

XII

ANESTESIA EN PROCESOS HEMOLÍTICOS

M^a S. Asuero de Lis

Jefe de Servicio de Anestesiología-Reanimación. Hospital "Severo Ochoa". Leganés. Madrid

El hematíe, por medio de la hemoglobina (Hb) es el encargado de transportar el O₂ desde los pulmones a los tejidos, así como de eliminar el CO₂ producido en ellos. El 97% de la Hb normal, en adultos, está formada por cuatro cadenas de polipéptidos, 2 alfa y 2 beta (HbA) con una secuencia de aminoácidos determinada, unidas de forma covalente al grupo hemo, que lleva incorporada la molécula de hierro. El 3% restante está formada por HbA₂ (alfa₂,delta₂) y Hb fetal (HbF) (alfa₂,gamma₂). La síntesis de cada subunidad de globina de la Hb está dirigida por códigos genéticos, y anomalías en estos códigos producirán alteraciones en la estructura y función de la Hb, hemoglobinopatías. El hierro es un elemento esencial que participa en la síntesis de la Hb, en el transporte de electrones, en la respiración celular, en la síntesis del DNA y en otros procesos enzimáticos vitales de las células.

La función oxigenadora de la hemoglobina está representada por una curva sigmoide de disociación, en relación con la presión parcial de O₂ en sangre arterial (PO₂), y traduce la variación de la afinidad de la Hb, según dicha PO₂. Hay tres cofactores intracelulares, el H⁺, el CO₂ y el 2,3-bifosfoglicerato (2,3-BFG), además de otros factores externos, como la temperatura, que pueden modificar la afinidad de la Hb por el O₂.

La capacidad de la sangre para vehicular O₂ puede disminuir, si disminuye el nivel de Hb, bien "por pérdida de vectores", como en caso de hemorragia o hemólisis, lo que desencadena la reactividad de médula ósea con aumento de la producción de reticulocitos, o "por una disminución en la producción medular" (número bajo de reticulocitos). Se dice que un paciente está anémico si su Hb es menor de 13 g/dl, en el hombre, y 12 g/dl, en la mujer⁽¹⁾.

Durante el proceso normal de envejecimiento del hematíe se producen cambios en su metabolismo, que dan lugar a una menor disponibilidad de ATP. La disminución de ATP produce: una alteración del funcionamiento de la bomba Na⁺, K⁺, que favorece la lisis celular, una menor deformabilidad, con mayor tendencia a la fragmentación a su paso por la microcirculación, y una mayor sensibilidad frente a los agentes oxidantes. Todo ello origina un daño irreversible en su estructura y función y su captación por las células fagocíticas del sistema retículo endotelial. De forma fisiológica, cada día se destruye alrededor del 1% de la masa eritrocitaria.

Se define la hemólisis como el acortamiento de la vida de los hematíes (normal entre 90 y 120 días). Como resultado de este proceso se puede producir anemia, si la producción de eritrocitos en la médula ósea no es capaz de compensar su destrucción precoz. En las anemias hemolíticas la médula ósea puede aumentar seis o siete veces su producción eritrocitaria, así que sólo se producirá anemia cuando la vida media de los hematíes circulantes esté alrededor de los 15-20 días.

Los aspectos especiales de la anestesia en pacientes con anemias hemolíticas están ligados a la etiología de dichas anomalías, que se describirán de forma somera.

El proceso hemolítico se puede producir *“por la presencia de factores anormales en el torrente circulatorio”*, generalmente enfermedades adquiridas, o *“por defectos intrínsecos de la célula”*, hereditarias, que la predisponen a su lisis. Dentro de estas anemias hemolíticas la anomalía se puede localizar:

1. En la membrana celular (como en la esferocitosis).
2. En las enzimas que participan en el metabolismo (defectos en la vía de las hexosas y de los nucleótidos).
3. En la síntesis de la Hb (hemoglobinopatías)^(2,3).

Se habla de hemólisis intravascular, si la célula lisada libera sus componentes al torrente circulatorio, inducida por traumatismo de los hematíes, por fijación del complemento al mismo o por factores tóxicos exógenos al hematíe, y de hemólisis extravascular cuando está provocada por la ingestión del hematíe por los macrófagos del bazo y del hígado, activados por la presencia de inmunoglobulinas adheridas a la membrana eritrocitaria.

En la anemia, el organismo responde a la situación con diversos mecanismos de adaptación, en relación con la producción de hipoxia. La intensidad de la sintomatología desarrollada depende de la velocidad de instauración del proceso y de la capacidad orgánica individual para esa adaptación^(4,5,6), según el estado de los sistemas cardiovascular, respiratorio y hematológico.

