

HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL
DEPARTAMENTO DE MEDICINA SERVICIO DE HEMATOLOGIA
PROTOCOLO DE ANEMIA FALCIFORME

1. AUTORES
2. REVISORES
3. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES
4. JUSTIFICACIÓN
5. ALCANCE
6. PROPÓSITO
7. OBJETIVO GENERAL
8. OBJETIVOS ESPECÍFICOS
9. ANTECEDENTES LOCALES DEL COMPORTAMIENTO DE LA ENFERMEDAD
10. NOMBRE DE LA ENFERMEDAD
11. EPIDEMIOLOGÍA
12. DEFINICIÓN
13. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS SEGÚN LA CRISIS QUE MANIFIESTE
14. HALLAZGOS DE LABORATORIO
15. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
16. TRATAMIENTO
17. CRITERIOS DE REFERENCIA
18. EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO
19. RECOMENDACIONES PARA EL PACIENTE Y FAMILIARES
20. MEDIDAS PREVENTIVAS
21. SEGUIMIENTO Y CONTROLES
22. REFERENCIAS
23. ANEXOS

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Hematología	CÓDIGO: PR-19-16	Página 2 de 24
	Título Protocolo de Anemia Falciforme	Edición: septiembre 2020	
	Elaborado: Dra. Hilze Rodríguez, Dr. Antonio Alvarado Servicio de Hematología	Revisión N°: 0	
	Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dra. Diana Cedeño, servicio de Hematología	

1. AUTORES

Dra. Hilze Rodríguez: Pediatra Hematóloga, Dr. Antonio Alvarado: Médico Residente de Hematología Pediátrica

2. REVISORES

Dra. Diana Cedeño, servicio de Hematología, Oficina de Calidad y Seguridad del Paciente

3. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Tanto los autores como los revisores de este documento declaran que no existen conflictos de intereses.

4. JUSTIFICACION

La enfermedad de Células Falciformes o Anemia de Células Falciformes (ACF) o Anemia Drepanocítica se caracteriza por un defecto en la formación de la hemoglobina, proteína que se encarga de transportar el oxígeno en los glóbulos rojos a todo el cuerpo. Este defecto transforma el glóbulo rojo en una célula rígida con la forma característica falciforme o media luna. La anomalía ocurre en la β globina. Los alelos responsables de mutación se encuentran en el brazo corto del cromosoma 11 que resulta en ácido glutámico (E/Glu) siendo sustituido por valina (V/Val) en la posición 6. La hemoglobina producida es la S la cual es insoluble.¹⁻³ Esta condición clínica se hereda de forma autosómica recesiva y se han realizado estudios al azar se ha logrado saber que existe alrededor de 10% de portadores y 8% de homocigotos.¹

En Panamá a nivel nacional, la ACF forma parte del rastreo neonatal desde el 2004, por lo que ya deberíamos contar con una prevalencia y pacientes que se les detecta hemoglobina S son referidos al servicio de Hematología. En la actualidad la Anemia Falciforme se describe como un síndrome drepanocítico que comprende los siguientes fenotipos:^{2,4-6}

SS: homocigotos

SF: homocigotos con persistencia de hemoglobina fetal la cual puede persistir variablemente hasta cualquier edad en este tipo de pacientes más o menos 6-7 años, aunque hemos encontrado pacientes de 13 años con hemoglobina fetal (HbF) persistente.

SC: heterocigoto, la hemoglobina C es otra hemoglobina anormal la cual es soluble y el paciente puede llegar a tener hemoglobinas de 12 y 13 g/dL pero igual este paciente puede presentar todas las crisis de anemia falciforme.

S- β^0 y/o β^+ talasemia: heterocigoto es la combinación del paciente que tiene la hemoglobina S de la anemia falciforme y la disminución en la formación de la cantidad de cadenas en la hemoglobina llamada talasemia.

Si el paciente solo tiene un gen afectado y el otro gen de la beta globina es normal, el individuo tiene el rasgo de células falciformes, una condición de portador benigno que no es una enfermedad.²⁻⁶

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Hematología	CÓDIGO: PR-19-16	Página 3 de 24
	Título Protocolo de Anemia Falciforme	Edición: septiembre 2020	
	Elaborado: Dra. Hilze Rodríguez, Dr. Antonio Alvarado Servicio de Hematología	Revisión N°: 0	
	Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dra. Diana Cedeño, servicio de Hematología	

5. ALCANCE

Estas guías se ajustan para pacientes con diagnóstico de Anemia Falciforme comprobado con electroforesis de hemoglobina que se atienden en el Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel de 0-15 años.

6. PROPÓSITO

El propósito de este protocolo es tener una guía de atención para médicos pediatras, médicos generales y profesionales de la salud que manejen las diferentes crisis agudas y complicaciones crónicas que se presenta en el síndrome drepanocítico.

7. OBJETIVO GENERAL

Explicar las diferentes crisis que se pueden presentar en el síndrome drepanocítico, implementando algoritmos que nos lleven a tener una intervención temprana y efectiva que permita un correcto abordaje diagnóstico y manejo de estos pacientes en sus procesos agudos.

8. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Categorizar las crisis más frecuentes que encontramos en los pacientes con anemia falciforme
- Conceptuar la sintomatología y diagnóstico de pacientes con anemia falciforme.
- Describir el tratamiento a seguir en las crisis más frecuentes.
- Establecer un algoritmo que nos guie para tratar adecuadamente estos pacientes y darle un seguimiento hasta el alta hospitalaria.
- Mejorar el seguimiento a largo plazo que forma parte del manejo integral de estos pacientes.

9. ANTECEDENTES LOCALES DEL COMPORTAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORME

La enfermedad es transmitida en forma autosómica recesiva esto significa que al unirse dos portadores o heterocigotos AS o AC tienen el 25% de probabilidad en cada embarazo de tener homocigotos. En Panamá muchas parejas se unen sin conocer su estado de portador por lo que se ha convertido en un problema de salud pública, además al casarse y saber de antemano que son portadores en el primer nivel de atención muchas veces no se refiere o no se da la atención del consejo genético que al final será decisión de los padres arriesgarse a tener hijos.

10. NOMBRE DE LA ENFERMEDAD: CIE-10 Capítulo III

- a. Enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos y ciertos trastornos que afectan el mecanismo de la inmunidad.
 - i. D57 Trastornos falciformes
 - ii. D57.0 Anemia falciforme con crisis
 - iii. D57.2 Trastornos falciformes heterocigotos dobles
 - Hemoglobinopatía SC
 - Hemoglobinopatía SD
 - Hemoglobinopatía SE

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Hematología	CÓDIGO: PR-19-16	Página 4 de 24
	Título Protocolo de Anemia Falciforme	Edición: septiembre 2020	
	Elaborado: Dra. Hilze Rodríguez, Dr. Antonio Alvarado Servicio de Hematología	Revisión N°: 0	
	Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dra. Diana Cedeño, servicio de Hematología	

11. EPIDEMIOLOGÍA

En Panamá se estima que el 6% de la población es portadora y el 5% padece la enfermedad, aunque en un estudio que se realizó en una población de 350 personas al azar demostró un 18% de portadores y un 6-8% de enfermos, antes se decía que era mayor en Panamá y Colón, pues en la actualidad hablamos que en todas las provincias hay casos inclusive ya de áreas indígenas.

12. DEFINICIÓN

Es una enfermedad de la sangre consecuencia de una mutación genética de la sustitución de un aminoácido polar (ácido glutámico) por otro no polar (valina) que provoca deformidad de los glóbulos rojos en forma de hoz. (*Real Academia Nacional de Medicina, ed. (2011). Diccionario de términos médicos. Madrid: Panamericana.p.93*).

13. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico de los trastornos de células falciformes puede llevarse a cabo en varios entornos: pruebas prenatales, exámenes de detección de recién nacidos, diagnóstico de individuos sintomáticos y asesoramiento de personas con el rasgo de células falciformes.¹

Las manifestaciones clínicas se presentan por lo general a partir de los 3-4 meses de vida (anemia hemolítica, dactilitis). Las principales manifestaciones clínicas se deben a los fenómenos vaso oclusivos, hemólisis y al hipoesplenismo funcional.²

Estos pacientes presentan complicaciones agudas y otras crónicas por la vasculopatía progresiva: palidez generalizada, dolor óseo, dactilitis, dolor torácico, fiebre, esplenomegalia y hepatomegalia, priapismo, dolor abdominal, cefalea, convulsiones, ictericia escleral y en piel, entre otras.

En todos los casos que ingresen al cuarto de urgencias se realizará historia clínica, examen físico completo para decidir que estudios se van enviar: hemograma con reticulocitos, reactantes de fase aguda (PCR, VES según sea el caso), química sanguínea que incluya creatinina, nitrógeno de urea (BUN), electrolitos (Na, K, Ca u otro según la clínica), pruebas de función hepáticas (transaminasas, bilirrubinas), LDH, urinalisis y urocultivo, hemocultivo e iniciar antimicrobianos en la primera hora si hay fiebre y sospecha de infección aguda. Una radiografía de tórax u otros estudios pueden ser necesarios según los datos clínicos al momento de la consulta.³

Infecciones

Los procesos infecciosos son una de las causas más frecuentes de complicaciones en pacientes con ACF que se deben a varios factores entre ellos a un estado de inmunodeficiencia secundaria y la asplenia funcional que se presenta temprano en la infancia por lo que es necesario llevar un esquema de vacunas al día tanto para bacterias como virus y disminuir de esta forma la probabilidad de presentar infecciones severas por gérmenes encapsulados *Streptococcus pneumoniae* (neumococo), *Haemophilus influenzae* tipo b, *Neisseria meningitidis* (meningococo); además las vacunas de influenza estacional (cada año) y hepatitis B; por lo que se recomienda en este sentido seguir el esquema nacional de vacunación y sus ajustes para esta población.^{3,6} La presencia de fiebre se debe considerar una urgencia en estos pacientes y deben ser evaluados por un médico.

