

Evaluación clínica y hematológica de pacientes con drepanocitosis esplenectomizados en el Instituto de Hematología e Inmunología de Cuba: 30 años de experiencia

S.A. Machín García, A. Martínez Paneque, A. Gutiérrez Díaz, E. Svarch, A. Menéndez Veitía, M. Gil Agramonte, J. Serrano Mirabal, L. López Martí
Instituto de Hematología e Inmunología. Boyeros (La Habana, Cuba)

Resumen

Introducción: Desde 1986 se ha introducido en nuestro país la esplenectomía parcial, que logra prevenir la recurrencia de la crisis de secuestro esplénico y disminuir la incidencia de sepsis sobreaaguda postesplenectomía.

Objetivo: Comparar desde el punto de vista clínico y de laboratorio los pacientes con esplenectomía total y parcial.

Pacientes y métodos: Se estudiaron todos los pacientes con drepanocitosis, seguidos en el Instituto de Hematología e Inmunología, que se hubieran sometido a esplenectomía durante la edad pediátrica.

Resultados: Se incluyeron 39 pacientes en cada método de esplenectomía; la mayoría eran varones (60,3%) y predominaba la anemia drepanocítica (69,2%). La edad de aparición de la esplenectomía fue menor en la de tipo parcial (4,7 años; $p=0,009$) que en la total (6,7 años), y el tiempo de seguimiento fue de 12,5 años. El grupo de esplenectomía total presentó un mayor aumento de hemoglobina, leucocitos y plaquetas ($p=0,039$), así como valores elevados de lactato deshidrogenasa ($p=0,015$), hemoglobina plasmática ($p=0,001$) y velocidad de regurgitación tricuspídea ($p=0,038$). La crisis vasooclusiva dolorosa fue más frecuente tras la esplenectomía total ($75,8 \pm 14,3$ frente a $39,8 \pm 10,1$; $p < 0,001$), al igual que las úlceras maleolares ($p=0,04$). La crisis hepática y la mortalidad fueron también más frecuentes en la esplenectomía total aunque sin significación estadística ($p=0,007$ y $p=0,305$, respectivamente).

Conclusiones: La esplenectomía parcial presenta menos complicaciones a largo plazo que la total.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Esplenectomía parcial, esplenectomía total, drepanocitosis

Abstract

Title: Clinical and hematological evaluation of patients with splenectomized drepanocytosis at the Hematology and Immunology Institute of Cuba: 30 years of experience

Introduction: Since 1986 has been introduced in our country partial splenectomy, which prevent the recurrence of splenic sequestration crisis and possible reduce the number of overwhelming septicemia.

Objective: Compare clinical and laboratory aspects in patients with total and partial splenectomy.

Patients and methods: All patients with sickle cell disease were studied, followed at the Instituto de Hematología e Inmunología, who have had a splenectomy in childhood.

Results: 39 patients were included in each method of splenectomy, where a predominance of males (60.3%) and sickle cell anemia (69.2%). Splenectomy age was lower in the partial, 4.7 years than in total splenectomy, 6.7 years (0.009). Follow-up time was 12.5 years. Total splenectomy group had greater increase in hemoglobin, leucocytes and platelets ($p=0.039$), elevated LDH levels ($p=0.015$), plasma hemoglobin ($p=0.001$) and tricuspid regurgitation velocity ($p=0.038$). Vaso-occlusive painful crises was more frequent after total splenectomy (75.8 ± 14.3 vs. 39.8 ± 10.1 ; $p < 0.001$), as leg ulcer ($p=0.04$). Hepatic crisis ($p < 0.07$) and mortality were higher in individuals with complete splenectomy ($p=0.305$) but without significant statistics.

Conclusions: Partial splenectomy has fewer long-term complications that total.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Partial and total splenectomy, sickle cell disease

Introducción

La drepanocitosis es una enfermedad multisistémica compleja¹. Su prevalencia en Cuba se calcula en alrededor de 3.000 pacientes respecto a la población general².

El medio relativamente desoxigenado y ácido del bazo favorece la falciformación y la oclusión vascular. La oclusión vascular intraesplénica aguda da lugar a una crisis aguda de secuestro esplénico (CSE)³. Además, los repetidos episodios de falciformación, sin expresión clínica, llevan a una pérdida gradual de la función fagocítica e inmunológica del bazo, lo que produce un aumento de la susceptibilidad a las infecciones, particularmente por bacterias encapsuladas⁴. Sin embargo los pacientes adultos no presentan infecciones sobreagudas, lo que hace pensar que el remanente esplénico conserva parcialmente su función⁵, por lo que la esplenectomía sólo se realiza en circunstancias específicas, valorando en cada caso el riesgo/beneficio de esta decisión^{6,7}.