El diagnóstico de las anemias hemolíticas se basa en:

1. La anamnesis personal, con datos como: historia familiar, raza, medio de trabajo, patología asociada, o ingesta de fármacos, y síntomas clínicos de anemia aguda, como: malestar, cefalea, dolor lumbar y abdominal y escalofríos, entre otros.

2. Datos de laboratorio, que reflejan el aumento de la destrucción de los hematíes, como: aumento de la bilirrubina y del nivel de Hb libre en plasma (normal 0,3 mg/dl, si el nivel es de 10-20 mg/dl el plasma tiene color ámbar y rojizo si es > 50 mg/dl). Disminución o ausencia de la haptoglobina. Hemoglobinuria, si el valor de Hb libre en plasma es mayor de 150 mg/dl.

Aumento de las enzimas LDH. Signos de actividad eritropoyética compensadora. Detección de anomalías en la síntesis de la Hb, hemoglobinopatías.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS ADQUIRIDAS

Los pacientes con anemias hemolíticas adquiridas tienen hematíes normales, pero la presencia de anticuerpos, de toxinas circulantes adquiridas o de alteraciones adquiridas en su membrana celular, determina su destrucción precoz.

Esplenomegalia

El bazo tiene la función de atrapar y destruir hematíes con mínimos defectos. Aunque esta función habitualmente no afecta a células normales, la esplenomegalia puede dar lugar a su atrapamiento y destrucción. Este fenómeno de hiperesplenismo puede conducir a hemólisis. El tratamiento está dirigido hacia la enfermedad causante de la esplenomegalia (enfermedades inflamatorias, linfomas, de almacenamiento). La esplenectomía está indicada si el proceso no se controla con tratamiento médico.

Anemias hemolíticas inmunes

En estos casos la hemólisis está inducida por la unión de anticuerpos y o componentes del complemento a la membrana del hematíe. Se pueden producir tres tipos de anticuerpos:

1. Los que reaccionan contra los propios eritrocitos a la temperatura corporal (anticuerpos calientes, generalmente IgG).
2. Los que se producen cuando el paciente se expone al frío (anticuerpos fríos, generalmente IgM).
3. Aloanticuerpos, que se producen después de transfusiones sanguíneas o durante el embarazo.

El diagnóstico se hace en función de los resultados del test de Coombs directo (detecta las proteínas séricas presentes en la superficie del hematíe) y por el test de Coombs indirecto (detecta anticuerpos en el suero del paciente, capaces de unirse a las células normales). Hasta el 70% de estas anemias son idiopáticas y el resto están asociadas a enfermedades linfoproliferativas, colagenosis y reacciones a fármacos.

En la anemia hemolítica por *anticuerpos calientes* el anticuerpo de la IgG reacciona con el hematíe y el complejo formado activa el proceso fagocítico destructor de los macrófagos del bazo, se altera la estructura de la membrana y se forman esferocitos que posteriormente son atrapados y lisados. En las formas más severas de hemólisis se produce hiperbilirrubinemia, disminución de haptoglobina, esferocitosis, hemoglobinemia, hemoglobinuria, y, ocasionalmente hepatomegalia y shock. La sintomatología clínica suele responder al tratamiento con prednisona, 1 mg/kg/día, que se debe mantener hasta que se alcanzan niveles normales de Hb (habitualmente comienza a aumentar después de una semana de tratamiento). Si el paciente no responde a los corticoides se debe programar la esplenectomía. En la premedicación hay que mantener el tratamiento con corticoides y confirmar que se ha realizado profilaxis contra la

infección neumocócica. A veces, estos pacientes están tratados con inmunosupresores. El tipo de agente anestésico utilizado no influye en la morbilidad. La necesidad de transfusión sanguínea en presencia de anemia severa, en el pre o intraoperatorio, supone un problema. Debido a los anticuerpos circulantes, encontrar sangre compatible para estos pacientes es prácticamente imposible y es necesario realizar pruebas cruzadas especiales con adsorción de la panaglutinina del suero del paciente. En general, dicha transfusión se debe evitar, siempre que se pueda, y hay que estar preparados para reacciones adversas en caso de utilizarla, incluso durante la anestesia general. Esta anemia hemolítica rara vez provoca la muerte del paciente, que puede producirse, a veces en el postoperatorio, por complicaciones infecciosas o trombóticas.

