

## Síndrome torácico agudo en niños con drepanocitosis en el Instituto de Hematología e Inmunología

### Acute chest syndrome in children with sickle cell disease at the Institute of Hematology and Immunology

Dr. Wilfredo Roque García, Prof. DraC. Eva Svarch, Dra. Yaimir Quesada Laferté, Dra. Adys Gutiérrez Díaz

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

**Introducción:** el síndrome torácico agudo se define como la aparición de nuevas lesiones en la radiografía de tórax de pacientes con drepanocitosis, casi siempre acompañadas de fiebre y manifestaciones respiratorias y es la segunda causa de hospitalización en estos niños.

**Objetivo:** conocer las características clínicas, de laboratorio y el tratamiento utilizado en los episodios de síndrome torácico agudo en niños con drepanocitosis.

**Métodos:** se realizó un estudio ambispectivo, analítico que incluyó 112 episodios de síndrome torácico agudo en 62 pacientes entre 0 y 18 años atendidos en el Servicio de Pediatría del Instituto de Hematología e Inmunología en el período comprendido entre el enero 1 de 2005 y julio 30 de 2012.

**Resultados:** predominaron los pacientes del sexo masculino (58,06 %), y con anemia drepanocítica (67,85 %). El grupo de edad que predominó fue el de 5-9 años. El 54,8 % de los niños tuvo un solo episodio y el resto presentó dos o más. La fiebre, el dolor torácico y la tos fueron las principales manifestaciones clínicas al diagnóstico. El 52,0 % de las lesiones radiológicas fueron en la base derecha. Se utilizó terapia transfusional en 83 episodios. Los antibióticos más usados fueron cefotaxima, azitromicina y ceftriaxona. Existió correlación entre el índice de gravedad del episodio y el recuento de leucocitos al ingreso ( $p= 0.009$ ). No existió mortalidad asociada al síndrome torácico agudo.

**Conclusiones:** el síndrome torácico agudo se presentó en los pacientes estudiados con similares características a lo reportado por otros autores. La correcta educación de pacientes y familiares así como un diagnóstico y tratamiento precoces por un equipo médico especializado, fueron decisivos para que ningún niño falleciera por esta causa.

**Palabras clave:** drepanocitosis, anemia drepanocítica, síndrome torácico agudo.

## ABSTRACT

**Introduction:** acute chest syndrome describes new respiratory symptoms and new pulmonary infiltrate in chest radiograph in patients with sickle cell disease, and is the second most common cause of hospitalization in these children

**Objectives:** to get acquainted with clinical and laboratory features and the treatment used in each episode of acute chest syndrome.

**Methods:** an ambispective and analitic study was conducted involving 112 episodes of acute chest syndrome in 62 patients admitted to the Pediatric Service of the Institute of Hematology and Inmunology from January 1<sup>st</sup> 2005 through July 30<sup>th</sup> 2012.

**Results:** the syndrome was more frequent in male children (58,06 %) between 5-9 years old and in sickle cell anemia patients (67,85 %). Only one episode occurred in 54,8 % of the children and the rest presented two or more. Fever, chest pain and cough were the main features at diagnosis. X-ray findings showed that the right lung base was involved in 52 % of the cases. All our patients received antibiotic, mainly cefotaxima, azitromicin and ceftriaxone. In 83 episodes blood therapy was applied. We found statistical correlation between white cell count at diagnosis and the severity of the episode ( $p= 0.009$ ). No mortality associated to acute chest syndrome occurred.

**Conclusions:** the acute chest syndrome was present in the patients studied with similar characteristics reported by other authors. A correct health education to patientes and family members, together with a precise and early diagnosis and treatment directed by a specialized medical team were significant for the survival of all our patients.

**Keywords:** sickle cell anemia, sickle cell disease, acute chest syndrome.

---

## INTRODUCCIÓN

La drepanocitosis agrupa a varios tipos de anemias hemolíticas crónicas hereditarias en las cuales el rasgo distintivo es la presencia del gen de la hemoglobina S. Su frecuencia es mayor en África, el Medio Oriente, el sur de Italia, el norte de Grecia, el sur de Turquía, las provincias occidentales de Arabia Saudita y la India. Fue trasladada por el comercio de esclavos a Estados Unidos de Norteamérica, América Central, el Caribe y algunos países de América del Sur.<sup>1</sup>

El tipo más frecuente en el mundo y en Cuba es la anemia drepanocítica (AD), le siguen en frecuencia en este país la hemoglobinopatía SC (HSC) y las Sâ talasemias (Sâ Tal).