Recientemente se ha descrito que los pacientes con anemias hemolíticas tienen un mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas, particularmente después de la esplenectomía total. El aumento de la frecuencia de estas complicaciones puede ser el resultado del mayor número de eritrocitos anormales y micropartículas circulantes que expresan fosfatidilserina, aumento de leucocitos y plaquetas y otros factores de la coagulación⁸. Además, se han descrito casos de exacerbación de las crisis vasooclusivas dolorosas (CVOD), síndrome torácico agudo (STA), priapismo, úlceras maleolares y litiasis vesicular en pacientes con drepanocitosis después de la esplenectomía total⁹.

En la mayoría de los centros del mundo se practica la esplenectomía total para el tratamiento de la CSE^{7,10}.

Desde 1986 se realiza en nuestro país la esplenectomía parcial, que logra prevenir la recurrencia de la CSE y conserva parcialmente las funciones del bazo^{11,12}.

Existen muy pocos estudios que comparen ambos métodos en una serie homogénea de casos y durante un tiempo prolongado de seguimiento¹³.

El objetivo de este trabajo era comparar los hallazgos clínicos y de laboratorio en pacientes con drepanocitosis sometidos a una esplenectomía total o parcial.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y comparativo en pacientes con drepanocitosis sometidos a una esplenectomía parcial o total en edades comprendidas entre 1 y 18 años, seguidos en la consulta de hemoglobinopatías del Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) entre enero de 1976 y diciembre de 2015. Se excluyeron los pacientes con información insuficiente en las historias clínicas para el conocimiento del cuadro clínico y hematológico de, al menos, 3 años tras la realización de la esplenectomía.

En nuestra institución se realiza la esplenectomía parcial desde 1986 en todos los pacientes con drepanocitosis y criterio de esplenectomía. El grupo de pacientes con esplenectomía total fue seleccionado de un grupo histórico anterior a esa fecha. En todos los casos se realizó la cirugía mediante laparotomía.

La muestra quedó conformada por 39 pacientes con esplenectomía parcial y 39 con esplenectomía total. Para hacer homogéneos los grupos, sólo se recogieron los datos clínicos hasta los 25 años de edad de los pacientes.

Se analizaron los datos demográficos, el tipo de hemoglobinopatía, el promedio de los años de seguimiento en la consulta y la edad en el momento de la cirugía. Además, se analizó el cuadro clínico de la enfermedad posterior a la esplenectomía: número de CVOD, STA, accidente vascular encefálico (AVE), crisis hepática, crisis de secuestro hepático, episodios de priapismo, infecciones, úlcera maleolar y trombosis. También se estableció el número de admisiones hospitalarias y de transfusiones recibidas. Se determinó la frecuencia de eventos por cada 100 pacientes/año.

Se registraron los valores de hemoglobina, reticulocitos, leucocitos, neutrófilos y plaquetas, previos a la esplenectomía y 6 meses después de ésta, en estado basal de los pacientes (al menos 3 meses sin transfusiones y 1 mes sin eventos agudos), y se calculó el promedio anual. Además, se determinaron los parámetros de hemoglobina plasmática, lactato deshidrogenasa (LDH), creatinina y alanino aminotransferasa (ALAT), así como la ecocardiografía con medición de la velocidad de regurgitación tricuspídea (VRT) realizados después de la esplenectomía.

Las variables cualitativas se resumieron a partir de sus frecuencias absolutas y relativas. Su análisis se realizó mediante el test de la χ^2 . Las variables cuantitativas se procesaron utilizando la media y la desviación estándar como medida de resumen, y se empleó para su análisis estadístico el test de ANOVA de comparación de media y la t de Student para el análisis de muestras pareadas. El intervalo de confianza se estableció en el 95%, con un valor de significación estadística de $p \leq 0,05$ para todas las pruebas realizadas.

Se cumplieron los principios referentes al código de ética de la investigación científica de acuerdo con la declaración de Helsinki. Se garantizó la seguridad y la confidencialidad de la información, aclarando que los datos derivados de la investigación sólo serían utilizados con fines científicos y podrían incluirse en publicaciones. A todos los padres, tutores o pacientes se les pidió el consentimiento informado. El protocolo fue revisado y avalado por el Comité de Ética y el Consejo Científico de la institución.

