



Elaborado por: Sección de Recertificación ALAP. Perf. Alex Muñoz.

ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES.

DEFINICIÓN

La hemoglobinopatía de células falciformes, - Sickle Cell Disease - (Sickle = Hoz) es una anomalía recesiva en la cual se reemplaza el ácido glutámico por valina en la posición 6 del cromosoma 11, estructura encargada de codificar el ensamblaje de la cadena Beta de la globina en la hemoglobina A "Hb A". (1)

ANTECEDENTES

En 1.904 Desbrach reportó un caso de un estudiante de medicina que encontró glóbulos rojos elípticos en una muestra de su propia sangre. Solo un año después, Desbrach reportó la muerte del joven estudiante de medicina "abruptamente por una falla cardíaca fulminante secundaria a una respuesta inflamatoria reumática precedida de una amigdalitis". Cien años después fue posible saber que este joven padecía de enfermedad de células falciformes. (2)

En la población adulta normal, la Hb A (adulta) comprende entre el 96 al 97% de toda la hemoglobina, es un tetrámero compuesto por 2 cadenas de globina Alfa y 2 cadenas de globina Beta, cada una asociada a un grupo Hem.

El gen responsable es el cromosoma 11 que codifica el ensamblaje de la cadena Beta de globina en la HbA, la cadena Beta pierde parte de su carga negativa causando una reducción en la estabilidad y solubilidad de la estructura de la cadena Beta. La hemoglobina que se forma por la cadena Beta de globina es llamada Hb S (Sickle).

Este polimorfismo genético se identificó en África central, principalmente porque la forma heterocigota confiere cierta resistencia a la malaria, enfermedad endémica en esta parte del continente. La Hb S se encuentra en aproximadamente en el 0,15% de la población afroamericana en EE.UU y está asociado a anemia hemolítica severa.

Existen varios tipos y subtipos de esta condición, el porcentaje de HbS y HbA varía en cada individuo, pero en la enfermedad de células falciformes predomina la HbS.

La anemia de células falciformes es transmitida de una forma autosómica recesiva, con dos patrones distintivos:

- Homocigota: solo produce Hb S, tiene consecuencias clínicas más serias, es llamada la *Enfermedad de células falciformes*.
- Heterocigota: es una mezcla de 2 tipos de Hb, la Hb S y Hb A, con consecuencias clínicas menos serias y conocida como *Rasgo de células falciformes*.

FISIOPATOLOGÍA

Cuando el nivel de O₂ intracelular disminuye, la cadena de globina sufre cambios conformacionales. Se forman polímeros de Hb, causando desestabilización del eritrocito, alteración de su forma parecida a una dona a una en forma de hoz (Sickle), muy vulnerable.

Los glóbulos rojos son flexibles y migran fácilmente a través de la microcirculación arteriovenosa, mientras que las células falciformes son menos flexibles; el resultado es una obstrucción repetitiva en la microcirculación con crisis vaso-oclusivas que pueden generar falla multiorgánica.

Es así como la hipoxemia, el bajo flujo sanguíneo secundario a los estados de vaso-oclusión, la acidosis metabólica (mueve la curva de la oxiHb a la derecha) y la hipotermia son factores que pueden desencadenar crisis en la enfermedad de células falciformes.

Existen 2 factores que contribuyen al grado de polimerización de la Hb S:

1. La duración de la desoxigenación de la Hb. Los eritrocitos empiezan a deformarse si la presión parcial de O₂ cae por debajo de 40 mmHg durante al menos 2 a 4 minutos, sin embargo, los eritrocitos vuelven a su condición previa cuando la PO₂ se reestablece. Este cambio conformacional genera un mayor daño acumulativo de la membrana del eritrocito.
2. La proporción de Hb S, Hb A y Hb F (hemoglobina fetal) en los glóbulos rojos. La Hb A y Hb F no se polimerizan en caso de una caída en la oxigenación, a mayor Hb S en el glóbulo rojo, mayor tendencia del eritrocito a deformarse y causar vaso-oclusión de la microcirculación.

