

Anemia falciforme. Manejo en Atención Primaria

Á. Cervera Bravo^a, E. Cela de Julián^b

^aDoctora en Medicina. Servicio de Pediatría. Hospital de Móstoles.

Servicio Madrileño de Salud (Área 8). Móstoles, Madrid.

^bDoctora en Medicina. Sección de Oncohematología Pediátrica.

Hospital Universitario Gregorio Marañón. Servicio Madrileño de Salud (Área I). Madrid.

Rev Pediatr Aten Primaria. 2007;9:649-68

Áurea Cervera Bravo, acerverab@mi.madritel.es

Resumen

La anemia falciforme es una hemoglobinopatía estructural de origen genético, caracterizada por la presencia de hemoglobina S, que, debido a la presión inmigratoria, es cada vez más frecuente en nuestro medio. La hemoglobina anormal es inestable, tiende a polimerizarse y ocluir la microcirculación, produciendo manifestaciones multisistémicas tanto agudas como crónicas, y aumenta la susceptibilidad a infecciones. Se comentan la genética, la fisiopatología, el diagnóstico clínico y de laboratorio, el cribado neonatal, el manejo adecuado de los principales problemas agudos –ya que algunos pueden desarrollar rápidamente complicaciones que afectan a la vida del paciente–, pautas de seguimiento, programa de inmunizaciones y tratamiento. Dada la complejidad de la enfermedad es necesario plantear un manejo multidisciplinar y coordinado entre la Atención Primaria y la Especializada que incluya la realización de controles periódicos completos, así como la educación del paciente y de su familia, ya que todo ello disminuye la morbilidad y la mortalidad y mejora la calidad de vida de estos pacientes.

Palabras clave: Anemia falciforme, Atención Primaria, Niños.

Abstract

Sickle cell disease is a genetic structural haemoglobinopathy characterized by the presence of haemoglobin S that is becoming more prevalent in our environment because of the present immigrating pressure. The abnormal haemoglobin is unstable, tends to polymerize occluding the microcirculation what produces acute and chronic multisystem manifestations and increases the susceptibility of infections. Genetic aspects, physiopathology, clinical and laboratory diagnosis, neonatal screening, appropriate care of the main acute manifestations as life-threatening complications that may develop rapidly, a follow-up plan, immunizations and treatment are discussed. Due to the complexity of the disease a multidisciplinary care is necessary coordinating primary care with specialized clinical management that includes periodic comprehensive evaluations and patient and family education as this decreases morbidity and mortality and improves quality of life for these patients.

Key words: Sickle cell disease, Primary Care, Children.

Declaración de posibles conflictos de intereses: Los autores declaran que han recibido una Beca FISS (ref. PI040471) para el proyecto de investigación que lleva el título: "Efectividad del diagnóstico precoz de drepanocitosis y comparación con el Registro Nacional" (investigador principal E.C.J.) actualmente en curso.

Introducción

La drepanocitosis o anemia falciforme es una enfermedad que hace unos años nos parecía rara en nuestro medio; muchos pensamos al estudiarla que probablemente no la veríamos nunca. Sin embargo, el tremendo aumento de la inmigración en nuestro país en la última década ha hecho que esté comenzando a ser un problema cada vez más frecuente¹, con un impacto creciente en la carga asistencial y sanitaria. Por otro lado, se trata de una enfermedad compleja, que afecta a múltiples órganos. Incide en un colectivo de personas en su mayoría de un entorno cultural muy diferente al nuestro, por lo que a veces es muy difícil la comunicación y la educación sanitaria; ello puede repercutir negativamente en la salud de los niños afectados. Por ello, es importante el manejo multidisciplinar^{2,3}, donde cobra gran importancia el papel del pediatra de Atención Primaria, al que la familia accede más fácilmente y que puede coordinar mejor el apoyo familiar en colaboración con los trabajadores sociales. Es fundamental que la información que reciba la familia sea la misma, independientemente de quién la proporcione, porque aumentará la confianza en el sistema sanitario. Se debe insistir en la necesidad de los controles y la vigilancia

periódicos, educando a la vez a la familia sobre la enfermedad. Esto ha conseguido, incluso en un medio sanitario deficitario como el africano, mejorar la salud y la supervivencia⁴. De igual forma, es muy necesaria la coordinación entre la Atención Primaria y la Especializada para poder ofrecer a estos niños, dentro de lo que se pueda, la mejor calidad de vida posible, sin descuidar la atención rápida y eficaz para los problemas de tratamiento urgente.

Genética y epidemiología

La drepanocitosis es la forma más frecuente de hemoglobinopatía estructural. Es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la presencia de hemoglobina S (Hb S) en el hematíe. La Hb S es el producto de la sustitución de un ácido glutámico por valina en la cadena de β-globina. Los heterocigotos, con rasgo drepanocítico (Hb AS), son portadores asintomáticos. Los enfermos pueden ser homocigotos o dobles heterocigotos, cuando el gen anormal de la Hb S se une a otro gen anormal que afecta a la cadena de β-globina. Entre éstos, las formas más frecuentes son la Hb SC, o la Hb S-β-talasemia, bien S-β-talasemia⁺, cuando se produce cierta cantidad de Hb A (la hemoglobina normal del adulto) en el gen afecto de β-talasemia; o bien S-β-talase-

mia⁰, cuando no se produce nada de Hb A, por lo que sólo existe Hb S dentro del hematíe. Las formas más graves de enfermedad son la Hb SS y S-β-talasemia⁰, mientras que la Hb SC y la S-β-talasemia⁺ cursan de forma más leve^{5,6}.

La mutación surgió en al menos cinco momentos diferentes (cuatro en África y uno en Asia) –los llamados haplotipos– hace unos 4.000 años y se mantuvo gracias a la especial protección que confiere frente a la malaria⁵. Eso explica la diferente frecuencia en la presencia de portadores: de un 8% en la población afroamericana hasta un 30-40% en algunos países subsaharianos, donde la malaria sigue siendo una causa importante de mortalidad^{1,5}. La enfermedad es pues característica, pero no exclusiva, de la raza negra. Existen núcleos mediterráneos con el gen de Hb S (Grecia, Italia, Turquía y norte de África) además de Arabia Saudí y la India^{1,6}.