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Hematología	CÓDIGO: PR-19-16	Página 5 de 24
	Título Protocolo de Anemia Falciforme	Edición: septiembre 2020	
	Elaborado: Dra. Hilze Rodríguez, Dr. Antonio Alvarado Servicio de Hematología	Revisión N°: 0	
	Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dra. Diana Cedeño, servicio de Hematología	

Otro proceso infeccioso que se ve en estos pacientes es la osteomielitis (*Salmonella* y *Staphylococcus aureus* son los gérmenes más aislados) fiebre, dolor e inflamación local son manifestaciones más frecuentes, el diagnóstico se debe confirmar por punción o biopsia ósea o hemocultivo. La resonancia magnética (RM) puede ser necesario en algunos casos.

Crisis Vaso oclusiva o de dolor: El dolor es un síntoma frecuente en pacientes con ACF, esta es causada por crisis vaso oclusivas óseas cuya intensidad y frecuencia son variables, en menores de 2-4 años se puede ver dactilitis, en niños mayores hay compromiso de columna vertebral, pelvis y huesos largos, sin embargo, debemos tener presente que podemos tener cualquier crisis a cualquier edad. Se pueden presentar crisis vaso oclusivas a nivel abdominal (vasos mesentéricos) pero este diagnóstico es de exclusión y es indispensable descartar otras causas de dolor abdominal agudo. Hay reportes que hasta el 30% de los adolescentes pueden cursar con dolor crónico.^{9,10}

En el dolor del paciente los fenómenos biopsicosociales como la personalidad, estado de ánimo, interacción con el personal médico y sistema de salud van a influir en las manifestaciones de dolor y de la enfermedad.

Anemia Aguda

La hemólisis crónica de esta enfermedad condiciona anemia con hemoglobina (6-10 g/dL) pero los pacientes pueden presentar agudización de su anemia basal por secuestro esplénico, crisis aplásicas o hemólisis aumentada en el contexto de una infección, crisis vaso oclusiva u otro estado inflamatorio agudo. Es necesario buscar las posibles causas hemólisis aguda como elevación de reticulocitos y bilirrubina indirecta (ver figura 1), hemorragia (gastrointestinal, transvaginal, hematuria), insuficiencia renal crónica (creatinina, BUN, urinalisis) y se debe descartar que sea secundaria a medicamentos (AINES, antibióticos y otras drogas).^{5,6}

Los signos y síntomas generales de anemia aguda son: cansancio, hiporexia, pobre succión, hipoactividad, astenia, mareos, taquicardia, dificultad para respirar, palidez de la piel, ictericia las manifestaciones dependerán del grado de anemia.

Secuestro Esplénico: esta se debe al atrapamiento de drepanocitos en la circulación esplénica que va a provocar un secuestro sanguíneo en el bazo. Las manifestaciones agudas de anemia ya señaladas con reticulocitosis (descenso de la Hb al menos 2 g/dL), esplenomegalia y puede haber trombocitopenia.²

Secuestro hepático: se puede producir por la misma fisiopatología en la circulación hepática, a nivel de la vesícula biliar se puede formar barro biliar y cálculos pigmentados por la degradación crónica de eritrocitos, que van a requerir ultrasonografía según la condición clínica aguda, una vez se identifique coledocistitis el paciente se debe referir a Cirugía Pediátrica.⁶ En caso de colecistitis aguda se debe dar el manejo para esta condición.

Crisis aplásicas: en los niños con ACF puede tener lugar una eritroblastopenia transitoria, generalmente debida a infección por parvovirus B19 u otros virus. Debido a que estos pacientes requieren de una eritropoyesis aumentada para compensar su hemólisis crónica, se produce una anemia aguda grave reticulocitopénica (<1%) que suele necesitar transfusión de GRE, la recuperación de reticulocitos en sangre periférica va de 3-14 días.

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Hematología	CÓDIGO: PR-19-16	Página 6 de 24
	Título Protocolo de Anemia Falciforme	Edición: septiembre 2020	
	Elaborado: Dra. Hilze Rodríguez, Dr. Antonio Alvarado Servicio de Hematología	Revisión N°: 0	
	Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dra. Diana Cedeño, servicio de Hematología	

Síndrome Torácico Agudo (STA).

El STA otra complicación en ACF manifestándose con fiebre, síntomas respiratorios tos, dolor torácico, sibilancias, hipoxemia y/o dificultad respiratoria junto a un infiltrado nuevo en la radiografía de tórax, este puede deberse a neumonía, vaso oclusión pulmonar, hipoventilación, atelectasia, tromboembolismo y en algunos casos embolia grasa, en la práctica clínica es difícil distinguirlas y una se puede complicar con la otra por lo que se engloba como Síndrome Torácico Agudo (STA). La gravedad es variable y hasta el 10% requieren ventilación mecánica.¹⁰

Enfermedad Cerebro vascular (ECV).

Esta condición se puede presentar hasta en el 10% de la población pediátrica por lo general es isquémico en menor grado hemorrágico y tiene un pico de incidencia entre 2 a 6 años. Hay otros eventos neurovasculares que incluyen ataques isquémicos transitorios (AIT) e infartos cerebrales silenciosos que pueden causar una morbilidad grave que incluye déficits neurocognitivos y conductuales. Los signos de advertencia de eventos neurovasculares incluyen hemiparesia o parálisis facial o extremidades, cefalea intensa, alteraciones visuales y en el lenguaje.

La prevención primaria para reducir el riesgo de un primer accidente cerebro vascular se basa en el uso de mediciones doppler transcraneales regulares para la estratificación del riesgo. El doppler transcraneal (DTC) es un estudio de imagen para detectar riesgo de ECV ya que permite medir las velocidades de flujo de la circulación cerebral normal (<170 cm/s), resultado condicionado (170-200 cm/seg) y anormal (> 200 cm/seg) en este caso se tienen que hacer intervenciones para prevenir ECV (transfusiones programadas y/o hidroxiurea). Este estudio se realizará desde los 2 años hasta los 16 años siempre que no haya cierre de las ventanas óseas.⁸

Priapismo.

Es otra complicación vaso oclusiva de la ACF, se trata de una erección persistente y dolorosa del pene, puede ser de corta duración o prologada, cuando dura más de 2-4 h debe tratarse urgentemente para evitar secuelas graves como isquemia en el pene y disfunción eréctil.⁷

14. HALLAZGOS DE LABORATORIO

Los exámenes que se realizan dependen de la edad, en el periodo prenatal las pruebas basadas en el estudio del ADN, luego del nacimiento se utiliza la electroforesis de hemoglobina, biometría hemática con frotis de sangre periférica en donde se observa eritrocito en hoz o drepanocitos o falciformes, siempre es importante conocer que al momento del nacimiento hay niveles más elevados de HbF que van descendiendo progresivamente hacia los 6-12 meses de edad.¹

La cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) es el método de diagnóstico preferido, esta es una técnica es altamente sensible y específico, proporciona interpretación tanto cuantitativa como cualitativa del tipo de hemoglobina. La electroforesis de hemoglobina es el método más usado para definir el diagnóstico de esta enfermedad.¹

La hemólisis crónica en las personas con anemia de células falciformes generalmente se asocia con una anemia leve a moderada con hematocrito del 20 a 30%, reticulocitosis del

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Hematología	CÓDIGO: PR-19-16	Página 7 de 24
	Título Protocolo de Anemia Falciforme	Edición: septiembre 2020	
	Elaborado: Dra. Hilze Rodríguez, Dr. Antonio Alvarado Servicio de Hematología	Revisión N°: 0	
	Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dra. Diana Cedeño, servicio de Hematología	

3-15%, hiperbilirrubinemia no conjugada y elevación de lactato deshidrogenasa sérica (LDH) y haptoglobina sérica baja. El frotis de sangre periférica revela eritrocitos falciformes, policromatofilia indicativa de reticulocitosis y cuerpos de Howell-Jolly que reflejan hiposplenia. Los glóbulos rojos son normocrómicos a menos que haya talasemia o deficiencia de hierro coexistentes.¹⁰

El rasgo de células falciformes no está asociado con anemia o microcitosis y tiene una fracción de HbA que excede el 50% junto con 35 a 45% de HbS. La talasemia de células falciformes beta⁺ se asocia con anemia, microcitosis y una fracción de HbA que oscila entre 5 y 30%. El rasgo de células falciformes en combinación con alfa talasemia puede sospecharse cuando hay menos del 35% de HbS. Las pruebas de solubilidad son positivas tanto en ACF como en el rasgo de células falciformes, pero las formas falciformes solo se observan en el frotis de sangre periférica solo en la ACF, por esto de ser positiva solo nos indica que hay presencia de hemoglobina insoluble y hay que realizar electroforesis de hemoglobina, esta se debe repetir al tener 1 año de edad el paciente y cuantificar la HbF y HbS cada año hasta los 2 años y un control a los 5 años.³

15. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial se realizará con otras alteraciones estructurales de la molécula de hemoglobina como talasemia y se debe definir el fenotipo clínico del paciente.