Existen otros factores relacionados con el fenómeno de vaso-oclusión. En la anemia de células falciformes el endotelio vascular se mantiene en un estado crónico inflamatorio, como resultado de los fenómenos de isquemia-reperfusión causados por los episodios de vaso-oclusión generados por las crisis.

La reperfusión del tejido isquémico conlleva al incremento de la expresión de moléculas de adhesión endotelial conocidas como VCAM-1 (vascular cell-adhesion molecule type 1), ICAM-1 (intercelular cell-adhesion molecule type 1), P-selectina y E-selectina. Además, origina un aumento en la producción de citoquinas como la IL-1, IL-6 y TNF, que alteran el equilibrio entre vasodilatación y vasoconstricción causando estásis del flujo como circunstancia ideal para la deformación del glóbulo rojo.

OXIDO NÍTRICO

En condiciones normales se produce en el endotelio del lecho vascular pulmonar. Después de unirse a la Hb intracelular, se transporta como S-NitrosoHb a la vasculatura periférica para regular el tono vasodilatador y para inhibir la producción de VCAM, ICAM, P-selectina y E-selectina.

En la enfermedad de células falciformes el óxido nítrico está alterado por tres razones:

1. En el componente anémico de la enfermedad de células falciformes, el contenido de Hb es bajo por la hemólisis continua, así mismo la capacidad de transportar óxido nítrico está reducida.
2. El alto nivel de hemólisis resulta en un porcentaje mayor de Hb libre en plasma, la Hb libre se une fuertemente al óxido nítrico en forma de hemo-nitrosil-Hb cuya forma es inactiva.
3. La arginina es el sustrato requerido para la producción de óxido nítrico; la arginasa-1 es la enzima que cataliza la reacción química para convertir arginina en ornitina y úrea, mientras esta enzima se libere al plasma por la hemólisis, hay menos producción de arginina, en consecuencia, menos producción de óxido nítrico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Son muy variables, algunos fenotipos presentan síntomas leves, mientras que otros pueden generar daño orgánico y muerte prematura.

Dolor

Ocurre como consecuencia de los fenómenos de vaso-oclusión, en la población infantil se presentan crisis en los huesos cortos de manos y pies (metacarpo/metatarso) conocidas como dactilitis (primeras manifestaciones).

Infección

Por la afectación esplénica secundaria a las crisis vaso-oclusivas, a menudo surge un estado de asplenia funcional.

Los pacientes son vulnerables a infecciones por bacterias encapsuladas tipo *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* y *H. influenzae* que pueden terminar en sepsis fulminante con una elevada tasa de mortalidad.

Síndrome Torácico Agudo

Se trata de infiltrado pulmonar *de novo* con al menos uno de los siguientes síntomas: fiebre, tos, producción de esputo, taquipnea, disnea o cuadro de hipoxia de reciente aparición. Algunas veces requiere manejo con ventilación mecánica, dosis de corticoide (en determinación de nivel de evidencia) e incluso, óxido nítrico inhalado (en niños).

Anemia

Secundaria a secuestro esplénico y crisis aplásicas con supresión de la eritropoyesis normal que conduce a una caída aguda de la hemoglobina.

Complicaciones neurológicas

Puede presentarse ACV isquémico en un 5% de los niños, se recomiendan transfusiones profilácticas para disminuir el porcentaje de Hb S circulante, este manejo puede disminuir hasta un 30% el riesgo de presentación del evento cerebrovascular. (2)

Complicaciones urogenitales

Fibrosis glomerular progresiva que puede llevar a falla renal crónica como consecuencia de las crisis vaso-oclusivas y endoteliopatía vascular crónica. Priapismo e infertilidad en población masculina.

Complicaciones cardiovasculares

Hipertensión pulmonar en 30% de los pacientes con enfermedad de células falciformes, fuerte predictor de muerte prematura. La alteración de la circulación coronaria es un hallazgo poco común.

