

# ACTUALIZACIÓN SOBRE ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES EN NIÑOS

DIANA SORAYA RENDÓN, M.D.<sup>1</sup>, MARÍA VICTORIA BOLAÑOS, Bact.<sup>2</sup>,  
DIANA MARITZA JURADO, Bact.<sup>2</sup>

## RESUMEN

La OMS estima que cerca del 5% de la población mundial es portadora de genes causantes de hemoglobinopatías. La cadena de globina  $\beta$  es codificada en el brazo corto del cromosoma 11. La Hb S es formada cuando se sustituye el Ácido glutámico por valina en la posición 6 de la cadena beta de la globina. Esta patología tiene un amplio espectro de manifestaciones clínicas, entre las que se encuentran hemólisis, alteraciones vaso oclusivas y dolores agudos recurrentes. Existen programas de tamizaje para recién nacidos que permiten detectar ACF; entre estos están la electroforesis de hemoglobina, enfoque isoeléctrico, cromatografía líquida de alto rendimiento, o el análisis de ADN. La evaluación del recién nacido permite un diagnóstico precoz, educar a los padres, y la administración profiláctica de penicilina, para reducir el riesgo de bacteriemia potencialmente mortales

**Palabras claves:** Anemia de células falciformes, Definición, Diagnóstico, Tratamiento, Niños

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de células falciformes (ECF) tiene la presencia de al menos un gen de la  $\beta$ -globina con un cambio en la posición 6 del ácido glutámico por la valina (heterocigotos) o puede presentarse además con una alteración distinta en el otro gen de la  $\beta$ -globina (doble heterocigotos). Los homocigotos para la mutación falciforme tienen anemia de células falciformes (ACF) o enfermedad de hemoglobina SS, que representa entre el 60% y el 65% de la ECF. Los heterocigotos para esta mutación genética, es decir, quienes han heredado el gen de tan sólo uno de los padres, tienen el rasgo falciforme.

## DEFINICIÓN

La molécula de hemoglobina normal de los humanos (HbA) se compone de cuatro cadenas de globina: dos

## SUMMARY

WHO estimates that about 5% of the world's population carries the genes responsible for hemoglobin disorders. B globin chain is encoded in the short arm of chromosome 11. Hb S is formed when glutamic acid is substituted for valine at position 6 of the beta globin chain. This disease has a wide spectrum of clinical manifestations, among which are hemolysis, abnormal vessel occlusive and recurrent acute pain. There are screening programs for newborns to detect Sick cell anemia, among these are the hemoglobin electrophoresis, isoelectric focusing, high performance liquid chromatography or DNA analysis. The newborn screening allows early diagnosis, educate parents, and the prophylactic administration of penicillin, to reduce the risk of potentially fatal bacteremia

**Key words:** Sick cell anemia, Definition, Diagnosis, Treatment, Children

cadena  $\alpha$  y dos cadenas  $\beta$ . La ECF es una hemoglobinopatía estructural, resultado de una alteración en la secuencia de los aminoácidos de la cadena  $\beta$  de la globina, denominada Hb SS<sup>1</sup>.

Otras mutaciones genéticas de la  $\beta$ -globina conducen a formas distintas de ECF. La más común de estas es la  $\beta^c$  con un cambio en la posición 6 de la  $\beta$ -globina del ácido glutámico por la lisina, que conduce a la enfermedad de hemoglobina C, y representa un 25% a 30% de todos los pacientes con hemoglobinopatías. Otra alteración es la  $\beta$  talasemia  $\beta^0$  en donde no hay producción de la  $\beta$  globina, ó la  $\beta$  talasemia  $\beta^+$  en donde hay disminución en la producción de globina  $\beta$  que en combinación con el cambio de ácido glutámico por la valina en la posición 6 de la  $\beta$ -globina llevan a la anemia falciforme ( $\beta^s\beta^0$ ) o  $\beta^s\beta^+$  y representan el 5% a 10% de todos los pacientes con ECF<sup>2</sup>.