La anemia hemolítica por *anticuerpos fríos* es una enfermedad idiopática secundaria a enfermedades infecciosas, como la neumonía por micoplasma, la mononucleosis infecciosa, y neoplasias. Los anticuerpos IgM reaccionan con los antígenos polisacáridos, a bajas temperaturas (4° C), y producen la lisis intravascular 5-10 días después de la recuperación de la infección. Es una situación rara, ya muy pocos pacientes con aglutininas por la infección desarrollan hemólisis severa, generalmente, se presenta de forma moderada en personas mayores con enfermedades linfoproliferativas. Las manifestaciones cutáneas son las mejor controladas si se mantiene al enfermo en ambiente templado. Se debe evitar la hipotermia no intencionada que se produce durante el procedimiento anestésicoquirúrgico, mediante la colocación de mantas de calentamiento por convección de aire caliente.

La reacción hemolítica intravascular fatal a la transfusión sanguínea (1/100.000 U transfundidas⁽⁷⁾) es una situación catastrófica, generalmente, producida por incompatibilidad del sistema ABO, por desarrollo de anticuerpos, y se puede desencadenar con sólo 20 cc de sangre homóloga. En muchos pacientes con transfusiones previas, se produce la reacción por anticuerpos anamnésicos. La Hb libre puede precipitar en el túbulo renal y producir insuficiencia renal. Hay que alcalinizar la orina y forzar la diuresis (> 75 cc/h) aumentando la administración i.v. de líquidos y manitol al 20%. Bajo anestesia general parte de los síntomas de hemólisis, fiebre, dolor lumbar, temblores, etc. están enmascarados. Si la reacción es severa se puede producir la muerte. Los anticuerpos del sistema Rh suelen producir hemólisis extravascular. La hemoglobinuria paroxística por frío ahora es muy rara y antes se veía asociada a sífilis terciaria.

Anemia hemolítica autoinmune inducida por fármacos

Existen fármacos directamente implicados en el desarrollo de esta anomalía y actúan por dos tipos de mecanismo:

1. El inducido por los antihipertensivos y la α -metildopa, que es casi idéntico al de los anticuerpos calientes.
2. El producido por fármacos que se adhieren a la superficie del eritrocito, forman un complejo más o menos fuerte, e inducen la formación de un anticuerpo contra ese complejo, como la penicilina, quinidina, sulfonamidas, dipirona, isoniacidas y fenacetina.

Desde el punto de vista anestésico, si el paciente precisa intervención quirúrgica, no existe ningún problema especial, excepto el derivado de su situación clínica general y la necesidad de evitar la administración del fármaco implicado en el proceso.

Anemia hemolítica por efecto tóxico directo

Algunas infecciones parasitarias o infecciosas pueden causar hemólisis por efecto tóxico directo sobre los hematíes. Entre ellas están: la malaria, la sepsis por *Clostridium welchii*, Estafilococo, *E. Coli* y venenos de serpiente. También se pueden producir por exposición a las sales de cobre (hemodiálisis) y a grandes temperaturas (49° C) o en grandes quemados.

Anemia hemolítica por defecto de la membrana celular

Aproximadamente el 5% de los pacientes con cirrosis hepática severa desarrollan una anemia hemolítica, con hematíes de formas abigarradas "Spur Cell", debido a un exceso de colesterol en su membrana y menor deformabilidad. Suele existir deficiencia de fólico y de hierro. El tratamiento es sintomático y la mayoría de estos pacientes mueren en un año por su proceso hepático.

Dentro de este grupo también se incluye la hemoglobinuria nocturna paroxística, caracterizada por una deficiencia de glucoproteínas en la membrana de los hematíes, de las plaquetas y de los leucocitos, secundaria a un defecto clónico adquirido en la célula madre, que provoca un aumento de la fragilidad osmótica y evidencia de hemólisis intravascular. La anemia se acompaña, por tanto, de granulocitopenia y plaquetopenia moderada. La complicación más frecuente de esta enfermedad, importante en el período perioperatorio, es la trombosis venosa, de venas periféricas, mesentéricas, portales o cerebrales, con su sintomatología característica. Su tratamiento, que consiste en la administración de andrógenos, esteroides, hierro y ácido fólico, no se debe suspender si el paciente necesita algún tipo de cirugía. Es importante el cuidado de la posición del paciente durante el procedimiento quirúrgico, para evitar compresiones y estasis. Si está indicada, la transfusión sanguínea es útil, ya que, además de aumentar el nivel de Hb al deseado, inhibe la producción de células defectuosas a nivel medular. Puede ser necesaria la anticoagulación con dicumarínicos, se han descrito algunos casos de hemólisis inducida tras la utilización de heparina.

