

ORIGINAL

Manejo clínico de las complicaciones agudas de la anemia falciforme: 11 años de experiencia en un hospital terciario

Patricia Reparaz^{a,1}, Idoya Serrano^{a,1}, Rosa Adan-Pedroso^{a,b}, Itziar Astigarraga^{a,b,c}, Jimena de Pedro Olabarri^{a,b}, Aizpea Echebarria-Barona^{a,b}, Miguel Garcia-Ariza^{a,b}, Ricardo Lopez-Almaraz^{a,b}, Rafael A. del Orbe-Barreto^d, Miriam Vara-Pampliega^d y Paula Gonzalez-Urdiales^{a,b,*}

^a Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Cruces, Osakidetza, Barakaldo, Bizkaia, España

^b Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Barakaldo, Bizkaia, España

^c Departamento de Pediatría, Universidad del País Vasco UPV/EHU, España

^d Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Cruces, Osakidetza, Barakaldo, Bizkaia, España

Recibido el 16 de junio de 2021; aceptado el 25 de agosto de 2021

PALABRAS CLAVE

Anemia falciforme/Complicaciones; Síndrome torácico agudo; Fiebre; Pediatría; Cribado neonatal ;

Resumen

Introducción: La drepanocitosis es una anemia emergente en Europa que condiciona una elevada morbilidad con complicaciones agudas y crónicas. El manejo de estos pacientes es complejo y requiere atención interdisciplinar. El objetivo del estudio es analizar las características y el manejo de los pacientes con drepanocitosis que ingresan por complicaciones agudas.

Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo de los ingresos por complicaciones agudas de pacientes con drepanocitosis menores de 16 años en un hospital terciario entre 2010 y 2020. Se revisaron los datos clínicos, analíticos y radiológicos.

Resultados: Se incluyeron 71 ingresos correspondientes a 25 pacientes, el 40% diagnosticados por cribado neonatal. Los ingresos se incrementaron de forma progresiva durante este periodo. Los diagnósticos más frecuentes fueron la crisis vasooclusiva (35,2%), el síndrome febril (33,8%) y el síndrome torácico agudo (32,3%). Nueve pacientes precisaron ingreso en cuidados intensivos. En 20 ingresos se obtuvo documentación microbiológica, 60% bacterias. En el 86% se administró antibioterapia y 28% precisaron analgesia con opioides. El 89% cumplían la pauta de vacunación adecuada y el 41% recibían hidroxiurea previo al ingreso.

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: Paula.gonzalezurdiales@osakidetza.eus (P. Gonzalez-Urdiales).

¹ Ambos autores han contribuido de igual manera en este trabajo.

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2021.08.010>

1695-4033/© 2021 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: P. Reparaz, I. Serrano, R. Adan-Pedroso et al., Manejo clínico de las complicaciones agudas de la anemia falciforme: 11 años de experiencia en un hospital terciario, Anales de Pediatría, <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2021.08.010>

Conclusiones: Las complicaciones agudas que precisan ingreso hospitalario son frecuentes en los pacientes con drepanocitosis, siendo las más habituales la crisis vasooclusiva y el síndrome febril. Esto conlleva un uso elevado de antibioterapia y opioides. El diagnóstico precoz facilita el reconocimiento de complicaciones de riesgo vital como el síndrome torácico agudo y el secuestro esplénico. A pesar de las medidas preventivas y los tratamientos indicados en la actualidad, estas complicaciones agudas precisan manejo hospitalario.

© 2021 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Anemia sickle cell/Complications;
Acute chest syndrome;
Fever;
Pediatrics;
Neonatal screening ;

Clinical management of the acute complications of sickle cell anemia: 11 years of experience in a tertiary hospital

Abstract

Introduction: Sickle cell disease is an emerging anemia in Europe leading to high morbidity with severe acute complications requiring hospital admission and chronic consequences. The management of these patients is complex and needs interdisciplinary care. The objective is to analyze clinical characteristics and management of patients with sickle cell disease admitted for acute complications.

Methods: Retrospective descriptive study of admissions for acute complications of patients with sickle cell disease under 16 years of age in a tertiary hospital between 2010 and 2020. Clinical, laboratory and radiological data were reviewed.

Results: We included 71 admissions corresponding to 25 patients, 40% diagnosed by neonatal screening. Admissions increased during this period. The most frequent diagnoses were vaso-occlusive crisis (35.2%), febrile syndrome (33.8%) and acute chest syndrome (32.3%). Nine patients required critical care at PICU. Positive microbiological results were confirmed in 20 cases, bacterial in 60%. Antibiotic therapy was administered in 86% of cases and the vaccination schedule of asplenia was adequately fulfilled by 89%. Opioid analgesia was required in 28%. Chronic therapy with hydroxyurea prior to admission was used in 41%.

Conclusions: Acute complications requiring hospital admission are frequent in patients with sickle cell disease, being vaso-occlusive crisis and febrile syndrome the most common. These patients need a high use of antibiotics and opioid analgesia. Prior diagnosis facilitates the recognition of life-threatening complications such as acute chest syndrome and splenic sequestration. Despite the prophylactic and therapeutic measures currently provided to these patients, many patients suffer acute complications that require hospital management.

© 2021 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La anemia de células falciformes (ACF) o drepanocitosis es la hemoglobinopatía estructural de herencia autosómica recesiva más prevalente a nivel mundial. Se produce por una mutación en la cadena beta de la globina cuyo producto, denominado hemoglobina S (HbS), es menos soluble que la hemoglobina del adulto (HbA) y la fetal (HbF)¹. Bajo la denominación de drepanocitosis se incluyen aquellos síndromes con HbS en homocigosis (HbSS) o coheredado con una mutación en el otro alelo de la beta globina (HbS-β talasemia, HbSC...)^{2,3}.

La menor solubilidad de la HbS favorece su polimerización en condiciones de hipoxia y conlleva la falciformación de los hematíes. A nivel de la microvasculatura, esta alteración morfológica genera fenómenos vasooclusivos y anemia hemolítica, responsables de las principales complicaciones agudas y crónicas de esta enfermedad; entre las que se

encuentran el síndrome torácico agudo (STA), secuestro esplénico, ictus y crisis de dolor vasooclusivo (CVO). A nivel esplénico, la vasooclusión repetida provoca hipoesplenismo a una edad temprana y mayor riesgo de infección, fundamentalmente por gérmenes encapsulados⁴.

La drepanocitosis es considerada un problema de salud pública por distintas organizaciones internacionales, como la ONU y la OMS. Las zonas geográficas más afectadas son África subsahariana, así como zonas tropicales de Asia y América. Sin embargo, los flujos migratorios en las últimas décadas han determinado que se convierta en una enfermedad emergente en países europeos y en el norte del continente americano⁵. En España, los datos aportados por el registro de hemoglobinopatías de la Sociedad Española de Hemato-Oncología Pediátrica (SEHOP) muestran un incremento de casos registrados. Además, desde el 2003, el número de nuevos casos nacidos en territorio nacional supera a los importados⁶.

La ACF está incluida en los programas de cribado neonatal de aplicación universal en España. En particular, su inclusión dentro de la comunidad autónoma vasca tuvo lugar a partir del año 2011. Los datos del cribado concuerdan con los obtenidos en el registro de la SEHOP, mostrando un aumento desde 0,28 casos/1000 recién nacidos vivos en 2012 hasta 0,42/1000 recién nacidos vivos en el año 2018^{7,8}.

El cribado neonatal permite la detección precoz de esta condición y la implementación de medidas preventivas (vacunación, profilaxis antiinfecciosa y educación sanitaria a las familias) que han demostrado en diversos estudios su beneficio en la supervivencia y calidad de vida^{3,9,10}. Además, la incorporación al tratamiento habitual de la hidroxiurea a partir de los resultados del estudio BABY-HUG 2011¹¹⁻¹³, ha supuesto un marcado descenso de crisis de dolor y hospitalizaciones y una mejoría de parámetros analíticos.

El objetivo del presente estudio es analizar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con ACF que precisan ingreso hospitalario por complicaciones agudas.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de los ingresos de pacientes pediátricos afectados de drepanocitosis desde enero de 2010 hasta diciembre de 2020.

Se incluyeron los ingresos en la planta de hospitalización y Unidad de Cuidados Intensivos pediátricos (UCIP) de todos los pacientes con ACF debidos a patología aguda relacionada con su enfermedad de base. Se consideraron criterios de exclusión las intervenciones programadas, los ingresos para la realización de pruebas complementarias, los ingresos en otros centros hospitalarios y la edad en el momento del ingreso igual o superior a 16 años.

La recogida de datos se realizó mediante la revisión de la historia clínica informatizada. Se registraron las características epidemiológicas y clínicas (sexo, edad al ingreso, fenotipo de la enfermedad y asociación con otras hemoglobinopatías, antecedentes familiares y cribado neonatal), las pruebas complementarias realizadas y los tratamientos administrados durante su estancia.

Los datos se registraron y analizaron con la versión 23 del programa SPSS (IBM, Armonk NY). Las variables fueron en su mayoría categóricas y se expresaron en forma de porcentajes y números absolutos. Se analizaron mediante la prueba de χ^2 y el «test exacto Fisher». Las variables cuantitativas se expresaron mediante la media (\bar{x}) y la desviación estándar cuando se trataba de una distribución normal y el análisis estadístico para la comparación de medias se realizó mediante la *t* de Student y ANOVA. Cuando la distribución de la variable no era normal se expresó con la mediana y el rango intercuartílico y se analizó mediante la *U* de Mann Whitney. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de *p* inferiores a 0,05.

Este estudio está aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos de Euskadi como parte del «Registro Español Pediátrico de Hemoglobinopatías de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas. Epidemiología de las hemoglobinopatías en España».

Resultados

Características generales

Durante el periodo del estudio se realizó seguimiento de 35 pacientes afectados de drepanocitosis en nuestro centro, registrándose 71 ingresos correspondientes a 25 pacientes. La media de ingresos por paciente fue de 2,8 episodios por año, con gran variabilidad (6 pacientes solo uno y uno 8 ingresos). Las características de la muestra se detallan en la [tabla 1](#). No se encontraron diferencias significativas en cuanto al sexo en los ingresos ni en el total de pacientes. La [figura 1](#) muestra un aumento de los ingresos por año. Durante los 11 años del estudio, 7 pacientes perdieron seguimiento en nuestro centro.

Los diagnósticos más comunes fueron CVO, síndrome febril, STA y secuestro esplénico, por orden de frecuencia. Ocho pacientes asociaron STA con CVO. Otros diagnósticos fueron malaria en un caso y anemia en 2. En la [tabla 2](#) se detallan los motivos de ingreso en relación con el fenotipo de la enfermedad.

La edad media al ingreso fue de 5,7 años (IC95% [4,7-6,8]), siendo la mayor edad al ingreso 15,1 años y la menor un mes. La mediana de edad del primer ingreso fue de 1,7 años. Los secuestros esplénicos ocurrieron en edades más tempranas que el resto de los diagnósticos (1,7 años; IC95% [0-5,3] vs. 5,9 años; IC95% [4,8-6,9]; *p* = 0,02) mientras que las CVO ocurrieron en niños de mayor edad (8,8 años; IC95% [7,3-10,3] vs. 4,0 años; IC95% [2,8-5,1]; *p* < 0,001). En el 88,7% de los ingresos (*n* = 63) los pacientes estaban correctamente vacunados. En el 71,8% (*n* = 51) recibían profilaxis antibiótica con penicilina, 83,8% entre los menores de 6 años y 58,8% en los mayores. En el 67,1% de los episodios los pacientes se encontraban en tratamiento con ácido fólico y en el 41,4% con hidroxiurea. Un paciente recibe régimen hipertransfusional tras 3 secuestros esplénicos en los primeros 12 meses de vida.

La mediana de la duración del ingreso fue 6 días [rango intercuartílico: 4-8]. Como muestra la [tabla 3](#), la combinación de CVO y STA se asoció a hospitalizaciones más prolongadas en comparación con los que presentaron STA aislado (*p* = 0,046).

Se registraron un total de 9 ingresos en UCIP (12,6%), correspondientes a 4 pacientes. El secuestro esplénico precisó ingreso en UCIP en el 50% frente al 10,4% del resto de complicaciones agudas (OR: 8,6 [1,0-70,7]; *p* = 0,02). El principal motivo de ingreso en UCIP fue la CVO grave definida por datos asociados de STA, infección o dolor refractario (55,5%). Dos de los casos ingresaron por shock hipovolémico con anemización grave secundaria a secuestro esplénico y otro paciente con STA por necesidades de soporte respiratorio. Un paciente precisó ingreso por sepsis tardía por *Streptococcus agalactiae*. Ninguno necesitó ventilación mecánica invasiva, inótropos ni procedimientos de aféresis.

Características clínico-analíticas ([tabla 3](#))

En 52 ingresos se registró fiebre. Las cifras de PCR fueron superiores a 20 mg/L en el 63,4% (*n* = 45) de los ingresos. Los pacientes con STA presentaron mayor elevación de PCR que

Tabla 1 Características de la muestra

Pacientes		n = 25	%
Sexo	Mujer	11	44
	Hombre	14	56
Diagnóstico por cribado	Sí	10	40
	No	15	60
Fenotipo	HbSS	23	92
	HbSC	2	8
Nacidos en España	Sí	17	68
	No	5	20
	Desconocido	3	12
Progenitores		N = 50	%
Continente de origen	África	44	88
	Asia	2	4
	América	2	4
	Desconocido	2	4
	Media	DE	Rango
Edad actual	9,36	4,39	0,7-16,6
Edad al diagnóstico*	1,65	1,29	0,4-5,1

* Se excluyen los diagnósticos por cribado neonatal.

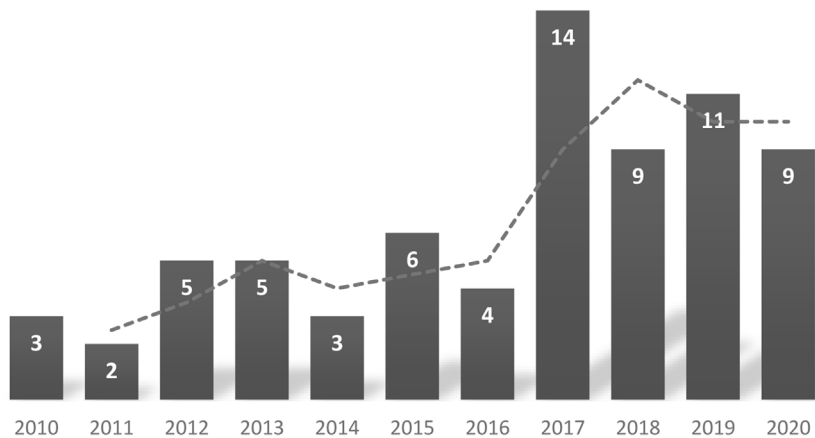


Figura 1 Número de ingresos por año.

Tabla 2 Motivos de ingreso según fenotipo

Motivos de ingreso	HbSS (n = 61)	HbSC (n = 10)	p	Total (n = 71)
Crisis vasooclusiva	26,2% (16)	10% (1)	ns	23,9% (17)
Síndrome torácico agudo	16,4% (10)	50% (5)	0,014	21,1% (15)
Síndrome torácico agudo + crisis vasooclusiva	11,5% (7)	10% (1)	ns	11,3% (8)
Síndrome febril	36,0% (22)	20% (2)	ns	33,8% (24)
Secuestro esplénico	4,9% (3)	10% (1)	ns	5,6% (4)
Otros	4,9% (3)	0% (0)	ns	4,2% (3)

ns: no significativo.

Tabla 3 Variables clínicas y analíticas por diagnósticos

	Total	CVO	STA	STA + CVO	SF	SE	Otros	p
% (n)	100% (71)	23,9% (17)	21,1% (15)	11,3% (8)	33,8% (24)	5,6% (4)	4,2% (3)	
Días de ingreso*	6,78 ± 5,53	7,38 ± 7,58	5,33 ± 2,35	11,88 ± 6,42	5,61 ± 3,56	6,00 ± 2,45	1,67 ± 0,58	0,014
Edad al ingreso (años)*	5,55 ± 4,28	8,13 ± 3,98	4,45 ± 4,00	9,4 ± 1,6	3,77 ± 3,93	1,67 ± 2,27	5,97 ± 3,82	0,014
Hb mínima (g/dl)*	7,11 ± 1,82	7,49 ± 1,54	7,80 ± 0,87	6,76 ± 1,42	7,22 ± 1,65	2,68 ± 1,93	6,43 ± 0,85	< 0,001
PCR máxima (mg/l)*	78,74 ± 76,51	60,90 ± 69,34	128,89 ± 86,00	126,08 ± 76,62	56,70 ± 59,51	15,44 ± 16,15	11,89 ± 14,11	0,004
Fiebre	73,2% (52)	35,3% (6)	80% (12)	87,5% (7)	100% (24)	50% (2)	33,3% (1)	< 0,001
Aislamiento de germen	28,2% (20)	11,8% (2)	40% (6)	25% (2)	29,2% (7)	50% (2)	33,3% (1)	ns
Radiografía de tórax realizada	66,2% (47)	17,6% (3)	100% (15)	100% (8)	62,5% (15)	75% (3)	100% (3)	< 0,001
Radiografía de tórax patológica	35,2% (25)	0% (0)	100% (15)	100% (8)	6,7% (1)	25% (1)	0% (0)	< 0,001
Antibióterapia	85,9% (61)	64,7% (11)	100% (15)	100% (8)	95,8% (23)	75% (3)	33,3% (1)	0,001
Transfusión	25,4% (18)	5,9% (1)	13,3% (2)	37,5% (3)	29,2% (7)	100% (4)	33,3% (1)	0,004
Oxigenoterapia	28,2% (20)	11,8% (2)	40% (6)	100% (8)	8,3% (2)	50% (2)	0% (0)	< 0,001
Opioides	28,2% (20)	58,8% (10)	0% (0)	87,5% (7)	12,5% (3)	0% (0)	0% (0)	< 0,001
Hiperhidratación	25,4% (18)	58,8% (10)	26,7% (4)	12,5% (1)	1,52% (3)	0% (0)	0% (0)	0,008
Ingreso en UCIP	12,7% (9)	11,8% (2)	6,7% (1)	25% (2)	8,3% (2)	50% (2)	0% (0)	ns

CVO: crisis vasooclusiva; Hb: hemoglobina; ns: no significativo; SE: secuestro esplénico; SF: síndrome febril; STA: síndrome torácico agudo; UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

* Las variables cuantitativas de expresan con la media ± desviación estándar. Las variables cualitativas se expresan en % y número de casos.

Tabla 4 Resultados microbiológicos

Aislamiento microbiológico (n = 20)	n	Germen	N
<i>Bacterias (n = 11)</i>			
Cocos grampositivos	6	ECN <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus viridans</i>	3 1 1 1
Bacilos gramnegativos	5	<i>Salmonella</i> spp. <i>Acinetobacter</i>	4 1
<i>Virus (n = 7)</i>			
Virus respiratorios	5	VRS + <i>Rhinovirus</i> <i>Adenoviridae</i> <i>Influenzavirus A</i> Parainfluenza + <i>Enterovirus</i> SARS COV-2	2 1 1 1 1
Otros virus	2	<i>Parvoviridae B19</i>	2
Otros	1	<i>Plasmodium falciparum</i>	1

ECN: estafilococos coagulasa negativos; VRS: virus respiratorio sincitial.

el resto de los pacientes (123,1 mg/L, IC95% [87,9-158,3] vs. 53,3 mg/L, IC95% [36,6-73,5]; $p < 0,001$).

La media de hemoglobina mínima durante el ingreso fue 7,1 g/dl (IC95% [6,6-7,5]), siendo significativamente menor en pacientes con secuestro esplénico frente al resto (2,7 g/dl; IC95% [0-5,7] vs. 7,3 g/dl; IC95% [6,9-7,7]; $p < 0,001$). Se realizó radiografía de tórax en 47 episodios, siendo más frecuentes las consolidaciones unilaterales (15 casos) frente a la afectación bilateral (10 casos). Se aislaron patógenos en 20 ingresos (28,2%), cuyos detalles se muestran en la [tabla 4](#). En el 33% de los ingresos por STA y síndrome febril se documentaron aislamientos microbiológicos, con una diferencia no significativa respecto al resto de diagnósticos (17,2%). Los STA fueron en su mayoría desencadenados por virus respiratorios confirmados microbiológicamente. El parvovirus B19 provocó crisis aplásica en 2 pacientes. Un lactante presentó sepsis tardía por *Streptococcus agalactiae*.

Tratamientos durante el ingreso ([tabla 3](#))

En el 85,9% (n = 61) de los episodios se administró antibioterapia, en la mayoría (42; 68,9%) con más de un fármaco. Los antibióticos empleados con mayor frecuencia fueron las cefalosporinas de tercera generación (59; 96,2%), seguida por los macrólidos (24; 39,3%) y otros betalactámicos (20; 32,8%). Los macrólidos se utilizaron generalmente en combinación con una cefalosporina u otros betalactámicos. Dos pacientes recibieron oseltamivir, en un caso por infección confirmada por *Influenza* y en otro caso de forma empírica en época epidémica.

Se utilizó oxigenoterapia en 20 episodios (28,2%), siendo más frecuente en los ingresos por STA en comparación al resto de los diagnósticos (62,5 vs. 10,6%; OR: 14,0 [4,0-48,5]; $p < 0,001$). En un caso fue necesaria la ventilación no invasiva y en otro la oxigenoterapia de alto flujo. Tres pacientes con STA precisaron broncodilatadores.

La analgesia con opioides se empleó en 20 ingresos (28,2%); con mayor frecuencia en pacientes con CVO frente al resto de la muestra (68 vs. 6,5%; OR: 30,5 [7,2-128,7];

$p < 0,001$). Dos pacientes con síndrome febril precisaron una dosis puntual de opioides por dolor abdominal, sin llegar a considerarse una CVO. Diez pacientes con CVO recibieron perfusión continua de opioide.

En 18 ingresos (25,4%) se realizó al menos una transfusión de hematíes; presentando en 2 casos reacción postransfusional. Los 4 ingresos por secuestro esplénico precisaron soporte de hemoderivados.

Desde el inicio de la pandemia COVID-19, un paciente ingresó por infección por SARS-CoV2 con neumonía bilateral. Recibió tratamiento según los protocolos vigentes en abril de 2020 con lopinavir-ritonavir, heparina, corticoides y oxigenoterapia de bajo flujo con buena evolución.

No se registró ningún ictus ni fallecimiento en los ingresos estudiados. Asimismo, ningún paciente falleció durante su atención en el servicio de Urgencias.

Discusión

Los pacientes diagnosticados de ACF presentan un riesgo elevado de complicaciones agudas graves que precisan ingreso hospitalario, en ocasiones en unidades de críticos. El diagnóstico diferencial y el manejo de estos pacientes son complejos y requiere una atención interdisciplinaria¹⁴.

El principal motivo de ingreso fue la CVO, similar a lo descrito en otras publicaciones¹⁵. Se correspondieron a CVO moderadas y graves que no respondieron a la analgesia habitual en domicilio y, por tanto, precisaron opioides en un elevado porcentaje de casos. Cabe destacar que un tercio de los pacientes que ingresaron por CVO desarrollaron STA como complicación secundaria, siendo la necesidad de opioides mayor en estos pacientes. Esta asociación está ampliamente documentada y podría deberse a la presencia de mecanismos patogénicos interrelacionados (liberación de embolismos grasos debido a necrosis de médula ósea al torrente circulatorio, oclusión de microvasculatura pulmonar y necrosis y la hipoventilación/atelectasias secundarias al dolor y/o tratamiento con opioides)¹⁶⁻¹⁸. La concurrencia de ambas complicaciones se asocia a un incremento de la morbili-

dad y de la duración del ingreso¹⁶⁻¹⁸. Sin embargo, no se conocen con exactitud las características clínico-analíticas que conllevan mayor riesgo de desarrollar esta complicación secundaria¹⁶. Entre las estrategias de prevención del STA propuestas por la SEHOP¹⁹ están el tratamiento óptimo del dolor provocado por la CVO, la monitorización cardiorrespiratoria, la fisioterapia respiratoria mediante inspirometría incentivada y la movilización precoz.

Otra complicación frecuente fue el síndrome febril que precisa antibioterapia intravenosa de amplio espectro. Teniendo en cuenta la asplenia funcional e inmunosupresión que padecen estos pacientes, se deben establecer pautas específicas de vacunación y considerar el mayor riesgo de sufrir infecciones bacterianas graves. En esta serie destaca la utilización de cefalosporinas de tercera generación como principal antibiótico. Las condensaciones pulmonares se observaron en casi la mitad de las radiografías de tórax realizadas, siendo difícil el diagnóstico diferencial entre neumonía y STA.

Un elevado porcentaje de pacientes recibió antibioterapia durante el ingreso, en más de 2 tercios combinando diferentes grupos terapéuticos. Este manejo es congruente con las guías terapéuticas actuales, debido al mayor riesgo de infecciones por bacterias encapsuladas. Sin embargo, el empleo tan frecuente de antibioterapia contrasta con el número de aislamientos bacterianos en nuestra muestra (tabla 4). No se aisló en ninguno de los ingresos *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* b ni *Neisseria meningitidis*, probablemente debido a la pauta vacunal y profilaxis antibiótica. Destaca el aislamiento de *Salmonella* spp. en un tercio de las infecciones bacterianas. Los factores que incrementan la susceptibilidad a estos patógenos son el estado de asplenia funcional, los defectos de la opsonización y una alteración en la inmunidad humoral²⁰. Los segundos agentes microbiológicos más frecuentes fueron los virus respiratorios, la mayoría de ellos detectados en el contexto de STA.

En nuestro estudio, únicamente un paciente con drepanocitosis precisó ingreso por neumonía bilateral por SARS-CoV2 con buena evolución con los tratamientos implementados, como ha sido descrito en otras publicaciones²¹. Estudios recientes indican que la pandemia por COVID-19 ha repercutido en el seguimiento de los pacientes con drepanocitosis, con una disminución de la adherencia a las guías de screening y la implementación rutinaria de la telemedicina²².

Un amplio porcentaje de los pacientes cumplía con la cobertura vacunal adecuada y la profilaxis antibiótica indicada. Entre las causas de cobertura incompleta se encuentra el difícil cumplimiento de medidas preventivas en este grupo poblacional, la barrera idiomática, la no conciencia de enfermedad y los cambios frecuentes de domicilio y viajes a los países de origen²³.

Como complicaciones graves de riesgo vital destacan los secuestros esplénicos. Aunque son infrecuentes, su reconocimiento precoz es crucial, ya que se trata de una urgencia médica con alto riesgo de shock hipovolémico por atrapamiento de sangre en el bazo. Ocurre típicamente en individuos entre los 3 meses y 2 años, cuyos bazos aún no se han fibrosado por infartos esplénicos de repetición y presenta una alta tasa de recurrencia¹⁹. En nuestra muestra, 3 de los 4 episodios de secuestro esplénico se dieron

en la misma paciente que comenzó con 2,5 meses de vida con shock hipovolémico (hemoglobina mínima de 1,3 g/dl) y esplenomegalia. Gracias al diagnóstico previo de drepanocitosis en el cribado neonatal, se estableció rápidamente la sospecha diagnóstica y su tratamiento inmediato. Posteriormente, presentó recurrencia a los 5 y a los 11 meses de vida. Tras ello, precisó iniciar un régimen hipertransfusional como prevención de nuevos episodios con tratamiento quelante con deferasirox a partir de los 19 meses. La mitad de los secuestros esplénicos ingresaron en UCIP y no se registraron fallecimientos. La casuística registrada es similar a la publicada en otras series²⁴.

La mayor parte de los pacientes incluidos en el estudio constituyen la primera generación nacida en España, con más del 90% de los progenitores originarios del continente africano. Este hecho concuerda con lo descrito en estudios previos en nuestro país⁶, destino actual de la inmigración desde regiones donde la drepanocitosis es endémica²⁵. Estos flujos migratorios han condicionado un aumento de los diagnósticos de drepanocitosis en la infancia y del número de hospitalizaciones anuales secundarias a complicaciones agudas (fig. 1). El incremento de los casos diagnosticados en España los últimos años^{5,6} ha contribuido a aumentar la preocupación por mejorar su manejo y a la elaboración de protocolos de actuación basados en la evidencia y recomendación de expertos¹⁹.

A pesar de que la mayoría de los pacientes nacieron en territorio nacional, poco más de un tercio se diagnosticaron por cribado neonatal, datos similares a los publicados en la última actualización del registro español de hemoglobinopatías²⁶. Esto se debe a que parte de estos pacientes nacieron en lugares donde todavía no se habían implantado estos programas de salud pública. Aunque en el momento actual se realiza en todas las comunidades autónomas de España, es importante mantener un alto nivel de sospecha en pacientes inmigrantes de zonas endémicas carentes de cribado. El diagnóstico precoz facilita el reconocimiento de complicaciones de riesgo vital, como el STA y el secuestro esplénico, como se ha demostrado en esta serie. Además, la implantación temprana de medidas preventivas contribuye a reducir las complicaciones graves y mejora de la supervivencia a largo plazo¹⁴.

Durante el periodo de estudio se han modificado las recomendaciones sobre el tratamiento con hidroxiurea en la edad pediátrica. Hasta el año 2011 esta terapia estaba limitada a pacientes con repetidas complicaciones y por ello el porcentaje de pacientes que recibían este fármaco es más bajo en los primeros años del estudio. Actualmente es recomendable su inicio en aquellos pacientes con ACF (HbSS o Sbeta talasemia) a partir de los 9 meses, incluso en asintomáticos¹¹⁻¹³. En esta serie se han revisado los últimos 11 años y se han incluido pacientes heterocigotos SC y menores de 9 meses, por lo que solo un 40% recibían este tratamiento en el momento del ingreso. En los últimos años la terapia con hidroxiurea se ha generalizado en todos los HbSS y Sbeta, aunque se han observado problemas de adherencia al tratamiento en algunos pacientes.

Las principales limitaciones de nuestro estudio derivan de su carácter retrospectivo y la influencia de las modificaciones recientes de las guías de actuación terapéutica¹⁹. Además, las características de esta población (frecuentes

cambios de domicilio, baja conciencia de enfermedad...) pueden generar una infraestimación de las complicaciones reales con consultas e ingresos en otros centros y pérdidas de seguimiento.

En conclusión, la drepanocitosis es una enfermedad emergente en nuestro entorno, con complicaciones agudas que frecuentemente precisan ingreso y múltiples tratamientos. El diagnóstico precoz por cribado neonatal, las medidas preventivas y los tratamientos indicados en la actualidad contribuyen a mejorar el pronóstico de la enfermedad, disminuyendo la comorbilidad a corto y largo plazo. Por lo tanto, es preciso integrar el seguimiento de estos pacientes en todos los niveles asistenciales del sistema sanitario (atención primaria y hospitalaria) con el fin de conseguir una mejor adhesión al tratamiento y a las medidas preventivas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos la colaboración a los pacientes y familiares y a todo el equipo de pediatras y enfermeras encargados de su atención, tanto en el hospital como en atención primaria.

Bibliografía

1. Mandal AK, Mitra A, Das R. Sick cell hemoglobin. *Subcell Biochem.* 2020;94:297–322.
2. Gómez-Chiari M, Tusell Puigbert J, Ortega Aramburu J. Drepanocitosis: experiencia de un centro. *An Pediatr (Barc).* 2003;58:95–9.
3. Mburu J, Odame I. Sick cell disease: Reducing the global disease burden. *Int J Lab Hematol.* 2019;41:82–8.
4. Ramakrishnan M, Moisi JC, Klugman KP, Feris Iglesias JM, Grant LR, Mpoudi-Etame M, et al. Increased risk of invasive bacterial infections in African people with sickle-cell disease: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:329–37.
5. García Arias MB, Cantalejo López MA, Cela de Julián ME, Bravo Clouzet R, Galarón García P, Beléndez Bieler C. Enfermedad de células falciformes: registro de la Sociedad Española de Hematología Pediátrica. *An Pediatr (Barc).* 2006;64:78–84.
6. Cela E, Bellón JM, de la Cruz M, Beléndez C, Berruero R, Ruiz A, et al. National registry of hemoglobinopathies in Spain (REP-Hem). *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64:e263222.
7. Memoria 2018 Programa de Cribado Neonatal de la CAPV. País Vasco; 2019. [Consultado 20 Nov 2020] Disponible en: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/salud_infancia_talon/es_def/adjuntos/Memoria-Programa-Metabolopatias-CAPV-2018.pdf.
8. Memoria 2012 Programa de Cribado Neonatal de la CAPV. País Vasco; 2013. [Consultado 10 May 2021]. Disponible en: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/salud_infancia_talon/es_def/adjuntos/Memoria%20%202012-castellano.pdf.
9. 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;314:1593–9.
10. 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;44:1428–33.
11. Thornburg CD, Files BA, Luo Z, Miller ST, Kalpatthi R, Iyer R, et al. Impact of hydroxyurea on clinical events in the BABY HUG trial. *Blood.* 2012;120:4304–10.
12. Lopes de Castro Lobo C, Pinto JFC, Nascimento EM, Moura PG, Cardoso GP, Hankins JS. The effect of hydroxycarbamide therapy on survival of children with sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2013;161:852–60.
13. Wang WC, Ware RE, Miller ST, Iyer RV, Casella JF, Minniti CP, et al. Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: A multicenter, randomized, controlled trial (BABY HUG). *Lancet.* 2011;377:1663–72.
14. Chatuverdi S, DeBaun MR. Evolution of sickle cell disease from a life-threatening disease of children to a chronic disease of adults. The last 40 years. *Am J Hematol.* 2016;91:5–14.
15. Jacob SA, Mueller EL, Cochrane AR, Carroll AE, Bennett JWE. Variation in hospital admission of sickle cell patients from the emergency department using the Pediatric Health Information System. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67:e28067.
16. Paul RN, Castro OL, Aggarwal A, Oneal PA. Acute chest syndrome: Sickle cell disease. *Eur J Haematol.* 2011;87:191–207.
17. Jain S, Bakshi N, Krishnamurti L. Acute chest syndrome in children with sickle cell disease. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2017;30:191–201.
18. Madhi F, Kamdem A, Jung C, Carlier-Gonod A, Biscardi S, Busca J, et al. Identification of clinical and laboratory parameters associated with the development of acute chest syndrome during vaso-occlusive episodes in children with sickle cell disease: A preliminary step before assessing specific and early treatment strategies. *J Clin Med.* 2019;8:1839.
19. Cela E, Ruiz A, Cervera A. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas. Enfermedad de células falciformes. Guía de práctica clínica. 2019. [Consultado 20 Nov 2020]. Disponible en: <http://www.sehop.org/wp-content/uploads/2019/03/Gu%C3%ADa-SEHOP-Falciforme-2019.pdf>.
20. Booth C, Inusa B, Obaro SK. Infection in sickle cell disease: A review. *Int J Infect Dis.* 2010;14:e2–12.
21. Heilbronner C, Berteloot L, Tremolieres P, Dupic L, de Saint Blanquat L, Lesage F, et al. Patients with sickle cell disease and suspected COVID-19 in a paediatric intensive care unit. *Br J Haematol (Lond).* 2020;190:e21–4.
22. Noisette ML, Phillips S, Schlenz AM, Mueller M, Kanter J. Changes in care delivery for children with Sickle Cell Anemia During the COVID-19 Pandemic. *J Pediatr Hematol Oncol (PA).* 2020;23.
23. Rodríguez-Moldes B, Carbajo AJ, Sánchez B, Fernández M, Gari M, Fernández MC, et al. Seguimiento en Atención Primaria de los recién nacidos con enfermedad falciforme detectados en el cribado neonatal de la Comunidad de Madrid. *An Pediatr (Barc).* 2015;82:222–7.
24. Driscoll MC. Sick cell disease. *Pediatr Rev.* 2007;28:259–68.
25. Inusa BPD, Colombatti R. European migration crises: The role of national hemoglobinopathy registries in improving patient access to care. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64:e26515.
26. Bardón Cancho EJ, García-Morín M, Beléndez C, Velasco P, Benítez D, Ruiz-Llobet A, et al. Actualización del registro español de hemoglobinopatías de niños y adultos. *Med Clin.* 2020;155:95–103.