

Síndrome torácico agudo y crisis vaso oclusiva. Emergencias médicas en pacientes con anemia de células falciformes. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Javier Benjamín Zatarain Guerrero,* Elianna Fabiola González Flores,‡
 Francisco de J Takao Keneko Wada§

RESUMEN

Presentamos el caso de un hombre de 54 años de edad, hispano, con anemia hemolítica secundaria a hemoglobinopatía por anemia de células falciformes. Ingresó al servicio de urgencias con manifestaciones secundarias de crisis vasooclusiva y dolor poliarticular, abdominal y torácico intensos. Posteriormente desarrolló deterioro neurológico e insuficiencia respiratoria con criterios diagnósticos de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, por lo cual el paciente requirió asistencia mecánica ventilatoria y manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Palabras clave: Síndrome de dolor torácico agudo, crisis vasooclusiva, anemia de células falciformes.

INTRODUCCIÓN

En México, la anemia de células falciformes se puede presentar en 14% de la población mestiza, principalmente en las costas.¹ Las emergencias médicas que pueden presentar estos pacientes son: 1) crisis vasooclusiva manifestada por dolor articular y abdominal, deterioro neurológico y actividad hemolítica, 2) síndrome de dolor torácico agudo que puede presentar manifestaciones del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, 3) necrosis ósea, 4) secuestro esplénico, y 5) priapismo.² Presentamos el caso de un hombre de tez blanca con anemia de células falciformes, el cual acudió al Servicio de Urgencias por presentar cuadro de dolor intenso

SUMMARY

We report a 54 old man, Hispanic, with hemolytic anemia secondary to sickle cell disease. He was admitted to the hospital with clinical symptoms of vaso-occlusive crises, severe arthralgia, abdominal and chest pain. Later on, he developed neurological dysfunction and respiratory distress with criteria for acute respiratory distress syndrome (ARDS) that required mechanical ventilator and ICU care. **Key words:** Acute chest syndrome, vaso-occlusive crises, sickle cell disease.

generalizado secundario de crisis vasooclusiva y síndrome de dolor torácico, el manejo establecido y revisión de la literatura de estas emergencias médicas.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Hombre de 54 años de edad, originario de Baja California, México, de tez blanca con historia de anemia hemolítica crónica secundaria a anemia de células falciformes, con electroforesis de hemoglobina (Hb) que demostró 50% de Hb S. El paciente ingresó al servicio de urgencias por dolor articular intenso, dolor abdominal generalizado, disnea y dolor torácico. Los resultados de laboratorio mos-

* Servicio de Medicina Crítica, Hospital Almater, Mexicali, B.C.

‡ Servicio de Medicina Interna, Hospital General, Mexicali, B.C.

§ Servicio de Medicina Crítica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, D.F.

traron hemoglobina de 7.5 g/dL, VCM: 105 fL, reticulocitos 3%, leucocitos: 18,000, neutrófilos 90%, bandas 8%, plaquetas 106,100, bilirrubina total de 2.8 mg/dL, bilirrubina indirecta 2.0 mg/dL, deshidrogenasa láctica 1,550 U/L y radiografía de tórax de ingreso al Servicio de Urgencias dentro de la normalidad (*Figura 1*).

El paciente fue hospitalizado por crisis vasooclusiva secundaria a anemia de células falciformes y recibió manejo inicial con base en la hidratación parenteral y analgesia con opioides. En las 48 horas posteriores a su ingreso desarrolló disnea, polipnea, disociación toracoabdominal e hipoxemia refractaria a la administración de oxígeno, además de deterioro neurológico con disminución del estado de alerta y escala de coma de Glasgow de ocho puntos, sin signos de focalización, por lo que ameritó intubación endotraqueal, asistencia de ventilación mecánica y traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos.

