

Patología respiratoria en pacientes con enfermedad de células falciformes. Protocolo de actuación (y II)

M. Echeverría¹, S. Zarzoso, V. Cruzado, J. Rodríguez-Cimadevilla, E. Cela², A. Salcedo¹
Unidad de Control y Seguimiento de Pacientes con Enfermedad de Células Falciformes. ¹Sección de Neumología Pediátrica. ²Sección de Hematooncología Pediátrica. Hospital Universitario «Gregorio Marañón». Madrid

Resumen

La drepanocitosis es una hemoglobinopatía que produce rigidez del eritrocito en situaciones de hipoxia, infección o deshidratación, con la consecuente oclusión microvascular y hemólisis. Es una enfermedad que afecta a múltiples órganos y sistemas, como el bazo, el sistema nervioso central, el aparato osteoarticular, los ojos, el sistema genitourinario y el aparato respiratorio.

La patología respiratoria, tanto aguda como crónica, es una causa importante de morbimortalidad, aunque lo que más afecta a la calidad de vida de estos pacientes son las crisis dolorosas.

En este artículo vamos a revisar las diferentes complicaciones respiratorias con el fin de realizar una prevención adecuada y efectuar un tratamiento precoz y agresivo de las mismas. También describiremos brevemente el resto de situaciones que pueden aparecer a lo largo de la evolución de la enfermedad y expondremos de forma esquemática el programa de control y seguimiento del paciente con enfermedad de células falciformes (ECF).

Asimismo, revisaremos también el interés de la puesta en marcha de grupos de trabajo especializados en esta patología aún poco conocida en nuestro medio, aunque se está incrementando su detección debido a la inmigración y a la realización del cribado neonatal, que obliga a la elaboración de un plan de actuación mediante la creación de unidades multidisciplinarias que van a mejorar sobremanera la supervivencia y calidad de vida de estos enfermos.

Palabras clave

Enfermedad de células falciformes, anemia, prevención, tratamiento

Abstract

Title: Respiratory disorders in patients with sickle cell disease. Management protocol (II)

Sickle cell disease is a hemoglobinopathy that produces stiffness in red cells in situations of hypoxia, infection or dehydration, with the subsequent microvascular occlusion and hemolysis. It is a disease that affects multiple organs and systems, such as the spleen, the central nervous system, the osteoarticular apparatus, the eyes, the genitourinary system and the respiratory system.

The respiratory disease, both acute and chronic, is a major cause of morbidity and mortality, although painful crises have a greater effect on the quality of life of these patients.

In this article, we will elaborate upon the various respiratory complications with the aim of providing proper prevention and treating them early and aggressively. We will also briefly describe the other situations that may occur throughout the course of the disease and schematically explain a control and monitoring program for patients with sickle cell disease.

This article will also stress the interest in establishing specialized workgroups in this disease, which is still not very well known in Spain, although its detection is increasing due to immigration, and due to the universal newborn screening in some autonomous regions. This circumstance makes it necessary to develop an action plan through the creation of multidisciplinary units that will greatly improve the survival and quality of life of these patients.

Keywords

Sickle cell disease, anemia, prevention, treatment

Otras patologías asociadas

Crisis vasooclusivas óseas

Son episodios agudos de dolor debido a infartos tisulares óseos por oclusión microvascular producida por los hematíes falciformes¹. Suelen acompañarse de tumefacción y calor, siendo frecuentes los derrames articulares. En los lactantes, es muy habitual la dactilitis, que se manifiesta como un síndrome

mano-pie, mientras que en el niño mayor es más frecuente la cefalea y el dolor torácico, de abdomen o espalda.

Es el primer síntoma de enfermedad en más del 25% de los pacientes con ECF, y la complicación más común por la que demandan asistencia.

Las crisis leves pueden tratarse con hiperhidratación oral y analgésicos orales como paracetamol y codeína o ibuprofeno.

Si el dolor es muy intenso o no cede con la analgesia habitual, puede ser necesario el ingreso del paciente para hidratación intravenosa y administración de analgesia i.v. como morfina.

Accidente cerebrovascular agudo

Es un síndrome neurológico debido a una vasooclusión o a una hemorragia, cuya sintomatología dura más de 24 horas. Generalmente se manifiesta como déficit motor focal, y en los estudios de neuroimagen pueden observarse anomalías vasculares o parenquimatosas^{2,3}. Hasta un 10% de los pacientes con drepanocitosis, sobre todo los preadolescentes o los pacientes de edad avanzada, tienen secuelas de oclusión cerebrovascular. La forma más frecuente de accidente cerebrovascular agudo (ACVA) es el infarto cerebral, debido a la obstrucción de las arterias carótida interna y cerebral media. El riesgo de accidente cerebrovascular es del 0,5-1%/año, aumentando al 10-13% cuando se observa una eco-Doppler patológica.

Las complicaciones neurológicas, como accidentes isquémicos transitorios, infarto o hemorragia cerebrales, infarto medular, disfunción vestibular o hipoacusia neurosensorial, ocurren en un 25%.

Lo más importante es la prevención del ACVA mediante la realización de una eco-Doppler transcraneal para identificar a los niños de riesgo e instaurar un programa de transfusión profiláctico, con el objetivo de mantener la hemoglobina S (HbS) en menos del 30% de la Hb total. De esta forma se ha demostrado que el riesgo de ACVA se reduce en un 92%, disminuyendo también las recurrencias. La eco-Doppler transcraneal debe realizarse a todos los pacientes a partir de los 2 años de vida.

Secuestro esplénico

Suele ocurrir en menores de 5 años y frecuentemente tras una enfermedad aguda febril. Se acumulan grandes cantidades de sangre en el bazo, que experimenta un aumento de tamaño masivo acompañado de *shock* hipovolémico. La clínica se inicia con dolor abdominal repentino con náuseas, vómitos, astenia, esplenomegalia y un descenso brusco de la hemoglobina⁴. Está asociado a una mortalidad del 10-15%, y la recurrencia tras el primer episodio es de hasta el 50%, por lo que la esplenectomía suele recomendarse tras la aparición de los primeros cuadros.

Infartos de médula ósea/crisis aplásicas (eritroblastopénicas)

Es el cese en la producción eritrocitaria, seguido de un descenso brusco de la concentración de hemoglobina y del número de reticulocitos en sangre periférica. Generalmente se debe a procesos infecciosos, sobre todo infecciones por parvovirus B19⁵, aunque también pueden ser causadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella* o virus de Epstein-Barr. Habitualmente estas crisis duran de 10 a 14 días.

Infecciones

Son la causa más frecuente de morbimortalidad en los niños⁶. Estos pacientes asocian desde los 4 meses de vida alteracio-

nes en la función inmunitaria, presentando ya a esta edad una disfunción esplénica (el 95% a los 5 años). Esto los hace más susceptibles a infecciones graves, sepsis, meningitis y neumonías por gérmenes encapsulados: meningococo, neumococo y *Haemophilus influenzae*. Además, las alteraciones de la función fagocitaria, las inmunoglobulinas G y M y la vía alternativa del complemento, así como la presencia de una opsonización defectuosa, los hace más susceptibles a infecciones por *S. aureus*, *S. viridans*, *E. coli*, *Y. enterocolitica* y *Salmonella*.

La vacunación frente a gérmenes encapsulados y la profilaxis antibiótica han reducido en gran manera la incidencia de infecciones en niños con ECF^{7,8}.

Ante todo cuadro febril es obligatorio excluir la presencia de síndrome torácico agudo, secuestro esplénico y crisis aplásica con el fin de instaurar un tratamiento inmediato.

Priapismo

Sucede a los varones de todas las edades, pudiéndose complicar con retención urinaria. Puede presentarse de dos formas: recurrente (episodios que duran menos de 4 horas) y grave, que dura más de 4 horas, lo que puede causar impotencia y constituyen, por tanto, una emergencia médica⁹.

Daño crónico en otros órganos

- **Huesos y articulaciones.** Necrosis avascular de caderas y de hombros por infartos óseos, hipertrofia maxilar como consecuencia de la hiperplasia de médula ósea y alteraciones vertebrales biconcavas o en boca de «pez».
- **Corazón.** No existe una cardiomiopatía específica, pero estos pacientes presentan infartos de miocardio en ausencia de obstrucción y arteriosclerosis de las coronarias; además pueden presentar cardiomegalia secundaria al aumento del gasto cardiaco por la anemia crónica.
- **Riñón.** Tubulopatía renal distal, necrosis papilar, diabetes insípida nefrogénica, glomerulosclerosis e insuficiencia renal secundaria.
- **Hígado y vías biliares.** Colestasis, isquemia hepática aguda, crisis de secuestro hepático, coledoclitiasis.
- **Piel.** La vasooclusión produce úlceras en las piernas y síndromes miofasciales.
- **Ojos.** Microinfartos y hemorragias retinianas, hifema, hemorragia vítrea y desprendimiento de retina.
- **Retraso del crecimiento y de la maduración sexual.**

Problemas psicosociales asociados

Estos enfermos pueden presentar retraso en la maduración sexual, con baja autoestima y tendencia a la ansiedad y la depresión. A veces se produce aislamiento social con alteración de las relaciones familiares. En esencia, existe una disminución de la calidad de vida, por lo que un adecuado apoyo familiar a través de una intervención por una unidad especializada va a ser fundamental¹⁰.

Prevención y seguimiento

Las complicaciones respiratorias en la drepanocitosis son frecuentes. Para su prevención y diagnóstico precoz, es esencial un abordaje multidisciplinar (hematólogo, neumólogo, cardiólogo, neurólogo, fisioterapeuta, personal de enfermería y pediatra de atención primaria), así como un correcto control y seguimiento de estos pacientes desde la infancia.

Existen excelentes protocolos de actuación para estos enfermos publicados por la Sociedad Española de Hematología Pediátrica (disponible en <http://www.svnp.es/Documen/protdrepanocitosis.htm>) y la Academia Americana de Pediatría¹¹⁻¹³, a los que remitimos a los lectores para ampliar el conocimiento sobre esta patología, de la que nosotros sólo detallaremos los problemas respiratorios y la sistemática de actuación de la sección de neumología pediátrica de nuestro hospital.

Profilaxis antibiótica

Para la prevención de los procesos infecciosos, los pacientes deben recibir profilaxis con penicilina de forma indefinida desde los 3 meses de vida hasta la edad de 5 años, y opcionalmente hasta la edad adulta, salvo en esplenectomizados quirúrgicos, en los que será obligatoria. Un estudio aleatorizado ha demostrado un descenso del 84% de la incidencia de infección tras esta intervención⁸.

La utilización de ácido fólico es opcional, ya que no existen datos claramente demostrativos de su eficacia.

Inmunizaciones

La vacunación frente a gérmenes encapsulados es fundamental en estos pacientes; se indicarán vacunas antineumocócica, antimeningocócica C conjugada, anti *H. influenzae* B, antihepatitis A y B, y antigripal, así como el resto de vacunaciones según el calendario de cada comunidad.

Pruebas de función pulmonar. Técnicas de imagen. Otras

Todo paciente diagnosticado de ECF deberá remitirse al neumólogo para su control desde el punto de vista de su previsible patología respiratoria para la realización de controles clínicos seriados y pruebas de función pulmonar (oscilometría forzada de impulsos u otras pruebas específicas para niños no colaboradores, según disponibilidad del centro; espirometría basal, pruebas de hiperreactividad bronquial, pletismografía y/o pruebas de difusión según la evolución y sospecha clínica).

También serán valoradas las diversas pruebas de imagen que puedan llevarse a cabo, como radiografía simple de tórax, tomografía computarizada (TC) de tórax de alta resolución y gammagrafía de ventilación/perfusión.

La oximetría nocturna domiciliaria, la poligrafía respiratoria o la videopolisomnografía se llevarán a cabo según la sospecha diagnóstica y en casos seleccionados.

Ecocardiografía

Es una medida eficaz de cribado para la valoración de hipertensión pulmonar mediante la estimación de la presión arterial pulmonar. La realización de estudios más complejos la decidirá el especialista. El paciente será remitido al cardiólogo cuando existan signos sugestivos de enfermedad pulmonar crónica.

Tratamiento

Las diferentes actitudes terapéuticas sobre las diversas patologías respiratorias analizadas han quedado ya detalladas en cada apartado.

No hay que olvidar en ningún momento la importancia de una adecuada analgesia que permita controlar el dolor sin incrementar otros problemas respiratorios añadidos a la sedación excesiva, así como los controles hematológicos seriados para evitar complicaciones relacionadas.

El tratamiento sobre patología ajena al aparato respiratorio queda especificado en los diferentes protocolos y las diversas publicaciones, que están más allá del objetivo primordial de este artículo: el control y seguimiento de la patología respiratoria. No obstante, no hemos querido dejar de señalar a lo largo del apartado algunas de las terapias básicas e interrelacionadas, dirigidas al tratamiento global y multidisciplinar del enfermo con ECF y de su familia y entorno, como el uso de hidroxiurea, la pauta de transfusiones repetidas, el trasplante de médula ósea y otros tratamientos en investigación o utilizados en pacientes seleccionados (L-arginina e inhibidores arginasa, IECA, eritropoyetina, antiandrógenos, butirato y decitabina, poloxamer 188, clotrimazol, Mg, ICA-17043, antioxidantes, etc.).

La educación sanitaria del paciente, la familia y su entorno, la supervisión especializada con controles periódicos, la intervención psicosocial y el consejo genético son parte fundamental del tratamiento de la ECF.

Manejo del niño con drepanocitosis

Las recomendaciones sobre la prevención de las infecciones respiratorias se muestran en la tabla 1.

Las bases del tratamiento respiratorio han sido detalladas en la primera parte de este protocolo de actuación sobre patología respiratoria en ECF.

Como en toda patología crónica multiorgánica, el factor nutricional reviste capital importancia, ya que debe establecerse una prevención adecuada de los problemas nutricionales más comunes a este tipo de procesos.

Las patologías referidas a diferentes órganos y sistemas y sus complicaciones serán valoradas por los hematólogos en contacto con los diferentes especialistas.

TABLA 1

Recomendaciones sobre la prevención de las complicaciones respiratorias en el niño con ECF

- Evaluación y tratamiento adecuados de los procesos agudos
- Realización de controles hematológicos seriados
- Estudio funcional respiratorio precoz y reglado
- Oximetría nocturna domiciliaria
- Monitorización respiratoria/fisioterapia respiratoria precoz
- Analgesia e hidratación adecuadas
- Adecuado manejo perioperatorio de la cirugía abdominal
- Profilaxis antibiótica/vacunación frente a gérmenes encapsulados-vacuna antigripal
- Antiinflamatorios si existe hiperreactividad bronquial
- Evitar tabaquismo activo y pasivo
- Educación sanitaria de padres y pacientes
- Abordaje multidisciplinar

Grupo multidisciplinar

Al tratarse de un grupo de pacientes con patología compleja, con la consecuente problemática psicosocial asociada, es preciso un seguimiento individualizado y un abordaje multidisciplinar, en el que se hace necesaria la implantación de un programa bien estructurado de intervención.

Por ello, en nuestro centro hemos creado una unidad de control y seguimiento de pacientes con drepanocitosis, a fin de ofrecer un soporte a estos pacientes y sus familias a través de un seguimiento especializado y multidisciplinar.

Organización de una unidad multidisciplinar

Tiene como objetivo el tratamiento, control y seguimiento por un grupo de expertos constituido por un miembro del personal de enfermería, hematólogo, neumólogo, neurólogo, rehabilitador, fisioterapeuta, trabajador social y psicólogo.

Programa de control y seguimiento

Dicho programa se muestra en la tabla 2. La población diana para el seguimiento son los pacientes diagnosticados mediante cribado neonatal de la Comunidad de Madrid y los diagnosticados más tardíamente y enviados a nuestra unidad por otros circuitos.

La frecuencia de las visitas se ajustará a la gravedad de la patología y a cada caso concreto.

La duración del seguimiento dependerá de la evolución de los pacientes, si bien sería deseable prolongarlo hasta la pubertad/adolescencia, momento en que se llevará cabo un programa de transición bien estructurado para su traslado a los especialistas de medicina del adulto¹⁴.

Participación paciente-familia. Educación

Existen recomendaciones para padres y pacientes suministradas por la Asociación de Afectados de Anemia Falciforme

TABLA 2

Programa de control y seguimiento

- Visitas regladas
- Historia clínica detallada, insistiendo en los antecedentes familiares y en la presencia de crisis vasooclusivas y patología respiratoria
- Exploración física, detección de esplenomegalia, control del desarrollo pondoestatural, constantes vitales (FC, FR, temperatura, presión arterial, saturación de O₂)
- Revisión de la valoración hematológica. Genotipo ECF. Hemograma-reticulocitos-bioquímica
- Revisión por un neuropediatra de la evaluación neurológica y del desarrollo psicomotor. Resultados de la eco-Doppler transcraneal
- Revisión de los controles por otros especialistas: oftalmólogo, retinopatía proliferativa; cardiólogo, hipertensión pulmonar; nefrólogo, presencia de proteinuria; gastroenterólogo, colelitiasis, y traumatólogo, necrosis ósea avascular
- Evaluación nutricional
- Otros factores que deben ser considerados: detallar complicaciones surgidas previamente. Detectar signos tempranos de lesiones crónicas
- Monitorizar el crecimiento y el desarrollo
- Valoración funcional respiratoria (oscilometría forzada de impulsos, espirometría basal, pruebas de hiperreactividad bronquial, pletismografía y/o prueba de difusión)
- Pruebas de imagen (radiografía simple de tórax, TC torácica de alta resolución, gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión)
- Oximetría nocturna domiciliaria
- Valoración de poligrafía respiratoria o videopolisomnografía según la sospecha diagnóstica y en casos seleccionados
- Educación sanitaria. Planes individualizados
- Actuación frente a problemática psicosocial

(asaaf.madrid@gmail.com, teléfono 679371673) y por la Sociedad Española de Oncohematología Pediátrica (disponible en <http://www.fundrepa.org/principal/articulos/protocolo.pdf>).

Bibliografía

1. Dampier C, Setty BN, Eggleston B, Brodecki D, O'neal P, Stuart M. Vaso-occlusion in children with sickle cell disease: clinical characteristics and biologic correlates. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004; 26: 785-790.
2. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moohr JW, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood*. 1998; 91: 288-294.
3. Moser FG, Miller ST, Bello JA, Pegelow CH, Zimmerman RA, Wang WC, et al. The spectrum of brain MR abnormalities in sickle-cell disease: a report from the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Am J Neuroradiol*. 1996; 17: 965-972.
4. Emond AM, Collis R, Darvill D, Higgs DR, Maude GH, Serjeant GR. Acute splenic sequestration in homozygous sickle cell disease: natural history and management. *J Pediatr*. 1985; 107: 201-206.
5. Serjeant BE, Hambleton IR, Kerr S, Kilty CG, Serjeant GR. Haematological response to parvovirus B19 infection in homozygous sickle-cell disease. *Lancet*. 2001; 358: 1.779-1.780.
6. Lesprit E, Lesprit P. Infection in sickle cell disease. *Rev Prat*. 2004; 54: 1.574-1.577.

7. Halasa NB, Shankar SM, Talbot TR, Arbogast PG, Mitchel EF, Wang WC, et al. Incidence of invasive pneumococcal disease among individuals with sickle cell disease before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2007; 44: 1.428-1.433.
8. Gaston MH, Verter JI, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G, et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. *N Engl J Med*. 1986; 314: 1.593-1.599.
9. Adeyolu AB, Olujohungbe AB, Morris J, Yardumian A, Bareford D, Akenova A, et al. Priapism in sickle-cell disease; incidence, risk factors and complications –an international multicentre study. *BJU Int*. 2002; 90: 898-902.
10. Anie KA. Psychological complications in sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2005; 129: 723-729.
11. Cantalejo MA, Cela ME, Cervera A, Contra T, Donat J, Estella J, et al. Protocolo de anemia de células falciformes o drepanocitosis. *Bol S Vasc Nav Pediatr*. 2005; 38: 20-38. (Disponible en: www.fundrepa.org/principal/articulos/protocolo.pdf)
12. Section on Hematology/Oncology Committee on Genetics; American Academy of Pediatrics. Health supervision for children with sickle cell disease. *Pediatrics*. 2002; 109: 526-535.
13. American Academy of Pediatrics publishes guidelines on the management of sickle cell disease. *Am Fam Physician*. 1997; 55: 1.973-1.976.
14. Steinbeck KS, Brodie L, Towns SJ. Transition care for young people with chronic illness. *Int J Adolesc Med Health*. 2007; 19: 295-303.