Fisiopatología^{5,7}

La Hb S se caracteriza por polimerizarse con la desoxigenación; eso altera su solubilidad distorsionando al hematíe, que se hace rígido, adoptando la forma de una hoz (falciformación), lo que impide su circulación por la red microvascular (vasooclusión) y favorece su destrucción (anemia hemolítica). La Hb S es, además, una he-

moglobina inestable; el depósito de la hemoglobina desnaturalizada sobre la membrana del hematíe la daña, afectando a las bombas de iones, y esto a su vez favorece la deshidratación celular, aumentando la adherencia del hematíe al endotelio y la viscosidad sanguínea. El daño endotelial activa la coagulación sanguínea y favorece la hiperplasia íntimal, contribuyendo a la vasooclusión. Además, debido al daño endotelial y a la isquemia originada se liberan mediadores inflamatorios que interactúan con los leucocitos y los macrófagos, y que modulan toda la respuesta local y podrían explicar en parte la enorme variabilidad clínica en la expresión de la enfermedad. En el bazo, el exceso de hematíes dañados sobrepasa su capacidad de filtro, impidiendo su función inmunológica (asplenia funcional) y posteriormente se produce una fibrosis progresiva (autoesplenectomía), por lo que se incrementa la susceptibilidad a infecciones por gérmenes capsulados. Por tanto, la vasooclusión e isquemia tisular (productoras de disfunción orgánica aguda y crónica), la anemia hemolítica y la susceptibilidad a infecciones son los tres problemas que condicionan la clínica de la enfermedad.

Diagnóstico

Los niños con anemia falciforme suelen estar asintomáticos al nacer, pues a esa

edad la mayor parte de la hemoglobina es fetal (Hb F), y se hacen sintomáticos a partir de los 4-6 meses, cuando comienzan a disminuir los niveles de Hb F². La primera manifestación clínica de la enfermedad suele ser la llamada "dactilitis", que es una tumefacción dolorosa de las manos y/o de los pies producida por vasooclusión de los huesos subyacentes (figura 1). Otras manifestaciones clínicas de inicio pueden ser las infecciones invasoras por neumococo, el secuestro esplénico, la anemia descubierta en infecciones comunes o en el llamado síndrome torácico agudo. La presentación clínica en niños mayores incluye la anemia, los

dolores recurrentes musculoesqueléticos o abdominales, las crisis aplásicas, el síndrome torácico agudo, la esplenomegalia y la colelitiasis^{3,8}.

Al realizar el estudio analítico, se encuentran datos de anemia hemolítica. El frotis suele presentar anomalías en la morfología del hematíe con presencia de células "densas" (pequeñas y deshidratadas) y drepanocitos o hematíes en hoz, aunque en los primeros 6 meses pueden no verse por los niveles altos de Hb F. La tabla I muestra los datos analíticos de cada uno de los genotipos. No hay que olvidar el estudio de todos los miembros de la familia para un correcto consejo genético.

Figura 1. Osteomielitis por *Salmonella* con absceso secundario desarrollado sobre la base de una dactilitis en una lactante con drepanocitosis homocigota.



Tabla I. Diagnóstico diferencial de los genotipos principales de la anemia falciforme

Genotipo	Electroforesis	Hb (g/dL)	MCV [§] Fl	HbA ₂ (%)	Padres	Hemograma
Hb SS	S	6-9	80-100 [†]	< 3,5 [‡]	Ambos Hb S	Hemólisis y anemia a los 6-12 meses
Hb SC	SC	9-15	70-85	*	Uno con Hb C	Anemia leve o sin anemia a los 2 años
Hb S β^0	S	7-10	60-75	> 4	Uno con β^0 -talasemia	Hemólisis y anemia a los 6-12 meses
Hb S β^+	SA	9-15	70-80	> 3,5	Uno con β^+ -talasemia	Anemia leve o sin anemia a los 2 años

* No se puede medir en presencia de Hb C porque interfiere con ella y migra en la misma posición en la electroforesis.
[§] Valores del adulto. En niños el VCM normal es inferior, siendo normal > 70 fl a los 6-12 meses y llegando a 80 en la adolescencia.
[†] Puede ser inferior si coexiste con alfa-talasemia, frecuente en los pacientes de origen subsahariano.
[‡] Puede ser > 3,5% si coexiste con alfa-talasemia.

Cribado neonatal. Experiencia de la Comunidad de Madrid

Varios países en Europa y América del Norte han incluido la detección de hemoglobinopatías estructurales en los programas de cribado neonatal en los últimos años⁹⁻¹¹, teniendo en cuenta que las complicaciones clínicas de los pacientes con enfermedad falciforme son frecuentes, sobre todo en los tres primeros años de vida¹². Diversos estudios que comunican casos de enfermedades infecciosas graves como sepsis, neumonías o meningitis, secuestros esplénicos o crisis de dolor infradiagnosticadas por desconocimiento de la patología de base¹³, hicieron concluir que era conveniente una detección precoz. Las publicaciones que

demuestran los beneficios de una pronta identificación de los niños con enfermedad falciforme frente a un diagnóstico tardío cuando ya ha aparecido una complicación son muy escasas¹⁴⁻⁶, y no existe ningún ensayo clínico al respecto. Sin embargo, un ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo demostró una dramática disminución en la incidencia de bacteriemia por *S. pneumoniae* en niños menores de tres años con anemia falciforme tratados con profilaxis con penicilina¹⁷.

Aunque se han realizado estudios parciales sobre la incidencia de la enfermedad en nuestro medio, la implantación de un programa sistemático de cribado no ha sido aprobada por las autoridades

sanitarias hasta hace poco tiempo. La Comunidad de Madrid, a instancias de su Instituto de Salud Pública, fue la primera comunidad autónoma del país en iniciar el desarrollo del cribado neonatal universal de hemoglobinopatías en mayo de 2003, incluyendo como población diana a todo recién nacido en cualquier centro público o privado. La muestra de sangre capilar en papel se obtiene de la misma tarjeta de la prueba del talón utilizada en el programa de detección precoz de hipotiroidismo congénito e hiperplasia suprarrenal congénita, recogida en las maternidades a partir de las 48 horas de vida, antes del alta del niño. Esta muestra se traslada diariamente por mensajería desde todos los hospitales públicos y privados hasta el laboratorio único responsable del procesamiento de todas las primeras muestras del talón en la región (laboratorio de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas del Hospital Universitario Gregorio Marañón).