Los estudios de DNA nuclear y mitocondrial provenientes de África sugieren que la mutación se ha desarrollado de forma independiente y espontánea aproximadamente hace 50000 años<sup>3</sup>.

Los individuos con la mutación que da lugar a la hemoglobina S pueden presentar otras mutaciones en la

<sup>1</sup>Estudiante de postgrado en pediatría. Universidad del Valle. Cali, Colombia

<sup>2</sup>Profesora. Escuela de Bacteriología. Universidad del Valle. Cali, Colombia

región del cromosoma 11 conocidas como grupo de la globina beta. Estas mutaciones originan distintos polimorfismos cuya combinación da lugar a haplotipos que se heredan de manera autosómica junto con la mutación para la hemoglobina S y pueden diagnosticarse en el laboratorio mediante el corte con enzimas de restricción específicas<sup>4</sup>. Los cinco haplotipos principales son Senegal, Camerun, Benin, Bantú o CAR y Asiático o Árabe-Indio.

Un estudio realizado en Bogotá en el Laboratorio de Biología Molecular y Citogenética de la Clínica Colsánitas, analizó 33 casos de tamización neonatal diagnosticados por electroforesis de hemoglobina como rasgo falciforme procedentes de Barranquilla, Bogotá, Bucaramanga, Cali y Cartagena entre el 2000 y el 2006. Se encontró la mayor frecuencia para el haplotipo Bantú o CAR (36,4%), seguido por el Senegal (30,3%), Benin (21,2%) y Camerún (12,1%). La distribución de los haplotipos en las ciudades indica que los individuos procedentes del centro de África (Bantú) se dispersaron a lo largo de Colombia por ser el haplotipo más frecuente. Este hallazgo es importante debido a que los haplotipos se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y cuando los individuos son homocigotos para hemoglobina S y heredan haplotipos Bantú y Benin tienen un curso clínico más grave que los que heredan los haplotipos Senegal y Bantú<sup>4</sup>.

## HISTORIA

Aunque existen descripciones múltiples de los signos clínicos de la ACF en culturas africanas especialmente, solo hasta el año 1910 Herrick, un cardiólogo del Hospital Presbiteriano de la Ciudad de Chicago, y su interno el Dr. Ernest Irons, describen en un paciente proveniente de la isla de Granada, al este del Caribe, sus características fenotípicas sanguíneas<sup>5</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

La OMS estima que cerca del 5% de la población mundial es portadora de genes causantes de hemoglobinopatías. Cada año nacen aproximadamente 300.000 niños con hemoglobinopatías de los cuales más de 200.000 son africanos con anemia falciforme<sup>6</sup> (OMS 2006).

La ECF afecta 90000 a 100000 personas en los Estados Unidos<sup>7</sup>; se ha estimado que 1 de cada 25000 recién nacidos nacen con esta patología en los Estados Unidos cada año, según los datos de tamizaje neonatal<sup>2,8</sup>.

Esta patología se ha asociado a familias descendientes de África, Sur o Centro América, Islas Caribeñas y Países Mediterráneos (como Turquía, Grecia e Italia), India y Arabia Saudita. En general la prevalencia del rasgo drepanocítico oscila entre el 10 y el 40% en África ecuatorial y disminuye entre el 1% y 2% en la costa norte de África y a menos del 1% en Sudáfrica<sup>6</sup>. Esta distribución se presenta porque el rasgo drepanocítico otorga una ventaja de supervivencia frente a la malaria, lo que lleva a un incremento de la frecuencia del gen en zonas de alta transmisión de ésta enfermedad.

Las migraciones han incrementado la frecuencia del gen en el continente americano; estudios latinoamericanos muestran que en países como Brasil la ECF, tiene una prevalencia entre 5-6%. En Colombia, donde el 35% de la población es afrodescendiente, hay estudios parciales en poblaciones del Caribe y el Pacífico con hallazgos de prevalencia del rasgo falciforme entre el 5 y 10%<sup>9-14</sup>.