El curso clínico de la drepanocitosis es muy variable y se caracteriza por la aparición de episodios agudos recurrentes de los cuales la crisis vasoclusiva dolorosa (CVOD) y el síndrome torácico agudo (STA) son los más frecuentes.

El STA se define como la aparición de nuevas lesiones en la radiografía de tórax acompañadas casi siempre de fiebre y manifestaciones respiratorias. Es un término genérico, utilizado por primera vez por Charache en 1979<sup>2</sup> para designar las complicaciones pulmonares de la drepanocitosis, que refleja la dificultad para diferenciar la infección de otras causas, como el infarto por oclusión de las arteriolas pulmonares o el tromboembolismo.<sup>3</sup> Desde el punto de vista clínico los síntomas más frecuentes son: fiebre, tos y dolor torácico. Al exámen físico aparecen taquipnea y estertores crepitantes. Alrededor del 35 % de los casos tienen un examen físico normal al inicio del proceso.<sup>4-7</sup>

---

El STA constituye la segunda causa de admisión hospitalaria en pacientes con drepanocitosis. Más de la mitad de los pacientes con AD presentan al menos un episodio de STA en su vida, y muchos presentan recurrencia de este cuadro.<sup>6,7</sup>

Este trabajo permite conocer las principales variables epidemiológicas, clínicas y de laboratorio, así como el tratamiento Recibido, en los niños que presentaron episodios de STA.

## MÉTODOS

En el período comprendido entre el primero de enero de 2005 y el 30 de julio de 2012 se realizó un estudio ambispectivo, analítico, para conocer el comportamiento del STA en los niños con drepanocitosis que ingresaron por esta causa en el Servicio de Pediatría del Instituto de Hematología e Inmunología (IHI), o los que ingresaron por otra causa y posteriormente se les realizó el diagnóstico de STA.

El universo de trabajo estuvo conformado por los 112 episodios de STA que se presentaron en 62 pacientes entre 0 y 18 años, con un fenotipo confirmado de drepanocitosis: AD, HbSC, Sb<sup>0</sup> y Sb<sup>+</sup>, que tuvieron un episodio documentado de STA definido como la aparición de nuevas lesiones en la radiografía de tórax acompañadas de manifestaciones respiratorias y fiebre.

Los datos fueron recogidos de las historias clínicas de los pacientes e incluyeron edad, sexo, tipo de hemoglobinopatía, mes de ingreso, estadía hospitalaria, síntomas y hallazgos al examen físico, valores de hemoglobina, plaquetas y leucocitos al diagnóstico, resultados de radiografía de tórax y tratamiento utilizado. Se excluyeron los pacientes en cuyas historias clínicas no pudieron ser recogidos los datos necesarios para la investigación.

La gravedad de los episodios se evaluó según los criterios de Ballas y col:<sup>8</sup>

- *Ligera*: lesión radiológica que afecta a un lóbulo y se utilizan hasta 2 transfusiones simples.
- *Moderada*: lesión radiológica que afecta a no más de dos lóbulos y se utilizan hasta 3 transfusiones simples.
- *Severa*: lesión radiológica que sea extensiva en todo el pulmón, que requiera ventilación mecánica o exanguinotransfusión (EXT).

Las variables cualitativas se analizaron utilizando las frecuencias absolutas y relativas. Para las variables cuantitativas que cumplieran con una distribución normal se calculó el coeficiente de correlación de Pearson entre los pares de variables, y el *test* de Kendall's Tau y Spearman para las variables no paramétricas. La significación estadística se estableció en el 95 % ( $p = 0.05$ ) para todas las pruebas aplicadas.

