DOI: 10.1007/s12630-017-0883-3.
2. Buck J, Davies SC. Surgery in Sickle Cell Disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2005;19(5): 897-902. DOI: 10.1016/j.hoc.2005.07.004.
3. Brumm J, White RS, Arroyo NS, *et al.* Sickle Cell Disease is Associated with Increased Morbidity, Resource Utilization, and Readmissions after Common Abdominal Surgeries: A Multistate Analysis, 2007-2014. *J Natl Med Assoc.* 2020;112(2): 198-208. DOI: 10.1016/j.jnma.2020.01.001.
4. Stanley AC, Christian JM. Sickle cell disease and perioperative considerations: review and retrospective report. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013;71(6):1027-33. DOI: 10.1016/j.joms.2012.12.004.
5. disa AO, Adedeji TA, Bolarinwa RA, *et al.* The Inflammatory Response to Surgery in Sickle Cell Disease Patients Undergoing Cholecystectomy. *JLS.*2019;23(2):e2019.00027. DOI: 10.4293/JLS.2019.00027.
6. Elmariah H, Garrett ME, De Castro LM, *et al.* Factors Associated with Survival in a Contemporary Adult Sickle Cell Disease Cohort. *Am J Hematol.* 2014; 89(5): 530-5. DOI: 10.1002/ajh.23683.

7. Sharma P, McCarty TR, Yadav S, *et al.* Impact of Bariatric Surgery on Outcomes of Patients with Sickle Cell Disease: a Nationwide Inpatient Sample Analysis, 2004–2014. *Obes Surg.* 2019;29(6):1789–96. DOI: 10.1007/s11695-019-03780-0.
8. Nielsen, L, Canoui-Poitrine F, Jais JP, *et al.* Morbidity and mortality of sickle cell disease patients starting intermittent haemodialysis: a comparative cohort study with non-sickle dialysis patients. *Br J Haematol.* 2016;174(1):148–52. DOI: 10.1111/bjh.14040.
9. Gerardin C, Moktefi A, Couchoud C, *et al.* Survival and specific outcome of sickle cell disease patients after renal transplantation. *Br J Haematol.* 2019; 187(5): 676–80. DOI: 10.1111/bjh.16113.
10. Hogen R, Kim M, Lee Y, *et al.* Liver Transplantation in Patients with Sickle Cell Disease in the United States. *J Surg Res.* 2020;255:23-32. DOI: 10.1016/j.jss.2020.05.015.
11. Lui SK, Krasinskas A, Shah R, *et al.* Orthotropic Liver Transplantation for Acute Intrahepatic Cholestasis in Sickle Cell Disease: Clinical and Histopathologic Features of a Rare Case. *Int J Surg Pathol.* 2019;27(4):411-7. DOI: 10.1177/1066896918798467.
12. Crawford TC, Carter MV, Patel RK, *et al.* Management of sickle cell disease in patients undergoing cardiac surgery. *J Card Surg.* 2017;32(2):80–4. DOI: 10.1111/jocs.13093.
13. Banerjee AK, Layton DM, Rennie JA, *et al.* Safe surgery in sickle cell disease. *Br J Surg.* 1991;78(5):516-7. DOI: 10.1002/bjs.1800780503.
14. Estcourt LJ, Kimber C, Trivella M, *et al.* Preoperative blood transfusions for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;7(7):CD003149. DOI: 10.1002/14651858.CD003149.pub4.

5.4. RASGO FALCIFORME

Autor: Áurea Cervera Bravo¹

1. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Móstoles. Madrid.

INTRODUCCIÓN

El rasgo falciforme (RF) se refiere a los pacientes que presentan la mutación que da origen a la **hemoglobina S (HbS) con carácter heterocigoto**, en solo uno de los dos alelos del gen beta de la globina en el cromosoma 11. Afecta al 10-30 % de personas en algunos países del África Subsahariana (especialmente alto en Nigeria), India central o península Arábiga¹⁻³. En América representan el 7-8 % de los afroamericanos, el 0,7 % de los de origen hispano y el 0,3 % de los de raza caucásica⁴. En España, en poblaciones con incremento reciente de la población inmigrante como la Comunidad de Madrid representan el 0,4 % de los nacidos⁵.

La diferencia en el porcentaje de portadores de la población de raza negra americana y la de algunos países africanos está justificada por la presión selectiva que produce la malaria. Aunque la presencia de HbS no impide la parasitación por el *Plasmodium*, sí se limita la parasitemia, disminuyendo las formas graves y la mortalidad^{1,3}. Por tanto, los portadores (aunque no los enfermos) están más protegidos frente a la infección y sobreviven más en zonas de endemia de malaria.

Generalmente el RF se contemplaba como una situación benigna que no producía ningún impacto sobre la calidad de vida o su duración. Solo se le daba importancia a nivel de consejo genético, para intentar limitar el nacimiento de los enfermos. Sin embargo, **en los últimos años se han ido describiendo una serie de complicaciones médicas en el RF** asociadas al riesgo de falciformación, que puede aparecer incluso con concentraciones de HbS intraeritrocitaria <50 %, en situaciones de hipoxia extrema.

En España, el cribado neonatal de enfermedad de células falciformes (ECF) se ha propuesto por el Ministerio de Sanidad desde 2014 como cartera básica de servicios asistenciales del Sistema Nacional de Salud. Ello hace que se detecten cada vez más los portadores, aunque no sean la diana del cribado. Por tanto, es necesario conocer todos los aspectos de salud relacionados con el estado de portador de HbS para poder proporcionar una información fidedigna a los afectados, aconsejando sobre la prevención y vigilancia de las posibles complicaciones además de proporcionar consejo genético.

DIAGNÓSTICO

Para los aspectos técnicos del diagnóstico véase el capítulo específico. En este apartado solo se pretende hacer una **llamada de atención sobre algunos aspectos del diagnóstico del RF y su diferencia con otros cuadros** que podrían modificarlo o confundirse con otras formas de enfermedad falciforme. Esto es especialmente importante cuando aparezcan complicaciones de falciformación, antes de achacarlas al RF aislado.

1. Como la cadena de alfa globina se une más fácilmente a la cadena normal del gen de la beta globina, los individuos con RF presentan hemoglobina A (HbA) y HbS pero la HbA > HbS.

2. Si el porcentaje de HbS \geq HbA, se trataría probablemente de un heterocigoto compuesto de HbS con β^+ -talasemia heterocigota o un posible mosaicismo somático (si ambos padres tuvieran HbAS)⁶.
3. La hematimetría, cifra de reticulocitos y frotis es normal en el RF. Si el valor de la hemoglobina corpuscular media (HCM) <27 pg y/o el volumen corpuscular medio (VCM) <80 fL hay que pensar que haya beta o alfa-talasemia asociadas². En los casos con alfa-talasemia, el porcentaje de HbS es menor que en otros individuos con RF (<35 %).
4. En individuos con HbA $>$ HbS pero con complicaciones de falciformación, habría que descartar otras variantes genéticas que puedan aumentar la falciformación (p. ej. déficit de piruvatoquinasa, esferocitosis hereditaria) o una variante rara dominante de HbS (por doble mutación en la cadena beta en posición cis con la de la HbS)⁶.

Recomendación:

En casos de **complicaciones por falciformación en individuos con RF sería necesario realizar estudios genéticos y descartar otros factores** que puedan contribuir al problema^{6,7}.

COMPLICACIONES

Las complicaciones relacionadas con el RF y las recomendaciones se resumen en la **Tabla 5.4.1**.

DAÑO RELACIONADO CON EL EJERCICIO

Desde hace años se conoce el **riesgo de muerte súbita y rabdomiólisis** de portadores de enfermedad falciforme **tras la realización de ejercicio intenso**, en el contexto de entrenamientos en las fuerzas armadas americanas o en competiciones deportivas. Aunque la mayoría de los casos reportados son anecdóticos y se desconoce si hay factores genéticos que hubieran podido contribuir a esos casos, estudios recientes han proporcionado una visión más detallada que permite incorporar algunas guías de consejo clínico. El riesgo de falciformación en individuos portadores con el ejercicio intenso se asocia a la presencia de acidosis metabólica, deshidratación e hipoxemia⁹. Pero se desconoce cómo actúa la tormenta de acontecimientos que acaban produciendo el colapso en unos individuos y no en otros.

Las **principales complicaciones** son la muerte súbita, el golpe de calor por esfuerzo, estrés por calor y la rabdomiólisis . Los síntomas asociados son^{7,8}:

- **Rabdomiólisis** : cansancio, dolor y debilidad muscular con elevación transitoria de la CK, con o sin mioglobinuria asociada (orinas oscuras).
- **Estrés por calor de esfuerzo**: cansancio/debilidad, mareo, aturdimiento, alteraciones visuales, cefalea, náuseas y vómitos, confusión o disminución del estado de consciencia, hipertermia, orinas oscuras o disminución de la diuresis.
- **Golpe de calor por esfuerzo**: los referidos en el punto anterior a los que se suman la taquicardia, hipotensión y convulsiones.

El factor fundamental que contribuye al daño es la intensidad del ejercicio. Los casos reportados siempre han sido en el contexto de ejercicio extremo, tanto en reclutas como en competición deportiva. En las fuerzas armadas americanas, la implantación de medidas universales (véanse las recomendaciones más adelante) han sido suficientes para evitar la muerte súbita sin tener que realizar cribado de hemoglobinas en los reclutas, evitando la estigmatización^{1,6,8,9}. Sin embargo, incluso con esas medidas, el riesgo relativo de rabiomíolisis sigue siendo 1,5 veces superior en los militares con RF^{1,9}.

- **Riesgo:** la muerte súbita es la complicación más temida, con un riesgo 15-28 veces superior en reclutas americanos con RF frente al de los individuos normales^{1,6,8}. En competiciones deportivas el riesgo relativo es 5 veces mayor (en un análisis retrospectivo fue 37 veces superior⁶), aunque el riesgo absoluto es bajo (0,02 %)¹. Por tanto, **el riesgo en general es bajo**.
- **Factores contribuyentes:** obesidad, tabaco, algunos medicamentos (estatinas, amlodipino, antipsicóticos como la sertralina) o factores genéticos (alteraciones de la vía glicolítica, de oxidación de los ácidos grasos o de la cadena respiratoria mitocondrial)⁷.

Recomendaciones:^{1,8}

- Se deben **implementar medidas universales con el ejercicio**, como permitir tiempos de recuperación adecuados, evitar realizar ejercicio extremo en días consecutivos, aclimatación física (clima, altitud, uniformado, horas del día para realización de ejercicio extremo), hidratación adecuada con acceso a líquidos a intervalos regulares, reducción de la intensidad de entrenamiento tras enfermedad o inactividad física.
- Es recomendable el **ejercicio regular y entrenamiento** progresivo, porque disminuye el estrés oxidativo y mejora la situación física del individuo con mayor capacidad de adaptación al ejercicio intenso^{6,10}.
- Se debe **educar sobre el reconocimiento de los síntomas** de colapso o daño con el ejercicio, para finalizarlo de forma inmediata e instaurar rápidamente las medidas adecuadas.

INFARTO ESPLÉNICO

El **riesgo** aparece asociado a ascensos a grandes alturas, la mayoría de los casos reportados **por encima de 3000 metros de altitud**. El riesgo **se exacerba con** la realización de **ejercicio o la deshidratación**¹. Es más frecuente en varones y de raza caucásica. Se manifiesta cíclicamente con dolor en hipocondrio izquierdo e hiperbilirrubinemia. El cuadro clínico se resuelve en la mayoría de casos con medidas conservadoras (analgesia e hidratación, cambio de altitud). La mayoría de los casos descritos son anecdóticos y no se ha descartado la posible contribución de otros problemas⁶.

ENFERMEDAD RENAL Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Los individuos con RF tienen unas condiciones que les predisponen a un mayor riesgo de complicaciones renales. La hiperosmolaridad y ambiente acidótico de la médula renal, junto con el ambiente hipóxico (con una presión parcial de O₂ inferior a 20 mmHg) y el flujo sanguíneo lento en la vasa recta, favorecen la falciformación subclínica y podrían contribuir a la alteración vascular, produciendo un daño de isquemia/reperfusión en los

túbulos renales y eventual desarrollo de gloméruloesclerosis con aparición de proteinuria y enfermedad renal crónica (ERC)^{1,3,6}. Por tanto, **presentan con mayor frecuencia** las siguientes alteraciones: **hipostenuria** (disminución de la capacidad de concentración renal), **hematuria** (50 % de los casos debida a necrosis papilar renal), **insuficiencia renal aguda, hiperfiltración glomerular, albuminuria/proteinuria, ERC y posiblemente insuficiencia renal terminal**.

- **Riesgo:** los individuos con RF tienen un riesgo **1,5-2 veces mayor de ERC**. Se desconoce el riesgo de progresión de ERC a insuficiencia renal terminal, ya que los resultados de diferentes estudios son dispares (presentando o no asociación independiente con el RF), aunque el mayor estudio prospectivo de cohortes publicado observó un índice de riesgo 2 veces mayor^{3,9}.
- La **asociación de α -talasemia al RF evita el daño renal:** la polimerización de HbS depende en gran medida del porcentaje de HbS, menor en casos de α -talasemia y proporcional al número de copias delecionadas de genes de α -globina. En estos casos, por tanto, la polimerización de la HbS disminuye, siendo este aspecto especialmente relevante a nivel renal. El riesgo de ERC es 2,5 veces mayor en RF sin α -talasemia y desaparece con la deleción de un gen alfa, presente en el 30 % de los individuos de raza negra¹².
- Pueden influir otras comorbilidades como la diabetes tipo 2 (DM2) o la hipertensión arterial (HTA).

Recomendaciones:

- Se debe recomendar la **hidratación en situaciones de calor o de esfuerzo**, dada la predisposición a la deshidratación.
- **ERC:** como en el momento actual no se conocen tratamientos que puedan mitigar o enlentecer la progresión de la enfermedad renal, no hay guías claras de cuándo se debe realizar el cribado de enfermedad renal o incluso de si debe hacerse. Sí se debería **vigilar y controlar la presencia de comorbilidades** como la diabetes o la HTA.

CÁNCER RENAL MEDULAR^{1,6}

Este tipo de **cáncer es extremadamente raro** y aparece casi de forma exclusiva en hemoglobinopatías que producen falciformación a nivel medular, y por tanto, en el RF. Se piensa que se origina en el epitelio del túbulo colector distal como respuesta a la proliferación anormal estimulada por la isquemia crónica. Probablemente haya factores genéticos asociados, en vista de la rareza del tumor y su aparición más frecuente en el niño o adulto joven. La prevalencia es desconocida, pero aparece en un porcentaje ínfimo de pacientes. Sin embargo, **dada la agresividad del tumor** (con un 95 % de mortalidad en enfermedad metastásica en menos de 1 año), **es necesaria una vigilancia estrecha y descartarlo** ante la menor sospecha o aparición de síntomas.

Presentación clínica: la **edad media es de 22 años**; el 50 % de los casos aparece en <21 años. Los síntomas más frecuentes han sido la hematuria (micro o macroscópica) y el dolor en flanco renal.

Recomendaciones:

- **Si aparece hematuria y se desconoce el estado de portador** o no de enfermedad falciforme, se recomienda **realizar estudio de hemoglobinas** y **referir** rápidamente a urología, o realizar pruebas de imagen a los que presenten la enfermedad o el RF.
- En los que presentan **RF conocido**, aunque la mayoría de los **episodios de hematuria** son benignos y están relacionados con la necrosis papilar, también se debe realizar una **rápida derivación a urología** por el mismo motivo.

TROMBOEMBOLISMO VENOSO^{1,6}

- **Riesgo:** el riesgo relativo de tromboembolismo venoso (TEV) es 1,5-2 veces mayor en el RF que en la población general, y afecta específicamente al **tromboembolismo pulmonar (riesgo 4 veces mayor)** que representa la gran mayoría de los casos de TEV. Se piensa que puede deberse a la extrema hipoxia en las válvulas venosas, donde se produce falciformación subclínica con mayor riesgo de embolización, o por la trombosis *in situ* de la arteria pulmonar. El riesgo de TEV atribuible al RF se ha calculado en un 3 % para TEV y 7 % para el tromboembolismo pulmonar (similar al de las trombofilias de bajo riesgo como el factor V Leiden o la mutación de la protrombina)^{1,3,6}.
- **Dímero D:** los **niveles medios basales** son significativamente **mayores** en más del 50 % de la población con RF que en individuos normales (el punto de corte es $>0,5 \mu\text{g/ml}$)¹.

Recomendaciones:

- **No es necesario realizar el estudio de RF en el contexto de TEV**, ya que no es el factor predominante para dicho evento, y el riesgo de recurrencia está más en relación con otro/s factor/es contribuyentes. Por tanto, tampoco debe influir en la elección o tiempo de anticoagulación.
- **El dímero-D puede no ser un marcador fiable** para descartar TEV o para guiar la suspensión de la anticoagulación en individuos con RF.

TROMBOSIS ARTERIAL

No se ha demostrado que haya un riesgo mayor de ictus isquémico o de enfermedad cardiovascular o enfermedad coronaria en pacientes con RF^{1,9}. En el lecho vascular arterial no se da la hipoxia extrema que aparece en el lecho venoso.

EMBARAZO

Los diferentes estudios sobre las posibles complicaciones durante el embarazo en mujeres con RF son controvertidos. No se ha comprobado que haya un incremento del riesgo de TEV o de enfermedad renal, aunque hay pocos estudios al respecto. No se ha estudiado el riesgo sobre la mortalidad en el RF. Los datos sobre el mayor riesgo de bacteriuria asintomática, infección urinaria o pielonefritis durante el embarazo en el RF son dispares. Tampoco son concluyentes los resultados sobre la asociación del embarazo con enfermedad hipertensiva (HTA, preeclampsia o eclampsia)^{3,6}. Es posible que pueda haber relación entre la aparición de esta complicación y el desarrollo posterior de ERC, pero no se ha estudiado. También son dispares los resultados sobre mortalidad fetal, riesgo de prematuridad o de bajo peso neonatal. En cualquier caso, todas ellas son complicaciones poco frecuentes, por lo que los estudios publicados pueden no tener potencia suficiente y se necesitarían estudios a mayor escala³.

Recomendación:

No hay evidencia clara de realizar modificaciones específicas en el manejo de las mujeres embarazadas con RF en el momento actual.

ENFERMEDAD OCULAR

No existe riesgo de retinopatía falciforme en el RF. En los casos referidos se debe probablemente a la asociación con otras comorbilidades como la DM2 o el hipema traumático².

El hipema (sangrado en la cámara anterior) generalmente **de origen traumático, tiene un riesgo mayor de complicaciones** en el RF, incluso con sangrado escaso, especialmente por el mayor riesgo de aumentar la presión intraocular con el consiguiente riesgo de glaucoma y posterior ceguera. Esto se debe a que los hematíes con HbS (aunque sea en porcentaje bajo como en el RF) pueden falciformar en el humor acuoso y causar obstrucción mecánica de la red trabecular. Aunque solo existen series de pacientes, se ha visto que requieren con mucha más frecuencia procedimientos quirúrgicos (generalmente paracentesis sin/con lavado ocular) para disminuir rápidamente la presión intraocular que no suele responder a las medidas conservadoras habituales¹¹.