El método usado para el análisis de variantes de hemoglobina es la cromatografía líquida de alta resolución, capaz de detectar hemoglobina (Hb) F, A, S, C, D y E. Los niños con enfermedad falciforme homocigotos para Hb S o heterocigotos compuestos inician desde los 2 meses profilaxis con penicilina y vacunación según el

protocolo nacional de la Sociedad Española de Hematología Pediátrica (SEHP)¹⁸ y se programa la educación sanitaria. Todos ellos reciben informes para sus pediatras de cabecera y son citados en las consultas de seguimiento de esta patología de sus hospitales de referencia y centros de Atención Primaria cercanos al domicilio respectivo.

Los lactantes con rasgo falciforme (portadores heterocigotos de Hb S o C), o heterocigotos para Hb D o E, son informados de la naturaleza benigna de esta condición, aportándoles información escrita sobre las recomendaciones de la SEHP y asegurando el consejo genético.

Según se ha publicado recientemente¹⁹, se analizaron los datos en el tercer año de implantación del programa de cribado neonatal. Se había analizado a 190.238 recién nacidos y se encontraron 1.060 variantes de hemoglobina (5,59/1.000); 31 de ellos padecían enfermedad grave (homocigotos o dobles heterocigotos) y el resto eran portadores. Los padres portadores pertenecían a 44 países distintos. Considerando sólo el rasgo con Hb S parental, las naciones más prevalentes de origen fueron Nigeria (18%), República Dominicana (16%), Ecuador (9,5%), España (8%), Guinea Ecuatorial (6%), Colombia (5%) y Marruecos (4%). Aunque

predominan los padres del área caribeña y el África subsahariana, también se han detectado árabes, indios y mediterráneos. Aunque se ha recomendado que el cribado neonatal sea universal en áreas donde la población de minorías étnicas supere el 15%²⁰, es difícil estimar la proporción real de los inmigrantes con riesgo. Sólo en Madrid, los inmigrantes pueden suponer cerca de 1 millón (más del 20% de los habitantes), procedentes principalmente de América del Sur y Centro, Europa del Este y África.

El cribado es universal en la Comunidad de Madrid por varias razones. En primer lugar, porque así es para las otras enfermedades del programa, y es rentable y de mayor eficacia para el diagnóstico precoz usar el mismo papel de filtro disponible previamente. Pero, además, el coste está justificado por la opinión de varios comités de expertos en la evaluación de laboratorios con una alta carga de trabajo^{9,21}. Los cribados selectivos dirigidos sólo a población de riesgo (no universales) no resultan más efectivos en cuanto al coste si las muestras son más de 25.000 al año. Además, la interraccionalidad entre los progenitores es bastante común y no es fácil acotar un grupo de riesgo definido^{22,23}, lo que inequívocamente llevaría a la pérdida de casos de pacientes afectos. Por último,

la consideración de la raza como parámetro para la realización o no del análisis conllevaría dificultades éticas.

Un estudio piloto²⁴ demostró que la instauración del programa era factible y permitió crear los canales fluidos de coordinación entre el laboratorio y el grupo de clínicos necesarios para lograr una atención integrada a los niños. Se designó a un responsable de la primera información telefónica a las familias, que se encargó de establecer la cita para la entrevista y la exploración del neonato. Esta primera visita comprendió una información general sobre la hemoglobina detectada, educación sanitaria inicial, anamnesis, exploración física, toma de una muestra para confirmación del diagnóstico y análisis a los padres y hermanos, consejo genético y emisión de un informe. El resultado de la segunda muestra se comunicó telefónicamente, aprovechando para reafirmar la información previamente dada y remitiendo a la familia al hospital del área sanitaria de su domicilio. Los pacientes homocigotos se incluyeron en el protocolo nacional para esta enfermedad¹⁸.

Además de conocer la incidencia poblacional de esta patología, el objetivo primordial del cribado neonatal es disminuir la morbilidad y la mortalidad asociadas a la enfermedad de células falciformes. La ejecución del cribado de hemoglobinopa-

tías en otras regiones de España ha sido secundada en Extremadura, y su necesidad en el resto del territorio está por definir, aunque se están haciendo grandes esfuerzos en este sentido. La eficaz coordinación entre laboratorios, clínicos, familias y profesionales de Atención Primaria representa un reto enorme.

Entrevista y educación familiar

Las primeras entrevistas comunicando el diagnóstico son fundamentales para concienciar sobre la gravedad de la enfermedad y la importancia de mantener un seguimiento estrecho con controles periódicos, iniciando la profilaxis con penicilina y un calendario de vacunaciones completo que incluye los gérmenes capsulados (ver tabla II). Se deben dar normas de salud y nutricionales^{4,27}. La gravedad de la anemia debida a la hemólisis produce una sobrecarga del gasto cardíaco y un incremento de la hematopoyesis, incrementando las necesidades calóricas²⁷. Para algunas familias africanas que conocen la enfermedad, el diagnóstico puede causar un tremendo impacto, el niño va a morir joven, u originar sentimientos de culpa o de estigmatización. A éstos hay que tranquilizarlos comentando los importantes avances realizados y la mejoría de la supervivencia y calidad de vida de estos pacientes. En otras fami-

lias, el diagnóstico puede ser difícil de aceptar, especialmente si se realiza por cribado, ya que les cuesta admitir que su bebé, que parece tan sano, tenga algo importante. También les cuesta aceptar la transmisión genética cuando ellos no están enfermos. Por ello, es necesario dar las explicaciones adecuadas para que se adhieran al tratamiento y no se pierda el seguimiento². Estas explicaciones deben repetirse durante los controles^{2,4}; además, se les preguntará posteriormente para ver si han captado la información de forma adecuada y para que puedan expresar sus dudas. Hay que tener en cuenta que en la cultura africana no se entiende el concepto de "prevención", sino sólo el tratamiento de los problemas agudos, por lo que hay que insistir mucho sobre cómo el tratamiento y el seguimiento durante esos períodos aparentemente asintomáticos del niño mejorarán la frecuencia y la gravedad de los problemas agudos.

