

CARACTERIZACIÓN DEL PACIENTE CON ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES, HOSPITAL ESCUELA UNIVERSITARIO, 2016-2017

Characterization of the patient with Sickle Cell Anemia, University School Hospital, 2016–2017

Edgardo Santos Lozano¹, Fabio Fuentes Mendoza², Iván Espinoza Salvadó³, Cristian Alvarado⁴

RESUMEN

La anemia de células falciformes es un trastorno autosómico recesivo, causado por una mutación genética que codifica la cadena β de globina. **Objetivo:** caracterizar al paciente con diagnóstico de anemia de células falciformes atendidos en el Servicio de Hematología y salas de hospitalización del Hospital Escuela Universitario, período enero 2016 - junio 2017. **Material y métodos:** estudio retrospectivo, descriptivo transversal. Se incluyen 72 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de anemia de células falciformes. Se definieron las variables sobre el último episodio documentado, aspectos sociodemográficos, antecedentes, presentación clínica y valores de laboratorio. **Resultados:** la media para la edad fue 29.7 $\pm$ 13; hombres 42(58.3%) y mujeres 30(41.6%). De ellos 46 (63.9%) procedían de Francisco Morazán.; 38(52.8%) presentaron trombocitosis y 32(44.4%) tuvieron hiperbilirrubinemia al ingreso; 30(41.7%) presentaron complicación relacionada con crisis vaso-oclusiva sin fallecimientos, 23(31.9%) pacientes fueron atendidos en consulta externa y 49(68.1%) fueron hospitalizados. **Conclusión:** la mayoría de los pacientes con diagnóstico de anemia de células falciformes eran adultos jóvenes, de predominio masculino, manejados con hidroxiurea, opioides y antibioticoterapia, presentándose como crisis vaso-oclusiva y/o crisis dolorosa, sin casos de mortalidad.

Palabras clave: Anemia, anemia de células falciformes; bilirrubina, hemólisis.

¹Departamento de Medicina Interna, Instituto Hondureño de Seguridad Social, Tegucigalpa, Honduras.

²Departamento de Medicina Interna Hospital Escuela Universitario, Tegucigalpa, Honduras.

³Unidad de Investigación Científica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Honduras, Tegucigalpa, Honduras.

⁴Servicio de Hematología, Hospital Escuela Universitario, Tegucigalpa, Honduras.

Autor de correspondencia: Edgardo Santos Lozano, edgardosantos0028@gmail.com

Recibido:21/03/2019

Aceptado:20/09/2019

ABSTRACT

Sickle cell anemia is an autosomal recessive disease, caused by a genetic mutation that encodes the β chain of globin. **Objective:** To characterize patients diagnosed with sickle cell anemia at the Hospital Escuela Universitario's hematology and hospitalization services, between January 2016- June 2017. **Material and Methods:** Retrospective, descriptive cross-sectional study. 72 patients diagnosed with sickle cell anemia were included. Variables on the latest documented episode, sociodemographic aspects, background, clinical appearance and laboratory results were also included. **Results:** The mean age was 29.7 $\pm$ 13; 42(58.3%) men; 30(41.6%) women. Out of these, 46 (63.9%) were from the department of Francisco Morazán; 38 (52.8%) presented thrombocytosis, and 32 (44.4%) had hyperbilirubinemia upon admission; 30(41.7%) developed a complication related to vaso-occlusive crisis; no deaths were reported. 23(31.9%) patients were treated in outpatient clinic and 49(68.1%) were hospitalized. **Conclusion:** Most patients diagnosed with sickle cell anemia were male, young adults, treated with hydroxyurea, opioids and antibiotics, displayed vaso-occlusive crisis and/or painful crisis, with no cases of mortality.

Keywords: Anemia; anemia, sickle cell sickle; bilirubin; hemolysis.

INTRODUCCIÓN

La Anemia de Células Falciformes (ACF), es la enfermedad genética más prevalente, causada por una mutación de expresión variable en el gen que codifica la β -globina (HBB), relacionándose con anemias hemolíticas crónicas; todas caracterizadas por eventos vaso-oclusivos, hemólisis, vasculopatía, daño extenso agudo o crónico a órganos y mortalidad prematura⁽¹⁻³⁾. El rasgo de células falciformes induce 20-45% de HbS anómala; 1/13 nacimientos afroamericanos en Estados Unidos de América (~3.8 millones) expresará este rasgo, lo que se traduce en 43 millones de individuos y con 100 000 individuos con ACF⁽⁴⁻⁶⁾.

En América Latina la prevalencia es 6.1-27.7% ⁽⁷⁾. No se sabe con precisión cuáles son los desencadenantes de las crisis vaso-oclusivas, aunque se han identificado algunos, como hipoxia, deshidratación, hipotermia, estrés, infecciones como el caso de algunos virus, entre estos el parvovirus B19, que se relaciona con crisis aplásicas; la prevención se relaciona con inmunizaciones, profilaxis antibiótica y consejería genética en parejas seleccionada ⁽⁸⁾.

Las complicaciones clínicas agudas incluyen vaso-oclusión, infección, anemia e infarto; mientras que las crónicas pueden ser renales, cardiopulmonares y disfunción vascular; el Síndrome de Tórax Agudo (STA) y el Accidente Cerebrovascular (ACV) son potencialmente mortales, con esperanza de vida útil más allá de la quinta década. Se espera disminuir la mortalidad y calidad de vida del paciente, con la administración de hidroxycarbamida y nuevos enfoques terapéuticos ^(3, 8).

La patogenia se relaciona con la alta adherencia epitelial, secundaria a rigidez de la pared eritrocitaria, que induce vaso-oclusión de pequeños vasos por parte de agregados heterocelulares de eritrocitos deformados en media luna, que causan hipoxia local y a su vez inducen el cuadro clínico de palidez repentina y debilidad con reticulocitopenia, dolor moderado intenso en extremidades y tórax sin excluir otras partes del cuerpo, riesgo de secuestro/infarto esplénico con riesgo de choque hipovolémico y caída repentina de la Hb, la cual estimula la producción de HbS, prolongando el estado vaso-oclusivo. El estado proinflamatorio con liberación de citoquina plasmáticas, agrava la lesión por reperusión, en un círculo vicioso que incluye eventos como la vasodilatación secundaria a la unión de la Hb-óxido nítrico (NO), adhesividad neutrófila, activación plaquetaria e hipercoagulabilidad, factores que acentúan la micro-oclusividad ^(1, 6, 8).

Entre las complicaciones, el STA puede seguir a la crisis vaso-oclusiva, con fiebre, taquipnea, dolor torácico, hipoxia, sibilancias, dificultad respiratoria e infiltrado pulmonar e induce el 25% de la mortalidad; otras complicaciones son crisis hemolíticas por deficiencia de G6PD, osteonecrosis de cabeza femoral/humeral, aumento de presión médula-eritrocítica, priapismo, retinopatía proliferativa y complicaciones renales ^(1, 3, 8). Aunque el trasplante de médula ósea es curativo y hay algunos recursos experimentales, actualmente no hay cura para esta condición, el manejo es de soporte y consiste principalmente en administración de AINEs,

opioides, control de SaO₂, hidroxiurea, quelantes, eritropoyetina, antihistamínicos, ansiolíticos, antieméticos e hidratación; la crisis aplásica se maneja con transfusiones simples y medidas de soporte ^(1, 6, 9, 10).

En Honduras se ha determinado prevalencia del rasgo falciforme en 10% de la población afroamericana ⁽⁷⁾, Zavala et al, determinó la prevalencia en 10.4% en una pequeña población, con dos reportes clínico-hospitalarios en grupos pediátricos ^(11, 12) y un caso clínico ⁽¹³⁾. El objetivo es caracterizar al paciente con diagnóstico de ACF, atendidos en el Servicio de Hematología y salas de hospitalización del Hospital Escuela Universitario (HEU), período enero 2016 - junio 2017.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio fue retrospectivo y transversal, llevado a cabo en el Servicio de Hematología y salas de hospitalización del HEU en el período comprendido de enero 2016 a junio 2017. El universo fue 180 expedientes de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de ACF. Para la muestra fueron seleccionados 72 expedientes que tenían la información completa. En relación al procedimiento, se revisaron los expedientes y se utilizó un instrumento de recolección de datos diseñado como formulario para esta investigación, conformado por variables sociodemográficas (edad, sexo, departamento de procedencia, ambiente de residencia), antecedentes (patológicos, hábitos) y evolución clínica (diagnóstico, manejo, condición de egreso) de la última crisis o control en el servicio de consulta externa de Hematología. Criterios de inclusión: fueron incluidos expedientes completos. Criterios de exclusión: 108 expedientes incompletos o no localizables.

Una vez llenados los formularios, se procedió a generar una base de datos electrónica utilizando el programa estadístico Epi-Info 7.1 (CDC, Atlanta, Georgia, EUA, 2015) en la cual fue digitada la información recopilada, generándose reportes, cuadros de frecuencias, porcentajes y proporciones de variables.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Biomédica de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Honduras. La información personal de los pacientes se manejó confidencialmente. Los autores se capacitaron en ética de la investigación; completando los cursos en línea de Buenas prácticas clínicas y conducta responsable en investigación (Programa CITI, Universidad de Miami, EUA, www.citiprogram.org).

RESULTADOS

La distribución de la media para la edad fue 29.7 años; Desviación Estándar (DS): 12.4, rango 18-88 años; siendo el grupo etario más frecuente el de 18 a 27 años 41(56.9%). El sexo masculino fue el más frecuente

42(58.3%) y 30(41.7%) femenino ($p=0.045$). El área geográfica de mayor afluencia fue del departamento de Francisco Morazán 46(63.9%), el ambiente de residencia fue urbano 33(45.8%), seguido por rural 32(44.4%), (Cuadro 1).

Cuadro 1. Características sociodemográficas de los pacientes con anemia de células falciformes

Características	Frecuencia	Porcentaje
Edad		
18-27 años	41	56.9
28-37 años	17	23.6
38-47 años	6	8.3
48-57 años	6	8.3
≥ 58 años	2	2.8
Sexo		
Masculino	42	58.3
Femenino	30	41.7
Ambiente		
Urbano	33	45.8
Rural	32	44.4
Urbano marginal	7	9.7
Departamento		
Francisco Morazán	46	63.9
Olancho	9	12.5
Comayagua	5	6.9
Valle	5	6.9
El Paraíso	3	4.2
* Otros	4	5.6

*Otros: Atlántida, Cortés, Choluteca, Yoro con 1 caso respectivamente.

Se encontró antecedente familiar en primer grado de consanguinidad de ACF en 19(26.4%); infecciones frecuentes en 11(15.3%), enfermedad grave 10(13.9%).

Los hábitos tóxicos evidenciados fueron alcoholismo 4(5.6%) y tabaquismo 3(4.2%). En 16(22.2%) los antecedentes fueron negativos (Cuadro 2).

Cuadro 2. Antecedentes de pacientes con anemia de células falciformes

Antecedentes	Frecuencia	Porcentaje
Familiar 1º grado de consanguinidad	19	26.4
Infecciones frecuentes	11	15.3
Enfermedad grave	10	13.9
Alcoholismo	4	5.6
Tabaquismo	3	4.2
Hipertensión	3	4.2
Litiasis vesicular	3	4.2
Asplénico	2	2.8
Enfermedad cardiovascular	1	1.4
Negativos	16	22.2

Según el manejo de los pacientes, se encontró que el ácido fólico fue indicado en 58(80.5%), seguido por hidroxiurea en 56(77.8%); los opioides fueron indicados en 35(48.6%). En los casos en que se utilizó antibióticos

27(38%), por indicación profiláctica la mayor parte, excepto en seis casos (rinofaringitis, neumonía, gastroenteritis, osteomielitis y dos con úlcera infectada (Cuadro 3).

Cuadro 3. Manejo del paciente con diagnóstico de anemia de células falciformes

Manejo	Frecuencia	Porcentaje
Acido fólico	58	80.5
Hidroxiurea	56	77.8
Opioides	35	48.6
Antibióticos	27	38.0
Uso de oxígeno	25	34.7
Transfusión de glóbulos rojos empacados	24	33.3
Tratamiento quirúrgico	3	4.2
Uso de broncodilatadores	1	1.3
Tratado con IECA	2	2.7

Según los estudios de laboratorio realizados a los pacientes como parte del manejo (Cuadro 4), se encontró que se realizó hemograma a 72(100%), de estos solo 36(50%) tenían consignado el valor de bilirrubina sérica en el reporte de laboratorio, encontrándose algún grado

de hiperbilirrubinemia 32(44.4%). Se determinó trombocitosis en 38(52.8%). No se consignó tipo y Rh en 50 (69.4%). Se encontró positividad por VIH en 5(6.9%), hepatitis C en 4(5.6%) y hepatitis B en 4(5.6%).

Cuadro 4. Estudios de laboratorio en pacientes con diagnóstico de anemia de células falciformes.

Estudios	Media	Valores de Referencia
Hematocrito	25.83%	37-51%
Hemoglobina	8.574	12-18 g/dl
Neutrófilos	13,540	(5,000-10,000) K/uL
Plaquetas	447,401	150,000-400,000 K/uL
Bilirrubina	0.94	0.2-1.0 mg/dl
Creatinina	1.04	0.5-1.3 mg/dl

El momento en que se detectó la enfermedad por primera vez, el diagnóstico no fue consignado en 41(56.9%) de los pacientes, sin embargo, la edad promedio en que se les realizó el diagnóstico inicial fue 10.9 años, con rango de 2 meses - 45 años. En 49(68.0%) de los pacientes admitidos en salas de hospitalización, se realizaron

diagnósticos finales de crisis vaso-oclusiva 30(61.2%) y crisis dolorosa 6(12.2%) o hemolíticas 2(4.1%) resueltas (Cuadro 5). La media del número de días intrahospitalarios fue de 7.9 en los casos ingresados, 49 con rango 2-33 días. Fueron manejados en consulta externa para control médico 23(31.9%).

Cuadro 5. Diagnóstico final realizado al paciente admitido por evento de complicación aguda.

Diagnóstico final	Frecuencia	Porcentaje
Crisis vaso-oclusiva resuelta	30	61.2
Crisis dolorosa resuelta	6	12.2
Colecistitis crónica calculosa	4	8.2
Úlcera maleolar	3	6.1
Síndrome de hipertensión endocraneana	2	4.1
Cardiopatía dilatada en ICC	2	4.1
Crisis hemolítica resuelta	2	4.1
TOTAL	49	100

La media de hospitalizaciones previas fue 3.36 (DS: 4.2), con mediana de 1.0 y rango entre 0-10. Refieren infecciones previas 11(15.28%), crisis de dolor en el último año 17(23.61%) y dos crisis en un caso (1.4%) con media de 1.13 (DS: 0.342). En el grupo de casos estudiados, se encontró prevalencia de embarazo en 8(11.11%), primigestas 6(75%), una con dos embarazos previos y otra con tres; uno de los casos presentó Síndrome de hipertensión endocraneana y otra úlcera maleolar (Cuadro 5). La paciente con dos embarazos previos fue ingresada en el período de puerperio con crisis vaso-oclusiva, que se resuelve satisfactoriamente y antecedente de óbito fetal relacionado con preeclampsia severa, en todos los otros casos el resultado perinatal fue favorable. No se presentó ningún caso de mortalidad al egreso.

Respecto a las medidas de prevención de crisis, ninguno había recibido la vacuna neumocócica, ni profilaxis permanente con penicilina o análogo de esta, tampoco recibían calcio suplementario ni vitamina D, ni tratamiento con eritropoyetina o hierro y 58(80.6%) recibiendo dosis adecuada de ácido fólico.

DISCUSIÓN

El perfil demográfico del paciente con ACF ha sido descrito entre la 4-5 década de la vida, con mayoría en el sexo femenino, sin diferencias respecto a la evolución, excepto por aumento en el riesgo cardiovascular en hombres con ACF (HR: 2.13; IC95%: 1.17-3.86)⁽⁴⁾; en este estudio se encontró predominio del sexo masculino ($p=0.045$) tal como en otros estudios⁽¹⁴⁾, dos de estos pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (Cuadro 5) y tres casos con antecedentes de HTA (Cuadro 2), la media de la edad en el grupo estudiado fue 29.7 $\pm$ 12.4 años, que es igual o inferior a otros estudios^(2, 4, 5).

A pesar de recibir tratamiento óptimo, el paciente con ACF tiene baja calidad de vida, debido a las repetidas

consultas o admisiones hospitalarias para manejo de crisis o para la implementación de medidas preventivas, que van desde la identificación de desencadenantes, suplementos nutricionales hasta inmunizaciones y administración de hidroxiurea o hidroxycarbamida^(1, 15), único fármaco que ha mostrado prevenir complicaciones agudas y eventos neurológicos⁽¹⁶⁾, sus efectos a largo plazo aún deben ser comprobados. En el grupo de casos estudiados, poco más de tres cuartas partes reciben hidroxiurea (Cuadro 3), lo que podría contribuir a la nula tasa de mortalidad actual, así como a los relativamente buenos resultados. Entre las variables adversas más importantes están las infecciones, transfusiones, colecistectomía, accidente cerebrovascular, HTA y esplenectomía^(1, 15, 17).

La prevención de las crisis oclusivas es el objetivo ideal del manejo de estos pacientes, la media de crisis anuales es variable, Akinbami et al, reporta 1.6, DS:0.6(14); en este estudio se encontró media de crisis anuales de 1.13, DS: 0.342, que es ligeramente inferior a la reportada por Akinbami et al, aunque esto podría deberse a la diferencia de tamaños de muestra y aspectos demográficos, es posible que la administración de hidroxiurea tenga alguna influencia, así como medidas preventivas como la profilaxis antibiótica y otros (Cuadro 3). A pesar que el HEU no proporciona a sus pacientes recursos como la vacuna neumocócica, eritropoyetina ni otros recursos preventivos, aunque se realiza monitoreo laboratorio (química sanguínea, hemograma completo) y estudios de imagen, es posible que los resultados observados en estos casos se relacionen con la relativa juventud de la muestra estudiada (Cuadro 1); los resultados generales se acercan a lo referido en la literatura, además de esto, en este grupo se administraron antibióticos con indicación infecciosa en seis pacientes

(rinofaringitis, neumonía, gastroenteritis, osteomielitis y dos pacientes con úlcera infectada), en el resto la indicación fue profiláctica.

Debido a la variabilidad en la expresión del rasgo, el manejo de la ACF en la embarazada debe ser individualizado, reconociéndose riesgo cinco veces mayor de mortalidad materna comparado con mujeres saludables⁽¹⁸⁾, la hipoxia placentaria asociada a ACF induce también alto riesgo de aborto, parto prematuro, bajo peso, retardo del crecimiento, placenta previa, mortalidad perinatal y óbito fetal, esto último con prevalencia de 1.2-20%^(19,20); aunque no fue objetivo de la investigación determinar esto, en el presente estudio, la prevalencia de óbito fue 1/8 embarazos (12.5%), lo que está de acuerdo con los datos reportados.

Las fortalezas de este estudio incluyen: es el primero con una muestra representativa de la enfermedad, el primero que proporciona información a nivel nacional sobre la casuística del paciente con ACF atendido en el HEU y de reportar la evolución de la embarazada con ACF. Algunas de las limitantes se relacionaron con la dificultad para obtener expedientes del archivo del HEU, lográndose incluir dos quintas partes del total, lo que podría solucionarse con la implementación del registro electrónico o Historia Clínica Electrónica.

Conclusión: La mayoría de los pacientes con diagnóstico de anemia de células falciformes eran adultos jóvenes, de predominio masculino, manejados con hidroxiurea, opioides y antibioticoterapia, presentándose como crisis vaso-oclusiva y/o crisis dolorosa, sin casos de mortalidad. El envejecimiento de esta población requiere de una estrategia de prevención institucional de crisis en el paciente con diagnóstico de ACF.

Conflicto de interés: Ninguno declarado

BIBLIOGRAFÍA

1. Borhade MB, Kondamudi NP. Sick cell crisis. Rockville: StatPearls Publishing LLC; 2019.
2. Sant'Ana PG, Araujo AM, Pimenta CT, Bezerra ML, Junior SP, Neto VM, et al. Clinical and laboratory profile of patients with sickle cell anemia. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2017;39(1):40-5.
3. Khemani K, Katoch D, Krishnamurti L. Curative therapies for sickle cell disease. *Ochsner J*. 2019;19(2):131-7.
4. Olaniran KO, Eneanya ND, Allegretti AS, Zhao SH, Achebe MM, Thadhani RI. Cardiovascular outcomes in African Americans with sickle cell trait and chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2019;49(2):93-102.
5. Dueker ND, Della-Morte D, Rundek T, Sacco RL, Blanton SH. Sickle cell trait and renal function in hispanics in the United States: The Northern Manhattan Study. *Ethn Dis*. 2017;27(1):11-14. doi: 10.18865/ed.27.1.11
6. Kapoor S, Little JA, Pecker LH. Advances in the treatment of sickle cell disease. *Mayo Clin Proc*. 2018;93(12):1810-24. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.08.001
7. Rodríguez Romero WE, Sáenz Renauld GF, Chaves Villalobos MA. Haplotipos de la hemoglobina S: importancia epidemiológica, antropológica y clínica. *Rev Panam Salud Pública*. 1998;3(1):1-8.
8. Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. Sickle cell disease. *Lancet*. 2017;390(10091):311-23. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30193-9
9. Adewoyin AS. Management of sickle cell disease: a review for physician education in Nigeria (sub-saharan Africa). *Anemia*. 2015;2015:791498. doi: 10.1155/2015/791498
10. Gwam M, Nwosu C. Treating sickle cell anaemia: the TWITCH trial. *Lancet*. 2016;388(10048):960-1.
11. Medal MS. Anemia de celulas falciformes. *Hondur Pediatr*. 1965;2(1):7-29.
12. Rosales-Sánchez A, Fu-Carrasco L, López-Urquía R. Perfil clínico y epidemiológico de pacientes con enfermedad de células falciformes atendidos en el bloque Materno Infantil del Hospital Escuela. *Rev Med Post UNAH*. 2001;6(3):311-9.
13. Funes R, Berrios R, Zepeda JP. Colitis isquémica en paciente con drepanocitosis. *Rev Med Hondur*. 2005;73(3):127-30.
14. Akinbami AA, Uche EI, Suleiman AM, Ogbenna AA, Olowoselu FO, Augustine B, et al. On artherogenic index of plasma in sickle cell anaemia patients. *Pan Afr Med J*. 2019;32:141.

15. DeBaun MR, Kirkham FJ. New option for primary stroke prevention in sickle cell anaemia. *Lancet*. 2016;387(10019):626-7.

16. Nevitt SJ, Jones AP, Howard J. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4:CD002202. doi: 10.1002/14651858.CD002202.pub2

17. Epstein SS, Hadley TJ. Successful management of the potentially fatal hyperhaemolysis syndrome of sickle cell anaemia with a regimen including bortezomib and Hemopure. *J Clin Pharm Ther*. 2019 ;44(5):815-818. doi: 10.1111/jcpt.12998

18. Phillips C, Boyd MP. Perinatal and neonatal implications of sickle cell disease. *Nurs Womens Health*. 2017;21(6):474-487. doi: 10.1016/j.nwh.2017.10.007

19. Boga C, Ozdogu H. Pregnancy and sickle cell disease: a review of the current literature. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;98:364-74. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.11.018

20. Jain D, Atmapoojya P, Colah R, Lodha P. Sickle cell disease and pregnancy. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2019;11(1):e2019040. doi: 10.4084/MJHID.2019.040