Recomendación:

En presencia de hipema, se debe vigilar de forma estrecha la presión intraocular por un oftalmólogo, realizando medidas quirúrgicas tempranas para evitar daño irreversible.

OTRAS POSIBLES COMPLICACIONES

- Anestesia y cirugía: puede haber **mayor riesgo de complicaciones en cirugía cardiovascular que precise hipotermia y periodos prolongados de estasis** con acidosis e hipoxia secundarios (p. ej. circulación extracorpórea)¹².
- Asimismo, aunque controvertido, podría aumentar el riesgo en ambiente hiperbárico al que se someten los submarinistas¹³.

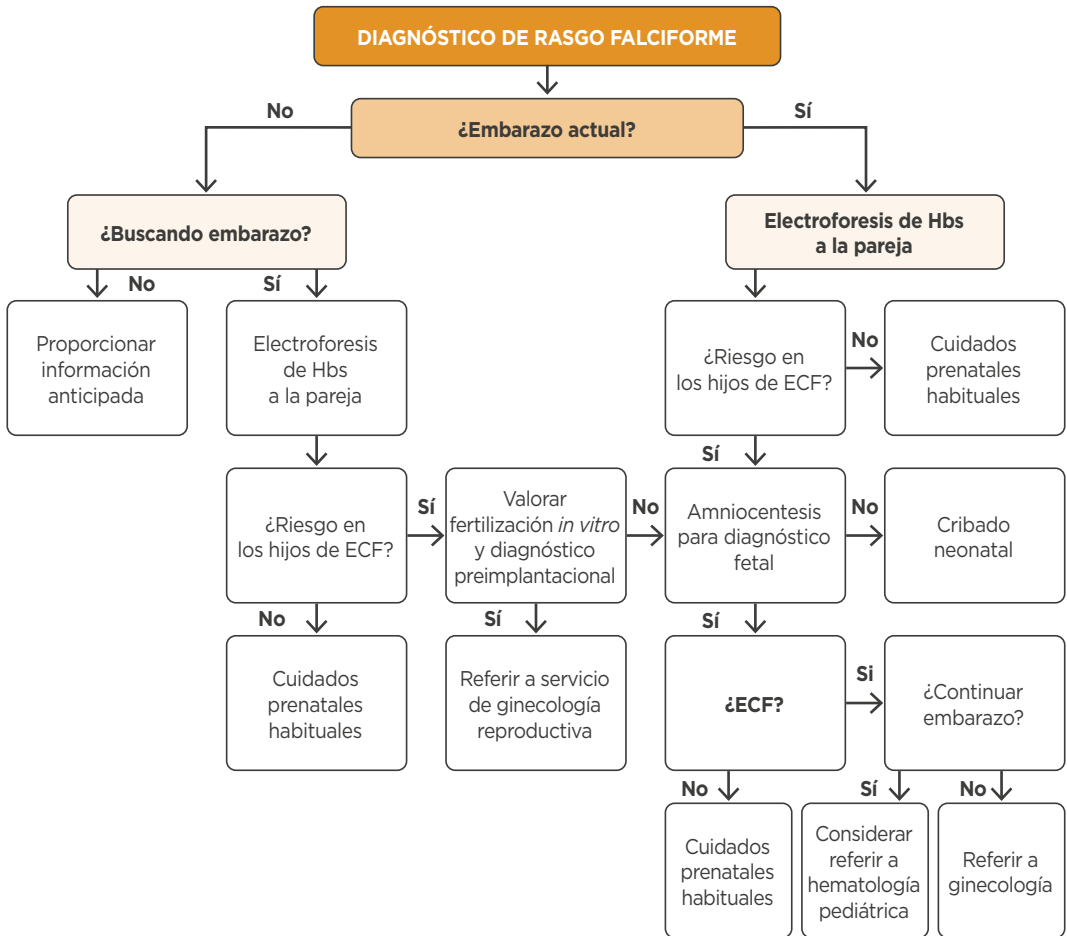
CONSEJO GENÉTICO

Es importante que los afectos de RF conozcan los riesgos para sus hijos cuando llegan a la época reproductiva. Muchas veces la información se da a los padres o a los pediatras tras los resultados del cribado neonatal y no está bien establecido ni hay guías clínicas de cómo hay que proporcionarla. Tampoco esa información llega siempre de forma correcta a los interesados desde sus progenitores, que son los que la han recibido en primer término¹⁴. Por eso, cuando se proporciona la información, hay que hacer hincapié en la importancia de entender bien los **aspectos reproductivos** y en la **necesidad de realización de estudio de la pareja**, dando facilidades para que los interesados acudan a los especialistas adecuados en función de su situación (véase **Figura 5.4.1**)¹⁴. En el caso de que se quisiera realizar fertilización *in vitro* (FIV) con diagnóstico preimplantacional (que permite la introducción selectiva del embrión no afectado en el útero), hay que tener en cuenta referir a un servicio con experiencia y dar información fiable del porcentaje real de éxito del procedimiento (que no suele superar el 20 %)¹. Está incluido en la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud¹⁵.

Tabla 5.4.1. Complicaciones clínicas del RF y recomendaciones^{1,3,6,9,11,12}

COMPLICACIÓN	RECOMENDACIONES PARA LA INFORMACIÓN DE PERSONAS CON RF
Daño relacionado con el ejercicio	<ul style="list-style-type: none"> • La gran mayoría de los individuos nunca experimentarán este problema • Incluso entre los que practican deportes competitivos o entrenamientos de gran esfuerzo físico, el riesgo absoluto de daño relacionado con el mismo es bajo • Este daño no aparece con el ejercicio habitual de baja o moderada intensidad • Se puede modificar o incluso evitar este daño si se guardan periodos de recuperación/reposo durante el ejercicio, hidratación adecuada y aclimatación física. Es menor con el entrenamiento progresivo • El cribado antes del ejercicio no es necesario si se instauran medidas preventivas universales
Enfermedad renal crónica (ERC)	<ul style="list-style-type: none"> • La ERC aparece en el 15-35 % de los adultos con RF >45 años, el doble que en personas sin dicho rasgo • El riesgo de progresión a enfermedad renal terminal es desconocido • No todas las personas con RF están en riesgo de padecer ERC: aquellas con α-talasemia asociada pueden estar protegidas • Factores modificables como la diabetes o la HTA pueden influir en el riesgo de ERC • No se conocen tratamientos preventivos para evitar la ERC en el RF
Cáncer renal medular (CRM)	<ul style="list-style-type: none"> • El CRM es una forma extremadamente rara de cáncer. La gran mayoría de los individuos con RF jamás desarrollarán CRM • El CRM puede aparecer en niños y en adultos, aproximadamente el 50 % de casos lo harán <21 años de edad • Se debería realizar estudio de hemoglobinas en cualquier niño o adulto joven que desarrolle hematuria micro o macroscópica, especialmente de poblaciones seleccionadas • Se debe realizar una derivación rápida a urología o realización de pruebas de imagen en cualquier individuo con RF que experimente hematuria inexplicada • No se recomienda el cribado de CRM en personas que no experimenten algún síntoma, dada su rareza
Tromboembolismo venoso (TEV)	<ul style="list-style-type: none"> • El RF es un estado trombofílico de bajo riesgo, similar al factor V Leiden o la mutación del gen de la protrombina • No se recomienda el cribado del RF en individuos con TEV y su presencia no debe condicionar la duración del tratamiento anticoagulante • Los resultados del dímero-D en personas con RF deben interpretarse con cautela y pueden no ser fiables para guiar la anticoagulación o descartar TEV
Ictus	<ul style="list-style-type: none"> • El RF no parece ser un factor de riesgo para el ictus isquémico • No se debe asumir que el origen de un infarto isquémico es el RF y se debe perseguir la búsqueda de otra causa subyacente
Hipema (sangrado ocular en cámara anterior)	<ul style="list-style-type: none"> • Si traumatismo ocular, se debe realizar valoración por oftalmólogo. En caso de hipema se debe vigilar de forma estrecha la presión intraocular por un oftalmólogo, realizando medidas quirúrgicas tempranas cuando sea necesario
Embarazo	<ul style="list-style-type: none"> • No hay datos concluyentes sobre un riesgo mayor de TEV, ERC, infección urinaria, enfermedad hipertensiva asociada al embarazo, muerte fetal, parto prematuro o bajo peso neonatal

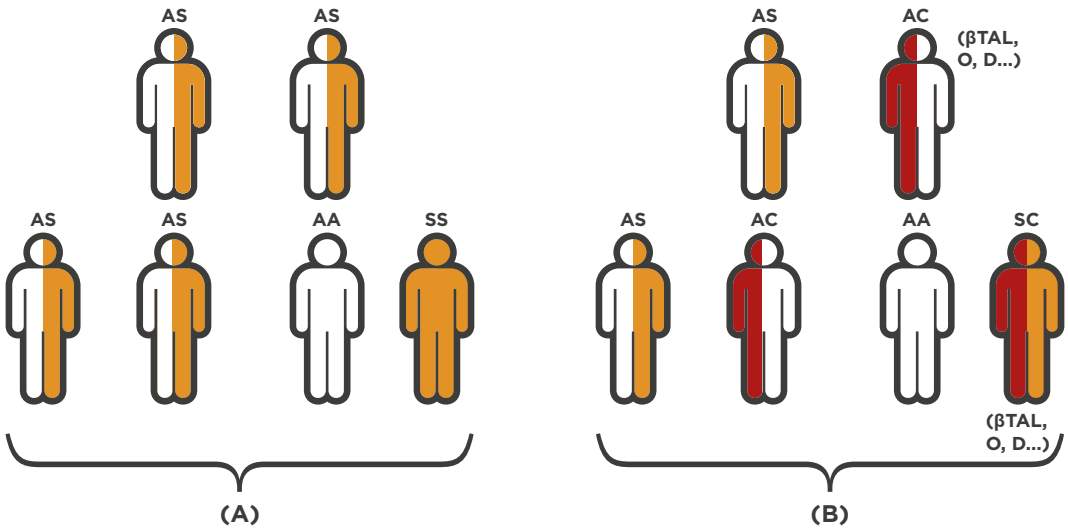
Figura 5.4.1. Algoritmo para las decisiones reproductivas de los casos con RF¹



ECF: enfermedad de células falciformes. **Hbs:** Hemoglobinas.

También es necesario comunicar la **posibilidad de transmitir ECF**, no solo si la **pareja es portadora de HbS** sino, en el **caso de que sean portadores de otras hemoglobinopatías** que afecten significativamente a la cadena de la β -globina y que junto con la HbS pueden dar origen a ECF, como la HbC, la β -talasemia heterocigota y otras (hemoglobinas D, O, E) (**Figura 5.4.2**). En nuestro medio, el riesgo global de ser portador de alguna de esas hemoglobinopatías o del RF es del 0,64 %⁵.

Figura 5.4.2. Riesgo de transmisión de la enfermedad en progenitores con RF



(A) Si ambos son portadores de RF: el 25 % de los hijos pueden ser enfermos homocigotos (HbSS) o sanos (HbAA) y el 50 % serán portadores del rasgo (HbAS). **(B)** Si uno de los progenitores tiene el rasgo falciforme y el otro es portador de alguna hemoglobinopatía que afecte a la cadena de β -globina (ej. HbC, β -talasemia u otras como la HbD, HbO, HbE, etc): el 25 % de los hijos pueden ser enfermos (con heterocigocia compuesta HbS-C/D/O/E/ β -talasemia), 25 % serán sanos (HbAA) y el 25 % serán portadores de rasgo falciforme (HbAS) o de la otra hemoglobinopatía que porte el otro progenitor (Hb AC, β -talasemia menor, HbAD, HbAO o HbAE).

INFORMACIÓN PARA LOS PORTADORES

1. Las personas normales tienen una hemoglobina con dos cadenas A cada una heredada de un progenitor (HbAA). Las **personas con RF** o portadoras de la enfermedad, en lugar de una de las cadenas de HbA tienen otra hemoglobina anormal (HbS) que ha heredado de uno de los padres (**HbAS**).
2. **El RF (HbAS) es una condición benigna y no es ninguna enfermedad.** La esperanza de vida es igual que la de la población general.
3. **La condición de portador de HbS se puede pasar a los hijos, con el riesgo de tener algún hijo enfermo (con ECF) si se juntan dos genes anormales de hemoglobina,** dependiendo de lo que sea el otro progenitor (**Figura 5.4.2**). Es más común ser portador de HbS o de otras hemoglobinas anormales que, junto con HbS, puedan originar la enfermedad (HbSS, HbS- β -talasemia, etc.) en algunas poblaciones (África Subsahariana, India, Sudamérica, área mediterránea). En cualquier caso, **se recomienda realizar un estudio de hemoglobinas a la pareja** (independientemente de su origen) **antes de concebir**, para conocer el riesgo de transmisión de la enfermedad a los hijos.
4. La ECF (HbSS, HbS- β -talasemia, HbSC, etc) aparece porque la HbS hace que los glóbulos rojos se deformen y sean más rígidos, viven menos tiempo, se rompen (causando anemia) y obstruyen los vasos sanguíneos originando dolor y otras complicaciones.

5. Aunque el RF no es una enfermedad, en algunas circunstancias puede causar algunos problemas:
- **Sangre en la orina:** la mayoría de las veces es un problema benigno, pero es necesario descartar cáncer de riñón (aunque es muy raro) por lo que debe ser evaluado por un médico.
 - **Menor capacidad de concentración de la orina:** por lo que debe beber agua y líquidos, especialmente con el calor o el ejercicio, para evitar la deshidratación.
 - **Riesgo de muerte súbita con el ejercicio extenuante** (<1:3000). Para evitarlo, se recomienda no realizar el ejercicio extenuante con el calor, a ciertas alturas o con falta de entrenamiento. Si se realiza ejercicio intenso, se recomienda hacer pausas para recuperarse y beber frecuentemente.
 - Puede haber alguna **complicación esplénica a grandes alturas** (montaña, vuelo en aviones no presurizados, etc.) o en ambiente hiperbárico (submarinismo), que se manifiestan como dolor abdominal.
 - Tiene **mayor riesgo de desarrollar problemas tras traumatismos oculares**, por lo que debe ser evaluado rápidamente por un oftalmólogo en ese contexto.
 - Anestesia y cirugía: no aumentan las complicaciones salvo en **algunos casos de cirugía cardiovascular** (con circulación extracorpórea, extracción de émbolos torácicos, etc.) donde deberían recibir una **preparación especial**.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pecker HL, Naik RP. The current state of sickle cell trait: Implications for reproductive and genetic counseling. *Blood*. 2018;132(22):2331-38. DOI: 10.1182/blood-2018-06-848705.
2. Kotila TR. Sickle cell trait: a benign state?. *Acta Haematologica*. 2016;136(3):147-51. DOI: 10.1159/000446526.
3. Wilson S, Ellsworth P, Key NS. Pregnancy in sickle cell trait: what we do and don't know. *Br J Haematol*. 2020;190(3):328-35. DOI: 10.1111/bjh.16518.
4. Ojuda J, Mary M, Shammara N, Althea M. Incidence of sickle cell trait-United States, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63 (49):1155-8.
5. García Morín M. Estudio de la cohorte de pacientes con enfermedad de células falciformes diagnosticados tras la implantación del cribado neonatal en la Comunidad de Madrid. Tesis doctoral. Universidad Complutense de Madrid. Febrero 2021.
6. Xu JX, Thein SL. The carrier state for sickle cell disease is not completely harmless. *Haematologica*. 2019;104(6):1106-11. DOI: 10.3324/haematol.2018.206060.
7. Sambuughin N, Ren M, Capacchione JF, *et al*. Multifactorial origin of exertional rhabdomyolysis, recurrent hematuria, and episodic pain in a service member with sickle cell trait. *Case Rep Genet*. 2018;2018:6898546. DOI: 10.1155/2018/6898546.
8. Liem RI. Balancing exercise risk and benefits: lessons learned from sickle cell trait and sickle cell anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;2018(1):418-25. DOI: 10.1182/asheducation-2018.1.418.

9. Naik RP, Smith-Whitley K, Hassell KL, Umeh NI. Clinical outcomes associated with sickle cell trait. *Ann Intern Med.* 2018;169(9):619-27. DOI: 10.7326/M18-1161.
10. Chirico EN, Faës C, Connes P, *et al.* Role of exercise-induced oxidative stress in sickle cell trait and disease. *Sports Med.* 2016;46(5):629-39. DOI: 10.1007/s40279-015-0447-z.
11. Mir T, Iftikhar M, Seidel N, *et al.* Clinical characteristics and outcome of hyphema in patients with sickle cell trait: 10-year experience at the Wilmer Eye Institute. *Clin Ophthalmol.* 2020;14:4165-72. DOI: 10.2147/OPTH.S281875.
12. Ali JM, Besser M, Goddard M, *et al.* Catastrophic sickling crisis in patient undergoing cardiac transplantation with sickle cell trait. *Am J Transplant.* 2019;19(8):2378-82. DOI: 10.1111/ajt.15379.
13. Vigilante JA, DiGeorge NW. Sickle cell trait and diving: review and recommendations. *Undersea Hyperb Med.* 2014; 41(3):223-8.
14. Mayo-Gamble TL, Schlundt D, Cunningham-Erves J, *et al.* Sickle cell carriers' unmet information needs: Beyond knowing trait status. *J Genet Couns.* 2019;28(4):812-21. DOI: 10.1002/jgc4.1124.
15. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre. Cartera común de servicios de reproducción humana asistida. Consultado el 11/04/2021. Disponible en: <https://www.msccbs.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/CarteraDeServicios/docs/RHA.pdf>

5.5. DOLOR CRÓNICO EN LA ECF

Autora: María Pilar Ricard Andrés¹

1. Servicio de Hematología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de células falciformes (ECF) se caracteriza por hemólisis crónica y vasooclusión. Su presentación como episodios de dolor agudo constituyen las crisis vasooclusivas (CVO), con intenso dolor e inflamación, y daño orgánico tanto agudo como acumulativo. Los episodios dolorosos y el dolor crónico afectan la calidad de vida de los pacientes y causan significativa morbilidad¹⁻⁴.

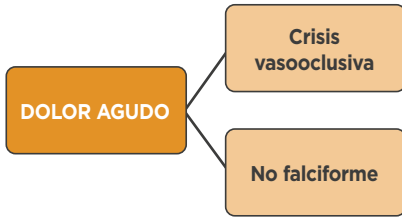
El dolor es el síntoma por excelencia de la ECF, causante de morbilidad, mortalidad y mala calidad de vida⁴. Es manifestación clínica multidimensional que requiere un tratamiento personalizado. Tanto el dolor agudo como crónico, es la expresión clínica más frecuente de la ECF⁵, sin base firme de evidencia para su manejo clínico. **La ECF es un síndrome doloroso grave, que se manifiesta a lo largo de la vida del paciente como dolor agudo intermitente, dolor crónico diario y/o agudizaciones de dolor crónico. Su tratamiento es un gran reto clínico, en parte por insuficiente conocimiento y comprensión de la compleja fisiopatología en cada tipo de dolor¹.** La mayoría de las publicaciones se centran en prevenir y tratar el dolor agudo episódico, con muy pocos datos del dolor crónico y sin reconocer las complejas diferencias biológicas entre ambos¹. Hasta recientemente, el dolor falciforme se consideraba por naturaleza agudo y se clasificaba como CVO o bien dolor no crisis según la gravedad y el uso de recursos médicos (**Figura 5.5.1**). Las **guías de la American Society of Hematology (ASH) de manejo del dolor agudo y crónico¹ publicadas en 2020** tratan aspectos específicos de su terapéutica aportando recomendaciones basadas en la evidencia que facilitan el manejo del síndrome doloroso de los pacientes con ECF mejorando su funcionalidad y mitigando la morbilidad propia del dolor.