Además, hay que considerar los aspectos sociales, pues a la situación de enfermedad grave se suman todos los problemas de la inmigración, por lo que está indicada la participación de los trabajadores sociales. Se debe indagar sobre las condiciones de trabajo y de vivienda, la adaptación al país, los problemas de comunicación, los medios

Tabla II. Programa de inmunizaciones específicas para niños no vacunados con anemia falciforme^{3,25,26}

Germen	Producto	Edad 1ª dosis	Primovacunación	Dosis adicionales
Neumococo	VCN7 (Prevenar®) [§]	2-6 m	3 dosis/6-8 semanas intervalo	1 dosis a los 12-16 m
		7-11 m	2 dosis/6-8 semanas intervalo	1 dosis a los 12-16 m
		≥ 12 m	2 dosis/6-8 semanas intervalo	No
	VNP23	≥ 24 m	1 dosis/8-6 semanas después de última dosis de VCN7	1 dosis a los 3-5 años tras la primera dosis de VNP23
Meningococo C	VMC (Meningitec®, Neisvac-C®)	2-11 m	2 dosis/6-8 semanas intervalo	1 dosis a los 12-16 m
		≥ 12 m	1 dosis	No
<i>Haemophilus influenzae</i> * (Hib)	VCHib (HibTITER®) ^a (Act-HIB®) ^b (Hiberix®) ^b	2-6 m	3 dosis/6-8 semanas intervalo	1 dosis a los 15-18 m
		7-11 m	2 ^a -3 ^a dosis/4-8 semanas intervalo	No o 1 dosis/15-18 m
		12-14 m	2 ^a dosis/4-8 semanas intervalo	No
		≥ 12 m	1 dosis	No
		15-59 m	1 dosis	No
Hepatitis B*	VHB	Recién nacido ≥ 2.000 g	3 dosis (0-1-6 meses)	
Gripe	Virus fraccionados o de subunidades	6 m-3 a	2 dosis (0,25 mL)/4 semanas intervalo	1 anual
		3-8 a	2 dosis (0,5 mL)/4 semanas intervalo	1 anual
		9-12 a	1 dosis (0,5 mL)	1 anual
	Virus enteros, fraccionados o de subunidades	> 12 a	1 dosis (0,5 mL)	1 anual

* Incluidas en los calendarios habituales de las diferentes comunidades autónomas de nuestro país. Generalmente se administran de forma combinada.

[§] Incluida en el calendario de la Comunidad de Madrid.

^{a,b} Pauta de vacunación para Hib según se empleen las diferentes vacunas disponibles.

a: años. **m:** meses. **VCN7:** vacuna conjugada antineumocócica heptavalente. **VNP23:** vacuna antineumocócica de polisacáridos 23-valente. **VMC:** vacuna conjugada antimeningitis C. **VCHib:** vacuna conjugada anti-*Haemophilus Influenzae* b. **VHB:** vacuna antihepatitis B.

de desplazamiento (en caso de enfermedad aguda del niño), la escolarización, etc.

Recomendaciones a los padres

Es importante que conozcan los factores precipitantes de la vasooclusión: la acidosis muscular o de líquidos corporales, la deshidratación, las bajas temperaturas y las infecciones²⁷.

Educación: normas de higiene: importancia de considerarlo no como un enfermo, sino intentando que lleve la vida lo más normal posible. Evitar la sobreprotección. Prestar atención a los otros miembros de la familia²⁷.

Evitar los reptiles como animales domésticos para disminuir el riesgo de salmonelosis⁸.

Viajes: se puede viajar en aviones normales presurizados. Los viajes en aviones no presurizados en alturas superiores a los 4.500 m pueden desencadenar crisis vasooclusivas. Evitar el frío, moverse regularmente y beber líquidos durante el viaje³.

Nutricionales: promover la lactancia materna. No se necesita ninguna dieta especial, pero debe ser variada y completa. Evitar bebidas con cafeína (café, cola) porque producen vasoconstricción. Es importante la ingesta de líquidos para evitar la deshidratación y dado

que tienen menor capacidad de concentrar la orina.

Situaciones por las que deben consultar urgentemente con valoración hospitalaria: fiebre mayor de 38,5 °C, aumento de astenia y/o palidez (súbito desinterés por el medio externo, ver coloración de labios, lechos ungueales, palmas y plantas), dolor moderado o grave, síntomas respiratorios (dolor torácico, disnea), aumento importante del tamaño del bazo (se les debe enseñar a palparlo), distensión y dolor abdominal, síntomas o signos neurológicos aunque sean transitorios (debilidad en un lado del cuerpo, cambios bruscos en el habla, cefalea que no cede con analgesia...), o priapismo de más de tres horas de evolución. Insistir en la relación fiebre-infección grave, pues aún hoy sigue siendo ésta una causa de mortalidad en la drepanocitosis durante la infancia^{2,3,8,27}.

Prevención de complicaciones vasooclusivas: en general, la mayoría de los episodios de dolor no tienen ningún factor precipitante, pero deben evitarse las situaciones que pueden favorecerlos, como el frío, por lo que deben protegerse, ir bien abrigados y evitar inmersiones en agua fría. El ejercicio intenso puede desencadenarlos, especialmente si no se está habituado²⁷. Se debe animar a realizar un ejercicio regular (pero

no intenso), recordar la importancia de beber durante éste y parar al primer signo de fatiga²⁷. Evitar subir a alturas superiores a los 1.500-2.000 m. Es importante que conozcan el empleo de los analgésicos (paracetamol, ibuprofeno e incluso codeína en niños mayores) y la necesidad de mantener la hidratación con la ingesta de líquidos abundantes cuando aparece el dolor.

Es relevante reforzar la información por medio de folletos escritos^{8,28}.

Educación en adolescentes^{3,27}

Reforzar la autoestima: en esta época son frecuentes la rebeldía, la depresión y el rechazo de los cuidados y tratamientos. A ello se suman los problemas físicos, como el retraso puberal, la ictericia, cicatrices, problemas dentales, etc. Es importante fomentar su independencia y autocuidado.

Mejorar el conocimiento de su enfermedad e invitar a que expresen sus miedos y dudas.

Hábitos tóxicos: se debe incidir en la importancia de evitar el tabaco, el alcohol o las drogas, que pueden favorecer la vasooclusión.

