



11237  
195  
29

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL DEL NIÑO "DR. RODOLFO NIETO PADRON"  
INSTITUCION DE SERVICIO MEDICO, ENSEÑANZA E INVESTIGACION

# ANEMIA DE CELULAS FALCIFORMES

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
MEDICO ESPECIALISTA EN:

## PEDIATRIA MEDICA

PRESENTA

### DRA. LIBIA O. TEJEDA MELO



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Villahermosa, Tab. 1991



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

INTRODUCCION.....	1
HIPOTESIS.....	26
OBJETTIVOS.....	27
METODOLOGIA.....	28
RESULTADOS.....	29
DISCUSION.....	32
CONCLUSIONES.....	37
BIBLIOGRAFIA.....	38

## INTRODUCCION

La anemia de células falciformes (anemia drepanocítica, anemia africana o sickle cell anemia) es el prototipo de una hemoglobinopatía hereditaria familiar de carácter dominante, que resulta de la sustitución de valina por ácido glutámico en la posición 6 de la cadena beta de la molécula de hemoglobina. Se caracteriza clínicamente por síntomas de anemia, episodios febriles y dolorosos, crisis aplásicas y una variedad de manifestaciones debidas a la deformación de los hematíes. (3.12.13).

Fue descrita por primera vez en 1910, por Herrick al observar la característica forma de hoz de los eritrocitos en un paciente con anemia severa.

Hahn y Gillespie en 1927 definieron la patología básica de este desorden y su relación con la molécula de hemoglobina.

Pauling y colaboradores en 1949 introducen el concepto de enfermedad molecular demostrando la separación de la HB S de la normal por medio de la electroforesis de hemoglobina.

En el 1949, Neel y Bett demostraron sobre bases firmes la genética de este desorden y definieron la condición heterocigota y homocigota de la enfermedad.

La frecuencia de esta patología va en relación geográfica y grupos raciales, ya que sin duda hasta el momento no se ha demostrado predisposición en cuanto sexo y edad (13).

Antiguamente se creía que su presentación era casi exclusiva de la raza negra. Postulándose por Lehman que el gen de la HB S tuvo origen en el medio oriente entre los veddoides que habitaban Arabia, poblando la península y al final de la época neolítica emigraron a la India y Africa (18).

Es sin duda, su localización más frecuente Africa ecuatorial y la mayor incidencia en la parte este, afectando del 40-50% de la población, siendo casi igual la presentación del rasgo falciforme (3,18).

En los negros de norteamérica el estado heterocigoto se observa aproximadamente en un 7-9%, siendo poco frecuente (2.5-3.8%) lo que presentan alguna sintomatología. Parece observarse con mayor frecuencia en Memphis, Detroit y menos en Nueva Orleans y Baltimore. Autores como Dresbach han observado la deformidad de los glóbulos rojos en negros o mestizos con sangre negra. En otros casos publicados no se puso de manifiesto el mestizaje (3,13,18).

De los casos descritos, por lo menos 8 familias de raza blanca han sido de origen griego, italiano, siciliano y un caso publicado en un niño arabe. Se atribuye esta aparente rareza a su confusión con otras enfermedades o debe sospecharse mestizaje en los antepasados (13).

En América latina su aparición se ha relacionado con la inmigración negra durante la época colonial. La mayor frecuencia corresponde a Panamá con un 9.5% de portadores. En México, el primer caso fue reportado por Muñoz y Lavalle en 1950, desde entonces las áreas que se considerarán portadoras son los estados de Guerrero, Oaxaca, Veracruz, Tabasco y Chiapas (2,18).

En general se diagnostica durante el periodo preescolar. En la mitad de los casos se presentan los síntomas a los 2 años de edad. Se ha observado en niños menores de un año y es rara antes de los 6 meses, ya que la alta concentración de HB F, protege al paciente. Estudios clínicos indican que cuando el nivel de HB F, es mayor del 10% los paciente presentan menos síntomas (3). Se observa de modo especial en sujetos jóvenes, probablemente por no ser compatible con una larga vida (13). Alrededor del 95% de los pacientes con anemia falciforme mueren antes de los 5 años (Molineaux 1979).

4

Las distintas manifestaciones de la anemia de células falciformes, proceden de la insolubilidad de la hemoglobina falciforme reducida y de la formación de los hematies falciformes, los cuales se producen, al exponerse a bajas tensiones de O<sub>2</sub>, demostrándose así el fenómeno de falciformidad por Hahn y Gillespie e. 1927. Subsecuentemente demostrado por Harris (1950), el mismo fenómeno asociado con la formación de tactoides de hemoglobina (3.17).

Estudios de microscopía electrónica han revelado la sólida estructura compleja, compuesta de 14 filamentos dispuesta en 7 pares con inherente polaridad. Edelman en 1981 ha propuesto tres clases de contactos intermoleculares donde pueden ocurrir las mutaciones (cadena alfa y beta), siendo la primera en la cadena B6 (17).

Numerosos factores precipitantes para el fenómeno de deformación, han sido mencionados, entre ellos: disminución del pH y del 2,3 DPG, reducción en la concentración de O<sub>2</sub>, trastornos mecánicos, agentes infecciosos o tóxicos, que conllevan a anoxemia y estasis vascular; aunque los estudios de Moore no lo apoyan(13).. Los cambios anatómicos y fisiológicos resultantes del estasis e hipoxia fueron resumidos por Bruegel y cols., en 1954 (13.18).

Se ha mencionado la formación de polímeros por disminución en la solubilidad de la hemoglobina S deoxigenada como resultado de variación de pH, fuerza iónica y temperatura, lo que conlleva a cambios en la viscosidad, distorsión de la morfología celular e infartación de órganos, hallazgos fisiopatológicos de la enfermedad, que han sido ilustrados en los trabajos de Brietenchen y cols en 1985 (13,17).

Los eventos asociados con oxigenación y desoxigenación han sido investigados por Messer (1975) y Hahn en 1976, quienes estudiaron las células de los pacientes con hemoglobina SS, describiendo el fenómeno de polimerización reversible e irreversibilidad, siendo variable el tiempo de desoxigenación desde 0.5-30 segundos, con incremento de la viscosidad, disposición de polímeros y distorsión del disco bicóncavo con efectos adversos en la microcirculación, estos bloqueos causan infartos isquémicos y una secuencia de oclusión inducida por estásis, que pueden evolucionar hasta una crisis falciforme. Estos fenómenos se correlacionan en forma directa con la velocidad de hemólisis, pero no con la frecuencia o severidad de la crisis (11,17).

Se desconoce el evento iniciador de las crisis falciformes, tampoco está claro porqué algunos pacientes tienen crisis severas y otros no. Quizás sean importantes las variaciones observadas en el gen falciforme en



diferentes poblaciones, así como protege la elevada concentración de hemoglobina fetal detectadas en pacientes con rasgo falciforme (3).

Se han realizado muchos estudios dada la coincidencia geográfica del gen falciforme y del paludismo endémico por *falciparum* para confirmar la hipótesis de Beet, según la cual el rasgo falciforme confiere una ventaja protectora contra el paludismo. Los hematíes son resistentes a la invasión de éste parásito, ya que es incompatible su crecimiento con la hemoglobina S, porque depende su desarrollo de los sistemas enzimáticos de la molécula (3,17).

También es notoria la relacionada incidencia de la asociación con la deficiencia de Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa, la cual confiere efecto protector en estos pacientes con enfermedad de células falciformes, aunque se desconoce su relación (17).

La expresividad de un gen hace referencia a la variabilidad con que la anomalía se presenta en los distintos individuos.

La intensidad de cada síndrome varía desde la forma asintomática o leve, representada por la forma heterocigota, los cuales tienen una concentración de

hemoglobina entre 24-45%, hasta el caso grave en que la hemoglobina anormal aparece en estado homocigoto, correspondiendo el 70-98% de Hemoglobina S (2,3).

Los pacientes con el rasgo falciforme no están anémicos, no muestran anomalías físicas y son en general asintomáticos, aunque se han descrito casos de infartos esplénicos, así como hematurias francas, hemorragias retinianas y pielonefritis aguda(3)..

Las manifestaciones clínicas son generalmente dependientes de:

- Factores precipitantes (infección).
- Eritrostasis y oclusión vascular, usualmente asociado con dolor localizado.
- Agravamiento o intensificación de la anemia debido a un cese temporal de la producción de eritrocitos (crisis aplásica) o aceleración y aumento de la destrucción de eritrocitos (crisis hemolítica) (12).

La enfermedad se caracteriza por periodos de latencia alternada con exacerbación (crisis) la cual se define según Diggs, como cualquier síndrome que desarrolla rápidamente un paciente con enfermedad drepanocítica debido a una inherente anormalidad (17).

Existen 3 categorías de crisis: Vaso-oclusiva,

Secuestro y Aplástica (17.25), aunque en la literatura es mencionada la crisis hemolítica, sintomática o clínica y la megaloblástica (3.12)

Crisis Vaso-oclusiva: es la forma más común de presentación de la enfermedad según estudios de Morrison en 1989. Son agudas, manifestado por episodios de dolor debido al fenómeno de deformación intravascular e infarto de los tejidos. Ocurre en huesos, pulmones, hígado, bazo y piel (14.15). Mouzan en 1990 reporta un 60% en Arabia Saudita como crisis de dolor en huesos y articulaciones.

En los niños menores de dos años de edad se observa una dactilitis con intenso dolor y tumefacción de las manos y pies (Síndrome Mano-Pie). En el Congo representó el 80% de una serie estudiada(3).. Salzano en Brasil (1985) reporta un 12% y Mouzan en Arabia Saudita hasta un 31.6%(15,25)..

Es frecuente confundir las crisis de dolor con osteomielitis. Los resultados de un estudio sugieren que es 50 veces más frecuente, McCracken reporta un 50% como crisis de dolor. Barret y Connor en 1971 reportan un 5.4% y un estudio realizado en el Children's Medical Center documentaron un 2.5% (28).

Se ha encontrado a la salmonella como el germen más frecuente en las infecciones osteoarticulares en los

pacientes con anemia falciforme(3.13.17.28).. Salzano en 1985 reporta un 6% de los casos de osteomielitis por éste gérmen. Menos de 1% de todos los casos de osteomielitis hematógena aguda han sido por especies bacteroides, sin embargo recientes revisiones indican desproporción de la incidencia en los pacientes con enfermedad de células falciformes. Bannatyne en 1985 reporta un caso, no sospechado, en un niño de 10 años de raza negra (1). Un caso por *Klebsiella Pneumoniae* es reportado por Patel en 1989 (19).

Los dolores abdominales severos son comunes y frecuentemente se confunde en el diagnóstico diferencial con cuadros de abdomen agudo, llegándose en ocasiones a la exploración quirúrgica de emergencia. Comúnmente la colelitiasis ha sido observada hasta en un 40%. En Nigeria la prevalencia fué de 24.2%, en un estudio comparativo en Africa se documentó menos del 10%. Holcomb (1990) refiere un 20% relacionadas a crisis de hemólisis recurrente (5.8.15.17).

Las manifestaciones neurológicas, pueden en ocasiones ser mortales. Los accidentes cerebrovasculares ocurren aproximadamente en un 7%, son debidos frecuentemente a trombosis, y pueden presentarse al principio o como complicación. Comúnmente se ha observado: hemiplejía, convulsiones, defectos del lenguaje, disturbios visuales,

somnolencia, cefalalgia, irritabilidad, nistagmus, ceguera transitoria o permanente, parálisis de los nervios craneales y parestesias de las extremidades (3,13,16,17). Fácilmente conlleva a errores diagnósticos con enfermedades infecciosas cerebrales, hemorragia o neoplasias intracraneales. La tasa de recurrencia es sumamente elevada, hasta un 67%.

La incidencia de los desórdenes neurológicos en Nigeria en los pacientes homocigotas fué de 1.3%, siendo los accidentes cerebrovasculares los que con mayor frecuencia se presentaron (57.5%) y un 10% correspondió a las crisis convulsivas recurrentes (Izuora 1989)(9)..

Otros hallazgos menos frecuentes son el priapismo, que puede ser tan severo que requiera intervención quirúrgica, así como los problemas oculares que se deben al bajo flujo sanguíneo y oclusión progresiva de la microcirculación con la consecuente retinopatía pudiendo llegar a hemorragia del vítreo y desprendimiento de la retina (3,13,17).

Las crisis aplásticas o arregenerativas se han observado en muchos casos. Se debe a un cese temporal de la actividad de la médula ósea debido a supresión por infecciones bacterianas o virales. Serjeant en 1981 ha estudiado su relación con un agente similar al parvovirus (17). Se caracteriza esta crisis por un descenso de la hemoglobina y hematócrito sin reticulocitosis

compensatoria. La mayoría de los episodios son cortos y leves, y no requieren tratamiento.

**Crisis de Secuestro:** La disfunción esplénica o hipoesplenismo funcional frecuentemente ocurre en los primeros 6 a 12 meses de vida, refleja la severidad de la hemólisis y el fenómeno de deformidad intravascular, contribuyendo a una elevada frecuencia de infecciones severas bacterianas y alta mortalidad en la infancia temprana (20). Su frecuencia fué reportada por Mouzan en 1990 en 1.7% (15).

Generalmente es asociada con shock hipovolémico o falla circulatoria, necesitando rápida y urgente transfusiones (23,27).

Diversos estudios realizados para valoración esplénica por medio de Pitted Red Cells, correlacionan valores por encima de 3.5% con disfunción esplénica cuando los valores aceptables son menor de 2% (Pearson 1985, Wethers y Grover 1987, 1988)(6,7,20)...

Se ha relacionado durante estos episodios con niveles bajos de hemoglobina fetal hasta de un 15 a 20%, observaciones recientes han sido correlacionadas en Arabia Saudita (20).

Los pacientes con hemoglobina SS desarrollan hipoesplenismo funcional durante el primer año de vida, coincidiendo con un período en que la mayoría de los niños no tienen inmunidad humoral específica, con consecuente elevado riesgo de complicaciones y aumentada susceptibilidad de infecciones por gérmenes como el S. Pneumoniae y el H. Influenzae tipo B, en contraste este hallazgo ocurre en un tercio de los pacientes con hemoglobina SC antes de los 5 años (13,20).

La reversibilidad de la disfunción esplénica por transfusiones ha sido demostrada por varios autores (Rao y Serjeant 1985, Grover y Wethers 1987,1988).

La preservación de una buena función esplénica durante los primeros 4 - 5 años de vida ha sido considerada de ayuda en el desarrollo de defensas inmunológicas. Eventualmente los niños desarrollan autoesplenectomía, por lo que es controversial como medida terapéutica (23).

Los hallazgos físicos en estos pacientes varían considerablemente, es frecuente encontrar palidez intensa de membranas, mucosas y palma de las manos, así como coloración amarillo-verdoso de las escleróticas, observada hasta en un 30%. Puede haber un aumento de volúmen de los ganglios linfáticos de forma generalizada (13).

La incidencia de la esplenomegalia se reporta en diferentes series de un 15 hasta 33%, en la primera década de la vida y un 10% en periodos posteriores por la autoesplenectomía(3,13).. Un estudio realizado en Brasil por Salzano (1985) observó esplenomegalia en 12 % de los pacientes, y solo 4 % de los niños mayores de 10 años presentaron éste signo. En algunos casos podemos encontrar hepatomegalia.

A nivel cardiaco puede observarse taquicardia, palpitaciones, fácilmente visible el choque de la punta, detectarse un soplo sistólico de variable intensidad así como un segundo tono acentuado, signos indicativos de hipertrofia y dilatación en respuesta a una anemia y anoxia prolongadas.

En los casos de larga evolución el aspecto de los pacientes pueden presentar un cuadro característico. Suelen ser delgados, su tronco es corto, extremidades largas, los hombros y caderas estrechas. Puede haber exageración de la xifosis dorsal superior y lordosis lumbar, el diámetro antero-posterior del tórax puede estar aumentado (tórax en tonel). En la mayoría de los pacientes puede no observarse desarrollo puberal (3,13).

Con respecto a los datos de laboratorio, podemos observar los siguientes hallazgos:



- En sangre, una anemia de moderada a severa, tipo normocítica normocrómica.
- Reticulosis que oscila entre 5 a 25 %. Una excesiva reticulosis indica la existencia de un proceso infeccioso concomitante o de una anemia hemolítica inmune.
- Las cuentas de plaquetas y leucocitos suelen encontrarse elevadas.
- Hiperbilirrubinemia con predominio de la fracción indirecta.
- La prueba de Coombs puede ser positiva.
- Los tiempos de coagulación y sangría suelen ser normales.
- En la extensión hemática puede observarse: anisocitosis, poiquilocitosis, microcitos, macrocitos, esferocitos, normoblastos, hematies redondos u ovales, cuerpos de Howell-Jolly. En un 0.5 a 25 % pueden encontrarse los hematies falciformes los cuales tienen forma de media luna o de hoz. En muchos casos el número y el aspecto de los drepanocitos es poco significativo, para diagnosticar anemia de células falciformes (13).
- La médula ósea muestra hiperplasia eritroide. Un 50 a 70% de todas las células son nucleadas y en su mayor parte son normoblastos.

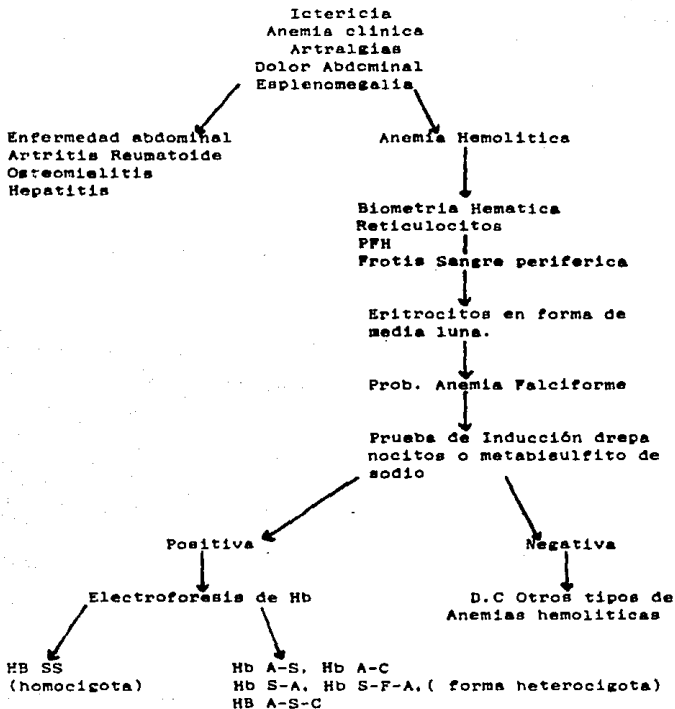
- La prueba de Metabisulfito de Sodio es positivo en todos los casos. La cual se realiza con una gota de sangre y solución fresca de metabisulfito de sodio al 2%. Y midiendo la proporción de células falciformes inmediatamente y luego una hora después (17).
- La electroforesis de hemoglobina es la prueba más definitiva en el diagnóstico. Indica los porcentajes relativos de hemoglobina S y Fetal. Confirmación mayor es obtenida con la demostración de la prueba de metabisulfito positiva y HB S y A en cada padre (17).
- Los cambios óseos en los estudios radiológicos son debidos a la expansión de la cavidad medular y a infartos óseos repetidos, observándose en el cráneo, vértebras, huesos largos, manos y pies. Son más frecuentes en los niños y adolescentes. Entre las alteraciones observadas se percibe: aspecto afelpado del contorno craneal (cráneo en cepillo). osteoporosis, destrucción y colapso de los cuerpos vertebrales lo que conlleva a deformidades de la columna, vértebras en pescado. En los huesos largos osteoesclerosis con engrosamiento cortical pudiendo llegar hasta necrosis aséptica a nivel de fémur y húmero(3,13,17).

- Puede visualizarse un corazón hipertrofiado a expensas de ambas cavidades.

En los estudios electroencefalográficos: bloqueo del aporte sanguíneo a distintas partes del cerebro (3.13).

De acuerdo a la literatura revisada para los fines diagnósticos es de tomarse en cuenta la amnnesis del paciente, los datos valorados en la exploración física y una secuencia en los estudios de gabinetes, por lo que consideramos de importancia, un protocolo sencillo en forma algorítmica, para llegar al diagnóstico preciso.

## FLUJOGRAMA DIAGNOSTICO



## COMPLICACIONES

CARDIOVASCULARES= Miocardiopatías

Insuficiencia aórtica crónica

Arritmias

RENALES= Hematuria

Síndrome nefrótico

Uremia

Acidosis tubular renal

HEPATOBILIAR= Colelitiasis y colecistitis

Insuficiencia hepática fulminante

Hepatopatías congestivas

OCULARES= Retinopatía no proliferativa

Retinopatía proliferativa con la consecuente  
ceguera

PIEL= Ulceras en piernas secundarias a insuficiencia  
venosa

OTICAS= Sordera sensorial

Otitis media recurrente

**OSEAS= Sobrecrecimiento del maxilar anterior**

Vértabras en pescado

Tórax en tonel

Necrosis aséptica de la cabeza femoral

**PULMONARES= Hipertensión pulmonar con Cor pulmonale**

Síndrome torácico agudo

**SNC= Accidentes cerebrovasculares**

Epilepsia

**CRECIMIENTO Y DESARROLLO= Afección de la talla**

Retraso en el desarrollo sexual

Hipogonadismo primario transitorio

Hipogonadismo hipotalámico

**PSICOLOGICOS= Pérdida de la memoria**

Trastornos en el aprendizaje

**INFECCIOSAS= Neumonías repetitivas**

Osteomielitis

Meningitis

Septicemias

Todas debido a gérmenes como el S. Pneumoniae, H.

Influenzae y Salmonella.

**TRANSFUSIONALES- Hepatitis viral****Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida****Alloinmunizaciones****Hemosiderosis****TRATAMIENTO**

No existe un tratamiento específico. El conocimiento más profundo de la cinética de la transformación falciforme indica algunos prospectos futuros que están en experimentación.

El manejo conservador consiste en reposo en cama, manejo adecuado de fluidos intravenosos, usualmente un tercio o la mitad por encima de los líquidos de mantenimiento, con monitoreo frecuente de los signos vitales para prevención de falla cardíaca iatrogénica, además del uso de analgésicos, recomendándose el uso de anti-inflamatorios no esteroideos. Se han descrito muchos medicamentos para suavizar las crisis dolorosas entre ellos se incluyen la prisolina, ACTH, cortisona, uso intravenoso de carbonato sódico en casos de acidosis demostrada y acetazolamida sin obtenerse resultados satisfactorios (3.13.17).

En Sao Paulo, Araujo y colab. reportan exitosamente el uso de piracetan en el tratamiento de las crisis por varios años. Esta droga tiene dos efectos: Evitar el fenómeno antifalcemico y actúa en la membrana del eritrocito previniendo las adherencias en el endotelio vascular. El tratamiento solamente es sintomático en 12 centros del Brasil (25).

No son eficaces el uso de vitaminas ni de hierro. La administración de ácido fólico, no produce cambios significativos en los valores hemáticos periféricos (13). En un estudio comparativo en Jamaica en niños entre 6 meses y 3 años de edad recibieron por un año dosis de 5 mg de ácido fólico, no se observó ninguna diferencia significativa en los parámetros hematológicos ni en la velocidad de crecimiento, aunque sí hubo evidencia de mayor frecuencia en los episodios de dactilitis en el grupo control, por lo que no se considera necesaria en la gran mayoría de los niños la administración suplementaria de folatos, al no ser que su deficiencia sea demostrada (Serjeant 1985).

Los pacientes con anemia falciforme toleran bien su anemia crónica y requieren transfusiones en ciertas circunstancias como: Crisis de secuestro y aplásica, priapismos, accidentes cerebrovasculares, preparación para cirugía e hipoxia con neumonía (3.17.21).



Las transfusiones de concentrados de hematies se administran para corregir la anemia intensa en los casos especificados arriba y para aliviar el dolor intenso cuando las otras medidas terapéuticas han fracasado. En estos casos aumentan el valor de hemoglobina, incrementan la capacidad de captación del oxígeno sanguíneo y reducen el número de hematies falciformes por medio de la dilución y la acción depresora sobre la hematopoyesis (3).

Se ha recomendado el uso de exanguinotransfusiones parciales a intervalos de 6 a 8 semanas a fin de mantener los hematies normales circulantes en unos porcentajes de 15-40%. Brody (1970) y Charache (1974) han descrito este procedimiento en situaciones de no emergencias (3,17).

Diseños de programas de transfusiones de mantenimiento requiriéndose la misma mensualmente, han sido exitosa en pacientes con crisis recidivantes, para mantener un hematócrito por encima del 35%, así como en casos de priapismo recurrente, úlceras en las piernas resistentes y hematurias sin respuesta (17). El cuidado a tomarse en cuenta es el riesgo a las aloinmunizaciones por las múltiples transfusiones, el cual se reporta de 4-40%, además de su elevado costo (21,30).

El rol de la transfusión ha demostrado ser beneficioso, especialmente en infantes menores de dos años, para reducir

el riesgo de secuestro esplénico agudo en este grupo, además de ofrecer una alternativa a la esplenectomía.(23,27).

La particular susceptibilidad en estos pacientes a padecer de infecciones no justifica el uso empírico antimicrobiano. Estos deben ser instalados ante la sospecha de un foco infeccioso, cubriendo los gérmenes más frecuentemente asociados como son el neumococo y el H. Influenzae. ya que en el primer caso la evolución es rápida y fulminante. Deben ser descontinuados o modificados según el reporte de cultivos específicos (17).

Varios autores han hecho mención de agentes antifalcémicos, entre ellos la aspirina y diaspirin (Klotz y Tam). Sobre el metil-acetil-fosfato se describe similar mecanismo de acción, ya que reúne los criterios como agente antifalcémico ideales descritos por Walder y colab.(29). El mecanismo de acción del mismo es por selectiva acetilación de algunos grupos aminos del 2,3 difosfoglicerato (2,3 DPG) de la molécula de hemoglobina, lo que incrementa la solubilidad de la HB S, factor importante en la prevención del fenómeno. Estos estudios son in vitro, todavía es necesaria más investigación para soporte de esta teoría (29).

Rodgers y colaboradores (1988) demostraron resultados significativos hematológicos y oculares en un estudio

comparativo, con la administración oral de nifedipina, al mejorar el fenómeno vaso-oclusivo en la microcirculación, observación que juega rol importante en la patofisiología de la enfermedad (24).

El uso de la fotocoagulación para la retinopatía proliferativa es controversial, debido a la elevada frecuencia de neovascularización coroidal como complicación (27).

Desde 1982, Thomas y colab. propusieron el trasplante de médula ósea en las hemoglobinopatías, al demostrar exitosamente en un paciente con anemia falciforme y leucemia, la disminución de los niveles de HB S de 78% a 35% y completa remisión de la leucemia, dos meses después del trasplante, lo que promete en el futuro ser la terapia única curativa de esta enfermedad (10).

La esplenectomía no es recomendada como medida terapéutica inmediata (23). Debe reservarse en aquellos pacientes con bazo muy aumentado de tamaño, con crisis de secuestro frecuentes o que requieren un gran número de transfusiones (3). Debe realizarse de forma electiva, en condiciones óptimas quirúrgicas y anestésicas, para reducir al mínimo la morbi-mortalidad. Posteriormente de forma sistemática es recomendado la aplicación de vacuna antineumocócica y H. Influenzae tipo B, así como el uso de

penicilina de larga acción en los niños entre 6 meses y 3 años para prevención de sepsis por neumococo (3,17,25,27).

En caso de cirugía electiva, debe recibir transfusiones por lo menos una semana antes, a fin de proporcionar una buena oxigenación así como reducir de la circulación los niveles de HB S y mantener un hematócrito por encima del 30%. Es de vigilarse cuidadosamente la oxigenación, hidratación, y balance ácido-base durante el procedimiento y el periodo postoperatorio. Si la indicación quirúrgica es de urgencia, puede llevarse a cabo una exanguinotransfusión rápida (3,17).

#### PRONOSTICO

Es una enfermedad grave, con un desenlace fatal en la mayoría de los enfermos durante la infancia o los primeros años de la vida adulta.

La muerte puede producirse por infecciones secundarias, insuficiencia cardiaca, accidentes cerebrovasculares y crisis abdominales. Con el uso de antibióticos, quimioterápicos, transfusiones y oxígeno puede prolongarse la vida de algunos enfermos. El pronóstico de los enfermos con las variantes de la enfermedad falciforme es más favorable que el de los enfermos con la forma homocigota de este tipo de anemia (3, 13).

### HIPOTESIS

La evolución clínica de los pacientes con anemia drepanocítica es muy variable dependiendo de la frecuencia e intensidad de las crisis. Al contar con criterios definidos por clínica y gabinete para su diagnóstico temprano y normar conducta se disminuirá la morbilidad por ésta entidad.

## OBJETIVOS

1.- Identificar los casos de anemia drepanocítica dentro de las enfermedades hematológicas no neoplásicas.

2.- Realizar estudio a los pacientes y familias para complementar los estudios específicos que apoyen el diagnóstico clínico.

3.- Analizar el comportamiento clínico, en cuanto a frecuencia de crisis, número de transfusiones y sus complicaciones.

4.- Dejar protocolizado el abordaje diagnóstico desde el punto de vista clínico y hematológico y de esa manera descartar la sospecha de otras anemias hemolíticas hereditarias.

## METODOLOGIA

Se revisaron 154 motivos de consulta del servicio de hematología durante el periodo comprendido entre Marzo de 1984 a Diciembre de 1990.

Se revisaron 16 expedientes, calificados como anemia de células falciformes, 3 de estos fueron excluidos por no acudir más a la consulta desde su primera visita.

Las variables de estudio fueron las siguientes:

- 1.- Número de pacientes por cada patología hematológica.
- 2.- Sexo.
- 3.- Edad de inicio del padecimiento.
- 4.- Frecuencia de crisis y número de transfusiones documentadas en el expediente.
- 5.- Complicaciones.

A los pacientes y familiares que acudieron al estudio se les realizó prueba de inducción a drepanocitos y electroforesis de hemoglobina.

## METODOLOGIA

Se revisaron 154 motivos de consulta del servicio de hematología durante el período comprendido entre Marzo de 1984 a Diciembre de 1990.

Se revisaron 16 expedientes, calificados como anemia de células falciformes, 3 de estos fueron excluidos por no acudir más a la consulta desde su primera visita.

Las variables de estudio fueron las siguientes:

- 1.- Número de pacientes por cada patología hematológica.
- 2.- Sexo.
- 3.- Edad de inicio del padecimiento.
- 4.- Frecuencia de crisis y número de transfusiones documentadas en el expediente.
- 5.- Complicaciones.

A los pacientes y familiares que acudieron al estudio se les realizó prueba de inducción a drepanocitos y electroforesis de hemoglobina.



## RESULTADOS

Se realizó el diagnóstico de anemia falciforme en 13 pacientes, por clínica y estudios paraclínicos.

La incidencia de ésta patología en relación a las diversas entidades hematológicas correspondió a un 10%, siendo la tercera causa más frecuente de consulta dentro del servicio de hematología. Gráfica 1

El predominio del sexo fué femenino con 61.5% (8 pacientes) y el masculino con 38.5%. Gráfica 2

Las edades de inicio de los síntomas variaron desde el nacimiento hasta los 3 años, encontrándose la mayor incidencia dentro del grupo menores de un año correspondiendo al 53.8% (7 pacientes). Entre los 13 meses y dos años, 3 pacientes y uno mayor de 24 meses.

La sintomatología fué variada, siendo la anemia clínica, ictericia y artralgia los hallazgos más constantes en 10, 8 y 4 pacientes respectivamente.

El diagnóstico de los pacientes fué sospechado por clínica y confirmado en todos los pacientes por la positividad de la prueba de metabisulfito de sodio.

En 9 de los pacientes se realizó electroforesis de hemoglobina, siendo el tipo HB SS en 3 pacientes y HB AS en 6. En 8 de los familiares que también se realizó el estudio se encontró HB A en 6 y HB AS en 2.

La frecuencia de crisis por año correspondió a una crisis en el 59% de los casos, un 16% con 2. De 3 a 4 crisis en un 10% para ambos. Gráfica 3

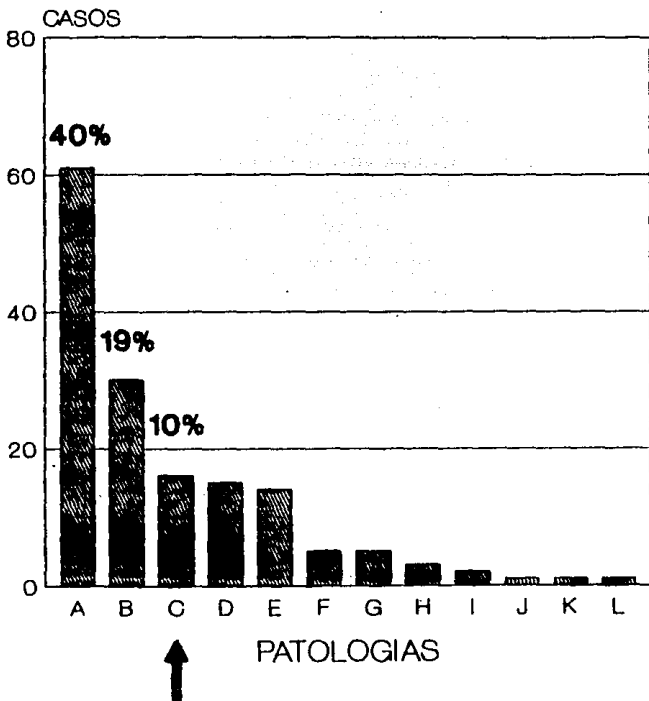
En relación a las crisis y transfusiones por año se distribuye de la siguiente manera: En el año de 1984, dos crisis por tres transfusiones; en el año de 1985, tres crisis por cuatro transfusiones; en 1986, tres crisis por cuatro transfusiones, notándose un incremento paulatino en los años subsiguientes con una relación de crisis/transfusiones de 9/14, 21/27, 14/30 y de 14/32. Gráfica 4.

El índice de crisis y transfusiones en relación al porcentaje total de pacientes, observamos que ha oscilado entre 0.75 y 3, notándose el mayor índice para la crisis en los años 1987-1988 con 1.5 y 2.3 respectivamente.

En cuanto a las transfusiones es más notoria la elevada frecuencia en los años 1988-1989 con 3 para ambos y un leve descenso para el año 1990, correspondiendo a un 2.6. Gráfica

# ANEMIA FALCIFORME

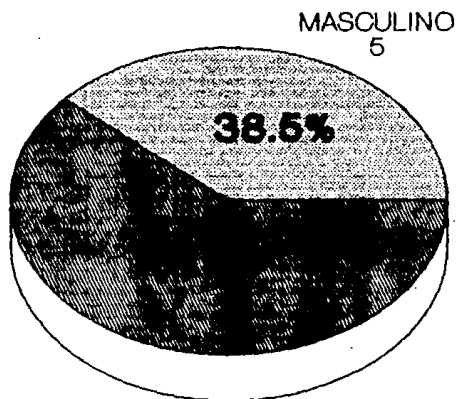
## INCIDENCIA EN EL SERVICIO DE HEMATOL



FUENTE: ARCHIVO CLINICO DR.R.N.P.

GRAFICA 1

# ANEMIA FALCIFORME INCIDENCIA POR SEXO

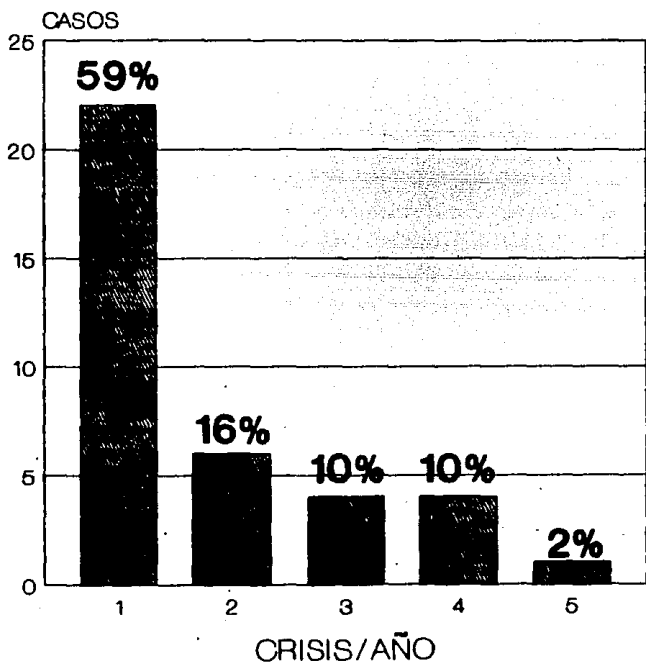


FEMENINO  
8

RELACION M:F DE 1:1.6

# ANEMIA FALCIFORME

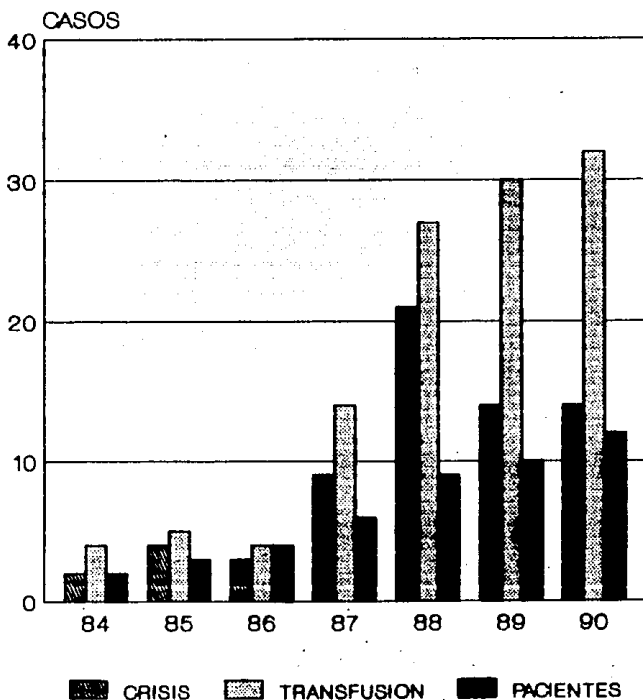
## FRECUENCIA DE CRISIS POR AÑO



FUENTE: ARCHIVO CLINICO H.DR.R.N.P.

GRAFICA 3

# ANEMIA FALCIFORME CRISIS Y TRANSFUSIONES

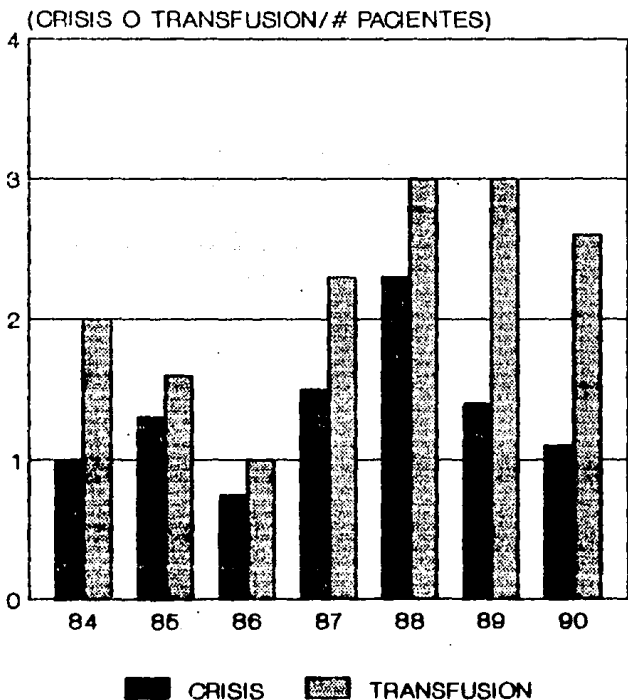


FUENTE: ARCHIVO CLINICO DR.R.N.P.

GRAFICA 4

# ANEMIA FALCIFORME

## INDICE DE CRISIS Y TRANSFUSIONES



FUENTE: ARCHIVO CLINICO H.DR.R.N.P.

GRAFICA 5

# **ANEMIA FALCIFORME COMPLICACIONES**

<b><u>COMPLICACION</u></b>	<b><u>FRECUENCIA</u></b>
<b>BRONCONEUMONIA</b>	<b>10</b>
<b>PIELONEFRITIS CRONICA</b>	<b>1</b>
<b>SX TORACICO AGUDO</b>	<b>1</b>
<b>NECROSIS AVASCULAR DE FEMUR</b>	<b>1</b>
<b>ACCIDENTE CEREBROVASCU</b>	<b>1</b>
<b>MENINGITIS</b>	<b>1</b>

**FUENTE: ARCHIVO CLINICO H.D.R.R.N.P.**

**GRAFICA 6**



Las complicaciones se presentaron en 4 pacientes, lo que corresponde a un 30.7 %. Observándose entre ellas: Bronconeumonía con 10 cuadros de recurrencia en un mismo paciente, Pielonefritis crónica, Síndrome torácico agudo, Necrosis avascular del fémur, Accidentes cerebro-vasculares, Meningitis por Neumococo, correspondiendo cada uno a un 6.1 %. Aclarando que las tres últimas se presentaron en un mismo paciente, único homocigoto complicado.

Dos de nuestros pacientes se les realizó esplenectomía por crisis recurrentes y la frecuencia de las transfusiones sin complicaciones infecciosas hasta el momento.

A dos pacientes se les aplicó la vacuna antineumocócica, uno esplenectomizado y el otro con cuadro de vías respiratorias bajas frecuentes, así como el uso de penicilina de larga acción mensualmente.

## DISCUSION

La incidencia de anemia falciforme con respecto a otras alteraciones hematológicas es elevada, siendo la tercera causa en frecuencia. Cabe aclarar que el estado de Tabasco, se encuentra entre una de las áreas geográficas portadoras de ésta patología, relacionándose su origen con la inmigración negra durante la época colonial (2,18). En el Brasil un 5 a 6 % de la población es portadora del gen de la hemoglobina S, un 45% de la población es mestiza. En el Hospital Infantil de México hasta el año de 1985 se encontraba en segundo orden de frecuencia dentro de las anemias hemolíticas hereditarias (18).

En nuestra revisión se reporta mayor predominio en el sexo femenino, hallazgo que no relacionamos con otros estudios. La literatura no ha demostrado predisposición en cuanto al sexo (13).

En cuanto al inicio de los síntomas de la enfermedad, es muy variable en la literatura revisada. Se menciona que la mitad de los pacientes lo presentan a los dos años, y son raras las manifestaciones clínicas en el curso de los primeros 6 meses. En otra serie de enfermos la edad media en que se iniciaron los síntomas que requirieron hospitalización oscilaba entre los 3 meses y 15 años (3). Piomelli (1985), reporta en un estudio realizado que la edad

osciló entre los 20 meses a 36 años (21). En una serie de 143 pacientes con anemia falciforme, un 7% presentaron los síntomas en los primeros 12 meses (Mouzan 1990), dato último que no concuerda con nuestro estudio, ya que nuestro porcentaje fue más elevado (53.8%).

La sintomatología detectada concuerda con lo reportado por diferentes autores. Siendo la anemia, ictericia y la artralgia los más frecuentes observados, correspondiendo a las crisis vaso-oclusivas, que es con la que con mayor frecuencia se presenta (Syrongannopoulos 1986, Morrinson 1989, Mouzan 1990). Un estudio realizado en Brasil, el 70% correspondió a las crisis vaso-oclusiva, siendo más común en el sexo femenino (Salzano 1985).

El mayor porcentaje de nuestros pacientes correspondió a la forma heterocigota de la enfermedad, dato que concuerda con lo reportado por diversos autores (Salzano y Piomelli 1985, Durosini 1989). En cuanto a los familiares, solo uno de los padres fue portador, este hallazgo no podemos compararlo con ningún otro estudio, por la pequeña muestra de pacientes al no contar con el apoyo de los padres para la realización de las electroforesis.

En cuanto a las crisis por años, observamos que el 59% de los pacientes presentaron una crisis por año, lo cual coincide con lo reportado por Powars en 1980 (21).

Observamos el incremento de las crisis y transfusiones en los años 1987-88, con constancia en el número de crisis y aumento notorio de las transfusiones en los años subsiguientes, podría estar en relación al mayor número de pacientes que han acudido a la consulta de hematología de forma regular en los dos últimos años, dato observado en el gráfico 4.

En relación al índice de crisis por pacientes se observa un descenso en los dos últimos años, manteniéndose constante el índice de transfusiones en los años 1988-89, con descenso en el 1990. En la literatura se menciona los programas profilácticos transfusionales para evitar las recurrencias de las crisis así como disminuir la incidencia de las complicaciones (Piomelli y Serjeant 1985, Grover 1987, 1988).

Fue baja la incidencia de complicaciones en relación al total de pacientes. Todas las complicaciones observadas en nuestro estudio han sido bien documentadas en la literatura (1,3,9,17,19,21,22,28). Uno de nuestros pacientes ha recurrido hasta el momento con diez cuadros bronconeumónicos, por lo que es de investigarse más a fondo otras patologías concomitantes.

Powers en 1980, analizó la incidencia de las

complicaciones por años en 215 pacientes, reportando un 80% de crisis, 66% al síndrome torácico agudo, 17% a la meningitis bacteriana, 13% necrosis avascular de fémur y 80% a los accidentes cerebrovasculares. Las probabilidades de tener uno de estos eventos es aproximadamente un 4% por año o el riesgo de 1:25 de recurrencia cada año. Nosotros no investigamos su incidencia por año, aunque nuestra paciente con las complicaciones concomitantes fue en el periodo de un año.

Las causas de alta morbilidad debido a infección en los niños con anemia falciforme no son bien conocidas. Estudios inmunológicos han involucrado alteración en la función esplénica, la vía del complemento y la actividad fagocítica (Vilela 1989). Estudios documentan el riesgo más elevado en los pacientes homocigotos (20). Sanhadji en 1988, confirmó el daño en la inmunidad celular en 32 pacientes homocigotos. A diferencia de esto en nuestra revisión, la mayoría de nuestra población fueron heterocigotos, y presentaron la mayor incidencia de complicaciones (3 pacientes).

Se menciona en la literatura la elevada susceptibilidad a infecciones neumocócicas, por lo que se justifica el uso de vacunas contra el *S. Pneumoniae* y el uso de penicilina de forma profiláctica, tanto en los pacientes esplenectomizados como en asplenia funcional (17,21). Existe controversia entre algunos autores al respecto. Una revisión retrospectiva de

419 pacientes menores de 4 años, en el grupo que se llevo a cabo estas medidas un paciente de 131 estudiados desarrollo septicemia por neumococo, mientras que el grupo no tratado 29 de 288 pacientes desarrollaron septicemia, por lo que se sugiere que la mortalidad temprana puede ser reducida con estas medidas (Piomelli 1985).

Gaston y Colab. en 1986 demostraron la efectividad de la aplicación de la vacuna a en la prevencion de sepsis por neumococo en un 80% en los niños menores de 5 años (17), mientras que otros autores demuestran su poca efectividad antes de los dos años (Buchanan 1980, Serjeant 1985). En los dos pacientes que se ha llevado a cabo estas medidas, hemos notado los beneficios en cuanto a disminución de las crisis, el número de transfusiones y hospitalización, no precisado con datos estadísticos por ser breve el lapso de tiempo observado, además de la minoría de la muestra.

Como conclusiones finales de este trabajo, podemos decir:

1- Es elevada la incidencia de esta patologia, alcanzando el tercer lugar entre los motivos de consulta del servicio de hematologia.

2- Es importante confirmar el diagnóstico por los estudios paraclínicos para descartarla de otras anemias hemolíticas hereditarias

3- Las variantes genéticas de la enfermedad no es determinante en el comportamiento clínico ni en la incidencia de complicaciones por esta enfermedad

4- Es de tenerse en cuenta las posibles complicaciones, ya que es fácil un diagnóstico erróneo y mal manejo médico, a menos que se tenga presente la posibilidad de esta enfermedad

5- Es de valorarse el uso de programas profilácticos transfusionales, antibioticoterapia y la aplicación de vacunas como parte del manejo conservador y alternativa de una posible esplenectomía en los pacientes con crisis frecuentes, considerandose el costo-beneficio

6- Debemos concientizar nuestra población, la gran mayoría de medio socio-cultural bajo, ya que es elevada la deserción temporal de nuestros pacientes, por lo que no podemos ofrecer un seguimiento adecuado en cuanto a evolución de la enfermedad.

## BIBLIOGRAFIA

- 1- Banntyne R, Saunders E: Anaerobic osteomyelitis in sickle cell disease: Association and pathophysiology. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1985; 7(3):301-302.
- 2- Bello A: Hematología básica. 2a. ed. México. Ediciones Médicas del Hospital Infantil de México. 1988:85-87.
- 3- Carl H. Smith: Hematología pediátrica. 2a. ed. Barcelona Salvat Editores S.A; 1969;. 328-343.
- 4- Charache S: Problems in transfusion therapy. *N. England J Med.* 1990; vol 322: 1666-1668.
- 5- Durosinmi M, Ogunseyinde A: Prevalence of cholelithiasis in nigerians with sickle cell disease. *Afr J Med Sci* 1989; 18(3): 223-7.
- 6- Grover R, Wethers D: Spleen dysfunction in hemoglobinopathies determined by pitted red cells. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1988; 10(4):340-343.
- 7- Grover R, Wethers D: Reversibility of splenic function by transfusion in two young adults with sickle cell anemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1987; 9(3): 209-211.
- 8- Holcomb G: Cholelithiasis in infants, children, and adolescents. *Pediatr Rev.* 1990; 11(9): 268-74.
- 9- Izuora G, Kaine W, Emodi I: Neurological disorders in nigerian children with homozygous sickle cells anemia. *East Afr Med J.* 1989; 66(10): 653-7.
- 10-Johnson F: Bone marrow transplantation in the treatment of sickle cells anemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1985. 7(3): 254-257.
- 11-Kurantsin-Mills J, Klug P: Vaso-occlusion in sickle cell disease: Pathophysiology of the microvascular circulation *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1988; 10(4): 357-372.
- 12-Marinero G: Anemia de células falciformes. Tesis Médico cirujano. Xalapa, Ver. 1985.
- 13-Maxeell W: Hematología Clínica. 2a ed. México. Editorial Interamericana, 1948: 456-473.
- 14-Morrinson R, Vedro D: Pain management in the child with sickle cell disease. *Pediatr Nurs.* 1989; 15(6):595. 613



- 15-Mouzan M, Awamy B: Clinical features of sickle cell disease in eastern saudi arab children . Am J Pediatr Hematol Oncol. 1990; 12(1):51-55.
- 16-Nantulya F: Neurological complications associated with sickle cell anemia. East Afr Med J. 1989; 66(10):669-77.
- 17-Oski F, Nathan D: Hematology of infancy and childhood third edition. Philadelphia W. B.Saunders Company.1987. Vol 2: 655-687.
- 18-Ochoa E, Vinageras E, Marquez J: Ulcera isquémica crónica secundaria a anemia africana. Presentación de un caso. Bol Med Hosp infant Mex. 1987;44(5): 278-282.
- 19-Patel R, Ramani S: Klebsiella pneumoniae osteomyelitis in sickle cells anemia.Indian J Pediatr. 1998; 56(1):145.
- 20-Pearson H, Gallagher D, Chilcote R: Developmental pattern of splenic dysfunction in sickle cell disorders. Pediatr. 1985; 76(3): 392-396.
- 21-Piomelli S: Chronic transfusions in patients with sickle cell disease. Am J Pediatr Hematol Oncol. 1985; 7(1):51-5.
- 22-Poncz M, Greenberg J: Hematologic changes during acute chest syndrome in sickle cell disease . Am J Pediatr Hematol Oncol 1985; 7(1):96-99.
- 23-Rao S, Gooden S: Splenic sequestrations in sickle cell disease: Role of transfusion therapy. Am J Pediatr Hematol Oncol. 1985; 7(3): 298-300.
- 24-Rodgers G, Ray M: Use of selective vasodilation in treatment of sickle cell disease. Am J Pediatr Hematol Oncol. 1988; 10(4): 351-356.
- 25-Salzano F: Incidence, effects, and management of sickle cell disease in Brasil. Am J Pediatr Hematol Oncol. 1985; 7(3): 240-244.
- 26-Sanhadji K, Chout R, Gessain A: Cell-mediated immunity in patients with sickle cell anemia. Thymus,1988-1989; 12(4): 203-213.
- 27-Serjeant G: Treatment of sickle cell disease in early childhood in Jamaica. Am J Pediatr Hematol Oncol .1985. 7(3): 235-239.
- 28-Syrogiannopoulos G, Mc Cracken G, Nelson J: Osteoarticular infections in children with sickle cell disease. Pediatr 1986; 78: 1090-1095.

- 29-Ueno H, Manning J: Methyl acetyl phosphate, a new type of antisickling agent: Site specific acetylating agent toward the 2,3 DPG binding site in hemoglobin S. Am J Pediatr Hematol Oncol. 1988; 10(4): 348-350.
- 30-Vichinsky E, Earles A, Johnson R: Alloimmunization in sickle cell anemia and transfusion of racially unmatched blood. N Engl J Med. 1990; Vol 322(23): 1618-1621.
- 31-Vilela M, Sampaio M, Costa F: Reduced phagocytic activity mediated by C3b and Fc monocyte receptors from children with sickle cell disease. Braz J Med Biol Rev 1989; 22(6) 725-728.