Anemia hemolítica microangiopática

En este caso la causa de la hemólisis es el traumatismo que sufre el hematíe al pasar a través de: 1. Pequeños vasos sobre superficies óseas y sometidos a impactos externos, como la hemoglobinuria de la marcha. 2. Flujos con diferencias de presión artificiales, como en presencia de prótesis aórticas artificiales. 3. Microcirculación con depósito de fibrina en el endotelio y atrapamiento de plaquetas. El hematíe al pasar por los capilares se fragmenta. Esta condición se presenta en pacientes con hipertensión maligna, eclampsia acompañada o no de síndrome de Hellp, rechazo a trasplante renal, púrpura trombótica trombocitopénica, coagulación intravascular diseminada, hemangiomas y carcinomas.

El "síndrome de Hellp" es un cuadro muy grave, secundario al desbalance entre prostaglandinas y prostaciclina, dentro de la eclampsia, con vasoconstricción intensa y daño en el endotelio vascular. Cursa con hemólisis (hiperbilirrubinemia), enzimas hepáticas elevadas (AST, ALT y LDH), plaquetas bajas (< 100.000) y alteraciones en la coagulación. Ocurre en el 10% de las eclampsias severas y en 1 de cada 150 nacimientos vivos. La mortalidad materna y fetal está

alrededor del 3,5% y 32%⁽⁸⁾, respectivamente, y el neonato puede presentar trombocitopenia y leucopenia. Los depósitos de fibrina en el hígado y el atrapamiento de hematíes producen obstrucción del flujo sanguíneo y hepatomegalia. El tratamiento de este síndrome es la extracción urgente del feto. Algunas pacientes pueden tener tratamiento esteroideo para aumentar la madurez fetal. Durante la anestesia el tratamiento será sintomático, manteniendo buena oxigenación, controlando la tensión arterial y la diuresis y administrando productos sanguíneos en función de los datos analíticos y la situación de la paciente.

ANEMIA HEMOLÍTICA. DEFECTOS INTRÍNSECOS HEREDITARIOS DEL HEMATÍE

Defectos de la membrana celular

Existen cuatro tipos de lesiones de la pared del hematíe, que conducen a su hemólisis: esferocitosis, eliptocitosis, piropoiquilocitosis y estomatocitosis.

En la esferocitosis, enfermedad autosómica dominante, la superficie de la membrana es pequeña en comparación con el volumen celular, debido a una anomalía en las proteínas que la componen y una deficiencia de espectrina, que se correlaciona con la severidad de la hemólisis. La célula es osmóticamente más frágil, porque no tiene capacidad para adaptarse a la deformabilidad fisiológica necesaria durante la microcirculación. Esta enfermedad, más común en la población del norte de Europa, tiene historia familiar, la severidad de la anemia es variable, la ictericia puede ser intermitente y, debido a la hemólisis, existir deficiencia de ácido fólico. La esplenectomía corrige la anemia y la posibilidad de crisis hemolíticas, pero no el defecto celular ni la tendencia al desarrollo de infecciones postesplenectomía. Por eso se recomienda, antes de una intervención quirúrgica, tratamiento antibiótico profiláctico y vacunación antineumocócica.

La eliptocitosis, enfermedad autosómica dominante, también está causada por un defecto estructural de la membrana y de la espectrina, que provocan forma elíptica en los hematíes (normal en aves y reptiles). La mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos, con mediana hemólisis que no se correlaciona con el número de eliptocitos u ovalocitos, pocos reticulocitos (menos del 4%) y una fragilidad osmótica casi normal.

La piropoiquilocitosis, en relación con la enfermedad anterior, es muy rara, autosómica recesiva, y los eritrocitos tienen formas alargadas, bizarras y microcíticas y se fragmentan con facilidad. La anemia responde parcialmente a la esplenectomía.

En la estomatocitosis (autosómica dominante) existe en la membrana un aumento de la permeabilidad al Na⁺ y al K⁺, lo que produce un aumento intracelular de cationes y agua, y un incremento en el contenido de lípidos, que aumenta su superficie. La célula se hincha y se produce autohemólisis. A veces, se encuentra este defecto, como enfermedad adquirida, en pacientes alcohólicos o con enfermedad hepática. La administración de glucosa, evitando valores > 200 mg/dl, disminuye el grado de hemólisis.

En estos casos durante la anestesia hay que realizar un cuidadoso balance hidroelectrolítico.

Defectos enzimáticos del hematíe

Las dos alteraciones fundamentales de este grupo, herencia autosómica recesiva, son la deficiencia enzimática en la vía glicolítica de Embden-Meyerhof y el shunt de la hexosa-monofosfato.