Otro estudio realizado en el Instituto Nacional de Salud por Rosero et al. en el 2012, determinó la frecuencia de hemoglobinopatías a partir de las tarjetas de tamizaje neonatal rutinario para hipotiroidismo, remitidas por los laboratorios de salud pública de departamentos con población afrodescendiente, encontrándose una prevalencia de 7% de hemoglobinas variantes dentro de las cuales el rasgo drepanocítico fue de 0.06% en Putumayo, 0.99 en Nariño, 0.62 en la Guajira, 1.23 en San Andrés, 1.51 en Chocó y 0.25% en Valle del Cauca; se encontró un 1.75% de hemoglobina SS<sup>15</sup>.

La prevalencia de rasgo drepanocítico encontrada en este estudio fue menor que en los estudios mencionados previamente. Sin embargo, es de gran utilidad por tener en cuenta departamentos no estudiados anteriormente y por demostrar la posibilidad de utilizar las muestras de sangre seca que actualmente se usan para tamizaje neonatal de hipotiroidismo congénito con fines de implementar el tamizaje ampliado de las hemoglobinopatías<sup>15</sup>. La OMS recomienda el tamizaje neonatal para reducir la carga en salud que representan las hemoglobinopatías debido a que permite una fácil detección a bajo costo para iniciar un manejo clínico temprano y reducir la morbilidad.

## FISIOPATOLOGÍA

La cadena de globina  $\beta$  es codificada en el brazo corto del cromosoma 11. La Hb S es formada cuando se

sustituye el Ácido glutámico por valina en la posición 6 de la cadena beta de la globina. La consecuencia de esta mutación está en la polimerización de la hemoglobina S desoxigenada y la distorsión del glóbulo rojo, esto puede causar obstrucción vascular y hemólisis<sup>1</sup>. La obstrucción y la inflamación causa a su vez más hipoxia y acidosis y, en consecuencia, mayor formación de células falciformes<sup>16</sup>. Existen también defectos sobre la membrana celular, asimetría anormal de fosfolípido y aumento de la adherencia a la célula endotelial<sup>17</sup>.

La polimerización es responsable de la forma de hoz de los glóbulos rojos en la ACF. Además ocasiona un aumento selectivo de la permeabilidad de la membrana de cationes por su gradiente de concentración, y activa varios sistemas de transporte celular causando salida de agua y la deshidratación del glóbulo rojo; esta deshidratación aumenta la concentración de hemoglobina en la célula, lo que tiende a acelerar la polimerización en el próximo episodio de desoxigenación que conduce a una mayor deshidratación. Otros mecanismos fisiopatológicos observados en pacientes con ECF son: la activación del endotelio vascular, de leucocitos y de las plaquetas, y el estrés oxidativo de la perfusión del tejido<sup>1</sup>.

En los últimos 10 años, se ha sugerido que la disminución de óxido nítrico secundaria a la hemólisis intravascular puede contribuir a ciertas complicaciones de la ECF, como la hipertensión arterial pulmonar (HAP), aunque este postulado es objeto de controversia<sup>2</sup>.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Esta patología tiene un amplio espectro de manifestaciones clínicas, entre las que se encuentran hemólisis, alteraciones vaso oclusivas y dolores agudos recurrentes.

**Alteraciones hematológicas.** La anemia es la manifestación primaria hematológica de la ECF, con la gravedad determinada por el genotipo, siendo los SS y S $\beta^0$  los que presentan mayor grado de anemia. Los niños con ECF suelen mantener estables los niveles de hemoglobina (Hb) de línea de base con importantes fluctuaciones que ocurren generalmente durante complicaciones de la enfermedad aguda. Además, se observa leucocitosis (15000 a 25000/mm<sup>3</sup>), trombocitosis con un promedio de recuento de plaquetas de 400000 a 475000/mm<sup>3</sup><sup>2</sup>.