Resultados

La esplenectomía fue más frecuente en los pacientes con hemoglobina S homocigota (HbSS) (69,2%), seguida de los pacientes con S β^0 talasemia (24,4%). Ningún paciente con hemoglobinopatía SC

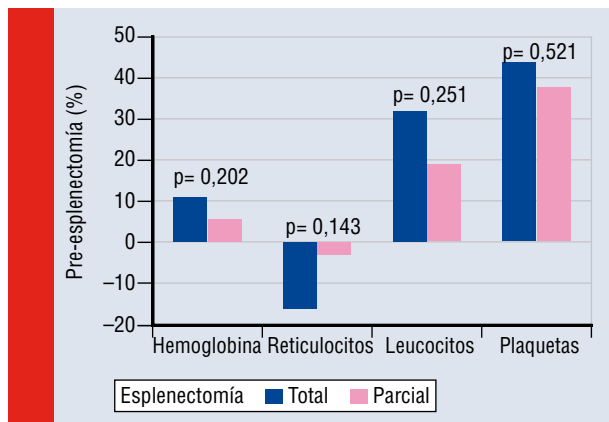


Figura 1. Variación de los parámetros hematológicos antes y después de la esplenectomía

estuvo incluido en el estudio. El promedio de edad de los pacientes en el momento de la cirugía fue superior para la esplenectomía total ($6,7 \pm 4,01$ frente a $4,7 \pm 2,44$ años; $p=0,009$); sin embargo, el tiempo de seguimiento postesplenectomía total y parcial ($11,8 \pm 4,7$ frente a $12,9 \pm 5,16$ años; $p=0,323$) y la edad en el momento de la evaluación ($18,4 \pm 5,31$ frente a $17,7 \pm 5,54$ años; $p=0,512$) no presentaron diferencias significativas.

En la figura 1 se muestra el porcentaje de variación de los parámetros hematológicos después de la cirugía, con respecto a los valores preoperatorios, y se comparan según el tipo de esplenectomía. En los pacientes con esplenectomía total las modificaciones fueron ligeramente mayores que en los pacientes con esplenectomía parcial, pero sin diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

Al comparar los valores absolutos después de la cirugía se observó una tendencia similar, pero sólo el recuento de plaquetas presentó diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,039$). No hubo diferencias notables en los valores de creatinina y ALT; sin embargo, el grupo de pacientes sometidos a esplenectomía total presentó unos valores de LDH y hemoglobina plasmática mayores que el grupo con esplenectomía parcial ($p=0,001$) (tabla 1).

En los pacientes con esplenectomía total, la frecuencia de VRT $\geq 2,5$ m/s fue del 31,8%, ligeramente mayor que en el otro grupo (23,5%; $p=0,587$), pero la media fue significativamente más elevada en el primer grupo ($2,42 \pm 0,21$ frente a $2,19 \pm 0,35$ m/s; $p=0,038$).

Las CVOD, el STA, las infecciones, las transfusiones y las admisiones hospitalarias fueron más frecuentes en los pacientes con esplenectomía total, aunque sólo con diferencias estadísticamente significativa en las CVOD ($p < 0,001$) (figura 2)

En la figura 3 se observa la frecuencia de otros eventos clínicos. La crisis hepática afectó al 17,9% de los pacientes con esplenectomía total y sólo al 5,2% con esplenectomía parcial ($p=0,07$), úlcera maleolar (el 15,4 frente al 2,6%; $p=0,04$), li-

TABLA 1

Comparación de los parámetros hematológicos y hemoquímicos después de la esplenectomía total y parcial

Parámetros	Total		Parcial		p
	Media	DE	Media	DE	
Hemoglobina (g/L)	83,1	12,9	79,2	10,7	0,160
Reticulocitos (%)	13,7	4,3	14,2	5,1	0,692
Leucocitos ($\times 10^9/L$)	11,7	2	11,1	2,2	0,302
Plaquetas ($\times 10^9/L$)	417,5	64,7	368,2	77,3	0,039
Lactato deshidrogenasa (U/L)	1.245,4	207,3	968,2	285,2	0,015
Hemoglobina plasmática (mg/L)	22,4	8,7	10,6	6,9	0,001
Creatinina (mmol/L)	54,7	14,5	41,1	15,3	0,428
Aspartato aminotransferasa (U/L)	23,6	7,4	25,7	10,8	0,744

DE: desviación estándar.

tias vesicular (el 23,1 frente al 10,3%; $p=0,13$) y priapismo (el 9,1 frente al 0%; $p=0,12$). La crisis de secuestro hepático (12,8%) y el AVE (7,7%) fueron similares en ambos grupos.