16. TRATAMIENTO

El manejo general de los pacientes con síndromes drepanocíticos inicia con la educación del paciente y familiar o tutor sobre los cuidados y signos de alarma en el niño, hay intervenciones como la adecuada vacunación (iniciando a los 2 meses con vacuna conjugada 13 valente y luego de los 2 años la polisacárida 23-valente PPSV23) y profilaxis para infección neumocócica (con antibióticos desde 2 meses hasta por lo menos 5 años) que han demostrado disminuir de forma importante la mortalidad. El fenotipo variable de la enfermedad hace que se tenga que ajustar el tratamiento a el curso clínico que presente el paciente, pero de forma global todos deben cumplir las inmunizaciones correspondientes.⁸⁻¹⁰ Se debe administrar la PPSV-23 a los 2 años y el refuerzo de 3 a 5 años de administrada la primera dosis, luego 1 refuerzo cada 5 años. La vacuna para el meningococo se recomienda 1 refuerzo cada 5 años.

La profilaxis con penicilina V es de 125 mg vía oral (vo) dos veces al día desde 3 meses a los 3 años en donde la dosis se ajusta a 250 mg dos veces al día hasta los 5 años, en nuestro medio utilizamos amoxicilina (20/mg/kg/día en 1 sola dosis) o 250 mg vo cada día, aunque algunos prolongan la profilaxis por más tiempo (infección neumocócica grave, esplenectomía). Los alérgicos a penicilinas deben recibir macrólidos como claritromicina (4mg/kg/día o dosis diaria de 150 mg vo cada día) o eritromicina (20mg/kg dividido en 2 dosis o 125 mg c/12 horas en < de 5 años o 250 mg cada 12 horas en > 5 años). Otra opción es Penicilina benzatínica 40 000 UI/kg cada mes.

A nivel intrahospitalario se deben iniciar como primera opción cefalosporinas de tercera generación como ceftriaxona (50-75 mg/kg/día), Cefotaxima (100-200 mg/kg/día) u otro antibiótico que cubra estos gérmenes que se sospechen por clínica y finalmente que se aislen en cultivos.²

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Hematología	CÓDIGO: PR-19-16	Página 8 de 24
	Título Protocolo de Anemia Falciforme	Edición: septiembre 2020	
	Elaborado: Dra. Hilze Rodríguez, Dr. Antonio Alvarado Servicio de Hematología	Revisión N°: 0	
	Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dra. Diana Cedeño, servicio de Hematología	

Manejo del Dolor

La hidratación es un pilar importante en el manejo de las crisis agudas en ACF el aporte de líquidos orales y/o parenterales va a depender de la volemia del paciente según el escenario clínico o crisis aguda, considerando que el volumen que aportan las transfusiones en caso de requerirlas, la cual no debe retrasarse mientras se administran otros líquidos cuando está indicado.

Cuando el paciente tolera la vía oral y la edad del niño lo permite se debe insistir en la ingesta de líquidos (8-12 vasos de agua diarios). Si el paciente está hipovolémico vamos a usar solución salina normal 0.9% (SSN 0.9) o lactato ringer (L/R) esto para normalizar la volemia y restablecer el estado hemodinámico siempre vigilando datos de sobrecarga hídrica que pueden dar complicaciones secundarias (STA). En el caso de un paciente euvolémico usaremos soluciones de dextrosa en solución salina (D/SS 0.33 % o D/SS 0.45%). Los pacientes con ACF pueden tener una capacidad disminuida para excretar sodio y pueden volverse hipernatémicos al recibir SSN 0.9%. La hipernatremia a su vez puede conducir a la deshidratación de los glóbulos rojos, lo que aumenta la anemia por destrucción por los eritrocitos, sin embargo, cada día hay más evidencia que no se deben utilizar soluciones tan hipotónicas como dextrosa en agua (D/A 5%). Si el paciente está estable y puede tomar líquidos orales se debe ofrecer hidratación oral.

El abordaje del dolor tiene que ser integral, rápido y con el objetivo de obtener mejoría clínica en las primeras horas de la terapia enfocándonos no solo en el dolor sino también en causas secundarias que puedan agravar el episodio doloroso (ver algoritmos 1 y 2). En el manejo del dolor vamos a utilizar medidas no farmacológicas y farmacológicas. Dentro de las no farmacológicas se incluyen medidas ambientales de distracción, lectura, música, dibujos, juegos, yoga u otras actividades para inducir relajación según la edad del paciente, es decir hay que abordar el aspecto cognitivo y conductual del niño.⁷⁻⁹

El abordaje inicial del dolor en ACF lo podemos evaluar en la tabla 1, es importante utilizar una escala para valorar el dolor inicial y poder compararlo luego de las intervenciones (escala FACES de Wong-Baker para niños pequeños o una escala analógica visual para adolescentes).^{8, 10}

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Hematología	CÓDIGO: PR-19-16	Página 9 de 24
	Título Protocolo de Anemia Falciforme	Edición: septiembre 2020	
	Elaborado: Dra. Hilze Rodríguez, Dr. Antonio Alvarado Servicio de Hematología	Revisión N°: 0	
	Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dra. Diana Cedeño, servicio de Hematología	

Tabla 1. Tratamiento del dolor agudo en personas con anemia de células falciformes que acuden al servicio de urgencias o al hospital de día.

<p>Triage rápidamente (<15 minutos)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es probable que el individuo haya tenido un dolor en el hogar que excedió lo que puede manejar con analgesia oral. • Atención en 1 hora de llegada a cuarto de urgencias.
<p>Evaluar el dolor clínicamente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Creer en el auto informe de dolor indicado por el niño y datos del familiar. • Evalúe rápidamente la ubicación del dolor, la calidad, la duración y la gravedad • Evaluar las posibles comorbilidades que causan dolor (Necrosis avascular de una articulación, fractura por compresión) • Evaluar posibles comorbilidades que requieran otros tratamientos (Enfermedad cerebro vascular, infección, síndrome torácico agudo, secuestro esplénico)
<p>Iniciar la analgesia lo antes posible (<30 minutos)</p> <ul style="list-style-type: none"> • La mayoría de los pacientes van a requerir opioides • La dosis inicial se basa en la intensidad del dolor se puede utilizar metamizol 12.5-35 mg/kg/dosis, tramadol 1mg/kg/dosis, morfina 0.1-0.2 mg/kg IV, SC o intranasal (máximo 10mg) o Fentanyl 1 mcg/kg IV, SC, intranasal hasta 2 dosis cada 5-10 min. • Reevalúe rápidamente la eficacia y repita la dosis si es necesario en el intervalo apropiado (20 minutos para la morfina, 5 a 10 minutos para Fentanyl). • Proporcionar terapias complementarias si es apropiado (hidratación adecuada, otros analgésicos, transfusión, ansiolíticos, calor local, oxígeno en caso de hipoxia). • Ingresar al hospital si el control del dolor es inadecuado con tres o más dosis de un analgésico opioide (o dos dosis de fentanilo). • Planifique la analgesia las 24 horas del día con dosis adicionales para el dolor exacerbado. <p style="text-align: center;">Si no logro un acceso venoso usar vía intranasal o sub-cutánea hasta obtenerlo.</p>

Las medidas farmacológicas van a depender de la intensidad del dolor, cuando el dolor es leve-moderado y el paciente no tiene fiebre ni dificultad respiratoria se puede utilizar:

- Acetaminofén 10-15 mg/kg/dosis cada 4-6 horas
- Ibuprofeno 10 mg/kg/dosis cada 6-8 horas, adolescentes 200-400 mg vía oral cada 4-6 horas (dosis máxima 1.2 g en 24 horas).
- Diclofenaco Sódico o potásico 1-3 mg/kg/dosis cada 6-8 horas, adolescentes y adultos 50 mg VO c/8horas.
- Metamizol magnésico dosis 12.5-40 mg/kg/dosis cada 6-8 horas.
- Otros AINES pueden utilizarse según la disponibilidad de la unidad a dosis terapéuticas.