En la primera, la deficiencia de piruvato-quinasa (en el 95% de los casos) disminuye la efectividad de la vía glicolítica en la formación de ATP. El contenido bajo de ATP en los eritrocitos, origina alteraciones en su metabolismo, pérdida de K^+ , y favorece su destrucción en el bazo, como si fueran células viejas. Otras veces el defecto reside en el déficit de glucosa-fosfato isomerasa y fosfoglicerato-quinasa. Esta anomalía puede afectar a los leucocitos. La sintomatología clínica es muy variable y muchos pacientes permanecen asintomáticos. En la niñez se producen cuadros de hemólisis severa. Su diagnóstico se hace por ensayos enzimáticos y su terapia es sintomática, con indicación de esplenectomía a veces, administración de ácido fólico y transfusión sanguínea durante las crisis hipoplásticas.

El shunt de la hexosa-monofosfato es la vía que proporciona NADPH a los hematíes. Para ello utiliza alrededor de un 5-10% de glucosa. Cuando un glóbulo rojo normal se expone a ciertos fármacos o toxinas la cantidad de glucosa metabolizada por esta vía aumenta varias veces, para aumentar la producción de glutatión reducido y proteger a la célula de los agentes oxidantes. Los pacientes con este defecto son incapaces de generar la cantidad suficiente de glutatión reducido y, como consecuencia, los grupos sulfhidrilos de la Hb se oxidan, se forma metahemoglobina, incapaz de mantener su función oxigenadora, la Hb se precipita (cuerpos de Heinz) y son captados por el bazo. La enzima que falta con más frecuencia es la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (herencia ligada al cromosoma X). Se han descrito algunas variantes como la americana, o la mediterránea. La crisis hemolítica se precipita por infecciones virales o bacterianas o por la ingesta de habas, o de fármacos como: nitrofurantoína, ácido nalidíxico, sulfamidas y antimaláricos, por un mecanismo desconocido. Clínicamente los pacientes presentan hemólisis aguda intravascular, con hemoglobinemia, hemoglobinuria, ictericia e, incluso, colapso cardiovascular. Hay que interrumpir la exposición del paciente al agente oxidante y aplicar tratamiento sintomático. La hemólisis es autolimitante y no parece que pacientes con anemia hemolítica crónica (variante mediterránea) se beneficien de la esplenectomía.

Existen algunos casos descritos con déficit congénito de glutatión, pero su relación con procesos hemolíticos no ha sido establecida y parece que esta deficiencia se puede corregir con la administración de 5 mg/día de riboflavina⁽³⁾.

Otros defectos enzimáticos en el metabolismo de los nucleótidos, como la deficiencia de pirimidina-5-nucleotidasa, pueden causar anemia hemolítica crónica moderada, por mecanismo desconocido y, de nuevo, su tratamiento es sintomático.

La preparación de estos pacientes, desde el punto de vista anestésico, consistirá en continuar el tratamiento sintomático que estén recibiendo y realizar una técnica anestésica cuidadosa. No existe una técnica anestésica específica para estos enfermos. La necesidad de transfusión sanguínea en estos casos es rara, excepto por el tipo de cirugía planificada. Es muy importante aliviar el dolor durante las crisis hemolíticas, mantener la estabilidad cardiovascular, evitar el riesgo de infecciones con nuestras manipulaciones, la hipoxia y la hipotermia y, en pre-

sencia de hemoglobinuria, alcalinizar la orina y forzar la diuresis con diuréticos osmóticos (manitol 20%) para proteger el riñón.

Defectos en la síntesis de la Hb

En este grupo la enfermedad se produce por un desequilibrio en la síntesis de las cadenas que forman la Hb o por síntesis de cadenas anormales, hemoglobinas anormales, secundarias a la alteración de la secuencia de los aminoácidos que las componen.

La “**talasemia**” es un grupo de anemias hereditarias, en las que el *desequilibrio en la síntesis de las cadenas de globina* de la Hb produce hematíes hipocromos y microcíticos (valor corpuscular medio < 80). Con frecuencia se diagnostica durante el embarazo y si la anemia es severa puede tener consecuencias peligrosas para la madre y el feto. Los pacientes con α -talasemia tienen una disminución de la síntesis de α -globina y los que tienen β -talasemia una disminución de la β -globina.

En la α -talasemia, las manifestaciones clínicas dependen del número de genes afectados en la cadena. En pacientes heterocigotos, con rasgos talasémicos, la hemólisis suele estar bien compensada. En la enfermedad de la HbH están afectados tres genes de la cadena α , se precipita y forma los cuerpos de Heinz. En las formas más severas, con cuatro genes de la cadena α afectados, el tetrámero de Hb está formado sólo por cadenas γ (Hb de Barts), se produce hidrops fetal, y la situación es incompatible con la vida, ya que esa Hb es incapaz de transportar O₂ (el transporte de O₂ depende de la presencia de heterotetrámero). Esta enfermedad es más frecuente en la población oriental.