La radiografía de tórax que se le tomó al paciente al ingresar a la Unidad de Cuidados Intensivos (*Figura 2*) mostró infiltrados alveolares bilaterales, y la gasometría arterial hipoxemia con relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de 170 mmHg. Presentó fiebre e inestabilidad hemodinámica con presión arterial de 80/50 mmHg, taquicardia de 120 por minuto y presión venosa central de 11 cmH₂O, por lo que además requirió asistencia respiratoria con PEEP, volumen corriente de 6 mL/kg de peso, manteniendo presión meseta por debajo de 30 cmH₂O, norepinefrina y antibioticoterapia con vancomicina, imipenem y amikacina.



Figura 1. Radiografía de tórax de ingreso al servicio de urgencias.

Debido al dolor abdominal intenso y al deterioro neurológico que presentó, se le realizó una tomografía computada de cráneo y abdomen en la que no se encontraron alteraciones, destacando la esplenomegalia. El paciente recibió apoyo transfusional con concentrados eritrocitarios. Durante los días posteriores presentó mejoría clínica, gasométrica y hematológica con hemoglobina de 10.1 g/dL, disminución de la cifra de bilirrubina indirecta y deshidrogenasa láctica, toleró el retiro de vasopresores, la liberación y retiro de asistencia mecánica ventilatoria, siendo extubado al sexto día y egresado de la Unidad de Cuidados Intensivos 48 horas después de haberse retirado de la ventilación mecánica.

DISCUSIÓN

El caso que presentamos muestra las emergencias médicas en un paciente de origen hispano con anemia de células falciformes: crisis vasooclusiva manifestada por dolor articular, abdominal, deterioro neurológico, actividad hemolítica (hiperbilirrubinemia indirecta, reticulocitosis, descenso de las cifras de hemoglobina e incremento de los valores de deshidrogenasa láctica) y síndrome de dolor torácico agudo que ocasionaron el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (hipoxemia, relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor de 200 e infiltrados alveolares bilaterales en la radiografía de tórax).

La anemia de células falciformes fue descrita por primera vez en 1949 por Linus Pauling, al demostrar una movilidad anormal de la Hb falciforme ($\alpha_2\beta_2^S$) en la electroforesis, lo anterior secundario a una altera-

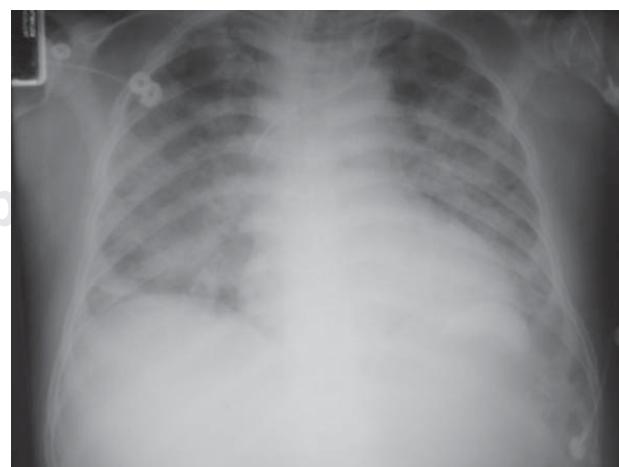


Figura 2. Radiografía de tórax a las 48 horas del ingreso.

ción molecular en la subunidad β globina producida por el remplazo de ácido glutámico por valina.³

Uno de cada 600 habitantes de raza negra en los Estados Unidos tiene anemia de células falciformes.⁴ En México se ha publicado una frecuencia variable de hemoglobina S en individuos mestizos, desde menos de 1%, hasta el 14% en las costas del Golfo de México, algo atribuible al factor de la mezcla con sujetos de origen africano.¹ La frecuencia génica en México para la variante de la Hb S es de 0.010 en mestizos urbanos y de 0.024 en mestizos de la costa.² La hemoglobina falciforme (Hb S, $\alpha_2\beta_2^S$) representa la mitad del total de la Hb en pacientes con este desorden, tiene la propiedad singular de formar polímeros cuando es desoxigenada y son estos polímeros de la Hb S los responsables del daño celular y de las manifestaciones clínicas durante un episodio de crisis vaso oclusiva.⁴ La vasooclusión es iniciada y sostenida por la interacción entre las células falciformes, el endotelio y los componentes del plasma. Un recuento alto de granulocitos, como presentó nuestro caso, es un factor de riesgo de muerte en estos pacientes.⁵ Los granulocitos interactúan con las células falciformes y endoteliales, siendo estimulados para producir citoquinas. La interacción adhesiva entre las células falciformes y el endotelio altera el balance entre los vasodilatadores y vasoconstrictores a favor de estos últimos, las plaquetas activadas liberan la trombospondina que favorece la adhesión de células falciformes al endotelio.^{4,5}