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Hematología	CÓDIGO: PR-19-16	Página 10 de 24
	Título Protocolo de Anemia Falciforme	Edición: septiembre 2020	
	Elaborado: Dra. Hilze Rodríguez, Dr. Antonio Alvarado Servicio de Hematología	Revisión N°: 0	
	Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dra. Diana Cedeño, servicio de Hematología	

Si el dolor es moderado a severo entonces tenemos que utilizar combinaciones de grupos de medicamentos AINES y opioides:

Los opioides son un recurso importante en el manejo del dolor podemos utilizar dosis intermitentes o infusión continua según sea la situación clínica y el medicamento:

- **Tramadol (IV):** 1 mg/kg/dosis cada 6-8 horas.
- **Sulfato de Morfina (VO, IV, IM, SC):** la dosis VO va de 0.2-0.5 mg/kg/dosis cada 4-6 horas o 0.3-0.6 mg/kg/dosis cada 12 horas. Otras vías IV, IM, SC: 0.1-0.2 mg/kg/dosis cada 2-4 horas conforme la necesidad y midiendo la respuesta, la dosis máxima 10-15 mg/dosis. Cuando sea necesario se puede utilizar infusión continua a 0,025-2,6 mg/kg/hora. Se puede utilizar una nueva dosis si el paciente presenta dolor antes de la siguiente dosis de morfina si esta seriado o en infusión continua, es decir una dosis a demanda por dolor irruptivo. En adolescentes (> 12^a) se puede utilizar 3-4 mg SC cada 4 horas ajustando la dosis según la respuesta mejoría o persistencia del dolor. Siempre es importante monitorizar sedación excesiva, bradipnea, efectos gastrointestinales (náuseas, estreñimiento) y prurito.
- Fentanyl (IM, IV, intranasal): su uso es en dolor severo en el que se requiere rápido control del dolor a dosis de 1-1.5 µg/kg/dosis (Max. 100 µg/dosis y # 2 dosis) cada 5-10 min según respuesta o infusión continua 1µg/kg/h. lu<aza

En casos de dolor severo vamos a utilizar **acetaminofén + AINES + morfina** en las dosis señaladas, una vez controlado el dolor se debe pasar a medicación oral y al contexto domiciliario tan pronto sea posible. No recomendamos es uso de dos opioides juntos por ejemplo (tramadol + morfina), esto puede bloquear los receptores y no tener el efecto esperado. No se deben usar más de 5 días de AINES y este grupo de medicamentos están contraindicados en pacientes con insuficiencia renal por el efecto nocivo en el flujo sanguíneo renal.

La ketamina se puede utilizar en pacientes con dolor refractario que no responde a opioides, sus beneficios analgésicos se dan a dosis de 0.25 mg/kg/dosis o infusión continua 0,1-0.3 mg/kg/h máximo 1 mg/kg/h, en un ambiente monitorizado (unidad de cuidados intermedios).¹⁰

Se va a utilizar oxígeno suplementario solo cuando hay hipoxemia o caída de la saturación de oxígeno (SO₂: <94%) y según la condición clínica aguda. Transfusiones de sangre no están recomendadas de forma rutinaria para el dolor vasoclusivo a menos que se acompañe de otras de las complicaciones de ACF.

En ocasiones se puede presentar efectos secundarios de los opioides como prurito (se debe manejar con difenhidramina 1mg/kg/dosis C/6 horas o clorfeniramina 0.1mg/kg/dosis) otros antihistamínicos según disponibilidad.

Son recomendaciones para disminuir los opioides: No disminuya los opioides en las primeras 24 horas a menos que haya depresión respiratoria o aumento del letargo posterior a esto el ajuste se realizara tomando en cuenta las siguientes consideraciones: Reducir los opioides durante el día cuando se puede realizar una evaluación adecuada del dolor, reducir aproximadamente del 10 al 20% de la dosis de opioides a la vez de

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Hematología	CÓDIGO: PR-19-16	Página 11 de 24
	Título Protocolo de Anemia Falciforme	Edición: septiembre 2020	
	Elaborado: Dra. Hilze Rodríguez, Dr. Antonio Alvarado Servicio de Hematología	Revisión N°: 0	
	Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dra. Diana Cedeño, servicio de Hematología	

forma progresiva, reduzca los opioides disminuyendo la dosis en lugar de aumentar el intervalo entre dosis, pasar a analgésicos orales cuando la dosis intravenosa sea mínima y el paciente se puede controlar con analgesia oral.

En caso de dactilitis o dolor muscular se puede usar compresas de agua caliente junto al resto de las medidas, nunca frías por el riesgo de exacerbar falciformación.

La naloxona es el antídoto en caso de depresión respiratoria sintomática y/o insuficiencia respiratoria inminente ocasionada por opioides (fentanyl principalmente) se debe administrar con precaución 0.1-0.2 mg/kg cada 2-3 min hasta lograr buen automatismo respiratorio y ventilación del paciente.

Anemia

Las transfusiones de sangre se utilizan para tratar y prevenir las complicaciones de la ACF, incluyendo la preparación para la cirugía, tratamiento de anemia sintomática, accidente cerebro vascular agudo, secuestro esplénico, insuficiencia multiorgánica, STA y priapismo recurrente. La dosis recomendada es a 10 ml/kg de peso, sin embargo, podemos considerar trasfudir GRE a 5 ml/kg en pacientes con anemia severa < 5 g/dL o caída de 2 g/dL del nivel basal para evitar disfunción cardiovascular, el número de transfusiones va a depender del nivel de Hb y la respuesta clínica del paciente, estos pacientes pueden hacer Lesión Pulmonar Aguda (TRALY) y sobrecarga circulatoria con disfunción cardiovascular (TACO) asociada a la transfusión.¹⁴

Hay ocasiones en donde se produce una exacerbación aguda de la hemolisis crónica en la mayoría de los casos hay que buscar una causa como infección, crisis aplásica, secuestro esplénico, medicamentos, reacción transfusional tardía entre otros.¹⁰ Cobra especial interés en los pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa ya que la hemolisis si se presenta puede ser grave.

Secuestro Esplénico: el manejo es dinámico los padres tienen que ser educados y entrenados en palpar el bazo y evaluar datos clínicos de anemia. Tiene que ser ingresado al hospital para monitorización hemodinámica, transfundir glóbulos rojos empacados (GRE), en casos severos puede cursar con choque hipovolémico y muerte. Cuando el individuo está hipovolémico y presenta síntomas de anemia, se debe considerar reanimación con cristaloides (SSN 0.9% o L/R a 20-30 ml/kg) y transfusión de GRE, posterior a esto líquidos de mantenimiento a 1500-2000 ml/m²/día y según sea el estado de hidratación y la evolución hemodinámica del paciente. Se debe tener precaución al administrar líquidos parenterales y transfundir ya que la sangre atrapada en el bazo todavía está disponible para volver a entrar en la circulación sistémica. En consecuencia, después de la transfusión, la hemoglobina del individuo puede aumentar de manera aguda a niveles que puedan producir síndrome de hiperviscosidad.

Cuando se presentan 2 o más crisis de secuestro esplénico se deberá ofrecer esplenectomía preferiblemente en > 2-3 años por el riesgo de complicaciones y muerte, se deberá tener inmunizaciones completas para gérmenes encapsulados 2 semanas previas a la Cirugía, se debe individualizar cada caso y explicar al familiar. Algunas guías recomiendan transfusiones programadas hasta llegar a la edad para realizar la esplenectomía.

Las guías actuales recomiendan hacer fenotipo sanguíneo a todo paciente de reciente diagnóstico con ACF que no se haya transfundido con el objetivo de tener esta

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Hematología	CÓDIGO: PR-19-16	Página 12 de 24
	Título Protocolo de Anemia Falciforme	Edición: septiembre 2020	
	Elaborado: Dra. Hilze Rodríguez, Dr. Antonio Alvarado Servicio de Hematología	Revisión N°: 0	
	Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dra. Diana Cedeño, servicio de Hematología	

información en el banco de sangre y de este modo prevenir aloinmunización, al menos para el complejo Rh (CcDEe) y los antígenos Kell, que son los más inmunogénicos de los antígenos de glóbulos rojos, a su vez utilizar filtros para GRE, puesto que son pacientes que pueden requerir múltiples transfusiones a lo largo de su vida.¹³ En el contexto de una crisis aguda hemolítica, de secuestro esplénico o vaso oclusiva refractaria vamos a considerar transfundir GRE con anemia < 5 g/dL, sin embargo, hay que ir ajustándose al estado hemodinámico y evolución clínica según sea el caso sangrado agudo (hematuria macroscópica severa, insuficiencia cardíaca, STA, priapismo, aplasia eritrocítica). Otro escenario en donde se puede valorar transfundir es en prevención de trombosis cerebrales, pre operatorio en donde se utilice anestesia general. El objetivo es mantener un hematocrito < 30% para evitar hiperviscosidad y fenómenos vasooclusivos.^{4,5}

Los recambios parciales están recomendados en casos de hiperbilirrubinemia (> 20 mg/dL), crisis vaso oclusivas generalizadas y situaciones clínicas en los que hay riesgo de mortalidad aumentada.

La eritropoyetina a dosis de 250 UI/kg sub-cutánea (sc) 3 veces por semana se puede indicar en casos de insuficiencia renal crónica y cuando existan patologías asociada.

Síndrome Torácico Agudo: el manejo y monitorización hemodinámica tiene que ser continuo, el tratamiento consiste en antibióticos que cubran neumococo y *Mycoplasma pneumoniae*, broncodilatadores (si hay sibilancias y/o antecedentes de asma bronquial), oxígeno, analgesia, transfusiones. Los antibióticos Ceftriaxona (50 mg/kg/dosis bid, max 2 g), cefotaxime (150-200 mg/kg/día cada 6-8 horas, máx.12g), se puede agregar desde el inicio un macrólido preferiblemente oral (azitromicina 10 mg/kg/día en 1 dosis o Claritromicina 15 mg/Kg/día cada 12h, máximo 500 mg/dosis). La transfusión sanguínea está indicada en los casos en que haya un descenso importante de la cifra de hemoglobina o cuando el paciente presente un empeoramiento clínico. Los casos más graves pueden requerir exanguinotransfusión y ventilación mecánica.¹⁰ En el caso de exanguinotransfusión se busca bajar (HbS: <30%) el recambio de sangre puede ser parcial o total.