## RESULTADOS

Durante el período del estudio se realizaron 529 ingresos de pacientes con drepanocitosis en el Servicio de Pediatría del IHI, de los cuales 112 fueron por episodios de STA (21,7 %) en 62 pacientes. De estos, 44 tenían diagnóstico de AD, 13 SC (HSC) y 5 Sâ<sup>0</sup> talasemia (Sâ<sup>0</sup> tal). Del total de pacientes, 36 fueron del sexo masculino (58,06 %) (tabla 1).

En la tabla 2 se muestra la distribución de los episodios de STA por grupos de edades y tipos de drepanocitosis. Se observa que el mayor número de episodios (76/112) ocurrieron entre los pacientes con AD y en los niños con edades entre 5 y 9 años, con un total de 45 episodios (40,17 %). No se observó relación estadística entre los grupos de edades y la gravedad del episodio ( $p= 0.4$ ). Al relacionar el tipo de drepanocitosis con la gravedad del cuadro se obtuvieron valores cercanos a la significación estadística ( $p= 0.07$ ), al ocurrir los episodios más graves en los pacientes con AD y  $S\beta^0$  talasemia.

**Tabla 1.** Distribución de pacientes por sexo y tipo de drepanocitosis

SEXO	Tipo de drepanocitosis			Total (n, %)
	Anemia drepanocítica	Hemoglobina SC	$S\beta^0$ talasemia	
Femenino	21	4	1	26 (41,94)
Masculino	23	9	4	36 (58,06)
<b>Total</b>	<b>44</b>	<b>13</b>	<b>5</b>	<b>62 (100)</b>

**Tabla 2.** Distribución de episodios de síndrome torácico agudo por grupos de edad y tipo de drepanocitosis

Tipo de drepanocitosis	Grupo de edad en años			(%)
	0 - 4	5 - 9	10 - 18	
Anemia drepanocítica (n = 76)	31	32	13	67,9
Hemoglobina SC (n = 27)	3	9	15	24,1
$S\beta^0$ talasemia (n = 9)	3	4	2	8,1
<b>Total: n (%)</b>	<b>37 (33,1)</b>	<b>45 (40,2)</b>	<b>30 (26,8)</b>	<b>100</b>

El 54,84 % de los enfermos presentaron un solo episodio de STA pero 4 de ellos tuvieron hasta 4 eventos.

El comportamiento fue similar durante todo el año. Se observó un ligero aumento en el segundo trimestre (figura). No hubo relación estadística entre la gravedad de los episodios y el período del año en que ocurrieron ( $p= 0.7$ ).

En 98 episodios (87,50 %) los pacientes ingresaron con el diagnóstico de STA. En los 14 restantes ingresaron con un diagnóstico diferente y desarrollaron el STA en el hospital. La CVOD fue el diagnóstico en 10 episodios (8,93 %), mientras que las crisis de secuestro representaron el 2,68 % (dos crisis de secuestro hepático y una de secuestro esplénico). En un paciente el STA se manifestó luego de una cirugía abdominal.



**Fig.** Comportamiento de los episodios de síndrome torácico agudo según el trimestre del año.

Entre los síntomas y signos al momento del ingreso se observó predominio de la fiebre en 99 episodios (88,4 %); tos en 66 (58,9 %) y dolor torácico en 47 (42,0 %). Al examen físico los datos más frecuentemente encontrados fueron: estertores húmedos 43 episodios y murmullo vesicular disminuido, 41. En el 41,07 % de los episodios el examen físico fue negativo.

Las lesiones radiológicas unilaterales se presentaron en el 93,75 % y solo el 6,35 % tuvo lesiones en ambos campos pulmonares. La localización radiológica más frecuente correspondió a la base pulmonar derecha (58 casos: 52,0 %), seguida del lóbulo medio derecho (17,0 %) y de la base izquierda (13,0 %). No se encontró relación entre la localización de la lesión y la gravedad del cuadro clínico ( $p= 0.11$ ) (tabla 3).