El dolor agudo es característica singular de la ECF, episódico, impredecible y recurrente, directamente asociado con polimerización de la hemoglobina HbS (HbS)⁶, por **vasooclusión⁴** en vénulas poscapilares junto a lesión isquemia-reperfusión, disfunción endotelial, inflamación, hemólisis y estrés oxidativo^{4,7}. Se describe peor que el dolor de un parto, suele precisar hospitalización y no es fácil de tratar⁴. Es más frecuente con hematocrito alto⁸ y hemoglobina fetal (HbF) baja.

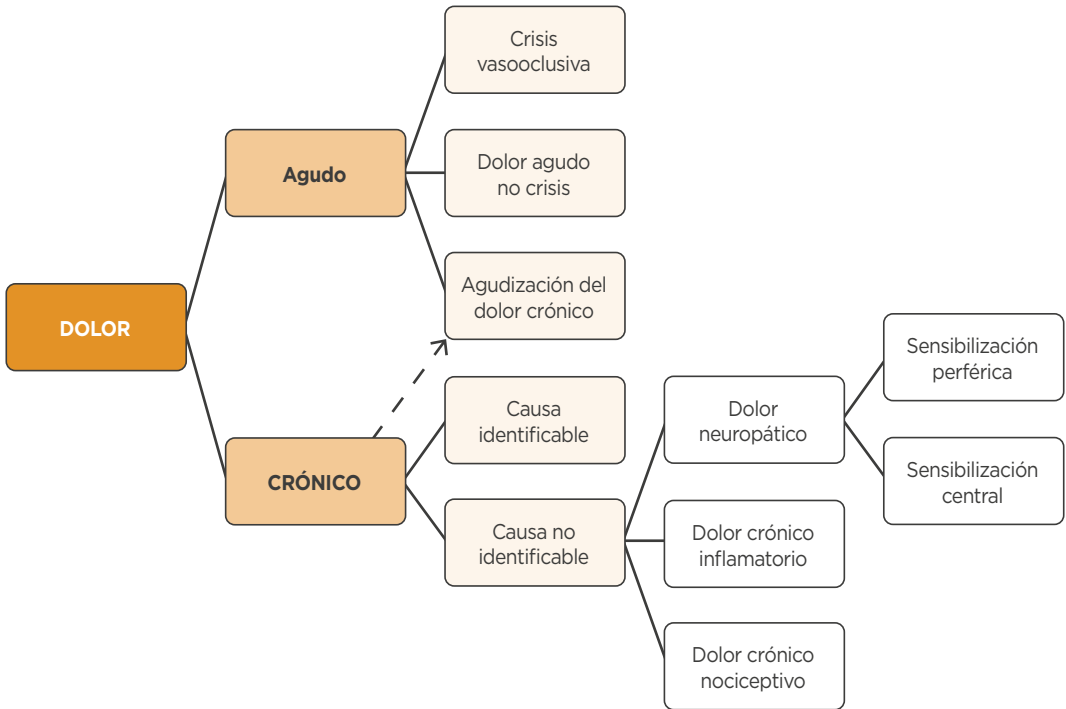
Aparte de las crisis de dolor agudo intermitente nociceptivo, en los adultos se dan estados de **dolor crónico** (neuropático o mixto). La patobiología de la ECF evoca dolor por activación de los sistemas nerviosos central (SNC) y periférico (SNP) (**Figura 5.5.1**), donde cada estado de dolor genera su propia firma neuroquímica⁷. Se precisa una analgesia personalizada, más eficaz e inclusiva, farmacológica y/o integrativa¹.

Figura 5.5.1. Modelos de dolor falciforme

A) Modelo previo



B) Modelo actual



(A) El modelo previo asumía que el dolor siempre era episódico y agudo por naturaleza. **(B)** El modelo actual incluye el dolor crónico que hoy día se sabe que sufre el paciente falciforme, con potencial contribución de múltiples etiologías en diverso grado. Pueden darse agudizaciones episódicas del dolor por crisis vasooclusivas clásicas o por exacerbaciones del dolor crónico. Cada una de las categorías mostradas del dolor probablemente puedan indirectamente contribuir al desarrollo de cualquier otra categoría, introduciendo incluso más complicaciones.

Figura modificada de: Glaros A, Brandow AM. Neuropathic pain in sickle cell disease: measurement and management. ASH Education Program. 2020;2020(1):553-561. DOI: 10.1182/hematology.2020000142 y Glaros A, Brandow AM. Neuropathic pain in sickle cell disease: measurement and management. ASH Education Program. 2020; 2020(1):553-61. DOI: 10.1182/hematology. 2020000142.

El dolor **crónico como síndrome falciforme diferenciado** es un concepto relativamente reciente^{1,8}, ya que históricamente se ha centrado la atención en las CVO^{1,6}. El dolor crónico es típico de adultos, generalmente con agudizaciones^{6,8}. Según el paciente alarga su supervivencia con las mejoras del cuidado sanitario (profilaxis de infecciones, transfusión, hidroxiurea), con la edad acumula daño tisular en forma de complicaciones asociadas, que dan lugar a dolor⁸. **El dolor en la ECF es multidimensional**^{1,2} (**Figura 5.5.1**), su modelo actualizado ha ganado complejidad en la última década, contemplando hoy día factores hematológicos, inmunológicos, neurológicos y psicológicos⁹, y con creciente atención a su faceta neuropática.

Los datos del **Cooperative Study of Sickle Cell Disease (CSSCD)** mostraron que el dolor crónico afecta la salud y calidad de vida más que cualquier otra complicación de la ECF. Los niños, solo reconocen dolor un 8,4 % de los días. Se agrava en la adolescencia, con más necesidad de analgesia opiode (57 % de los días vs. el 10-11 % de los días en los niños). En el adulto sigue creciendo la prevalencia del dolor. En el estudio **Pain in Sickle Cell Epidemiology Study (estudio PiSCES)**, 55 % de los adultos con ECF tienen dolor más del 50 % de los días de su vida (al menos 3 días/semana), con mucho dolor diario (29 % de los pacientes tienen dolor >95 % de los días)^{7,10}, que mitigan como pueden en domicilio (40 % con opioides diarios) manteniendo en lo posible sus actividades de la vida diaria, usan opioides el 78 % de los días de dolor y solo recurren a los servicios sanitarios el 3,5 % de los días de dolor^{1,3,5,8,10}. No siempre identifican los días de dolor más intenso como crisis (solo una minoría de sus agudizaciones), mostrando para muchos adolescentes y adultos un patrón de dolor agudo episódico y recurrente sobre un sustrato de dolor crónico persistente y continuado⁸.

Desde la perspectiva del paciente, **el dolor falciforme se describe peor que el dolor posoperatorio y tan intenso como el dolor oncológico**⁸. El dolor recurrente es la razón principal de las hospitalizaciones en la ECF, con importantes costes sanitarios. Los episodios frecuentes o prolongados de dolor predicen morbilidad y mortalidad. Los jóvenes afectados tienen más discapacidad funcional, depresión y hospitalizaciones por dolor episódico o no⁸. Los adultos con dolor frecuente tienen más síntomas somáticos, ansiedad y depresión⁸.

FISIOPATOLOGÍA

Una mayoría de pacientes ECF desarrollan **dolor crónico** con la edad, cuyos mecanismos no están bien aclarados. Existen **factores desde genéticos hasta conductuales** que regulan la respuesta individual. Incluyen **interacciones entre el sistema nervioso, endocrino e inmune**, con cambios centrales, nociceptivos, inflamatorios y neuropáticos⁶. En su etiología participan la vasooclusión recurrente, dolor órgano específico (como necrosis avascular), lesión neural, inflamación crónica e hiperalgesia inducida por opioides^{5,7}. Pueden sufrir dolor originado de lesión en estructuras óseas y/o musculoesqueléticas, tejidos blandos y/o órganos internos⁸. Múltiples *inputs* como el dolor vasooclusivo y el dolor crónico nociceptivo, junto con la hiperalgesia inducida por opioides pueden causar sensibilización central, que evolucione a dolor crónico^{3,8,11}.

La obstrucción microvascular con isquemia-reperusión intermitente y continuada, inflamación y liberación de neuropéptidos por las células inflamatorias activadas, con inflamación, estrés oxidativo y disfunción endotelial propios de la ECF, son todos ellos factores que pueden perpetuar un microambiente nocivo repleto de mecanismos

allogénicos^{7,11}, intensificado con las CVO recurrentes que desde la infancia estimulan nociceptores en los terminales de los nervios periféricos, causando un **estado hiperexcitable** en SNC y SNP que cronifica el dolor^{3,9,11}. La vasooclusión repetida y el estímulo del tejido dañado darían lugar a este microambiente nocivo en periferia, médula espinal y/o cerebro que desencadena la compleja fisiopatología del dolor¹¹, que puede ocurrir por vía nociceptiva, inflamatoria, neuropática y/o central⁴, y puede ser espontáneo o evocado⁷, incluyendo componentes isquémicos, inflamatorios y neuropáticos². El dolor crónico vendría por menor capacidad de respuesta (reparación/regeneración) de la lesión neural persistente y continuada¹¹. La fisiología neurovascular muestra más reactividad del sistema nervioso autónomo (SNA)¹¹.

El **dolor crónico falciforme sería una entidad patofisiológica diferenciada** porque el origen inicial de la lesión puede ser irrelevante hasta que las vías sensoras tornan al **estado hiperexcitable**⁷, que comprende sensibilización neuroquímica de nociceptores periféricos, sensibilización neuronal de SNC y SNP⁹, alteraciones en la función y actividad cerebral con modulación de los circuitos neurales, y maladaptación de la señalización espinal con deterioro del control neuronal inhibitorio descendente. Se traduce en una sensibilidad desproporcionada a estímulos dolorosos (**hiperalgesia**) y/o inocuos (**alodinia**)^{4,7}. El dolor neuropático es respuesta maladaptativa del sistema somatosensorial (percepción de tacto, temperatura, dolor, presión, posición, movimiento y vibración) a lesión o enfermedad, con hiperalgesia y alodinia⁹.

De interés para entender el dolor falciforme crónico y agudo son el rol del sistema inmune y la inflamación. Los dos mecanismos clave implicados en la activación del sistema somatosensorial, SNC y SNP y causantes de dolor serían **activación mastocitaria e inflamación neurogénica**⁴. Las citoquinas liberadas por mastocitos y células de la glía hiperactivas causan neuroinflamación, con aumento de permeabilidad, extravasación⁷, disfunción endotelial y liberación de mediadores inflamatorios, intensificándose la actividad anormal de las vías descendentes inhibitorias y la hiperactividad de las vías de procesado del dolor, con activación de interneuronas y más frecuente dolor^{4,7}. Los neutrófilos activados y sus trampas extracelulares liberan elastasa⁷, que es enzima proteolítica y contribuye a la sensibilización periférica y al dolor neuropático.

La **sensibilización central** es un fenómeno complejo, en la que participan aminoácidos activadores y cambios neurales inducidos por mediadores inflamatorios y nociceptivos. En el dolor crónico, los nociceptores constitutivamente hiperexcitables de neuronas aferentes periféricas y/o las segundas neuronas espinales evocan potenciales de forma continuada y sostenida con y sin estímulos nocivos (**hiperalgesia y alodinia**). En modelos animales, la sensibilización neuronal exhibe actividad espontánea exagerada, campos receptivos maximizados, menores umbrales y respuestas amplificadas y prolongadas al estímulo mecánico^{2,4,7}, con aumento de fosforilación de la MAP-Kinasa en la médula espinal, consistente con las vías de dolor crónico⁴.

La **sensibilización de los nociceptores cutáneos periféricos** con actividad espontánea (hiperrespuesta a estímulos mecánicos y térmicos)^{2,4} y aumento significativo en las astas posteriores de la médula espinal de estrés oxidativo, interacciones neuroinmunes (activación glial, liberación de neuropéptidos vasoactivos y proinflamatorios como sustancia P, proteína fibrilar ácida glial) e inflamación⁴, disparan la activación de los nociceptores⁷. Las señales en las astas posteriores también están moduladas por neurotransmisores como dopamina, opioides endógenos, ácido gamma-aminobutírico (GABA), glicina y otros, liberados por las fibras nerviosas del SNC.

Los mecanismos eferentes originados en el cerebro pueden influenciarse por la percepción y modulación afectiva, de efecto bien facilitatorio o bien inhibitorio en la transmisión del dolor⁴. En los pacientes ECF, los circuitos neuronales que aumentan el dolor están hiperactivos y sensibilizados, y desensibilizados los circuitos supresores⁴. La lesión isquemia-reperfusión local, activación mastocitaria e inflamación podrían influir directamente en los circuitos neurales y/o resultar de aferencias somatosensoriales de la periferia⁴.

Aunque la extensión de la sensibilización muscular profunda, articulaciones o aferentes óseos se desconoce, los hallazgos sugieren que las neuronas de los ganglios dorsales y los aferentes que inervan los tejidos profundos están sensibilizados^{2,11}. La sensibilización crónica de las neuronas aferentes primarias puede sumar *inputs* a las vías espinales del dolor².

Ciertos polimorfismos genéticos influyen en el dolor, su diversidad (diferencias en frecuencia, persistencia, respuesta terapéutica), y en la heterogeneidad de la activación del SNC y SNP, de mecanismos nociceptivos evocados por multitud de eventos patogénicos e daños nocivos de variabilidad regional y en intensidad¹¹.

El conjunto de hipoxemia nocturna, estrés oxidativo, citoquinas proinflamatorias y disfunción endotelial potenciarían los efectos lesivos, con más agudizaciones dolorosas y daño orgánico a largo plazo¹².

CLÍNICA

Diferenciar el dolor agudo y crónico parecería problemático en el adulto con ECF, cuyo dolor puede agudizarse desde su basal, con perfil crónico y curso de exacerbación/remisión, y periodos de mucho y poco dolor, a menudo sin correlato anatómico que lo explique⁵. En un contexto de vasooclusión continuada, y aunque parezca difícil diferenciarlo de sus habituales CVO¹², los adultos suelen poder distinguir el dolor falciforme del que no lo es y discernir el dolor episódico tipo crisis del dolor no crisis (crónico, continuado)⁶. Pueden diferenciar también el dolor falciforme del causado por otras patologías.

El dolor crónico aumenta con la supervivencia del paciente con ECF⁸. Los niveles de vasooclusión subclínicos en niños, causan dolor al adulto⁵. El joven tiene dolor episódico, pero el adulto suele sufrir dolor más constante y continuado, siendo típicamente más sensible al dolor⁵, con umbrales mecánico y térmico (calor y frío) más bajos². Otros factores que mantienen y/o exageran el dolor crónico falciforme, serían deterioro cognitivo y del control ejecutivo, estrés psicosocial, trastorno del sueño, y factores patobiológicos como la inflamación⁷. Es peor el dolor en los pacientes muy sensibilizados, con frecuentes CVO, catastrofistas, uso de opiáceos, de ánimo negativo y mala calidad de sueño⁹. Los adultos han de adaptarse a vivir con el dolor crónico y aceptar que forma parte de su vida diaria. Los profesionales sanitarios deben ofrecer educación y estrategias de afrontamiento.

La reciente **clasificación basada en la evidencia ACTION - American Pain Society Pain Taxonomy o AAPT** de 2017⁸ (**Tabla 5.5.1**) ofrece criterios que mejoran el diagnóstico del dolor crónico falciforme^{4,6,8}, no adecuada en el paciente que acude a Urgencias con CVO, sino en su seguimiento ambulatorio posterior⁸. Las **Guías de la ASH de manejo del dolor agudo y crónico 2020**¹, definen como dolor agudo aquel que supone asistencia sanitaria imprevista (aunque a menudo se trate en domicilio), y como **dolor crónico al sufrido una mayoría de días (>50 %) que persiste 6 meses**^{6,8}, en una o más localizaciones

distintas¹; si ocurre sin complicaciones falciformes asociadas es más probable sea por sensibilización SNC y/o SNP y que no tenga causa identificable. Si el dolor crónico sucede con complicaciones de la ECF, es dolor asociado a daño orgánico y tiene causa identificable (necrosis avascular, úlceras)¹.

Tabla 5.5.1. Criterios diagnósticos del dolor crónico falciforme. American Pain Society Pain Taxonomy (AAPT)

Criterios diagnósticos
<ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnóstico confirmado de ECF 2. Dolor continuado la mayoría de los días de al menos 6 meses de duración, en una sola localización o en múltiples localizaciones 3. Al menos 1 signo de los siguientes <ul style="list-style-type: none"> - La palpación de la región dolorosa provoca dolor o sensibilidad dolorosa focal - El movimiento de la zona dolorosa provoca dolor focal - Disminución de la movilidad o debilidad en la región dolorosa - Ulceración en la región dolorosa - Alteraciones hepatoesplénicas confirmadas por técnicas de imagen (infarto esplénico, pancreatitis crónica) consistentes con la región dolorosa - Alteraciones óseas en técnicas de imagen consistentes con infartos óseos o necrosis avascular en la región dolorosa 4. No evidencia de otros diagnósticos que justifiquen mejor los síntomas y signos
Modificadores diagnósticos del dolor crónico falciforme indicativos de subtipos
<ol style="list-style-type: none"> 1. Dolor crónico sin complicaciones falciformes asociadas. Se aplica si no existe evidencia de las mismas por signos clínicos (como úlceras cutáneas) y/o resultados de pruebas complementarias (como anomalías en técnicas de imagen). El paciente típico presenta dolor crónico musculoesquelético generalizado 2. Dolor crónico con complicaciones falciformes asociadas. Aplicar si existe evidencia de las mismas (úlceras, necrosis avascular, infarto esplénico, infarto óseo, colapso vertebral) por signos clínicos y/o resultados de pruebas complementarias 4. Dolor crónico falciforme de tipo mixto. Aplicar si existe evidencia de complicaciones falciformes (como necrosis avascular) por signos clínicos y/o resultados de pruebas complementarias, y además, coexiste dolor en localizaciones no relacionadas (brazos, espalda, tórax, o dolor abdominal)

Modificado de: Dampier C, Palermo TM, Darbari DS, *et al.* AAPT diagnostic criteria for chronic sickle cell disease pain. *J Pain* 2017;18(5):490-8. DOI: 10.1016/j.jpain.2016.12.016 y Dampier C, Palermo TM, Darbari DS, *et al.* AAPT diagnostic criteria for chronic sickle cell disease pain. *J Pain*. 2017;18(5):490-8. DOI: 10.1016/j.jpain.2016.12.016..