Se tienen que seguir todas las medidas respecto a inmunizaciones, cuidados generales, hidroxiurea y considerar trasplante de médula ósea (TMO).

Enfermedad Cerebro Vascular (ECV)

El tratamiento consiste en exanguinotransfusión urgente con el objetivo de alcanzar una hemoglobina S inferior al 30%. Más de la mitad de los pacientes pueden presentar un segundo ECV, pero estudios han demostrado que este disminuye a <10% si se ingresa a un programa de transfusión programada cada 3-6 semanas que dependerá de la evolución del paciente. Se puede hacer también profilaxis primaria en pacientes que tiene un flujo doppler aumentado en la arteria cerebral media (> 170 cm/seg) ya que este es un factor de riesgo aumentado para presentar ECV.

Los niños en riesgo son tratados con transfusión profiláctica crónica cada 3-6 semanas para prevenir ECV. En algunos casos se puede considerar agregar hidroxiurea o evaluación para trasplante de células hematopoyéticas.¹⁰

Priapismo: se tiene que ofrecer hidratación, analgesia, sedación, micción y ejercicio moderado, lavado e instilación de medicamentos en el cuerpo cavernoso según el caso y duración del evento. Si no cede con la micción, la hidratación y la analgesia, está indicado

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Hematología	CÓDIGO: PR-19-16	Página 13 de 24
	Título Protocolo de Anemia Falciforme	Edición: septiembre 2020	
	Elaborado: Dra. Hilze Rodríguez, Dr. Antonio Alvarado Servicio de Hematología	Revisión N°: 0	
	Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dra. Diana Cedeño, servicio de Hematología	

aspirar sangre de los cuerpos cavernosos e inyectar un vasoconstrictor local (adrenalina dilución 1:1 000 000). Debe ser evaluado por Urología en caso de priapismo prolongado que no resuelva (>6-12 horas).

Para prevenir nuevos episodios se ha descrito la utilización de agonistas adrenérgicos como la pseudoefedrina 30 mg vo cada noche en < 10 años y 60 mg vo en niños > 10 años.

Otras opciones que se pueden considerar si persiste la erección son exanguinotransfusión manual o eritroaféresis, transfusión simple si la Hb < 6 g/dL.

Trasplante de Medula Ósea (TMO)

En la actualidad el trasplante alogénico de células madres sigue siendo la única opción curativa para la ACF. La serie más grande hasta la fecha ha sido en una población pediátrica con ACF severamente sintomática que no responde a hidroxiurea. Uso de acondicionamiento mieloablativo y donante antígeno leucocitario humano (HLA) compatible, con médula ósea como la fuente de células madre en la mayoría, hubo una mortalidad del 10%, la tasa de supervivencia global (92-94%) y 82% de supervivencia libre de eventos en un seguimiento medio de 54 meses.⁴ La tasa de recaídas o fallo de implante es de alrededor del 10%.

Al elegir este tratamiento se debe evaluar conjuntamente con el paciente y la familia, no solo los riesgos de mortalidad y de recaída, sino también la morbilidad que pueden tener como la enfermedad del injerto contra el huésped crónica (EICH). Los criterios de inclusión son: Pacientes con ACF (SS, SC, S-beta talasemia), edad < 16 años con hermano HLA idéntico sano o portador, enfermedad grave que haya presentado una o más de las siguientes complicaciones ECV, Síndrome torácico agudo grave o de repetición, crisis vaso oclusivas dolorosas recurrentes, disfunción neuropsicológica con RM craneal anormal, enfermedad pulmonar falciforme en estadios I-II, nefropatía falciforme (filtrado glomerular 30-50 del valor normal), aloinmunización múltiple en un paciente que está en régimen de transfusión crónica.

Otras manifestaciones de ACF grave son retinopatía proliferativa bilateral con afectación visual por oclusión e isquemia en la arteria retiniana que va a comprometer la irrigación a la retina periférica y secundariamente inducir neo vascularización patológica, es poco frecuente en Pediatría, pero se puede ver en adolescentes.¹¹⁻¹⁴ Un Oftalmólogo Pediatra debe darle evaluación y seguimiento.

La hidroxiurea es un medicamento citostático que induce formación de hemoglobina fetal (HbF) y con ello reduce falciformación además puede aumentar la hemoglobina basal, reduce la cifra de leucocitos totales, disminuye la interacción de las células sanguíneas con el endotelio, aumenta la producción de óxido nítrico (ON). Con este tratamiento se disminuyen las crisis de dolor, STA, menos transfusiones, disminución de hospitalizaciones y complicaciones crónicas (necrosis avascular, deterioro renal), además prolonga la supervivencia.⁶ La respuesta clínica se observa con dosis iniciales (20 mg/kg/día y en > 50kg ofrecer 1g al día) se va a incrementar lentamente la dosis midiendo la respuesta clínica. El ajuste de la dosis va a depender de la respuesta y datos de toxicidad que puede ser moderada cuando el conteo absoluto de neutrófilos < 2500, plaquetas < 95 000, reticulocitos < 9.5%, disminución de 15% de la Hb basal en este caso

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Hematología	CÓDIGO: PR-19-16	Página 14 de 24
	Título Protocolo de Anemia Falciforme	Edición: septiembre 2020	
	Elaborado: Dra. Hilze Rodríguez, Dr. Antonio Alvarado Servicio de Hematología	Revisión N°: 0	
	Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dra. Diana Cedeño, servicio de Hematología	

hay que reducir 25% de la dosis indicada; en el caso de toxicidad medular severa cuando los neutrófilos absolutos < 2000, plaquetas < 80 000, reticulocitos < 8% o disminución de 20% de la Hb basal del paciente la dosis se tiene que reducir 50%. El seguimiento se realizará cada 2-4 semanas al iniciar la terapia monitorizando BHC con reticulocitos, pruebas de función hepática (AST, ALT, FA, bilirrubinas), cuantificar % HbF junto al examen físico valorando el peso, rash, hiperpigmentación de la piel, síntomas gastrointestinales, pérdida de cabello y síndrome hemorrágico (mielosupresión).¹⁵ La hidroxiurea no interfiere con las inmunizaciones.⁶ En el escenario de un paciente hospitalizado la medicación debe continuar a menos que tengamos datos de toxicidad hematológica.

Los criterios de elección para iniciar hidroxiurea son: ACF SS con más de tres crisis que requieran hospitalización al año, anemia hemolítica por inmunización, ulcera maleolar crónica, STA recurrente (3 en 2 años o 1 grave), persistencia de episodios de priapismo, cualquier combinación de 3 o más crisis vaso-oclusivas (que requiera hospitalizar) o STA en 1 año, creatinina <1.7 mg/dL, en adolescentes femeninas prueba de embarazo negativa y algunos autores recomiendan consentimiento informado. Se van a excluir para esta opción terapéutica adolescente embarazada, creatinina > 2 mg/dL, enfermedad hepática activa, serología positiva para virus de inmunodeficiencia humana (VIH), historia reciente de enfermedad vascular cerebral y aquellos que no acepten el tratamiento. Hay estudios que apoyan el inicio de la terapia desde los 8 meses siempre que sea necesario.

Transfusión sanguínea crónica y quelación

Las transfusiones crónicas cada 3-6 semanas en ECF están indicadas en profilaxis primaria y secundaria de ECV y algunas complicaciones crónicas de esta enfermedad. En algunas ocasiones se va a requerir exanguinotransfusión cuando la cuenta de hemoglobina es muy alta, cuando se necesita disminuir la HbS en las crisis agudas (STA, ECV) este procedimiento se puede realizar de forma manual o automatizada por eritroaféresis uno de los objetivos es tratar de mantener el % HbF < 30%. Esta modalidad terapéutica tiene que ir acompañada de la monitorización de sobrecarga de hierro (hemosiderosis) que puede afectar el corazón y el hígado, así como producir otras causas de hemosiderosis secundaria.¹⁶ La monitorización de los niveles de hierro la vamos a realizar midiendo niveles de ferritina sérica (> 1000 mg/dL) hay que iniciar terapia de quelación con una dosis entre 20-30mg/kg/día, también nos sirven estudios e imágenes para detectar hemosiderosis en hígado y corazón con RMN.

Nutrición

No hay datos prospectivos que hagan recomendaciones nutricionales específicas, se debe tener una dieta balanceada que cubra los requerimientos nutricionales para el grupo etario, si hay evidencia que estos pacientes cursan con deficiencias de vitaminas y micronutrientes (zinc, selenio, vitaminas A, D, C, E) pero principalmente ácido fólico que pueden influir en el curso de la enfermedad, sin embargo, esto se puede obtener en la dieta si es adecuada y no necesitar suplementación.