La vasooclusión es responsable de la mayoría de las complicaciones graves y puede ocurrir a cualquier nivel, las características clínicas principales son el dolor intenso en el tórax, la espalda, el abdomen y las extremidades, puede afectar simultáneamente múltiples áreas como se describió en el caso presentado, quien manifestaba dolor articular, torácico y abdominal intensos.

El síndrome torácico agudo, una forma común de daño pulmonar agudo, cuando es grave es análogo al síndrome de insuficiencia respiratoria aguda en pacientes con anemia de células falciformes, está generalmente definido por el desarrollo de infiltrado pulmonar nuevo que es consistente con la consolidación alveolar y que afecta por lo menos a un segmento pulmonar completo. Las anomalías radiológicas están usualmente acompañadas por el dolor torácico, la fiebre, la taquipnea, las sibilancias y la tos. Es una complicación frecuente y en ocasiones fatal, afecta al 40% de los pacientes con anemia de células falciformes, además los pacien-

tes afectados están en riesgo de desarrollar vasculopatía progresiva, caracterizada por la hipertensión pulmonar y sistémica, la disfunción endotelial y los cambios proliferativos en las capas íntima y muscular de los vasos sanguíneos.

Desde una perspectiva clínica, las complicaciones pulmonares de la anemia de células falciformes, el síndrome torácico agudo y la hipertensión pulmonar son las causas más comunes de muerte en los pacientes con anemia de células falciformes.⁶ El síndrome torácico agudo es la segunda causa más común de hospitalización entre los pacientes con anemia de células falciformes y el motivo principal de ingreso a terapia intensiva.^{5,7}

Las causas principales precipitantes del síndrome torácico agudo son la infección pulmonar, la atelectasia, la embolia grasa y el secuestro pulmonar intravascular de eritrocitos falciformes, las cuales ocasionan daño pulmonar e infarto.⁸ Cada uno de los factores precipitantes puede progresar a una vía común final que es la disminución de la ventilación con hipoxemia e incremento en el número de células falciformes. El hallazgo pulmonar más común durante una crisis de dolor torácico agudo son las atelectasias, las cuales resultan de una combinación de la expansión torácica disminuida, ocasionada por el dolor costal, el infarto vertebral y la depresión respiratoria asociada con el uso de los opioides.⁹

En los pacientes adultos el síndrome torácico agudo se caracteriza por el dolor grave, la afección pulmonar predominantemente en los lóbulos inferiores o multilobar, lo que implica que la oclusión vascular es una causa común. La correlación entre los análisis anatomo-patológicos y la afección predominante en lóbulos inferiores ha demostrado la trombosis y el embolismo graso.^{10,11}

El grupo nacional de estudio del síndrome torácico agudo analizó 671 episodios de síndrome torácico agudo en 538 pacientes con anemia de células falciformes para determinar la causa, el pronóstico y la respuesta al tratamiento. El agente infeccioso fue identificado en 54% de los casos, la mayoría de los agentes infecciosos causales fueron las bacterias atípicas (*Chlamydia* y *Mycoplasma*) y los virus; las bacterias encapsuladas adquiridas en la comunidad fueron aisladas en menos del 10% de los casos, aunque la función fagocítica en el bazo, en estos pacientes, generalmente está alterada.⁹