Los pacientes suelen sentir dolor en múltiples áreas, con un promedio de 3 o más localizaciones dolorosas, sobre todo extremidades, espalda y abdomen^{6,8}. Califican el dolor como constante, continuo, establecido⁸. La mitad de los pacientes expresan patrones intermitentes, periódicos, rítmicos⁸. Usan descriptores tanto nociceptivos (pulsátil, desgarrador, perforante, aplastante, opresivo, cólico o espasmódico) como neuropáticos (frío, ardiente o urente, penetrante, tirante, calambres o descargas eléctricas, disparos, hormigueo, punzadas y pinchazos, irradiación, alodinia, insensibilidad o adormecimiento, entumecimiento, dolor con los cambios de temperatura)^{2,9}. La diversidad de descriptores sugiere etiología multifactorial².

El 90 % de los pacientes expresa descriptores neuropáticos. Reconocer el dolor neuropático en la ECF es reciente y cada vez es más considerado, tanto en el dolor agudo como crónico⁹. Se da en mayores edades por los efectos acumulativos de la patobiología

crónica falciforme⁹, con hipersensibilidad global a estímulos algogénicos y a mecánicos típicamente no dolorosos (tacto, calor, frío).

A destacar que tras un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) satisfactorio, la mayoría de los pacientes retiran los opioides, pero en torno a 40 % de los afectados de dolor crónico antes del alo-TPH siguen con dolor y necesidad de opioides al menos 6 meses tras el alo-TPH^{2,11}, ya sin fisiopatología vasooclusiva. Los datos indican alteraciones preexistentes y/o constitutivas neuroquímicas o neuropáticas en los circuitos neuronales del dolor crónico, que no se resuelven tras el TPH¹¹. Para que el alo-TPH logre suprimir el dolor debe hacerse a muy temprana edad¹¹.

Al igual que en otros estados dolorosos, el dolor crónico falciforme se asocia a comorbilidades psiquiátricas, como depresión mayor y ansiedad⁸. Es frecuente restringir las actividades de la vida diaria por el dolor crónico. Son frecuentes la fatiga, síntomas somáticos incluidos conductuales y alteraciones del sueño (trastorno respiratorio del sueño, sueño fragmentado, movimientos periódicos de las extremidades)^{8,12}.

DIAGNÓSTICO

El **síndrome de dolor crónico falciforme** no se suele acompañar de cambios significativos en signos vitales, ni en pruebas de laboratorio o de imagen^{5,6,9} (**Figura 5.5.1**). El reto es diferenciar las causas de dolor no falciforme vs. el dolor asociado a la fisiopatología falciforme para ofrecer al paciente su tratamiento adecuado¹². Nunca asumir en el paciente falciforme que todo dolor que pueda sufrir es por su ECF¹² y abrir la mente a un amplio diagnóstico diferencial, sabiendo que la base patológica del dolor crónico puede evolucionar a lo largo del tiempo (**Figura 5.5.1**).

Las fuentes tisulares de dolor pueden ser desde cutáneas a tejidos profundos (infartos óseos, necrosis avascular de cabeza femoral o humeral, úlceras en las piernas) pero en la mayoría de los pacientes con ECF con dolor crónico no hay una localización anatómica obvia². **Son signos de sensibilización central el dolor profundo musculoesquelético⁶ y la hiperalgesia mecánica y térmica (tanto al frío como al calor)², la falta de respuesta a analgesia opioide y susceptibilidad a otros síndromes dolorosos** (cefaleas)^{8,11}. La hipersensibilidad dolorosa más específica de la ECF es al frío (hiperalgesia fría)⁶.

Existe una transición gradual del fenotipo doloroso de nociceptivo a dolor neuropático y/o mixto. Reconocer y describir síntomas neuropáticos requiere actitud proactiva por parte del médico⁹. Actualmente menos del 5 % de los pacientes reciben fármacos para dolor neuropático a pesar de su prevalencia. Considerarlo ante empeoramiento de la frecuencia del dolor o necesidad de escalar dosis para una analgesia efectiva.

Se deben investigar causas de dolor, como discopatía degenerativa, osteoartritis, cefaleas u otras causas de tratamiento específico como la necrosis avascular, que es la más frecuente causa de dolor crónico en la ECF, siendo la cadera su localización principal. Es más prevalente en pacientes ECF frecuentadores de servicios médicos. El dolor lumbar puede precisar terapias físicas e infiltraciones epidurales (esteroides, anestésicos).

El dolor crónico falciforme requiere diagnóstico diferencial con otras entidades algogénicas, como las cefaleas y las enfermedades autoinmunes. Es frecuente que se retrase o desaperciba el diagnóstico de enfermedades autoinmunes. En pacientes ECF se describen comorbilidades autoinmunes como artritis reumatoide (AR), hepatitis autoinmune, enfermedad de Crohn, *miastenia gravis* y artritis idiopática juvenil¹². El médico

debe valorar antecedentes familiares de enfermedad autoinmune y explorar síntomas que podrían sugerirla (alopecia, fatiga, *rash* cutáneo, dolor multiarticular o que afecte tanto grandes como pequeñas articulaciones). Al evaluar datos complementarios, no olvidar que la ECF es un estado inflamatorio crónico¹². Además, el estado proinflamatorio y los cambios isquémicos de las CVO pueden intensificar las erosiones óseas y el daño articular propio de la AR.

Se ha asociado también a dolor crónico en la ECF la deficiencia de vitamina D, con sintomatología de dolor dorsolumbar y osteomuscular, baja densidad ósea, fatiga y estado de ánimo deprimido, que se confunden con la diversidad de síntomas que suelen sufrir los pacientes **ECF con terapias modificadoras de la patobiología de la ECF**⁷.

Tanto agudo como crónico, el dolor se ha tratado clásicamente con opioides⁵, pero los datos más recientes sugieren que la **terapia opioide crónica (TOC)** es una estrategia subóptima en el dolor crónico, que precisa de alternativas terapéuticas¹² y de prevenir su mal uso. A pesar de la alta prevalencia del dolor agudo y crónico no está establecido cómo tratar mejor el dolor crónico falciforme¹². Con casi completa ausencia de evidencias robustas, la selección de medicación debe ser personalizada según perfiles técnicos y efectos colaterales, así como comorbilidades del paciente falciforme⁹. **El manejo terapéutico óptimo del dolor es interdisciplinar**¹.

Las **guías ASH 2020 para el tratamiento del dolor falciforme (Tabla 5.5.2)** tratan sistemáticamente las complicaciones dolorosas de más relieve en la ECF y la evidencia disponible para recomendar una estrategia terapéutica no opioide, aunque no existan evidencias directas en la ECF y se recurra a evidencias indirectas de patologías dolorosas no oncológicas como la fibromialgia (considerada la entidad más comparable al dolor crónico falciforme sin causa identificable)¹. **La base del tratamiento del dolor agudo actualmente son los opioides**, muy usados también en el manejo doméstico del dolor agudo y crónico, siendo la TOC ampliamente aplicada¹⁵. A pesar de la práctica difundida de la transfusión crónica para tratar el dolor agudo recurrente y el dolor crónico⁵, no existen recomendaciones basadas en la evidencia clínica para indicarla¹. Existen estrategias basadas en la evidencia para prevenir y tratar las crisis de dolor agudo, pero el tratamiento del dolor no crisis y/o crónico carece de base de evidencia firme. Con frecuencia no existe otra patología asociada al dolor crónico que la propia ECF, a la vez que la ECF es factor de riesgo para múltiples complicaciones dolorosas¹.

Respecto de las guías NHLBI de 2014 previas, las guías ASH 2020 actuales aportan nuevas recomendaciones de tratamiento del dolor agudo, con más amplio detalle de los tratamientos no opioides (y de las terapias integrativas y no farmacológicas), y de la TOC personalizada ponderando riesgos y beneficios. Al ser reciente la consideración del dolor crónico falciforme como entidad concreta en la ECF¹, la evidencia es exigua, pero se ha evaluado profundamente la evidencia disponible de su manejo (**Tabla 5.5.2**). Como limitaciones se reconoce la baja o muy baja evidencia disponible y la muy limitada evidencia directa en pacientes ECF, lo que ha requerido recurrir a la evidencia indirecta¹.

El dolor es una experiencia subjetiva consciente procedente de actividad nociceptiva somatosensorial, susceptible de moduladores cognitivos y emocionales supratentoriales y actividad neuroquímica vía límbica⁴. La sensibilización central subyacente al dolor crónico puede ser resistente a la analgesia⁴. El dolor puede influir en la fisiología vascular de la ECF. Los impulsos térmicos evocan constricción microvascular en los pacientes ECF⁷. Se reduce el flujo microvascular de forma anticipatoria al dolor en cuanto el paciente ha

aprendido el dolor que va a sufrir, de forma que el estrés emocional con implicación del SNA contribuiría a la vasooclusión⁷. Por ello, la modulación del SNA y de la percepción supratentorial del dolor con estrategias integrativas no farmacológicas (mindfulness, hipnosis, cambios en el estilo de vida) pueden ser beneficiosas sobre el dolor moderado y reducir el uso de opioides¹.

Tabla 5.5.2. Guías ASH 2020 de tratamiento del dolor crónico en la ECF.

Recomendaciones 6a – 10 (Recomendaciones 1-5 se refieren al dolor agudo).

Dolor crónico en la ECF CON otra causa identificable. Terapias farmacológicas no opioides	
Recomendación 6a (recomendación condicional)	<ul style="list-style-type: none"> En adultos con dolor crónico por necrosis avascular se sugiere el uso de duloxetina (y otros SNRI) como opción de tratamiento en el contexto de un plan formal de manejo de la ECF y del síndrome de dolor crónico NO recomendación a favor ni en contra en niños
Recomendación 6b (recomendación condicional)	<ul style="list-style-type: none"> En adultos con dolor crónico por necrosis avascular se sugiere el uso de AINEs como opción de tratamiento en el contexto de un plan formal de manejo de la ECF y del síndrome de dolor crónico NO recomendación a favor ni en contra en niños
Buenas prácticas	<ul style="list-style-type: none"> Educar y monitorizar la toxicidad de los AINEs por la posibilidad de alto riesgo renal, vascular y/o sangrado Evaluar rutinariamente la posibilidad de depresión, ansiedad y/o comorbilidades psicológicas
Dolor crónico en la ECF SIN otra causa identificable. Terapias farmacológicas no opioides	
Recomendación 7a (recomendación condicional)	<ul style="list-style-type: none"> En adultos se sugieren SNRIs (duloxetina, milnacipran) como opción de tratamiento del dolor Los antidepresivos pueden aumentar el riesgo de ideación y/o conducta suicida en niños y adolescentes con depresión mayor y otras patologías psiquiátricas NO recomendación a favor ni en contra en niños
Recomendación 7b (recomendación condicional)	<ul style="list-style-type: none"> En adultos se sugieren TCA (como amitriptilina) como opción de tratamiento del dolor NO recomendación en niños. Riesgo de ideación y/o conducta suicida en niños y adolescentes con depresión mayor y otras psiquiátricas Efectos adversos (prolongación QT, ortostatismo, deterioro cognitivo, xerostomía, otros anticolinérgicos)
Recomendación 7c (recomendación condicional)	<ul style="list-style-type: none"> En adultos se sugiere el uso de gabapentínoides (como pregabalina) como opción de tratamiento del dolor NO recomendación en niños
Buenas Prácticas	<ul style="list-style-type: none"> Evaluar rutinariamente la posibilidad de depresión, ansiedad y/o comorbilidades psicológicas

Dolor crónico falciforme. Terapias no farmacológicas	
Recomendación 8a (recomendación condicional)	En adultos y niños se sugieren las estrategias cognitivas y conductuales de manejo del dolor en el contexto de un plan formal de manejo de la ECF y del síndrome de dolor crónico
Recomendación 8b (recomendación condicional)	En adultos se sugieren las terapias integrativas (masajes y acupuntura) en el contexto de un plan formal de manejo de la ECF y del síndrome de dolor crónico
NO recomendación	En adultos y niños no se ofrece recomendación a favor ni en contra de actividades físicas y/o programas combinados de meditación/movimiento (ejercicio aeróbico, yoga y pilates) para la mejora del dolor y discapacidad.
Buenas Prácticas	Evaluar rutinariamente la posibilidad de depresión, ansiedad y/o comorbilidades psicológicas
Dolor crónico en la ECF. Terapia opioide crónica	
Buenas Prácticas	Proporcionar educación sanitaria al paciente sobre el desarrollo del dolor crónico y sobre los tratamientos analgésicos no opioides que se describen en las Recomendaciones 6, 7 y 8
Recomendación 9a (recomendación condicional)	<ul style="list-style-type: none"> • En adultos y niños con dolor crónico emergente y/o recientemente diagnosticado, la sugerencia es EN CONTRA de iniciar TOC a excepción de que el dolor sea refractario a otras diversas modalidades de tratamiento • Es prioritario optimizar el manejo de la ECF • Si se decide iniciar TOC: <ul style="list-style-type: none"> - Estratificar riesgo, valorar riesgos conductuales, efectos adversos (dosis dependientes, mala evolución posoperatoria, aumento del riesgo de accidentes, IAM, fracturas y mortalidad) - Prescribir la mínima dosis efectiva - Si dosis >120 MME: riesgo de alteraciones hormonales y disfunción sexual. - Si dosis >100 MME: riesgo x9 de sobredosis • Antes de iniciar TOC establecer criterios de fallo terapéutico y un plan alternativo. Consensuar con el paciente • El paciente en TOC debe evitar las benzodiacepinas, medicaciones sedantes y el alcohol
Recomendación 9b (recomendación condicional)	<ul style="list-style-type: none"> • En adultos y niños en TOC con buen resultado y beneficio clínico, se recomienda consensuar con el paciente la decisión de mantenerlo en base a los riesgos de la TOC • Es prioritario optimizar el manejo de la ECF • Prescribir la mínima dosis efectiva. El riesgo de efectos adversos aumenta al escalar la dosis total, de forma que los pacientes con altas dosis precisan monitorización estrecha de complicaciones y efectos adversos • Evitar las benzodiacepinas, medicaciones sedantes y el alcohol • Monitorizar el status funcional y el posible desarrollo de consumo opioide aberrante, así como la posibilidad de complicaciones médicas, sociales, conductuales y/o psicológicas que aconsejen reducir dosis y/o retirar

<p>Recomendación 9c (recomendación condicional)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • En adultos y niños en TOC con mala funcionalidad y/o riesgo de consumo aberrante o toxicidad, se sugiere EN CONTRA de continuar TOC • Colaboración de las unidades del dolor para tratamientos adicionales y/o alternativos • La retirada paulatina y/o suspensión de la TOC debe ser muy cuidadosa por ser potencialmente un problema de alto riesgo ya que puede desencadenar eventos vasooclusivos y otras complicaciones médicas • Aplicar otras alternativas previamente comentadas en el plan terapéutico de control del dolor • Mientras el paciente esté en TOC debe evitar las benzodiazepinas, medicaciones sedantes y el alcohol • Los eventos dolorosos agudos pueden todavía tratarse con analgesia opiode, pero como plan de tratamiento del dolor conjunto con los servicios de atención ambulatoria • Ofrecer al paciente medicaciones no opioides y terapias integrativas previamente comentadas.
<p>Buenas prácticas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Estrategias de aminorar el daño en los pacientes en TOC, prescribiendo la mínima dosis efectiva de opiode, considerando asociar naloxona y evitar las benzodiazepinas. • Colaboración de las unidades del dolor • Educación del paciente en los riesgos de la TOC • Evaluar rutinariamente la posibilidad de depresión, ansiedad y/o comorbilidades psicológicas
<p>Dolor agudo recurrente y/o dolor crónico. Tratamiento transfusional crónico</p>	
<p>Recomendación 10 (recomendación condicional)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • En adultos y niños con dolor agudo recurrente, se sugiere EN CONTRA de la transfusión crónica mensual como estrategia de primera línea para prevenir o reducir los episodios de dolor agudo recurrente • Excepcionalmente, si fallan todas las demás medidas de control del dolor (hidroxiurea, otros tratamientos modificadores de la enfermedad) y por decisión consensuada con el paciente, puede ser razonable una prueba terapéutica de transfusión mensual • La disponibilidad de accesos IV y la adherencia al quelado y eritrocitaféresis son también factores a favor de la transfusión mensual en las circunstancias excepcionales indicadas • El cese de la transfusión crónica puede asociarse a otras complicaciones falciformes, por lo que se debe aumentar la monitorización clínica e iniciar otros tratamientos modificadores de la ECF
<p>NO recomendación</p>	<p>En adultos y niños con dolor crónico falciforme no se ofrece recomendación a favor ni en contra de la transfusión crónica mensual como opción terapéutica para el tratamiento del dolor</p>

AINEs: antiinflamatorios no esteroideos; **ECF:** enfermedad de células falciformes; **IAM:** infarto agudo de miocardio; **IRSN:** inhibidores de la recaptación serotonina y norepinefrina; **IV:** intravenosa; **MME:** equivalente en miligramos de morfina; **TCA:** antidepresivos tricíclicos; **TOC:** terapia opiode crónica.

Terapia opioide crónica

Los opioides suelen ser fármacos pivotaes en el tratamiento del dolor, apropiados en el dolor agudo con fuerte evidencia^{1,5,12}. Se ha afirmado que la reticencia a usarlos supone que se infratrate el dolor falciforme⁴. Pero no sería buena estrategia en el dolor crónico. A pesar de su falta de evidencia clínica en el dolor crónico no oncológico¹² y concretamente en el falciforme¹ (**Tabla 5.5.2**), donde la TOC nunca ha demostrado ser efectiva⁶, suele prescribirse (75 % de los pacientes ECF⁶, con dosis promedio de 6,1 mg/día en equivalente en mg de morfina - MME)⁶. Actúan como analgésico por su actividad en el SNC. Suelen ser oxiconona y codeína los más utilizados^{6,7}. Pero los opioides no tratan los mecanismos subyacentes que evocan el dolor⁴. Además, los pacientes ECF en TOC tienen mayores scores de dolor que aquellos sin TOC¹², así como más sensibilización central, depresión, agudizaciones del dolor y hospitalizaciones⁶. En cambio, los pacientes con ECF tratados con hidroxiurea suelen ser menos sensibles al dolor, con umbrales más similares a los sujetos sanos.

Es difícil decidir iniciar TOC teniendo en cuenta sus efectos adversos, problemas a largo plazo y su futilidad si no alivian el dolor. Si se decide aplicarla (**Tabla 5.5.2**), la estrategia de manejo preferida en la ECF propone⁵ consensuar con el paciente objetivos terapéuticos muy claramente definidos, monitorizar con frecuencia su estado funcional, limitar la escalada de dosis a un máximo de 90 MME/día (recomendación CDC, 2016)^{6,12}, y limitar la administración intravenosa de opioides en hospital a un máximo de 1 vez/mes. Evitar grandes aumentos de dosis y preferir opioides de acción rápida a altas dosis de opioides de larga acción. Si el dolor no se controla con más dosis y los objetivos no se logran, no continuar escalando dosis, considerar la posibilidad de dolor refractario a opioides y valorar alternativas diagnósticas de diferente tratamiento, como tolerancia, hiperalgesia por opioides, ECF insuficientemente tratada, comorbilidad psiquiátrica y/o dolor no falciforme¹².