**Infecciones.** Hay predilección a infección por el organismo encapsulado (*Streptococcus pneumoniae*), debido a asplenia funcional. Antes de la profilaxis, la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva fue de seis episodios/100 pacientes año, con un pico en los 3 primeros años de vida. A partir de finales de 1970 y principios de 1980, la vacuna antineumocócica de polisacáridos se convirtió en estándar para los niños con ECF.

En 1986, el estudio PROPS demostró una disminución del 84% en el riesgo de enfermedad neumocócica invasiva en niños que recibieron profilaxis con penicilina todos los días, en comparación con los que recibieron placebo<sup>2</sup>. El estudio PROPS II intentó responder a la pregunta de si la penicilina profiláctica podría interrumpirse de forma segura a los 5 años de edad<sup>18</sup>. El número de eventos (enfermedad neumocócica invasiva) fue inesperadamente baja durante el período de estudio, por lo que una diferencia en las tasas entre los grupos no es significativa. Es controversial la práctica de recomendar diariamente penicilina durante la vida (o por lo menos hasta la edad de 18 años) versus recomendar el cese de la profilaxis a la edad de 5 años.

**Crisis aplásica.** La infección por parvovirus B19 conduce a una detención de la maduración de los precursores de glóbulos rojos en la médula ósea por 10 a 14 días; en la ECF esta situación afecta la vida útil de los glóbulos rojos que está entre 10 y 20 días, lo cual puede llevar a la anemia profunda. Los signos y síntomas típicos de esta anemia son palidez, fatiga, disminución de la actividad, alteraciones mentales, y mala alimentación. La evaluación de laboratorio revela anemia severa y trombocitopenia con reticulocitopenia ocasional<sup>2</sup>.

**Dolor agudo.** Entre las manifestaciones clínicas de la ECF, la más común y la más temprana son las crisis dolorosas agudas; el dolor generalmente es descrito como dolor óseo, aunque puede presentarse en cualquier órgano, se presume que es causado por oclusión microvascular con posterior isquemia tisular. Las crisis vaso oclusivas se manifiestan en niños como dactilitis, edema doloroso en manos y pies. Otros problemas de la ACF incluyen la osteomielitis, osteonecrosis, infarto esplénico, secuestro esplénico, el síndrome torácico agudo, accidente cerebrovascular, necrosis papilar e insuficiencia renal<sup>1</sup>.

## COMPLICACIONES PULMONARES

Las complicaciones pulmonares son la segunda causa de hospitalización después de las crisis dolorosas.

**Síndrome de tórax agudo.** El síndrome de tórax agudo se describe por infiltrado pulmonar nuevo, asociado a uno o más de los siguientes síntomas: fiebre, taquipnea, disnea, hipoxia y dolor en tórax. La incidencia es elevada (25 episodios/100 pacientes año) especialmente en niños entre 2 a 5 años, en aproximadamente el 45% de los casos no se identifica la causa; entre los que se logra identificar algún germen se ha demostrado que los más frecuentemente involucrados son: *Chlamydia pneumoniae* (28%), infección viral en un 22% de los pacientes y *Mycoplasma pneumoniae* (20%). La patogénesis del síndrome torácico agudo varía dependiendo de la causa, comúnmente incluye inflamación, oclusión vascular pulmonar, desbalance en ventilación/perfusión, hiperreactividad aérea y edema pulmonar.

**Asma.** El asma es prevalente en la población con ECF, observándose en un 20%. Este tipo de diagnóstico se ha asociado con tasas más altas de síndrome de tórax agudo, crisis vaso oclusivas y muerte temprana. Los mecanismos por los cuales el asma tiene influencia en la severidad de ECF no están muy claros, pero se ha relacionado con inflamación, desbalance en la relación ventilación/perfusión y otros mecanismos.