La β -talasemia es más común en las regiones mediterráneas. En la forma más grave, anemia de Cooley, los pacientes tienen anemia severa, mal pronóstico y son transfusión dependientes. Las manifestaciones clínicas aparecen alrededor de los seis meses de edad, la hemólisis se produce en la médula ósea y en la periferia, se acompaña de hepatoesplenomegalia y aumento del tamaño de los huesos malares, por aumento de la médula ósea, lo que origina una facies característica. Las transfusiones aumentan la posibilidad de transmisión de enfermedades infecciosas y de sobrecarga de hierro que puede producir daño hepático, de los órganos endocrinos y del corazón. El enfermo puede desarrollar lesión hepatocelular, hiperpigmentación de la piel, retraso de crecimiento, diabetes e hipotiroidismo. Frecuentemente hay que instaurar tratamiento con quelantes del Fe, infusión de desferrioxamina 25-50 mg/kg/día. La única medida para curar la enfermedad es el trasplante de médula ósea. La β -talasemia de mediana severidad tiene menos sintomatología y los pacientes suelen sobrevivir hasta la edad adulta. La mayoría de los enfermos con β -talasemia minor (heterocigotos) permanecen asintomáticos, el 20% tienen esplenomegalia, el nivel de Hb suele ser un 15% por debajo del normal y no suelen plantear ningún problema anestésico durante la cirugía. Por tanto, las implicaciones y riesgos anestésicos dependerán del grado de enfermedad, del grado de anemia.

Respecto a la síntesis de “*hemoglobinas anormales*” hay que destacar tres variantes de la cadena β con significación clínica. La Hb S, la Hb C, D y E, que se producen por la sustitución de una base en el triplete del codón correspondiente.

La anemia en los pacientes con anemia de células falciformes o drepanocitosis (sickle cell disease) Hb SS, se debe a la sustitución de tiramina por adenina en el ácido glutámico del codón del DNA, lo que produce una sustitución de la b-6-valina por ácido glutámico. Esta molécula de Hb anormal, con carga menos negativa que la Hb A, tiene tendencia espontánea a la desaturación, a la agregación molecular y a su polimerización, al cambio en la forma del hematíe y a su lisis. Es decir, las principales consecuencias fisiológicas de esta enfermedad son, por un lado, la anemia hemolítica y, por otro, el daño tisular por la obstrucción vascular con los hematíes afectados.

La herencia y los factores adquiridos influyen en la patogénesis de los síntomas clínicos, desde formas asintomáticas a letales con crisis drepanocíticas. Los factores más importantes son:

- 1º. La cantidad de Hb S dentro del hematíe respecto a otras hemoglobinas. Los portadores con concentraciones de Hb S menor del 50% no suelen tener síntomas severos. La presencia de Hb F, que inhibe la polimerización, mejora el pronóstico.
- 2º. La interacción entre la drepanocitosis y la talasemia. La presencia de Hb A puede disminuir la sintomatología.
- 3º. El grado de desaturación es el factor más importante en la producción de crisis síklémica. Ese nivel varía con la concentración de Hb S en la célula. Mientras que en pacientes portadores de la enfermedad, heterocigotos, sólo se producirán en situaciones de hipoxia severa, con PO₂ de 15 mm Hg, en los homocigotos (Hb SS) comenzará cuando la PO₂ sea de 40 mm Hg.
- 4º. La hipotermia precipita las crisis por vasoconstricción.
- 5º. La presencia de acidosis, que desvía la curva de disociación de la Hb a la izquierda, favorece la formación de Hb desaturada, la agregación de la Hb S y su polimerización.
- 6º. La concentración corpuscular media de Hb, ya que la tendencia a la agregación de la Hb S depende de su concentración. Por eso una situación hiperosmolar, por deshidratación con hipertonicidad y estasis vascular puede precipitar una crisis.
- 7º. El estado del endotelio vascular, puesto que los hematíes con esta Hb tienen aumentada su adhesividad al mismo.

Las crisis drepanocíticas son episodios isquémicos músculo-esqueléticos, abdominales, lumbares o torácicos, muy dolorosos, por el infarto del territorio correspondiente a la obstrucción vascular. Es muy importante controlar el dolor, generalmente muy intenso, incluso con mórficos.

Desde el punto de vista anestésico, tenemos que valorar en estos pacientes las manifestaciones sistémicas de la enfermedad, si presentan anemia y los episodios vasculares obstructivos que pueden dañar algún órgano. Dentro de las primeras hay que destacar la susceptibilidad a la infección, que origina en la infancia con frecuencia cuadros de meningitis (200-300 veces más que en niños normales) y osteomielitis. Sufren retraso en el crecimiento y en el desarrollo sexual y pueden presentar crisis de aplasia, con anemia severa, a veces mortal, debido a la depresión medular secundaria a la infección por parvovirus⁽⁹⁾.