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Hematología	CÓDIGO: PR-19-16	Página 15 de 24
	Título Protocolo de Anemia Falciforme	Edición: septiembre 2020	
	Elaborado: Dra. Hilze Rodríguez, Dr. Antonio Alvarado Servicio de Hematología	Revisión N°: 0	
	Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dra. Diana Cedeño, servicio de Hematología	

No se recomienda administrar rutinariamente hierro en estos pacientes, a menos que el paciente tenga anemia por déficit de hierro demostrada debido a que la deficiencia de hierro tiene secuelas negativas en el desarrollo neurológico. Las reservas excesivas de hierro y las lesiones oxidativas pueden contribuir al agotamiento de las vitaminas antioxidantes por lo que hay que tener cuidado en este aspecto.⁶ Este diagnóstico se puede enmascarar por los otros hallazgos de laboratorio por lo que se recomienda medir ferritina sérica < 25 ng/ml.

Se indicará ácido fólico 1mg VO al día. En casos de deficiencia de vitamina D se puede administrar 800 UI VO cada día y cuantificar niveles.

La suplementación con hierro se indicará a los pacientes hasta los 12 meses de edad y ajustará dosis terapéuticas en caso de deficiencia de hierro (5-6 mg/kg/día).

El uso de L-glutamina un aminoácido esencial en ACF aún no está del todo soportado en Pediatría sin embargo hay reportes de beneficios en reducción de las crisis con su uso a dosis de 0,3 g/kg/dosis administrado 2 veces al día solo o combinada con otras modalidades terapéuticas.

17. CRITERIOS DE REFERENCIA

En el manejo de esta enfermedad tiene que participar un equipo multidisciplinario encabezado por el Hematólogo y apoyado por el Pediatra, médicos generales, enfermería, Psicología, Oftalmología, Cirugía, Neurología, Odontología, Nefrología, Fisiatría entre otros según sea el caso.

Todo paciente pediátrico con electroforesis de hemoglobina anormal y que reporte síndrome drepanocítico (HbSS, HbSC, S-β⁰ y/o β+ talasemia) tiene que ser referido a una instalación donde lo atienda un Pediatra Hematólogo.

18. EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

La supervivencia de estos pacientes ha mejorado de forma dramática en los últimos años con el manejo integral y nuevas opciones terapéuticas que se ofrecen, las principales causas de muerte son daño progresivo a órgano blanco y los procesos infecciosos. Las series más grandes publicadas reportan mortalidad de alrededor de 1% en países desarrollados, incluso pacientes que usan hidroxiurea tienen una supervivencia de 99% a los 15 años.

Las complicaciones crónicas pueden iniciar en la edad pediátrica entre ellas destacan por su frecuencia y gravedad hipertensión pulmonar en pacientes con mayor grado de hemólisis, complicaciones renales, osteonecrosis avascular, alteraciones cognitivas por infartos silentes y alteraciones oculares motivo por el que se debe dar un seguimiento estrecho a esto pacientes para disminuir las probabilidades de complicaciones que tengas secuelas importantes e irreversibles.⁹

Complicaciones Renales: Hasta un 20% pueden cursar con compromiso renal generalmente se ve en adolescentes o adultos, se realizará un cribado con química sanguínea (creatinina y BUN) y examen de orina entre los 5-10 años, o antes según sea

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Hematología	CÓDIGO: PR-19-16	Página 16 de 24
	Título Protocolo de Anemia Falciforme	Edición: septiembre 2020	
	Elaborado: Dra. Hilze Rodríguez, Dr. Antonio Alvarado Servicio de Hematología	Revisión N°: 0	
	Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dra. Diana Cedeño, servicio de Hematología	

el caso. Estos pacientes pueden cursar con defecto en la concentración urinaria con hipostenuria (densidad urinaria <1.010), hematuria debido a infartos y necrosis papilar, proteinuria, hipertensión, toxicidad por medicamentos, infarto renal, diabetes insípida nefrogénica, glomeruloesclerosis segmentaria focal, todas estas condiciones pueden llevar a daño renal progresivo, por lo que se recomienda evitar agentes nefrotóxicos en la medida de lo posible (AINES, contraste endovenoso) y llevar una monitorización más estrecha del grupo que recibe quelantes de hierro. Ante cualquier alteración enviar a Nefrología Pediátrica.

Necrosis avascular ósea (osteonecrosis, necrosis isquémica): es el resultado de infarto de trabéculas óseas. Las cabezas femorales y humerales pueden verse afectadas con más frecuencia. Se puede presentar osteomielitis producto de infección en el sitio del infarto óseo. Los cambios se detectan mejor mediante RMN que se indicaría ante sospecha y se debe referir a Ortopedia Pediátrica.

Complicaciones hepato-biliares: a parte de las y mencionadas se puede tener isquemia aguda, colestasis, sobrecarga de hierro transfusional, cálculos biliares, toxicidad farmacológica de los quelantes de hierro u otros medicamentos, infección por el virus de la hepatitis C (VHC), enfermedad hepática autoinmune y fibrosis.

Complicaciones Endocrinas: se puede presentar un crecimiento y desarrollo retrasado sobre todo una pubertad tardía (*evaluado con estadio de Tanner*) esto secundario a varios factores como hipogonadismo primario, hipopituitarismo e insuficiencia hipotalámica. Si hay retraso de talla importante a partir de los 6 años se debe hacer prueba de función tiroidea, cariotipo y anticuerpos para enfermedad celiaca. La ausencia de signos puberales a los 13 años es un signo de alarma y se debe referir al Pediatra Endocrinólogo.³

19. RECOMENDACIONES PARA EL PACIENTE/FAMILIA

La educación sanitaria y el soporte psicológico es muy importante porque el niño tiene que aceptar y crecer con su enfermedad de esta forma dar especial atención a la prevención y tratamiento precoz de muchas de las complicaciones.

Se deben evitar las situaciones que puedan exacerbar las crisis vaso oclusivas como frío, deshidratación y fiebre. También deben aprender a cómo tratar las crisis de dolor leve ingesta de agua, reposo y el uso de AINES (acetaminofén, ibuprofeno, diclofenaco entre otros).

Se debe enseñar a reconocer los signos de alarma que requieran de la atención inmediata en un servicio de urgencias, tales como palidez, astenia, fiebre alta, dificultad respiratoria o aparición de una focalización neurológica.

La adolescencia es un periodo en el que hay que prestar especial interés por que con frecuencia presentan retraso puberal, sin embargo, ellos por lo general van a alcanzar desarrollo sexual y altura normal hacia la edad adulta. Por otro lado, es necesario preparar al paciente para la atención en unidades de adultos, en este periodo según algunos reportes hay aumento de la morbilidad/mortalidad y un impacto emocional y

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Hematología	CÓDIGO: PR-19-16	Página 17 de 24
	Título Protocolo de Anemia Falciforme	Edición: septiembre 2020	
	Elaborado: Dra. Hilze Rodríguez, Dr. Antonio Alvarado Servicio de Hematología	Revisión N°: 0	
	Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dra. Diana Cedeño, servicio de Hematología	

psicológico por el cambio de atención. En general, los niños con ACF pueden participar en deportes con instrucciones de detenerse si están cansados para evitar el esfuerzo excesivo, el sobrecalentamiento y la deshidratación que pueden predisponer a las crisis de células falciformes.

20. MEDIDAS PREVENTIVAS Y DE CONTROL

Dentro de las medidas preventivas está el cribado neonatal que ha demostrado eficacia en reducir la morbilidad y mortalidad de estos pacientes ya que se inician todas las medidas de seguimiento desde los primeros meses de vida. El objetivo es que el paciente avance en su crecimiento y desarrollo de la mejor forma, adquiera las habilidades sensoriales, motoras, cognitivas, adecuados hábitos de alimentación y evitar las situaciones que puedan producir exacerbación o crisis de la enfermedad, un aspecto importante es incorporar al niño en el círculo social según su edad y evitar el ausentismo escolar.

El consejo genético y el diagnóstico prenatal son otros parámetros que se valoran en estos pacientes y sus padres debido a su patrón de herencia autosómica recesiva con 25% de probabilidad de tener 1 hijo enfermo en cada embarazo para evitar nuevos casos, esto hay que explicárselo de forma clara a los padres.⁷

Los padres o tutores responsables deben ser educados en cómo medir la temperatura con termómetro para identificar fiebre ($T > 38^{\circ}\text{C}$), como palpar el bazo y los síntomas de anemia (astenia, palidez, fatiga, adinamia). Deben acudir a atención médica preferiblemente en no más de 4 horas cuando el paciente presenta fiebre, síntomas respiratorios importantes (tos intensa, dificultad para respirar, dolor en el tórax), bazo palpable o aumento del tamaño, dolor abdominal intenso, especialmente dolor en el cuadrante superior derecho o con aumento de ictericia, cualquier síntoma o signo neurológico (incluso si es transitorio), aumento significativo de palidez, fatiga y / o letargo, episodio de priapismo que persiste más de cuatro horas, dolor que no se alivia adecuadamente analgesia oral en casa.⁷

Los niños con ACF tiene mayor riesgo de eventos vaso oclusivos posterior a intervenciones quirúrgicas (STA) por lo que se debe evitar el frío, deshidratación, hipoxemia durante la anestesia ($\text{Hb} < 10 \text{ g/dL}$), además de promover correcta oxigenación, control adecuado del dolor, deambulación precoz y fisioterapia pulmonar para prevenir complicaciones intra o post operatorias.