SUGERENCIAS DE MANEJO DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES DURANTE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA (CEC)

Abordar integralmente a los pacientes en la valoración pre quirúrgica identificando con electroforesis de proteínas el tipo de hemoglobina presente si esta no se ha hecho previamente.

El manejo anestésico se debe llevar a cabo en una sala “tibia”, con una temperatura sugerida de al menos 25 grados centígrados. Todos los procedimientos deben hacerse bajo anestesia y relajación profundas, ventilación mecánica con FiO₂ del 100% para evitar las crisis de hipoxia, monitoreo de PAM, temperatura rectal, pulso-oximetría, PVC y ECG. (3)

A pesar de que no existen guías transfusionales establecidas en pacientes con enfermedad de células falciformes, el objetivo es doble, por un lado, incrementar los niveles de hemoglobina para mejorar la capacidad de transporte de oxígeno y, en consecuencia, mejorar la oxigenación tisular, y, por otro lado, reducir la proporción de Hb S hasta en un 30%.

Las opciones de transfusión pueden variar desde la flebotomía prequirúrgica, hasta el intercambio durante CEC previa purga del circuito con sangre libre de Hb S.

Es importante tener en mente la posibilidad de administrar una dosis adicional de heparina cuando se realice el recambio sanguíneo durante CEC, así mismo, el monitoreo cercano de los niveles de calcio, factor que se relaciona de forma relevante con el contenido de citrato en las unidades de glóbulos rojos empaquetados.

El uso del cell saver no se recomienda debido al porcentaje de hemólisis mayor al 50%, lo que haría inútil el uso de esta ayuda terapéutica.

Durante CEC es necesario evitar los estados de acidosis metabólica, ya que esta desvía la curva de disociación de la oxiHb a la derecha con una mayor tendencia al desarrollo de las crisis, particularmente en sangre venosa que ya de por sí está desaturada, de ahí la importancia de mantener un pH neutro, además de un manejo agresivo con bicarbonato.

Deben ser metas de manejo: mantener una saturación venosa mayor al 80%, evitar por todos los medios la hipoxemia, manejar una temperatura mayor a 36,5 grados centígrados y un pH entre 7,35 a 7,45, prevenir los estados de hipoflujo durante CEC e idealmente mantener el índice cardíaco (IC) por encima de 2,5 (3).

Además es importante manejar los líquidos tibios en el transoperatorio y administrar una dosis adicional de corticoide, de preferencia 500 mg de Metilprednisolona .

Si se va a realizar la exsanguinación para disminuir el porcentaje de Hb S, se recomienda utilizar otro reservorio con filtro de cardiotoxicidad.

Para este tipo de pacientes, es deseable el uso de estrategias de ultrafiltración convencional, de balance cero en el intraoperatorio y de ultrafiltración modificada al finalizar el procedimiento.

Por último, si el paciente lo amerita, estrategia Fast-track para extubación temprana y manejo agresivo del dolor en el posoperatorio.

Bibliografía.

- (1) Glenn P. Gravlee, (2015), *Cardiopulmonary Bypass and Mechanical Support. Principles & Practice*. 4th edition, Lippincott Williams & Wilkins (LWW).
- (2) Mennes I., (2012), *Sickle Cell Anaemia and the Consequences on the Anaesthetic Management of Cardiac Surgery*, *Acta anaesthesiologica Belgica*, 2012, 63 nº 2.
- (3) El Medhi., (2015), *Heart Valve Surgery in Patients with Homozigous Sickle Cell Disease: A Management Strategy*, *Ann Card Anaesth*;18: 361-6.
- (4) Machovec K., (2016), *Cardiopulmonary Bypass Strategy for a Cyanotic Child with Haemoglobin SC disease*, *Ann Thorac Surg*; 101:2373-5.
- (5) Monish R., *Perioperative considerations in a sickle cell patient undergoing cardiopulmonary bypass*, *Indian journal of anaesthesia*, vol 58; 319-22.