

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS



**“PREVALENCIA DE COMPLICACIONES NO INFECCIOSAS EN PACIENTES
CON ANEMIA DE CELULAS FALCIFORMES QUE CONSULTARON AL
HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM DURANTE LOS
AÑOS 2008- 2012”**

Informe Final de Tesis de Grado presentado por:
Melvin Antonio Moisa Martínez

Para Optar al Título de Especialista en:
Medicina Pediátrica

Asesora Metodológica:
Dra. Juana Isabel Huevo

Asesora de Tema:
Dra. Ana Gladys De Reyes

San Salvador, Diciembre 2013

INDICE

INDICE	ii
RESUMEN.....	iii
I. INTRODUCCIÓN.....	6
II. JUSTIFICACION	10
III. OBJETIVOS	11
Objetivo General	11
Objetivos Específicos	11
Pregunta de Investigación	11
Hipótesis	12
IV. MARCO TEÓRICO.....	13
1. Epidemiología	14
2. Fisiopatología	15
3. Expresividad Genética	16
4. Manifestaciones Clínicas	19
5. Diagnóstico	35
6. Tratamiento	36
V. DISEÑO METODOLÓGICO	38
VI. RESULTADOS.....	45
VII. ANALISIS DE LOS DATOS	55
VIII. CONCLUSIONES.....	59
IX. RECOMENDACIONES	60
X. CONSIDERACIONES ETICAS	61
XI. CALENDARIO.....	62
XII. BIBLIOGRAFIA	63
XIII. ANEXOS	69

RESUMEN

INTRODUCCION

La Anemia de Células Falciformes o Drepanocítica, es una enfermedad genética autosómica recesiva, que se caracteriza morfológicamente por una alteración de la hemoglobina, que consiste en la sustitución de un aminoácido, el ácido glutámico, por valina en la cadena B de la misma. Esta hemoglobina anormal, llamada hemoglobina S, en su forma desoxigenada que da origen a polímeros moleculares, hace al eritrocito frágil y poco deformable. Esta alteración de los hematíes produce lesiones isquémicas originadas por la oclusión de los vasos sanguíneos por unas masas de células falciformes o en forma de hoz, lo cual constituye la fisiopatología de la mayoría de complicaciones de esta enfermedad.

Estas anomalías morfológicas y funcionales van a dar origen a diversas manifestaciones clínicas típicas de la anemia drepanocítica como son los episodios de oclusión vascular. Esto es la génesis para que los pacientes con anemia drepanocítica tengan predisposición aumentada a padecer de complicaciones tanto agudas como crónicas; dentro de las primeras hay complicaciones infecciosas y no infecciosas y de las segundas, aquellas que afectan de una forma silenciosa los principales sistemas incluidos el renal, cardíaco, ocular, ótico, entre otros, y que llegan a significar un deterioro en la calidad de vida de estos niños.

En El Salvador, la Anemia de Células Falciformes es una enfermedad que está presente en la población adulta y principalmente pediátrica, teniendo un gran número de atenciones hospitalarias anuales, ya que se brindan cada año aproximadamente 1000 consultas dentro de las que se incluyen aquellas de primera vez como subsecuentes y que se realizan en la consulta externa y/o unidad de emergencia del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom²⁷. La prevalencia de complicaciones no infecciosas es

desconocida en nuestro país, por lo cual se hizo una determinación de ello a través de un trabajo de investigación.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio es de tipo Descriptivo, Observacional, Retrospectivo y de Corte Transversal. El período de investigación comprendió desde Mayo 2012 hasta Septiembre 2013. Se consideró como universo los niños con diagnóstico de Anemia de Células Falciformes, la población blanco, niños con diagnóstico de Anemia de Células Falciformes que consultaron el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom entre los años 2008-2012, y la población accesible niños con diagnóstico de Anemia de Células Falciformes, que presentaron complicaciones no infecciosas y que consultaron el Hospital de Niños Benjamín Bloom entre los años 2008-2012.

Posterior a aplicar los criterios de inclusión y exclusión, y una fórmula de muestreo, se seleccionaron 233 expedientes con un número proporcional a cada año, lo que permitió afirmar que en el 95% de los casos, la prevalencia oscilara entre 15-20% (error 5%).

RESULTADOS

La muestra de 233 pacientes, presenta distribución etaria predominantemente entre las edades de 7 a 12 años con un 54,03%.

Además, del total de pacientes que entraron al estudio, únicamente 53 pacientes presentaron complicaciones no infecciosas, representando un 22,75% del total.

De los pacientes que presentaron complicaciones no infecciosas, un 69,81% son complicaciones de tipo Agudas, equivalente a 37 de ellos, y un 30,19% a las de tipo Crónicas. Dentro de las complicaciones Agudas (N37), un 64,85% corresponden a Crisis Vasooclusivas y un 16,22% a litiasis biliar que equivale a 6 pacientes. De los 24 pacientes con crisis vasooclusiva, un 45,83% tuvo crisis dolorosa a nivel lumbar; un 2° lugar les corresponde a miembros inferiores con una frecuencia de 6 pacientes o lo que es igual a un 25%.

Como complicaciones crónicas, fueron catalogados 30,19% de los 53 pacientes con complicaciones no infecciosas. De ellos, un 93,75% tuvieron una cardiopatía. Dentro de los pacientes a los cuales les fue diagnosticada una cardiopatía, el 86,67% corresponde a una Miocardiopatía dilatada del ventrículo izquierdo.

De los 233 pacientes objeto de estudio, un 15,88% fue ingresado, siendo ellos 37 del total. De los 37 pacientes que ingresaron, el 97,30% fueron por complicaciones agudas, mientras que el 2,7% fue por 1 complicación crónica. Dentro de los 36 pacientes con complicaciones no infecciosas de tipo agudo que ameritaron ingreso hospitalario, el 72,22% corresponden a crisis vasooclusivas dolorosas.

Con respecto al resultado final, el 100% de los pacientes que presentaron complicaciones no infecciosas, vivieron, reflejando esto un 0% de mortalidad durante el período de estudio.

DISCUSIÓN.

El perfil epidemiológico de los pacientes con Anemia de Células Falciformes y que consultaron con complicaciones no infecciosas en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom durante los años 2008 al 2012, corresponde en su mayoría a edades comprendidas entre los 7 y los 12 años de edad, con igual distribución con respecto al área geográfica, sexo y años de consulta.

La complicación no infecciosa aguda más frecuente en este tipo de pacientes es la crisis vasooclusiva dolorosa, principalmente en región lumbar; mientras que la complicación de tipo crónica más frecuente es la cardiopatía, siendo en su gran mayoría una Miocardiopatía Dilatada del Ventrículo Izquierdo.

La complicación no infecciosa, tanto aguda como crónica que fue motivo de ingreso hospitalario, es la Crisis Vasooclusiva.

Las complicaciones no infecciosas en pacientes con anemia de células falciformes, no provocaron fallecimientos o muertos durante el período de estudio.

I. INTRODUCCIÓN

El síndrome de anemia hemolítica¹⁻⁴ involucra un grupo de patologías que tienen como manifestación común la destrucción y/o remoción de los glóbulos rojos de la circulación antes de que se cumpla su vida media de 120 días. En el abordaje inicial de esta patología es importante recordar su amplio espectro de presentación y su relación con procesos infecciosos, tóxico-metabólicos y neoplásicos, no dejando de lado que puede ser la primera manifestación de una enfermedad hereditaria. Partiendo de este último punto se han propuesto clasificaciones según la etiología de la hemólisis o según el sitio de la misma. La fisiopatología de la anemia hemolítica se puede englobar en dos mecanismos principalmente: Hemólisis Intravascular, que consiste en la destrucción del glóbulo rojo dentro de la circulación con liberación del contenido celular en el plasma; y Hemólisis Extravascular que consiste en la remoción y destrucción de los glóbulos rojos con alteraciones en la membrana celular. Dentro de las anemias causadas por hemólisis extravascular, podemos mencionar a las hemoglobinopatías como la Anemia de Células Falciformes.

La Anemia de Células Falciformes o Drepanocítica⁵, es una enfermedad genética autosómica recesiva, que se caracteriza morfológicamente por una alteración de la hemoglobina, que consiste en la sustitución de un aminoácido, el ácido glutámico, por valina en la cadena B de la misma. Esta hemoglobina anormal, llamada hemoglobina S, en su forma desoxigenada da origen a polímeros moleculares que hacen al eritrocito frágil y poco deformable. Esta alteración de los hematíes puede producir una hemólisis intensa o también lesiones isquémicas originadas por la oclusión de los vasos sanguíneos por unas masas de células falciformes, lo cual constituye la fisiopatología de las complicaciones de esta enfermedad⁶.

Estas anomalías morfológicas y funcionales van a dar origen a diversas manifestaciones clínicas típicas de la anemia drepanocítica como son las crisis isquémicas o episodios de oclusión vascular, el secuestro esplénico entre otros. Esto es

la génesis para que los pacientes con anemia drepanocítica tengan predisposición aumentada a padecer de complicaciones tanto agudas como crónicas; dentro de las primeras hay complicaciones infecciosas y no infecciosas y de las segundas, aquellas que afectan de una forma silenciosa los principales sistemas incluidos el renal, cardíaco, ocular entre otros, y que llegan a significar un deterioro en la calidad de vida de estos niños. Clínicamente son asintomáticos hasta los 6 meses de vida por los altos niveles de Hb F. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son: crisis vasooclusivas de localización abdominal y en extremidades^{7,8}, síndrome de tórax agudo^{9,10}, aumento de la susceptibilidad a las infecciones¹¹, infartos cerebrales¹²⁻¹⁶, priapismo¹⁷, crisis de secuestro esplénico, osteomielitis, crisis vasculares óseas^{18,19}, glomerulopatía microangiopática, glomerulopatía de células falciformes, necrosis papilar²⁰, retinopatía proliferativa y úlceras en miembros inferiores en pacientes mayores de 10 años. Desde el punto de vista hematológico se manifiesta como anemia crónica y en ocasiones crisis aplásicas inducidas por el parvovirus B19 en el 80%²¹ de los casos.

El pronóstico de vida de los pacientes con esta enfermedad es muy variable, y depende directamente de cuan precoz se haga el diagnóstico de la misma. El gen mutado responsable de la anemia drepanocítica se encuentra distribuido heterogéneamente en las distintas poblaciones a nivel mundial, encontrándose que más del 10% de la población negra en América es portadora del mismo, así como un 30% de la población Nigeriana. En América Latina y Caribe 1 de cada 100 individuos de raza negra es portador del gen *Beta* y en Estados Unidos la incidencia de la anemia drepanocítica es de aproximadamente 1 de cada 700 nacimientos²². Lo antes dicho es una muestra de cuán importante se convierte esta patología en forma global.

En cuanto a la prevalencia de complicaciones en estos pacientes, las series varían dependiendo de los diferentes centros hospitalarios en los cuales se hacen los estudios, la siguiente tabla muestra un ejemplo de esto:

REFERENCIA	PREVALENCIA COMPLICACIONES
García et al ²³ (Hospital Materno Infantil Gregorio Marañón, Madrid, España)	21-27%
Gómez et al ²⁴ (Hospital Materno Infantil Vall d Hebron, Barcelona, España)	28%
Pérez et al ²⁵ (Hospital Manuel Ascunce Camaguey, Cuba)	22%
Rivas López, Martín ²⁶ (Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, Managua)	45.9%

En El Salvador, la población pediátrica no está exenta de padecer Anemia de Células Falciformes, teniendo un gran número de atenciones hospitalarias anuales; se brindan aproximadamente 1000 atenciones tanto de primera vez como subsecuentes de niños con diagnóstico de Anemia de Células Falciformes en la consulta externa y/o unidad de emergencia del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom²⁷. La prevalencia de complicaciones no infecciosas es desconocida en nuestro país, por lo cual se realizó una determinación de ello, a través de un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y de corte transversal en niños con diagnóstico de Anemia de Células Falciformes que consultaron el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom entre los años 2008-2012.

De allí la importancia de conocer más de esta patología y sobre todo determinar la prevalencia de las complicaciones agudas y crónicas no infecciosas que se presentan en estos pacientes, ya que de esta manera se puede proporcionar una mejor calidad de vida

a corto y mediano plazo, y disminuir su morbi-mortalidad con lo cual, indirectamente, se administrarán de una mejor forma los limitados recursos económicos destinados al área de salud con los que se cuentan en los países en vía de desarrollo.

II. JUSTIFICACION

Con esta investigación se pretende dar importancia a una patología de subespecialidad pediátrica, la cual se convierte en una de las enfermedades que causa un mayor número de ingresos y consulta hospitalaria al año, por lo que representa una patología importante en el sentido que demanda recursos económicos y materiales en los centros médicos de tercer nivel.

El personal médico de tercer nivel de atención, debe de tener la capacidad para reconocer las complicaciones que se presentan en los pacientes pediátricos con Anemia de células falciformes, y sin son agudas, poder brindar el tratamiento adecuado de emergencia. El tiempo de respuesta es crítico, y de esto va a depender en gran medida que se disminuyan las secuelas a corto y mediano plazo, y las cifras de mortalidad. Si las complicaciones son crónicas, pues detectarlas y prevenirlas de una forma oportuna, necesitando para ello, el manejo de un equipo multidisciplinario, que incluya médicos de diferente especialidad, psicólogos, fisioterapistas, trabajadores sociales entre otros.

En vista que el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom es un centro referente en la región, y que atiende población de toda Centroamérica, este estudio pretende beneficiar a toda la población pediátrica que consulta dicho nosocomio y que incluye las edades de 0 a 18 años diagnosticada con Anemia de Células Falciformes.