21. SEGUIMIENTO/CONTROLES

La educación del paciente y su entorno familiar se tiene que realizar por un equipo multidisciplinario (Hematólogos, Pediatras, Oftalmólogo, enfermeras, Trabajo Social, Odontología, Psicología, Laboratorio, Banco de Sangre entre otras según sea el caso del paciente). En la tabla 1 y 2 se resumen los parámetros generales de seguimiento en ACF.⁹

El Pediatra Hematólogo lo debe evaluar desde los 3 meses de edad y seguimiento cada 3-4 meses (un menor periodo de tiempo puede ser necesario en algunos casos). Oftalmología debe verlo cada año, a partir de los 8-10 años para descartar retinopatía falciforme proliferativa temprana. Odontología desde la primera dentición y el tiempo de evaluación en el seguimiento dependerá de cada caso, pero tiene que tener una buena

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Hematología	CÓDIGO: PR-19-16	Página 18 de 24
	Título Protocolo de Anemia Falciforme	Edición: septiembre 2020	
	Elaborado: Dra. Hilze Rodríguez, Dr. Antonio Alvarado Servicio de Hematología	Revisión N°: 0	
	Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dra. Diana Cedeño, servicio de Hematología	

salud bucal para evitar infecciones secundarias. El seguimiento por enfermería va a ser simultáneo con el médico. Otras evaluaciones pueden ser necesarias en caso de antecedente de asma debe ser evaluado por Neumología, Urología (enuresis y priapismo prolongado), Ortopedia (necrosis avascular de cabezas de fémur/húmero), Cirugía (colecistitis o esplenectomía), nutricionista entre otros.⁷ En la evaluación también tiene que haber una evaluación por trabajo social para identificar el entorno social y la red de apoyo familiar, así como identificar recursos para la atención médica del paciente.

Un test Psicológico que mida el índice cognitivo se debe realizar antes de iniciar la escuela primaria y siempre que sea necesario según la evolución clínica, comportamiento y rendimiento académico. En ocasiones es necesario evaluación Neurológica si hay cefalea persistente y otro dato de alteración que pueda requerir estudios (resonancia magnética-RM) de imágenes buscando infartos silentes u otras alteraciones. Los infartos silentes pueden ser causa problemas neurocognitivos que van a requerir intervención temprana (Neurología, Paidopsiquiatría, Psicología). Esta también predispone a desarrollar depresión y trastornos emocionales por qué se debe estar vigilante de todos estos aspectos.

En niños ≤ 16 años de edad con ACF y $S\beta^0$ talasemia, se debe evaluar el flujo sanguíneo cerebral anualmente a partir de los 2 años mediante doppler transcraneal (TCD).

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Hematología	CÓDIGO: PR-19-16	Página 19 de 24
	Título Protocolo de Anemia Falciforme	Edición: septiembre 2020	
	Elaborado: Dra. Hilze Rodríguez, Dr. Antonio Alvarado Servicio de Hematología	Revisión N°: 0	
	Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dra. Diana Cedeño, servicio de Hematología	

22. Referencias

1. Vichinsky E, Mahoney D. Diagnóstico de los trastornos de células falciformes. All topics are updated as new evidence becomes available and our peer review process is complete. Literature review current through: Jun 2020. | This topic last updated: Jul 14, 2020.
2. Rives S. Enfermedad de células falciformes: papel del pediatra. *An Pediatr Contin.* 2013;11(3):123-31.
3. Cela E, Ruíz A, Cervera A. Enfermedad de células falciformes: Guía de Práctica Clínica. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica, Abril 2019. Páginas: 1-182.
4. Sauntharajah Y, Vichinsky E. Enfermedad de células falciformes: características clínicas y manejo. *Hematología Principios básicos y práctica*, Capítulo 42, 584-607.e5.
5. Wahl S, Quirolo KC. Current issues in blood transfusión for sickle cell disease. *Curr Opin Pediatr.* 2009;21:15-21.
6. Field J, Vichinski E, Mahoney D, et al. Descripción general del manejo y el pronóstico de la anemia falciforme. UpToDate, Revisión de literatura actualizada hasta: junio de 2020. | Última actualización de este tema: 19 de mayo de 2020.
7. Rogers Z, Mahoney D, Tirnayer J, Armsby C. Atención integral de rutina para niños con anemia falciforme. UpToDate, Revisión de literatura actualizada hasta: junio de 2020.
8. DeBaun M, Vichinsky E, Mahoney D. Manejo agudo del dolor vasooclusivo en la anemia de células falciformes. UpToDate, Revisión de literatura actualizada hasta: marzo de 2020.
9. Brandow A, Patrick C, Creary S, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: management of acute and chronic pain. *Blood Adv* (2020) 4 (12): 2656–2701. <http://doi.org/10.1182/bloodadvances.202000185>
10. Vichinsky E, DeBaun M, Tirnauer J. Resumen de las manifestaciones clínicas de anemia falciforme. UpToDate, Revisión de literatura actualizada hasta: mayo de 2020.
11. Guías para la atención integrada de niños y niñas, desde el nacimiento hasta los 9 años de edad. MINSA Panamá, República de Panamá, 2010. Actualizadas al 2013.
12. DeBaun MR, Jordan LC, King A, 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. Chou S, Alsawaz M, Fassano R, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support. *Blood Adv* (2020) 4 (2): 327–355. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019001143>.
14. Zúñiga P, Martínez C, González L, et al. Enfermedad de células falciformes: Un diagnóstico para tener presente. *Rev Chil Pediatr.* 2018;89(4).
15. Rodgers G, Geroge A, Mahoney D, et al. Uso de hidroxurea en la enfermedad de células falciformes. UpToDate, Revisión de literatura actualizada hasta: enero de 2020.
16. DeBaun MR, Chou S, Mahoney D, et al. Transfusión de glóbulos rojos en la enfermedad de células falciformes. UpToDate, Revisión de literatura actualizada hasta: mayo de 2020.

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Hematología	CÓDIGO: PR-19-16	Página 20 de 24
	Título Protocolo de Anemia Falciforme	Edición: septiembre 2020	
	Elaborado: Dra. Hilze Rodríguez, Dr. Antonio Alvarado Servicio de Hematología	Revisión N°: 0	
	Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dra. Diana Cedeño, servicio de Hematología	

Tabla 1. Seguimiento en niños con Anemia de Células Falciformes

Educación Sanitaria	<ul style="list-style-type: none"> ● Consejo genético en la primera visita ● Revisar profilaxis y vacunaciones ● Normas de prevención de crisis vaso oclusivas. ● Enseñar a palpar el bazo. ● Indicar síntomas de alarma para acudir al cuarto de urgencias.
Profilaxis	<ul style="list-style-type: none"> ● Penicilina oral desde 2 meses a 5 años ● Esquema nacional de vacunación y refuerzo cada 5 años con (polisacárida 23-valente)
Examen físico	<ul style="list-style-type: none"> ● En cada visita (3-6 meses) se debe hacer evaluación completa con énfasis en búsqueda de visceromegalias.
Nutrición	<ul style="list-style-type: none"> ● Recomendaciones de alimentación
Saturación de Oxígeno y Presión arterial	<ul style="list-style-type: none"> ● Se debe hacer cada año, de haber alteración se debe a referir Neumología y Nefrología.
Exámenes hemograma y química sanguínea	<ul style="list-style-type: none"> ● El hemograma con reticulocitos se debe hacer en cada visita (3-4 meses). ● La química sanguínea cada año o antes si toma algún medicamento o hay alteraciones secundarias.
Evaluación del rendimiento escolar	<ul style="list-style-type: none"> ● Anual desde los 3 años. Test psicométricos en caso de alteración
Remitir a unidad que tenga un Pediatra Hematólogo	<ul style="list-style-type: none"> ● Al diagnóstico el paciente tiene que ser evaluado por un Hematólogo.
Registro de crisis, ingresos y transfusiones	<ul style="list-style-type: none"> ● Indicación de tratamientos específicos (Hidroxiurea, trasplante de médula ósea, transfusión crónica.