La TOC tiene conocidos efectos colaterales y adversos² (**Tabla 5.5.2**), como sedación, mareo, náuseas y vómitos, mala salud oral, estreñimiento, somnolencia y trastornos del sueño, inducción de sensibilización central e hiperalgesia (cuanto mayor es esta el paciente sufre más dolor y más CVO)⁵, dependencia y tolerancia, disfunción cognitiva y depresión. Su efecto es negativo en propiedades del hematíe como la deformabilidad, deshidratación, reología y estructura de membrana^{4,6,7}. Aumentan la inflamación inducida por degranulación mastocitaria y la repercusión sobre la patología orgánica⁴. A largo plazo afectan la patología y función renal. Pueden magnificar problemas respiratorios del sueño por supresión central. A altas dosis (>90 MME/día) se asocian a riesgos significativos como osteopenia, desequilibrio hormonal, disfunción inmune, depresión respiratoria y muerte⁵ (**Tabla 5.5.2**). La hipoxia causa falciformación, incluso atelectasia y/o neumonía⁶. Existe aumento de la mortalidad asociada a sobredosis y eventos cardiovasculares^{1,12}.

La sensibilización e hiperalgesia centrales junto con el perfil típico del dolor falciforme suelen confundirse con aumento de la tolerancia opioide o fallo terapéutico, escalándose más las dosis para intentar mitigar los síntomas. Pueden también contribuir al dolor crónico falciforme las retiradas cíclicas de la TOC, con agudizaciones del dolor junto con síndrome de privación de opioides (febrícula, distermia y escalofríos, náuseas, vómitos, diarrea, retortijones, ánimo deprimido) con frecuencia desapercibido, que ocurre si se discontinúa o reduce bruscamente, se altera su vía de administración, o se produce algún cambio que altera su potencia relativa¹². Si no se trata pronto con opioides y cuidados de soporte, puede evolucionar con deshidratación, *distress* autonómico e ingreso hospitalario por dolor extremo¹².

Son diversos los preparados de buprenorfina para tratar el dolor agudo y crónico, vía sublingual y de vida media 28-37 h, que en dolor crónico han mostrado menos riesgo de mal uso, de síndrome de retirada y/o deprivación y sobredosis³. Existe la opción de buprenorfina/naloxona para tratar el uso opioide disfuncional, que cada vez se aplica más en el dolor crónico falciforme¹². Se está ensayando rotar toda TOC a buprenorfina.

Las Guías ASH 2020¹ reconocen que la evidencia es insuficiente para determinar la eficacia y/o efectividad de la TOC para mejorar el dolor crónico y la funcionalidad en los pacientes, dada la falta de datos de un verdadero beneficio en la ECF. Sus conocidos riesgos (**Tabla 5.5.2**) son dosis dependientes. Su retirada puede ser un problema de alto riesgo por la posibilidad de desencadenar CVO u otras complicaciones. Se recomienda discutir el problema proactivamente con el paciente antes de iniciar la TOC para tratar el dolor crónico. **Urge tratar el dolor reduciendo o evitando los opiáceos**^{2,3,6,11}.

Terapias crónicas no opioides

No existen en la ECF estudios de tratamientos aplicados al dolor crónico en otras patologías, se ha propuesto un abordaje multimodal según guías establecidas. Son diversas las opciones terapéuticas del dolor crónico, pero lo primero que pacientes y sanitarios deben hacer para mejorar la evolución es comprender la gravedad y la complejidad del dolor, permitiendo así establecer su estrategia de tratamiento. La relevancia terapéutica de discernir entre el dolor centralmente mediado del nociceptivo radica en que el primero responde a inhibidores de la recaptación serotonina noradrenalina (IRSN) y moduladores de mecanismos centrales, mientras que el segundo puede responder mejor a antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y/o opioides⁷.

Las Guías ASH 2020¹ destacan el gran valor otorgado a los **fármacos ahorradores de opioides** en la mejoría del dolor, a usar solos o asociados a opioides para reducir su dosis total. Son diversos los agentes con evidencia suficiente para tratar en primera línea el dolor neuropático, como antidepresivos tricíclicos (TCA), IRSN, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) y gabapentinoides (gabapentina y pregabalina)¹². Se plantea beneficio de **terapias crónicas no opioides (TCNO)** como (**Tabla 5.5.2**)¹:

1. En necrosis aséptica, se recomienda **duloxetina** oral (dosis de 60-120 mg/día) y otros **IRSN**, también mejoran el trastorno del sueño asociado al dolor crónico.
2. **AINEs** en general (celecoxib, dosis de 200 mg/día por vía oral, etoricoxib, naproxeno), de efectos modestos que incluyen mejor control del dolor y funcional de las articulaciones afectadas.
3. **TCA** como amitriptilina, mejora la intensidad del dolor, la funcionalidad, la calidad de vida y el sueño.
4. **Gabapentinodes**³. La **gabapentina** actúa sobre los canales del calcio postsinápticos de las astas posteriores, se cree que obstaculiza desarrollar tolerancia a opioides y en posoperatorios ha mostrado ahorrarlos. Aprobada en el dolor neuropático (neuropatía diabética y síndromes de dolor regional)³.
5. **Trifluoperazina**⁴: antipsicótico activo sobre la neurotransmisión y el dolor neurogénico (vía inhibición mastocitaria), aminora el dolor neurogénico y reduce en un 50 % el dolor crónico.

Ante úlceras crónicas (5-10 % de los pacientes falciformes)⁸, no existe recomendación al no haber evidencia de eficacias farmacológicas¹.

Otros TCNO para tratamiento del dolor crónico falciforme y/o ahorradores de opioides en ensayo serían:

1. **Uso médico del cannabis³**, de potente efecto antinociceptivo directo sobre receptores ampliamente difundidos en el SNC. Los agentes con actividad activadora CB2R pueden ser beneficiosos en el dolor agudo y crónico falciforme⁴. En modelo animal, aminoran el fenotipo de dolor crónico (reducen la degranulación mastocitaria, la inflamación neurogénica, la sustancia P.). Efecto tanto como modificador de la ECF y como analgésico central. Está en ensayo el **cannabinoide vaporizado^{3,4}**.
2. **Canakinumab³**: anticuerpo monoclonal anti IL-1 β (citoquina que se activa desde el hemo libre en plasma por la hemólisis, desencadenando inflamación en trastornos hemolíticos); eficaz en tratar la inflamación crónica mediada por IL-1 β , cuya inhibición en modelos animales mejora el flujo microvascular.
3. **Ketamina³**: derivado de fenilciclidina antagonista de receptores NMDA (N-metil-D-aspartasa) de efectos analgésicos y anestésicos, capaz de modular el normal desarrollo de tolerancia e hiperalgesia a los opioides (se desarrolla por activación del sistema nociceptivo mediada por receptores NMDA). En ensayo como estrategia ahorradora de opioides (dosis de 1 mg/kg en 10 minutos es comparable a una infusión de morfina de 0,1 mg/kg en 10 minutos, incluso de acción más rápida que esta)⁶. También está en investigación la ketamina intranasal a dosis subdisociativas⁶.
4. **Memantidina**: antagonista de receptores NMDA. En ensayos clínicos como potencial TCNO a largo plazo.

Una vez evocado el dolor, es necesario recurrir a la analgesia⁴. Pero sería **mejor prevenir que se evoque el dolor a tratarlo¹¹**. Se investiga activamente en humanos y en modelos animales, y continúan emergiendo nuevas dianas terapéuticas¹ y oportunidades de mejora en su tratamiento, dirigidas a diferentes aspectos fisiopatológicos subyacentes al dolor³, que se resumen en la **Figura 5.5.2** y se tratan en capítulo aparte. Actuar sobre dichos mecanismos con terapias farmacológicas y/o integrativas no farmacológicas dirigidas facilitaría tratar el dolor falciforme de forma más efectiva⁴ y reducir el uso de opioides¹¹.

Figura 5.5.2. Tratamientos del dolor crónico dirigidos a aspectos fisiopatológicos de la ECF

Vasooclusión	Inflamación	Inhibición de mastocitos	Estrategias de ↑ HbF	Estrategias antioxidantes
<p>En vasooclusión, P-selectina media la adhesión de hematíes falciformes y leucocitos al endotelio + plaquetas activadas a los neutrófilos → vasooclusión, inflamación y dolor.</p>	<p>La elastasa liberada de los leucocitos activados es mediadora de inflamación en tejidos periféricos y ganglios dorsales, causando dolor.</p>	<p>Imatinib: ↓ hiperalgesia neurógena y por isquemia-reperusión, ↓ citoquinas, inflamación y neuroinflamación. ↓ dolor agudo y/o crónico, hospitalización, CVO.</p>	<p>El dolor crónico es inversamente proporcional al porcentaje de HbF.</p>	<p>L-glutamina Mecanismos nociceptivos centrales → especies activas de oxígeno, citoquinas inflamatorias, factores neurotróficos y prostaglandinas → excitan neuronas nociceptivas → hiperalgesia + dolor crónico.</p>
<p>Crizanlizumab: anticuerpo monoclonal antiselectina, inhibe la adhesión celular mediada por P-selectina. ↓ crisis de dolor vasooclusivo.</p>	<p>Sivelestat: inhibe la elastasa y alivia la hiperalgesia espontánea y el dolor crónico y/o neuropático.</p>	<p>Trifluoperazina Simvastatina: ↓ un 85 % la frecuencia del dolor (no intensidad) y la analgesia. Mejora biomarcadores de inflamación (como PCR). Sinérgica con HU.</p>	<p>Hidroxiurea: ↑ síntesis HbF + efectos antiinflamatorios mediados por NO. Puede prevenir complicaciones agudas como CVO y STA. No alivia dolor crónico diario.</p>	<p>Glutamato (neurotransmisor excitatorio y mediador del dolor) → hiperexcitabilidad nociceptores. ácidos grasos (Ω)-3</p>

CVO: crisis vasooclusiva; **HU:** hidroxiurea; **NO:** óxido nítrico; **STA:** síndrome torácico agudo .

Plan de tratamiento

A efectos prácticos terapéuticos del dolor crónico (**Figura 5.5.3**), el **primer paso es optimizar el tratamiento modificador de la fisiopatología de la ECF de forma enérgica y personalizada**^{5,6,12}. Los expertos (NHLBI) recomiendan **hidroxiurea** para tratar el dolor asociado a la ECF que interfiera con las actividades de la vida diaria (recomendación de fuerte grado de evidencia)¹, dosis en torno a 30 mg/kg según tolerancia y guías internacionales⁵, valorando respuesta durante al menos 6 meses. La HU reduce la frecuencia de CVO, pero no alivia el dolor diario¹¹. Otras posibilidades serían L-glutamina o nuevos agentes, aunque los datos de su eficacia en el dolor crónico son muy limitados¹².

Si intolerancia o fallo, se ha sugerido en casos graves el uso selectivo de la terapia transfusional crónica mensualmente, similar a la prevención secundaria del accidente cerebrovascular agudo (ACVA), con variantes como transfusión con flebotomía o eritrocitaféresis, dirigida a mantener la HbS <50 %⁵. Este plan de transfusión agresiva lograría reducir el dolor pero no lo erradica⁵. Las guías ASH 2020¹ concluyen que la evidencia de eficacia de la transfusión mensual para **tratar el dolor agudo recurrente** es limitada y de baja calidad metodológica, lo que junto a sus riesgos (sobrecarga de hierro, visitas, quelado, acceso intravenoso, aloimmunización, reacciones transfusionales) y costes, resuelve una **recomendación en contra** de la intervención (**Tabla 5.5.2**). En el **dolor crónico, la transfusión crónica mensual carece de evidencias directas, por lo que no se ofrece en las guías ASH 2020¹ recomendación ni a su favor ni en su contra (Tabla 5.5.2)**.

Plantear TCNO (Tabla 5.5.2) como acetaminofeno, AINE y neurofármacos. No existe una base de evidencia fuerte sobre terapias que ofrezcan una mejoría significativa y consistente⁹. Si se usa TOC, los expertos recomiendan reducir la dosis MME/día y los daños rotando de TOC de alto riesgo a opciones más seguras como productos de buprenorfina sobre todo en casos de alto riesgo (síndromes de abstinencia cíclicos y/o criterios de dependencia). Se investigan terapias del dolor neuropático en los fenotipos dolorosos de la ECF⁹.

El dolor neuropático suele pasar desapercibido a pesar su importancia en los pacientes difíciles de tratar. Al ser infrarreconocido, es infratratado. Aunque no suele ser la práctica habitual en la ECF, se recomienda degradar los opioides a segunda o tercera línea de tratamiento por ser inefectivos, más no se suprimirían de la analgesia falciforme porque el dolor crónico es nociceptivo/inflamatorio además de neuropático⁹.

Con comorbilidades autoinmunes, recordar que inmunomoduladores como esteroides y modificadores de la respuesta biológica pueden inducir graves complicaciones como CVO o citopenias, por lo que es imperativo el manejo conjunto con otros especialistas¹². A tener en cuenta los riesgos de agudización del dolor y/o necrosis avascular inducidas por esteroides.

Ante deficiencia de vitamina D, se sugiere tratar con colecalciferol por vía oral 50000 UI/semanal durante 6 semanas, con mantenimiento posterior con 5000 UI diarias¹².

En el paciente ECF con trastornos del sueño, la hipoxemia nocturna puede desencadenar falciformación, que intensifica aún más el dolor inflamatorio y las CVO, precisándose un tratamiento meticuloso de la ECF¹².

Es necesario plantear un modelo de tratamiento del dolor crónico falciforme (**Figura 5.5.3**) integrado, basado en la evidencia, multi e interdisciplinar, (beneficiado por evidencias y por expertos en hematología, dolor, psiquiatría, enfermería, psicología, terapias física y/o ocupacional entre otras disciplinas), para ayudar a los pacientes a lograr su máxima funcionalidad y calidad de vida minimizando inconvenientes y riesgos¹¹.

Figura 5.5.3. Estrategia de tratamiento del dolor crónico falciforme

Optimizar el tratamiento modificador de la fisiopatología de la ECF	Manejo de dolor crónico y comorbilidades	Manejo de la terapia opioide crónica	Intervenciones no farmacológicas
<ul style="list-style-type: none"> • Hidroxiurea • L-glutamina • Crizanlizumab • Transfusión • Otros 	<ul style="list-style-type: none"> • ISRS/IRSN • Modificadores de la respuesta biológica si enfermedad autoinmune • Colecalciferol si déficit de vitamina D • CPAP si apnea del sueño 	<ul style="list-style-type: none"> • Rotar opioides • Reducir la dosis opioide (MME/día) • Uso de buprenorfina • AINEs • Fármacos para el dolor neuropático • Evitar benzodicepinas, sedantes y alcohol 	<ul style="list-style-type: none"> • Intervenciones sociales y/o de soporte • Terapia física y/o ocupacional • Terapias integrativas • Estrategias cognitivas y conductuales • Modelo terapéutico integrado, multi e interdisciplinar

AINEs: antiinflamatorios no esteroideos; **CPAP:** soporte respiratorio avanzado no invasivo; **IRSN:** inhibidores de la recaptación serotonina noradrenalina; **ISRS:** inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina; **MME:** equivalente en mg de morfina.

CONCLUSIONES

- Se está solo empezando a valorar el dolor crónico y multifactorial de la ECF², y aunque sea incomprendido, los médicos que atienden a los pacientes deben ser conscientes del problema.
- Como el dolor es parte integral y constante de la atención del paciente con ECF, es esencial que el hematólogo se desenvuelva con los tratamientos más habituales y retos terapéuticos que plantea por su complejidad, en especial tratándose de dolor crónico de agudizaciones atroces. Se sugiere contar con las unidades del dolor en el contexto de un equipo multidisciplinar familiarizado con el dolor neuropático, síntomas de privación y/o abuso, y síndrome de hiperalgesia.
- Se debe instaurar una terapia seria de la ECF con hidroxiurea, para disminuir la frecuencia de crisis.
- Excluidas las causas tratables de dolor, se requiere tratamiento farmacológico e incluso conductual.
- Se sugiere para los pacientes frecuentadores plantear consultas médicas mensuales, quincenales o incluso semanales para construir confianza, identificar factores asociados a que el paciente sea frecuentador (médicos, sociales, psicológicos) e implementar planes de cuidados⁵.
- Es esencial que el paciente comprenda y asuma que el síndrome doloroso forma parte de su vida. Las terapias no farmacológicas integrativas pueden ayudarle a plantearse metas funcionales en lugar de pretender el alivio total del dolor⁶.
- Quizá disponer de criterios diagnósticos establecidos (**Tabla 5.5.1**) permita conocer mejor los factores protectores y los de riesgo asociados al desarrollo de dolor crónico⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brandow AM, Carroll CP, Creary S, *et al.* American Society of Hematology 2020 Guidelines for Sickle Cell Disease: management of acute and chronic pain. *Blood Adv.* 2020;4(12):2656-701. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001851.
2. Brandow AM, Zappia KJ, Stucky CL. Sickle cell disease. A natural model of acute and chronic pain. *Pain.* 2017;158 Suppl 1(Suppl 1):S79-S84. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000824.
3. Moerdler S, Manwani D. New insights into the pathophysiology and development of novel therapies for sickle cell disease. *Hematology ASH Education Program.* 2018; 2018(1):493-506. DOI: 10.1182/asheducation-2018.1.493.
4. Gupta K, Jahagirdar O, Gupta K. Targeting pain at its source in sickle cell disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2018;315(1):R104-R112. DOI: 10.1152/ajpregu.00021.2018.
5. Field JJ. Five lessons learned about long-term pain management in adults with sickle cell disease. *Hematol ASH Educ Progr.* 2017;2017(1):406-11. DOI: 10.1182/asheducation-2017.1.406.
6. Fiocchi J, Urits I, Orhurhu V, *et al.* A comprehensive review of the treatment and management of pain in sickle cell disease. *Curr Pain Headache Rep.* 2020;24(5):17. DOI: 10.1007/s11916-020-00854-y.
7. Tran H, Gupta M, Gupta K: Targeting novel mechanisms of pain in sickle cell disease. *Blood.* 2017;130(22):2377-85. DOI: 10.1182/blood-2017-05-782003.
8. Dampier C, Palermo TM, Darbari DS, *et al.* AAPT diagnostic criteria for chronic sickle cell disease pain. *J Pain.* 2017;18(5):490-8. DOI: 10.1016/j.jpain.2016.12.016.
9. Glaros A, Brandow AM. Neuropathic pain in sickle cell disease: measurement and management. *ASH Education Program.* 2020; 2020(1):553-61. DOI: 10.1182/hematology.2020000142.
10. Smith WR, Penberthy LT, Bovbjerg VE, *et al.* Daily assessment of pain in adults with sickle cell disease. *Ann Intern Med.* 2008;148(2):94-101. DOI: 10.7326/0003-4819-148-2-200801150-00004.
11. Aich A, Jones MK, Gupta K. Pain in sickle cell disease. *Curr Opin Hematol,* 2019;26(3):131-8. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000491-
12. Osunkwo I, O'Connor HF, Saah E. Optimizing the management of chronic pain in sickle cell disease. *Hematology ASH Education Program.* 2020 2020(1):562-9. DOI: 10.1182/hematology.2020000143





6. HOJAS DE INFORMACIÓN PARA MÉDICOS Y PROFESIONALES

Autores: Germán Pérez Vázquez¹, Mónica López Duarte²

1. Hospital Sierrallana. Torrelavega, Cantabria.

2. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander, Cantabria.