**Hipertensión pulmonar.** Es una complicación severa de los pacientes que presentan ECF, ocurre típicamente en edad adulta. La patogénesis puede estar relacionada con la depleción de óxido nítrico secundaria al aumento de hemoglobina libre en el plasma por hemólisis intravascular crónica. Los síntomas que se observan son disnea, fatiga y eventos sincopales.

## SISTEMA ESQUELÉTICO

Hay expansión del espacio medular secundario a la anemia, la cual incrementa las demandas hematopoyéticas. Las complicaciones esqueléticas en ECF incluyen infartos y osteomielitis.

## SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

De las muchas consecuencias de la ECF, las más graves corresponden al accidente cerebrovascular agudo y a la isquemia cerebral crónica. En los niños los vasos cerebrales son más frágiles por lo que son

particularmente más vulnerables. Entre el 7–11% de los pacientes con ECF presentan accidentes cerebrovasculares. Los infartos silentes ocurren alrededor de 22% de los pacientes con ECF, presentándose entre las edades de 4–14 años<sup>19</sup>. Los accidentes cerebrovasculares en niños son de varios tipos: trombóticos, hemorrágicos, silentes y accidentes isquémicos transitorios. En la ECF hay un estado de resistencia, inactivación o alteración en la bioviabilidad del óxido nítrico, lo que conlleva a aumento de hemólisis, inflamación y estrés oxidativo<sup>20</sup>.

Los infartos silentes son descritos como la presencia de lesiones focales de 3 mm o más en RNM sin demostrarse déficit neurológico; entre los factores de riesgo para este tipo de evento se encuentran historia previa de convulsiones, promedio de crisis de dolor bajo y aumento del recuento total de leucocitos. Los infartos silentes predisponen a progresión de otros infartos silentes y posteriormente a la aparición de hallazgos anormales a nivel neurológico; se ha demostrado que el incremento en la velocidad de flujo cerebral, por ECO doppler transcraneal se asocia fuertemente con incremento del riesgo de accidentes cerebrovasculares en niños que tienen SS<sup>21</sup>.

La literatura existente en neurología y neuropsicología apoya un modelo específico de la enfermedad de deterioro neurocognitivo en niños con enfermedad HbSS. Las funciones neurocognitivas favorecidas por los sistemas frontales (por ejemplo, las tareas de atención sostenida/concentración y la función ejecutiva) parecen ser particularmente vulnerables a los efectos nocivos de la cerebro-vasculopatía progresiva. De hecho, estos datos también son consistentes con el hallazgo de una disfunción generalizada del flujo sanguíneo en la corteza frontal en adultos con HbSS. En este contexto, sería importante investigar las alteraciones neuropsicológicas en pacientes con ECF y doppler craneal alterado y no alterado<sup>22</sup>.

## SECUESTRO ESPLÉNICO

El secuestro esplénico agudo (el bazo atrapa los elementos sanguíneos rápidamente), se presenta en el 30% de los pacientes homocigotos SS antes de los 5 años. El primer episodio generalmente ocurre antes de los 2 años de edad. Al examen físico los niños con ésta complicación pueden presentar hepatomegalia, disminución del valor de hemoglobina y trombocitopenia.

## COLELITIASIS

En la ECF se presenta una anemia hemolítica crónica, lo que hace que se produzca bilirrubina causando ictericia; esta bilirrubina es almacenada en la vesícula biliar y puede precipitar a la formación de cálculos. Entre los signos y síntomas de colelitiasis se encuentra dolor abdominal a nivel de hipocondrio derecho y epigastrio, ictericia y vomito. Podría requerir manejo quirúrgico si hay sintomatología asociado a obstrucción del conducto biliar común.