III.OBJETIVOS

Objetivo General

- Determinar la prevalencia de complicaciones no infecciosas en pacientes con Anemia de Células Falciformes que consultaron el Hospital Benjamín Bloom durante los años 2008-2012

Objetivos Específicos

1. Describir el perfil epidemiológico de los pacientes con Anemia de Células Falciformes y que consultaron con complicaciones no infecciosas en el hospital.
2. Conocer las complicaciones agudas y crónicas no infecciosas más frecuentes que se presentan en los pacientes con Anemia de Células Falciformes.
3. Mencionar la complicación no infecciosa más frecuente en pacientes con Falciformismo que es motivo de ingreso hospitalario.
4. Determinar las complicaciones no infecciosas que son causa de mortalidad en pacientes con Anemia de Células Falciformes.

Pregunta de Investigación

¿Cuál es la prevalencia de complicaciones no infecciosas en pacientes con Anemia de Células Falciformes que consultaron el Hospital Benjamín Bloom durante los años 2008-2012?

Hipótesis

Hay una prevalencia hasta del 20% de complicaciones no infecciosas en pacientes con Anemia de Células Falciformes que consultaron el Hospital Benjamín Bloom durante los años 2008-2012

IV. MARCO TEÓRICO

Los glóbulos rojos²⁸, también denominados eritrocitos o hematíes, son células sanguíneas en forma de disco bicóncavo: un diámetro de 6-9 micras y un espesor de 1 micra, que aumenta progresivamente hacia los bordes (2,2 micras). El ser humano cuenta con 4,5 o 5 millones de eritrocitos por mm³, que constituyen el 45 % del volumen de la sangre. Los eritrocitos se producen en la médula ósea a partir de una célula madre y mediante un proceso de eritropoyesis. Esta producción es continua porque, cada segundo, los macrófagos del bazo destruyen unos dos millones de hematíes envejecidos que hay que reemplazar.

En su interior, los glóbulos rojos están formados básicamente por hemoglobina, una proteína constituida por cuatro cadenas de aminoácidos. Cada cadena se asocia a un grupo molecular, el grupo hemo, cada uno de los cuales cuenta con un átomo de hierro, que fija una molécula de oxígeno y la transporta desde los pulmones hasta los tejidos.

La hemoglobina es uno de los derivados nitrogenados de la ferroprotoporfirina. Es una proteína conjugada que contiene las proteínas básicas incoloras, las globinas y ferroprotoporfirina o hem (el cual consta de una parte orgánica y un átomo de hierro). Esta proteína es la encargada de transportar el O₂ en la sangre, por poseer el grupo hem, es similar a la mioglobina.

Hay patologías de la sangre, que afectan específicamente a la hemoglobina, las cuales se llaman hemoglobinopatías, dentro de las cuales una muy común es la Drepanocitosis, anemia de células falciformes o de células en hoz²⁹.

La drepanocitosis o anemia de hematíes falciformes es un padecimiento hereditario, ampliamente distribuido en todo el mundo como gen autosómico

codominante. Los sujetos heterocigotos (AS) se designan como portadores, o que tiene el rasgo drepanocítico. Los homocigotos (SS) sufren de anemia drepanocítica.

1. EPIDEMIOLOGIA.

La anemia falciforme (drepanocítica) es la enfermedad hematológica hereditaria más común en el ser humano³⁰.

La mayor incidencia de anemia falciforme (drepanocítica) corresponde a África tropical, donde hasta un 40% de la población es portadora de la mutación. En América Latina y Caribe 1 de cada 100 individuos de raza negra es portador del gen *Beta* y en Estados Unidos la incidencia de la anemia drepanocítica es de aproximadamente 1 de cada 700 nacimientos³¹⁻³².

La anemia falciforme tiene importantes repercusiones de salud pública. Sus efectos en la salud humana se pueden evaluar en función de la mortalidad infantil y de niños menores de cinco años. Como no todas las muertes se producen en el primer año de vida, la medida más válida es la mortalidad de los menores de cinco años. La proporción de niños afectados que sobreviven más allá de los cinco años es cada vez mayor, pero esos niños corren el riesgo de muerte prematura. Cuando el impacto en la salud se mide en función de la mortalidad de los menores de cinco años, la anemia falciforme es la causa de la muerte de un 5% de este segmento de la población en el continente africano, de más de un 9% en África occidental y de hasta un 16% en algunos países de esta subregión.

En el Caribe, Centroamérica, Venezuela y Brasil, la enfermedad es frecuente y, en algunos lugares, es muy elevada, como ocurre en ciertas localidades de Panamá, en donde los heterocigotos ocupan hasta el 30% de la población.

En México, Lisker y colaboradores demostraron que en ciertas zonas de las costas de Golfo y del Pacífico la Hb S es frecuente y existen algunas poblaciones con alta prevalencia de portadores³³.

Cada año en el mundo, nacen alrededor de 300.000 niños con esta patología, y la mayoría muere sin diagnóstico, sin tratamiento o tratamiento inadecuado³⁴.

2. FISIOPATOLOGIA

La hemoglobina (Hb) S es causada por una mutación puntual en el codón 6 del gen de la globina b que resulta en la sustitución de un solo nucleótido (GTG -- GTA) y como consecuencia, el remplazo del ácido glutámico por la valina en la superficie de la molécula. Los tetrámeros de hemoglobina se orientan de manera tal que en una de las 2 subunidades b, la valina, en la posición 6 forma un contacto hidrofóbico con un sitio complementario en la subunidad b del filamento adyacente.

La HbS desoxigenada polimeriza, esto deforma al hematíe que en determinadas circunstancias ocluye fundamentalmente la microcirculación y tiene una sobrevida acortada. Estos hechos dan lugar a las crisis vasooclusivas dolorosas (CVOD) y a la anemia hemolítica, que marcan en gran medida el cuadro clínico de la enfermedad.

La desoxigenación y consecuente polimerización de la HbS trae como consecuencia profunda alteraciones en la estructura y función de la membrana³⁵ y la deformación del hematíe que adopta diferentes formas según la velocidad en que la desoxigenación se produce. Si es muy rápida se formará el hematíe granular, si es menos rápida el hematíe en hojas de acebo (*holly leaf*) y si es lenta, el drepanocito reversible o irreversible (DI). El DI es el que se observa en la lámina de sangre periférica, tiene un daño irreversible de la membrana, pero la Hb en su interior no está polimerizada. El número de DI se correlaciona con la magnitud de la hemólisis, pero no con la frecuencia de las CVOD.

La oxigenación y desoxigenación de los glóbulos rojos circulantes se produce más o menos en el mismo tiempo en que tiene lugar la falciformación y reversión a la

normalidad *in vitro*. Los drepanocitos expuestos a altas tensiones de oxígeno en los pulmones vuelven a la forma normal aproximadamente en 0,5 seg y se mantienen como discocitos mientras se encuentran a la presión de oxígeno de la circulación arterial. Cuando entran en los capilares, la saturación de oxígeno disminuye rápidamente y disminuye la solubilidad de la Hb S. Los glóbulos rojos demoran aproximadamente un segundo en atravesar la microcirculación, aunque este tiempo es muy variable. Dado que el tiempo de demora en condiciones basales es de alrededor de 30 seg, la mayoría de los hematíes la atraviesan indemnes.

Si por alguna razón se prolonga el tiempo de tránsito o disminuye el tiempo de demora, todos los glóbulos rojos tendrán Hb polimerizada en su interior, se deformarán y ocluirán la microcirculación. Si el tiempo de tránsito por la circulación capilar es corto, no se producirá oclusión. Esto es probablemente lo que ocurre en el miocardio. El infarto de miocardio es raro en la drepanocitosis, a pesar de que en el miocardio, la PO₂ es baja. Esto se debe a que el tiempo de tránsito por la circulación es muy corto.

3. EXPRESIVIDAD GENETICA⁻³⁶

Existen dos formas clínicas de Hb S: Homocigoto (HbSS), en la que los pacientes sufren anemia falciforme (anemia hemolítica y crisis vasooclusivas), y heterocigótica (HbAs), generalmente asintomática. La forma más frecuente de la Hb S es el rasgo heterocigoto, del que se cree que existe en el mundo más de 35 millones de individuos afectados. Para que se produzca la anemia falciforme se necesita la presencia de dos genes defectuosos (SS). Si cada padre lleva un gen de hemoglobina falciforme (S) y un gen normal (A), existe una probabilidad de 25 por ciento en cada embarazo de que el niño herede dos genes defectuosos y tenga anemia falciforme; una probabilidad de 25 por ciento de que herede dos genes normales y no tenga la enfermedad; y una probabilidad de 50 por ciento de ser un portador no afectado como los padres.

Las personas que tienen un alelo A y otro S, son denominados portadores sanos o heterocigotos de Hemoglobina S (HbAS) y las que tienen un alelo A y otro C, son

denominados portadores sanos de hemoglobina C (HbAC). Además se utiliza el término rasgo falciforme, en el primer caso; y el de rasgo de la hemoglobina C, en el segundo. Los portadores sanos son asintomáticos en condiciones normales, pero tienen una probabilidad de 50% de transmitir.

- *Rasgo Falciforme*

Es un estado de portador benigno sin manifestaciones hematológicas, con parámetros eritroides (morfología, índices corpusculares, reticulocitos) normales. La distribución habitual de HbA y HbS es de 60:40. Son sujetos no anémicos, que no necesitan tratamiento ni restricciones ocupacionales. El porcentaje (%) de HbA2 puede estar ligeramente elevado en el rasgo falciforme.

Los pacientes con rasgo falciforme y a-talasemia heterocigota u homocigota asociada pueden estar ligeramente anémicos y presentar el % HbS, VCM, HCM y CHCM significativamente menores que los sujetos sin la asociación. La morfología eritroide puede ser completamente normal o con microcitosis y/o dianocitos; en caso de ferropenia asociada a rasgo falciforme suele destacar la presencia de dianocitos.

- *Forma homocigota HbSS*

En la HbSS, la hematimetría es normal al nacimiento. Durante el primer año de vida, según la HbF es reemplazada por HbS, existe una caída de Hb con anemia y reticulocitosis que durarán toda la vida. La concentración de Hb en adultos es 6-10 g/dL (rango 5-12 g/dL, incluso más elevada), con un aumento postpuberal significativo de 1-2 g/dL en los varones. Los pacientes con HbF aumentada suelen tener cifra de Hb más elevada. La anemia puede empeorar en situaciones como crisis vasooclusivas, infecciones, estados carenciales o insuficiencia renal.

La reticulocitosis, ordinariamente de 5-20%, no aumenta en consonancia con la anemización, debido a que la HbS tiene menor afinidad por el oxígeno que la HbA y su repercusión sobre la eritropoyesis es menor que la esperada según la cifra de Hb. En

pacientes sin a-talasemia asociada, los índices eritrocitarios son normales, si bien VCM y HCM no están elevados en correlación con la cifra de reticulocitos, sugiriendo una relativa microcitosis. La cifra de leucocitos puede estar falsamente elevada por presencia de eritroblastos en sangre.

Puede existir neutrofilia. La cifra de leucocitos se correlaciona con la frecuencia de síndrome torácico agudo (STA) y es factor predictivo de muerte precoz. Las plaquetas están elevadas y con aumento de formas grandes, ambos datos atribuibles a hipoesplenismo. La morfología eritrocitaria es generalmente normal al nacimiento mientras el %HbS se mantiene relativamente bajo. Las anomalías comienzan sobre los 6 meses de edad, con la aparición de células falciformes ocasionales, dianocitos y cuerpos de Howell-Jolly (signos de hipoesplenismo). La mayoría de los niños tienen rasgos de hipoesplenismo al año de edad, que con los eritroblastos circulantes y las células falciformes van siendo más habituales según pasa el tiempo. Estas células falciformes representan hematíes irreversiblemente falciformados que no corrigen su forma con la exposición al oxígeno atmosférico. Existe policromasia y en algunos casos microcitosis e hipocromía. En los pacientes con HbF elevada las anomalías morfológicas son mucho menores, con menos anemia, reticulocitosis y número de células falciformes, retrasándose los signos de hipoesplenismo.

Los neonatos con anemia falciforme suelen mostrar predominio de HbF, siendo la HbS una pequeña parte del total de Hb, y no se detecta HbA. A veces solamente se observa HbF, por lo que resulta necesario para el diagnóstico repetir el estudio cuando el lactante tiene algunos meses de edad. En el periodo neonatal puede existir confusión con HbS- β - talasemia. La caída postnatal de HbF es más lenta en lactantes con anemia falciforme que en bebés normales, con niveles promedio de alrededor del 20% al año de edad.

En el adulto, la electroforesis de Hb y HPLC muestran Hb S, F y A2, siendo HbS la fracción más cuantiosa (90-95% del total de Hb), con HbA totalmente ausente. La HbA2 puede encontrarse en cantidades normales o ligeramente elevadas, habitualmente 2-4%

(porcentajes mayores en los pacientes con α -talasemia coexistente). La síntesis de cadenas de globina α/β S está balanceada salvo que exista rasgo α -talasémico.

4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

4.1 Complicaciones Agudas³⁷

- ***DOLOR VASOCLUSIVO ÓSEO***

La hipoxia relativa existente en los sinusoides de la médula ósea predispone a la falciformación y a la adhesión de los hematíes y leucocitos con el endotelio, lo que origina múltiples infartos isquémicos de las trabéculas óseas y por tanto las crisis dolorosas. Estos infartos pueden ocurrir en cualquier hueso pero son más frecuentes en la columna vertebral, pelvis y huesos largos siendo el húmero, la tibia y fémur (en ese orden) los huesos largos más comúnmente afectados, sobre todo en su segmento distal. 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, con frecuencia los infartos cursan con signos inflamatorios (edema, rubor y calor) en los tejidos blandos suprayacentes mimetizando una osteomielitis aguda. La dactilitis o síndrome “mano-pie” es un fenómeno vaso oclusivo limitado que se produce en las manos y los pies de los lactantes menores de 1 año. Puede afectar a una o más extremidades al mismo tiempo. El síndrome se presenta con dolor en el metacarpo, metatarso y falanges de las manos y pies. Es característica la hinchazón que normalmente se produce en el dorso de las manos y los pies, y se extiende hacia los dedos. El estudio radiológico puede mostrar elevación perióstica y un aspecto apolillado de los huesos que participan. No suele dejar ninguna secuela a largo plazo. Sin embargo en un estudio se ha indicado que un episodio de dactilitis, en particular en asociación con leucocitosis y anemia grave, puede predecir el desarrollo de manifestaciones graves de la enfermedad más tarde en la vida.