La embolia grasa es la segunda causa más común del síndrome torácico agudo, está asociada con los episodios de la crisis vasooclusiva severa,

la cual involucra múltiples huesos, especialmente la pelvis y el fémur, que ocasionan infarto, edema de la médula ósea y, finalmente, necrosis. El síndrome torácico agudo puede formar parte de un espectro de manifestaciones del síndrome de embolia grasa sistémica, este último debe ser sospechado en pacientes con falla multiorgánica, desarrollo rápido de síndrome de distrés respiratorio agudo, un incremento agudo de la presión arterial pulmonar, falla hepática, alteraciones en el estado mental, crisis convulsivas, trombocitopenia severa y, en raros casos, coagulopatía.^{12,13}

El síndrome torácico agudo generalmente se presenta 24 a 72 horas después de la aparición del dolor óseo y torácico severos, está asociado con los marcadores sistémicos de inflamación, temperatura de 38.9 grados y leucocitosis, una caída abrupta de la hemoglobina y un incremento de los marcadores de hemólisis preceden su aparición. La cifra total de plaquetas generalmente disminuye antes de la aparición de las manifestaciones del síndrome de dolor torácico, y es un factor de riesgo independiente de severidad, está asociado con las complicaciones neurológicas y la necesidad de ventilación mecánica.⁸

El tiempo promedio de hospitalización en pacientes con síndrome torácico agudo es de 10.5 días, comparado con sólo tres a cuatro días para una crisis vasooclusiva no complicada. La necesidad de ventilación mecánica se presenta en 13% de los pacientes. La mortalidad en pacientes con síndrome de dolor torácico agudo que necesitan ventilación mecánica es de 19% y está asociada con un incremento abrupto de la presión pulmonar y falla ventricular derecha.⁸

En el síndrome torácico agudo, la hipoxemia ocasionada por la insuficiencia respiratoria, favorece el incremento en el número de células falciformes, ocasionando una progresión rápida de la enfermedad. El tratamiento temprano con medidas como la espirometría incentiva y el oxígeno suplementario están indicados si la saturación cae más de 3% del basal.^{14,15} Si los síntomas progresan, se debe agregar la cobertura antibiótica contra los gérmenes atípicos y la hidratación intravenosa, así como considerar la exanguíneo-transfusión y, si es posible, el óxido nítrico que disminuye la expresión de las moléculas de adhesión celular e incrementa la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, reduciendo la tendencia a la formación de células falciformes.¹⁶ Sin embargo, el uso del óxido nítrico inhalado no ha sido rigurosamente estudiado, por lo que todavía no puede ser recomendado.¹⁷

Un abordaje terapéutico en los pacientes con anemia de células falciformes es inducir el cambio en la producción de la Hb S a hemoglobina fetal (Hb F) con el agente citotóxico hidroxiurea, el cual inhibe la ribonucleótido reductasa, lo que reduce la producción de los glóbulos rojos que contienen altos niveles de Hb S y favorece la producción de los glóbulos rojos que contienen altos niveles de Hb F. Este fármaco debe ser usado en pacientes adultos con enfermedad moderada a severa, que tienen tres o más crisis de dolor agudo o de síndrome torácico agudo en el último año.¹⁸

Una intervención terapéutica importante en los pacientes con síndrome torácico agudo es el reducir el porcentaje de la Hb S en la sangre, lo anterior se consigue con la transfusión de concentrados eritrocitarios y la exanguíneo-transfusión. La transfusión de concentrados eritrocitarios reduce el porcentaje de la Hb S e incrementa el transporte del oxígeno, pero puede incrementar también el volumen sanguíneo y la viscosidad. En contraste, la exanguíneo-transfusión permite el remplazo de un gran porcentaje de Hb S por eritrocitos con Hb A, sin alterar el volumen sanguíneo y la viscosidad. La exanguíneo-transfusión debe ser considerada en pacientes que incrementan rápidamente los requerimientos de oxígeno, los cuales presentan hipoxemia a pesar del aporte de oxígeno de 60%, choque e hipoxemia a pesar del aporte de oxígeno de 40%, historia de hipertensión pulmonar o enfermedad pulmonar crónica, o en pacientes en ventilación mecánica por insuficiencia respiratoria.⁹