## PRIAPISMO

El priapismo es una erección prolongada y dolorosa del pene, típicamente se presenta en horas de la mañana. Puede ocurrir de manera prolongada ( $\pm 4$  horas). Esto puede ocurrir por la presencia de glóbulos rojos falciformes en el cuerpo cavernoso del pene, causando un aumento de la presión intrapeneana. El efecto local es una acidosis empeorando la desoxigenación, con disminución del flujo sanguíneo y dolor severo, puede ocurrir en niños desde los 3 años de edad y en general el 30% de los pacientes con ECF han presentado un episodio antes de los 15 años.

## DIAGNÓSTICO

Existen programas de tamizaje para recién nacidos que permiten detectar ACF; entre estos están la electroforesis de hemoglobina, enfoque isoelectrico, cromatografía líquida de alto rendimiento, o el análisis de ADN. Previo al tamizaje solo se hacía el diagnóstico cuando los pacientes presentaban algún tipo de complicación; la justificación para esta práctica fue proporcionada por el estudio de la penicilina profiláctica (PROPS) en 1986.

La tabla 1 muestra el resultado de las hemoglobinopatías más comunes en el tamizaje neonatal en Estados Unidos<sup>1</sup>.

La prueba de solubilidad *sickledex* ya no es de uso común, puesto que solo detecta HbSS y puede pasar por alto otras variantes de globina como HbSC<sup>1</sup>. Tanto esta prueba como la de solubilidad *sickleprep* con resultado positivo, que se utilizan para evaluar la presencia de la HbS, no diferencian a los individuos que tienen rasgo falciforme (HbAS). Para la confirmación de esta patología es necesaria la realización de una electroforesis de hemoglobina. Como se mencionó anteriormente para la determinación de los haplotipos de la hemoglobina S, se utiliza el corte con enzimas de restricción de amplificados por Reacción en Cadena de la polimerasa (PCR) que contienen las secuencias de los sitios polimórficos de interés en la región del grupo de genes de la beta globina<sup>4</sup>.

Aparte de las pruebas de laboratorio, la identificación de pacientes con infartos cerebrales se realiza mediante estudios doppler, en los que se ha observado que pacientes con velocidades por encima de 200 casi nunca presentan síntomas previos a la isquemia y ésta sólo se identifica lamentablemente cuando ya está instaurada<sup>7</sup>.

## TRATAMIENTO

**Hidroxiúrea.** La hidroxiúrea es el único medicamento aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos para el tratamiento de la ECF. En la década de 1980, la hidroxiúrea fue reconocida para aumentar la expresión de la hemoglobina fetal. La hemoglobina fetal inhibe la polimerización de HbS. También puede actuar a través de una mielosupresión, con una disminución de los neutrófilos circulantes,

**Tabla 1**  
Hemoglobinopatías más frecuentes según tamizaje neonatal

Resultado de Tamizaje neonatal	Interpretación
F, A	Normal
F, A, S	Rasgo de células falciformes
F, S	SS, S $\beta^0$ o S-HPFH
F, S, C	Enfermedad Hb S-C
F, S, A	Enfermedad S, $\beta$ talasemia
F, A, S, Barts	Rasgo célula falciforme con rasgo $\alpha$ talasemia
F	$\beta$ talasemia mayor

células cuyo papel en la patogénesis de algunas complicaciones de la ECF ha sido reconocido recientemente<sup>23</sup>. Un ensayo clínico aleatorio de la hidroxiúrea para los niños con ECF (BABY-HUG) ha concluido recientemente. A pesar de que la hidroxiúrea logró mejorar los resultados primarios de la función renal y el bazo, se observó una disminución en las tasas de hospitalización, transfusiones de sangre, síndrome de tórax agudo, dactilitis, en comparación con aquellos tratados con placebo. También hay alguna evidencia de que la hidroxiúrea puede reducir las velocidades en el doppler transcraneal cuando son condicionales o anormales<sup>24</sup>.