Los pacientes heterocigotos son clínicamente normales y sólo presentan crisis drepanocíticas cuando se asocian con enfermedad cardíaca cianósante, con intoxicaciones alcohólicas agu-

das o cuadros de hipoxia severa o disminución del flujo sanguíneo periférico. Sin embargo, los pacientes con Hb SS suelen presentar anemia crónica (Hb < 8 g/dl), moderada ictericia por la hemólisis (vida media de hematíes 10-15 días), una incidencia alta de colelitiasis (33% en chicos mayores de 10 años), cifoescoliosis, múltiples lesiones isquémicas por infartos repetidos que producen: hipertensión pulmonar, autoesplenectomía, alteración de la función renal (isostenuria), lesiones en el sistema nervioso central (alteraciones visuales, retinopatía, hemiplejía), úlceras en las piernas, necrosis ósea avascular, priapismo, y alguna disfunción cardíaca (fibrosis isquémica miocárdica), que se acentúa por la necesidad de mantener un gasto cardíaco elevado por la anemia. Antes de realizar una cirugía los pacientes requieren una preparación especial dirigida a controlar, si existe, infección respiratoria, mejorar su hidratación y corregir la anemia con un programa de transfusión sanguínea.

El programa de transfusión sanguínea preoperatoria, está controvertido, ya que la transfusión sanguínea se asocia a sobrecarga de líquidos y de hierro, hepatitis y aloimmunización, más frecuente en estos enfermos (15-20%)^(10,11). No estaría indicado en intervenciones quirúrgicas menores y algunos autores sólo la indicarían con un nivel de Hb < 7 g/dl, en caso de cirugía mayor, que implica grandes pérdidas hemáticas, o en presencia de fallo cardíaco secundario a la anemia⁽¹²⁾. El programa se debe realizar a lo largo de varios días o un mes antes de la cirugía y tiene la finalidad de reducir la concentración de Hb S al 40-30% del total, mantener un hematócrito de 30% y suprimir la eritropoyesis^(10,12). La sangre administrada, debe ser fresca (2-4 días) y caliente⁽¹²⁾. Se comienza con una primera transfusión de concentrado de hematíes, a razón de 15 ml/kg, en las dos semanas siguientes muchos hematíes con Hb S morirán. Se continúa con una segunda transfusión y se estudia el nivel de Hb S. La cirugía se podría realizar a las dos semanas de la segunda transfusión.

En la premedicación hay que evitar el riesgo de hipoxia por depresión respiratoria. La técnica anestésica es más importante que el agente utilizado en sí y existen pocos datos acerca de las ventajas de la anestesia general o de la regional. Parece que la utilización de distintos tipos de agentes anestésicos tienen poca incidencia sobre la morbilidad perioperatoria en estos pacientes, que en algunos estudios alcanza el 45%⁽¹³⁾. Es fundamental mantener la estabilidad cardiovascular. Las deformidades esqueléticas pueden hacer difícil la intubación orotraqueal. Durante el mantenimiento de la anestesia es primordial mantener una buena oxigenación (F_IO₂ 0,5), normocapnia, buena hidratación, al menos 3 L/m²/24 h, teniendo en cuenta las pérdidas en cirugía mayor, evitar el desarrollo de acidosis, de hiperosmolaridad, de hipotermia mediante mantas de calentamiento y calentamiento de líquidos i.v. (a 30° C la viscosidad aumenta un 30%), el estasis venoso (mantener posturas fisiológicas) y la aplicación de torniquetes (limitar su tiempo si es imprescindible para la cirugía). En el período postoperatorio hay que mantener las mismas medidas y prescribir suplementos de O₂ (F_IO₂ 0,5). Los pacientes portadores de rasgos drepanocíticos, clínicamente asintomáticos se deben tratar durante la anestesia con las mismas precauciones.

La cirugía que precisan con más frecuencia es la colecistectomía y actualmente existen buenos resultados cuando se realiza por vía laparoscópica^(14,15,16). En caso de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea algunos autores recomiendan la utilización de altos flujos durante la perfusión extracorpórea, evitando la hipotermia o hipotermia ligera y vasodilatación^(17,9).

En los últimos años se han utilizado derivados Perfluorocarbonados en el tratamiento de emergencia de las crisis hemolíticas de pacientes con anemia falciforme, sin aparente ventaja sobre los tratamientos convencionales^(18,19,20).