Los pacientes con anemia de células falciformes deben ser estrechamente vigilados por la posibilidad de presentar reacciones durante la transfusión, porque generalmente han sido multitransfundidos y tienen anticuerpos preformados contra los antígenos de los eritrocitos; en ocasiones es difícil distinguir una reacción hemolítica a la transfusión de la hemólisis de células falciformes. Una complicación rara de la transfusión o la exanguíneo-transfusión en estos pacientes es el síndrome de reacción transfusional hemolítica de la anemia de células falciformes, durante el cual se presenta la anemia severa después de la administración de concentrados eritrocitarios.¹⁹

En conclusión, la crisis vasooclusiva y el síndrome torácico agudo son urgencias médicas en los pacientes con anemia de células falciformes que requieren adecuado reconocimiento y pronta atención. El síndrome torácico agudo es una forma de

daño pulmonar agudo y de una etiología multifactorial, siendo una causa común de mortalidad y un predictor de acortamiento de la sobrevida en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peñaloza ER. Frecuencia de la hemoglobina S en cinco poblaciones mexicanas y su importancia en la salud pública. *Salud Pública de México*. 2008;50:325-329.
2. Ruiz CE. Anemia de células falciformes y niveles de hemoglobina fetal. *Rev Med IMSS*. 2003;41(4):299-303.
3. Bunn F. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med*. 1997;337:762-769.
4. Steinberg M. Management of sickle cell disease. *N Engl J Med*. 1999;340:1021-1030.
5. Platt OS, Brambila DJ, Rosse WF. Mortality in sickle cell disease: life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med*. 1994;330:1639-1644.
6. Gladwin M, Vichinsky E. Pulmonary complications of sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2008;359:2254-2265.
7. Cabot R. Case 17-2005: a 22-year-old woman with back and leg pain and respiratory failure. *N Engl J Med*. 2005;352:2425-2434.
8. Vichinsky E, Neumayr L. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2000;342:1855-1865.
9. Platt OS. The acute chest syndrome of sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2000;342:1904-1907.
10. Vichinsky E, Styles L. Acute chest syndrome in sickle cell disease: clinical presentation and course. *Blood*. 1997;89:1787-1792.
11. Haupt HM, Moore GW, Bauer TW, Hutchins GM. The lung in sickle cell disease. *Chest*. 1982;81:332-338.
12. Vichinsky E, Williams R, Das M. Pulmonary fat embolism: a distinct cause of severe acute chest syndrome in sickle cell anemia. *Blood*. 1994;83:3107-3112.
13. Castro O. Systemic fat embolism and pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1996;10:1289-1303.
14. Mark V, Davies S. The pulmonary physician in critical care. Illustrative case: acute chest syndrome of sickle cell anemia. *Thorax*. 2003;58:726-728.
15. Bellet PS, Kalinyak KA, Shukla R. Incentive spirometry to prevent acute pulmonary complications in sickle cell disease. *N Engl J Med*. 1995;333:699-703.
16. Sullivan KJ, Goodwin SR, Evangelist J. Nitric oxide successfully used to treat acute chest syndrome of sickle cell disease in a young adolescent. *Crit Care Med*. 1999;27:2563-2568.
17. Atz AM, Wessel DL. Inhaled nitric oxide in sickle cell disease with acute chest syndrome. *Anesthesiology*. 1997;87:988-990.
18. Platt OS. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia. *N Engl J Med*. 2008;358:1362-1369.
19. Petz LD, Calhoun L, Shulman IA, Johnson C, Herron RM. The sickle cell hemolytic transfusion reaction syndrome. *Transfusion*. 1997;37:382-392.

Correspondencia:

Dr. Javier Benjamín Zatarain Guerrero
Calle C No. 148-203
Segunda sección, 21100, Mexicali, B.C.
Tel. 686 5523162
E-mail: doctorzat@hotmail.com