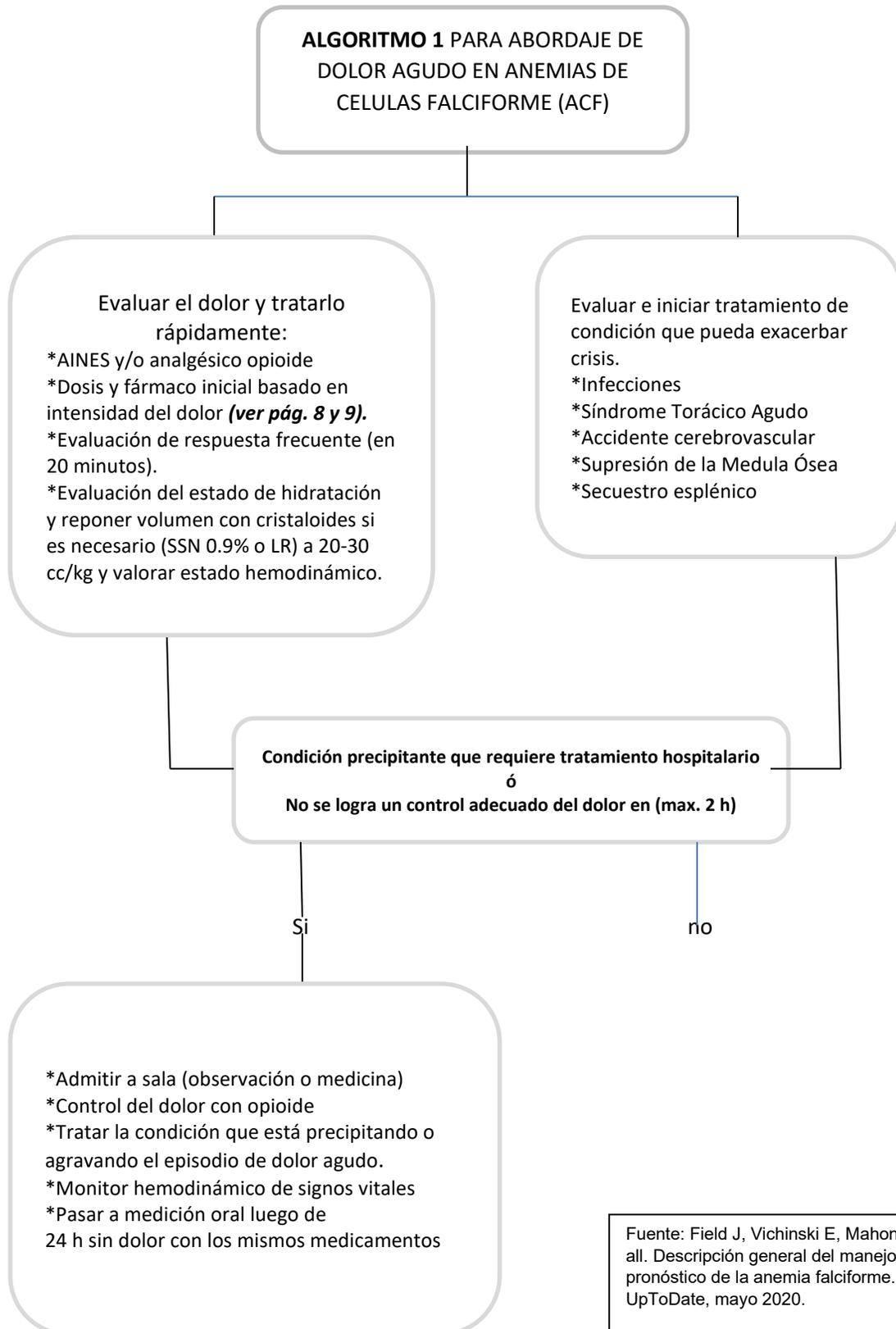
	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Hematología	CÓDIGO: PR-19-16	Página 21 de 24
	Título Protocolo de Anemia Falciforme	Edición: septiembre 2020	
	Elaborado: Dra. Hilze Rodríguez, Dr. Antonio Alvarado Servicio de Hematología	Revisión N°: 0	
	Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dra. Diana Cedeño, servicio de Hematología	

Tabla 2. Seguimiento de las complicaciones crónicas

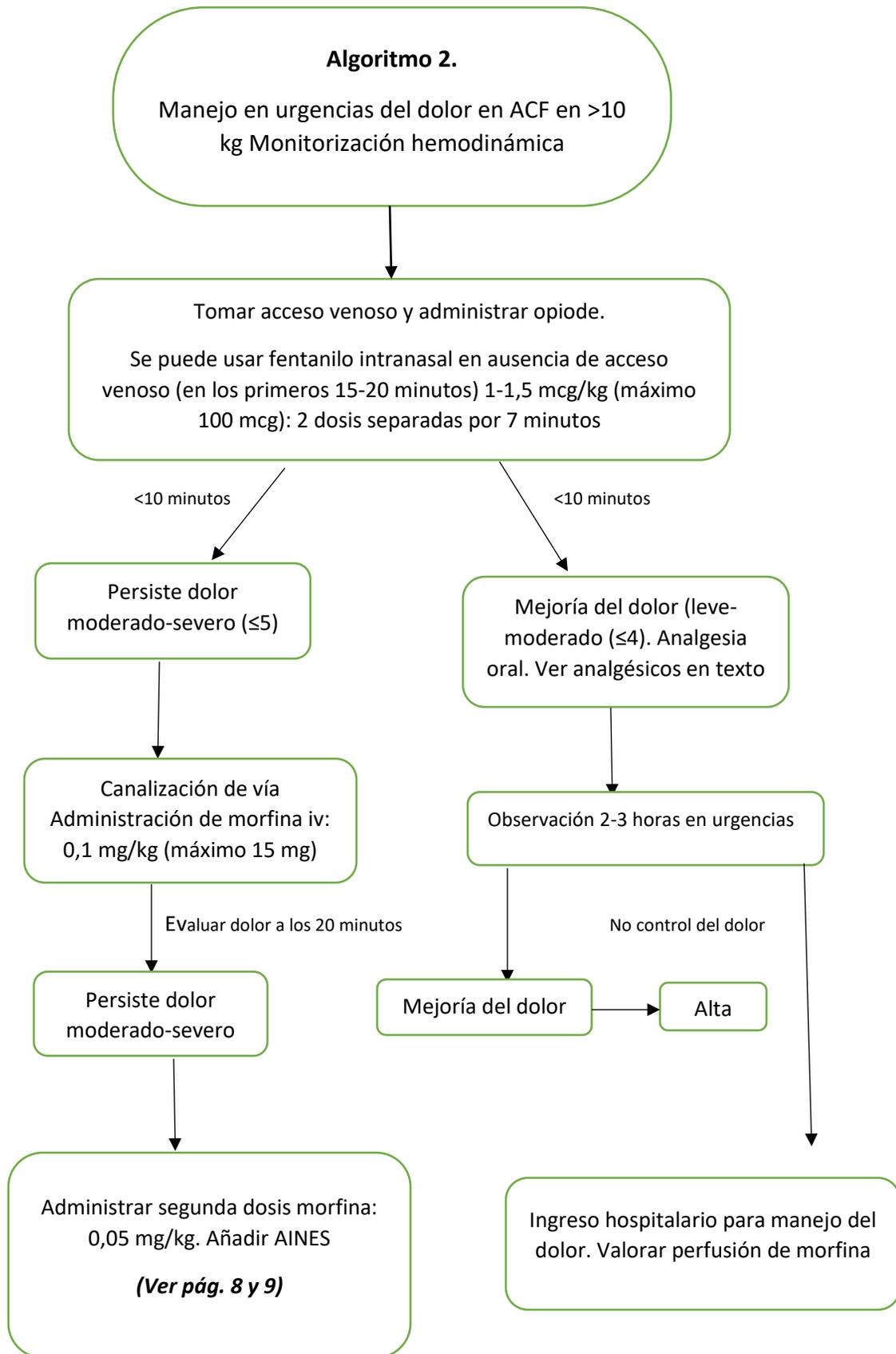
Ecografía Doppler cerebral	<ul style="list-style-type: none"> • Cada año desde los 2 a 16 años
Ecografía abdominal	<ul style="list-style-type: none"> • Cada 2-5 años desde los 3 años
Ecocardiograma con Doppler y medición de la velocidad Jet tricúspide, y EKG.	<ul style="list-style-type: none"> • .Cada 2 a 5 años desde los 6 años
Evaluación oftalmológica (con fondo de ojo)	<ul style="list-style-type: none"> • Anual o bianual desde los 8 años (desde los 6 años si es HbSC)
Función Respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> • Cada 5 años dese los 3 años.
Evaluación renal	<ul style="list-style-type: none"> • Anual desde los 5-8 años: función renal, proteinuria, micro albuminuria
Evaluación del rendimiento escolar	<ul style="list-style-type: none"> • Anual desde los 3 años. Test psicométricos en caso de alteración
Remitir a unidad que tenga un Pediatra Hematólogo	<ul style="list-style-type: none"> • Al diagnóstico el paciente tiene que ser evaluado por un Hematólogo.
Evaluación Psicológica	<ul style="list-style-type: none"> • Aplicación de los Test cognitivos desde los 3 años • Anual o bianual desde los 8 años, antes dependerá de cada caso.

Fuente: An Pediatr Contin. 2013;11(3):123-31.

	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Hematología	CÓDIGO: PR-19-16	Página 22 de 24
	Título Protocolo de Anemia Falciforme	Edición: septiembre 2020	
	Elaborado: Dra. Hilze Rodríguez, Dr. Antonio Alvarado Servicio de Hematología	Revisión N°: 0	
	Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dra. Diana Cedeño, servicio de Hematología	



	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Hematología	CÓDIGO: PR-19-16	Página 23 de 24
	Título Protocolo de Anemia Falciforme	Edición: septiembre 2020	
	Elaborado: Dra. Hilze Rodríguez, Dr. Antonio Alvarado Servicio de Hematología	Revisión N°: 0	
	Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dra. Diana Cedeño, servicio de Hematología	



	HOSPITAL DEL NIÑO DOCTOR JOSÉ RENÁN ESQUIVEL Servicio de Hematología	CÓDIGO: PR-19-16	Página 24 de 24
	Título Protocolo de Anemia Falciforme	Edición: septiembre 2020	
	Elaborado: Dra. Hilze Rodríguez, Dr. Antonio Alvarado Servicio de Hematología	Revisión N°: 0	
	Aprobado: : Dr. Francisco Lagrutta Jefe de Departamento de Docencia	Revisado: Dra. Diana Cedeño, servicio de Hematología	

Figura 1. Diagnóstico en Anemia Aguda