INFORMACIÓN SOBRE LA ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES EN ADULTOS, PARA MÉDICOS DE FAMILIA, MÉDICOS DE URGENCIAS Y OTRAS ESPECIALIDADES

Una información más detallada sobre cualquier aspecto de este documento, la pueden encontrar en el contenido de esta guía.

La enfermedad de células falciformes (ECF) debe considerarse como una **enfermedad crónica y sistémica** a consecuencia de las complicaciones derivadas de la una hemólisis crónica, el hipoesplenismo funcional y las crisis vasooclusivas (CVO) que pueden afectar a cualquier órgano. Es una enfermedad genética, autosómica recesiva, producida por la mutación del gen *HBB* que codifica para la cadena beta de la hemoglobina (Hb). Existen varios genotipos responsables del fenotipo falciforme, aunque el más frecuente es la hemoglobinopatía S homocigota (SS). El diagnóstico se realiza mediante HPLC o electroforesis capilar, y la confirmación mediante técnicas moleculares. Hoy en día en España, se realiza el despistaje de la ECF a todos los recién nacidos.

Es fundamental tener presente la situación basal del enfermo para poder interpretar correctamente cualquier novedad clínica. En condiciones basales el paciente va a tener una anemia crónica con reticulocitosis de intensidad variable, y que en general será relativamente bien tolerada durante la mayor parte del tiempo. Se acompaña de un perfil bioquímico de hemólisis -hiperbilirrubinemia de predominio indirecto, aumento de lacatato deshidrogenasa (LDH) y haptoglobina baja-. Típicamente, los valores basales de Hb varían entre 6-8 g/dl en los genotipos SS y Sβ⁰, 10-15 g/dl en SC y 9-12 g/dl en Sβ⁺ talasemia. A la exploración física es frecuente encontrar palidez e ictericia conjuntival, que se acentúa en episodios de hemólisis o de complicaciones hepáticas. En los primeros años de vida es habitual la esplenomegalia, aunque con el tiempo el bazo se fibrosa y disminuye de tamaño (autoesplenectomía). En ocasiones se puede auscultar un soplo sistólico funcional por la anemia. La tensión arterial suele ser baja. También es posible cierto grado de retraso puberal, pero el desarrollo de caracteres sexuales y la talla final no se ven generalmente afectados por la enfermedad.

La mayoría de estos pacientes llevan una vida plena y productiva a pesar de tener una enfermedad crónica. La esperanza de vida es cada vez mayor y su pronóstico imprevisible.

SEGUIMIENTO

A partir del diagnóstico, el hematólogo especializado en ECF llevará el peso del seguimiento clínico. Cada visita al médico de familia u otro especialista, es una buena oportunidad para **reforzar la educación en medidas preventivas y vigilar los siguientes aspectos, contactando con su especialista en ECF ante cualquier anomalía:**

- La **adherencia al tratamiento** (hidroxiurea, transfusiones, antibiótico) **y el seguimiento específico programado** (consultas con los especialistas, eco-doppler transcraneal, niveles de ferritina, revisiones de otorrinolaringología (ORL) y oftalmológicas, control de la tensión arterial (TA).

- El **desarrollo funcional y neuro-psicológico**.
- La **aparición de defectos visuales o auditivos**.
- El **rendimiento escolar o académico**, pues los infartos silentes pueden afectar aisladamente a la capacidad intelectual y se asocian a un alto riesgo de accidentes cerebrovasculares.
- **Síntomas de apnea del sueño** (ronquidos, pausas respiratorias nocturnas o somnolencia diurna). La hipoxemia nocturna y crónica puede favorecer los fenómenos vasooclusivos.
- La **palidez** en mucosas, palmas, plantas y lecho ungueal, en tanto que pueda sugerir agravamiento de la anemia. Cuando la coloración no es sonrosada sino blanquecina, la Hb suele ser menor 7 g/dl, o de 5 g/dl si son los pliegues de las manos.
- **Deseo de gestación**, pues va a requerir una planificación guiada por su especialista.

COMPLICACIONES CON CRITERIO DE ATENCIÓN URGENTE

A continuación, describimos los **síntomas por las que se debe remitir al paciente a urgencias, a la par que se debe informar a los hematólogos. A su llegada urgencias, extraer siempre muestra de pruebas cruzadas.**

FIEBRE

Los pacientes con ECF tienen un mayor **riesgo de sepsis**, debido a un hipoesplenismo funcional. A su llegada a urgencias, realizar hemograma con reticulocitos, hemocultivos, urocultivo, prueba rápida de antígeno de neumococo en orina, y radiografía (Rx) de tórax. Iniciar antibioterapia empírica cubriendo bacterias encapsuladas, por ejemplo, con ceftriaxona, asociando vancomicina si sospecha meningitis. La fiebre también puede ser un síntoma acompañante a un cuadro hemolítico. Considerar malaria si se realizó un viaje a zona endémica. Se recomienda el ingreso si $T^a \geq 40^\circ \text{C}$, antecedentes de sepsis neumocócica o esplenectomía, aspecto séptico o deshidratación, Hb $< 5 \text{ g/dl}$, plaquetas $< 100.000/\mu\text{cL}$, reticulocitos bajos y leucocitos > 30.000 o $< 5.000/\mu\text{cL}$.

DOLOR TORÁCICO Y/O DIFICULTAD RESPIRATORIA

Realizar Rx de tórax, hemograma con reticulocitos, y comprobar la oxigenación mediante pulsioximetría, y si es necesario gasometría. Si el paciente está febril se deben añadir antibióticos. Estos síntomas pueden reflejar un síndrome torácico agudo (STA), que se define como una nueva radiodensidad en la radiografía de tórax (o TAC) asociado a síntomas respiratorios y/o fiebre. Si bien en la infancia, la etiología más frecuente es la infecciosa, en adultos lo más frecuente es que se deba a embolismo graso, de médula ósea o al infarto pulmonar. La etiología embólica puede desencadenar un fallo multiorgánico. Es criterio de ingreso el STA, la insuficiencia respiratoria o un dolor torácico intenso.

DOLOR ÓSEO QUE NO CEDE CON ANALGÉSICOS DE PRIMER NIVEL, HIDRATACIÓN Y REPOSO

Se debe a CVO que produce dolor por **isquemia/infarto tisular**. Se recomienda hemograma con reticulocitos, y pruebas de imagen para evaluar la causa. Si el dolor no cede con analgesia oral, deben ingresar para control del dolor con opiáceos e hidratación. Puede afectar a cualquier hueso. Si asocia fiebre se debe sospechar **osteomielitis**. Otra causa de dolor óseo, sobre todo en hombros o caderas, puede ser una **necrosis avascular**.

DOLOR ABDOMINAL

Es fundamental evaluar, entre otros, el tamaño del bazo, la temperatura, el grado de anemia y astenia, y la TA. Va a requerir urgentemente un hemograma, LDH, bioquímica con bilirrubina total y directa, reticulocitos, pruebas cruzadas y **ecografía abdominal**. **Se debe siempre tener en mente el secuestro hepático/esplénico y la colestasis intrahepática, ya que son urgencias vitales**, además de **considerar los diagnósticos propios de la población sana**.

- **CVO:** diagnóstico de exclusión y manejo con hidratación y analgesia.
- **Secuestro esplénico o hepático:** descritos en el apartado siguiente.
- **Patología biliar aguda:** puede orientar los antecedentes de patología biliar crónica. Entre las posibles causas, **el cólico biliar, la colecistitis aguda, o la colangitis**.
- **Crisis aguda hepática:** cursa con hepatomegalia dolorosa, febrícula-fiebre, náuseas, vómitos, ictericia, coluria, e hipocolia. Existe elevación de las transaminasas y la bilirrubina es normalmente <15 mg/dl con predominio de directa. La **colestasis intrahepática** es la forma grave de crisis aguda hepática que **requiere transfusión y exanguinotransfusión urgentes**. Presenta una situación similar, pero con mayor hiperbilirrubinemia, LDH elevada y leucocitosis. Puede acompañarse de insuficiencia renal aguda, coagulopatía con hipofibrinogenemia y trombocitopenia, acidosis láctica y encefalopatía.
- **Otras patologías. Hepatitis víricas. Absceso esplénico** (fiebre y dolor en hipocondrio y flanco izquierdo). **Infarto esplénico** (dolor en hipocondrio y flanco izquierdo, y posible esplenomegalia). **Malaria** (fiebre, esplenomegalia y epidemiología compatible).

ASTENIA, ANEMIZACIÓN

Se debe evaluar la temperatura, el crecimiento del tamaño del bazo, el estado hemodinámico, y realizar un hemograma con reticulocitos, pruebas cruzadas, prueba de antiglobulina directa (Coombs directo) y análisis de orina. Pensar en urgencias vitales como el **secuestro esplénico/hepático o el síndrome hiperhemolítico**.

- **Secuestro esplénico o hepático.** Cursa con un aumento repentino del tamaño del bazo o del hígado, anemia brusca, con reticulocitos en el nivel habitual o más frecuentemente aumentados, e hipotensión arterial por hipovolemia. Puede acompañarse de dolor en diversas localizaciones, e incluso no abdominales. La trombocitopenia puede no estar de inicio, aunque suele aparecer a medida que evoluciona el cuadro. En el secuestro hepático, además, habrá hiperbilirrubinemia y fallo hepático. El tratamiento de ambas entidades consiste en sueroterapia para mantener la tensión arterial, oxigenoterapia, e **iniciar rápidamente la transfusión**, incluso con sangre sin cruzar. En ocasiones es necesaria la exanguinotransfusión y si no hay respuesta, la esplenectomía.
- **El síndrome hiperhemolítico (SHH)** es una forma grave de **reacción hemolítica postransfusional retardada (RHPT)** que cursa con anemia severa en los días posteriores a una transfusión (tras 1-21 días), aumento de los parámetros de hemólisis extra e intravascular, hemoglobinuria, febrícula-fiebre, crisis de dolor acompañante y a veces STA. Paradójicamente **las transfusiones empeoran el cuadro**. Los casos leves de RHPT se pueden tratar con hidratación y oxigenoterapia, mientras que los cuadros graves como el SHH se tratan inicialmente con inmunoglobulinas, corticoides, y eritropoyetina.

- **Otras causas de anemia aguda:** crisis aplásica selectiva de serie roja por Parvovirus B19 que cursa con reticulocitopenia absoluta y sin datos de hemólisis, **anemia hemolítica de otra etiología (anemia hemolítica autoinmune (AHA), déficit de G6PDH, fármacos).**

SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS

Estos pacientes pueden presentar **accidentes cerebrovasculares agudos (ACVA)** por fenómenos vasooclusivos. Ante síntomas como cefalea intensa, confusión, convulsiones, debilidad, mareo, alteración visual, parálisis facial, disartria u otra focalidad, se debe: **contactar inmediatamente con un neurólogo y hematólogo y extraer analítica** completa con coagulación y pruebas cruzadas. **Transfundir rápidamente** (incluso antes de disponer de la neuroimagen), con **transfusión simple** cuando la Hb sea <8,5 g/dl o haya caído 2 g/dl sobre el basal, sin sobrepasar el objetivo de 10 g/dl. **Iniciar exanguinotransfusión en las primeras 2 horas** desde la aparición de los síntomas. **Soporte con oxigenoterapia e hidratación intravenosa con salino. Realizar urgentemente un TAC sin contraste o una resonancia magnética (RM)** para descartar tanto isquemia como trombosis. **Fibrinólisis** si se descarta la hemorragia intracraneal, el paciente es >18 años y han pasado <4,5 horas desde el inicio de los síntomas.

PRIAPISMO

Erección que no remite, dolorosa y no necesariamente relacionada con un estímulo sexual. La demora en la atención puede dejar secuelas por lo que requiere valoración urológica y hematológica urgente si persiste más de una hora. Manejar con fluidoterapia y analgesia, aunque puede ser necesario el drenaje de cuerpos cavernosos, la transfusión e incluso una exanguinotransfusión.

MANIFESTACIONES OCULARES. OCLUSIÓN DE LA ARTERIA CENTRAL DE LA RETINIANA

Suele manifestarse como una pérdida de visión o un defecto campimétrico repentino e indoloro, habitualmente unilateral. Requiere **exanguinotransfusión**. Otra complicación aguda puede ser el desprendimiento de retina. En general, ante cambios de visión, miodesopsias o fopsias se debe solicitar una valoración urgente por el oftalmólogo.

DESHIDRATACIÓN

Favorece las crisis de falciformación y vasooclusión. En caso de síntomas de deshidratación (sequedad de piel y mucosas, disminución de la diuresis, etc.) puede ser necesaria la hidratación **vía endovenosa**.

ALTERACIÓN EN LA ORINA

La **hematuria macroscópica** es una manifestación renal frecuente, normalmente indolora y autolimitada, pero también puede presentarse como una hemorragia difícil de controlar. **Por su parte, la orina oscura** orienta a un síndrome colestásico o una hemólisis extravascular (coluria), o bien a una hemólisis intravascular (hemoglobinuria).

COMPLICACIONES CRÓNICAS DERIVADAS DE LA ENFERMEDAD

- **Déficit neurológico:** por ictus silentes, o secuelas de ictus previos.
- **Alteraciones del bazo: asplenia o hipoesplenismo: susceptibilidad** a las infecciones, especialmente por gérmenes encapsulados. **Hiperesplenismo:** esplenomegalia acompañada de citopenias. Puede coexistir con el hipoesplenismo funcional.
- **Enfermedad renal crónica (ERC):** disminución del filtrado glomerular, proteinuria, hematuria, y trastornos hidroelectrolíticos.
- **Hemosiderosis:** puede dar lugar a cirrosis o miocardiopatía. También pueden aparecer diabetes mellitus (DM), hipogonadismo, o hiperpigmentación cutánea.
- **Hipertensión pulmonar (HP):** puede manifestarse en forma de astenia/disnea, intolerancia al ejercicio, dolor torácico, hipoxia crónica, síncope, edemas periféricos o acropaquias.
- **Retinopatía:** los cambios proliferativos pueden conducir a una pérdida de visión permanente.
- **Abdominales: coledocistitis y/o coledocolitiasis** por el incremento del metabolismo de degradación de la Hb secundario a hemólisis crónica. **Hepatopatía crónica:** por virus hepáticos, sobrecarga férrica o hepatotoxicidad por fármacos.
- **Otros: osteopenia** por causas multifactoriales. **Pérdida auditiva** por eventos isquémicos del oído interno, alteración iónica, o efecto secundario de los quelantes. **Dolor crónico** óseo, articular, úlceras crónicas o hiperalgesia. **Úlceras en las piernas** por vasooclusión en la piel, requerirán antibióticos si sobreinfección. **Aloanticuerpos frente a antígenos eritrocitarios** que pueden complicar la selección de hemoderivados y causar reacciones hemolíticas. **Hiperuricemia** por la hemólisis.

MEDIDAS PREVENTIVAS

MEDIDAS PREVENTIVAS DE TIPO MÉDICO EN EL ADOLESCENTE/ADULTO

- **Vacunación:** calendario general, sin olvidar vacunación antineumocócica.
- **Tratamiento** con hidroxiurea y/o transfusiones para reducir las CVO, y por lo tanto, reducir la aparición de complicaciones.
- **Vitaminas:** vitamina D y ácido fólico. A veces, multivitamínicos sin hierro.
- **Preparación específica para cirugías** en coordinación con el especialista de ECF.
- **Profilaxis tromboembólica** durante los ingresos.
- **Protocolo hospitalario transfusional** para prevenir la aloinmunización.

MEDIDAS PREVENTIVAS DE ESTILO DE VIDA

- **Adecuada hidratación, alimentación equilibrada y variada,** y evitar bebidas estimulantes.
- **Ejercicio con moderación.** Debe evitarse la práctica del submarinismo y la inmersión en apnea. Puede practicar buceo de superficie o natación.

- **Evitar los tóxicos** como el tabaco, el alcohol o las drogas.
- **Minimizar los riesgos durante los viajes:** vacunación o quimioprofilaxis para enfermedades endémicas, mantener una buena hidratación, evitar los aviones no presurizados, aclimatarsse progresivamente a lugares en altura, y tener localizados los hospitales del trayecto.
- **Evitar los embarazos (sea hombre o mujer)** durante el tratamiento con hidroxiurea o si todavía no se ha realizado el pertinente consejo genético.
- **Usar calzado adecuado y evitar traumatismos** para prevenir las úlceras.

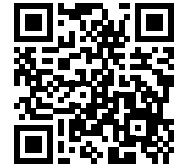
ENLACES RECOMENDADOS

Asociación Española de la Enfermedad Falciforme



<https://www.asafefalciforme.org/>

Thalassaemia International Federation



<https://thalassaemia.org.cy/>

Grupo Español de Eritropatología



<https://eritropatologia.com/>

Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas



<https://www.sehop.org/conozca-el-registro-de-hemoglobinopatias-y-anemias-raras-rehem-ar/>

CDC americano



<https://www.cdc.gov/ncbddd/spanish/sicklecell/traits.html> (español);
<https://www.cdc.gov/ncbddd/sicklecell/toolkit.html> (español, inglés y francés)

Global Sickle Cell Disease



GLOBAL SICKLE CELL
DISEASE NETWORK



<http://www.globalsicklecelldisease.org>

National Institute of Health



National Heart, Lung,
and Blood Institute



<https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/sickle-cell-disease>;
<https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/espanol/anemia-de-celulas-falciformes>

Anemia Falciforme

Anemiafalciforme.es



www.anemiafalciforme.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP) Enfermedad de células falciformes. Guía de práctica clínica SEHOP 2019. ISBN: 978-84-944935-5-3. Disponible en: <http://www.sehop.org/wp-content/uploads/2019/03/Gu%C3%ADa-SEHOP-Falciforme-2019.pdf>. Último acceso: agosto de 2021.
2. Overview of the clinical manifestations of sickle cell disease - UpToDate 2021. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinical-manifestations-of-sickle-cell-disease>. Último acceso: agosto de 2021.
3. Overview of the management and prognosis of sickle cell disease - UpToDate 2021 Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-and-prognosis-of-sickle-cell-disease>. Último acceso: agosto de 2021.
4. Ropero P, Cela E, González FA. Hemoglobinopatías y talasemias. Eritropatología: Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia-Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas; 2017.
5. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, *et al*. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. JAMA. 2014;312(10):1033-48. DOI: 10.1001/jama.2014.10517.
6. Naymagon L, Pendurti G, Billett HH. Acute Splenic Sequestration Crisis in Adult Sickle Cell Disease: A Report of 16 Cases. Hemoglobin. 2015;39(6):375-9. DOI: 10.3109/03630269.2015.1072550.
7. Gardner K, Suddle A, Kane P, *et al*. How we treat sickle hepatopathy and liver transplantation in adults. Blood. 2014;123(15):2302-7. DOI: 10.1182/blood-2013-12-542076.
8. Pirenne F, Yazdanbakhsh K. How I safely transfuse patients with sickle-cell disease and manage delayed hemolytic transfusion reactions. Blood. 2018;131(25):2773-81. DOI: 10.1182/blood-2018-02-785964.
9. Merrill SA, Brodsky RA, Lanzkron SM, *et al*. A case-control analysis of hyperhemolysis syndrome in adults and laboratory correlates of complement involvement. Transfusion. 2019;59(10):3129-39. DOI: 10.1111/trf.15445.
10. Habibi A, Mekontso-Dessap A, Guillaud C, *et al*. Delayed hemolytic transfusion reaction in adult sickle-cell disease: presentations, outcomes, and treatments of 99 referral center episodes. Am J Hematol. 2016;91(10):989-94. DOI: 10.1002/ajh.24460.
11. Vidler JB, Gardner K, Amenyah K, *et al*. Delayed haemolytic transfusion reaction in adults with sickle cell disease: a 5-year experience. Br J Haematol. 2015;169(5):746-53. DOI: 10.1111/bjh.13339.
12. DeBaun MR, Jordan LC, King AA, *et al*. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: prevention, diagnosis, and treatment of cerebrovascular disease in children and adults. Blood Adv. 2020;4(8):1554-88. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019001142.
13. Adams RJ, Cox M, Ozark SD, *et al*. Coexistent Sickle Cell Disease Has No Impact on the Safety or Outcome of Lytic Therapy in Acute Ischemic Stroke: Findings From Get With The Guidelines-Stroke. Stroke. 2017;48(3):686-91. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.015412.