**Tabla 3.** Localización de la lesión radiográfica según gravedad del síndrome torácico agudo

Localización de la lesión radiológica	Índice de gravedad		
	Menos grave	Grave	Total
Base derecha	40	18	58
Base Izquierda	11	8	19
Bibasal	3	3	6
Lóbulo medio derecho	17	8	25
Lóbulo superior derecho	1	2	3
Lóbulo superior Izquierdo	1	0	1
<b>Total</b>	<b>73</b>	<b>39</b>	<b>112</b>

( $p= 0.11$ )

En 83 episodios se realizaron en total 63 transfusiones de concentrado de eritrocitos (CE) y 40 EXT. En 49 de los episodios (43,75 %) solo se transfundió CE una vez y en 7 (6,25 %) en 2 ocasiones. En 37 episodios la EXT se realizó una sola vez y dos veces en 3 casos. No se requirió terapia transfusional en 29 episodios (25,89 %).

Los antibióticos más utilizados fueron, en orden de frecuencia: cefotaxima (73,3 %), azitromicina (25,0 %) y ceftriaxona (24,1 %). Las cefalosporinas de tercera generación se utilizaron solas en 65 episodios, mientras que en los restantes se utilizaron en combinación con otras drogas (vancomicina 17,9 %, amikacina 8,9 %, oseltamivir 5,4 %, trifamox 2,7 %). La combinación de cefotaxima y azitromicina fue la más empleada al inicio.

La estadía hospitalaria media fue de 9,2 días (DE 4.76).

En el momento del diagnóstico, los valores medios de hemoglobina fueron de 7,9 g/dL (5,0-11,0 g/dL); los leucocitos oscilaron entre 6,0-36,0 × 10<sup>9</sup>/L, con un valor medio de 15,9 × 10<sup>9</sup>/L; mientras que el recuento de plaquetas promedio fue de 358 × 10<sup>9</sup>/L (200-600 × 10<sup>9</sup>/L).

Por medio de las pruebas de comparaciones múltiples realizadas se observó relación estadística entre los leucocitos al ingreso y el índice de gravedad del episodio (p < 0.009) (tabla 4). No se demostró relación estadística entre los valores de hemoglobina y plaquetas con la gravedad del cuadro.

**Tabla 4.** Relación entre conteo de leucocitos al ingreso y severidad del episodio

Conteo de leucocitos (x 10 <sup>9</sup> /L)	Índice de gravedad			Total
	Ligero	Moderado	Severo	
6 - 12	22	1	6	29
13 - 18	37	3	13	53
19 - 24	6	1	10	17
25 - 36	4	0	9	13
<b>Total</b>	<b>69</b>	<b>5</b>	<b>38</b>	<b>112</b>

(p = 0.009)

En tres pacientes se produjeron episodios graves que requirieron, ingresos en sala de cuidados intensivos en 5 oportunidades. En todos los casos la evolución fue satisfactoria. No hubo fallecidos en el período analizado.

## DISCUSIÓN

En esta serie, el mayor número de casos de STA ocurrieron en los pacientes con AD en niños de 5 a 9 años de edad. Se observó, además, una disminución de los episodios entre los 10 y los 18 años, lo cual coincide con los resultados publicados.<sup>7,8</sup>

El STA constituye la segunda causa de ingreso. Casi la mitad de los pacientes presentan al menos un episodio en su vida y muchos tienen recurrencia del cuadro, lo cual coincide con los resultados obtenidos en este estudio.

A diferencia de otros estudios que hallaron un aumento de la prevalencia de STA en los meses de invierno,<sup>7,9</sup> el comportamiento fue similar durante todo el año y no se encontró relación entre la época del año y la gravedad del cuadro. Esto puede

deberse a que en Cuba no están bien definidas las estaciones climáticas por lo que el comportamiento del clima es similar durante casi todo el año.

Existen trabajos que plantean que cerca del 50 % de los casos desarrollan el STA estando hospitalizados por otras causas, entre las que citan, en primer, lugar las CVOD<sup>8</sup> y la anestesia general durante la cirugía.<sup>10</sup> En este estudio, solo 14 episodios (21,8 %) no ingresaron con el diagnóstico de STA (71,4 % se presentó con CVOD y uno luego de una cirugía abdominal). Ello puede deberse a que en la institución los niños reciben una atención multidisciplinaria (hematología, cirugía y anestesiología) inmediata y continua, que controla el estado de hidratación, el manejo anestésico, el uso de los analgésicos y la espirometría incentiva, todo lo cual reduce la aparición de STA.