Sexualidad: tienen retraso puberal importante, pero hay que comentarles que sólo es transitorio⁸. Consejo genético. Tratar el tema del priapismo en los va-

rones. Realizar planificación familiar y evitar los embarazos en las mujeres que estén en tratamiento con hidroxiurea (posibilidad de malformaciones fetales).

Inmunizaciones

En las tablas II y III se detallan las inmunizaciones específicas en los niños con anemia falciforme, que hay que sumar a las inmunizaciones habituales. Es importante que en los niños que vayan a viajar a sus países de origen se incluyan además otras vacunas, dependiendo del lugar al que vayan, como la de la fiebre amarilla, fiebre tifoidea, hepatitis A y meningitis A + C (si se viaja al “cinturón de la meningitis” en la región centroafricana)^{2,25}. Además, es muy importante realizar profilaxis frente a la malaria, puesto que en estos niños, aunque las parasitaciones sean pequeñas por la presencia de hemoglobina S, sin embargo se acentúa la hemólisis y se facilitan los episodios vasooclusivos³⁰.

Seguimiento

El paciente debe ser evaluado de forma periódica durante toda su vida para seguir el curso de la enfermedad, documentar los hallazgos clínicos y analíticos, monitorizar el crecimiento y desarrollo, optimizar la nutrición, educar e informar, y proporcionar el tratamiento

Tabla III. Recomendaciones para la inmunización neumocócica en niños con anemia falciforme parcialmente vacunados^{3,26}

Edad	Dosis previas	Recomendaciones
12-23 meses	Primovacunación incompleta con VCN7	2 dosis de VCN7/8-6 semanas de intervalo
≥ 24 meses	4 dosis de VCN7	1 dosis de VNP23, 6-8 semanas tras VCN7; 2. ^a dosis de VNP23, 3-5 años después de 1. ^a dosis de VNP23
	1-3 dosis de VCN7 (antes de los 24 meses de edad)	1 dosis de VCN7; 1. ^a dosis de VNP23/ 6-8 semanas tras VCN7; 2. ^a dosis de VNP23 a los 3-5 años de la 1. ^a
	1 dosis de VNP23	2 dosis de VCN7/6-8 semanas de intervalo, 1. ^a dosis > 8 semanas después de VNP23; 2. ^a dosis de VNP23, 6-8 semanas después de última dosis de VCN7*
≥ 5 años	2 dosis de VNP23	1 dosis de VCN7 > 8 semanas de la última VNP23
	1 dosis de VNP23	1 dosis de VCN7; 2. ^a dosis de VNP23, 6-8 semanas después de VCN7*

* Aunque en la fuente original se recomienda la segunda dosis de VNP23 a los 3-5 años de la primera, existe la duda de que la primera dosis de VNP23 antes de la VCN7 pueda no ser inmunógena en estos enfermos, por lo que sería preferible administrarla a las 6-8 semanas de la de la VCN7²⁹.

más adecuado. Durante los primeros 2 años, el paciente debería ser visto cada 2-4 meses, coincidiendo preferiblemente con la administración de las vacunas. Después, puede ser seguido cada 6-12 meses, siempre que su situación clínica no precise una evaluación más frecuente^{3,8,26}. Es importante tener en cuenta el desarrollo neurológico y el rendimiento escolar, puesto que hasta un 15-20% de pacientes puede tener infartos silenciosos que, aunque no dan clínica aparente

de disfunción neurológica aguda como el accidente cerebrovascular agudo (ACVA), sin embargo, afectan a la capacidad intelectual³¹ y se asocian con un mayor riesgo de infartos cerebrales³².

Exploración física

Los pacientes suelen presentar ictericia conjuntival, que se acentúa en los episodios infecciosos o vasooclusivos por la acentuación de la hemólisis. Es importante ver la coloración de las mu-

cosas y de las palmas, plantas y lecho ungueal para poder detectar una acentuación de la anemia². Cuando la coloración no es sonrosada sino blanquecina, los niveles suelen estar por debajo de 7 g/dL de Hb, y más bajos de 5 g/dL si ni siquiera los pliegues de las manos están coloreados. Pueden tener cambios esqueléticos con sobredesarrollo de los maxilares, lo que produce maloclusión dental debido a la expansión medular; se aconseja el seguimiento por un odontólogo^{3,26}.

Es frecuente encontrar un abdomen abultado, hernias umbilicales en los pacientes de raza negra y hepatomegalia que no tiene significado patológico³. La esplenomegalia no es infrecuente en pacientes con S-β-talasemia⁺ o Hb SC²⁶. En homocigotos de menos de 2-4 años también se puede encontrar esplenomegalia y es importante enseñar a los padres a palpar el bazo para detectar un posible secuestro esplénico; con la edad, el bazo se acaba fibrosando e infartando, produciéndose una "autoesplenectomía". Es frecuente, sin embargo, encontrar esplenomegalias llamativas en los pacientes que vienen de África (aunque sean homocigotos) por la contribución de la malaria.

Se pueden escuchar soplos sistólicos funcionales por la anemia³. Es importante

la toma de la tensión arterial. Estos pacientes tienen tensiones arteriales más bajas que los individuos sanos, pero las tensiones más altas (en el rango alto de la normalidad para individuos sanos) se asocian con mayor riesgo de infartos cerebrales³³. Otro factor que puede contribuir a un riesgo mayor de ACVA isquémico es la obstrucción importante de las vías aéreas (adenoides, amígdalas), especialmente si producen apneas del sueño^{2,34}. Por último, hay que tener en cuenta que en estos pacientes la pubertad está muy retrasada, lo que puede acomplejar a los adolescentes. Es importante asegurarles que la talla y el desarrollo finales no se verán afectados^{8,26}.

Complicaciones agudas y su tratamiento

La mayoría de las complicaciones agudas deben ser evaluadas en algún lugar donde se pueda realizar analítica de sangre urgente, se puedan administrar antibióticos parenterales y trasfundir concentrado de hematíes (CH)⁸. Por tanto, la mayor parte de los problemas agudos atendidos en Atención Primaria deberán ser referidos a Atención Especializada. A los padres se les da una hoja informativa elaborada en el protocolo nacional¹⁸ con los problemas que pueden presentar y que precisan de una atención urgente.