Las pacientes obstétricas con Hb SS tienen una mortalidad hasta de un 5%. La anemia es muy severa durante el embarazo y el riesgo de aborto elevado. La morbilidad materna incluye infecciones, insuficiencia cardíaca congestiva, crisis isquémicas, infartos pulmonares y accidentes cerebrovasculares. La eficacia de la transfusión sanguínea, a partir de la 28ª semana de embarazo para disminuir la morbilidad, no está demostrada. Según la situación se puede realizar parto vaginal. Los recién nacidos no suelen estar anémicos, ya que la mayor parte de su Hb es fetal⁽²¹⁾.

Los pacientes con anemia falciforme y Hb C (b-6Glu->Lis) presentan una anemia hemolítica moderada, ocasionalmente crisis dolorosas y más tendencia a las lesiones oculares (retinopatía). Cuando la anemia falciforme se asocia con Hb D (b-121-Glu->Gln) los pacientes también presentan hemólisis y fenómenos obstructivos.

Por último, la anemia hemolítica se puede producir por la presencia de Hb inestable, debido a mutaciones, que origina cuerpos de Heinz, con grados de anemia variables.

La Hb E (b-26-Glu->Lis) es frecuente en la población asiática. La Hb tiene una capacidad normal para vehicular O₂, pero su síntesis está impedida en el codón 26. Se asocia con la β-talasemia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mansouri A, Lipschitz DA. Anemia in the elderly patient. *Med Clin N Am* 1992; 76: 619-30.
2. Tabbara IA. Hemolytic anemias. *M Clin N Am* 1992; 76: 649-668.
3. Rosse W, Bunn HF. Hemolytic anemias. *Principles of internal medicine*. Ed Harrison TR. 13th Edition. McGraw-Hill, Inc. 1994. Chap. 307: 1743-1754.
4. Messinger G, Segal E, Perel A. Monitoring of hypovolemia. *Current Opinion in Anaesthesiology* 1993; 6: 393-399.
5. Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP. Transfusion Medicine. First of two parts. *Blood Transfusion. NEJ Med* 1999; 340: 438-447.
6. Valbonesi M, Bruni R, Giannini G, Florio G. Blood substitutes: is it time for work process redesign in transfusion medicine? *Anaesthesia* 1998; 53 (Suppl 2): 26.
7. Dzieczkowski IS, Anderson KC. Transfusion biology and therapy. *Principles of internal medicine*. Ed Harrison's. 14th Edition. McGraw-Hill, Inc. 1998. Part six. nº 115: 718-724.
8. Williams DM, Wheby MS. Anemia in pregnancy. *M Clin N Am* 1992; 76: 631-647.
9. Esseltine DW. Sickle cell states and the anaesthetist. *Can J Anaesth* 1988; 35: 385-403.
10. Ware RE, Filston HC. Surgical management of children with hemoglobinopathies. *Surg Clinics N Am* 1992; 72: 1223-1235.
11. Rosse WF, Gallagher D, Kinney TR, Castro O, Dosik H, Moohr J, et al. Transfusion and alloimmunization in sickle cell disease. *Blood* 1990; 76: 1431-1437.
12. Dobson MB. Anesthesia for hemoglobinopathies. *Int. Anesthesiol Clin* 1985; 23: 197-211.

13. Gross ML, Schwedler M, Bischoff RJ, Kerstein MD. Impact of anesthetic agents on patients with sickle cell disease. *Am Surgeon* 1993; 59: 261-264.
14. Davidoff AM, Branum GD, Murray EA, Chong WK, Ware RE, Kinney TR, et al. The technique of laparoscopic cholecystectomy in children. *Ann Surg* 1992; 215: 186-191.
15. The Southern Surgeons Club. A prospective analysis of 1518 laparoscopic cholecystectomies. *N Eng J Med* 1991; 324: 1073-1078.
16. Ware RE, Kinney TR, Casey JR, Pappas TN, Meyers WC. Laparoscopic cholecystectomy in young patients with sickle hemoglobinopathies. *J Pediatr* 1992; 120: 58-61.
17. Banerjee AK, Layton DM, Rennie JA, Bellingham AJ. Safe surgery in sickle cell disease. *Br J Surg* 1991; 78: 516-517.
18. Wade EL, Eddy LJ, Green D, Radin AI. Fluosol in the treatment of sickle cell crisis. *Transfusion Science* 1996; 17: 309-313.
19. Riess IG. Overview of progress in the fluorocarbon approach to in vivo oxygen delivery. *Biomater. Art Cells Inmob Biotech* 1992; 20: 183-202.
20. Riess IG, Kraft MP. Advanced fluorocarbon-based systems for oxygen and drug delivery and diagnosis. *Art Cells Blood Subs and Inmob Biotech* 1997; 25: 43-52.
21. Steingart R. Management of patients with sickle cell disease. *M Clin N Am* 1992; 76: 669-682.