Desde el punto de vista clínico los estudios más extensos publicados,<sup>7,11,12</sup> coinciden en señalar que en los niños los síntomas de presentación más frecuentes son: fiebre, tos y en menor medida el dolor torácico. Estos datos coinciden con los obtenidos. Aunque no se realizaron estudios para precisar la etiología del STA, el predominio de la fiebre se corresponde con la mayor asociación de infección y STA.

El porcentaje de pacientes con examen físico negativo fue algo mayor que lo reportado por Vichinsky y col,<sup>7</sup> que encontraron hasta el 35 % sin datos positivos al examen físico. Esto se puede deber a que la mayoría de los familiares están educados en el reconocimiento de las manifestaciones clínicas del síndrome y acuden tempranamente a los servicios de urgencia, antes del establecimiento total del cuadro respiratorio.

En otro estudio se encontró que en el 61 % de los pacientes con STA se realizaba el diagnóstico solo con la radiografía.<sup>12</sup> En el presente estudio, la mayoría de los niños presentaron lesiones unilaterales y la base del pulmón derecho fue la más afectada, seguida del lóbulo medio derecho y de la base izquierda. Los lóbulos superiores fueron los menos afectados y solo un paciente presentó derrame pleural; esto justifica que la mayoría de los episodios se hayan clasificado como ligeros. Cuando las lesiones son bilaterales, multilobares o cuando se localizan en los lóbulos superiores, el pronóstico es peor.<sup>12</sup>

Al relacionar la localización radiográfica de la lesión con la gravedad del cuadro no se encontró significación estadística; sin embargo, se observó que cuando la lesión se asienta en el lóbulo superior derecho, la base izquierda o en ambas bases pulmonares, la frecuencia de casos graves aumenta, lo que concuerda con otras publicaciones.<sup>13</sup>

La terapia transfusional es extremadamente importante en el tratamiento del STA. Se recomienda su aplicación cuando la hemoglobina es menor de 8,0 g/dL porque mejora la oxigenación. Existen dos modalidades: la transfusión simple y la EXT.<sup>14</sup>

En los pacientes analizados se utilizaron ambas formas terapéuticas con resultados que concuerdan con los datos de la literatura, que plantean que la EXT debe ser realizada en los cuadros graves o complicados, con hipoxia significativa o progresión clínica<sup>15</sup> dados los riesgos del proceder como la aloinmunización y el síndrome hiperhemolítico, que son más frecuentes en el grupo que recibe esta modalidad terapéutica. Existen estudios no aleatorizados que no muestran una clara ventaja de la EXT sobre la transfusión simple en el STA.<sup>16</sup>

Los antibióticos más utilizados fueron las cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima y ceftriaxona) y el macrólido azitromicina, lo que concuerda con estudios que sugieren esta combinación.<sup>7,17,18</sup> Debido a la presencia del brote de influenza A H1N1, seis de los pacientes recibieron tratamiento con el antiviral oseltamivir.

Solo los valores elevados de leucocitos se asociaron a cuadros graves de STA. En estos pacientes, la leucocitosis se justifica por la estimulación de la célula progenitora, asplenia o demarginación, que junto con la liberación de mediadores inflamatorios en determinadas condiciones conlleva una expresión aumentada de las moléculas de adhesión con mayor liberación de citoquinas inflamatorias, local o sistémica; con aumento de obstrucción vascular y adhesión leucocitaria, lo que explica la gravedad del STA en estos pacientes.<sup>19,20</sup>