Fiebre

Debido a la disfunción esplénica, los pacientes con anemia falciforme tienen un alto riesgo de septicemia y meningitis por neumococo u otros gérmenes capsulados, y aunque esta complicación ha disminuido mucho con las vacunas y el tratamiento profiláctico con penicilina, todavía sigue siendo una causa importante de mortalidad infantil, sobre todo por debajo de los 3 años³. No se debe dar antipiréticos ante el primer signo de fiebre para no ocultar una infección grave³. Todos los pacientes con temperatura superior a 38,5 °C deben ser evaluados con urgencia, realizando hemograma con reticulocitos, hemoculturivos, administrando antibióticos parenterales de amplio espectro y descartando un síndrome torácico agudo (STA) u otras complicaciones infecciosas, como la osteomielitis^{3,8}. Es difícil a veces diferenciar un proceso infeccioso de una crisis vasooclusiva, ya que en ambos casos pueden aparecer fiebre y dolor².

Dolor

Los episodios no complicados de dolor pueden ser manejados en el domicilio con analgésicos orales (paracetamol: 60 mg/kg/día en 4-6 dosis; ibuprofeno: 10 mg/kg/dosis tres veces al día; codeína: 1 mg/kg/dosis cuatro veces al día),

líquidos orales y compresas calientes. Si estas medidas no son suficientes, el paciente debe ser evaluado para su tratamiento hospitalario, que muchas veces precisará de la administración de opiáceos parenterales^{2,3,8}. Es importante tener en cuenta que las crisis de dolor pueden preceder a un STA y que, en caso de dolor torácico o síntomas respiratorios, el paciente debe acudir a urgencias. Se ha comprobado que el empleo de inspirometría incentivada en los episodios de dolor para potenciar el esfuerzo inspiratorio disminuye la incidencia de infartos pulmonares³⁵.

Síndrome torácico agudo

Se denomina así a un cuadro agudo pulmonar en el que aparece un nuevo infiltrado en la radiografía de tórax y se acompaña o precede de síntomas respiratorios de vías bajas y/o hipoxemia⁸. Se llama así porque puede estar producido por infección (neumonía) o por infarto pulmonar. Ambos cuadros son difíciles de diferenciar y muchas veces coexisten (los infartos pueden sobreinfectarse, y las infecciones producen hipoxemia y cambios inflamatorios locales, por lo que, a su vez, se desencadenan falciformación y vasooclusión con isquemia a ese nivel). En los niños pequeños, la mayoría de los episodios de STA están desencadenados por

infecciones y en los más mayores suelen ser infartos –por trombosis local o embolia grasa– y evolucionan de forma más grave³⁶, apareciendo como una complicación de infecciones, cirugía, anestesia general, sobresedación o tras 2-3 días de un episodio de vasooclusión^{7,37}. Los pacientes pueden deteriorarse rápidamente y pueden producirse un fallo respiratorio y muerte⁸. El asma puede inducir o favorecer los episodios de STA³.

Secuestro esplénico

Es una complicación aguda caracterizada por un aumento brusco del tamaño del bazo con secuestro de sangre en su interior y anemización (al menos 2 g/dL por debajo de su situación basal) y en casos graves se puede provocar un shock hipovolémico y muerte⁸, siendo ésta una causa importante de mortalidad incluso en países desarrollados por su instauración y progresión fulminantes. Es necesario reconocerlo rápidamente para administrar una transfusión sanguínea y preservar la vida. Tienden a recurrir, por lo que se recomienda la esplenectomía tras un episodio muy grave o repetido^{3,6,8}.

Crisis aplásica

Se produce una exacerbación de la anemia basal del paciente con una mar-

cada reticulocitopenia, generalmente inferior al 1 %. La mayoría de los casos suelen estar producidos por una infección por parvovirus B19^{2,8}. Este virus tiene un tropismo especial para los precursores eritroides, deteniendo su diferenciación, por lo que en estos pacientes con hiperplasia medular de la serie roja se produce un descenso brusco de las cifras de hemoglobina, ya que la hemólisis no es compensada por la producción de hematíes, y generalmente precisan ser trasfundidos. Es un cuadro que se suele resolver transitoriamente en unos 7-10 días. Es precisamente durante el proceso de aplasia cuando se produce la viremia y el individuo es contagioso, por lo que debe ser aislado de otros pacientes con anemia hemolítica y evitar el contacto con embarazadas⁸. A los 7-15 días del proceso, coincidiendo con la aparición de anticuerpos, puede ocasionalmente surgir el exantema característico (megaloritema), aunque en esta fase el paciente ya no es contagioso y está recuperándose de su cuadro de aplasia de la serie roja.

Accidente cerebrovascular

Alrededor de un 10% de niños sufren un ACVA, en la mayoría de los casos de tipo isquémico, por obstrucción de una arteria cerebral, aunque también pueden presentar hemorragias. Por eso, es

importante una evaluación urgente de cualquier síntoma neurológico, aunque sea transitorio, salvo que se trate de un leve dolor de cabeza⁷. Los síntomas de presentación comunes son la hemiparesia, la afasia o disfasia, las convulsiones, la monoparesia, la cefalea intensa, la parálisis de pares craneales, el estupor y el coma^{2,8}. Se recomienda realizar una exanguinotransfusión parcial. El riesgo de recurrencias de los infartos es muy alto, de hasta un 75 %. Se ha visto que el tratamiento hipertransfusional intentando inhibir la eritropoyesis del propio paciente para mantener el porcentaje de hematíes con Hb S < 30% evita las recurrencias en un 90%³⁸. Se ha demostrado que el aumento de la velocidad de flujo de las arterias cerebrales por encima de un nivel, medido por ecografía Doppler transcraneal se asocia con un incremento del riesgo de padecer infartos. El empleo de programa transfusional en estos pacientes puede prevenir la aparición de infartos, como ha demostrado el llamado estudio STOP³⁹.

Además, alrededor de un 15-20 % de los niños puede tener infartos clínicamente silentes en zonas de la sustancia blanca donde la perfusión cerebral es menor, objetivables por resonancia magnética nuclear. Estos infartos provocan alteraciones de la capacidad intelectual detectables

por pruebas neuropsicométricas y disminuyen el rendimiento escolar³⁸. Por otro lado, se asocian con mayor riesgo de padecer infartos agudos. En la actualidad, se está realizando un ensayo terapéutico aleatorizado multicéntrico para ver si estaría indicado el empleo del programa transfusional³⁸.