Cuatro pacientes fallecieron (5,2%): 3 con esplenectomía total (7,7%) con una media de edad de 16,7 años, 2 como consecuencia de eventos infecciosos (STA y sepsis severa) y 1 por crisis hepática. Sólo 1 paciente del grupo de esplenectomizados parciales (2,6%; $p=0,305$) falleció, a los 22 años de edad, por un AVE.

Discusión

La causa más común de esplenectomía en la drepanocitosis es la recurrencia de las CSE¹⁴. La anemia drepanocítica es la variante de drepanocitosis más frecuente y, a la vez, la de mayor expresión clínica¹⁵, lo que justifica la mayoría de los pacientes esplenectomizados, seguida por la S/ β^0 talasemia, que es menos habitual pero clínicamente idéntica a la anemia drepanocítica. Por otra parte, el programa nacional de diagnóstico prenatal de la drepanocitosis ha provocado un aumento relativo de su frecuencia en Cuba porque no se detecta en ese estudio, y la pareja no puede decidir la continuidad o no del embarazo².

Es poco común la CSE en individuos con hemoglobinopatía SC. Éstos generalmente son sometidos a esplenectomía debido a un hiperesplenismo u otras complicaciones secundarias al crecimiento del bazo, sobre todo en la etapa adulta¹⁶.

En nuestro estudio predominó el sexo masculino, de forma similar a otras series de pacientes^{12,17}. No se describe la influencia del sexo en la recurrencia de la CSE, y en contraste con nuestros datos, otros grupos han comunicado una proporción similar entre sexos¹⁸.

Se conoce el riesgo de realizar esplenectomías en niños menores de 2 años, por la posibilidad de que aparezca una infección

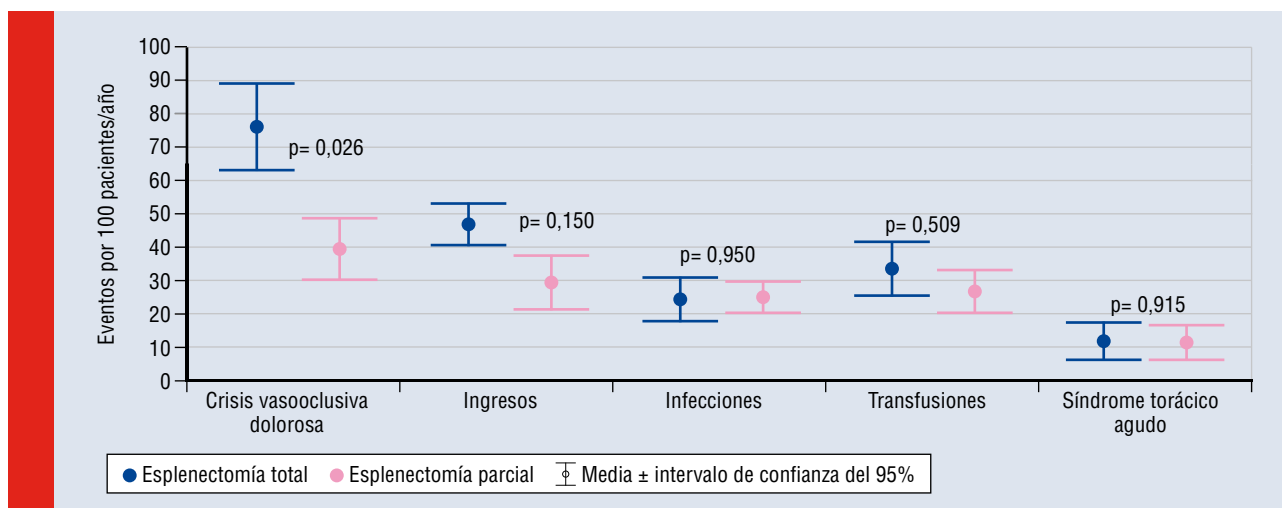


Figura 2. Comparación de los eventos clínicos en los pacientes con esplenectomía total y parcial