**Transfusiones de sangre.** La supresión de la producción endógena de glóbulos rojos puede manejarse con transfusiones de glóbulos rojos. Las indicaciones más claras para las transfusiones crónicas son para la prevención de los accidentes cerebrovasculares. A corto y largo plazo, las transfusiones crónicas también se han utilizado para tratar las complicaciones como el dolor frecuente, síndrome de tórax agudos severos o frecuentes, y la falta de crecimiento, entre otros. Este método lleva consigo el problema de sobrecarga de hierro, ya que cada mililitro de sangre transfundida contiene entre 0,5 y 1 mg de hierro elemental, que se aproxima a la absorción diaria normal. El tratamiento de la sobrecarga de hierro requiere de un quelante del hierro exógeno porque los seres humanos carecen de un mecanismo para aumentar la excreción del exceso de hierro.

Antes de 2007, el quelante de hierro (deferroxamine) sólo está disponible en los Estados Unidos y requiere la administración subcutánea de 10 a 12 horas al día, de 5 a 7 días a la semana. En 2007, un quelante del hierro por vía oral (deferasirox) fue autorizado. El deferasirox parece ser tan eficaz como deferroxamine en la reducción de la carga de hierro. Además de la sobrecarga de hierro, la infección relacionada con la transfusión y la formación de aloanticuerpos son otras posibles complicaciones de las transfusiones crónicas. Exanguinotransfusión, ya sea por intercambio manual o eritrocitoféresis, es una alternativa a la transfusión simple y parece disminuir en gran medida la carga de hierro en los pacientes en las transfusiones crónicas<sup>5</sup>.

**Trasplante de médula ósea hematopoyética.** El trasplante de médula ósea sigue siendo la única opción curativa para los niños con ECF. El trasplante normalmente se reserva para pacientes afectados por complicaciones graves o que amenazan la vida, incluido

el accidente cerebrovascular y el síndrome de tórax agudo. Los riesgos más importantes incluyen la mortalidad peritrasplante por infección, la enfermedad de injerto contra el huésped, el rechazo del injerto, y la infertilidad inducida por el régimen de acondicionamiento.

## PRONÓSTICO

La evaluación del recién nacido permite un diagnóstico precoz, educar a los padres, y la administración profiláctica de penicilina, para reducir el riesgo de bacteriemia potencialmente mortales<sup>1</sup>. Se estima que sin intervención terapéutica más del 70% de los pacientes con un primer accidente cerebrovascular desarrollaran otros recurrentemente entre 2 o 3 años. Se ha demostrado que las transfusiones de glóbulos rojos disminuyen el riesgo de recurrencia de los accidentes cerebrovasculares, con una reducción hasta de un 90%<sup>21,25</sup>. En el estudio STOP por su siglas en inglés (*The stroke prevention study in sickle cell disease*) donde evaluaron pacientes con ECF, les realizaron ecografía doppler transcraneal y resonancia magnética nuclear, compararon los pacientes que recibían transfusiones y los que no y demostraron una reducción del 90% del riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes que recibían transfusiones con un tiempo promedio de velocidad media sanguínea cerebral de 200 cm/s o más por ecografía doppler intracraneal<sup>26</sup>.

## REFERENCIAS

1. Lonergan G, Cline D, Abbondazo S. From the archives of the AFIP. Sickle Cell Anemia. *RadioGraphics* 2001; 21: 971-994
2. McCavit TL. Sickle Cell Disease. *Pediatr Rev* 2012; 33: 195
3. Stine OC, Dover GJ, Zhu D, Smith KD. The evolution of two west African populations. *J Mol Evol* 1992; 34: 336-344
4. Durán C, Morales O, Echeverri S, Isaza M. Haplotipos del gen de la globina beta en portadores de hemoglobina S en Colombia. *Biomédica* 2012;32:103-111
5. Serjeant GR. The emerging understanding of sickle cell disease. *Br J Haematol* 2001; 112: 3-18
6. Organización Mundial de la Salud. 59ª ASAMBLEA MUNDIAL DE LA SALUD. Anemia falciforme. Abril 24 de 2006
7. Adams RJ. Lessons from the Stroke Prevention trial in Sickle Cell Anemia (STOP) study. *J Child Neurol* 2000; 15: 344-349
8. Brawley OW, Cornelius LJ, Edwards LR, Gamble VN, Green BL, Inturrisi C, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: hydroxyurea treatment for sickle cell disease. *Ann Intern Med* 2008; 148: 932-938
9. Muñoz N, Pereira F, Sáenz I. Hemoglobinas anormales en Salahonda (Tumaco) *Acta Pediatr Col* 1994;1:7-10
10. Bernal M, Collazos A, Bonilla R, Tascón E. Determination of the prevalence of hemoglobin S,C,D and G in neonates