Priapismo

Es una erección prolongada y dolorosa del pene. Puede aparecer en la infancia, aunque generalmente aparece en la adolescencia o edad pospuberal afectando al 30-65 % de los varones con Hb SS^{5,6}. Está producido por el secuestro de sangre en el cuerpo cavernoso. Suele aparecer de madrugada y lo hace de dos maneras: 1) como episodios intermitentes que duran menos de 2-4 horas pero que son recurrentes y pueden preceder a un episodio grave; 2) episodios graves de más de 2-4 horas de duración y que pueden producir impotencia⁸. Los episodios cortos intermitentes pueden resolverse con ingestión de líquidos, ejercicio vigoroso, micciones frecuentes y un baño en agua caliente. Si no se resuelven en 2-3 horas, se debe acudir a urgencias para intentar hidratación, analgesia y aspiración/irrigación del cuerpo cavernoso con un alfa-adrenérgico por un urólogo^{3,8}. A veces, son precisas la cirugía o la exanguinotransfusión^{5,7}.

Tratamiento

Basal

En pacientes con Hb SS o S β^0 se debe realizar profilaxis con penicilina V (Penilevel®, Benoral®) a partir de los 2 meses de vida: 125 mg/12 h hasta los 3 años de edad y posteriormente 250 mg/12 h. El tratamiento se debe mantener al menos hasta los 5-6 años⁸. Por encima de esa edad es más controvertido, pues aparecen más resistencias y no está demostrada claramente su eficacia, pero en pacientes con antecedente de una infección invasora por neumococo se recomienda mantenerlo hasta la edad adulta² o de por vida. El empleo de la profilaxis antibiótica en pacientes con Hb SC o S β^+ es más controvertido⁸.

Ácido fólico: se recomienda administrarlo como en cualquier anemia hemolítica con eritropoyesis acentuada, aunque no está claramente probada la necesidad de su empleo^{8,27}. La dosis tampoco está establecida pero se recomienda un comprimido de 5 mg al menos 2-3 veces/semana² o diario en fases de acentuación de la anemia por hiperhemólisis (infecciones o crisis vasooclusivas).

Formas graves

Aunque estos tratamientos se establecen en Atención Especializada, el pedia-

tra de Atención Primaria debe conocer su justificación.

Hidroxiurea: se recomienda en pacientes con crisis dolorosas recurrentes o STA. Su empleo en niños parece ser más eficaz que en adultos y es bastante seguro, incluso en menores de 2 años^{40,41}. La limitación de este tratamiento en pediatría se debe a que desconocemos cuál es la tolerancia de la médula ósea con la administración de este citostático a largo plazo², por lo que todavía se sigue considerando experimental y se emplea como tratamiento compasivo.

Tratamiento transfusional: como profilaxis del ACVA isquémico, secuestro esplénico recurrente (como alternativa a la esplenectomía), episodios vasooclusivos recurrentes (STA, priapismo, crisis dolorosas) o en el fallo orgánico progresivo (hipertensión pulmonar, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca congestiva)⁴². Se puede realizar de dos formas: recambio sanguíneo por eritrocitaféresis (que evita la sobrecarga de hierro pero es más caro y se acompaña de mayor exposición a donantes) o transfusión simple (que se acompaña de sobrecarga de hierro y precisa tratamiento quelante).

Transplante de células progenitoras hematopoyéticas: en pacientes con enfermedad grave que precisan ser trasfundidos y tienen algún hermano HLA-

idéntico. Los resultados actuales son de una tasa de supervivencia de un 94% y de curación de un del 80-85%^{2,43}. La tasa de curación es mayor (93%) si se realiza en niños más pequeños con fase precoz de su enfermedad y buen estado de salud, como demuestra la experiencia belga⁴³.

Agradecimientos

A Ángel Hernández Merino (Director de la *Revista Pediatría de Atención Primaria*) y José Tomás Ramos (Jefe de Servicio de Pediatría del Hospital de Getafe, Madrid) por la supervisión y corrección del apartado de inmunizaciones.

Bibliografía

1. García Arias MB, Cantalejo López MA, Cela de Julián ME, Bravo Clouzet R, Galarón García P, Méndez Bieler C. Enfermedad de células falciformes: registro de la Sociedad Española de Hematología Pediátrica. *Anal Pediatr (Barc)*. 2006;64:78-84.
2. Montalembert M. Prise en charge des enfants drépanocytaires: un travail d'équipe. *Arch Pédiatr*. 2002;9:1195-201.
3. National Heart, Lung, and Blood Institute. Management and therapy of sickle cell disease. 4 ed. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2002.
4. Rahimy MC, Gangbo A, Ahougnan G, Adjou R, Dequenon C, Goussanou S, et al. Effect of a comprehensive clinical care program on disease course in severely ill children with sickle cell anemia in a sub-Saharan African setting. *Blood*. 2003;102: 834-8.
5. Embury SE, Hebbel RP, Mohandas N, Steinberg MH, editors. Sickle cell disease: basic principles and clinical practice. Nueva York: Raven Press; 1994.
6. Serjeant GR. Sickle cell disease. *Lancet*. 1997;350:725-30.
7. Ballas SK. Sickle cell anemia. Progress in pathogenesis and treatment. *Drugs*. 2002;62:1143-72.
8. American Academy of Pediatrics, Section on Hematology/Oncology and Committee on Genetics. Health supervision for children with sickle cell disease. *Pediatrics*. 2002;109:526-35.
9. Davies SC, Cronin E, Gill M, Greengross P, Hickman M, Normand C. Screening for sickle cell disease and thalassaemia: a systematic review with supplementary research. *Health Technol Assess (Rocky)*. 2000;4:1-99.
10. Shafer FE, Lorey F, Cunningham GC, Klumpp C, Vichinsky E, Lubin B. Newborn screening for sickle cell disease: 4 years of experience from California's newborn screening program. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1996;18:36-41.
11. Consensus conference. Newborn screening for sickle cell disease and other haemoglobinopathies. *JAMA*. 1987;258:1205-9.
12. Leiken SL, Gallagher D, Kinney TR. Mortality in children and adolescents with sickle cell disease. *Pediatrics*. 1989;84:500-8.
13. Rodgers DW, Clarke JM, Cupidore L. Early deaths in Jamaican children with sickle cell disease. *BMJ*. 1978;1:1515-6.
14. Vichinsky E, Hurst D, Earles A. Newborn screening for sickle cell disease: effect on mortality. *Pediatrics*. 1988;81:749-55.
15. Lees CM, Davies S, Dezateux C. Neonatal screening for sickle cell disease. *Cochrane Database Sys Rev*. 2003;3.