REGISTRO ESPAÑOL DE HEMOGLOBINOPATÍAS

En palabras de la propia Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP), promotora del registro, en su guía de práctica clínica sobre la Enfermedad de Células Falciformes (ECF), explica como “El objetivo del registro es disponer de una base de datos con los pacientes de todas las edades afectos de hemoglobinopatías y procedentes de centros de toda España. Este registro proporciona datos epidemiológicos sobre la prevalencia de esta enfermedad en nuestro país y podrá dar respuesta en futuros proyectos a preguntas de investigación sobre la misma. Resulta imprescindible disponer de esta información para diseñar estrategias de diagnóstico, seguimiento o tratamiento de los pacientes que redunde en su beneficio.” Actualmente, en el registro, se recogen tanto datos de niños como de adultos con ECF gracias a la colaboración del Grupo Español de Eritropatología de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) con la SEHOP.

Si usted es un profesional de salud puede solicitar acceso al registro dirigiéndose al email REHem.SEHOP@gmail.com

Para ello debe comunicar el nombre completo del investigador (médico responsable), teléfono, correo electrónico y centro de trabajo, tras lo que se les facilitará un nombre de usuario y contraseña que le dará acceso al registro que se aloja en la siguiente página web: <https://ehgugm.sanidadmadrid.org/redcap/>

El protocolo del registro, así como la aprobación por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIm) y los consentimientos informados que deben obtenerse se encuentran en dicha página web.



REDCap™

Log In

Please log in with your user name and password. If you are having trouble logging in, please contact .

Username:

Password:

[Forgot your password?](#)

INFORMACIÓN PARA PORTADORES SANOS DE ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES

Lea esta información con detenimiento. Si algo no entiende o le surgen dudas hable de ello con su médico hematólogo.

Si ha sido diagnosticado de **rasgo falciforme** o **drepanocitosis heterocigota (HbAS)**, quiere decir que es **portador asintomático** de una enfermedad genética grave, llamada **enfermedad de células falciformes (ECF) o drepanocitosis**.

La ECF es una enfermedad de los glóbulos rojos, también llamados hematíes o eritrocitos, que son unas células de la sangre cuya función es transportar el oxígeno desde los pulmones hasta todos los tejidos del cuerpo, para que funcionen con normalidad. Los glóbulos rojos transportan ese oxígeno gracias a una molécula llamada **hemoglobina**, que es la responsable de que la sangre tenga ese color rojizo tan característico. En la ECF, el **gen** con las instrucciones para producir una parte de la hemoglobina está **mutado** dando lugar a una hemoglobina defectuosa llamada hemoglobina S. Esta hemoglobina S provoca que los glóbulos rojos se deformen, se rompan y obstruyan los vasos sanguíneos.

Para tener la ECF hace falta haber heredado la mutación de ambos padres. **Si solo ha heredado el gen mutado de uno de sus progenitores, como es su caso, entonces será un portador sano**, es decir, **puede transmitir la enfermedad a su descendencia**, pero nunca desarrollará la ECF. **Puede y debe hacer una vida normal, si bien recomendamos tomar unas pequeñas precauciones, pues se han descrito casos muy esporádicos de complicaciones en las siguientes situaciones:**

- Deporte:
 - El deporte es saludable y recomendable practicarlo.
 - Debe hidratarse bien en todo momento.
 - Entrene de manera progresiva sin llevar el cuerpo al límite.
 - Realice descansos reparadores cuando se note cansado.
 - Evite practicarlo en condiciones de calor o humedad intensa.
 - No practique deporte si se encuentra mal o si todavía se está recuperando de una enfermedad.
 - Evite las bebidas energizantes.
 - Si durante una actividad deportiva aparece un dolor extraño, un cansancio mayor del esperable, o una debilidad muscular debe parar inmediatamente, notifique los síntomas, hidrátese; trasládese a un lugar fresco, refréscuese con toallas mojadas o hielo y solicite atención médica si los síntomas empeoran o no mejoran con el descanso.
- Cambios de presión atmosférica:
 - Debe aclimatarse con cuidado a los cambios de altitud (p. ej. montañismo o viajes a lugares en altitud).
 - Existen dudas con respecto a la seguridad de la práctica del submarinismo. Lo que sí debería evitarse es la inmersión en apnea. Sin embargo, es seguro practicar el buceo en superficie o natación aplicando las mismas precauciones relativas al deporte comentadas anteriormente.
- Evite tomar drogas, alcohol o estimulantes.

Otro aspecto muy importante a tener en cuenta es que, en el caso de que su pareja también fuera portadora, sus **hijos podrían padecer la ECF al heredarla de ambos padres**. Para evitarlo, es muy importante que **antes de tener hijos** soliciten, a través de su centro de salud o especialistas habituales, un **asesoramiento genético**. **Es necesario realizar con anterioridad, pruebas de laboratorio a su pareja para conocer la probabilidad de que sus próximos hijos nazcan con la enfermedad**.

“Evite nuevos embarazos hasta que su médico le explique los riesgos según los resultados obtenidos en las pruebas”

Una vez se tengan los resultados de laboratorio se podrá saber si existe o no riesgo para sus futuros/as hijos/as, y con qué probabilidad. En caso de existir riesgo, su médico le explicará las distintas opciones médicas existentes para evitar la enfermedad en su descendencia.

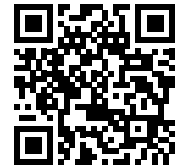
Información adicional en fuentes externas

Asociación Española de la Enfermedad Falciforme



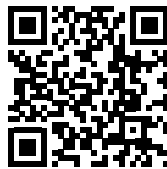
<https://www.asafefalciforme.org/>

Thalassaemia International Federation



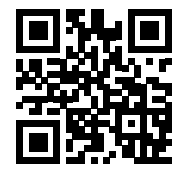
<https://thalassaemia.org.cy/>

Grupo Español de Eritropatología



<https://eritropatologia.com/>

Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas



<https://www.sehop.org/>

CDC americano
(información en español, inglés y francés)



<https://www.cdc.gov/ncbddd/sicklecell/toolkit.html>

Anemia Falciforme



www.anemiafalciforme.es

INFORMACIÓN PARA PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES

Recomendamos incluir al menos parte de esta información, en el informe de diagnóstico de la enfermedad de células falciformes (ECF), especialmente lo relativo a los síntomas a vigilar. Además, en dicho informe se debe hacer constar el contacto del hematólogo de referencia y un teléfono de contacto durante el horario de guardia.

¿EN QUÉ CONSISTE LA ENFERMEDAD?

Usted ha sido diagnosticado de **ECF**, una enfermedad **genética** que afecta a los **glóbulos rojos**. Los glóbulos rojos, también llamados hematíes o eritrocitos, son unas células de la sangre cuya función es transportar el oxígeno desde los pulmones hasta todos los tejidos del cuerpo, para que funcionen con normalidad. Los glóbulos rojos transportan ese oxígeno gracias a una molécula llamada **hemoglobina**, que es la responsable de que la sangre tenga ese color rojizo tan característico. En su enfermedad, el gen que produce la hemoglobina está mutado y produce una hemoglobina defectuosa llamada **hemoglobina S (HbS)**. Esta HbS hace que sus glóbulos rojos dejen de ser redondos y se conviertan en alargados y curvos, como con forma de plátano o de hoz. De hecho, la palabra “falciforme”, en realidad significa “con forma de hoz”, y al proceso de cambio de forma se le llama “**falciformación**”.

Estos glóbulos rojos con esta forma de hoz circulan peor por los vasos sanguíneos y provocan que se acaben obstruyendo (**vasooclusión**). Cuando un vaso sanguíneo se obstruye el tejido de alrededor “sufre” porque no le llega el oxígeno. Además, estos glóbulos rojos falciformes se rompen con más facilidad, liberando sustancias que dañan todavía más los órganos. A la rotura de los glóbulos rojos la llamamos “**hemólisis**”. Esta destrucción de glóbulos rojos hace que haya muchos menos circulando por la sangre, lo que se conoce como **anemia**.

Cuando se tiene ECF la hemólisis y la vasooclusión ocurren constantemente sin que la mayor parte del tiempo el paciente note nada, pero hay otros momentos en que esa vasooclusión llega a producir **dolor y otros síntomas que van a depender del órgano afectado**. Esta situación de “sufrimiento” de los tejidos mantenida en el tiempo, hace que **los distintos órganos del cuerpo se puedan ir lesionando**. Debido a la anemia también se puede sentir algo de **cansancio crónico**, o limitación para realizar ciertas actividades físicas.

“A pesar de los problemas y los tratamientos, a la larga, se puede aprender a vivir con esta enfermedad y llegar a desarrollarse plenamente en casi todas las facetas de la vida”

SÍNTOMAS PARA ACUDIR A URGENCIAS

Existen una serie de **síntomas que se deben vigilar**, y que en caso de que aparezcan, se debe **acudir directamente al servicio de urgencias**, e informar en cuanto sea posible a su médico hematólogo:

- **Fiebre.** La fiebre puede ser el primer síntoma de una infección bacteriana grave. Acuda sin demora a urgencias para una valoración, incluso aunque ya esté tomando antibiótico profiláctico, e incluso si se quita con antitérmicos.
- **Dolor en el pecho, dificultad para respirar, tos persistente, o “pitidos”.** Puede ser la manifestación de un síndrome torácico agudo, una complicación que requiere atención inmediata.
- **Dolor en el abdomen.** Las causas son muy variadas, y algunas de ellas muy graves.
- **Dolor en los huesos que no cede bebiendo agua y con analgésicos orales.** En estos casos es posible usted necesite hidratación y analgésicos por vena.
- **Aumento repentino del cansancio.** Puede ser la manifestación de un empeoramiento de la anemia e indicar una complicación muy grave.
- **Síntomas neurológicos.** Ante síntomas como dolor de cabeza que no se quita, mareos, debilidad de un miembro, parálisis de la cara, dificultad para ver o hablar, convulsiones, baja reactividad, o confusión mental, hay que descartar inmediatamente una afectación cerebral.
- **Erección que persiste más de una hora.** Puede deberse a una falta de riego y puede dejar secuelas si no se atiende con urgencia.
- **Deshidratación.** Si por beber menos o por perder líquidos (vómitos o diarrea) aparecen síntomas de deshidratación (orina poca cantidad, sequedad en boca y piel) va a necesitar aportes extra de hidratación por vena.
- **Orinas oscuras.** Puede ser debido a un aumento de la hemólisis.

Pueden surgir otros síntomas que no estén reflejados en este listado, pero que también necesiten una valoración urgente. **Ante cualquier duda, lo mejor será que consulte con su Médico de Atención Primaria o Hematólogo.**

RECOMENDACIONES PARA PREVENIR COMPLICACIONES

- **No falte a las consultas médicas de ninguna especialidad.** Todas las citas son importantes. Si tiene problemas para acudir al médico, comuníquelo y se buscarán opciones.
- **Cumpla con el calendario de vacunación.**
- **No deje el tratamiento crónico.** Suspender por su cuenta los tratamientos puede acarrear complicaciones muy serias. Si tiene dudas sobre los efectos secundarios o interacciones con otros medicamentos, consúltelas con su hematólogo.
- **Cuide la hidratación.** Beba suficiente líquido a lo largo del día. Es fundamental para mejorar la circulación de la sangre y prevenir que se obstruyan los vasos sanguíneos.
- **Mantenga una dieta variada rica en verdura y fruta fresca** para prevenir la falta de ácido fólico.
- **Realice ejercicio con moderación.** Un ejercicio suave y moderado es beneficioso siempre y cuando mantenga ciertas precauciones: no lleve nunca el cuerpo al límite, beba abundante líquido antes y durante el ejercicio, evite practicarlo con calor o humedad excesivos, haga descansos frecuentes que le permitan recuperar, y pare la actividad si empieza a sentir debilidad o dolor.

- **No practique submarinismo ni inmersión en apnea.** Puede practicar buceo de superficie (esnórquel), o natación. **Evite el montañismo** ya que, en zonas de montaña, la menor presión de oxígeno puede favorecer las complicaciones.
- **Tome medidas para evitar embarazos y comuníquese con antelación a su médico el deseo de tener hijos.** Su pareja puede estar sana, pero ser portadora de la mutación de la hemoglobina S u otra alteración. Es necesario estudiar antes a su pareja para evitar que tenga un hijo/a con la misma enfermedad. Por su parte, algunos tratamientos pueden ser perjudiciales para el feto.
- **Antes de realizar un viaje largo, realice los siguientes preparativos.** Consulte si necesita vacunarse o tomar pastillas frente a enfermedades locales. Mantenga una buena hidratación antes y durante todo el viaje. Lleve medicación suficiente para toda la estancia y no deje de tomar la medicación. No se monte en aviones no presurizados. Si viaja en avión, evite el frío, muévase de forma regular y beba líquidos. Si sube a zonas de montaña, la menor presión de oxígeno puede favorecer las complicaciones. Si no puede evitarlo, aclímátese progresivamente. Investigue dónde le pueden atender si surge algún problema durante el viaje (puede encontrar esa información en <http://www.globalsicklecelldisease.org>)
- **Evite fumar, las drogas y el alcohol.** Pueden favorecer las complicaciones.
- **Utilice un calzado cómodo y adecuado que no le produzca roces.** Los pacientes con esta enfermedad pueden tener tendencia a las úlceras.

TRATAMIENTOS

En algún momento de la enfermedad es posible que su médico especialista le indique alguno de estos tratamientos que a continuación le explicamos de forma sencilla para que le resulten familiares:

- **Hidroxiurea:** es un tratamiento oral crónico que siguen muchos pacientes para aumentar los niveles de una hemoglobina fetal (HbF) y reducir los niveles de la hemoglobina S. Así se consigue que haya menos falciformación, y por lo tanto menos vasooclusión y menos complicaciones. Durante el tratamiento con hidroxiurea se debe evitar tener hijos/as porque podría producir malformaciones en el feto. Hable con su médico si necesita la prescripción de anticonceptivos y cuando surja el deseo de tener hijos/as para planificar una retirada del tratamiento en condiciones de seguridad.
- **Antibiótico profiláctico:** se refiere a un antibiótico que se utiliza, no para tratar, sino para prevenir que aparezcan infecciones graves. Generalmente se utiliza penicilina salvo alergias o contraindicaciones.
- **Quelante del hierro:** son fármacos que se utilizan para prevenir el exceso de hierro en los tejidos a consecuencia de las transfusiones y la hemólisis crónica. Durante el tratamiento con quelantes del hierro es importante que preste atención a la aparición de posibles efectos secundarios que su médico le comentará.
- **Transfusión:** la transfusión de sangre es la infusión de glóbulos rojos de un donante sano. A veces es el único y mejor tratamiento para una complicación.
- **Exanguinotransfusión:** consiste en retirar sangre del paciente y reponerla con sangre

de transfusiones de donantes. Esto se puede hacer de forma manual o mediante eritroaféresis.

- **Eritroaféresis:** el paciente es conectado mediante a una máquina especial que centrifuga la sangre y se le retiran los glóbulos rojos. Mientras esto sucede, bolsas de sangre de donantes son infundidas por la propia máquina. El procedimiento dura unas dos horas, pero sólo se puede realizar si el paciente cumple determinados criterios de edad y peso que pueden ser diferentes según el centro.
- **Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos o de Médula Ósea:** la médula ósea son unas células especiales que tenemos en los huesos, consideradas la “fábrica de la sangre”. El procedimiento consiste en la extracción de la médula ósea de un donante sano y su “transfusión” al paciente. La nueva médula ósea producirá nuevos glóbulos rojos libres de HbS, mientras que los glóbulos rojos defectuosos se irán destruyendo hasta que desaparezca la enfermedad. Para que la nueva médula ósea se asiente en el paciente es necesario recibir quimioterapia antes de la “transfusión”, y medicación inmunosupresora durante meses. Es un procedimiento complejo que conlleva una serie de riesgos importantes, por lo que no en todos los casos está recomendado.
- **Terapia génica:** se encuentra en desarrollo, pero es posible que en el futuro sea una opción disponible. Se parece al trasplante de médula ósea en que “transfundimos” médula ósea y en que necesita quimioterapia, pero se trata de su propia médula ósea manipulada fuera de su cuerpo para eliminar el gen defectuoso. Al tratarse de sus propias células, no necesita inmunosupresión ni tiene las complicaciones derivadas del “rechazo”.

ENLACES RECOMENDADOS

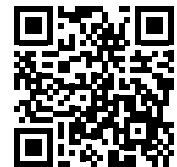
Si desea seguir informándose o compartir experiencias con otros pacientes, le recomendamos los siguientes enlaces:

Asociación Española de
la Enfermedad Falciforme



<https://www.asafefalciforme.org/>

Thalassaemia International Federation



<https://thalassaemia.org.cy/>

Grupo Español de Eritropatología



<https://eritropatologia.com/>

Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas



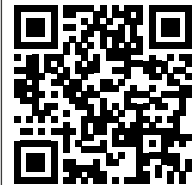
<https://www.sehop.org/>

CDC americano



<https://www.cdc.gov/ncbddd/spanish/sicklecell/index.html>

Global Sickle Cell Disease



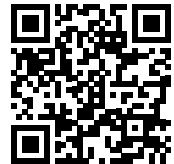
<http://www.globalsicklecelldisease.org>

National Institute of Health (español)



<https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/espanol/anemia-de-celulas-falciformes>

Anemia Falciforme



www.anemiafalciforme.es

RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES EN CASO DE CIRUGÍA

La cirugía es un momento delicado por el mayor riesgo de complicaciones postoperatorias, especialmente el síndrome torácico agudo (STA). Con el fin de minimizar los riesgos se recomienda prestar atención a las siguientes recomendaciones para cada una de las etapas.