El dolor vaso oclusivo por infarto óseo (oclusión microvascular de hematíes falciformes) se considera 50 veces más frecuente que la osteomielitis. Sin embargo la

clínica y la forma de presentación puede ser similar a la de una osteomielitis (incluida la fiebre, leucocitosis y aumento de reactantes de fase aguda).

- ***DOLOR ABDOMINAL Y SÍNDROME DEL CUADRANTE ABDOMINAL SUPERIOR***

Dolor abdominal

Es un componente frecuente de las crisis vasooclusivas y se ha relacionado con infartos mesentéricos y de las vísceras abdominales por oclusión microvascular de hematíes falciformes. En la mayoría de las ocasiones su curso es autolimitado y se resuelve espontáneamente, sin embargo es indistinguible del producido por otros procesos o patologías intra-abdominales que requieren un tratamiento quirúrgico o médico urgente, por lo que es necesaria una valoración para descartar otras causas (hepáticas, biliares, intestinales, pancreáticas, vertebrales, urológicas, ginecológicas, neurológicas y pulmonares).

Síndrome del cuadrante abdominal superior

Se define como el dolor abdominal que se localiza con predominio en el cuadrante superior derecho (hipocondrio derecho) y se asocia a ictericia, náuseas y vómitos, febrícula y hepatomegalia dolorosa, con elevación de las transaminasas e hiperbilirrubinemia. Puede ser debido a complicaciones de la propia enfermedad por vaso oclusión intrahepática, colelitiasis (cólico biliar o colecistitis) secundaria a la hemólisis, hepatitis vírica pos transfusional o hepatotoxicidad inducida por fármacos. No obstante la distinción entre ellas a veces es difícil y pueden concurrir en un mismo paciente.

1. Complicaciones derivadas de la propia enfermedad (crisis aguda hepática, secuestro hepático y colestasis intrahepática):

Presentan una base fisiopatológica común con falciformación intrahepática que determina vaso oclusión y congestión de los sinusoides con isquemia tisular. La hipoxia da lugar a vacuolización de los hepatocitos con colestasis intracanalicular. Desde un punto de vista clínico predominan algunas de las manifestaciones que definen este síndrome en cada complicación:

- En la crisis aguda hepática predomina el dolor y el aumento de las transaminasas
- En el secuestro hepático la hepatomegalia de instauración brusca y dolorosa a la palpación con bajada aguda del hematocrito y poca repercusión en las transaminasas y la bilirrubina.
- En la colestasis intrahepática, que constituye la forma más severa de estas complicaciones, destaca la ictericia por hiperbilirrubinemia muy elevada que se puede acompañar con fracaso renal agudo, coagulopatía con hipofibrinogenemia y trombocitopenia, acidosis láctica y encefalopatía. En el niño puede darse un cuadro más benigno con hiperbilirrubinemia > 30 mg/dl de predominio directo, pero sin coagulopatía ni fracaso renal que puede ser autolimitado.

Tratamiento: no se recomienda biopsia hepática en fase aguda por riesgo de hemorragia.

- En la crisis aguda hepática el tratamiento de soporte con hidratación intravenosa y analgesia es suficiente. Los síntomas y las alteraciones de laboratorio suelen resolverse en 3 a 14 días.
- En el secuestro hepático además hay que restaurar de forma rápida el volumen sanguíneo y la masa eritroide e intentar revertir la falciformación con transfusión

moderada de hematíes hasta 8 g/dl, expansores del plasma, oxigenoterapia con inspiraciones incentivadas e incluso exanguineotransfusión.

- En la colestasis intrahepática hay que realizar exanguinotransfusión precoz y medidas de soporte si fueran necesarias como plasma fresco congelado, fibrinógeno y hemodiálisis en caso de coagulopatía e insuficiencia renal respectivamente. En niños sin coagulopatía o fracaso renal, se puede realizar hidratación iv y conducta expectante inicial.

2. Complicaciones derivadas de la hemólisis (colecistitis y barro biliar, colecistitis):

La litiasis y el barro biliar son una complicación frecuente que pueden causar una colecistitis aguda, un cólico biliar con colestasis por obstrucción de la vía biliar y una pancreatitis aguda.

Tratamiento

- Debe ser conservador con medidas de soporte, antibioterapia, hidratación y reposición de electrolitos.

- Colecistectomía electiva después del episodio agudo (normalmente dentro de las 6 semanas siguientes para evitar adherencias alrededor de la vesícula inflamada).

- Colecistectomía de urgencia o esfinterectomía endoscópica y extracción de cálculos por ERCP si hay obstrucción de la vía biliar o empeoramiento de la función hepática.

3. Hepatitis vírica

Hay estudios serológicos que indican una mayor prevalencia de infección por virus de la hepatitis B y C en pacientes con ECF que en la población general en clara relación con el grado de transfusión. Sin embargo en la actualidad es una complicación muy poco frecuente. Las hepatitis agudas presentan un curso clínico similar que en la población

general salvo un pico de hiperbilirrubinemia mayor por la hemólisis, sin que se recomienden medidas terapéuticas especiales.

4. *Hepatotoxicidad inducida por fármacos*

Se han descrito alteraciones en la bioquímica hepática en menos del 10 % de los tratados con hidroxiurea, normalizándose cuando se suspende el fármaco, y raramente con tratamientos quelantes del hierro.

- ***SECUESTRO ESPLÉNICO***

El secuestro esplénico (SE) se produce por un rápido atrapamiento de sangre en el bazo con el consiguiente riesgo de shock hipovolémico, que puede ser rápidamente fatal. Se manifiesta clínicamente como la instauración brusca de decaimiento, dolor y distensión abdominal, palidez, taquicardia, taquipnea, y esplenomegalia, con rápida evolución a shock hipovolémico en casos graves. Se han descrito factores precipitantes tales como infecciones víricas (parvovirus B19) o bacterianas, síndrome torácico agudo o exposición a grandes alturas. La mortalidad es de hasta el 3% en niños y 10% en adultos, falleciendo por shock hipovolémico sin llegar a tiempo de transfundirse. La crisis de SE puede ocurrir durante las primeras semanas de vida y ser el primer síntoma de la enfermedad. Por ello, es muy importante enseñar a la familia a palpar el bazo desde el diagnóstico, advirtiéndole de la necesidad de acudir rápidamente a un centro hospitalario en caso de decaimiento y esplenomegalia.

Entre el 10 y el 30% de niños homocigotos ha sufrido alguna crisis de SE antes de los 3 años de edad. Son susceptibles todos los pacientes con ECF en los que el bazo todavía no se ha fibrosado. En pacientes homocigotos suele ocurrir entre los 3 meses y los 3 años de edad, pero puede presentarse a mayor edad en aquellos tratados precozmente con hidroxiurea, al retrasarse la autoesplenectomía, y también en dobles heterocigotos SC y S talasemia, en los que puede presentarse incluso en edad adulta. Hay recurrencia en el 50% de los que sobreviven a un primer episodio de SE.

La crisis de SE es definida como una disminución de al menos 2 g/dl en la concentración de Hb respecto del valor basal (o caída en un 20% del hematocrito), aumento de la reticulocitosis y esplenomegalia >2 cm respecto a la basal. Además puede asociarse trombocitopenia.

- ***ACCIDENTE CEREBROVASCULAR AGUDO (ACVA)***

Se define por criterios clínicos como un síndrome agudo neurológico debido a vasoclusión (infarto-isquemia) o a hemorragia, cuya sintomatología dura más de 24 horas. La mayoría de las veces se manifiesta como déficits motores focales, y los estudios de neuroimagen muestran las anomalías vasculares o parenquimatosas. La forma isquémica es una complicación frecuente en niños con ECF (aproximadamente 0.5% por año), sobre todo entre los 2 y 10 años, mientras que la hemorrágica es más común a partir de la tercera década de la vida. El riesgo de aparición es mayor en pacientes con velocidades en arteria cerebral media por Eco Doppler transcraneal >200 cm/s. La recurrencia sin tratamiento es muy alta.

Infarto cerebral

Típicamente se presenta como hemiparesia o hemianestesia, déficits visuales, afasia, parálisis de algún par craneal, convulsión, o cambios en el comportamiento. El territorio que con más frecuencia se afecta es el de la arteria cerebral media o todo el irrigado por la carótida interna. El infarto se asocia con lesiones estenóticas vasculares en la carótida interna distal y las porciones proximales de las arterias cerebrales anterior y media, lo cual puede detectarse primariamente con el Eco-Doppler transcraneal.

Hemorragia intracraneal

No es frecuente en las 2 primeras décadas de la vida. Su presentación es dramática, y puede incluir cefalea intensa, vómitos, obnubilación o coma. Constituye una urgencia

que requiere ingreso en UCI pediátrica, y realización de pruebas y tratamientos señalados anteriormente para el infarto.

- ***APLASIA (ANEMIZACIÓN TRANSITORIA)***

Como en todas las anemias hemolíticas la supresión temporal de la eritropoyesis puede resultar en una anemia grave. La aplasia de serie roja habitualmente viene precedida por un cuadro febril. Muchos virus tienen capacidad de suprimir la actividad de la médula ósea, pero el que lo hace con más frecuencia es el parvovirus B19. Este virus produce en niños sanos la quinta enfermedad (eritema cutáneo con “mejillas abofeteadas”, artralgias y febrícula), en adultos cuadros de poliartropatía, y en enfermos con anemia hemolítica aplasia pura transitoria de serie roja. La anemia hemolítica no predispone a la infección por el virus. Sin embargo, las manifestaciones clínicas son evidentes con mayor frecuencia y gravedad en pacientes con anemia hemolítica, como ocurre en la ECF. La infección por parvovirus B19 se ha asociado también en enfermos con ECF con crisis vasooclusivas, dolor, necrosis de médula ósea, síndrome torácico agudo y accidente cerebro vascular agudo.

- ***CRISIS HIPERHEMOLÍTICAS***

Los pacientes con ECF presentan una elevada incidencia de reacciones hemolíticas transfusionales tardías (RHTT) debido a la frecuente tasa de aloinmunización que se estima entre el 18 y el 36%. Aunque la mayoría de estas reacciones siguen el patrón típico de una RHTT, con la aparición de un nuevo aloanticuerpo a los 7 ó 10 días de la transfusión que genera una hemólisis extravascular y un Coombs directo positivo, son numerosos los casos publicados que recogen formas “atípicas” en las que se dan hallazgos tales como crisis dolorosas (87%), Hb pos transfusional menor que la previa (83%), hemoglobinuria (33%), Coombs directo negativo (26%) o ausencia de nuevos anticuerpos en el seguimiento posterior (20%). La gravedad de estas reacciones se

refleja en el hecho de que más de un 10% de estos pacientes fallecieron como consecuencia de la hemólisis.

Síndrome hiperhemolítico (SHH)

El SHH constituye una auténtica emergencia hematológica, en general poco conocida, que requiere un alto índice de sospecha para su diagnóstico y manejo, definido recientemente como una particular forma de reacción hemolítica transfusional que se da en los pacientes con ECF.

El SHH se ha descrito en niños y adultos, y predominan las mujeres, indicando probablemente la influencia de la gestación sobre la demanda transfusional. La mayoría han sido en ECF, pero también se han descrito casos en talasemias mayor, talasemias intermedias, mielofibrosis y anemia de trastorno crónico, lo que indica que no se trata de una complicación exclusiva de la drepanocitosis. La clínica aparece en la primera semana después de la transfusión en las llamadas formas agudas o después de la primera semana en las formas retardadas. El paciente comienza con fiebre, síndrome anémico severo, ictericia, hemoglobinuria y, en los casos más graves, insuficiencia cardíaca como consecuencia de la anemia. Los pacientes con ECF suelen presentar dolor durante la crisis, lo que hace que esta complicación pueda confundirse con una crisis vasooclusiva, posiblemente por la disminución del óxido nítrico y vasoconstricción secundaria producida por la hemólisis intravascular. Las transfusiones pueden agravar el cuadro empeorando la hemólisis e incluso precipitando la muerte del paciente. Se han comunicado varias complicaciones coincidentes o desarrolladas durante la reacción: episodios de síndrome torácico agudo, pancreatitis, fallo cardíaco congestivo, insuficiencia renal aguda, neumonía, hemorragia subaracnoidea, distress respiratorio o secuestro esplénico. Se han descrito fallecimientos (7,5% del total), todos transfundidos hasta su muerte y ninguno recibió tratamiento inmunosupresor. De estos datos se deduce que el error o el retraso diagnóstico es probablemente el factor pronóstico más desfavorable en el SHH. Es importante señalar que más de la mitad de los casos

descritos ocurrieron en pacientes que no estaban aloimmunizados y que no se han encontrado características que permitan identificar a las personas con más riesgo de padecer un SHH. El único factor de riesgo conocido para esta complicación es el haberla padecido previamente. Tampoco existe forma de prevención más allá del uso adecuado de las transfusiones en estos pacientes. La sangre parcialmente fenotipada no previene el desarrollo del SHH.

- ***SÍNDROME TORÁCICO AGUDO***

El síndrome torácico agudo (STA) se define como la presencia de un nuevo infiltrado en la radiografía de tórax asociado a fiebre, dolor torácico, síntomas respiratorios o hipoxia. Es una complicación frecuente, con el pico de mayor incidencia en niños entre los 2 y 4 años de edad, sobre todo durante los meses fríos. Es el segundo motivo de hospitalización en niños después de las crisis de dolor óseo. Los episodios recurrentes de STA parecen relacionarse con el desarrollo progresivo de fibrosis pulmonar.