El comportamiento clínico y diagnóstico del STA en el IHI fue similar a lo descrito en los principales grupos de trabajo del mundo, pero no representa la principal causa de muerte, lo que demuestra que el diagnóstico y tratamiento precoz del STA por un grupo médico especializado disminuye su mortalidad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Colombo S, Svarch E, Martínez G. Introducción al estudio de las hemoglobinopatías. La Habana: Editorial Pueblo y Educación; 1993. p. 146-83.
2. Charache S, Scott JC, Charache P. "Acute chest syndrome" in adults with sickle cell anemia. Arch Intern Med. 1979 Jan;139(1):67-9.
3. Hernández-Rivas JA, Nistal S, Heras C, Ruiz M, Foncillas MA, López JC, et al. Complicaciones cardiopulmonares en la enfermedad drepanocítica. Haematologica (edición española). 2011;96 (Extra 1):100-2.
4. Johnson CS. The acute chest syndrome. Hematol Oncol Clin N Am. 2005 Oct;19(5):857-79.
5. Gladwin MT, Kato GJ, Weiner D, Onyekwere OC, Dampier C, Hsu L, et al. Nitric oxide for inhalation in the acute treatment of sickle cell pain crisis: a randomized controlled trial. JAMA. 2011 Mar;305(9):893-902.
6. Chiang EY, Frenett PS. Sickle cell vaso-occlusion. Hematol Oncol Clin North Am. 2005 Oct;(5):771-84.
7. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D et al. Causes and outcomes of the chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. N Eng J Med. 2000 Jun;342(25):1855-65.
8. Ballas SK, Lieff S, Benjamin LJ, Dampier CD, Heeney MM, Hoppe C, et al. Definitions of the phenotypic manifestations of sickle cell disease. Am J Hematol. 2010 Jan;85(1):6-13.
9. Johnson CS. The acute chest syndrome. Hematol Oncol Clin N Am. 2005 Oct;19(5):857-79.
10. Kokoska ER, West KW, Carney DE, Engum SE, Heiny ME, Rescorla FJ. Risk factors for acute chest syndrome in children with sickle cell disease undergoing abdominal surgery. J Pediatr Surg. 2004 Jun;39(6):848-50.
11. Quinn CT, Shull EP, Ahmad N, Lee NJ, Rogers ZR, Buchanan GR. Prognostic significance of early vasoocclusive complications in children with sickle cell anemia. Blood. 2007 Jan;109(1):40-5.

12. Morris C, Vichinsky E, Styles L. Clinician assessment for acute chest syndrome in febrile patients with sickle cell disease: is it accurate enough? *Ann Emerg Med.* 1999 Jul;34(1):64-9.
13. Martin L, Buonomo C. Acute chest syndrome cell of sickle disease: radiographic and clinical analysis of 70 cases. *Pediatric Radiol.* 1997 Aug;27(8):637-41.
14. Velasquez MP, Mariscalco MM, Goldstein SL, Airewele GE. Erythrocytapheresis in children with sickle cell disease and acute chest syndrome. *Pediatric Blood Cancer.* 2009 Dec;53(6):1060-3.
15. Alhashimi D, Fedorowicz Z, Alhashimi F, Dastgiri S. Blood transfusions for treating acute chest syndrome in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;1:1-12.
16. Turner JM, Kaplan JB, Cohen HW, Billet HH. Exchange versus simple transfusion for acute chest syndrome in sickle cell anemia adults. *Transfusion.* 2009 May;49(5):863-8.
17. Maitre B, Habibi A, Roudot-Thoraval F, Bachir D, Belghiti DD, Galacteros F. et al. Acute chest syndrome in adults with sickle cell disease: Therapeutic approach, outcome, and results of BAL in a monocentric series of 107 episodes. *Chest.* 2000 May;117(5):1386-92.
18. Normas para el tratamiento de la drepanocitosis. Grupo Nacional de Hematología y Bancos de Sangre. La Habana: Instituto de Hematología e Inmunología, 2013. [acceso: 21 de julio de 2013]. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/hematologia>
19. Kato GJ, Hebbel RP, Steinberg MH, Gladwin MT. Vasculopathy in sickle cell disease: Biology, pathophysiology, genetics, translational medicine, and new research directions. *Am J Hematol.* 2009 Sep;84(9):618-25.
20. Chang J, Shi PA, Chiang EY, Frenette PS. Intravenous immunoglobulins reverse acute vaso-occlusive crises in sickle cell mice through rapid inhibition of neutrophil adhesion. *Blood.* 2008 Jan;111(2):915-23.

Recibido: 23 de septiembre de 2013.

Aceptado: 24 de octubre de 2013.

Dr. *Wilfredo Roque García*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, Cuba.  
Tel (537) 643 8695, 8268. Fax (537) 644 2334. Email: [rchematologia@infomed.sld.cu](mailto:rchematologia@infomed.sld.cu)