PREOPERATORIO

- **Coordinar** la cirugía con el especialista a cargo de la enfermedad.
- Analítica con **reticulocitos** (también el día antes de la cirugía) y **porcentaje de hemoglobina S (HbS)** si transfusiones en los 2 meses previos.
- **Grupo sanguíneo con fenotipo ampliado** (si no lo tenía previamente) y escrutinio de anticuerpos irregulares.
- Valorar realizar pruebas de **función respiratoria y radiografía (Rx) de tórax** si no tiene una reciente.
- Existen dudas sobre la seguridad de la anestesia regional por la vasoconstricción compensatoria y consiguiente hipoxia con riesgo de falciformación que se produce en las áreas no bloqueadas. **El tipo de anestesia idónea se valorará individualmente.**
- Programar las intervenciones preferiblemente **a primera hora**, y en quirófanos correctamente equipados.
- **Transfundir antes de la intervención:** aunque la calidad de la evidencia es limitada, la mayoría de los expertos mantienen la recomendación de transfundir en los días previos a una cirugía mayor hasta conseguir unos valores entre 9 y 10 g/dl de hemoglobina (Hb) (no superar esta cifra por el riesgo de hiperviscosidad). La cirugía sin transfusión se contempla en pacientes sin complicaciones previas, Hb >8,5 g/dl basal, bajo tratamiento con hidroxiurea y sometidos a cirugías de bajo riesgo, o en casos de anestesia local (extracción dental, por ejemplo) o anestesia epidural. En casos de cirugías de alto riesgo como neurocirugía, cirugía cardiovascular, o cirugía ocular de cámara posterior se podría utilizar **eritroaféresis** para intentar alcanzar valores de HbS (o S+C) <30 %. La eritroaféresis también se puede considerar cuando el nivel de hemoglobina basal fuera ≥ 9 g/dl y la transfusión simple haría superar los 10 g/dl. Considerar tratamiento con eritropoyetina con o sin hierro intravenoso (iv), o hidroxiurea en el caso de que, pese a la indicación, no pueda ser transfundido (p. ej. por múltiples aloanticuerpos o síndrome hiperhemolítico previo).
- **El día antes de la cirugía** ingresar para **hidratación iv** (1-1,5 veces las necesidades basales), al menos 12 horas antes del acto quirúrgico. Realizar **hemograma** con **reticulocitos**, y muestra para **prueba cruzada serológica y reserva de concentrados de hematíes**, con independencia del riesgo de sangrado.

INTRAOPERATORIO

- Evitar la hipoxia, la hipercapnia, la hiperventilación y la hipotermia.
- Evitar los torniquetes (aunque si son necesarios se pueden utilizar con precaución).

POSTOPERATORIO

- Oxigenoterapia con gafa nasal hasta 18-24 h tras intervención.
- Iniciar fisioterapia respiratoria tan pronto sea posible, con ejercicios de inspiración incentivada 10 veces cada 2 h, o cada 4 h durante la noche.
- Mantener la hidratación hasta al menos 24 h tras la cirugía.
- Deambulación y actividad lo más rápido posible.
- Control estricto del dolor, ya que puede favorecer la hipoventilación y con ello, la aparición de un STA. Si es preciso, usar morfina en perfusión continua.
- Hemograma diario con reticulocitos.
- Tromboprolifaxis posquirúrgica según la indicación habitual.
- En caso de aparición de fiebre, cubrir gérmenes encapsulados (p. ej. neumococo), además de tratar el posible foco.
- Dejar indicaciones en los evolutivos del paciente para los equipos de guardia, con la actitud a seguir ante síntomas de alerta, y el criterio para avisar al especialista en enfermedad de células falciformes (ECF).

BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP) Enfermedad de células falciformes. Guía de práctica clínica SEHOP 2019. ISBN: 978-84-944935-5-3. Disponible en: <http://www.sehop.org/wp-content/uploads/2019/03/Gu%C3%ADa-SEHOP-Falciforme-2019.pdf>. Último acceso: agosto de 2021.
2. Walker I, Trompeter S, Howard J, *et al.* Guideline on the peri-operative management of patients with sickle cell disease: Guideline from the Association of Anaesthetists. *Anaesthesia*. 2021;76(6):805-17. DOI: 10.1111/anae.15349.
3. Chou ST, Alsawas M, Fasano RM, *et al.* American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support. *Blood Adv*. 2020;4(2):327-55. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019001143.
4. Elshinawy M, Al Marhoobi N, Al Abri R, *et al.* Preoperative transfusion versus no transfusion policy in sickle cell disease patients: a randomized trial. *Transfusion*. 2020;60 Suppl 1:S22-S7. DOI: 10.1111/trf.15684.
5. Howard J, Malfroy M, Llewelyn C, *et al.* The Transfusion Alternatives Preoperatively in Sickle Cell Disease (TAPS) study: a randomised, controlled, multicentre clinical trial. *Lancet*. 2013;381(9870):930-8. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61726-7.

6. Estcourt LJ, Kimber C, Trivella M, *et al.* Preoperative blood transfusions for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;7:CD003149. DOI: 10.1002/14651858.CD003149.pub4.
7. Davis BA, Allard S, Qureshi A, *et al.* Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease Part II: indications for transfusion. *Br J Haematol.* 2017;176(2):192-209. DOI: 10.1111/bjh.14383.
8. Adjepong KO, Otegbeye F, Adjepong YA. Perioperative Management of Sickle Cell Disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2018;10(1):e2018032. DOI: 10.4084/MJHID.2018.032.
9. Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease. Expert Panel Report, 2014 [Internet]. Disponible en: https://www.nhlbi.nih.gov/sites/default/files/media/docs/sickle-cell-disease-report%20020816_0.pdf. Último acceso: septiembre 2021.





GLOSARIO

GLOSARIO (PRINCIPALES SIGLAS Y ACRÓNIMOS)



AAPT:	<i>American Pain Society Pain Taxonomy</i>
ACF:	anemia de células falciformes
ACO:	anticoagulantes orales
ACOD:	anticoagulantes orales directos
ACV:	accidente cerebrovascular
ACVA:	accidente cerebrovascular agudo
AD:	aurícula derecha
ADN:	ácido desoxirribonucleico
ADE:	ancho de distribución eritrocitaria o amplitud de distribución eritrocitaria
AHC:	anemia hemolítica crónica
AI:	aurícula izquierda
AINEs:	antiinflamatorios no esteroideos
AIT:	accidente isquémico transitorio
aloTPH:	trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos
ALT:	alanina aminotransferasa
ANA:	anticuerpos antinucleares
AR:	artritis reumatoide
ARA-II:	antagonistas de los receptores de angiotensina II
ARN:	ácido ribonucleico
ASAFE:	Asociación Española de Enfermedad Falciforme
ASH:	<i>American Society of Hematology</i>
AST:	aspartato aminotransferasa
ATG:	timoglobulina antitimocítica



BA:	bacteriuria asintomática
BRA:	bloqueadores de los receptores de angiotensina II
BVC:	biopsia de vellosidades coriales



CDC:	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades
CDI:	cardiopatía diastólica izquierda
CEIm:	Comité de ética de la investigación de medicamentos
CGH:	arrays de hibridación genómica comparada
cGMP:	guanosina monofosfato cíclico
CH:	hematíes concentrados
CHCM:	concentración de hemoglobina corpuscular media
CO:	monóxido de carbono
CPAP:	soporte respiratorio avanzado no invasivo

- CPRE:** colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
CPRM: colangiopancreatografía por resonancia magnética
CVO: crisis vasooclusivas
CYB5R3: enzima citocromo b5 reductasa 3



- DAMP:** patrón molecular asociado al daño de los eritrocitos (del inglés, *damage associated molecular patterns*)
DC6M: distancia recorrida caminando durante 6 minutos
DFO: deferoxamina
DFP: deferiprona
DFX: deferasirox
DGP: diagnóstico genético preimplantacional
DHA: ácido docosahexaenoico
DHTR: reacción transfusional hemolítica retardada
DM: diabetes mellitus
DM2: diabetes mellitus tipo 2
DMPA: acetato de medroxiprogesterona de depósito
DMT: dosis máxima tolerada
DNE: donante no emparentado
DNMT1: inhibidores de la DNA-metiltransferasa 1



- EAI:** escrutinio de anticuerpos irregulares
EC: ensayo clínico
ECA: enzima convertidora de angiotensina
ECF: enfermedad de células falciformes
EF: enfermedad falciforme
EGT: exanguinotransfusión
EICR: enfermedad injerto contra receptor
EMA: *European Medicines Agency*
eNOS: NO sintetasa endotelial desacoplada
EP: embolismo pulmonar
EPA: ácido eicosapentaenoico
EPFC: enfermedad pulmonar falciforme crónica
ERC: enfermedad renal crónica
ETEV: enfermedad tromboembólica venosa
ETV: enfermedad tromboembólica
EVOH: enfermedad venooclusiva hepática

F

- FA:** fosfatasa alcalina
FDA: *Food and Drug Administration*
FG: filtrado glomerular
FIV: fecundación *in vitro*

G

- G6PDH:** glucosa 6 fosfato deshidrogenasa
GA: gasometría arterial
GC: guanilato ciclasa
GCS: enzima guanilato ciclasa soluble
GEE: Grupo Español de Eritropatología
GETMON: Grupo Español de Trasplante de Médula Ósea en Niños
GnRH: hormona liberadora de gonadotropinas

H

- HAP:** hipertensión arterial pulmonar
Hb: hemoglobina
HbA: hemoglobina A
HBB: gen de la β globina
HbC: hemoglobina C
HbF: hemoglobina fetal
HBPM: heparinas de bajo peso molecular
HbS: hemoglobina S
HCF: hepatopatía crónica falciforme
HCM: hemoglobina corpuscular media
HDAC: inhibidores de la histona deacetilasa
HF: hepatopatía falciforme
HI: hermano HLA idéntico
HO-1: hemo oxigenasa 1
HP: hipertensión pulmonar
HPLC: cromatografía líquida de alta resolución
HTA: hipertensión arterial
HU: hidroxürea
HVP: hipertensión venosa pulmonar

I

- IAM:** infarto agudo de miocardio
ICpFE: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada
ICrFE: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida
ICS: infarto cerebral silente
ICT: irradiación corporal total

IECA:	inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IEF:	isoelectroenfoque
IGIV:	inmunoglobulinas intravenosas
IMC:	índice de masa corporal
IR:	acondicionamiento de intensidad reducida
I-R:	isquemia-reperfusión
ISRS:	inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina
i.v.:	vía intravenosa
IV:	intravenoso/a



LDH:	lactato deshidrogenasa
LIC:	concentración de hierro hepática, (del inglés, <i>Liver Iron Concentration</i>)
LPI:	hierro plasmático lábil, (del inglés, <i>Labile Plasma Iron</i>)
LSD-1:	inhibidores de la demetilasa específica de lisina



MA:	acondicionamiento mieloablativo
MLPA:	amplificación de sondas dependiente de ligación múltiple (del inglés, <i>Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification</i>)
MME:	equivalente en miligramos de morfina
MMII:	miembros inferiores
MO:	médula ósea
MRT:	mortalidad relacionada con el trasplante



NAC:	N-acetil cisteína o neumonía adquirida en la comunidad
ND:	no evidencia en guías internacionales
NET:	trampas extracelulares de neutrófilos
NGS:	secuenciación de nueva generación (del inglés, <i>Next Generation Sequencing</i>)
NHLBI:	<i>National Heart, Lung, and Blood Institute</i>
NO:	óxido nítrico
NO₂:	dióxido de nitrógeno
NPR:	necrosis papilar renal
NTBI:	hierro no unido a la transferrina (del inglés, <i>non-transferrin binding iron</i>)



- O₃:** ozono
OCT: tomografía de coherencia óptica
OMS: Organización Mundial de la Salud



- PAPm:** presión en la arteria pulmonar media
PCPe: presión capilar pulmonar de enclavamiento
PCR: proteína C reactiva
PCR-RFLP: técnica de polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción
PDE-5: fosfodiesterasa tipo 5
pFE: fracción de eyección preservada
PFR: pruebas de función respiratoria
PHFF: presencia hereditaria de hemoglobina F
PKG: proteína quinasa G
PM: partículas volátiles
PRES: síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior
PTH: hormona paratiroidea



- RAN:** recuento absoluto de neutrófilos
RE: recambio eritrocitario
RF: rasgo falciforme
RHPTR: reacción hemolítica postransfusal retardada
RM: resonancia magnética
RMC: resonancia magnética cardíaca
RM: resonancia magnética
ROS: radicales libres de oxígeno
RR: riesgo relativo
RVP: resistencia pulmonar vascular
Rx: radiografía



- SA:** herencia en heterocigosis de la mutación codificante de la HbS
SAF: síndrome antifosfolípido
SAOS: síndrome de apnea obstructiva durante el sueño
S.C.: vía subcutánea
SCD: muerte súbita cardíaca (del inglés, *sudden cardiac death*)

SCU:	sangre de cordón umbilical
SDRA:	síndrome de <i>distress</i> respiratorio agudo
SHH:	síndrome hiperhemolítico
SEHOP:	Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas
SEHH:	Sociedad Española de Hematología y Hematoterapia
SE:	secuestro esplénico
SF:	sobrecarga férrica
SFC:	sobrecarga férrica cardiaca
SG:	supervivencia global
SLE:	supervivencia libre de eventos
SNA:	sistema nervioso autónomo
SNC:	sistema nervioso central
SNP:	sistema nervioso periférico
SNRI:	inhibidores de la recaptación serotonina y noradrenalina
SO₂:	dióxido de azufre
SP:	sangre periférica
SS:	herencia en homocigosis de la mutación codificante de la HbS
STA:	síndrome torácico agudo



TA:	tensión arterial
TAC:	tomografía axial computarizada
TACAR:	TAC torácico de alta resolución
TAD:	test de antiglobulina directa
TAMM:	velocidad media ponderada en el tiempo de la máxima
TC:	transfusión crónica
TCA:	antidepresivos tricíclicos
TCD:	eco-doppler transcraneal
TCNO:	terapias crónicas no opioides
TENS:	electroestimulación transcutánea
TEP:	tromboembolismo venoso pulmonar
TEV:	tromboembolismo venoso
THU:	tetrahidouridina
TM:	talasemia mayor
TMO:	trasplante de médula ósea
TOC:	terapia opioide crónica
TP:	tiempo de protrombina
TPH:	trasplante de progenitores hematopoyéticos
TS:	transfusión simple
TSCU:	trasplante de sangre de cordón umbilical
TTD:	talasemia transfusión dependiente
TTPA:	tiempo de tromboplastina parcial activada
TVP:	trombosis venosa profunda



UCI: unidad de cuidados intensivos



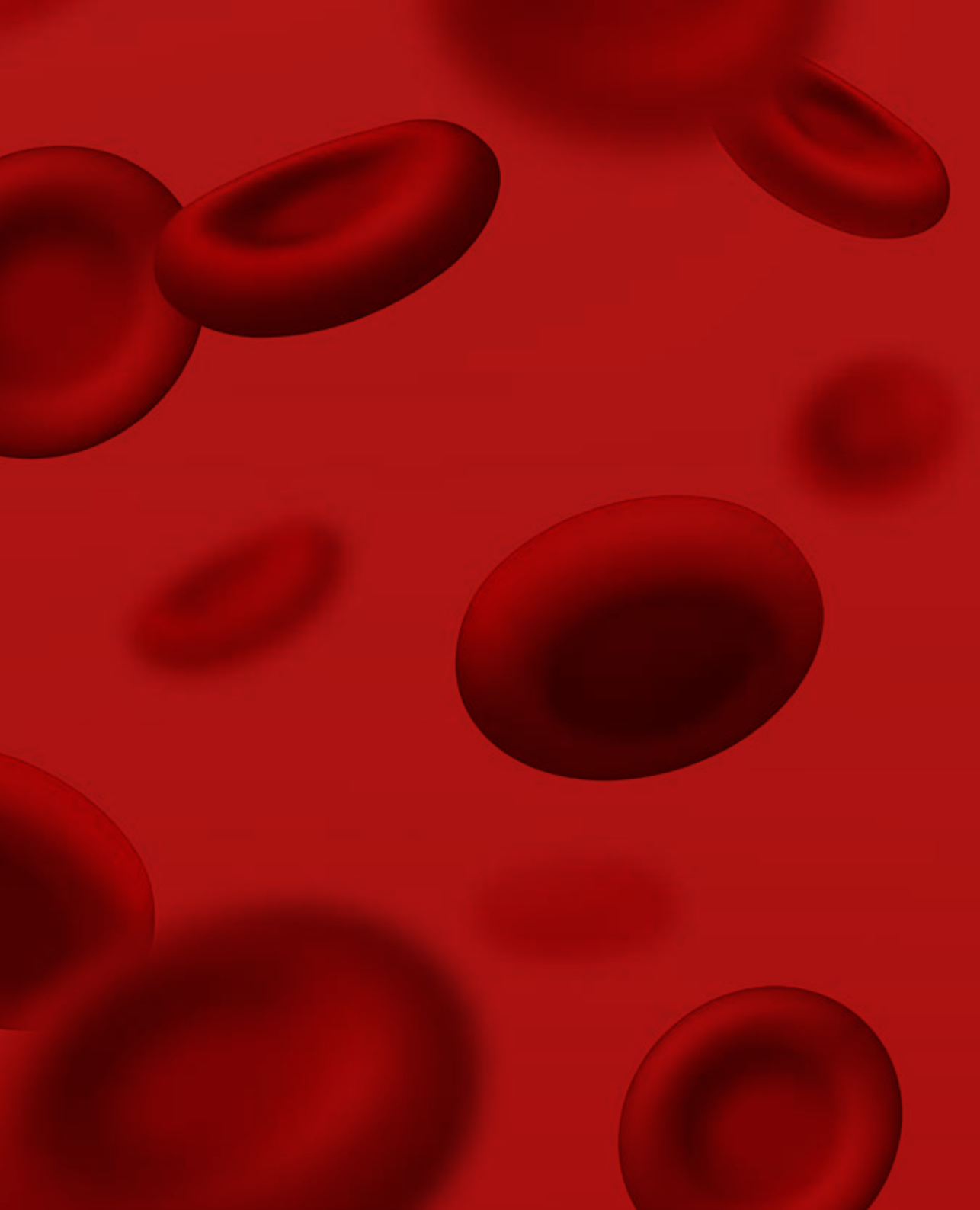
VCM: volumen corpuscular medio
VCTE: elastografía de transición de vibración controlada
VD: ventrículo derecho
VI: ventrículo izquierdo
VIT: velocidad en la insuficiencia tricúspide
VO: vasooclusivas
V.O.: vía oral
VRS: virus respiratorio sincitial



XO: xantina oxidasa



The following text is a scan of a document page, likely a book or journal, containing a list of references or a table of contents. The text is mostly illegible due to the low resolution and blurriness of the scan. It appears to be a list of entries, possibly with dates and names, but the specific details are not discernible.



Con el patrocinio de:

