



GOBIERNO DE LA
REPÚBLICA DOMINICANA

SALUD PÚBLICA

**PROTOCOLO PARA EL DIAGNÓSTICO
Y MANEJO DE LA ANEMIA
FALCIFORME EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS**

SANTO DOMINGO
REPÚBLICA DOMINICANA

**PROTOCOLO PARA EL DIAGNÓSTICO
Y MANEJO DE LA ANEMIA
FALCIFORME EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS**



® **Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social**

Título original

Protocolo para el Diagnóstico y Manejo de la Anemia Falciforme en Pacientes Pediátricos

Coordinación editorial

Viceministerio de Garantía de la Calidad de los Servicios de Salud

Formato gráfico y diagramación

Enmanuel Trinidad, Dirección de Normas, Guías y Protocolos, MISPAS

ISBN

978-9945-644-22-7

Primera Edición

Impreso en República Dominicana julio, 2020

Segunda Edición

Actualización julio, 2023

Copyright © Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. La mencionada institución autoriza la utilización y reproducción de este documento para actividades académicas y sin fines de lucro. Su contenido es el resultado de las consultas realizadas con los expertos de las áreas y las sociedades especializadas involucradas, tras el análisis de las necesidades existentes en torno al tema en el Sistema Nacional de Salud, a través de la coordinación técnica y metodológica de la Dirección de Normas, Guías y Protocolos del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.



AUTORIDADES

Dr. Daniel Enrique de Jesús Rivera Reyes
Ministro de Salud Pública y Asistencia Social

Dr. Eladio Radhamés Pérez Antonio
Viceministro de Salud Colectiva

Lic. Miguel Antonio Rodríguez Viñas
Viceministro de Fortalecimiento y Desarrollo del Sector Salud

Dr. José Antonio Matos Pérez
Viceministro de Garantía de la Calidad de los Servicios de Salud

Licda. Raysa Bello Arias de Peña
Viceministra de Asistencia Social

Dr. Fernando José Ureña González
Viceministro de Salud Pública y Asistencia Social

EQUIPO RESPONSABLE

Dra. Altagracia Milagros Peña González

Directora de Normas, Guías y Protocolos

Lic. Yessica Rondón Díaz

Encargada del Departamento de Documentos Técnicos Sanitarios

EQUIPO ELABORADOR

SOCIEDAD DOMINICANA DE HEMATOLOGÍA

Dra. Rosa María Nieves Paulino

Pediatra Hematóloga

Dra. María Alt. Perozo Bautista

Pediatra Hematóloga

Dr. Geurys rojas

Pediatra Hematólogo

Pediatra Hematóloga

Dra. Claritza E. Concepción García

Dra. Erika Yvelisse Paniagua

Pediatra Hematóloga

Dra. Jeyni Vega García

Pediatra Hematóloga

Dra. Krismely Moya

Pediatra Hematólogo

REVISORES EXTERNOS

Dr. José Vinicio Bonilla Reynoso

Hematólogo, Instituto de Especialidades Médicas del Nordeste (INEMED)

Dr. Tulio de Oleo

Hematólogo, Centro Médico Real

ASESORÍA METODOLÓGICA

Dirección de Normas, Guías y Protocolos

Lcda. Anel Payero González. Coordinadora legal

Dra. Ibsen Veloz Suarez. Encargada de Reglamentación Sanitaria

Dra. Madhelin Delgado Hobot. Analista de Documentación Sanitaria

Dra. Judhy Arlene Astacio. Analista de Documentación Sanitaria

Lcda. Dayanara Lara Vittini. Analista de Documentación Sanitaria

Resolución Núm.0013-2023

Que aprueba y pone en vigencia los documentos normativos y técnicos sanitarios para diversos eventos clínicos.

El **Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MISPAS)**, institución del Estado Dominicano, organizada de acuerdo con la Ley Orgánica de Administración Pública Núm. 247, de fecha catorce (14) del mes de agosto del año dos mil doce (2012), y la Ley General de Salud Núm. 42-01, de fecha ocho (8) del mes de marzo del año dos mil uno (2001), inscrita bajo el número de Registro Nacional del Contribuyente (RNC) 4-01-00733-9, con domicilio social y oficina principal situado en la Avenida Héctor Homero Hernández esquina Avenida Tiradentes, Ensanche la Fe de esta ciudad de Santo Domingo de Guzmán, Distrito Nacional, capital de la República Dominicana; debidamente representada por su señor Ministro, el **DR. Daniel Enrique De Jesús Rivera Reyes**, dominicano, mayor de edad, casado, titular de la Cédula de Identidad y Electoral Núm. 031-0096377-0, médico de profesión, con domicilio y residencia en la ciudad de Santiago de los Caballeros, ciudad de la República Dominicana.

Considerando (1): Que la Constitución de la República, dispone que: *“El Estado garantizará, mediante legislaciones y políticas públicas, el ejercicio de los derechos económicos y sociales de la población de menores ingresos y, en consecuencia, prestará su protección y asistencia a los grupos y sectores vulnerables; combatirá los vicios sociales con las medidas adecuadas y con el auxilio de las convenciones y las organizaciones internacionales”.*

Considerando (2): Que la salud es un bien de orden público y de interés social, un factor básico para el desarrollo de la persona, que constituye un derecho humano e inalienable que debe ser promovido y satisfecho por el Estado, en base a los principios y estrategias de universalidad, equidad, solidaridad, eficiencia y eficacia.

Considerando (3): Que el Estado debe garantizar el derecho a la salud integral de la persona, cuya protección será mediante la inclusión de medios para la prevención y tratamiento de todas las enfermedades.

Considerando (4): Que los ministros podrán dictar disposiciones y reglamentaciones de carácter interno sobre los servicios a su cargo, siempre que no colidan con la Constitución, las leyes, los reglamentos o las instrucciones del Poder Ejecutivo.

Considerando (5): Que la Ley General de Salud Núm. 42-01, así como la Ley del Sistema Dominicano de Seguridad Social Núm. 87-01 y sus reglamentos, establecen con claridad que la Garantía de la Calidad es un componente básico de la función de Rectoría del Sistema Nacional de Salud, atribución que queda a cargo de Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.

Considerando (6): Que, desde el ejercicio de la función rectora, el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, debe establecer las directrices que orienten el desarrollo de intervenciones que garanticen la calidad en salud en el Sistema Nacional de Salud de la República Dominicana, a través de la mejora continua y la satisfacción de las

necesidades y requerimientos de la población, impactando positivamente en el perfil salud-enfermedad.

Considerando (7): Que una de la función Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, como rector del Sistema Nacional de Salud, establecida por la Ley General de Salud Núm. 42-01, en la letra g del artículo 14, es la de *“formular todas las medidas, normas y procedimientos que, conforme a las leyes, reglamentos y demás disposiciones competen al ejercicio de sus funciones y tiendan a la protección de la salud de los habitantes”*.

Considerando (8): Que el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, como responsable de la conducción de las políticas públicas en materia de salud, ha contemplado desde hace varios años en su agenda de prioridades, la incorporación de toda una serie de disposiciones y lineamientos orientados a insertar el tema de la calidad en la atención como eje fundamental del quehacer diario de los servicios de salud, y que dichas políticas son parte de los instrumentos mediante los cuales el órgano rector promueve y garantiza la conducción estratégica del Sistema Nacional de Salud, asegurando los mejores resultados y el impacto adecuado en la salud de la población.

Considerando (9): Que, es imprescindible que las distintas iniciativas de calidad en salud, realizadas a nivel institucional y sectorial, promovidas por las instituciones públicas centrales y locales, desarrolladas con la participación y en consulta con la sociedad civil, guarden la necesaria coherencia con los instrumentos del Sistema Nacional de Salud, funcionando de manera articulada, con la finalidad de elevar la eficacia de las intervenciones colectivas e individuales.

Considerando (10): Que la regulación es un proceso permanente de formulación y actualización de normas, así como de su aplicación por la vía del control y la evaluación de la estructura, de los procesos y de los resultados, en áreas de importancia estratégica, como políticas, planes, programas, servicios, calidad de la atención, economía, financiamiento e inversiones en salud, así como desarrollo de la investigación científica y de los recursos humanos y tecnológicos.

Considerando (11): Que el Ministerio de Salud Pública ha establecido como una prioridad del Sistema Nacional de Salud fomentar la calidad en los productos y servicios que impactan en la salud de la población.

Considerando (12): Que la implantación y apego a reglamentos, guías y protocolos de atención influye de manera directa en la calidad de la atención de los servicios.

Vista: La Constitución de la República Dominicana, de fecha trece (13) del mes de junio del año dos mil quince (2015).

Vista: La Ley Orgánica de la Administración Pública, Núm. 247-1 2, de fecha catorce (14) del mes de agosto del año dos mil doce (2012).

Vista: La Ley General de Salud, Núm. 42-01, de fecha ocho (08) del mes de marzo del año dos mil uno (2001).

Vista: La Ley que crea el Sistema Dominicano de Seguridad Social, Núm. 87-01, de fecha ocho (8) del mes de mayo del año dos mil uno (2001) y sus reglamentos de aplicación.

Vista: La Ley de Estrategia Nacional de Desarrollo, Núm. 1 -1 2, de fecha veinticinco (25) del mes de enero del año dos mil doce (2012).

Vista: La Ley del Sistema Dominicano para la Calidad, Núm. 166-12, de fecha diecinueve (19) del mes de junio del año dos mil doce (2012).

Vista: La Ley que crea el Servicio Nacional de Salud, Núm. 123-15, de fecha dieciséis (16) del mes de julio del año dos mil quince (2015).

Visto: El Decreto que establece el Reglamento General de Centros Especializados de Atención en Salud de las Redes Públicas, Núm. 434-07, de fecha dieciocho (18) del mes de agosto del año dos mil siete (2007).

En el ejercicio de las atribuciones que me confiere la Ley Núm. 42-01, General de Salud dicto la siguiente:

Resolución:

Primero: Se instruye con carácter de obligatoriedad a todos los servicios y establecimientos de salud públicos, privados, patronatos y ONG a acatar el uso de Reglamentos, Guías de Práctica Clínica y Protocolos de Atención, para los principales eventos en el proceso asistencial, como herramientas operativas fundamentales para mejoría continua de la calidad de los servicios prestados.

Segundo: Se ordena la puesta en vigencia los siguientes documentos normativos y técnicos sanitarios:

1. Reglamento Técnico para la Gestión de Expediente Clínico.
2. Guía de Manejo de Enfermedad Renal Crónica Estadios 1 al 3A para la Atención de la Población Mayor de 18 Años en Establecimientos de Salud del Primer Nivel de Atención en la República Dominicana.
3. Guía de Atención a las Hepatitis Virales y sus Comorbilidades Asociadas al VIH.
4. Guía para el Diagnóstico, Manejo y Prevención de la Malaria en la República Dominicana.
5. Guía Práctica Clínica de las Enfermedades de Transmisión Sexual.
6. Guía de Diagnóstico y Tratamiento de Cólera.
7. Guía Uso de Fluoruros para Control y Prevención de Lesiones de Caries Dental.
8. Protocolo de Estudio y Seguimiento del Donante Vivo Renal.
9. Protocolo de Realización de Biopsia Renal del Receptor de Trasplante Renal y del Donante Renal Cadavérico.
10. Protocolo para el Diagnóstico y Tratamiento del Mieloma Múltiple
11. Protocolo Linfoma No Hodgkin de Estirpe B en Adultos.
12. Protocolo de Diagnóstico y Manejo de la Anemia Falciforme en Pacientes Pediátricos.
13. Protocolo de Diagnóstico y Manejo de la Anemia Falciforme en Pacientes Adultos.


GOBIERNO DE LA
REPÚBLICA DOMINICANA
SALUD PÚBLICA

14. Protocolo de Manejo de Anemia Aplásica.
15. Protocolo Manejo Nutricional e Integral del Adulto Mayor.
16. Directrices Operativas para la Prevención y Control de Cólera en la República Dominicana.
17. Resumen de Recomendaciones Guía de Manejo de Enfermedad Renal Crónica Estadios 1 al 3A para la Atención de la Población Mayor de 18 Años en Establecimientos de Salud del Primer Nivel de Atención en la República Dominicana.
18. Plan Estratégico Institucional 2021-2024.
19. Evaluación y Fortalecimiento de las Funciones Esenciales de Salud Pública en República Dominicana, Periodo 2021- 2023
20. Evaluación de la capacidad de tecnología de apoyo de la República Dominicana, 2020-2021

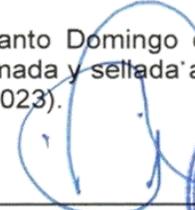
Tercero: El Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social promoverá el uso de los Reglamentos Técnicos, las Guías de Práctica Clínica y los Protocolos de Atención dentro del Sistema Nacional de Salud, correspondiendo a las Direcciones Regionales de Salud, la incorporación de los mismos a los sistemas de aseguramiento de la calidad de la atención de los centros de salud ubicados en sus respectivas jurisdicciones y a las Direcciones Provinciales y de Áreas de Salud, en tanto a los representantes locales de la rectoría, las funciones de supervisión y monitoreo del proceso de implementación y cumplimiento.

Cuarto: Se instruye al Viceministerio de Garantía de la Calidad de los Servicios de Salud, a crear los mecanismos para dar seguimiento a la aplicación y cumplimiento de la presente resolución.

Quinto: Se instruye remitir copia íntegra de la presente resolución, para fines de cumplimiento y ejecución, de los documentos puestos en vigencia en la presente a los siguientes: Superintendencia de Salud y Riesgos laborales (SISALRIL), Aseguradoras de Riesgo de Salud (ARS), Aseguradoras de Riesgos Laborales (ARL), Asociación Nacional de Clínicas y Hospitales Privados (ANDECLIP), Servicio Nacional de Salud (SNS) y demás prestadores privados y ONG.

Sexto: Se instruye a la Oficina de Acceso a la Información publicar en el portal web institucional el contenido de la presente disposición.

Dada, en la ciudad de Santo Domingo de Guzmán, Distrito Nacional, capital de la República Dominicana, firmada y sellada a los veintinueve (29) días del mes de agosto del año dos mil veintitrés 2023).



Dr. Daniel Enrique De Jesús Rivera Reyes
Ministro de Salud Pública y Asistencia Social (MISPAS)



CONTENIDO

GLOSARIO DE ABREVIATURAS Y TÉRMINOS	3
0. INTRODUCCIÓN	4
1. ACTUALIZACIÓN:	5
2. OBJETIVOS	6
2.1 Objetivo General	6
2.2 Objetivos específicos	6
3. EVIDENCIAS CIENTÍFICAS	7
4. POBLACIÓN DIANA	7
5. USUARIOS DE LA GUÍA	7
6. CIE-10	7
7. DEFINICIÓN	7
7.1 Epidemiología de la enfermedad.....	2
8. HISTORIA CLÍNICA	2
8.1 Manifestaciones clínicas	2
Tabla 1. Complicaciones comunes de la anemia de células falciformes.....	5
9. MEDIOS DE DIAGNÓSTICO	7
9.1 Tamiz neonatal	7
Tabla 2. Interpretación Prueba del talón	7
9.2 Confirmación diagnóstica	8
9.1.1 Pruebas diagnósticas	9
9.2.1.1 Diagnóstico molecular.....	9
Tabla 3. Técnicas de estudio de hemoglobinopatías. Métodos basados en fisicoquímica	9
Tabla 4. Diagnóstico diferencial para síndrome de células falciformes.....	10
10. TRATAMIENTO	10
10.1 Tratamiento habitual	10
10.1.1 Profilaxis	10
10.1.1.1 Esquema de inmunización.....	10
10.1.1.2 Antimicrobiana.....	10
10.1.1.3 Profilaxis de complicaciones trombóticas	11
10.1.1.3.1 Hidroxiurea.....	11
Tabla 5. Recomendaciones de prevención primaria de accidente cerebral vascular (ACV) para niños con Anemia de Células Falciformes	12
Dosificación y forma de administración	13
10.1.1.3.2 Polvo de L-glutamina por vía oral.....	14
10.1.1.3.3 Crizanlizumab (a disponibilidad) para mayores de 12 años.....	14
10.1.1.3.4 Voxelotor	14
10.1.1.4 Soporte vitamínico y nutricional	15
10.2 Manejo de crisis	16

10.2.1 Crisis oclusiva	16
10.2.1.1 Hidratación	16
10.2.1.2 Transfusiones	16
10.2.1.2.1 Transfusión simple	17
10.2.1.2.2 Exanguinotransfusión	17
Tabla 6. Indicaciones de transfusión simple o exanguinotransfusión.	18
10.2.2 Sobrecarga de hierro.....	19
10.2.2.1 Monitorización del tratamiento quelante.....	19
10.2.2.2 Elección del tratamiento quelante	19
10.2.3 Manejo de dolor	19
10.2.3.1 Tratamiento oral de crisis de dolor leve no complicado.....	20
Figura 1. Trayectoria de la experiencia del dolor para los individuos con ECF	21
Figura 2. Escala de caras de dolor Wong-Baker (3-7 años) / Escala numérica de valoración del dolor	21
10.2.3.2 Tratamiento de la crisis aguda de dolor vaso-oclusivo moderadas y graves.....	21
Vía administración intravenosa:	22
Tabla 7. Analgésicos en pediatría	23
10.2.4 Manejo de infecciones.....	24
10.3 Terapia de reemplazo	25
10.3.1 Trasplante de médula ósea (TMO).....	25
10.3.1.1 Indicaciones Relativas.....	26
10.3.2 Criterios de inclusión	26
11. CRITERIOS DE INGRESO.....	26
12. ORIENTACIÓN AL PACIENTE Y FAMILIA	27
12.1 Transición a hospitales de adultos.....	28
Tabla 8. Transición a hospitales de adultos.....	28
13. CRITERIOS DE EGRESO	29
14. CONTROLES PERIODICOS Y SEGUIMIENTO.....	30
Proceso De Transición:	31
15. MEDIDAS PROFILACTICAS.....	32
ALGORITMOS.....	33
15.1 Flujograma del manejo de la crisis falcémica	33
15.2 Algoritmo de dosificación y monitoreo de hidroxycarbamida.....	34
16. INDICADORES.....	35
17. BIBLIOGRAFÍA.....	36

GLOSARIO DE ABREVIATURAS Y TÉRMINOS

AA:	Sano para anemia falciforme
AD:	Anemia Drepanocítica
ACV:	Accidente Cerebro Vascular
AINES:	Antiinflamatorios No Esteroideos
CHC:	Contraceptivos Hormonales Combinados
CVO:	Crisis Vaso-oclusivas
DTC:	Doppler Transcraneal
ECA:	Enzima Convertidora de Angiotensina
ECF:	Enfermedad de Células Falciformes
EX:	Exanguinotransfusión
FDA:	Administración de Alimentos y Medicamentos (sus siglas en inglés)
GAG:	Guanina-Adenina-Guanina
GTG:	Guanina-Timina-Guanina
HbAS:	Anemia de células Falciformes heterocigota
HbSS:	Anemia de células Falciformes Homocigota
HbF:	Hemoglobina Fetal
HbSβ+:	Hemoglobina S beta + talasemia
HbC:	Hemoglobina C
HbSC:	Hemoglobinopatía SC
HbF (S-HPFH):	Entidad HbS-Persistencia hereditaria pancelular de hemoglobina Fetal
HPLC:	Cromatografía líquida de alta resolución
Hb:	Hemoglobina
HC:	Hidroxicarbamida
HU:	Hidroxiurea
IEF:	Isoelectroenfoque
IGG:	Inmunoglobulina G
IGM:	Inmunoglobulina M
LIV:	Líquidos Intravenosos
PAO:	Persona-Años de Observación
STA:	Síndrome Torácico Agudo
SODOHEM:	Sociedad Dominicana de Hematología
TCPH:	Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas
VTE:	Tromboembolismo Venoso
β0:	Indica mutación talasémica con ausencia de β globina
VCM:	Volumen Corpuscular Medio
Escala Child-Pugh:	Es una escala de estadificación usado para evaluar el pronóstico de una enfermedad hepática crónica.

0. INTRODUCCIÓN

La anemia de células falciformes representa la hemoglobinopatía estructural más frecuente, ⁽¹⁾ ya que se estima que un 5 por ciento de la población mundial presenta rasgos de la condición. ⁽²⁾

En la República Dominicana ésta es una de las enfermedades congénitas de mayor prevalencia y con repercusiones en todos los aspectos, no solo en el área de salud pública sino también psicosociales, económicas y culturales, constituyendo por igual unas de las principales causas de visita a emergencia y admisiones en los principales hospitales pediátricos de nuestro país.

Los efectos que tiene la anemia falciforme en la salud humana se pueden evaluar en función de la mortalidad infantil. La proporción de niños afectados que sobreviven más allá de los cinco años es cada vez mayor, pero esos niños corren el riesgo de muerte a temprana edad. ⁽²⁾

En los últimos 10 años se han realizado progresos a nivel mundial en cuanto a la reducción de la morbimortalidad y mejoría de la calidad de vida por esta condición, debido a la aprobación del uso profiláctico desde temprana edad de medicación específica como la hidroxiurea, con la consecuente reducción de los episodios de crisis vaso-oclusivas entre otras complicaciones, así como también el desarrollo de técnicas de imágenes que han permitido detectar el riesgo de presentar complicaciones potencialmente mortales como los eventos cerebros vasculares. ⁽¹⁾

Aun así, existe una brecha importante entre los países desarrollados y en vías de desarrollo, en cuanto al manejo terapéutico, preventivo y curativo de estos pacientes, evidenciándose mayores dificultades en países en vías de desarrollo como es República Dominicana.

En nuestro medio los principales factores de riesgo que aumenta la morbimortalidad de nuestros pacientes pediátricos son la falta de educación, la presencia de haplotipos agresivos, desconocimiento sobre las necesidades de vacunación para los gérmenes encapsulados, pero sobre todo la dificultad de acceso a seguimientos rutinarios con especialistas en hematología pediátrica a nivel nacional.

En la edad pediátrica, las crisis vaso-oclusivas junto con los múltiples procesos infecciosos son los detonantes de las principales complicaciones, razón por la cual es de suma importancia establecer estrategias enfocadas desde la profilaxis hasta el manejo oportuno para la enfermedad.

Por esta razón se elaboró este protocolo de recomendaciones de diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la Enfermedad de Células Falciformes (ECF), por un grupo de médicos hematólogos pediátricos junto al Ministerio de Salud Pública de República Dominicana, con el objetivo de orientar a los profesionales de la salud de todo los niveles de atención de nuestro país que siguen pacientes con falcemia, desde el nacimiento hasta la mayoría de edad, con el propósito de unificar criterios y poder reducir la brecha con los países desarrollados, a través de la disminución de la morbimortalidad de estos pacientes, mejoría de la esperanza de vida y reducción de las complicaciones a corto, mediano y largo plazo.

1. ACTUALIZACIÓN:

Dada la publicación de nuevas evidencias, el presente protocolo es una actualización del *Protocolo Diagnóstico y Manejo de la Anemia Falciforme en Paciente Pediátrico 2020*.

A continuación, puntualizamos un resumen de las actualizaciones realizadas en el documento:

- En los objetivos generales del protocolo fue incluido: *El Seguimiento* de los pacientes con esta condición como parte del presente protocolo.
- En esta actualización se han incluido los **objetivos específicos**:
 - ✓ Organizar métodos de detección temprana, idealmente tamiz neonatal
 - ✓ Normatizar en la población pediátrica el uso de terapias profilácticas de infecciones.
 - ✓ Promover la ejecución de medidas preventivas y manejo oportuno de las complicaciones agudas y crónicas para reducir la morbilidad y discapacidad de los pacientes falciformes.
- En la **población diana**, se excluyó “*tamiz neonatal*” por formar parte de los métodos de detección temprana en neonatos, por lo que fue actualizada con la finalidad de garantizar la integridad de la misma, se coloca:
 - ✓ Pacientes falcémicos pediátricos
- Los usuarios del protocolo han sido actualizados, con el objetivo de ampliar el equipo multidisciplinario especializado:
 - ✓ Hematólogos
 - ✓ Hematólogos pediatras
 - ✓ Pediatras y subespecialidades
 - ✓ Médicos familiares
 - ✓ Personal de enfermería
 - ✓ Personal de laboratorio clínico
 - ✓ Psicólogos
 - ✓ Personal de trabajo social
 - ✓ Nutricionistas
- En esta actualización se incluye por ser pertinente dentro de la definición una sección llamada “epidemiología de enfermedad”.
- Se han actualizado entre las recomendaciones, la inclusión de los medicamentos más recientes para el tratamiento de la anemia falciforme, que han sido aprobados por la FDA:
 - ✓ Polvo de L-glutamina
 - ✓ Crizanlizumab
 - ✓ Voxelotor

- En las recomendaciones, ha sido incluido, dentro del contenido manejo del dolor la **Escala de caras de dolor Wong-Baker (3-7 años)**, excluyéndose de los anexos a diferencia del documento anterior.
- Se han actualizado los indicadores para incluir *el seguimiento*: porcentaje de pacientes que reciben seguimiento periódico de acuerdo al cumplimiento de los lineamientos indicados en este protocolo.

1.1 Metodología de Actualización

El documento es una actualización del “*Protocolo Diagnóstico y Manejo de la Anemia Falciforme en Paciente Pediátrico*” del Ministerio de Salud de Pública de la República Dominicana del año 2020. Considera recomendaciones de Guías de Práctica Clínica Internacionales.

Para su identificación, se hizo una búsqueda en las siguientes bases de datos: Scielo.org, PubMed.gov, US Preventive Taskforce, Repositorio del Ministerio De Salud Publica de la Rep. Dom. entre otras. Además de los sitios web de sociedades médicas distinguidas tales como la Sociedad Americana de Hematología, Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica, Organización Mundial de la Salud (OMS) y Sociedad Española de Urgencias de Pediatría.

Tras esta búsqueda se seleccionaron y analizaron un total de dos (2) guías de práctica clínica, y dos (2) protocolos. El trabajo realizado fue asesorado por expertos temáticos y metodológicos, trabajo a distancia a través de comentarios y sugerencias a los bosquejos preliminares, llegando al consenso publicado.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo General

El objetivo del protocolo es estandarizar el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente pediátrico con enfermedad de células falciformes.

2.2 Objetivos específicos

- ✓ Organizar métodos de detección temprana, idealmente tamiz neonatal
- ✓ Estandarizar en la población pediátrica el uso de terapias profiláctica de infecciones.
- ✓ Promover la ejecución de medidas preventivas y manejo oportuno de las complicaciones agudas y crónicas para reducir la morbilidad y discapacidad de los pacientes falciformes.

3. EVIDENCIAS CIENTÍFICAS

- Cela E, Ruiz A, Cervera Á. Enfermedad de Células Falciformes. Guía de Práctica Clínica. SEHOP 2019. SEHOP [Internet] 2019 [Citado 18 may 2021]. Disponible en: <http://www.sehop.org/wp-content/uploads/2019/03/Gu%C3%ADa-SEHOP-Falciforme-2019.pdf2019>

4. POBLACIÓN DIANA

Pacientes falcémicos pediátricos

5. USUARIOS DE LA GUÍA

Este protocolo es de utilidad para todo el personal multidisciplinario involucrado en la atención de pacientes falcémicos:

- Hematólogos
- Médico internista
- Médico familiar
- Ginecobstetras
- Emergenciólogos
- Personal de enfermería
- Personal de laboratorio clínico
- Personal de trabajo social
- Nutricionistas
- Psicólogos

6. CIE-10

- D57.1 Enfermedad de células falciformes

7. DEFINICIÓN

La drepanocitosis o falcemia es la forma más frecuente de hemoglobinopatía estructural. Es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la presencia de hemoglobina S (Hb S) en el hematíe; la cual es una variante estructural de la hemoglobina adulta (Hb A) normal debida a una mutación puntual (GAG por GTG) en el exón 1 del gen de la β globina.⁽³⁾

Los heterocigotos, con rasgo drepanocítico (Hb AS), son portadores asintomáticos. Los individuos falcémicos pueden ser homocigotos (SS) o dobles heterocigotos, estos últimos se presentan cuando el gen anormal de la Hb S se une a otro gen anormal que afecta a la cadena de β -globina: Hb S- β -talasemia, bien S- β -talasemia+ o bien S- β -talasemia^o (presencia parcial o ausencia de Hb A, respectivamente), así como otras hemoglobinas anormales como la C, D, E.⁽⁴⁾

Los homocigóticos de anemia drepanocítica (AD) presentan manifestaciones clínicas tales como: anemia hemolítica, crisis vaso-oclusivas dolorosas que conllevan a numerosas complicaciones agudas y crónicas, crisis de secuestro visceral (hepático o esplénico) y crisis aplásica.⁽⁶⁾

La enfermedad drepanocítica provoca lesiones multiorgánicas cuyo contexto fisiopatogénico es consecuencia de esa mutación puntual del gen de la globina beta, la cual altera la solubilidad de la hemoglobina que, en condiciones de hipoxia, forma polímeros insolubles de hemoglobina que generan falciformación eritrocitaria mediante la deshidratación y pobre deformabilidad de los eritrocitos; haciéndoles adherentes al endotelio, incrementa la viscosidad sanguínea y vuelve a los eritrocitos falciformes inestables y propensos a la hemólisis, la cual induce a disfunción endotelial y genera un estado inflamatorio que favorece al daño de órganos. ⁽⁷⁾

7.1 Epidemiología de la enfermedad

Para el 2017 la estimación global de la prevalencia de la enfermedad de células falciformes homocigóticas al nacer fue de 112 por 100, 000 nacidos vivos (IC del 95 % = 101-123) con una prevalencia en África de 1125 por 100, 000 nacimientos (95% IC=680.43-1570.54) en comparación con 43,12 por 100000 (IC del 95% = 30,31-55,92) en Europa. ⁽⁵⁾

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), para el 2006, en el mundo, existen 250 millones de enfermos y nacen cada año alrededor de 300 000 niños con la enfermedad, se pronostica que esta cifra aumentará a 400 000 en el 2050. ⁽²⁾ La muerte infantil a temprana edad, las morbilidades agudas y crónicas, debido a la falta de acceso a un diagnóstico temprano y a un tratamiento adecuado, hace que la enfermedad sea un problema de salud pública. ⁽³⁾

En la República Dominicana estudios pilotos en maternidades, estiman una frecuencia entre 7 a 10% de incidencia de hemoglobina S en recién nacidos. Por todo esto es importante desarrollar estas recomendaciones diagnósticas y terapéuticas que están encomendadas a la valoración integral del paciente pediátrico y adulto que padece de enfermedad drepanocítica. ⁽¹¹⁾

8. HISTORIA CLÍNICA

La historia clínica debe incluir antecedentes familiares de hemoglobinopatías y estar orientada a poner en evidencia los hallazgos derivados de los eventos oclusivos vasculares, la implicancia de la hipoxia prolongada relacionada a la anemia y al estado inflamatorio e infeccioso persistente debido a la hemólisis crónica; estos eventos afectan diferentes órganos y sistemas: nervioso, pulmonar, cardíaco, gastrointestinal, esquelético, cutáneas, endócrino y genitourinario.

8.1 Manifestaciones clínicas

Como resultado del efecto de la hemoglobina fetal (HbF), las características clínicas no comienzan usualmente hasta la segunda parte del primer año de vida postnatal cuando ocurre el cambio predominantemente a hemoglobina adulta.

La enfermedad drepanocítica se caracteriza por manifestaciones clínicas que van desde dolor agudo generalizado (crisis oclusivas dolorosas), como accidente cerebrovascular (ACV), priapismo, y síndrome torácico agudo (STA).

Se describen a continuación las manifestaciones clínicas más frecuentes en la drepanocitosis y sus implicaciones clínicas: ⁽⁹⁾

- **Crisis de dolor (Vaso-oclusivas):** Este tipo de crisis se puede presentar desde la infancia temprana hasta a la adultez, es la causa más frecuente de hospitalizaciones. El dolor ocurre debido a la estimulación de las fibras nerviosas nociceptivas causadas por la oclusión microvascular. Los glóbulos rojos falcémicos obstruyen la microcirculación, restringiendo así el flujo de sangre al órgano y esto resulta en: isquemia, edema, dolor, necrosis y daño a órganos. ⁽¹¹⁾ En el primer año de vida una de las características cardinales vaso-oclusivas es la "dactilitis" o síndrome (mano-pie) caracterizado por edema tisular y dolor de en dorso de las extremidades. Los bebés muestran su dolor no verbalmente con irritabilidad y tendencias aparentes de "regresión", como incapacidad para soportar el peso, caminar o gatear. En niños mayores, el dolor vaso-oclusivo puede afectar cualquier parte del cuerpo: extremidades, tórax, abdomen, espalda. La aparición del dolor puede ser espontánea, y generalmente sin factores precipitantes. Los desencadenantes conocidos incluyen infecciones, fiebre, deshidratación, acidosis, cambio repentino en el clima: frío, lluvia y contaminación del aire. La resolución del dolor es impredecible. El dolor agudo puede provocar dolor crónico. ⁽¹¹⁾
- **Eventos cerebro vasculares:** son una complicación aguda grave secundaria a la vaso-oclusión de arterias cerebrales en su mayoría isquémicos, pero en ocasiones se han descrito también de tipo hemorrágicos, siendo una de las principales causas de discapacidad y mortalidad en estos pacientes. ⁽¹¹⁾
- **Anemia:** es el hallazgo más frecuente en la enfermedad drepanocítica y generalmente más común en las formas homocigotas, estos individuos tienen el nivel de hemoglobina más bajo respecto a algunas formas de pacientes heterocigóticos dobles. La hemoglobina basal varía según el fenotipo y sus rangos van desde niveles tan bajos como: 6-8 gr/dl para homocigótico SS y dobles heterocigotos S β^0 , hasta 10-11 gr /dl en formas dobles heterocigóticos SC y S β^+ . Sin embargo, en la anemia sintomática, la cual se define como una reducción \geq a 2 gr/dl del valor basal de hemoglobina se pueden desencadenar síntomas de hipoxia como en el caso de crisis aplásicas o un estado similar al choque hipovolémico como ocurre en la crisis de secuestro esplénico agudo. ⁽¹⁰⁾
- El **secuestro esplénico** se caracteriza por una instauración brusca de decaimiento, dolor y distensión abdominal, palidez y esplenomegalia. En los casos graves se asocian signos de compromiso hemodinámico: taquicardia, hipotensión y letargia, con rápida evolución a choque hipovolémico. Se presenta con descenso de la hemoglobina de al menos 2 gr/dl respecto a la basal del paciente y reticulocitos normales o aumentados; suele coexistir trombocitopenia. Puede ocurrir durante las primeras semanas de vida y ser el primer síntoma de la anemia falciforme, por lo que es muy importante enseñar a la familia a palpar el bazo desde el diagnóstico de la enfermedad, advirtiéndoles de la necesidad de acudir rápidamente a un centro hospitalario en caso de fiebre, decaimiento o

esplenomegalia. La mayoría de los episodios son antes de los 5 años, y el pico de incidencia es entre los 3 meses y 2 años. ⁽¹¹⁾

- Los pacientes con anemia falciforme se encuentran en un estado constante de **hemólisis crónica**, como lo reflejan los niveles elevados de lactato deshidrogenasa en plasma. La hemólisis implica tanto un componente intravascular como un componente extravascular, el elemento intravascular es el foco principal desde una perspectiva fisiológica, ya que tanto la hemoglobina libre y la arginasa son directamente responsables de los eventos que resulta en patología vascular. Estos eventos incluyen la depleción de óxido nítrico con el consecuente estrés oxidante e inflamación endotelial lo cual podría desempeñar un papel en la exacerbación del proceso vaso-oclusivo.⁽⁷⁾ La hemólisis extravascular promueve ictericia con hiperbilirrubinemia de tipo indirecto, siendo la marca del estado hemolítico crónico de los pacientes falcémicos. Esta hemólisis extravascular crónica resulta en hiperplasia eritropoyética y como consecuencia, en hiperplasia ósea del macizo fronto facial.
- **Infecciones:** la enfermedad falciforme aumenta la susceptibilidad a las infecciones, en particular la sepsis bacteriana en niños menores de cinco años. Las infecciones respiratorias pueden desencadenar el síndrome torácico agudo. Los factores de riesgo de infecciones incluyen: asplenia funcional/hiposplenia, con respuesta inmune esplénica reducida a una edad muy temprana, fijación deteriorada del complemento, reducción de la capacidad oxidativa de neutrófilos activados crónicamente, respuesta de anticuerpos disfuncional (IgM e IgG) y opsonización defectuosa. El principal patógeno de preocupación es el *Streptococo pneumoniae*, aunque infecciones graves y sistémicas surgen de *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* y Salmonella. La salmonelosis puede conducir a osteomielitis, debido a la isquemia intestinal y difusión hematógena de la flora intestinal.⁽⁹⁾
- **Complicaciones crónicas:** en niños mayores y adolescentes se pueden desarrollar disfunción cognitiva, priapismo, úlceras en las piernas, necrosis avascular (de la cabeza femoral o cabeza humeral), dolor crónico, retinopatía, hipertensión pulmonar, lesión renal aguda y crónica, eventos tromboembólicos y secuestro esplénico y hepático, colelitiasis y colecistitis como resultado de la producción excesiva y precipitación de bilirrubina debido a hemólisis.

Tabla 1. Complicaciones comunes de la anemia de células falciformes

Complicación Aguda	Definición	Edad	Etiología presunta	Incidencia/prevalencia
Síndrome mano-pie	Inflamación dolorosa de una o más extremidades	0-3 años	Infarto de médula ósea secundario a vaso-oclusión	31.3/100 PAO en niños de 6 a 12 meses
Crisis de dolor	Dolor agudo, con mayor frecuencia en las extremidades, el pecho, el abdomen o la espalda	>6 meses, pero ocurre durante toda la vida	Vaso-oclusión, hipoxia y lesión por isquemia-reperfusión	~40 episodios/100 PAO después del segundo año de vida
Infecciones agudas	Infecciones bacterianas graves, que incluyen septicemia, meningitis, osteomielitis y artritis séptica	Infancia	Inmunodeprimido, incluyendo asplenia funcional, vaso-oclusión en tejidos de barrera e infarto óseo	10/100 PAO durante la primera infancia (sin profilaxis)
Síndrome torácico agudo	Inicio agudo de síntomas respiratorios con características similares a la neumonía.	Aumento de la frecuencia desde la primera infancia; ocurre durante toda la vida	Vaso-oclusión, embolia grasa de la médula ósea y microembolia de células sanguíneas agregadas	24,5 / 100 PAO en niños pequeños; 8.8 / 100 PYO en adultos mayores
Anemia aguda	Disminución de la hemoglobina de 2 g / dL o más desde los valores de estado estacionario	Más común en la niñez	Secuestro (más comúnmente en el bazo o el hígado), aplasia transitoria de glóbulos rojos secundaria a infección por parvovirus B19 y hemólisis postransfusión	~10 / 100 PAO en niños
Priapismo	Erección no deseada, dolorosa y sostenida del pene durante más de 4 horas, a menudo recurrente o persistente	Aumento de la frecuencia desde la primera infancia	Secuestro	Prevalencia de 20-89% prevalencia de por vida en niños y hombres
ACV	Accidente cerebrovascular agudo	Aumento de la frecuencia con la edad	ACV secundario a vasculopatía de los vasos cerebrales (infancia) o ictus hemorrágico (más frecuente en la edad adulta)	0,61 / 100 PAO durante la infancia (sin intervención específica)
Lesión renal aguda	Deterioro agudo de la función renal.	Cualquier edad	Secuestro	Prevalencia de 8% en niños con síndrome torácico agudo

Complicación Crónica	Definición	Edad	Etiología presunta	Incidencia/prevalencia
Infarto cerebral silencioso	Lesiones clínicamente silenciosas de 3 mm o más en la exploración por resonancia magnética	Aumento de la frecuencia con la edad	Vaso-oclusión e infarto tisular	39% durante infancia
Hipertensión Pulmonar	Presión arterial pulmonar media de ≥ 25 mmHg en reposo, medida mediante cateterismo cardíaco derecho	Aumento de la frecuencia con la edad	50% precapilar (vasculopatía de las arterias pulmonares, secuestro, y microembolia), 50% poscapilar secundario a disfunción ventricular izquierda	Prevalencia del 6.0 al 10.4% durante la edad adulta
Necrosis avascular de huesos	Necrosis avascular de cualquier hueso, más comúnmente la cabeza femoral y la cintura escapular.	Aumento de la frecuencia con la edad	Vaso-oclusión	Prevalencia >20% de por vida
Insuficiencia cardíaca	Con mayor frecuencia insuficiencia ventricular izquierda	Aumento de la frecuencia con la edad	Hipertrofia ventricular e insuficiencia de gasto elevado secundaria a anemia	Universal hasta cierto punto en adultos mayores de 30 años
Insuficiencia renal	Deterioro de la función renal, capacidad de concentración reducida, proteinuria e insuficiencia renal progresiva	Aumento de la frecuencia con la edad	Vaso-oclusión	Enfermedad avanzada (estadio III-IV) en 4–18% de los adultos
Úlceras en las piernas	Úlceras cutáneas crónicas, más comúnmente alrededor de las regiones maleolares	Aumento de la frecuencia con la edad	Hemólisis con vasculopatía	Prevalencia >14% de por vida
Colelitiasis	Cálculos biliares y enfermedad de la vesícula biliar	Aumento de la frecuencia con la edad	Hemólisis crónica	Prevalencia >28% de por vida
Hiperesplenismo	Agrandamiento del bazo con reducción persistente de la hemoglobina en estado estacionario y múltiples tipos de células sanguíneas.	Más común en la infancia	Desconocida, pero comúnmente sigue a un episodio de secuestro esplénico.	Prevalencia acumulada 20%

Fuente: Williams TN, Thein SL. Sickle cell anemia and its phenotypes. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2018;19(March):113-147. doi:10.1146/annurev-genom-083117-021320 ⁽¹⁰⁾

9. MEDIOS DE DIAGNÓSTICO

El diagnóstico generalmente se realiza en etapas tempranas de la vida, casi nunca en edad adulta.

Lactantes, preescolares, niños, niñas y adolescentes en quienes el cuadro clínico sugiere hemoglobinopatía, entre ellos palidez, ictericia, crisis dolorosa, esplenomegalia; anemia normocítica-normocrómica, extendido sanguíneo con presencia de normoblastos y/o presencia de células falciformes, deben de seguir las siguientes pautas de diagnóstico.

9.1 Tamiz neonatal

Las pruebas de cribado no son pruebas diagnósticas, por lo que se recomienda informar como “compatible con” hasta que se realice otra prueba de confirmación. En general, las muestras son capilares del talón, analizadas como sangre seca en un papel de filtro. ⁽¹¹⁾

Para tamiz neonatal se realizará en muestra de sangre seca en papel de filtro tomada en condiciones adecuadas a las 48 horas de vida. De no ser posible podría ser tomada hasta los 28 días de vida. Sí es recogida antes de las 48 horas de vida o existen otras condiciones como prematuridad debe de ser repetida una vez transcurridos los 7 días de vida. Método utilizado: cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). ⁽⁸⁾

Se han descrito falsos positivos y negativos asociados en niños trasfundidos antes de la toma de muestra, aunque esta situación es de obligada comunicación al laboratorio y por tanto no es un verdadero error en la detección. Además, el laboratorio detectaría presencia de alto contenido de HbA no compatible con la condición de neonato y por tanto debe solicitar muestra posterior. El problema más importante para la confirmación del diagnóstico en una etapa tan temprana de la enfermedad es la presencia de HbF (Tabla 2) ⁽¹¹⁾

Tabla 2. Interpretación Prueba del talón

Fenotipo de Hb por HPLC en el neonato	Fenotipo en adulto	Compatible con
	SS	Anemia falciforme homocigota
FS	Sβ°	Anemia falciforme/β talasemia ⁰
	S/HPFH	Falciforme/Persistencia hereditaria HbF
	Falciforme/δβ talasemia	
FSC	SC	Anemia falciforme SC
FSA	Sβ ⁺	Anemia falciforme/ β talasemia ⁺
FSD	SD	Falciforme SD
FSO	SO ^{arab}	Falciforme SO
FSE	SE	Falciforme SE
	F	Talasemia mayor
F	AA	Gran prematuro
	A/HPFH	Persistencia hereditaria de la HbF
	ESβ°	Talasemia β/E
FE	EE	Homocigoto HbE
FA	AA	Normalidad
FC	CC	HbC homocigota
FD	DD	HbD homocigota
PO	OO	HbO homocigota
FX	XX	Variante de Hb no filiada en homocigosis
F y aumento de A ₂	FE FA ₂	
FSHb Lepore	FLepore	
Portadores sanos		
FAS	AS	Rasgo falciforme
FAC	AC	Portador de Hemoglobina C
FAD	AD	Portador de HbD
FAE	AE	Portador de HbE
FAO	AO	Portador de HbO
FAX	AX	Variante de Hb no filiada en heterocigosis

Fuente: Cela E, Ruiz A, Cervera Á. Enfermedad de Células Falciformes. Guía de Práctica Clínica SEHOP 2019. ⁽¹¹⁾

9.2 Confirmación diagnóstica

Habrá de realizarse ante sospecha de enfermedad drepanocítica:

- Antecedentes familiares.
- Cribado poblacional (premarital, preconcepcional, antenatal o neonatal). ⁽¹¹⁾
- Diagnóstico más tardío ante cuadro clínico sugestivo (eventos vaso-oclusivos, anemia hemolítica, células falciformes en la morfología de sangre periférica). ⁽¹¹⁾

Suele iniciarse a partir del 6º mes de vida, o antes si el paciente tiene síntomas sugestivos, particularmente en pacientes de áreas geográficas de alta prevalencia de HbS y/o HbC. Los métodos de análisis de HbS se dividen en aquellos basados en fisicoquímica de proteínas y en métodos de biología molecular. ⁽¹¹⁾

9.1.1 Pruebas diagnósticas

Las pruebas diagnósticas más accesibles en nuestro país son:

- **Electroforesis de hemoglobina** por focalización isoeléctrica en medios alcalino y ácido.
- Electroforesis hemoglobina capilar

9.2.1.1 Diagnóstico molecular

Detección de mutaciones patológicas correspondiente al gen de la cadena β -globina ubicado en el cromosoma 11.

Los diferentes síndromes drepanocíticos pueden ser diagnosticados e interpretados en base al resultado de la electroforesis de hemoglobina en las diferentes etapas de la vida del individuo.

Tabla 3. Técnicas de estudio de hemoglobinopatías. Métodos basados en fisicoquímica

Ventajas		Inconvenientes
Amplia experiencia clínica y difusión		
HPLC*	<ul style="list-style-type: none"> • Totalmente automatizada • Cuantificación precisa • Rapidez • Permite gran carga de trabajo • Volumen de muestra 50 μL • Identifica Hb normales y muchas variantes • Dirige ulterior estudio 	<ul style="list-style-type: none"> • Costo (equipo y reactivos) • Resultado interferido en neonatos y en transfundidos • Pierde resolución al envejecer la muestra (degradación Hb) • No distingue HbA₂ de ciertas variantes (HbE, Hb Lepore...)
Electroforesis capilar	<ul style="list-style-type: none"> • Totalmente automatizada • Permite gran carga de trabajo, pero es buena elección en caso de pocas muestras • Separa HbA₂ de HbE (no HPLC) • cuantificación precisa • Dirige ulterior estudio • Complementa a HPLC 	<ul style="list-style-type: none"> • Costo (equipo y reactivos) • Mala separación de HbS y HbD • Patrón desplazado en ausencia de HbA • Pierde resolución al envejecer la muestra (degradación Hb) • Muestra 1 mL
Electroforesis convencional	<ul style="list-style-type: none"> • Bajo costo • Separa las principales Hb (A, F, S/D, C/E/ O^{Arab}) y otros menos comunes • pH ácido resuelve HbS y HbC 	<ul style="list-style-type: none"> • Mala separación de otras Hb que no sean A, F, S y C • No distingue HbE de HbO • No distingue HbD de HbG • Laboriosa
IEF	<ul style="list-style-type: none"> • Excelente resolución de las principales Hb y de Hb Bart • Distingue HbE de HbO y HbS de HbD y HbG • Pequeña muestra • Permite gran carga de trabajo 	<ul style="list-style-type: none"> • No cuantificación precisa • Mayor costo que la electroforesis • Bandas menos nítidas en la IEF automatizada versus manual

Fuente: Cela E, Ruiz A, Cervera A. Enfermedad de Células Falciformes. Guía de Práctica Clínica SEHOP 2019. ⁽¹¹⁾

*Actualmente no disponible en República Dominicana

Tabla 4. Diagnóstico diferencial para síndrome de células falciformes

SÍNDROME	Genotipo	Neonato	HbA	HbS	HbF [@]	HbA ₂ ^{**}	HbC	Hb	VCM
Homocigoto	SS	FS	0	80-95	2-25	<3,5	0	6-9	80-100 [‡]
Falciforme-β ⁰ tal	Sβ ⁰	FS	0	80-92	2-15	3,5-7,0	0	6-10	60-75
Falciforme-HbC	SC	FSC	0	45-50	1-5	(**)	45-50	9-15	70-85
Falciforme-β ⁺ tal	Sβ ⁺	FSA o FS (*)	5-30	65-90	2-10	3,5-6,0	0	9-15	70-80
Rasgo falciforme	AS	FAS	50-60	35-45	<2	<3,5	0	12-15	80-94 [‡]
Normal	AA	FA	95-98	0	<2	<3,5	0	12-15	80-94

Fuente: Cela E, Ruiz A, Cervera Á. Enfermedad de Células Falciformes. Guía de Práctica Clínica SEHOP 2019. ⁽¹¹⁾

10. TRATAMIENTO

El tratamiento del paciente con anemia de células falciformes está orientado a reducir los eventos fisiopatogénicos que llevan al daño de órganos, estas estrategias terapéuticas se establecen tanto para la prevención de dichos eventos como para evitar su recurrencia, así mismo reducen la evolución de un daño ya establecido. De esta forma, la terapia del paciente falcémico, está encomendada en reducir la viscosidad sanguínea, disminuir la concentración de Hemoglobina S, reducir sobrecarga férrica relacionada a las transfusiones, modificar la expresión del contexto inflamatorio crónico, manejo del dolor agudo y crónico, prevenir los eventos infecciosos, y debe incluir todas aquellas estrategias que mejoren en general la calidad de vida del individuo.

10.1 Tratamiento habitual

10.1.1 Profilaxis

10.1.1.1 Esquema de inmunización

La población falcémica debe tener vigente su esquema de vacunación: ⁽¹¹⁾

- Neumococo 13 y 23 valencias. ⁽¹¹⁾
- Meningococo
- *H. Influenzae*
- Hepatitis B y A
- Varicela
- Influenza
- Coronavirus SARS CoV-2 para mayores de 12 años. ⁽¹¹⁾

10.1.1.2 Antimicrobiana

Se recomienda profilaxis antimicrobiana con penicilina V: ⁽¹¹⁾

- Iniciar a partir de los 2 meses de vida y mantener indefinidamente, o al menos hasta los 5 años inclusive. ⁽¹¹⁾
- No debe suspenderse si hay esplenectomía quirúrgica o antecedentes de enfermedad neumocócica invasiva o trasplante de progenitores hematopoyéticos. ⁽¹¹⁾
- En pacientes con HbSC valorar suspender a los 5 años. ⁽¹¹⁾
- Menores 3 años: 125 mg /12 horas. ⁽¹¹⁾
- Entre 3 y 5 años: 250 mg /12 horas. ⁽¹¹⁾
- Mayores de 6 años: 500 mg/12 horas. ⁽¹¹⁾

En caso de no disponibilidad de penicilina V se recomienda:

- Amoxicilina a dosis de 20mg/Kg VO 1 vez al día.

En caso de alergia a la penicilina V:

- Eritromicina (20mg/kg dividido en 2 dosis o 125 mg cada 12 horas en <5 años o 250mg cada 12 horas en >5 años). ⁽¹¹⁾

10.1.1.3 Profilaxis de complicaciones trombóticas

10.1.1.3.1 Hidroxiurea

La hidroxiurea (HU), conocida también como hidroxycarbamida, es un citostático inhibidor del ribonucleótido reductasa que ha demostrado beneficios importantes en pacientes con HbS y S β 0 -talasemia. También podría beneficiar a pacientes con S β + -talasemia y HbSC.

La Hidroxiurea incrementa la hemoglobina fetal (HbF), debido a que promueve una eritropoyesis más inmadura, el aumento de HbF disminuye la polimerización de la HbS. Adicionalmente aumenta el óxido nítrico (vasodilatador) el cual induce la expresión de hemoglobina fetal y modula la adhesión de plaquetas al endotelio. Respecto al estado proinflamatorio endotelial, actúa sobre la producción de plaquetas y neutrófilos; estos últimos implicados en la liberación de citocinas inflamatorias y generadores de daño endotelial. ⁽¹²⁾ La respuesta hematológica observada es aumento de Hb, HbF y VCM, con disminución de reticulocitos. ⁽¹¹⁾

Indicaciones para su uso: ⁽¹¹⁾

- Se recomienda en cualquier paciente con ECF SS o S β 0 -talasemia desde los 9 meses de edad. ⁽¹¹⁾
- Indicaciones con evidencia moderada o alta: 3 o más ingresos por dolor vaso-oclusivo / año. ⁽¹¹⁾
- 2 o más ingresos por síndrome torácico agudo en los 2 últimos años.
- Cualquier combinación de 3 o más episodios de crisis de dolor o síndrome torácico agudo (STA) / año. ⁽¹¹⁾
- 1 episodio de STA grave, priapismo, necrosis avascular de cabeza femoral o humeral, accidente cerebrovascular (en el caso de que no pueda realizarse transfusión crónica) o de otras complicaciones vaso-oclusivas graves. ⁽¹¹⁾

- Podría plantearse su uso en pacientes con datos clínicos de mal pronóstico como son: Hemoglobina basal <7g, leucocitos mayores de 20,000/ μ L o dactilitis en el primer año de vida. ⁽¹¹⁾
- Si la RM/Angio RM cerebral es normal y el valor de DTC es condicional alto (valores entre 150 y 180 cm/seg), se repetirá EcoDTC en 6 semanas, iniciando hidroxiurea si no lo estaba tomando. ⁽¹¹⁾
- Si la RM/Angio RM cerebral es normal y el valor del DTC es condicional bajo, se repetirá ecografía en 3 meses y se iniciará hidroxiurea si no lo tenía. ⁽¹¹⁾
- A continuación, se mencionan las recomendaciones específicas para prevención primaria de ACV. ⁽¹¹⁾

Tabla 5. Recomendaciones de prevención primaria de accidente cerebral vascular (ACV) para niños con Anemia de Células Falciformes

Niños de 2 a 16 años	Recomendación
HbSS o HbSB ^o Tal	Doppler transcraneal anual
Doble heterocigotos no HbSC, hemolisis del mismo tipo que aquellos con HbSS	Doppler transcraneal/ sugerencia, recomendación condicional
HbSS y HbSB ^o , Doppler transcraneal con velocidades anormales	Terapia transfusional cada 3 a 4 semanas, de forma regular, por al menos un año con el objetivo de mantener niveles de HS < 30% y nivel de Hb \geq 9g/dL, reduce riesgo de ACV
Doble heterocigotos no HbSC, con evidencia de hemolisis del mismo tipo que aquellos con HbSS, con velocidades de Doppler transcraneal (DTC) anormales. Valores entre 150 y 180 cm/seg) se repetirá Eco DTC en 6 semanas, iniciando hidroxiurea si no lo estaba tomando.	Transfusiones regulares al menos un año, con el objetivo de mantener niveles de HbS < 30% y nivel de Hb \geq 9g/dL / versus no transfusión.
Con HbSS y velocidad de Doppler anormal, en terapia transfusional por al menos 1 año, e interés en parar terapia transfusional	De acuerdo con riesgo de estratificación de imágenes de resonancia magnética y angiografía por resonancia magnética cerebral, tratamiento con hidroxiurea a dosis máximas tolerables como alternativa a la terapia transfusional regular.
Con HbSS, HbSB ^o Tal o doble heterocigotos con Doppler transcraneal anormal, quienes viven en lugares con poca disponibilidad de sangre y terapia de quelación no disponible	Terapia con hidroxiurea a 20mg/kg/día a dosis fija o a dosis máxima tolerable.
Otras situaciones	Recomendaciones
Niños con déficit neurológico agudo, incluyendo ataque isquémico transitorio (TIA)	Transfundir inmediatamente se reconozcan signos y síntomas, sin dilación y en menos de las 2 horas de presentación de estos. Dependiendo de los recursos locales se puede realizar transfusión simple, recambio transfusional modificado o por aféresis.
Niños con HbSS y déficit neurológico agudo, incluyendo TIA	Se recomienda exanguinotransfusión versus transfusión simple.

	Si no puede realizarse la exanguinotransfusión en dos horas de la presentación, y la hemoglobina >8.5g/dL, se puede realizar transfusión simple, mientras se planifica recambio transfusional o aféresis.
Niños HbSS o HbSB ⁰ con historia de evento isquémico previo	Transfusión sanguínea como prevención de ACV secundario mediante aumento de la hemoglobina sobre 9g/dL en todo momento y niveles de HbS <30% hasta próxima transfusión.

Fuente: Elaborada por SODOHEM con información obtenida de las recomendaciones de DeBaun MR, Jordan LC, King AA, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: Prevention, diagnosis, and treatment of cerebrovascular disease in children and adults. *Blood Adv.* 2020;4(8):1554-1588.⁽¹³⁾

Dosificación y forma de administración

Antes de iniciar tratamiento:

- Información al paciente y familia de indicación, riesgo y beneficios. ⁽¹¹⁾
- Debe realizar control analítico basal (hemograma, reticulocitos, creatinina, bilirrubina y transaminasas, %HbF, orina). ⁽¹¹⁾

Dosis:

- Iniciar a 20 mg/Kg/día oral. ^(11,12)
- En mayores de 3-5 años, incrementar la dosis en 5 mg/Kg/d cada 8 semanas hasta conseguir alcanzar la dosis máxima de 30-35 mg/Kg/día o hasta que haya evidencia de toxicidad. ^(11,12)

Se puede plantear dejar de hacer incrementos a dosis inferiores a la máxima tolerada, en aquella dosis en la que se haya alcanzado un beneficio clínico (difícil de evaluar) o tener una HbF >20%. Sin embargo, el incrementar a la dosis máxima tolerada podría aumentar su eficacia en la posible prevención de daño de órganos a largo plazo. ^(11,12)

Monitorización:

Mientras se escala la dosis, se deben realizar controles analíticos con hemograma cada 4 semanas y una vez se haya alcanzado la dosis objetivo y los recuentos estén estables se pueden espaciar los controles a cada 3 meses.

Criterios de toxicidad para interrumpir el tratamiento hasta su desaparición: Neutrófilos totales $1.500/mm^3$ y plaquetas $<80.000/mm^3$). Algunos efectos secundarios tolerables que no obligan a su suspensión, pero hacen recomendable una disminución de dosis son náuseas, vómitos, mucositis, diarrea, alopecia o erupción cutánea. ^(11,12)

La respuesta clínica puede tardar entre 3 y 6 meses desde el inicio de HU, y se debe mantener el tratamiento de forma indefinida. No debe interrumpirse cuando el paciente es hospitalizado por cualquier razón. ^(11,12)

Uno de los problemas frecuentes con el tratamiento con hidroxiurea por ser una medicación crónica y por la percepción de los pacientes o familiares de posibles riesgos asociados a su

uso es el abandono o mal cumplimiento. Se debe sospechar que no hay cumplimiento si el VCM no aumenta. Resulta importante dedicar tiempo a discutir con el paciente y/o la familia acerca de los beneficios del tratamiento y de los riesgos de un mal cumplimiento, en especial al iniciar el tratamiento y en la adolescencia o en la transición del paciente a una unidad de adultos, momentos en los que son frecuentes los abandonos y el aumento de complicaciones. (11,12)

Creatinina: aumento del 50% o más respecto al valor del inicio del tratamiento o aumento en 0,4 mg/dl. (11)

Transaminasas: incremento mayor o igual a 5 veces al valor basal. (11)

10.1.1.3.2 Polvo de L-glutamina por vía oral.

Es un aminoácido indicado para reducir las complicaciones agudas de la anemia de células falciformes en pacientes adultos y pediátricos de 5 años o más. (15)

La dosis recomendada para adultos y niños mayores de 5 años es: (16)

- < 30 kg (<66 libras): 5 g PO BID¹
- 30-65 kg (66-143 libras): 10 g PO BID
- ≥ 65 kg (≥143 libras): 15 g PO BID

10.1.1.3.3 Crizanlizumab (a disponibilidad) para mayores de 12 años

Crizanlizumab está indicado para la prevención de las crisis vaso-oclusivas (CVO) recurrentes en pacientes de 16 años o mayores con enfermedad de células falciformes. (15) Puede darse como tratamiento adicional al tratamiento de hidroxiurea/hidroxycarbamida (HU/HC) o en el caso de que la HU/HC no resultara aconsejable o adecuada, puede darse también en monoterapia. (18)

La dosis recomendada de crizanlizumab es de 5 mg/kg por perfusión intravenosa durante 30 minutos, administrada en la semana 0, semana 2, y después cada 4 semanas. (18)

Si se administra por vía intravenosa, ayuda a reducir la frecuencia de las crisis de dolor. Los efectos secundarios pueden incluir náuseas, dolor en las articulaciones, dolor de espalda y fiebre. (16)

10.1.1.3.4 Voxelotor ²

Es el primer medicamento oral de su tipo para el tratamiento de la anemia de células falciformes. Este fármaco actúa modificando la afinidad entre la Hb y el oxígeno. Actúa mediante la formación de un enlace covalente (de naturaleza reversible) con el aminoácido valina ubicado en el extremo N terminal de la cadena α de la HB. Da lugar a la modificación

¹ PO BID: significa posología 2 (dosis o veces) por día.

²**Nota:** este medicamento no cuenta en la actualidad con Registro Sanitario en República Dominicana, por no disponibilidad en el país. No obstante, al momento de la elaboración de este protocolo, estos medicamentos no cuentan con registro sanitario de la DIGEMAPS, por lo que no pueden ser prescritos ni comercializados en el país, hasta tanto se complete dicho trámite.

alostérica de la HB y aumenta la afinidad entre el oxígeno y la Hb, reduciendo la falciformación.⁽²⁰⁾

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó este medicamento para el tratamiento de la anemia de células falciformes para adultos y pacientes pediátricos mayores de 12 años para incrementar los niveles de Hb.⁽²⁰⁾

Los efectos secundarios pueden incluir dolor de cabeza, náuseas, diarrea, fatiga, sarpullido y fiebre.⁽¹⁷⁾ Puede ser usado en combinación con hidroxiurea o como monoterapia.

En pacientes pediátricos la dosis recomendada es:⁽²¹⁾

- <12 años: seguridad y eficacia no establecidas.⁽²¹⁾
- ≥12 años: 1500 mg VO cada día.⁽²¹⁾

Modificaciones de dosis

- Insuficiencia renal leve, moderada o grave: no se requiere ajuste de dosis.
- Enfermedad renal en etapa terminal: no estudiado.

Deterioro hepático

- Leve a moderada (Child-Pugh A o B): no se requiere ajuste de dosis.⁽²⁸⁾
- Grave (Child-Pugh C): Disminuya la dosis a 1000 mg VO cada día.⁽²⁸⁾

Interacciones farmacológicas que requieren modificación de la dosis

- Inhibidor potente de CYP3A4 o fluconazol: Disminuya la dosis a 1000 mg VO cada día.⁽²⁹⁾
- Inductores de CYP3A4 moderados o potentes: aumentar la dosis a 2500 mg VO cada día.⁽²⁹⁾

10.1.1.4 Soporte vitamínico y nutricional

Vitamina D: 800 UI al día. Aumentar o disminuir dosis según controles de niveles cada 6-12 meses de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) y valorarlos del siguiente modo:⁽¹¹⁾

- Deficiencia: 25(OH)D <12 ng/ml⁽¹¹⁾
- Insuficiencia: 25(OH)D entre 12 y 19 ng/ml⁽¹¹⁾
- Nivel óptimo: >20 ng/ml⁽¹¹⁾

Ácido fólico: no es necesaria su administración sistemática, pero se debe recomendar una dieta variada rica en verdura y fruta fresca. Si se comprueba en los controles analíticos deficiencia en niveles séricos de folato, puede pautarse suplemento de ácido fólico (comprimidos de 5 mg/diario, 1 mes cada 3 meses).⁽¹¹⁾

10.2 Manejo de crisis

10.2.1 Crisis oclusiva

10.2.1.1 Hidratación

Se sabe que los pacientes con anemia de células falciformes desarrollan crisis vaso-oclusivas durante períodos de estrés (que a menudo conducen a estados hiperglucémicos) como la ansiedad, estrés emocional, deshidratación, acidosis, hipoxia, estasis vascular, durante el período perioperatorio. Esto aumenta la viscosidad de la sangre, estas crisis a menudo conducen al dolor, síndrome torácico agudo, infecciones, insuficiencia orgánica y la muerte.⁽²²⁾

El uso de líquidos intravenoso (LIV) y la hidratación/nutrición oral son parte del estándar actual de terapia de atención durante los períodos en los cuales los pacientes experimentan crisis vaso-oclusivas. Sin embargo, el tipo específico de fluidos intravenosos/hidratación/dieta para administrar durante estos, requiere de una estandarización.

Con respecto a la administración del tipo de LIV, algunos médicos utilizan solución salina normal, LIV dextrosados isotónicos.

Se recomienda por tanto las siguientes pautas al escoger la hidratación IV:⁽¹¹⁾

- Hidratación IV con las necesidades basales de glucosalino ½ (salino 0,45%) o isotónico (fisiológico al 0,9% o glucosalino 5%).⁽¹¹⁾
- En el caso de síntomas respiratorios solo administrar líquidos a necesidades basales.
- Si no es posible canalizar vía intravenosa, asegurar la ingesta oral de líquidos adecuada.⁽¹¹⁾
- Evitar la colocación de vías en miembros inferiores por el riesgo de trombosis y úlceras.⁽¹¹⁾
- Evitar vías centrales salvo procedimientos de recambio sanguíneo.
- Monitorizar hemodinámico y SatO₂.⁽¹¹⁾

Las nuevas recomendaciones en el tratamiento de fluidos adicionalmente recomiendan tener en cuenta los siguientes parámetros de evaluación:⁽²²⁾

- Mantener la euvolemia.⁽²²⁾
- Monitoree el sodio (Na⁺), calcio (Ca⁺), potasio (K⁺) y magnesio (Mg⁺) de cerca.⁽²²⁾
- Evite la hipernatremia, la hipercalcemia, la hiperpotasemia y hipermagnesemia.⁽²²⁾
- Mantener un estricto control de la glucosa en sangre.⁽²²⁾

10.2.1.2 Transfusiones

Las indicaciones de transfusión no están ligadas sólo a corregir el grado de anemia, sino también a tratar o prevenir complicaciones agudas o crónicas de la enfermedad, disminuyendo el porcentaje de hematíes con HbS. Las transfusiones aumentan de forma

exponencial la viscosidad sanguínea acentuando el riesgo de vaso-oclusión. Por tanto, no se debe sobrepasar el límite de 10-11 gr/dl de Hb (Ht 30-33%).⁽¹¹⁾

Los concentrados de hematíes deben de cumplir con ciertos estándares de calidad para ser transfundidos:

- Realizar fenotipo eritrocitario amplio antes de la primera transfusión junto con la determinación del grupo sanguíneo.
- Seleccionar unidades que sean al menos compatibles para los grupos ABO, Rh (D, C, c, E, e) y Kell. La selección de estas unidades disminuye el riesgo de aloinmunización.
- La sangre administrada debe ser negativa para HbS y preferiblemente leucorreducida.⁽³⁰⁾
- Realizar serologías al inicio y de forma seriada en casos de transfusión crónica.⁽³⁰⁾

Existen 2 formas de administrar una transfusión de eritrocitos: transfusión simple (aguda o régimen de hipertransfusión) y exanguinotransfusión (manual o automatizada), también puede ser aguda o en régimen de hipertransfusión.⁽³⁰⁾

10.2.1.2.1 Transfusión simple

El objetivo es la reducción modesta de HbS o el tratamiento de anemia sintomática. Los inconvenientes son la hiperviscosidad y la hipervolemia. En forma de régimen hipertransfusional, el objetivo es administrar suficiente cantidad de concentrados de eritrocitos cada 3-4 semanas para mantener los hematíes falciformes $\leq 30\%$.⁽¹¹⁾ Después de cada transfusión hay que realizar una electroforesis de hemoglobina para confirmar.

La dosis Para conseguir el objetivo transfusional se puede emplear la fórmula:

- $(\text{Hb deseada} - \text{Hb actual}) \times \text{Kg de peso} \times 3$.⁽¹¹⁾

La velocidad de infusión depende del grado y velocidad de instauración de la anemia. Habitualmente se recomienda unos 5 cc/Kg/hora, pero puede ser necesario administrarla de forma más rápida en casos de anemia grave e hipovolemia con signos de shock (secuestro esplénico o hepático). En cambio, cuando se trata de crisis de comienzo subagudo (crisis aplásicas) con anemias graves donde el paciente está euvolémico, la transfusión no debería sobrepasar los 2 cc/Kg/h y habría que administrarla en pequeñas alícuotas para evitar una descompensación cardiaca.⁽¹¹⁾

10.2.1.2.2 Exanguinotransfusión

El principal beneficio sobre la transfusión simple es que se puede alcanzar el objetivo de reducción de HbS más rápida y eficazmente; así, en una indicación aguda que precise llegar a 20 o 30% de HbS, no causará un aumento deletéreo del Ht ni del volumen circulante. En un programa de transfusión crónica, la extracción de sangre que acompaña el proceso previene la sobrecarga férrica y mejora la calidad de vida por menos número de transfusiones. Se requiere mayor número de concentrado de hematíes que con la transfusión simple, pero parece que no aumenta el riesgo de aloinmunización.⁽¹¹⁾

La exanguinotransfusión manual requiere más tiempo para su realización y es más laboriosa. En esta se recambia la sangre total del paciente, tanto hematíes como plasma.

La automática permite hacer sólo un recambio de hematíes (eritrocitaféresis), devolviendo el plasma al paciente. Los pacientes con volúmenes sanguíneos totales pequeños requieren una preparación de glóbulos rojos debido al volumen extracorpóreo de la máquina de aféresis. ⁽²³⁾

La decisión de utilizar las diferentes modalidades de transfusión dependerá del contexto clínico en que se presente el paciente: transfusión simple (S)/exanguinotransfusión (EX) ^(11,23) (ver tabla 6).

Tabla 6. Indicaciones de transfusión simple o exanguinotransfusión.

Transfusión Simple	Exanguinotransfusión
Anemia aguda*	Infarto cerebral isquémico
Priapismo fulminante (Si Hb <7 g/dl, no resuelto con aspiración cavernosa)	Priapismo fulminante (luego de shunt quirúrgico)
Secuestro hepático agudo	Secuestro hepático agudo
Síndrome torácico agudo moderado o grave	Síndrome torácico agudo moderado o grave
Secuestro esplénico agudo	Oclusión de arteria retiniana
Infarto cerebral hemorrágico	Infarto cerebral hemorrágico
Colestasis intrahepática aguda	Colestasis intrahepática grave
Fallo multiorgánico agudo si Hb<7g/dl	Fallo multiorgánico agudo después de primera transfusión

*(< 2 g/dl de Hb respecto a la basal) sintomática de cualquier etiología: crisis aplásica, crisis aguda de dolor si se exacerba la hemólisis (Hb<6 g/dl lo más baja de 2 gr/dl con respecto a su hemoglobina basal, o si se añaden otras complicaciones tales como secuestro esplénico agudo.

Fuente: Elaborada por SODOHEM con información obtenida de Cela E, Ruiz A, Cervera Á. *Enfermedad de Células Falciformes. Guía de Práctica Clínica SEHOP 2019.*⁽¹¹⁾

Consecuencias de las complicaciones por terapia transfusional

Es necesario tener en cuenta las complicaciones relacionadas a la terapia transfusional y sus consecuencias las cuales se detallan a continuación: ⁽¹¹⁾

- Hiperviscosidad: posibilidad de desencadenar crisis vaso-oclusiva. ⁽¹¹⁾
- Aloinmunización: más frecuente que en otras anemias por la disparidad antigénica racial entre donantes y receptores, que puede resultar en dificultad para encontrar sangre compatible, y también puede ocasionar reacciones transfusionales hemolíticas tardías. ⁽¹¹⁾
- Síndrome hiperhemolítico: hiperhemólisis postransfusional de los hematíes del donante y del receptor Hemolisis. ⁽¹¹⁾
- Sobrecarga férrica: daño de órganos: corazón, hígado, endócrino. ⁽¹¹⁾
- Infecciones Virales (Hepatitis B, C, HIV, cytomegalovirus), priones. ⁽¹¹⁾
- Reacciones alérgicas: desde urticaria a choque anafiláctico. ⁽¹¹⁾
- Reacciones febriles: diferenciar de contaminación bacteriana de productos hemáticos. ⁽¹¹⁾

10.2.2 Sobrecarga de hierro

Las transfusiones producen una sobrecarga de hierro, 1 cc de concentrado de hematíes con 100% de hematocrito proporciona 1,08 mg de Fe. Por tanto, cada CH contiene unos 180-200 mg de Fe. La eliminación diaria de Fe es sólo de 1-2 mg/día. ⁽¹¹⁾

Existen criterios de cuándo iniciar el tratamiento quelante:

- Si se han recibido más de 10-12 transfusiones (>120 cc/Kg de concentrados eritrocitarios). ⁽¹¹⁾
- Si ferritina >1000 ng/ml en al menos 2 determinaciones, en situación basal. ⁽¹¹⁾

10.2.2.1 Monitorización del tratamiento quelante

Antes de iniciarlo:

- Valoración analítica completa, con hemograma, reticulocitos, función hepática y renal, hierro, transferrina, índice de saturación de la transferrina y ferritina.
- Examen audiológico y oftalmológico. ⁽¹¹⁾

Después de instaurado:

- Valoración analítica (dependiendo del quelante empleado: ver más adelante). ⁽¹¹⁾
 - Hemograma/mensual
 - Ferritina/idealmente de forma mensual o al menos cada 2 meses
 - Suspender tratamiento quelante si ferritina <500 ng/ml o en caso de toxicidad o injuria renal
- Valoración crecimiento/3meses.
- Examen audiológico/12 meses.
- Examen oftalmológico (agudeza visual, lámpara de hendidura, fondo de ojo) /12 meses. ⁽¹¹⁾
- Función renal/1-3m.

10.2.2.2 Elección del tratamiento quelante

Tratamiento quelante recomendado según la edad.

- Podría estar indicado el empleo de vitamina C: 2-3 mg/Kg/día sin superar 200mg /día
 - <2 años: deferoxamina subcutáneo (5-6 días a la semana)
 - >2 años: deferasirox oral. ⁽¹¹⁾

10.2.3 Manejo de dolor

Entre los factores precipitantes de las crisis vaso-oclusivas se han señalado múltiples circunstancias como son el frío, la deshidratación, las infecciones intercurrentes, el ejercicio físico, latitudes elevadas, situaciones de hipoxia, el tabaco, el estrés emocional. ⁽¹¹⁾

El dolor vaso-oclusivo y sus subtipos son la causa más frecuente de visita a los servicios de urgencias. Pueden ser dolores agudos (crisis vaso-oclusivo, priapismo, síndrome torácico

agudo, dolor abdominal, dactilitis) y dolores crónicos (úlceras en piernas, necrosis avascular, osteomielitis crónica, osteoporosis, migrañas).

El dolor de la ECF se ha atribuido al dolor nociceptivo o inflamatorio resultante de la oclusión vascular repetida, inducida por los glóbulos rojos falciformes: lesión crónica de isquemia y reperfusión más la inflamación subsiguiente. Sin embargo, en la actualidad se entiende que el dolor de la ECF es muy complejo, multifactorial y variable, lo que da lugar a un dolor nociceptivo, inflamatorio y neuropático. ⁽¹¹⁾

El manejo general inicial antes de instaurar tratamiento consiste en determinar el tipo de dolor con una anamnesis y exploración minuciosa que incluya el bazo en el caso de dolor abdominal, y tomas constantes de temperatura, frecuencia cardiaca, respiratoria, saturación de oxígeno, Glasgow y tensión arterial. Por tanto, es necesario tener en cuenta la evolución del dolor en los diferentes grupos etarios y saber reconocer por medio de escalas de valoración adecuadas para la edad, la intensidad de este. ° Figura 1 y 2

Adicionalmente el paciente con cuadro de dolor agudo debe ser evaluado en el escenario del servicio de emergencias con los siguientes estándares: ⁽¹¹⁾

- Los pacientes que se presenten con un episodio doloroso agudo deben recibir analgésicos apropiados dentro de los 30 minutos de su llegada a la consulta. ⁽¹¹⁾
- Evaluación del dolor con una herramienta de escala del dolor. ⁽¹¹⁾
- Es importante tener la historia de la terapia individual analgésica, ya que puede informar la elección de un analgésico inicial apropiado. ⁽¹¹⁾
- La elección de medicamentos, dosis y ruta de administración debe adaptarse al dolor y la gravedad de este. ⁽¹¹⁾

Según la intensidad del dolor por escalas adecuadas a la edad, se puede tratar

- Dolor leve (puntuación ≤ 4) ambulatorio con analgesia oral, hidratación y reposo. ⁽¹¹⁾
- Dolor agudo moderado a grave con puntuación >4 en el hospital ⁽¹¹⁾

10.2.3.1 Tratamiento oral de crisis de dolor leve no complicado

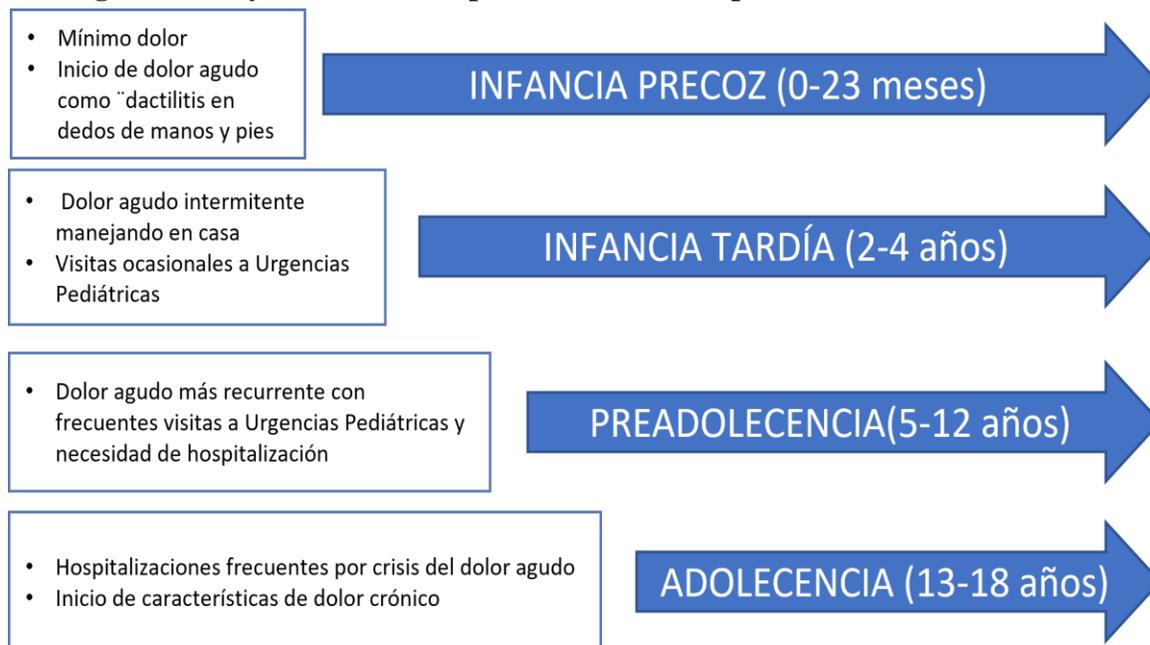
- Paracetamol: 10-15 mg/Kg/dosis cada 4-6 h VO ⁽¹¹⁾
- Si no es suficiente, añadir ibuprofeno, pero no de forma prolongada por la toxicidad renal: 5-10 mg/Kg cada 8 h VO entre tomas de paracetamol ⁽²⁴⁾
- Ketorolaco: (>6 años, máximo 2-3 días): 1-2 mg/Kg/ día VO en 3-4 dosis; máximo 40 mg/día. ⁽¹¹⁾
- Metamizol, alternativa al Ibuprofeno y con efecto espasmolítico: 12.5-20 mg/Kg/4-6 horas VO. ^(11,24)

En pacientes seleccionados que hayan recibido educación sanitaria específica sobre el dolor moderado y con capacidad de evaluación de síntomas de alarma:

- Tramadol: 1-2 mg/Kg/día cada 6-8 h VO. Dosis máxima 100 mg/dosis. ⁽²⁴⁾
- Codeína: en mayores de 12 años, 0.5-1 mg/Kg/6 horas VO (máximo 60 mg cada 6 horas). Añadir siempre de forma concomitante paracetamol. ⁽²⁴⁾

- Carbamazepina (dolor neuropático): inicio a 10 mg/Kg/día cada 8 h. ⁽¹¹⁾

Figura 1. Trayectoria de la experiencia del dolor para los individuos con ECF



Fuente: Adaptado de Bujedo BM, Santos SG, Azpiazu AU, López AO. Fisiopatología clínica en pacientes con enfermedad de células falciformes: la transición del dolor agudo al crónico. *Rev la Soc Esp del Dolor.* 2020;27(4):257-268.⁽²⁵⁾

Figura 2. Escala de caras de dolor Wong-Baker (3-7 años) / Escala numérica de valoración del dolor



Fuente: Cela E, Ruiz A, Cervera Á. *Enfermedad de Células Falciformes. Guía de Práctica Clínica SEHOP 2019.*⁽¹¹⁾

10.2.3.2 Tratamiento de la crisis aguda de dolor vaso-oclusivo moderadas y graves

Valore la crisis con la escala de dolor utilizada en el centro de atención del paciente falcémico. La analgesia se debe administrar en los primeros 15-30 minutos de la llegada a urgencias. El dolor tiene que ser controlado en la primera hora, y monitorizado cada 30 minutos en las primeras 2 horas. Utilice el siguiente esquema: ⁽¹¹⁾

- Hidratación (vea 10.2.1.1)
- Oxígeno sólo si hay hipoxia, se recomienda si la saturación es inferior a 95%. ⁽¹¹⁾

- Analgesia: se deben usar dosis pautadas regularmente en un horario fijo, no esperando a que aparezca el dolor y añadiendo rescates si reaparece fuera del horario pautado. Si se utilizan dosis altas de analgésicos, monitorizar hipoventilación. ⁽¹¹⁾

- Tratamiento inicial:

Pacientes sin acceso venoso:

- Fentanyl intranasal: 2-3mcg/kg/dosis, iniciando su acción de 3 a 5 minutos tras la administración, duración del efecto de 30-60 minutos. ⁽¹¹⁾
- Morfina Subcutáneo o IM: 0.1-0.2mg/kg/dosis cada 4 horas o según necesidad. ⁽¹¹⁾

Vía administración intravenosa:

- Morfina en bolo: 0,05-0,1 mg/Kg/dosis de cloruro mórfico IV lento, administrar en 5 minutos. Con la primera dosis, observar efecto en los primeros 15-30 minutos para titular la cantidad que necesita, y aumentarla si no cede el dolor. Si el dolor no disminuye significativamente, administrar ¼ más de la dosis para completar. Repetir evaluación cada 15 minutos hasta llegar a la dosis que le alivie. Para la frecuencia de administración, empezar cada 4 horas y disminuir el intervalo progresivamente si el dolor reaparece antes, pero si necesita analgesia cada 2 horas, pasar a perfusión IV continua de 0.025 a 0.04 mg/k/hora (debe ser monitorizado el paciente por potencial depresión respiratoria, íleo farmacológico), valore uso de laxantes. ⁽³¹⁾
- Valore añadir terapia combinada con AINES: paracetamol o ibuprofeno (10 mg/Kg/dosis) cada 8 horas al tratamiento con perfusión de morfina, o si son mayores de 12 años, valorar Ketorolaco 0.5 mg/Kg/dosis IV cada 8 horas (máximo 30 mg.). Alternativa al ibuprofeno, y con efecto espasmolítico: metamizol: 40 mg/Kg/6-8 horas IV. Vigilar función renal con antiinflamatorios no esteroideos si se dan dosis altas, y no administrar de forma prolongada. ⁽³¹⁾

Tabla 7. Analgésicos en pediatría

Analgésico	Vía	edad	Dosis	Dosis máxima
Paracetamol	O	<10 d >10 días-10 años >10 años	10-15 mg/kg/6 15 mg/kg/4-6 h 0.5-1gr/cada 4-6 h	60 mg/kg/día 90 mg/kg/día 4 gramos/día
	R	-	20 mg/kg/día	90 mg/kg/día
	IV	Neonatos y lactantes <10 kg 10-33 kg 33-50 kg >50kg	7.5 mg/kg/4-6 h 15 mg/kg/4-6 h 15 mg/kg/4-6 h 1g/4-6 h	30 mg/kg/día 60 mg/kg/día, 2gr/día 60 mg/kg/día, 3gr/día 4 gr/día
Ibuprofeno	O	3 meses >40 kg	5-10 mg/kg/6-8 h 400 mg/6-8 h	40 mg/kg/día o 1.2 gr/día 1.2 g/día (2.4 gr/día bajo supervisión)
	IV	>6 años o >20 kg	10 mg/kg/6 h 400 mg/4-6 h	400 mg/dosis y 30 mg/kg/día 2.4 g/d
Metamizol	O	>3 meses o > 5 kg	12,5-20 mg/kg/6 h	2 g/8h y 6 gr/día
	R	1-3 años 3-11 años Adolescentes	½ supositorio de 500 mg (250 mg) c/6-8 h 1 supositorio (500 mg) c/6-8 h 1 supositorio de adulto (1 gr) c/6-8 h	2 g/8h y 6 g/día
	IV, IM	>3 meses	12,5 a 20 mg/kg/día Dosis de 40 mg/kg de forma puntual	2 g/8h y 6 g/día
	BIC	>1 año		6.6 mg/kg/h
Codeína	O, R	>12 años	0.5-1 mg/kg/6 h	60 mg/dosis o 240 mg/día
Tramadol	O, R, IM, SC, IV	>12 años	50-100 mg/4-6 h	400 mg/día
Diclofenaco	O, R	1-14 años >14 años	0.5-1 mg/kg/8-12 h 50 mg/kg/8-12 h	50 mg/dosis o 150 mg/día 150 mg/día
	IM	>14 años	50-75 mg/12 h	150 mg 1 día
Naproxeno	O	>2 años >12 años	5-7.5 mg/kg/8-12 h 200mg/8-12 h	
Ketorolaco	O	>16 años	10 mg/4-6 h	40 mg/día (máx. 7 días)
	IM	2-16 años >16 años o >50 kg	1 mg/kg/dosis 30 mg/8 h	30 mg 90 mg/día (máx. 2 días)
	IV	1 mes - 2 años 2-16 años <16 años >50 kg	0,5 mg/kg/dosis c/6-8 h 0,5 mg/kg/dosis 30mg/8 h	2 días 15mg/dosis, 60mg/día y 2 días 90mg/día y 2 días

Morfina	Oral	2-12 años >12 años	0.2-0.5 mg/kg/4-6 h 15-20 mg/4-6 h Retard: 0.2-0.8 mg/kg/dosis c/12 h	20 mg/día
	IM/SC		0.1-0.2 mg/kg/4 h	15 mg/día
	IV		0.05-0.1 mg/kg/2-4 h (pasar en 5 min)	15 mg/día
	BIC		0.01 mg/kg/h	0.04mg/kg/h
Fentanilo	IV/IM	2-12 años >12 años	1-2 µg/kg/dosis cada 30-60 min 25-50 µg/1-2h	50 µg/dosis 500 µg/4h
	IN	>10 kg	1-2 µg/kg, repetir 0,3-0,5 µg/kg c/3-5 min	100 µg/dosis o 3 µg/kg
	Sublingual/SC		1-3 µg/kg/dosis	
	Nebulizado		3 µg/kg	200 µg
Ketamina	IV	-	0.5-2 mg/kg	50 mg
	IM	-	4-5 mg/kg	100mg
	BIC		5-20 µg/kg/dosis	3.6 mg/kg/h

Abreviaturas: O: oral, IV: intravenosa, IM: intramuscular, BIC: Bomba de infusión continua, R: Rectal, SC: subcutáneo

Fuente: Adaptado de Sociedad Española de Urgencias Pediátricas. Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Urgencias De Pediatría. Manejo del dolor en en urgencias pediátricas. ⁽²⁴⁾

10.2.4 Manejo de infecciones

Las personas con enfermedad de células falciformes tienen riesgo de infecciones graves, en particular debido a organismos encapsulados (neumococo, meningococo, *H. influenzae*), el riesgo se encuentra asociado con el hipoesplenismo o asplenia. Los defectos en la activación del complemento también contribuyen al riesgo de morbilidad y mortalidad por sepsis, junto con isquemia localizada de intestino o hueso, permitiendo entrada de organismos entéricos en la circulación y predisposición de un individuo a la bacteriemia por Gram negativos y choque séptico / coagulación intravascular diseminada y osteomielitis. Los dispositivos de acceso endovascular, cuando están presentes, aumentan aún más este riesgo. La sepsis sigue siendo una causa importante de mortalidad en pacientes con ECF. ⁽¹¹⁾

Para todos los pacientes con ECF que presenten fiebre superior a 38.5°C, la revisión exhaustiva debe incluir:

- Examen físico completo
- Cultivos de sangre, orina y cualquier otro posible sitio de infección.
- Recuento sanguíneo completo con diferencial y reticulocitos.
- Radiografía de tórax en todos los pacientes con síntomas respiratorios
- Se deben evaluar administrar antibióticos parenterales de amplio espectro para incluir cobertura para el neumococo, así como organismos Gram negativos como la salmonella. La elección de antibióticos debe ser consistente con el asesoramiento microbiológico local. Si el enfoque de la infección es evidente, entonces la terapia antibiótica se puede dirigir adecuadamente. La cobertura de los organismos atípicos debe incluirse en aquellas personas con sospecha de síndrome torácico agudo.

- Se debe considerar un diagnóstico de malaria si los pacientes tienen antecedentes de viaje a una región endémica.
- Cuando los cultivos sanguíneos sean positivos para *Staphylococcus aureus* o salmonella, incluso en ausencia de signos focales, se debe considerar un diagnóstico de osteomielitis.

El paciente falcémico con fiebre deberá ser considerado para tratamiento hospitalario si presenta: ⁽¹¹⁾

- Afectación del estado general o de los signos vitales. ⁽¹¹⁾
- Lactantes menores de 1 año con fiebre sin foco infeccioso evidente. ⁽¹¹⁾
- Temperatura $\geq 40^{\circ}\text{C}$
- Pacientes incorrectamente vacunados, especialmente frente a *S. pneumoniae*, o no adherentes a la profilaxis antimicrobiana. ⁽¹¹⁾
- Episodio previo de sepsis (especialmente si *S. pneumoniae*). ⁽¹¹⁾
- Esplenectomía (fundamentalmente realizada en los últimos 12 meses o en niños < 5 años). ⁽¹¹⁾
- Pacientes portadores de catéter venoso central (CVC). ⁽¹¹⁾
- Disminución significativa (> 2 gr/dl) de la hemoglobina con respecto a su basal o menor a 5 gr/dl ⁽¹¹⁾
- Leucocitos $>30\text{x}/\mu\text{L}$ o $< 5\text{x}/\mu\text{L}$. ⁽¹¹⁾
- Plaquetas $<100\text{x}/\mu\text{L}$ (podría indicar el inicio de una complicación grave, como secuestro esplénico). ⁽¹¹⁾

10.3 Terapia de reemplazo

10.3.1 Trasplante de médula ósea (TMO)³

Esta modalidad terapéutica, con la finalidad de la obtención de células precursoras hematopoyéticas para trasplante, es el único tratamiento potencialmente curable, su éxito ofrece la posibilidad de prevenir las complicaciones de la ECF y puede permitir suspender tratamientos crónicos y exigentes tanto a nivel físico como emocional. ⁽¹¹⁾

Si el trasplante se ha realizado con éxito, las crisis vaso-oclusivas desaparecen, se estabiliza la afectación cerebral, la prueba del Doppler transcraneal se normaliza y en general, mejora la calidad de vida.

Se han observado efectos secundarios a largo plazo incluyen infertilidad por fallo gonadal primario, osteoporosis y un pequeño incremento de riesgo de cáncer.

Los objetivos del trasplante son: ⁽¹¹⁾

- Conseguir una eritropoyesis derivada del donante (completa o parcial) con un quimerismo del donante estable (completo o parcial). ⁽¹¹⁾

³ **Nota:** El trasplante de donante alternativo tiene el potencial de mejorar o resolver las manifestaciones de la enfermedad en pacientes con ECF grave. Los riesgos relacionados con las complicaciones del trasplante deben equilibrarse con los beneficios derivados de un trasplante exitoso.

- Ausencia de progresión de la enfermedad. ⁽¹¹⁾
- Toxicidad mínima derivada del procedimiento, inmediata y a largo plazo. ⁽¹¹⁾

Para someter a trasplante a un paciente falcémico, se acepta como recomendación general que todo paciente joven con ECF que presenta síntomas recurrentes y posee un donante adecuado debe tener la opción a ser trasplantado lo antes posible, preferiblemente antes de la edad escolar (6 años). Deben cumplir todas las características siguientes: ⁽¹¹⁾

- Pacientes con ECF (HbS, S β 0 talasemia). ⁽¹¹⁾
- Edad <17 años
- Disponer de hermano HLA idéntico. ⁽¹¹⁾
- Haber detallado ampliamente con la familia los riesgos / beneficios, y tener consentimiento informado aceptado. ⁽¹¹⁾

Una vez completado los requisitos generales, se detallan las indicaciones absolutas para realizar el procedimiento: ⁽¹⁰⁾

- Accidente cerebrovascular agudo (ACVA) (de más de 24 horas de duración) y/o vasculopatía cerebral severa. ⁽¹⁰⁾
- Flujo Doppler transcraneal patológico con evidencia de daño cerebral isquémico. ⁽¹⁰⁾
- Síndrome Torácico Agudo recurrente o que haya requerido exanguinotransfusión. ⁽¹⁰⁾
- Crisis vaso-oclusivas dolorosas recurrentes o priapismo recurrente. ⁽¹⁰⁾
- Estadio I/II de enfermedad pulmonar crónica 2^a a ECF. ⁽¹⁰⁾
- Nefropatía falciforme (filtrado glomerular entre 30-50% del valor normal). ⁽¹⁰⁾
- Retinopatía proliferativa bilateral con disfunción visual. ⁽¹⁰⁾
- Osteonecrosis.
- Aloinmunización de hematíes (>1 anticuerpo) durante el tratamiento transfusional crónico. ⁽¹⁰⁾
- Cuando no se tenga respuesta positiva ante las terapias convencionales. ⁽¹⁰⁾

10.3.1.1 Indicaciones Relativas

Residencia en país con imposibilidad de tratamiento adecuado y/o dificultad en el cuidado futuro: se decidirá caso por caso.

10.3.2 Criterios de inclusión

- Disponibilidad de donante familiar totalmente emparejado con HLA o haplo-idéntico
- Puntuación ECOG (Grupo Oncológico Cooperativo del Este) ≤ 2 (Ambulatorio y capaz de autocuidados, levantado más del 50% del tiempo despierto)
- Capacidad para comprender y firmar el consentimiento informado por parte del tutor y niños mayores de 12 años.

11. CRITERIOS DE INGRESO

Se consideran criterios de ingreso:

- Crisis oclusiva que requiera de analgesia intravenosa e hidratación. ⁽¹¹⁾
- Evento cerebrovascular. ⁽¹¹⁾
- Crisis oclusiva arteria retiniana. ⁽¹¹⁾
- Síndrome torácico agudo. ⁽¹¹⁾
- Secuestro hepático o esplénico. ⁽¹¹⁾
- Crisis mesentérica
- Colecistitis aguda
- Priapismo
- Fiebre (+):
 - Temperatura 40°C
 - Leucocitos > 30 mil / μ L
 - Leucocitos < 5 mil / μ L
 - Trombocitopenia
 - Antecedentes de sepsis. ⁽¹¹⁾
 - Esplenectomía en los últimos 12 meses. ⁽¹¹⁾
 - Lactante < de 1 año y sin foco de fiebre. ⁽¹¹⁾
 - Paciente portador de catéter central. ⁽¹¹⁾
- Anemia sintomática con hemoglobina > de 2 gr/dl de hemoglobina basal o < 5 gr/dl. ⁽¹¹⁾
- Dificultad de acudir a control ambulatorio por riesgo socioeconómico. ⁽¹¹⁾

12. ORIENTACIÓN AL PACIENTE Y FAMILIA

Recomendaciones a los padres: Es importante que conozcan los **factores precipitantes de la vaso-oclusión**: la acidosis muscular o de líquidos corporales, la deshidratación, las bajas temperaturas y las infecciones.

Educación: normas de higiene: importancia de considerarlo no como un enfermo, sino intentando que lleve la vida lo más normal posible. Disminuir el riesgo de salmonelosis.

Evitar la sobreprotección. Prestar atención a los otros miembros de la familia.

Viajes: se puede viajar en aviones normales presurizados. Los viajes en aviones no presurizados en alturas superiores a los 4.500 m pueden desencadenar crisis vaso-oclusivas. Evitar el frío, moverse regularmente y beber líquidos durante el viaje. Viajes a lugares muy altos sobre nivel del mar también puede predisponer a crisis vaso-oclusivas. ⁽¹¹⁾

Nutricionales: promover la **lactancia materna**. No se necesita ninguna dieta especial, pero debe ser variada y completa. Evitar bebidas con cafeína (café, cola) porque producen vasoconstricción. Es importante la ingesta de líquidos para **evitar la deshidratación** y dado que tienen menor capacidad de concentrar la orina. ⁽³¹⁾

Situaciones por las que deben **consultar urgentemente con valoración hospitalaria**: fiebre mayor de 38,5°C, aumento de astenia y/o palidez (súbito desinterés por el medio externo, ver coloración de labios, lechos ungueales, palmas y plantas), dolor moderado o grave, síntomas respiratorios (dolor torácico, disnea), aumento importante del tamaño del bazo (se les debe

enseñar a palparlo), distensión y dolor abdominal, síntomas o signos neurológicos aunque sean transitorios (debilidad en un lado del cuerpo, cambios bruscos en el habla, cefalea que no cede con analgesia), o priapismo de más de tres horas de evolución. Insistir en la relación fiebre-infección grave, pues aún hoy sigue siendo ésta una causa de mortalidad en la drepanocitosis durante la infancia. ⁽³¹⁾

Prevención de complicaciones vaso-oclusivas: en general, la mayoría de los episodios de dolor no tienen ningún factor precipitante, pero deben evitarse las situaciones que pueden favorecerlos, como el frío, por lo que deben protegerse, ir bien abrigados y evitar inmersiones en agua fría. El ejercicio intenso puede desencadenarlos, especialmente si no se está habituado. Se debe animar a realizar un ejercicio regular (pero no intenso), recordar la importancia de hidratarse bien mientras se ejercita y parar al primer signo de fatiga. Evitar subir a alturas superiores a los 1.500-2.000 m. ⁽³¹⁾

Es importante que conozcan el empleo de los analgésicos (paracetamol, ibuprofeno e incluso codeína en niños mayores) y la necesidad de mantener la hidratación con la ingesta de líquidos abundantes cuando aparece el dolor.

Es relevante reforzar la información por medio de folletos escritos.

Educación en adolescentes: reforzar la autoestima, en esta época son frecuentes la rebeldía, la depresión y el rechazo de los cuidados y tratamientos. A ello se suman los problemas físicos, como el retraso puberal, la ictericia, cicatrices, problemas dentales, etc. Es importante fomentar su independencia y autocuidado. Mejorar el conocimiento de su enfermedad e invitar a que expresen sus miedos y dudas. ⁽³¹⁾

Hábitos tóxicos: se debe incidir en la importancia de evitar el tabaco, el alcohol o las drogas, que pueden favorecer la vaso-oclusión. ⁽³¹⁾

12.1 Transición a hospitales de adultos

En la tabla 8 se detallan las diferentes etapas del proceso de transición de atención en pediatría a hospitales de adultos.

Tabla 8. Transición a hospitales de adultos

Etapas	Responsabilidades	Proceso en el adolescente y la familia	Observaciones
Coordinación y preparación	El médico pediatra o hematólogo pediatra que atiende al adolescente debe coordinar la atención del equipo multidisciplinario que realizara las acciones para el proceso de transición, que debe iniciar desde los 12 años. Ser flexibles en la edad en la que se realiza la	Por encima de los 14 años, se considera la capacidad del menor y es recomendable transmitir la información al adolescente para decidir sobre este proceso y entre los 12-14 años, se debe valorar individualmente cada caso; la edad cronológica no debiera aplicarse automáticamente, lo ideal sería la edad del desarrollo mental. En R.D. la edad considerada como adultos es a los 18 años, si bien varía en los diferentes	Es recomendable transmitir al adolescente toda la información sobre su patología de manera progresiva e incorporarlo a programas de educación sanitaria. Deben participar en las decisiones sobre las alternativas de tratamiento, fortalecer su autoestima, y pactar

	transferencia a las unidades de adultos, teniendo en cuenta la edad mental de desarrollo	sistemas sanitarios (de los 16 a 21 años).	algunos límites a comportamientos peligrosos.
Transición	Debe propiciarse la creación de un grupo de transición que incluya médicos, enfermeras, trabajadores sociales y psicólogos tanto de departamentos pediátricos como de adultos.	Organizar una entrevista clínica primero a solas con el paciente y luego junto con la familia, en base al respecto a su autonomía.	Cuando existan conflictos por diferencias de pareceres entre el adolescente y los padres, se debe solicitar asesoramiento del comité de ética del centro.
Preparación	El personal sanitario debe tener un protocolo de transición preparado con antelación. La idea debe plantearse antes de la pubertad, y fijar una fecha que conozca el adolescente aproximadamente 1 año antes, ofreciendo material escrito y dando tiempo para plantear dudas. Los padres a menudo son reticentes A LA transición; ya para ellos significa pérdida de control en el cuidado de su hijo	La seguridad de que los pediatras y hematólogos seguirán en contacto aliviará sus miedos y debe reforzarse la idea de que el paso a adultos es algo muy positivo, que se ha llegado a una meta y que por tanto deben estar de enhorabuena.	Una de las maneras más eficaces de facilitar el proceso es la organización de reuniones con grupos de adultos jóvenes que ya han pasado por dicha transición. Los padres deben ser informados de todo el proceso
Transferencia	El pediatra debe presentar al paciente al grupo de hematólogos.	En la primera cita en la unidad de adultos, un miembro del equipo receptor debe presentar al paciente al personal y enseñarle las instalaciones	Esta transferencia debe realizarse fuera de un episodio agudo.

Fuente: elaborada por SODOHEM con información obtenida de Cela E, Ruiz A, Cervera Á. *Enfermedad de Células Falciformes. Guía de Práctica Clínica SEHOP 2019.*⁽¹¹⁾

13. CRITERIOS DE EGRESO

Se consideran criterios de egreso:

- Proceso febril: resolución de fiebre por 24-48 horas y cultivos negativos y ausencia de datos de sepsis.
- Resolución de crisis oclusiva: estabilidad del dolor por más de 48 horas, descartando otras complicaciones afines.
- Crisis de secuestro: no presencia de anemia aguda por más de 48 horas.
- Priapismo: resolución de erección y estabilidad clínica.

- Síndrome torácico agudo: resolución de la complicación respiratoria y estabilidad hemodinámica por más de 48 horas.
- Accidente cerebrovascular: estabilidad hemodinámica y neurológica por más de 48 horas.
- Anemia aguda sintomática: haber completado el esquema de transfusión y ausencia de signos clínicos de compromiso cardiovascular.
- Post operado: alta quirúrgica y ausencia de eventos falcémicos post operatorios.

14. CONTROLES PERIODICOS Y SEGUIMIENTO

- Al diagnóstico, al obtenerse resultado positivo por tamiz neonatal se cita a los padres y/o tutores para proveerles información, verbal y escrita sobre la condición, necesidad de pruebas confirmatorias pautadas y detalles sobre seguimiento y tratamiento de su niño o niña. ⁽³¹⁾
- En este encuentro se debe informar a la familia sobre modo de transmisión, la evolución de la enfermedad, educar sobre las complicaciones que pueden amenazar la vida del paciente. ⁽³¹⁾
- Explicar a la familia la importancia del equipo multidisciplinario para la atención integral del paciente con anemia falciforme. Este equipo coordina las pautas de atención y a donde debe acudir la familia en caso de complicaciones. ⁽³¹⁾
- El seguimiento de usual puede realizarse por niveles, siempre que se sigan los lineamientos de este protocolo. ⁽³¹⁾
- Coordinar con el Centro de Atención correspondiente, el cumplimiento de este protocolo e informar a la familia sobre este aspecto. ⁽³¹⁾
- Consolidar programa de referencia-contrareferencia, entre Centros de Atención Primaria, Centros de Segundo Nivel y Centros Especializados de Atención, con las pautas recomendadas en este protocolo. ⁽³¹⁾
- Esquema de controles en Centro de Atención Integral u Hospital de segundo / tercer nivel:
 - Cada 3 meses en menores de 1 año. ⁽³¹⁾
 - Cada 6 meses de 1 a 5 años. ⁽³¹⁾
 - Cada 12 meses a partir de los 6 años. ⁽³¹⁾
- En cada control regular se debe realizar:
 - Historia clínica detallada y examen físico integral que incluya peso y talla (con gráfica de percentiles para valorar la curva peso-talla) y estadio de Tanner. ⁽³¹⁾
 - Debe constatar si el esquema de inmunizaciones está completo, así como el cumplimiento del tratamiento de profilaxis antibiótica, la administración de ácido fólico y los resultados del dopler transcraneal, cuando corresponda. ⁽³¹⁾

- Realizar hemograma completo y conteo de reticulocitos, examen de orina, pruebas de función hepática y renal. ⁽³¹⁾
 - Reforzar la educación sobre la condición y las complicaciones agudas y crónicas de acuerdo a la edad. ⁽³¹⁾
 - Control del cumplimiento de citas. ⁽³¹⁾
 - En terapia con hidroxiurea, dosis y cumplimiento del tratamiento y revisión de pruebas para detectar toxicidad. ⁽³¹⁾
 - Pacientes en terapia transfusional crónica realizar, cada 3 meses, los niveles de ferritina sérica para detectar y tratar hemosiderosis secundaria, electroforesis de hemoglobina con cuantificación de hemoglobina fetal y hemograma control antes y después de la transfusión. (Pautas de terapia transfusiones crónica). ⁽³¹⁾
 - Preguntar sobre el rendimiento escolar. ⁽³¹⁾
 - Control del crecimiento y desarrollo. ⁽³¹⁾
 - Educar sobre el retraso del desarrollo puberal. ⁽³¹⁾
 - Cada año, entre los 2 a los 16 años, indicar y confirmar el cumplimiento del dopler transcraneal. ⁽³¹⁾
- A partir de los 10 años, o de acuerdo a las complicaciones anual:
- Evaluación cardiovascular, radiografía de tórax. ⁽³¹⁾
 - Sonografía abdominal para detectar cálculos biliares. ⁽³¹⁾ ⁽³¹⁾
 - Espirometría
 - Resonancia magnética por sobrecarga de hierro hepático. ⁽³¹⁾
 - Evitar deshidratación y/o cambios bruscos de temperaturas extremas o sobre- esfuerzos físicos. ⁽³¹⁾
 - Consejería genética. ⁽³¹⁾

Proceso De Transición:

Objetivo: logro de un centro de adultos para el seguimiento de estos al alcanzar la edad de adultos Desde los 12 años debe ser iniciado el proceso de transición de la siguiente forma:

- Fomentar en el adolescente la responsabilidad y conocimientos de su condición, en torno al autocuidado. ⁽³¹⁾
- Gestionar centro de manejo de adultos para seguimiento apropiado. ⁽³¹⁾
- Motivar al adolescente a que acuda a centros de salud con programas educativos adecuados. ⁽³¹⁾
- Recomendar visitas al centro de salud de adultos de manera periódica, para que se familiarice con el entorno. ⁽³¹⁾
- El seguimiento de este proceso debe ser planificado entre el equipo médico pediátrico y de adultos junto al adolescente y sus familiares, para facilitar la transición y el desglose de las metas terapéuticas. La transición no podrá ser completada antes de que el menor cumpla 18 años. ⁽³¹⁾

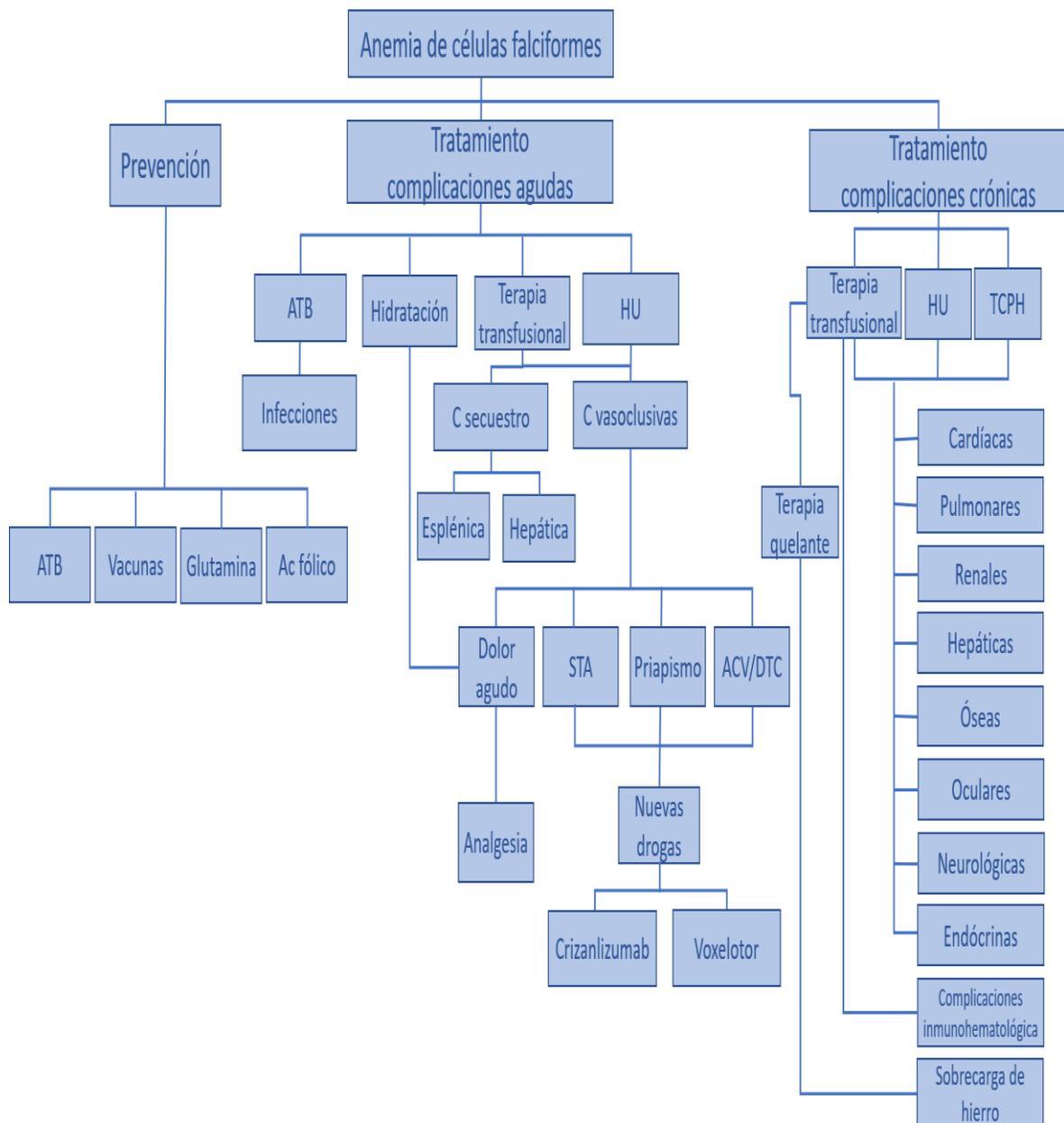
La ley ha cambiado la edad de adulto a 18 años Coordinar con el centro de adultos el envío del expediente clínico y/o su entrega al paciente, conteniendo la información del diagnóstico, profilaxis, evolución, complicaciones y condición de salud al alta del centro pediátrico. ⁽³¹⁾

15. MEDIDAS PROFILACTICAS

1. **Esquema de inmunización** del Programa Ampliado de Inmunizaciones. Se recomienda, además, la vacuna contra el meningococo. ⁽³¹⁾
2. **Profilaxis antibiótica** con penicilina V oral, a dosis de 125 mg cada 12h desde los 3 meses a los 3 años. De 3 a 5 años, la dosis es de 250 mg cada 12h. Si no hay disponibilidad a la penicilina V oral, se recomienda amoxicilina a dosis de 20 mg/kg/día. En su defecto, un macrólido como la eritromicina a dosis de 125 mg cada 12h. ⁽³¹⁾
3. **Ácido fólico** 5 mg diarios. ⁽³¹⁾
4. **Dopler transcraneal anual** a partir de los 2 años hasta los 16 años con el objetivo de detectar y prevenir accidentes cerebro vasculares (CVO). ⁽³¹⁾
5. **Hidroxiurea.** (Ver punto no. 10.1.1.3.1). ⁽³¹⁾
6. **Terapia de transfusión crónica** (Ver punto no. 10.2.1.2 y tabla No. 6). ⁽³¹⁾

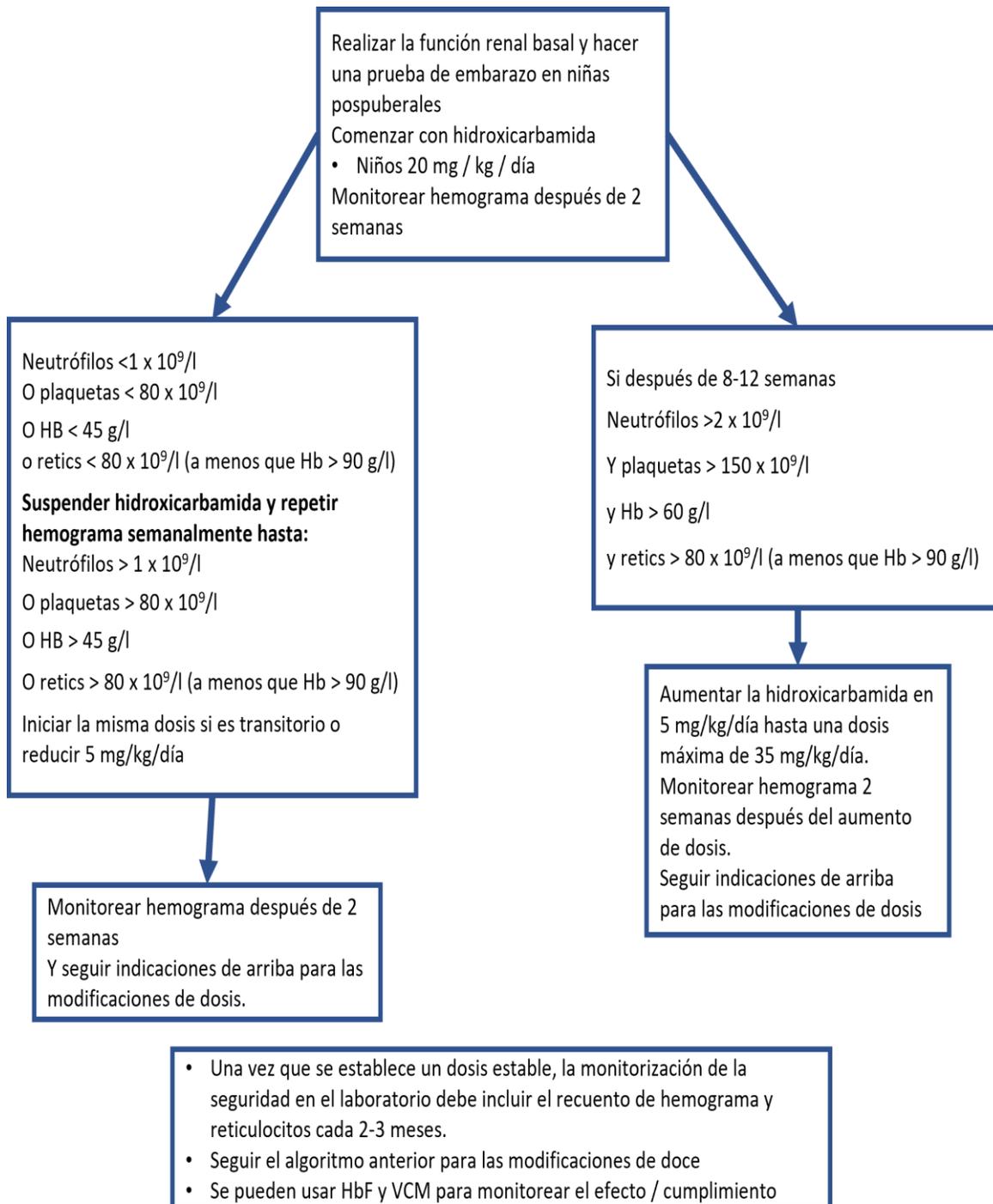
ALGORITMOS

15.1 Flujoograma del manejo de la crisis falcémica



Fuente: Sociedad Dominicana de Hematología

15.2 Algoritmo de dosificación y monitoreo de hidroxycarbamida



Fuente: Adaptado de Qureshi A, Kaya B, Pancham S, et al. Guidelines for the use of hydroxycarbamide in children and adults with sickle cell disease: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol.* 2018;181(4):460-475⁽²⁶⁾

16. INDICADORES

Proceso de atención	Indicador
Diagnóstico	Porcentaje de pacientes a los cuales se les diagnosticó anemia falciforme a través del resultado positivo por tamiz neonatal a las 48 horas de vida, y diagnóstico más tardío ante cuadro clínico sugestivo de la enfermedad, pruebas de laboratorio para visualizar morfología del eritrocito, técnicas de estudio de hemoglobinopatías, electroforesis de hemoglobina de acuerdo al protocolo.
Tratamiento	Porcentaje de pacientes con anemia falciforme que reciben tratamiento para las complicaciones agudas y crónicas debido a la fisiopatología de la enfermedad, las cuales van desde: crisis vaso-oclusivas o dolorosas, dificultad respiratoria, fiebre, palidez, esplenomegalia, a los cuales se les ha dado tratamiento de acuerdo a lo que estable este protocolo.
Seguimiento	Porcentaje de pacientes con anemia falciforme los cuales reciben seguimiento en base a su rango edad, incluyendo las orientaciones de educación sexual y reproductiva de acuerdo lo que establece el presente protocolo.

17. BIBLIOGRAFÍA

1. Jiménez Cobo C, Sebastián Pérez E, Sevilla Navarro J. Hemoglobinopatías: talasemia y drepanocitosis. *Pediatr Integral* 2021. [Citado 03 Jun 2023]; 25 (5): 241 – 243.
2. Organización Mundial De La Salud (OMS). Anemia falciforme, Informe de la secretaria. 59ª Asamblea Mundial De La Salud. A59/9. Organización Mundial de la Salud.int. [Internet] 2006. [Citado 18 May 2021]; 302 pgs. Disponible en: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA59-REC3/A59REC3_sp.pdf
3. Arturo S, García M. Epidemiología de la drepanocitosis en países de América Latina y del Caribe. *Rev Cuba Hematol.* [Internet] 2020 [Citado 18 May 2021]; 36(2):e1112. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892020000200002
4. Bravo C, Cela E. Revisiones Anemia falciforme. Manejo en Atención Primaria. *Rev Pediatría Atención Primaria.* [Internet] 2007 [Citado 18 May 2021]; 9(36):649-668. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3666/366638698009.pdf>
5. Wastnedge E, Waters D, Patel S, & cols. The global burden of sickle cell disease in children under five years of age: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Salud.* [Internet] 2018 [Citado 10 May 2023]; 8(2): 021103. Disponible en: <https://jogh.org/documents/issue201802/jogh-08-021103.pdf>
6. Macharia AW, Mochamah G, Uyoga S, et al. The clinical epidemiology of sickle cell anemia In Africa. *Am J Hematol.* / PubMed.gov. [Internet] 2018 [Citado 24 May 2021]; 93(3):363-370. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29168218/>
7. Sundd P. Pathophysiology of Sickle cell disease. *Annu Rev Pathol.* / PubMed.gov. [Internet] 2019 [Citado 18 May 2021]; 14(24):263-292. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30332562/>
8. Nieves R. Protocolo Diagnóstico Y Manejo De La Anemia Falciforme En Paciente Pediátrico. [Internet] 2020. Disponible en: <https://repositorio.msp.gob.do/>
9. Inusa BPD, Hsu LL, Kohli N, et al. Sickle cell disease—genetics, pathophysiology, clinical presentation and treatment. *Int J Neonatal Screen.* / PubMed.gov. [Internet] 2019 [Citado 24 May 2021]; 5(2):20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33072979/>
10. Williams TN, Thein SL. Sickle cell anemia and its phenotypes. *Annu Rev Genomics Hum Genet.*/PubMed.gov. [Internet] 2018 [Citado 18 may 2021]; 19:113-147. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29641911/>

11. Cela E, Ruiz A, Cervera Á. Enfermedad de Células Falciformes. Guía de Práctica Clínica.SEHOP [Internet] 2019 [Citado 18 may 2021]; . Disponible en: <http://www.sehop.org/wp-content/uploads/2019/03/Gu%C3%ADa-SEHOP-Falciforme-2019.pdf>
12. Cannas G, Poutrel S, Thomas X. Hydroxycarbamine: From an old drug used in malignant hemopathies to a current standard in sickle cell disease. Mediterr J Hematol Infect Dis. / PubMed.gov. [Internet] 2017 [Citado 18 may 2021]; 9(1): e2017015. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5333733/>
13. DeBaun MR, Jordan LC, King AA, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: Prevention, diagnosis, and treatment of cerebrovascular disease in children and adults. Blood Adv. [Internet] 2020 [Citado 24 May 2021]; 4(8):1554-1588. Disponible en: <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/4/8/1554/454384/American-Society-of-Hematology-2020-guidelines-for>
14. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica. Guía de Práctica Clínica Sobre Enfermedad de Células Falciformes Pediátricas. [Internet] 2010 [Citado 24 May 2021]; p:1-96. Disponible en: http://www.neonatos.org/DOCUMENTOS/SEHOP_2010.pdf
15. Food & Drugs Administration (FDA). L-Glutamine. Highlights of prescribing information. Published. Food & Drugs Administration.gov. [Internet] 2017 [Citado 24 May 2021]; p:1-8. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208587s000lbl.pdf
16. Medscape. [Internet] NY: Medscape;2014. Endari, NutreStore (glutamine) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more. Medscape Drugs & Diseases.[Actualizado en 14 de abr 2021, Citado 24 May 2021]. Disponible en: <https://reference.medscape.com/drug/endari-nutrestore-glutamine-999802#10>
17. Food & Drugs Administration (FDA). Crizanlizumab. Highlights Of Prescribing Information. Food & Drugs Administration. gov [Internet] 2019 [Citado 24 May 2021]; p:1-10. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761128s000lbl.pdf
18. Agencia Europea del Medicamento (EMA). Ficha Técnica Crizanlizumab ema.europa.eu. [Internet] 2014 [Citado 18 may 2021]; p:1-35. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adakveo-epar-product-information_es.pdf

19. Mayo Clinic. [Internet]. USA: Mayo Clinic; 2020 Anemia de células falciformes - Diagnóstico y tratamiento. [Actualizado en 14 de abr 2021, Citado 24 May 2021]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/sickle-cell-anemia/diagnosis-treatment/drc-20355882>
20. Food & Drugs Administration (FDA), Cder. Voxelator Highlights Of Prescribing Information. Food & Drugs Administration. gov [Internet] 2019 [Citado 24 May 2021]; p:1-15. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/213137s000lbl.pdf
21. Medscape. [Internet] NY: Medscape; 2014. Oxbryta (voxelator) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more. Medscape Drugs & Diseases. [Actualizado en 14 de abr 2021, Citado 24 May 2021]. Disponible en: <https://reference.medscape.com/drug/oxbryta-voxelator-1000320>
22. Purnell MC, Rayborn M. Novel hydration and nutritional strategies for sickle cell disease. eJHaem. [Internet] 2020 [Citado 18 May 2021]; 1(1):230-234. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9175917/>
23. Chou ST, Alsawas M, Fasano RM, et al. American society of hematology guidelines for sickle cell disease: Transfusion support. Blood Adv. [Internet] 2020 [Citado 18 May 2021]; 4(2):327-355. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31985807/>
24. Sociedad Española de Urgencias Pediátricas. Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Urgencias de Pediatría. 3ªed. Manejo del dolor en en urgencias pediátricas. [Internet] 2021 [Citado 18 May 2021]; p:1-41. Disponible en: https://seup.org/pdf_public/pub/protocolos/28_Dolor_urgencia.pdf
25. Bujedo BM, Santos SG, Azpiazu AU, López AO. Fisiopatología clínica en pacientes con enfermedad de células falciformes: la transición del dolor agudo al crónico. Rev la Soc Esp del Dolor. [Internet] 2020 [Citado 24 May 2021]; 27(4):257-268. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462020000400008&lng=es&nrm=iso&tlng=es
26. Qureshi A, Kaya B, Pancham S, et al. Guidelines for the use of hydroxycarbamide in children and adults with sickle cell disease: A British Society for Haematology Guideline. Br J Haematol. [Internet] 2018;181(4):460-475. [Citado 24 May 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29732531/>

27. American Society of Hematology. Guidelines for sickle cell disease: stem cell transplantation 2021. *Blood Adv* 2021. [Internet] 2021; 5 (18): 3668–3689. [Citado 03 Jun 2023]. Disponible en:
<https://ashpublications.org/bloodadvances/article/5/18/3668/476988/American-Society-of-Hematology-2021-guidelines-for>
28. Universidad Francisco Marroquín /Web side. Escala de Child-Pugh. [Actualizado en 04 de ene 2021; Citado 24 May 2021]. Disponible en:
<https://medicina.ufm.edu/eponimo/escala-de-child-pugh/>
29. Pfister M, Labbe L, Lu JF, et al. AIDS Clinical Trial Group Protocol 398 Investigators. Effect of coadministration of nelfinavir, indinavir and saquinavir on the pharmacokinetics of amprenavir. *Clin Pharmacol Ther*, 2002; 72: 133-141.
30. Dirección Nacional de Bancos de Sangre/ MISPAS. Manual de Uso Clínico de Sangre y Derivados. [Internet] 2014 [Citado 24 May 2021]; 136pgs. Disponible en:
https://msp.gob.do/web/Transparencia/documentos_oai/1061/mispas-daf-cm-2019-0172/10428/guia-de-uso-clinico-de-sangre-y-hemoderivados.pdf
31. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MISPAS). Protocolo de Diagnóstico y Manejo de La Anemia Falciforme en Paciente Pediátrico [Internet]. Rep. Dom. 2020. 38 pgs. Disponible en:
https://repositorio.msp.gob.do/handle/123456789/11/browse?rpp=20&offset=20&etal=-1&sort_by=-1&type=type&value=Resoluci%C3%B3n&order=ASC



Av. Héctor Homero Hernández V., Esq. Av. Tiradentes,
Ensanche La Fe, Santo Domingo, D.N. C.P.10514
Teléfono: (809) 541-3121
www.msp.gob.do
RNC. 401-00739-8

SANTO DOMINGO REPÚBLICA DOMINICANA