La etiología del STA es muy diversa. La causa más frecuente en niños es la infección bacteriana o vírica, y en adultos el infarto pulmonar y la embolia grasa desde la médula ósea; si se confirma embolia grasa (macrófagos en lavado bronco alveolar), hay que pensar que hay riesgo de fallo multiorgánico por embolia grasa sistémica. Sin embargo, estos procesos pueden ocurrir a la vez y de hecho, la mayor gravedad de los síntomas sugiere múltiples causas. La hipoventilación y/o hipoxia secundaria a asma o a dolor por crisis vasooclusiva o en el curso de un postoperatorio con frecuencia precipita STA en pacientes hospitalizados. En la etiología infecciosa los microorganismos más comúnmente encontrados son, por orden de frecuencia: *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, virus respiratorio sincitial (VRS), *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, parvovirus, rinovirus, parainfluenza, *Haemophilus influenzae*, citomegalovirus, influenza, *Legionella pneumophila*, *Escherichia coli*, virus de Epstein Barr (VEB), virus herpes simple, *Pseudomonas* sp, adenovirus, *Mycobacterium tuberculosis* y bacterias gram negativas en último lugar.

Los síntomas más comunes en los menores de 10 años son fiebre, tos y sibilancias, mientras que los de mayor edad presentan más frecuentemente dolor torácico y disnea. Se afectan con más frecuencia los lóbulos inferiores y la tasa de derrame asociado es de algo más del 50%. Se consideran factores predictores de fallo respiratorio la cardio o neumopatía previa, la presencia de más de 4 lóbulos afectados y la trombocitopenia; esta última también se asocia con una mayor probabilidad de complicaciones neurológicas. La morbimortalidad es mayor en los pacientes mayores de 20 años de edad, y la principal causa de muerte es el fallo respiratorio.

- ***PRIAPISMO***

Es una complicación frecuente en los pacientes con ECF y puede originar disfunción eréctil. Es un fenómeno vaso oclusivo que tiene lugar en la circulación peneana y que produce una erección dolorosa con o sin estimulación sexual. Puede presentarse ya en la infancia y se ha estimado que entre un 40 a un 80% de los varones han sufrido algún episodio de priapismo antes de los 20 años de edad. Con frecuencia, se inicia a primeras horas de la mañana. Existen dos formas de priapismo en la ECF:

- *Episodios Graves* que duran más de 2-4 horas y que, de no tratarse a tiempo, pueden producir impotencia. Se trata de una urgencia que requiere tratamiento inmediato.

- *Episodios Transitorios* (denominados en inglés “stuttering priapism”, stutter significa tartamudear) que duran menos de 2-4 horas, que recurren con frecuencia y que a menudo preceden a un episodio grave.

4.2 Complicaciones Crónicas³⁷

- **RENALES**

Los trastornos renales en la ECF son frecuentes. Hasta un 10% de pacientes (en su mayoría en la edad adulta) pueden desarrollar una insuficiencia renal crónica. La supervivencia en aquellos pacientes con insuficiencia renal crónica es baja, con una mediana de 4 años desde su diagnóstico. La mayoría de pacientes presentan otras alteraciones renales menos graves.

Los enfermos pueden tener afectada cualquier parte de la nefrona. La zona de la médula es la más vulnerable ya que reúne varias condiciones que predisponen a la falciformación: hipertonicidad, acidosis e hipoxia. Los fenómenos vaso-oclusivos en el riñón producen congestión y hemorragia, inflamación intersticial e infartos papilares. Clínicamente suele manifestarse con hematuria. La lesión en los capilares renales provoca una disminución de la capacidad de concentración urinaria (iso-hipostenuria) que predispone a la deshidratación. Menos frecuentemente, en estos pacientes se produce una lesión glomerular que puede acabar en insuficiencia renal.

Dentro de las patologías renales podemos encontrar:

- Hipostenuria.
- Hiperfiltración
- Disfunción tubular.
- Hematuria
- Insuficiencia renal aguda
- Alteración de la función glomerular
- Insuficiencia renal crónica.

- ***OCULARES***

Dado que las primeras fases de las lesiones oculares no provocan clínica, es importante que los pacientes revisen sus ojos periódicamente a partir de los 8 años. También, que conozcan que deben acudir con prontitud al oftalmólogo ante cambios en su visión o traumatismos en los ojos. El hematólogo pediátrico debe conocer bien las complicaciones oculares para poder informar a sus pacientes de forma adecuada, enviarlos periódicamente al oftalmólogo para su revisión 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 mas grave (por ejemplo ante un hipema o una cirugía de retina) que otras personas sanas, precisando una actitud terapéutica diferente⁸⁴. Algunas de las lesiones oculares, especialmente los stops vasculares conjuntivales en forma de coma, son muy características y fácilmente reconocibles, lo que es de gran ayuda para el clínico ante pacientes que no se saben afectados por esta enfermedad.

- ***COMPLICACIONES CRÓNICAS BILIARES Y HEPÁTICAS***

Colelitiasis

La litiasis y el barro biliar son complicaciones frecuentes que tienen una prevalencia en los casos de Hb SS y S β 0 de un 15 % en menores de 10 años, de un 30 % en adolescentes y de hasta en el 75% de los pacientes mayores de 30 años. Se han descrito en niños de solo 3 años. Es menos frecuente en los casos de Hb SC (40%) y de S β + (20%). Pueden ser totalmente asintomáticos durante muchos años, o bien, causar síntomas crónicos de plenitud después de comidas, náusea, vómitos, y molestias abdominales en cuadrante derecho superior, o bien debutar como una colecistitis, un cólico biliar con colestasis por obstrucción de la vía biliar, o una pancreatitis aguda.

Se debe realizar una ecografía abdominal para su diagnóstico si hay sospecha clínica o valorar cada dos años en pacientes asintomáticos para su despistaje.

Hepatitis crónica

La frecuencia de hepatitis B y C en los pacientes con ECF se correlaciona con la incidencia de la hepatitis por estos virus en su comunidad, aunque el riesgo es mayor probablemente por la frecuencia de transfusiones. La historia natural y el grado de evolución a cirrosis de las hepatitis crónicas no han sido bien establecidos en estos pacientes, aunque no parece que difieran de lo observado en la población general.

- ***COMPLICACIONES CRÓNICAS OSTEOARTICULARES.***

Los huesos y las articulaciones constituyen la localización más frecuente de las crisis vasooclusivas agudas, por lo que las complicaciones osteoarticulares crónicas son habituales en la práctica clínica diaria y pueden determinar una morbilidad grave. Las podemos sistematizar en tres grandes grupos según su mecanismo patogénico:

Hiperplasia de médula ósea

La proliferación y expansión eritroide por la hemólisis crónica pueden determinar una alteración y distorsión del crecimiento óseo con deformidades, como cráneo en torre, aumento del relieve de la frente, superposición del maxilar superior con protrusión de incisivos y alteraciones funcionales en la mordida. A nivel de los huesos largos la expansión de la médula ósea puede originar una importante osteoporosis con fracturas patológicas y de forma similar en la columna vertebral. También se han descrito casos de protrusión acetabular en la cadera que se atribuye a la osteopenia asociada con la hiperplasia de médula ósea a dicho nivel.

Eventos vasooclusivos

En los infartos de huesos largos las secuelas a largo plazo suelen ser mínimas. La osteonecrosis o necrosis avascular de la cabeza del fémur y del húmero se produce en el 10% y 5% de las ECF respectivamente. Aunque puede aparecer a cualquier edad, su

prevalencia aumenta con los años con un pico de incidencia entre los 25 y 35. Se puede dar en cualquier genotipo aunque es más frecuente en la HbSS con alfa talasemia asociada, seguida de la HbSS sin alfa talasemia y de la HbS β y la HbSC. En estos últimos casos suele aparecer en edades más tardías. Clínicamente la necrosis de la cabeza femoral se caracteriza por dolor en la ingle y en la nalga con impotencia funcional. Aproximadamente la mitad de los pacientes que se diagnostican por pruebas de imágenes son asintomáticos. Sin embargo, con los años, el 80% de los pacientes van a presentar dolor con daños permanentes como limitación de la movilidad de la articulación, deambulación anormal y disimetría en la longitud de las piernas. En más del 50% de los casos va a existir una afectación de ambas caderas. La necrosis avascular de la cabeza del húmero suele estar asociada a la necrosis avascular del fémur; sin embargo dado que la fuerza que tiene que soportar es mucho menor la morbilidad también es menor.

Úlceras en piernas.

Entre el 10 y el 20% de los pacientes con ECF desarrollan úlceras en las piernas. Suelen aparecer entre los 10 y 50 años y son más frecuentes en hombres que en mujeres. Son poco frecuentes en los individuos con HbSC y HbS β . Suelen comenzar como pequeñas úlceras sobre elevadas y dolorosas de localización en el tercio inferior de la pierna, por encima del tobillo alrededor del maléolo medial o lateral. Ocasionalmente, se observan úlceras en el área pre tibial o el dorso del pie. Pueden ser únicos o múltiples y con frecuencia van acompañadas de celulitis reactiva y adenitis regionales (inguinales). Algunas mejoran rápidamente y otras persisten durante años con frecuentes recaídas. Los traumatismos, las infecciones graves, la anemia, las temperaturas más cálidas y los niveles bajos de HbF predisponen a la formación de las úlceras.

- ***COMPLICACIONES CRÓNICAS CARDIOVASCULARES***

Es poco habitual que el examen cardiológico de un paciente con ECF sea normal.

Se pueden encontrar las siguientes manifestaciones:

Cardiomegalia: fundamentalmente a expensas del ventrículo izquierdo, es el hallazgo más frecuente, reflejo del aumento de gasto cardiaco producido por la anemia crónica. Hay aumento de tamaño de cavidades izquierdas y de ventrículo derecho, aumento de grosor de tabique interventricular y contractilidad normal. Hasta un 10% de los pacientes pueden presentar derrame pericárdico. El típico examen cardiológico de estos pacientes demuestra cardiomegalia, latido hiperquinético y soplo sistólico II-III/IV ampliamente irradiado. Los adultos además muestran disfunción del ventrículo izquierdo con disminución de la fracción de eyección, incluso en aquellos casos sin clínica de hipertensión pulmonar.

Insuficiencia cardiaca: es habitualmente debido a sobrecarga de volumen. Sin embargo, la congestión pulmonar durante la hidratación subsecuente a una crisis dolorosa es muy rara en niños. Con el envejecimiento esta complicación no es tan extraña. En cualquier caso, deben vigilarse todos los pacientes en la rehidratación tras una crisis dolorosa. En caso de aparecer clínica respiratoria realizar una radiografía de tórax, y si es compatible con insuficiencia cardiaca, descartar otras complicaciones como el síndrome torácico agudo antes de considerar una posible insuficiencia cardiaca congestiva.

Cardiopatía isquémica: es muy poco frecuente. En niños se han descrito casos excepcionales de infarto de miocardio y de disfunción ventricular. Sin embargo sí se han comunicado anomalías en la fracción de eyección y en el llenado ventricular durante el ejercicio y también infarto de miocardio durante las crisis dolorosas secundarias a infarto medular como consecuencia de embolismo graso.

Tensión arterial: los pacientes anémicos tienen una tensión arterial sistólica y diastólica menor de la esperada. Sin embargo, en los pacientes con ECF es más elevada de lo esperado para el grado de anemia, lo que ha hecho que se considere que pueden tener una “hipertensión relativa”. Se ha demostrado una mayor incidencia de infarto cerebral y

una menor supervivencia cuando la tensión arterial era más elevada⁸. Se ha descrito también una disfunción diastólica que se cree relacionada con la “hipertensión sistémica relativa”, aunque no se puede descartar que también se relacione con daño miocárdico producido por enfermedad vasooclusiva microvascular o por depósito de hierro¹⁰³. Por estos motivos se aconseja considerar tratamiento antihipertensivo en pacientes con drepanocitosis con tensión arterial límite.

- ***OTRAS COMPLICACIONES***

Dentro de otro tipo de complicaciones que se pueden presentar en estos pacientes están:

- ✓ Menarquia retrasada
- ✓ Fertilidad afectada en varones
- ✓ Retraso escolar y psicológico
- ✓ Hipoacusia neurosensorial por infarto coclear
- ✓ Retraso en desarrollo pondoestatural

5. DIAGNOSTICO

La confirmación diagnóstica de la anemia falciforme o de su carácter portador. Precisa la realización de diversas pruebas de laboratorio en las que se destacan: el hemograma, la electroforesis de hemoglobinas a pH alcalino y las pruebas de solubilidad de Hb y de la falciformación.

El hemograma muestra una anemia normocítica, o ligeramente macrocítica, con valores de Hb que suelen oscilar entre 70 y 90 g/L y una reticulocitosis casi siempre superior a $150 \times 10^{-9}/L$ y que, en ocasiones, puede llegar a $600 \times 10^{-9}/L$. en individuos adultos con Hb SS, el VCM y el CCMH mediante sistemas independientes. En cualquier caso en examen morfológico de la extensión de sangre muestra una proporción variable de eritrocitos falciformes, junto a una leucocitosis neutrofílica moderada ($15-30 \times 10^9/L$) y ligera trombocitosis.

En resumen, el diagnóstico de laboratorio de hemoglobinopatía S se establece con los siguientes estudios:

- Prueba de inducción de los drepanocitos positiva o, mejor aún.
- Prueba de solubilidad positiva. Hay que recordar que todos los enfermos con genotipo S (SS, AS, SC, SD y S-talasemia B) tienen esta prueba positiva.
- El estudio electroforético de la hemoglobina en acetato de celulosa, pH 8.4-8.6 compatible con el genotipo SS.
- Determinación de Hb F generalmente aumentada (10-20%)
- Fracción A2 de hemoglobina dentro de los límites normales.

6. TRATAMIENTO

La anemia falciforme debe ser tratada siempre teniendo en cuenta su carácter crónico, y la frecuencia de sus complicaciones, por ello, el tratamiento debe ser ante todo preventivo, sobre todo con el consejo genético y explicar los puntos importantes sobre su transmisión familiar.

También prevenir evitando las situaciones que favorecen las crisis vasooclusivas como son las infecciones, acidosis, hipoxemia y la exposición al frío, si no puede evitarse las crisis agudas, con aparición de dolor y fiebres altas lo más prudente es la hospitalización del paciente para mejorar su estado de oxigenación, evitar la deshidratación y administrar antibióticos. Cuando se presente deshidratación o como prevención se administrará por vía parenteral o digestiva, líquido en cantidad de 2 a 4 L/m² cada 24H.

Infecciones

La elevada frecuencia de infecciones neumococicas en la anemia falciforme especialmente en niños de corta edad obliga a la inmunización, los principales agentes, se dará administración de penicilina VP cada tres semanas.

Anemia

Los pacientes con anemia falciforme presentan un elevado grado de adaptación a ella inclusive para valores muy bajos de concentración de Hb, en ocasiones no obstante la evolución en crisis de anemia aguda hacen necesarios recurrir a las transfusiones de sangre total o de eritrocitos esta práctica debe indicarse en los casos solo imprescindibles, ya que como es conocido, las transfusiones son causa de complicaciones como inmunización alogénica, hemosiderosis e infecciones víricas. En general consisten en la administración de concentrados eritrocitarios hasta conseguir valores de concentración de Hb en sangre entre 100-120/L. es muy importante no

superar este límite ya que podrían aparecer complicaciones por aumento de viscosidad y volemia en la sangre, se requiere administración simultánea de diuréticos.

Agentes antitrepanocíticos.

Desde hace tiempo se han ensayado la administración por vía oral y parenteral de compuestos de triple finalidad de disminuir la polimerización de desoi-Hb S, aumentar la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y mejorar las propiedades biológicas eritrocitarias. Estos compuestos, conocidos como agentes antitrepanocíticos, han basado su acción en un aumento de la síntesis de Hemoglobina fetal.

De algunos años a la fecha ha sido estudiado el empleo de varios compuestos químicos que impiden la polimerización de la hemoglobina S o preservan la integridad de la membrana de los eritrocitos. Desafortunadamente no se ha encontrado aún el medicamento idóneo, pero todo hace suponer que a la postre habrá de descubrirse.

Entre los fármacos empleados pueden señalarse intravenosa, el cinato de sodio, el nitrógeno de mostaza y los compuestos que preservan la integridad de la membrana como zinc, el cetiedil, el telurito. El trasplante de médula ósea constituye una alternativa para algunos pacientes. El consejo genético debe proporcionarse en parejas de riesgo.

V. DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo de Estudio.

El presente es un estudio observacional, debido a que se obtuvieron los fenómenos sin manipularlos, tal y como se dieron en su contexto natural, para después analizarlos; de tipo transversal pues se recolectaron los datos en un solo momento, en un periodo de tiempo único; las mediciones se hacen en una sola oportunidad, incluyendo los datos desde los años 2008 hasta el 2012, por lo que no existen periodos de seguimiento.

Además, es de tipo descriptivo, ya que en un determinado grupo de personas se describen las variables de características clínicas y laboratorio necesarias para establecer la prevalencia de complicaciones no infecciosas que presentan los pacientes con anemia de células falciformes, sin intervenir en ellas, solamente proporcionando su descripción a partir del instrumento de recolección de datos y examinando los datos obtenidos de nuestra población.

Finalmente retrospectivo porque se evaluaron los pacientes que consultaron con complicaciones no infecciosas entre los períodos de tiempo ya mencionados.

Universo y Muestra

La realización del presente estudio requirió definir claramente la población que se investigó. Se partió de la población diana de la cual se infirieron los resultados, obteniendo una población accesible que correspondió a los pacientes que fueron diagnosticados como anemia de células falciformes en el grupo etario de 0 a 18 años, y que presentaron complicaciones no infecciosas en el período comprendido de enero 2008 a diciembre 2012 en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, a quienes se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión.

El procedimiento para la recolección de los datos fue a través de una ficha recolectora de información que se tomó de los expedientes clínicos, los cuales fueron

obtenidos por el investigador, previa autorización del área de estadística y archivos médicos del hospital.

El departamento de estadística del HNNBB proporcionó un listado de 4500 expedientes clínicos, que correspondieron a los pacientes cuyo diagnóstico es anemia de células falciformes y que consultaron la Unidad de Emergencia o el área de Consulta Externa de Hematología del hospital durante el periodo de enero 2008 a diciembre de 2012. Posterior a aplicar los criterios de inclusión y exclusión, y una fórmula de muestreo³⁸, se seleccionaron 233 expedientes con un número proporcional a cada año, lo que permitió afirmar que en el 95% de los casos, la prevalencia oscile entre 15-20% (error 5%).

Criterios de Inclusión.

- Pacientes de 0 a 18 años de edad con Anemia de Células Falciformes, diagnosticado por electroforesis o por frotis de sangre periférico.
- Que presenten una o más complicaciones no infecciosas en el período comprendido del estudio.
- Que consulten la Unidad de Emergencia del Hospital o el área de Consulta Externa de Hematología entre los años 2008 a 2012.

Criterios de Exclusión.

- Pacientes que consulten en años diferentes comprendidos entre 2008 y 2012.
- Pacientes que presenten complicaciones infecciosas.

Fuentes de Información.

La fuente de obtención de la información fue la historia clínica (fuente primaria) plasmada en el expediente de cada paciente y de recolección, una planilla de recogida de datos, creada para efectos de esta investigación.

Definiciones.

- *Morbilidad.* Se refiere a los efectos de una enfermedad en una población en el sentido de la proporción de personas que la padecen en un sitio y tiempo determinado.
- *Mortalidad.* Se refiere a los efectos de las defunciones en una población en el sentido de la proporción de personas que fallecen en un sitio y tiempo determinado.
- *Anemia Células Falciformes.* Es una hemoglobinopatía, de origen genético que se da por la sustitución de un aminoácido ácido glutámico por valina en la sexta posición de la cadena Beta globina, lo cual provoca que a menor presión de oxígeno, el eritrocito se deforme y adquiera apariencia de una hoz.
- *Complicación.* Aquella condición clínica caracterizada por una exacerbación de los síntomas basales de una enfermedad, ya sea de forma aguda o crónica.

Variables.

Los descriptores de la morbi-mortalidad corresponden a las variables: Datos Generales, Manifestaciones Clínicas, Exámenes de Laboratorio y Gabinete, Patología y Resultado Final; donde:

- **Datos Generales**

1. *Edad:* Variable cuantitativa continua, analizada por intervalos. Se interpretó en años cumplidos a una edad exacta reflejada en la historia clínica en el momento del estudio.
De 0 a 18 años
2. *Sexo:* Variable cualitativa nominal dicotómica, según el fenotipo. Masculino o Femenino
3. *Área:* Variable cualitativa dicotómica, según procedencia geográfica. Urbana o Rural.
4. *Fecha de Consulta:* Variable cuali-cuantitativa, expresada en días, meses y años, en el cual el paciente hizo uso de los servicios del hospital.

- **Manifestaciones Clínicas**

5. *Hepatomegalia y Esplenomegalia:* Variable cuantitativa discreta según los centímetros (cm) que rebasa el hígado y el bazo del reborde costal a la palpación, respectivamente.
6. *Ictericia:* Percepción subjetiva por parte del examinador de la coloración amarillenta en piel y mucosas, que expresa un estado de Hiperbilirrubinemia en sangre de por lo menos 5 mg/dl de bilirrubina total.
7. *Peso:* Variable cuantitativa, que refleja el peso del paciente al momento del estudio expresado en kilogramos (Kg). De 0 a 100 Kg
8. *Talla:* Variable cuantitativa, que refleja el talla del paciente al momento del estudio expresado en centímetros (Cms). De 0 a 180 cms.
9. *Tensión Arterial:* Variable cuantitativa, que refleja el valor de presión sanguínea a nivel arterial. Presión sistólica entre la diastólica, expresada en relación fraccionada y en milímetros de mercurio (mmHg)
10. *Temperatura:* Variable cuantitativa, que refleja el grado de calor del cuerpo humano, expresada en grados Celsius (°C)

- **Exámenes de Laboratorio y Gabinete³⁹**

VARIABLES	EXAMEN	VALORES	UNIDADES
Hematológicas (Cuantitativos)	Hb	10.5-15	Gr/dl
	Coombs directo	Positivo o Negativo	Anormal
	Reticulocitos	0,5-1	%
	Leucocitos	5,000-10,000	Células/uL
	Recuento de Plaquetas	150,000- 450,000	Células/L
Bioquímicas (Cuantitativos)	Creatinina	0.42-1.09	Mg/dl
	Nitrógeno Ureico	7-18	Mg/dl
	TGO	10-42	UI/L
	TGP	10-40	UI/L
	Bilirrubina Total	0-1.1	Mg/dl
Urológicas (Cuantitativo)	Proteínas	0-25	Mg/dl
	Hematíes	0-10	Células/campo
Gabinete (Cualitativo)	Radiografía Tórax	Si o No	Anormal
	Tomografía Axial Computarizada	Si o No	Anormal
	Cerebral		

- **Patología**

Manifestaciones clínicas⁴⁰ según el número de eventos ocurridos analizados de forma cuantitativa discreta:

- a) Crisis vasoclusivas dolorosas (CVOD). Se entiende por CVOD el dolor en cualquier localización producto de una oclusión vascular, de más de 4 horas de duración.
- b) Síndrome Torácico Agudo. La aparición de nuevas lesiones inflamatorias pulmonares en la radiografía de tórax, fiebre mayor 38,5° dolor torácico y síntomas respiratorios asociados o no a hipoxia.
- c) Accidente Vascular Encefálico. Déficit neurológico, convulsiones, cefalea.

- d) Priapismo. Erección dolorosa no relacionada con el deseo sexual.
- e) Crisis de secuestro esplénico. Descenso brusco de la hemoglobina de más de 2g/dl, reticulocitosis, esplenomegalia dolorosa y en ocasiones shock hipovolémico.
- f) Crisis de secuestro hepático. Descenso brusco de la hemoglobina de más de 2g/dl, reticulocitosis, agrandamiento, muchas veces doloroso, del tamaño del hígado y raramente shock hipovolémico. Bilirrubinas y Transaminasas normales.
- g) Crisis Aguda hepática. Dolor cuadrante superior derecho abdomen y aumento de transaminasas.
- h) Colestasis Intrahepática. Ictericia, aumento de bilirrubinas, aumento de pruebas renales.
- i) Crisis hiperhemolítica. La anemia extrema debida a una reacción inmune después de una transfusión de masa eritrocitaria que causa la hemólisis intensa de los eritrocitos transfundidos y de los eritrocitos propios del receptor. Coombs directo positivo y reticulocitos bajos.
- j) Crisis Mano-Pie. Dolor, edema y signos inflamatorios en el dorso de las manos y de los pies.
- k) Crisis Aplásica. Anemia por debajo de su valor normal sin reticulocitosis.
- l) Nefropatía. Pruebas sanguíneas renales aumentadas, hematuria, proteinuria.

Manifestaciones clínicas según la ocurrencia o no (si/no) analizadas dicotómicamente:

- a) Necrosis aséptica de la cabeza del fémur.
- b) Úlcera maleolar.
- c) Litiasis vesicular. Cálculos de la vesícula biliar.
- d) Cardiopatía. Cardiomegalia, Insuficiencia Cardíaca Congestiva, Hipertensión Arterial.
- e) Enfermedad Pulmonar Crónica
- f) Pancreatitis. Inflamación del páncreas.
- g) Oftalmopatías
- h) Hipoacusia
- i) Retraso escolar

- **Resultado Final**

Ingresos: Condición en la cual posterior a la evaluación en unidad de emergencia o en la consulta externa, es hospitalizado secundario a una complicación no infecciosa.

Condición final del estudio. Variable cualitativa nominal dicotómica que se entiende como el estado final del paciente al momento del estudio como:

- a) Vivo
- b) Fallecido por complicaciones anemia de células falciformes.

Entrada y gestión informática de los datos

La información recolectada, se introdujo a formato digital, utilizando una computadora laptop HP Pavilion dv6500 con Windows 7 ultimate. Se trabajó con Microsoft Office 2010, tanto con Microsoft Word como Excel.

Estrategia de análisis

El análisis y procesamiento de la información ya digitalizada, se ejecutó a través del programa creado por el Centro para el Control de Enfermedades en Atlanta (CDC) denominado Epi info 7.1.1.14

VI. RESULTADOS

La muestra de 233 pacientes, presenta distribución etaria predominantemente entre las edades de 7 a 12 años con un 54,03% (GRÁFICO 1). En cuanto al sexo, un 51,07% corresponde a masculino y un 48,93% al femenino. La distribución geográfica refleja que los pacientes provenientes del área rural son un 50,21% y de la urbana 49,79. Con respecto a los años de consulta, hay una distribución equitativa, con un leve aumento en el año 2011 con un 25,75%.

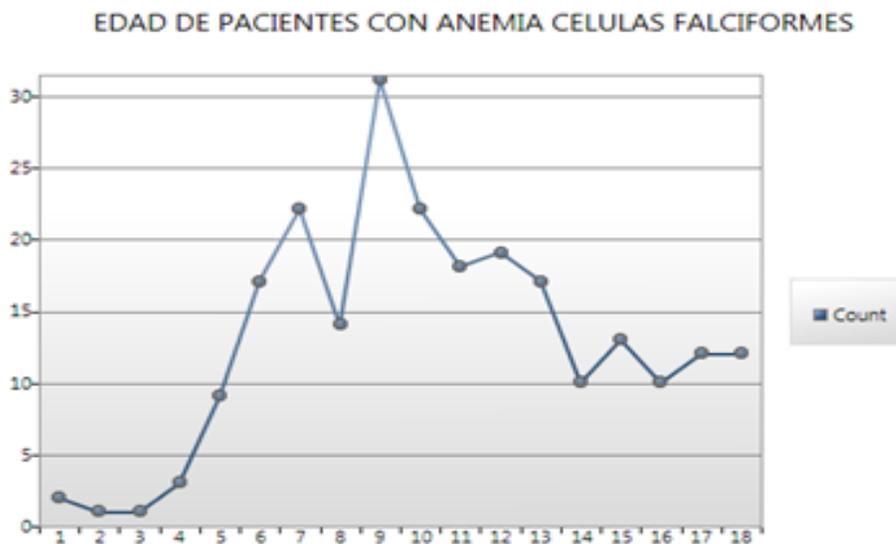


Gráfico 1. *Distribución de frecuencias según edad, de pacientes con anemias de Células falciformes, Hospital Bloom Enero 2008- Diciembre 2012. Fuente:* Departamento de archivos médicos-Hospital Bloom.

Al revisar cada uno de los 233 expedientes clínicos de estudio, diagnosticados previamente como Anemia de Células Falciformes, se evidencia que de estos, únicamente 53 pacientes presentaron complicaciones no infecciosas, representando un 22,75% del total, siendo los restantes 180 casos, pacientes que solo asistieron a consulta médica sin presentar complicaciones. (GRÁFICO 2).

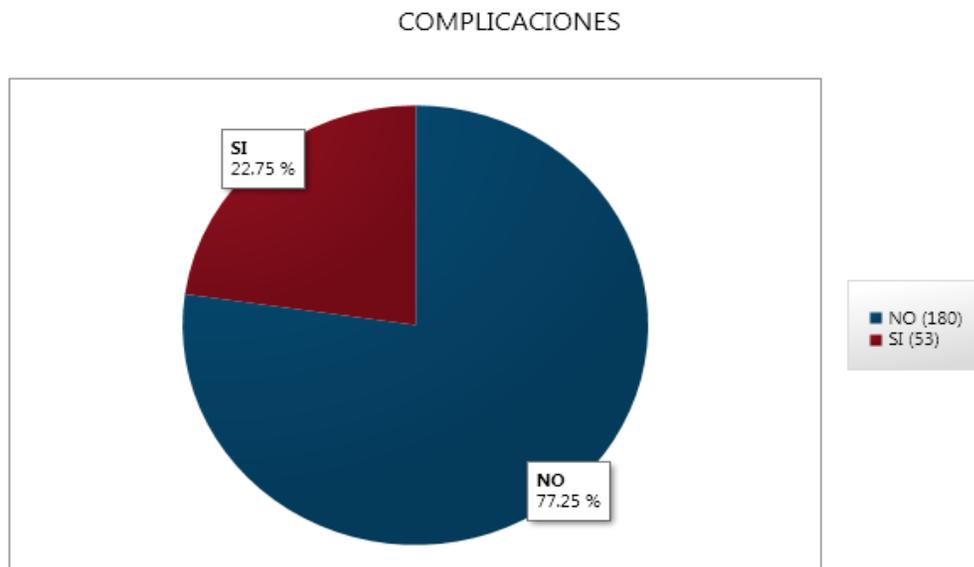


Grafico 2. *Porcentaje de Complicaciones No infecciosas en pacientes con Anemia de Células falciformes, Hospital Bloom Enero 2008- Diciembre 2012.* **Fuente:** Departamento de archivos médicos-Hospital Bloom.

De los pacientes que presentaron complicaciones no infecciosas, un 69,81% son complicaciones de tipo Agudas, equivalente a 37 de ellos, y un 30,19% a las de tipo Crónicas (GRAFICO 3).

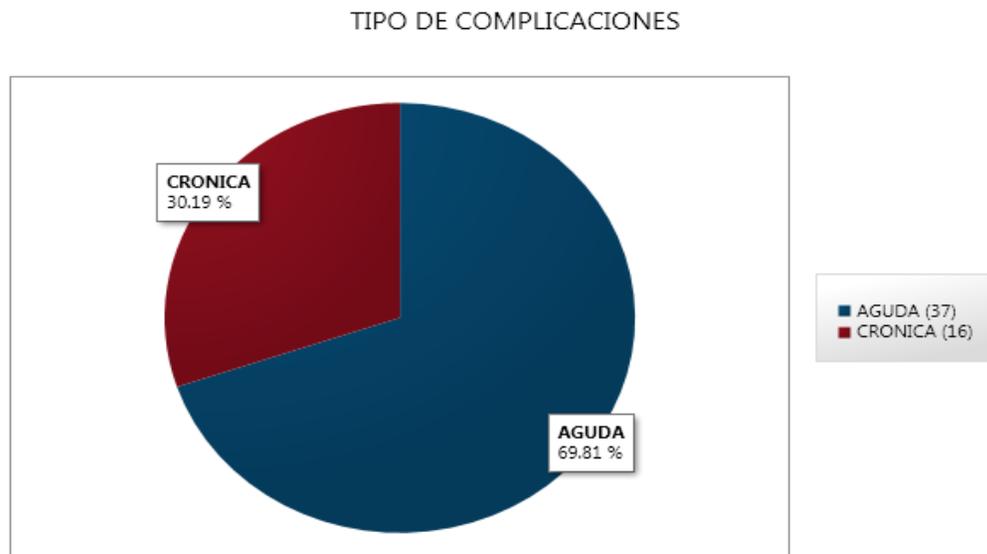


Gráfico 3. *Tipo de Complicaciones No infecciosas en pacientes con anemia de Células falciformes, Hospital Bloom Enero 2008- Diciembre 2012.* **Fuente:** Departamento de archivos médicos-Hospital Bloom.

Dentro de las complicaciones Agudas (N37), un 64,85% corresponden a Crisis Vasooclusivas; 16,22% a litiasis biliar que equivale a 6 pacientes, y un 5,41% a insuficiencia cardíaca congestiva y crisis aplásica respectivamente. El resto de los pacientes que presentaron complicaciones agudas no infecciosas, son aquellos que consultaron con los diagnósticos de accidente cerebrovascular, priapismo y síndrome torácico agudo, con un 2,7 % cada uno (GRÁFICO 4).

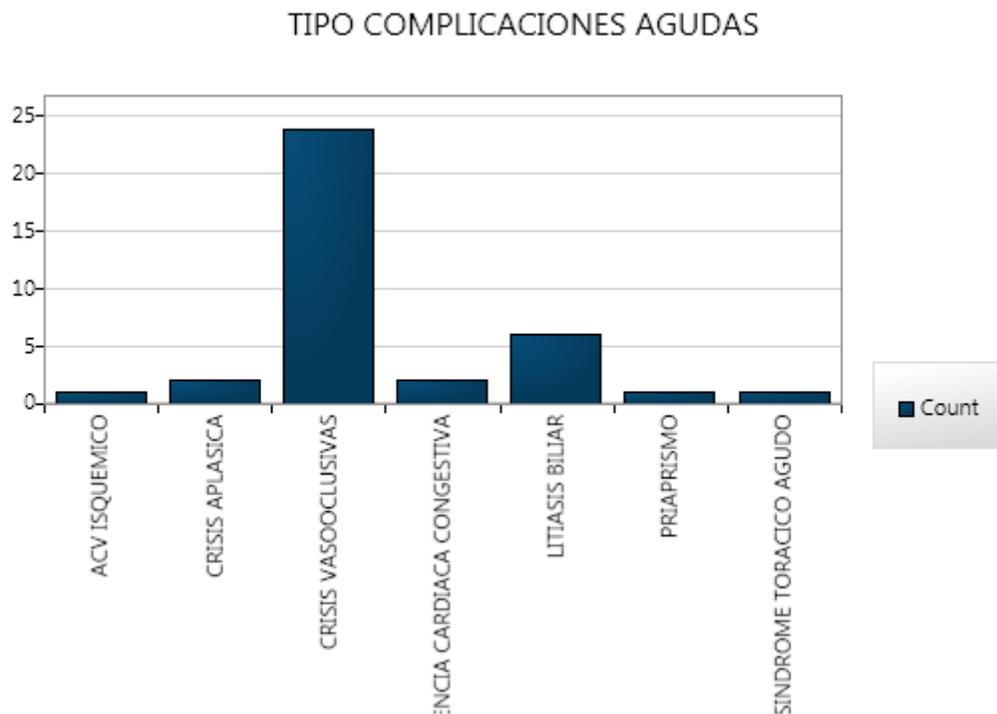


Grafico 4. *Distribución de Complicaciones No infecciosas Agudas en pacientes con Anemia de Células falciformes, Hospital Bloom Enero 2008- Diciembre 2012.* **Fuente:** Departamento de archivos médicos-Hospital Bloom.

De los 24 pacientes con crisis vasooclusiva, un 45,83% tuvo crisis dolorosa a nivel lumbar; un 2° lugar le corresponde a miembros inferiores con una frecuencia de 6 pacientes o lo que es igual a un 25%. La crisis cerebral estuvo presente en 3 niños, y finalmente cada uno con 4,17% siendo estas, crisis en hombro, miembro superior, manos y tórax (GRÁFICO 5).

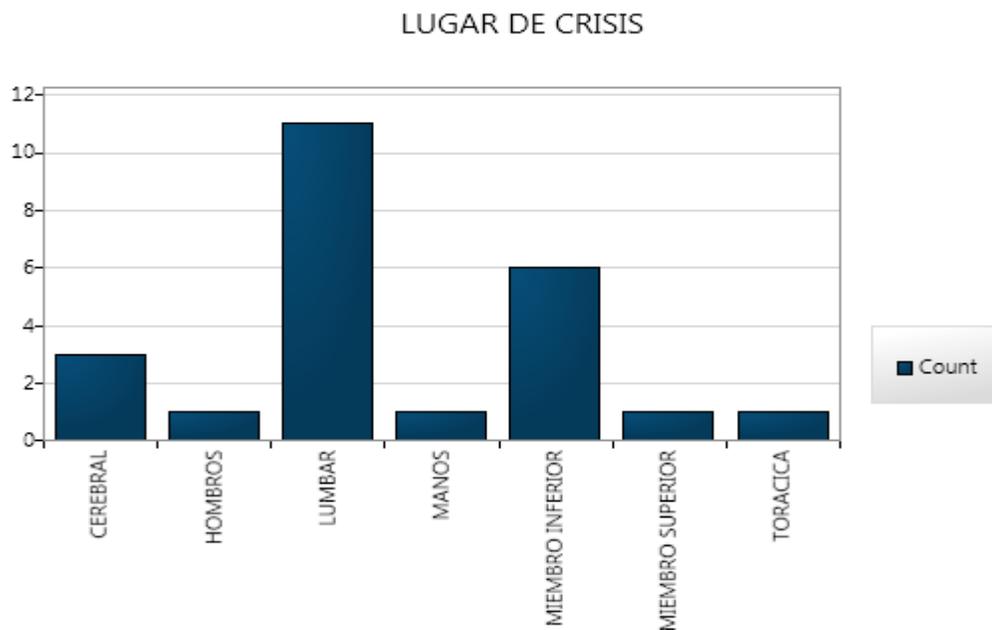


Gráfico 5. *Distribución Crisis vasooclusivas por ubicación anatómica, en pacientes con anemia de Células falciformes, Hospital Bloom enero 2008- diciembre 2012. Fuente:* Departamento de archivos médicos-Hospital Bloom.

Como complicaciones crónicas, fueron catalogados 30,19% de los 53 pacientes con complicaciones no infecciosas. De ellos, un 93,75% tuvieron una cardiopatía, mientras que solo 1 paciente (6,25%) tuvo osteocondropatía (GRÁFICO 6).

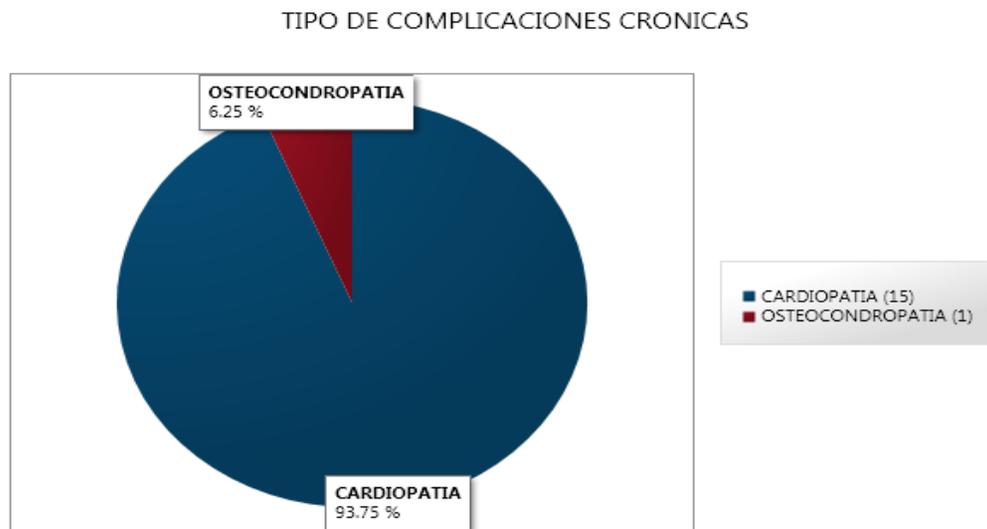


Gráfico 6. *Distribución de Complicaciones No infecciosas Crónicas en pacientes con anemia de Células falciformes, Hospital Bloom enero 2008- diciembre 2012.* **Fuente:** Departamento de archivos médicos-Hospital Bloom.

Dentro de los pacientes a los cuales les fue diagnosticada una cardiopatía, el 86,67% corresponde a una Miocardiopatía dilatada del ventrículo izquierdo, restando el 13,33% a Insuficiencia Aortica y a Comunicación Interauricular ostium secundum equitativamente (6,67%). GRÁFICO 7

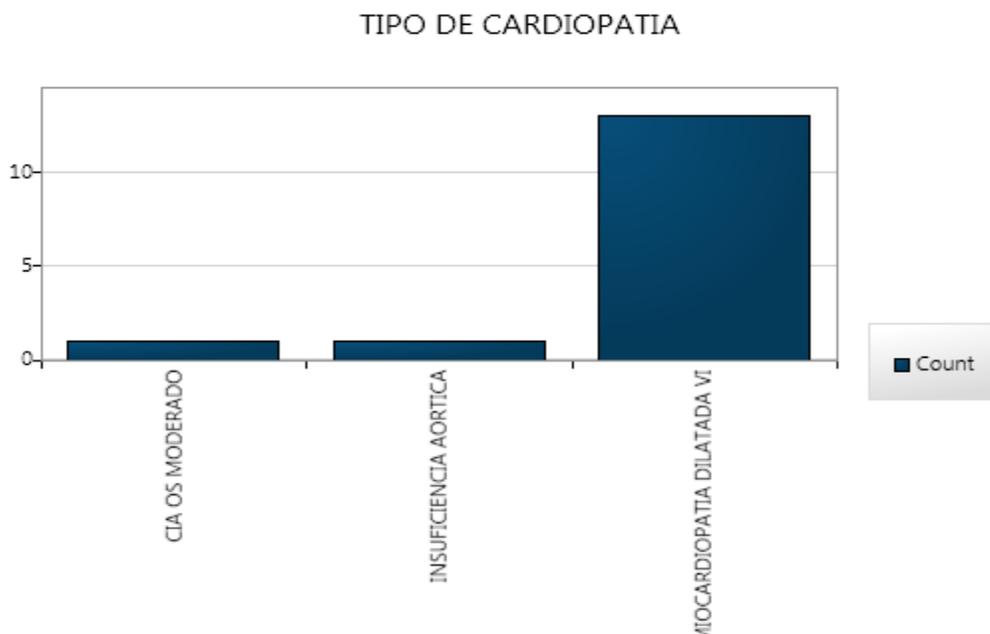


Grafico 7. *Distribución Cardiopatías en pacientes con anemia de Células falciformes con complicaciones no infecciosas Crónicas, Hospital Bloom enero 2008- diciembre 2012. Fuente:* Departamento de archivos médicos-Hospital Bloom.

De los 233 pacientes objeto de estudio, un 15,88% fue ingresado, siendo ellos 37 del total; el resto, 196 pacientes con anemia células falciformes (84,12%) no ameritaron al momento de la consulta, ingreso hospitalario.

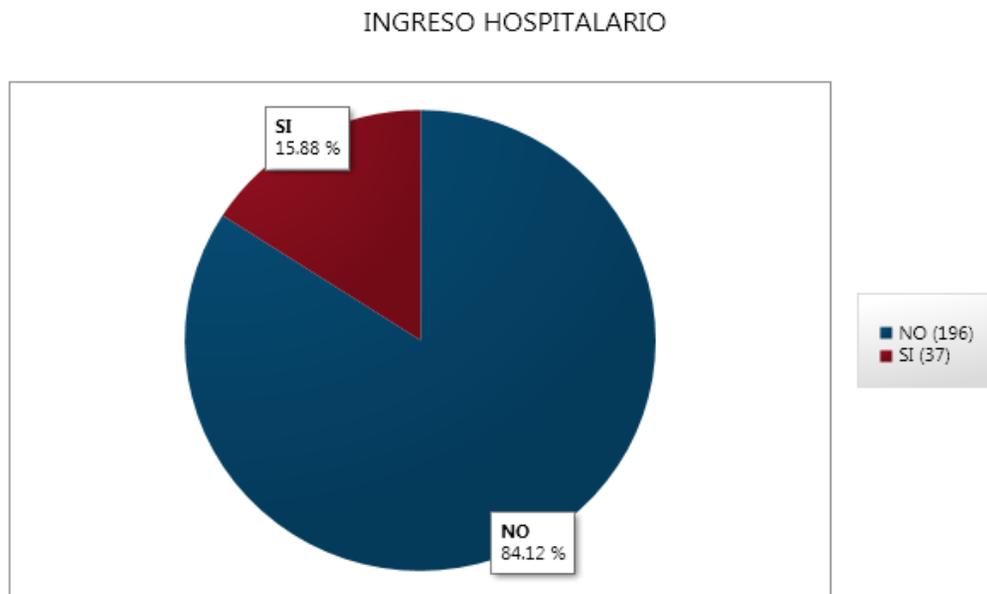


Grafico 8. *Distribución de Ingresos de pacientes con anemia de células falciformes que presentaron Complicaciones No infecciosas Agudas, Hospital Bloom enero 2008-diciembre 2012.* **Fuente:** Departamento de archivos médicos-Hospital Bloom.

De los 37 pacientes que ingresaron, el 97,30% fueron por complicaciones agudas, mientras que el 2,7% fue por 1 complicación crónica. Los otros 16 pacientes que presentaron complicaciones no infecciosas y que no ingresaron, el 93,75% correspondieron a complicaciones de tipo crónicas, mientras que el 6,25% restante a una complicación aguda. (TABLA 1)

		TIPO		
		AGUDA	CRONICA	
INGRESO	NO	1 6.25 % 2.70 %	15 93.75 % 93.75 %	16 100.00 % 30.19 %
	SI	36 97.30 % 97.30 %	1 2.70 % 6.25 %	37 100.00 % 69.81 %
		37 69.81 % 100.00 %	16 30.19 % 100.00 %	53 100.00 % 100.00 %

Tabla 1. Distribución de complicaciones no infecciosas Aguda-Crónica, que generaron ingresos hospitalarios en comparación a los que no ingresaron, en pacientes con anemia de células falciformes, Hospital Bloom Enero 2008- Diciembre 2012. **Fuente:** Departamento de archivos médicos-Hospital Bloom.

Dentro de los 36 pacientes con complicaciones no infecciosas de tipo agudo que ameritaron ingreso hospitalario, el 72,22% corresponden a crisis vaso oclusivas dolorosas (GRÁFICO 9).

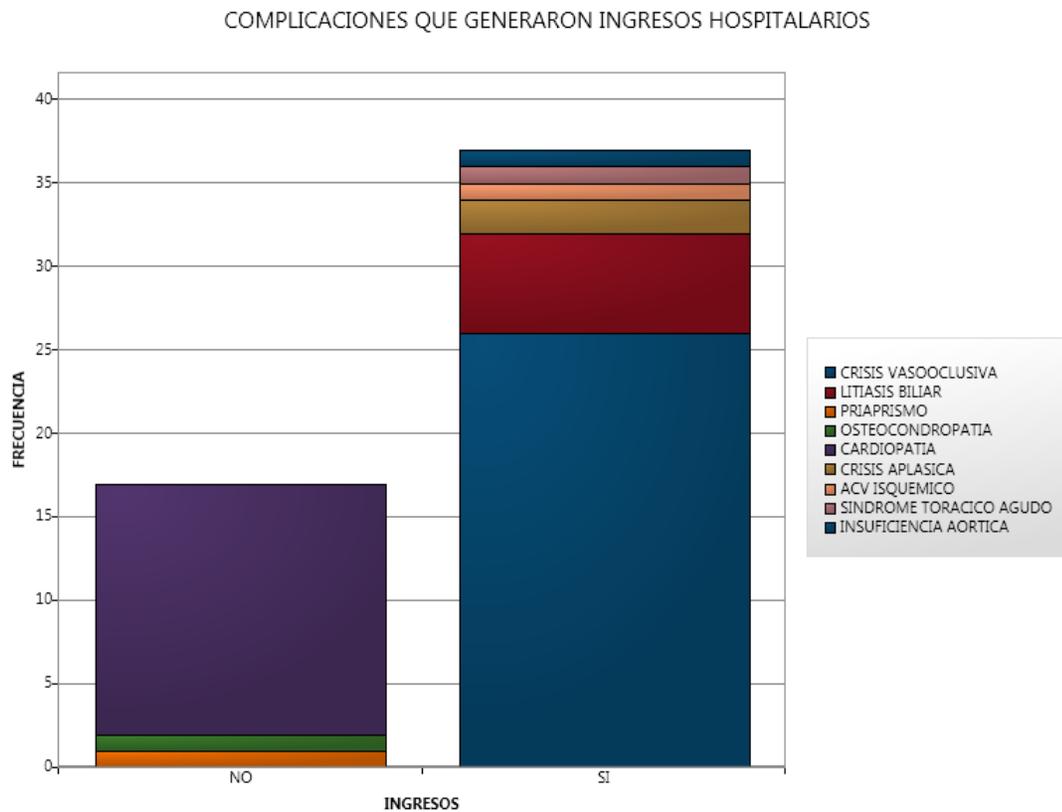


Gráfico 9. *Distribución de complicaciones no infecciosas que generaron ingresos hospitalarios en pacientes con anemia de células falciformes, Hospital Bloom Enero 2008- Diciembre 2012.* **Fuente:** Departamento de archivos médicos-Hospital Bloom.

Con respecto al resultado final, el 100% de los pacientes que presentaron complicaciones no infecciosas, vivieron, reflejando esto un 0% de mortalidad durante el período de estudio.

VII. ANALISIS DE LOS DATOS

La cantidad de pacientes que actualmente están diagnosticados como Anemia de Células Falciformes en El Salvador, representa un gran reto para el personal de salud, principalmente el personal médico que no solo trabaja en los hospitales de 3° nivel, sino en los centros de atención de primer y segundo nivel. Esto es, porque dichos pacientes están susceptibles a presentar una serie de complicaciones no infecciosas, que causan una gran morbilidad y que son sujetos a ingresos hospitalarios.

En el presente estudio se describe la prevalencia de esas complicaciones no infecciosas durante los años 2008 al 2012, determinados en una muestra de 233 pacientes diagnosticados como Anemia de Células Falciformes en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom.

Dentro de las generalidades, más de la mitad de los pacientes (54,03%) son escolares o adolescentes, correspondiendo sus edades entre los 7 y 12 años, lo que coincide con la meseta de la fase de expresividad aguda- crónica y en donde se presentan en su mayoría este tipo de complicaciones. En cuanto a su lugar de origen, dado por rural-urbano, sexo masculino-femenino y años de consulta, se observa una distribución casi equitativa, sin representar un factor importante para presentar complicaciones no infecciosas.

De los 233 pacientes que entraron al estudio, más de tres cuartos de la población, 77,25% no presentaron complicaciones, y tan solo un 22,75% si presentó complicaciones no infecciosas. Se excluyen así, todos aquellos que presentaron una patología infecciosa al momento de la consulta. Este porcentaje se acerca a la prevalencia observada en algunos países, a excepción del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera- Managua, cuya prevalencia es mayor y ronda el 45,9%:

REFERENCIA	PREVALENCIA COMPLICACIONES
García et al ²³ (Hospital Materno Infantil Gregorio Marañón, Madrid, España)	21-27%
Gómez et al ²⁴ (Hospital Materno Infantil Vall d Hebron, Barcelona, España)	28%
Pérez et al ²⁵ (Hospital Manuel Ascunce Camaguey, Cuba)	22%
Rivas López, Martín ²⁶ (Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, Managua)	45.9%
Moisa M.D. (Hospital de Niños Benjamín Bloom, San Salvador, El Salvador)	22,7%

La prevalencia del 22,7% equivale a 53 pacientes, de los cuales las complicaciones no infecciosas más frecuentes fueron las de tipo agudo, con un 69,8%; dentro de estas, las crisis vaso oclusivas son la causa más frecuente de consulta, semejándose a lo que dice los estudios (*SEHOP 2010*), llegando a representar un 64,85%. Un segundo lugar, lo refleja la litiasis biliar con un 16,22%, una condición clínica muy importante, cuyo manejo es quirúrgico y que aumenta la morbilidad y por lo tanto los días de estancia intrahospitalaria; en la totalidad de los casos el diagnóstico definitivo fue por una ultrasonografía abdominal indicada por presentar dolor en cuadrante abdominal superior derecho e ictericia; este valor es similar a lo que menciona la literatura, en donde aproximadamente el 15% de los menores de 10 años presenta litiasis biliar.

El lugar más frecuente de crisis vasooclusiva, viene dado por la región lumbar, casi la mitad (45,83%) del total de casos, seguida por los miembros inferiores. La importancia de esto radica, en la afectación única de las crisis y que asegurando un buen manejo médico, se logre evitar su poli afectación.

Como complicaciones crónicas, fueron catalogados 30,19% de los 53 pacientes con complicaciones no infecciosas. De ellos, un 93,75% tuvieron una cardiopatía y tan solo 1 paciente presentó osteocondropatía, que corresponde a una complicación de expresividad crónica, posterior a crisis vasooclusivas repetidas en las extremidades, y que en nuestro caso el paciente es un adolescente de 13 años de edad.

Los informes mencionan que casi ningún paciente con anemia falciforme tienen un examen cardiológico normal, y esto se asemeja en el estudio, porque la cardiopatía estuvo presente en 16 de los 17 pacientes; de los cuales un 86,67% se vieron afectados por una Miocardiopatía del Ventrículo izquierdo, diagnóstico dado por aquellos a los cuales se les realizó un ecocardiograma. La realización del ecocardiograma en el hospital es limitada por la cantidad de pacientes que lo demandan, por lo cual a muchos de los que fueron objeto de estudio y que no presentaron complicaciones, no se les pudo constatar la presencia de cardiopatía debido a no contar con ese estudio ultrasonográfico.

De los 233 pacientes objeto de estudio, un 15,88% fue ingresado, siendo ellos 37 del total. De estos 37 pacientes, el 97,30% fueron por complicaciones agudas, mientras que el 2,7% fue por 1 complicación crónica. La complicación aguda que más ingresos generó fueron las crisis vaso oclusivas, seguido de la litiasis biliar, lo que difiere de la bibliografía (*SEHOP 2010*), ya que como segunda causa de ingreso hospitalario describen al Síndrome Torácico Agudo. Por otra parte, la complicación no infecciosas crónica que ameritó ingreso fue un paciente con Insuficiencia aortica, al cual se le iban a completar estudios estando hospitalizado. La complicación aguda que no requirió ingreso fue el Priapismo, ya que fue manejado en unidad de emergencia y dado de alta posteriormente a estar en el área de observación.

En esta investigación, se pudo constatar que la mortalidad por complicaciones no infecciosas en pacientes con Anemia de Células Falciformes es de 0%, y que las únicas que reporta el área de estadística del hospital son por causas infecciosas, las cuales no son objeto de estudio en el presente trabajo.

VIII. CONCLUSIONES

- 1) El perfil epidemiológico de los pacientes con Anemia de Células Falciformes y que consultaron con complicaciones no infecciosas en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom durante los años 2008 al 2012, corresponde en su mayoría a edades comprendidas entre los 7 y los 12 años de edad, con igual distribución con respecto al área geográfica, sexo y años de consulta.
- 2) La complicación no infecciosa aguda más frecuente en este tipo de pacientes es la crisis vasooclusiva dolorosa, principalmente en región lumbar; mientras que la complicación de tipo crónica más frecuente es la cardiopatía, siendo en su gran mayoría una Miocardiopatía Dilatada del Ventrículo Izquierdo.
- 3) La complicación no infecciosa, tanto aguda como crónica, más frecuente que es motivo de ingreso hospitalario, es la Crisis Vasooclusiva Dolorosa.
- 4) Las complicaciones no infecciosas en pacientes con anemia de células falciformes, no provocaron fallecidos o muertes durante el período de estudio.
- 5) La hipótesis se ve refutada, ya que la prevalencia de complicaciones no infecciosas en esta investigación es mayor del 20%, alcanzando un 22,7% del total de los 233 pacientes objetos del estudio.

IX. RECOMENDACIONES

- 1) El Hospital, a través del área de Estadística y Trabajo Social, debe de mejorar la base de registros de estos pacientes incluyendo datos como vías de acceso, distancia hasta el hospital, servicios médicos adicionales, entre otros; lo cual permitirá, coordinar junto con los niveles de atención en salud primarios, secundarios y con entes interinstitucionales, la atención inmediata, oportuna y eficaz en momentos que lo amerite, así como su pronta accesibilidad al hospital de 3° nivel.
- 2) Siendo la cardiopatía, la complicación más frecuente de tipo crónico, se deberá implementar un protocolo de atención integral al paciente con Anemia de Células Falciformes, que incluya una valoración cardiológica completa. Además, es importante señalar que algunos parámetros en el expediente de cada paciente están incompletos, principalmente en lo que respecta a atenciones en la consulta externa, como lo son Temperatura y Talla. No hay datos descritos con respecto a complicaciones crónicas como son las oftalmológicas, óticas, entre otras, por lo cual, es conveniente que a estos pacientes se les realice una evaluación integral por lo menos 1 vez al año para poder ser detectadas y que se haga un llenado correcto de las historias en los expedientes clínicos.
- 3) La Unidad de Desarrollo Profesional, junto con la Unidad de Capacitación del hospital, deben de mantener en constante capacitación al personal médico y paramédico, con el fin de proporcionar los conocimientos médicos necesarios para responder a las diferentes complicaciones agudas y crónicas, principalmente al manejo de las crisis vasooclusivas, que es la principal causa de ingresos hospitalario, así como este trabajo servir de motivación para futuras investigaciones en pacientes con Anemia de Células Falciformes.

X. CONSIDERACIONES ETICAS

- Este estudio no representa ningún riesgo ético para los pacientes puesto que toda la información se obtuvo del expediente clínico y no fueron sujetos de experimentación.
- La confidencialidad se mantiene adecuadamente, ya que se guardaron los resultados de las encuestas para los realizadores del estudio y solamente los datos generales y ya analizados son los que se muestran con fines investigativos.
- El protocolo de investigación se presentó a consideración al Comité de Ética en Investigación institucional y fue aprobado sin ninguna recomendación.
- Se realizó la coordinación con el departamento de Registros Médicos o Archivo del HNNBB para la extracción de expedientes clínicos, previa solicitud y autorización al Jefe de dicho departamento.

XI. CALENDARIO

Año	2013								
Meses	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV
Entrega del Protocolo									
Aprobación del Protocolo									
Inscripción del Protocolo									
Capacitación EPIINFO									
Ejecución Protocolo									
Borrador Informe Final									
Defensa Tesis									
Entrega informe									

XII. BIBLIOGRAFIA

1. Beutler E, Luzzatto L. Hemolytic anemia. *Semin Hematol* 1999; 36(4suppl 7):38-47.
2. Gurpreet Dhaliwal, Patricia A. Corneit, and Lawrence M Tierney. Hemolytic Anemia. *American Family Physician* Vol 69, No 11, 2599-2606, June 1 2004
3. Schrier SL. Extrinsic nonimmune hemolytic anemias. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, et al., eds. *Hematology: basic principles and practice*. 3d ed. Philadelphia:Churchill Livingstone, 2000:630-8
4. Tabbaral A. Hemolytic anemias. Diagnosis and management. *Med Clin North Am* 1992; 76:649-68.
5. Vélez A, Rojas W, Borrero J, Restrepo J. *Fundamentos de medicina Hematología*. 6° ed. Medellin: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2007. p. 89-91
6. Hebbel RP. Beyond hemoglobin polymerization: The red blood cell membrane and sickle disease pathophysiology. *Blood* 1991; 77:214-37.
7. Miller ST, Sleeper LA, Pegelow C, Enos L, Wang W, Weiner S, et al. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000; 342:83-9.
8. Adams RJ, Ohene-Frempong K, Wang W. Sickle cell and the brain. *Hematology* 2001; 41:31-46.

9. Miller S, Macklin E, Pegelow C, Kinney T, Sleeper L, Bello J, 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 Pediatrics* 2001; 139:310-9.
10. Ware R, Zimmerman SA. Hydroxyurea as an alternative to blood transfusions for the prevention of recurrent stroke in children with sickle cell disease. *Blood* 1999; 94:3022-6.
11. Wang W, Enos L, Gallagher D, Thompson R, Guarini L, Vichinsky E, et al. Neuropsychologic performance in school-aged children with sickle cell disease: A report from the cooperative study of sickle cell disease. *J Pediatrics* 2001; 139:301-9.
12. Adams R, Mckie V, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, et al. Prevention of a first stroke by transfusion in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998; 339:5-11.
13. Mantadakis E, Cavenders JD. Prevalence of priapism in children and adolescents with sickle cell anemia. *J Pediatrics HematolOncol* 1999; 21:518-22.
14. Miller S, Sleeper L, Pegelow C, Enos L, Wang W, Weiner S, et al. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000; 342:83-9.
15. Stancy J, Rusellew M. Physiologic decline in fetal hemoglobin parameters in infants with sickle cell disease: Implications for pharmacological intervention. *Am J PediatrHematolOncol* 1999; 21:401-6?

16. Wigfall D, Ware R, Burchinal M, Kinney T, Foreman J. Prevalence and clinical correlates of glomerulopathy in children with sickle cell disease. *J Pediatrics* 2000; 136:670-9.
17. Wethers D. Sickle cell disease in childhood: Part I. Laboratory diagnosis, pathophysiology and health maintenance. *Is Family Physician* 2000; 62:901-7.
18. Papassotiriou I, Stamoulakatou A. Hydroxyurea induced erythropoietin secretion in sickle cell syndromes may contribute in their HbF increase. *Blood* 1998;92:160a.
19. Hillery CA. Potencial therapeutic approaches for the treatment of vaso-occlusion in sickle cell disease. *Hematology* 1998;5:151-5.
20. Styles LA, Lubin B, Vichinsky E, Lawrence S. Decrease of very late activation antigen-4 and CD36 on reticulocytes in sickle cell patients treated with hydroxyurea. *Blood* 1997;89:2554-9.
21. Jayabose S, Tugal O, Sandoval C, Patel P, Puder D, Lin T, et al. Clinical and hematologic effects of hydroxyurea in children with sickle cell anemia. *J Pediatric* 1996;129:420-31.
22. Informe de la Secretaría. Anemia Falciforme. Organización Mundial de la Salud: A59/9; 24 Abril 2006.
23. M.B. García Arias, M.A. Cantalejo López, M.E. Cela de Julián, R. Bravo Clouzet, P. Galarón García y C. BeléndezBieler. Enfermedad de células falciformes: registro de la Sociedad Española de Hematología Pediátrica. *AnPediatr (Barc)* 2006;64(1):78-84

24. M. Gómez-Chiari, J. TusellPuigbert y J. Ortega Aramburu. Drepanocitosis: experiencia de un centro. Servicio de Hematología y Oncología. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona. España. *AnPediatr* 2003;58(2):95-9
25. Dr. Rafael Pila Pérez; Rafael Pila Peláe; Dr. Owen Osbert Gabriel; Dr. Roger Herer; Dr. KafuiTamakloe. Anemia de células falciformes: estudio comparativo en Cuba y Santa Lucía. *Archivo Médico de Camagüey* 2002; 6 (Supl 3) ISSN 1025-0255
26. Rivas López, Martín. Epidemiología de la anemia drepanocítica y características clínicas de la enfermedad de los pacientes atendidos en sala de hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera La Mascota, Managua 2000 – 2004. LILACS; Id 426037
27. Área de Estadística Médica. Listado de Atención Médica Consulta Externa y Egresos Hospitalarios. Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, San Salvador, El Salvador; 2011.
28. Vélez A, Rojas W, Borrero J, Restrepo J. Fundamentos de medicina Hematología. 6° ed. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2007. p. 89-91
29. Lane PA. Sickle Cell disease. *Pediatr Clin North Am* 1996; 43: 639-64.
30. Winfred C.W., John N.L. Sickle cell anemia the other sickling syndromes. En: Richard G, John L, Lukens J, Greer P, Foersterfrixos J, Poraskevas G, et al. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10a Ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1998. pp. 1346 - 1351.

31. Steinberg MH. Management of sickle cell disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1021-30.
32. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality in sickle cell disease: Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994; 330:1639-44.
33. Ruiz Arguelles G.J. Fundamentos de Hematología. 4° ed. México: Editorial Médica Panamericana; 2009.
34. Olney, R. 1999. Preventing morbidity and mortality from sickle cell disease. A public health perspective. *Am J Prev Med.* 16(2):116-21
35. Hebbel RP. Beyond hemoglobin polymerization: The red blood cell membrane and sickle disease pathophysiology. *Blood* 1991; 77:214-37.
36. González FA, Blázquez C, Ropero P, et al. Asociación de hemoglobinopatía S y alfa-talasemia. Análisis de 45 casos. *Med Clin (Barc)* 2005; 124:726-9.
37. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica. GUÍA de práctica clínica sobre enfermedades de células falciformes pediátrica. 2010
38. Pita Fernández S. Determinación del Tamaño Muestra. Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Complejo Hospitalario Juan Canalejo. A Coruña. *Cad Aten Primaria* 1996; 3: 138-14. Actualización 06/03/2001.
39. Departamento de Laboratorio Clínico. Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom

40. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica. GUÍA de práctica clínica sobre enfermedades de células falciformes pediátrica. 2010

XIII. ANEXOS

**PREVALENCIA DE COMPLICACIONES NO INFECCIOSAS EN PACIENTES
CON ANEMIA DE CELULAS FALCIFORMES QUE CONSULTARON EL
HOSPITAL BENJAMIN BLOOM DURANTE LOS AÑOS 2008- 2012**

1. Datos Generales

Edad: _____ Sexo: _____ Expediente: _____
 Área: Rural O Urbana O Fecha de Consulta: _____
 Peso: _____ Talla: _____ T: _____

2. Manifestaciones Clínicas

Ictericia: _____ Hepatomegalia: _____ Esplenomegalia: _____

3. Exámenes de Laboratorio y Gabinete

VARIABLES	EXAMEN	VALORES	UNIDADES
Hematológicas (Cuantitativos)	Hb		Gr/dl
	Coombs directo		Anormal
	Reticulocitos		%
	Leucocitos		Células/uL
	Recuento de Plaquetas		Células/L
Bioquímicas (Cuantitativos)	Creatinina		Mg/dl
	Nitrógeno Ureico		Mg/dl
	TGO		UI/L
	TGP		UI/L
	Bilirrubina Total		Mg/dl
Urológicas (Cuantitativo)	Proteínas		Mg/dl
	Hematíes		Células/campo
Gabinete (Cualitativo)	Radiografía Tórax		
	Tomografía Cerebral Computarizada		

4. Diagnósticos Clínicos(*Marque SI o NO*)

<i>AGUDAS</i>	<i>SI</i>	<i>NO</i>	<i>CUAL</i>
➤ Crisis Vasooclusiva Dolorosa	O	O	_____
➤ Crisis Mano pie	O	O	
➤ Secuestro Esplénico	O	O	
➤ Pancreatitis	O	O	
➤ Litiasis Biliar	O	O	
➤ Accidente Cerebro Vascular	O	O	_____
➤ Síndrome Torácico Agudo	O	O	
➤ Crisis Aplásica	O	O	
➤ Crisis Hiperhemolítica	O	O	
➤ Crisis Secuestro Esplénico	O	O	
➤ Crisis Secuestro Hepático	O	O	
➤ Crisis Aguda Hepática	O	O	
➤ Colestasis Intrahepática	O	O	
➤ Priapismo	O	O	
<i>CRÓNICAS</i>			
➤ Oftalmopatía	O	O	_____
➤ Cardiopatía	O	O	_____
➤ Nefropatía	O	O	_____
➤ Necrosis Aséptica de la Cabeza Fémur	O	O	
➤ Ulcera Maleolar	O	O	
➤ Hipoacusia	O	O	
➤ Retraso Escolar	O	O	

5. Resultados Final

Ingreso: *SI* O *NO* O

Vivo: O *Fallecido*: O