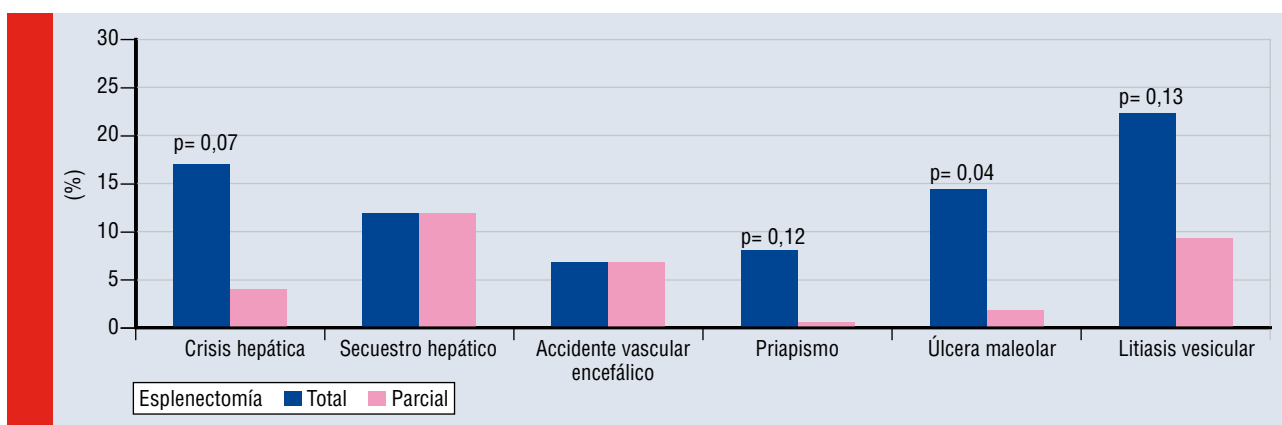


Figura 3. Frecuencia de otros eventos clínicos en los pacientes con esplenectomía total y parcial

sobreaaguda por bacterias encapsuladas, dada la inmadurez de su sistema inmunitario¹⁹. Sin embargo, en los últimos años, debido a los avances en la inmunoprofilaxis, el empleo profiláctico de las penicilinas y el tratamiento enérgico de las infecciones, cada vez se practican más esplenectomías a edades tempranas²⁰.

En nuestro país está estipulado como norma esperar al menos hasta los 2 años; no obstante, se ha realizado antes de este término a pacientes con CSE de repetición a pesar de un régimen de transfusiones crónicas con alto riesgo para su vida.

El tiempo de seguimiento en nuestros pacientes ha sido superior al de los estudios publicados sobre el tema; además, no hemos encontrado muchos datos sobre la comparación de estos dos procedimientos en un único centro¹³.

Los pacientes con esplenectomía total presentaron un aumento mayor de la hemoglobina y del recuento de leucocitos y plaquetas, con respecto a los pacientes con esplenectomía parcial, como se describe en la bibliografía^{9,17}.

El recuento de plaquetas fue el que más aumentó tras la esplenectomía total, en comparación con la parcial. La trombocitosis reactiva que se produce en estos pacientes puede contribuir al estado trombofílico de la drepanocitosis. Además, muchas de éstas son células senescentes que no pueden ser retiradas de la circulación y expresan en su membrana marcadores de activación plaquetaria y de la coagulación^{8,21,22}.

Resulta interesante la asociación encontrada entre la esplenectomía total y el aumento de LDH y hemoglobina plasmática, marcadores conocidos de hemólisis intravascular fuertemente asociados a la disfunción endotelial del fenotipo hemolítico de la drepanocitosis²³. El bazo es el principal sitio de destrucción extravascular de los hematíes, y al estar ausente este órgano, la médula ósea y el hígado asumen parte de esta función. Sin embargo, en las anemias hemolíticas, el volumen de hematíes anormales excede la capacidad de estos órganos alternativos y son destruidos en el espacio intravascular^{24,25}.

Algunos estudios realizados en pacientes con talasemia indican una asociación de la esplenectomía con el aumento de la hemólisis intravascular, la activación endotelial y el estado trombofílico²⁶. Sin embargo, los estudios sobre la asociación de esplenectomía y trombofilia en drepanocitosis son escasos, y en su mayoría extrapolan los resultados encontrados en la talasemia mayor^{27,28}.