- from Buenaventura, Colombia. Colombia Médica 2010; 41: 141-147
11. Satizabal J, Neuta P, Muñoz J, Samoyar P. Incidencia de hemoglobinopatías en neonatos de Cali. Salud Uninorte. 2004; 18: 71-72
  12. Moyano M, Méndez F. Defectos eritrocíticos y densidad de la parasitemia en pacientes con malaria por *Plasmodium falciparum* en Buenaventura, Colombia. Rev Panam Salud Pública 2005; 18: 25-32
  13. Alvear C, Barboza M, Viola M, Monieriz C, Araque L. Pilot study of hemoglobinopathies in newborns of the Rafael Calvo maternity clinic of Cartagena, Colombia. Colombia Médica 2012; 43: 196-199
  14. Bernal MP, Giraldo A, Bermúdez AJ, Moreno Estudio de la frecuencia de hemoglobinopatías en las islas de San Andrés y Providencia, Colombia. Biomedica 1995; 15: 5-9
  15. Rosero M, Bermúdez A. Análisis de hemoglobinopatías en regiones afrocolombianas usando muestras de sangre seca de cordón umbilical. Acta Médica Colombiana 2012; 37: 118-124
  16. Verduzco LA, Nathan DG. Sick cell disease and stroke. Blood 2009; 114: 5117-5120
  17. Francis RB Jr., Johnson CS. Vascular occlusion in sickle cell disease: current concepts and unanswered questions. Blood 1991; 77: 1405-1414
  18. Falletta JM, Woods GM, Verter JI. Discontinuing penicillin prophylaxis in children with sickle cell anemia. Prophylactic Penicillin Study II. J Pediatr 1995; 127: 685-690
  19. Redding-Lallinger R, Knoll C. Sick cell disease--pathophysiology and treatment. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 2006; 36: 346-376
  20. Morris CR. Mechanisms of vasculopathy in sickle cell disease and thalassemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2008: 177-185
  21. Quinn CT, Miller ST. Risk factors and prediction of outcomes in children and adolescents who have sickle cell anemia. Hematol Oncol Clin North Am 2004; 18: 1339-1354
  22. Kral MC, Brown RT, Nietert PJ, Abboud MR, Jackson SM, Hynd GW. Transcranial Doppler ultrasonography, sickle cell anemia, neurocognitive functioning, pediatric. EdD\_Pediatrics 2003; 112: 324-331
  23. Strouse JJ, Lanzkron S, Beach MC. Hydroxyurea for sickle cell disease: a systematic review for efficacy and toxicity in children. Pediatrics 2008; 122: 1332-1342
  24. Wang WC, Ware RE, Miller ST. BABY HUG investigators. Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG). Lancet 2011; 377: 1663-1672
  25. Josephson CD, Su LL, Hillyer KL, Hillyer CD. Transfusion in the patient with sickle cell disease: a critical review of the literature and transfusion guidelines. Transfus Med Rev 2007; 21: 118-133
  26. Abboud M, Cure J, Granger S, Gallagher D, Hsu L, Wang W, et al. Magnetic resonance angiography in children with sickle cell disease and abnormal transcranial Doppler ultrasonography findings enrolled in the STOP study. Blood 2004; 103: 2822-2826