- 16.** Henthorn JS. Neonatal screening for sickle cell disorders. *Br J Haematol.* 2004;124:259-63.
- 17.** Gaston MH, Verter JI, Woods G. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anaemia: a randomised trial. *N Engl J Med.* 1986; 314:1593-9.
- 18.** Cantalejo MA, Cela ME, Cervera A, Contra T, Donat J, Estella J, y cols. Sociedad Española de Hematología Pediátrica (SEHP). Protocolo de anemia de células falciformes o drepanocitosis DREP-2002-SEHP [Consultado 05/2007]. Disponible en www.svnp.es/Documen/protodrepanocitosis.htm
- 19.** Cela de Julián E, Dulín Iñíguez E, Guerrero Soler M, Arranz M, Galarón P, Beléndez C, y cols. Evaluación en el tercer año de implantación del cribado neonatal universal de anemia falciforme en la Comunidad de Madrid. *An Pediatr (Barc).* 2007; 66:382-6.
- 20.** Heijboer H, Van den Tweel XW, Peters M, Knuist M, Prins J, Heymans HS. One year of neonatal screening for sickle-cell disease in Emma Children's Hospital/Academic Medical Center in Amsterdam. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2001;145:1795-9.
- 21.** Sickle Cell Disease Guideline Panel. Sickle cell disease: screening, diagnosis, management and counselling in newborns and infants (Clinical Practice Guideline 6.) Rockville, MD: US Department of Health and Human Sciences; 1993.
- 22.** Horn ME, Dick MC, Frost B, Davis LR, Bellingham AJ, Shoud CE, et al. Neonatal screening for sickle cell diseases in Camberwell: results and recommendations of a two year pilot study. *BMJ.* 1986;292:737-40.
- 23.** Harris MS, Eckman JR. Georgia's experience with newborn screening. *Pediatrics.* 1989;83:858-60.
- 24.** Dulín E, Cantalejo MA, Cela ME, Galarón P. Detección precoz neonatal de anemia falciforme y otras hemoglobinopatías en la Comunidad Autónoma de Madrid. Estudio piloto. *An Pediatr (Barc).* 2003;58:146-55.
- 25.** Arístegui J. Vacunaciones en el niño. De la teoría a la práctica. Bilbao: Ciclo Editorial; 2004.
- 26.** Wilson RE, Krishnamurti L, Kamat D. Management of sickle cell disease in primary care. *Clin Pediatr.* 2003;42:753-61.
- 27.** Wethers DL. Sickle cell disease in childhood: part I. Laboratory diagnosis, pathophysiology and health maintenance. *Am Fam Physician.* 2000;62: 1013-9.
- 28.** Kripke C. Information from your family doctor: sickle cell disease. *Am Fam Physician.* 2000;62: 1027-8.
- 29.** Finn A, R Booy, Moxon R, Sharland M, Heath P. Should the new pneumococcal vaccine be used in high-risk children? *Arch Dis Child.* 2002; 87:18-21.
- 30.** Cervera Bravo A, Rueda Núñez F, Benedict Gómez M, López-Vélez R, Sánchez Guilarte J. Drepanocitosis y paludismo: agravación de la enfermedad de base. *An Esp Pediatr.* 1997;47:191-4.
- 31.** Kinney TR, Sleeper LA, Wang WV, Zimmerman MA, Pegelow CH, Ohene-Frempong K, et al. Silent cerebral infarcts in sickle cell anemia: a risk factor analysis. *Pediatrics.* 1999;103:640-5.
- 32.** Miller ST, Mackling EA, Pegelow CH, Kinney TR, Sleeper RA, Bello JA, et al. Silent infarction as a risk factor for overt stroke in children with sickle cell anemia: a report from the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *J Pediatr.* 2001;139:385-90.
- 33.** Pegelow CH, Colangelo L, Steinberg M, Wright EC, Smith J, Phillips G, et al. Natural history of blood pressure in sickle cell disease: its impact on morbidity and mortality. *Am J Med.* 1997;102: 171-7.
- 34.** Kirkham FJ, Hewes DK, Prengler M, Wade A, Lane R, Evans JP. Nocturnal hypoxaemia and central-nervous-system events in sickle-cell disease. *Lancet.* 2001;357:1656-9.

- 35.** Belet PS, Kalinyak KA, Shukla R, Gelfand MJ, Rucknagel DL. Incentive spirometry to prevent acute pulmonary complications in sickle cell disease. *N Engl J Med.* 1995;333:699-703.
- 36.** Arnáez Solís J, Ortega Molina M, Cervera Bravo A, Roa Francia MA, Alarabe Alarabe A, Gómez Vázquez MJ. Evaluación de veintitrés episodios de síndrome torácico agudo en pacientes con drepanocitosis. *An Pediatr (Barc).* 2005;62: 221-8.
- 37.** Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2000;342:1855-65.
- 38.** Hoppe C. Defining stroke risk in children with sickle cell anaemia. *Br J Haematol.* 2004;128: 751-66.
- 39.** Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial doppler ultrasonography. *N Engl J Med.* 1998;339:5-11.
- 40.** Hankins JS, Ware RE, Rogers ZR, Wynn LW, Lane PA, Scott JP, et al. Long-term hydroxyurea therapy for infants with sickle cell anemia: the HUSOFT extension study. *Blood.* 2005;106: 2269-75.
- 41.** Gulbis B, Haberman D, Dufour D, Christophe C, Vermeylen C, Kagambega F, et al. Hydroxyurea for sickle cell disease in children for prevention of cerebrovascular events: the Belgian experience. *Blood.* 2005;105:2685-90.
- 42.** Wanko SO, Telen MJ. Transfusion management in sickle cell disease. *Hematol Oncol Clinics North Am.* 2005;19:803-26.
- 43.** Vermeylen C. Haematopoietic stem cell transplantation in sickle cell disease. *Blood Rev.* 2003;17:163-6.