El aumento de la VRT por encima de 2,5 m/s es frecuente en las anemias hemolíticas, incluida la drepanocitosis. En nuestro centro se ha establecido una prevalencia del 30-35%, independientemente de la edad de los pacientes²⁹. Aunque el número de individuos estudiados es escaso, se observa una VRT mayor en los pacientes con esplenectomía total, sin que hayamos encontrado una explicación para ello.

Se describe una elevada frecuencia de la CVOD y del STA posterior a la esplenectomía total^{9,17,30}.

La mayor frecuencia de priapismo, úlcera maleolar, litiasis vesicular, VRT aumentada y presencia de otros marcadores de hemólisis en pacientes con esplenectomía total, como se observó en nuestro estudio, hace sospechar que la ausencia del bazo sea un factor que precipite el desarrollo del subfenotipo hemolítico.

Otra evidencia del impacto de la esplenectomía sobre la vasculopatía de la drepanocitosis surge del estudio de Kalpatthi et al.¹⁷, que comunicaron un 33% de casos de eco-Doppler transcraneal mayor de 170 cm/s en 36 pacientes esplenectomizados.

A pesar de no encontrar diferencias en la frecuencia de infecciones, en los pacientes con esplenectomía total hubo 2 fallecidos por esta causa, lo que podría reflejar una severidad mayor de las infecciones en este grupo de pacientes. El otro paciente falleció a causa de una crisis hepática, que resultó más habitual en los pacientes con esplenectomía total. No tenemos una explicación clara que permita justificar esta asociación, ni hemos hallado evidencias en la bibliografía al respecto.

La mortalidad general en nuestro estudio se corresponde con lo descrito en la bibliografía³⁰⁻³². Aunque fue mayor en la esplenectomía total, no fue estadísticamente significativa y no podemos asegurar que la diferencia sea atribuible directamente al procedimiento quirúrgico.

La técnica de esplenectomía parcial previene la recurrencia de la CSE y disminuye algunas complicaciones de la enfermedad en relación con la esplenectomía total. ■

Bibliografía

- Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sick cell disease. *Lancet*. 2011; 376(9757): 2.018-2.031.
- Svarch E, Marcheco B, Machín S, Menéndez A, Nordet I, Arencibia A, et al. La drepanocitosis en Cuba. Estudio en niños. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]*. 2011; 27(1) [consultado el 19 de septiembre de 2011]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892011000100005&lng=es
- Brousse V, Elie C, Benkerrou M, Odièvre MH, Lesprit E, Bernaudin F, et al. Acute splenic sequestration crisis in sickle cell disease: cohort study of 190 paediatric patients. *Br J Haematol*. 2012; 156(5): 643-648.
- Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. *Lancet*. 2011; 378(9.785): 86-97.
- Buffet P, Rees D. The spleen and sickle cell disease: the sick(led) spleen. *Br J Haematol*. 2014; 166(2): 165-176.
- Owusu-Ofori S, Hirst C. Splenectomy versus conservative management for acute sequestration crises in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; (9): CD003425.
- Al-Salem AH. Splenic complications of sickle cell anemia and the role of splenectomy. *ISRN Hematol*. 2011; 864257.
- Naik RP, Streiff MB, Lanzkron S. Sickle cell disease and venous thromboembolism: what the anticoagulation expert needs to know. *J Thromb Thrombolysis*. 2013; 35(3): 352-358.
- Piccin A, Smith OP, Murphy C, O'Marceigh A, Corbally M, McMahon C. Splenectomy in sickle cell anaemia: a cause of further crises? *Br J Haematol*. 2009; 145(1): 144-146.
- Duncan ND, Tennant I, Crawford-Sykes A, Barnett A, Scarlett M, Dundas SE, et al. Open splenectomy in Jamaican children with sickle cell disease. *West Indian Med J*. 2006; 55(1): 37-41.
- Svarch E, Vilorio P, Nordet I, Chesney A, Batista JF, Torres L, et al. Partial splenectomy in children with sickle cell disease and repeated episodes of splenic sequestration. *Hemoglobin*. 1996; 20(4): 393-400.
- Gutiérrez Díaz AI, Svarch E, Arencibia Núñez A, Sabournin Ferrier V, Machín García S, Menéndez Veitia A, et al. Partial splenectomy in sickle cell disease. *An Pediatr (Barc)*. 2014. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.11.002>
- Englum BR, Rothman J, Leonard S, Reiter A, Thornburg C, Brindle M, et al. Hematologic outcomes after total splenectomy and partial splenectomy for congenital hemolytic anemia. *J Pediatr Surg*. 2016; 51(1): 122-127.
- Al-Salem AH. Indications and complications of splenectomy for children with sickle cell disease. *J Pediatr Surg*. 2006; 41(11): 1.909-1.915.
- Quinn CT, Rogers ZR, Buchanan GR, McCavit TL. Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. *Blood*. 2010; 115: 3.447-3.452.
- Brown BJ, Fatunde OJ, Sodeinde O. Correlates of steady-state haematocrit and hepatosplenomegaly in children with sickle cell disease in Western Nigeria. *West Afr J Med*. 2012; 31(2): 86-91.
- Kalpatthi R, Kane ID, Shatat IF, Rackoff B, Disco D, Jackson SM. Clinical events after surgical splenectomy in children with sickle cell anemia. *Pediatr Surg Int*. 2010; 26(5): 495-500.
- Alwabari A, Parida L, Al-Salem AH. Laparoscopic splenectomy and/or cholecystectomy for children with sickle cell disease. *Pediatr Surg Int*. 2009; 25(5): 417-421.
- Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT. Disorders of hemoglobin structure: sickle cell anemia and related abnormalities. En: *William Hematology*. McGraw-Hill Companies, Inc., 2010.
- Leshner AP, Kalpatthi R, Glenn JB, Jackson SM, Hebra A. Outcome of splenectomy in children younger than 4 years with sickle cell disease. *J Pediatr Surg*. 2009; 44(6): 1.134-1.138.
- Anwar F, Abdelaal M, Albaiti A, Felimban S. Transfusion medicine illustrated. Sickle cell disease: splenectomy and thrombocytosis. *Transfusion*. 2008; 48(1): 10-11.

22. Van Beers EJ, Schaap MC, Berckmans RJ, Nieuwland R, Sturk A, Van Doormaal FF, et al. Circulating erythrocyte-derived microparticles are associated with coagulation activation in sickle cell disease. *Haematologica*. 2009; 94(11): 1.513-1.519.
23. Kato GJ, Nourai SM, Gladwin MT. Lactate dehydrogenase and hemolysis in sickle cell disease. *Blood*. 2013; 122(6): 1.091-1.092.
24. Crary SE, Buchanan GR. Vascular complications after splenectomy for hematologic disorders. *Blood*. 2009; 114(14): 2.861-2.868.
25. Ataga KI. Hypercoagulability and thrombotic complications in hemolytic anemias. *Haematologica*. 2009; 94(11): 1.481-1.484.
26. Atichartakarn V, Chuncharunee S, Archararit N, Udomsubpayakul U, Aryurachai K. Intravascular hemolysis, vascular endothelial cell activation and thrombophilia in splenectomized patients with hemoglobin E/beta-thalassemia disease. *Acta Haematol*. 2014; 132(1): 100-107.
27. Morris CR. Mechanisms of vasculopathy in sickle cell disease and thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008; 177-185.
28. Rice HE, Englum BR, Rothman J, Leonard S, Reiter A, Thornburg C, et al. Clinical outcomes of splenectomy in children: report of the splenectomy in congenital hemolytic anemia registry. *Am J Hematol*. 2015; 90(3): 187-192.
29. Espinosa-Martínez E, García-Carabaloso MB, Espinosa-Estrada E, Álvarez-Callejas R, Hernández-Padrón C, Ávila-Cabrera OM, et al. Hipertensión pulmonar en el adulto con anemia drepanocítica. Resultados preliminares. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [internet]. 2010; 26(3): 206-215 [consultado el 27 de marzo de 2014]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892010000300004&lng=es
30. Wright JG, Hambleton IR, Thomas PW, Duncan ND, Venugopal S, Serjeant GR. Postsplenectomy course in homozygous sickle cell disease. *J Pediatr*. 1999; 134(3): 304-309.
31. Sorrells DL, Morrissey TB, Brown MF. Septic complications after splenectomy for sickle cell sequestration crisis. *Pediatr Surg Int*. 1998; 13(2-3): 100-103.
32. Jugenburg M, Haddock G, Freedman MH, Ford-Jones L, Ein SH. The morbidity and mortality of pediatric splenectomy: does prophylaxis make a difference? *J Pediatr Surg*. 1999; 34(7): 1.064-1.067.