

El dolor en la drepanocitosis

Pain in sickle cell disease

Yusleidy Concepción Fernández^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-1916-2336>

Olga Margarita Agramonte Llánes¹ <https://orcid.org/0000-0003-0880-9149>

Yamilé Quintero Sierra¹ <https://orcid.org/0000-0002-6872-4326>

¹Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: rhematologia@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La drepanocitosis incluye un grupo de desórdenes genéticamente heredados en los que a baja saturación de oxígeno ocurre la agregación de polímeros rígidos de hemoglobina S desoxigenada. El dolor es la principal característica clínica de la enfermedad drepanocítica, constituye la primera causa de hospitalización; es básicamente de tipo nociceptivo. Los pacientes con drepanocitosis pueden presentar varios tipos de dolor en dependencia de las estructuras lesionadas, el de tipo músculo-esquelético es el más frecuente.

Objetivo: Analizar las principales modalidades terapéuticas para el manejo del dolor en la drepanocitosis.

Métodos: Se realizó una revisión de la literatura, en inglés y español, a través del sitio web PubMed y el motor de búsqueda Google académico de artículos publicados en los últimos 5 años. Se hizo un análisis y resumen de la bibliografía revisada.

Análisis y síntesis de la información: Actualmente existen varias opciones de tratamiento. La base del manejo del dolor es el reconocimiento y la evaluación de la gravedad, ya que de esta dependerá el tratamiento analgésico. Una vez instaurado el dolor, el manejo inicial debe enfocarse en proveer control rápido, garantizar las dosis terapéuticas de los fármacos y evitar la aparición de complicaciones.

Conclusión: Se debe mantener un adecuado tratamiento y seguimiento de los pacientes con dolor en la drepanocitosis, pues esto permitirá disminuir en lo posible las complicaciones

que pueden ocasionar la enfermedad en los pacientes desde el punto de vista orgánico y psicológico.

Palabras clave: drepanocitosis; microcirculación; dolor.

ABSTRACT

Introduction: Sickle cell disease includes a group of genetically inherited disorders in which, at low oxygen saturation, aggregation of rigid polymers of deoxygenated hemoglobin S occurs. Pain is the main clinical characteristic of sickle cell disease. It is the first cause of hospitalization. It is basically of nociceptive type. Patients with sickle cell disease can present various types of pain depending on the injured structures; the musculoskeletal type is the most frequent.

Objective: To analyze the main therapeutic modalities for pain management in sickle cell disease.

Methods: A literature review was carried out, in English and in Spanish, through the *PubMed* website and the Google Scholar search engine, of articles published in the last five years. Analysis and summary of the revised bibliography was made.

Information analysis and synthesis: Currently, there are several treatment options. The basis for pain management is the recognition and evaluation of severity, since analgesic treatment will depend on this. Once pain is established, initial management should focus on providing rapid control, guaranteeing therapeutic doses of drugs, and avoiding the onset of complications.

Conclusion: Adequate treatment and follow-up of patients with pain in sickle cell disease should be maintained, as this will reduce, as much as possible, the complications that the disease can cause in patients from an organic and psychological point of view.

Keywords: sickle cell disease; microcirculation; pain.

Recibido: 05/07/2019

Aceptado: 05/12/2019

Introducción

Las hemoglobinopatías son alteraciones hereditarias de la estructura o síntesis de la hemoglobina; son las enfermedades monogénicas más frecuentes en el mundo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que por lo menos 5,2 % de la población global es portadora de una variante anormal de la hemoglobina.⁽¹⁾ La hemoglobina S (Hb S) representa el 40 % de las hemoglobinopatías, pero es responsable del 80 % de los enfermos debido a la alta prevalencia de portadores en algunos países. Cerca del 85 % de las personas con drepanocitosis y aproximadamente 70 % de todos los recién nacidos afectados se localizan en África. Se estima que cada año nacen en el mundo más de 300 000 niños con hemoglobinopatías (83 % con enfermedad drepanocítica y 17 % con talasemias).^(1,2)

Cerca de 1,1 % de las parejas en todo el mundo tienen el riesgo de tener hijos con un trastorno de la hemoglobina y 2,7 por 1000 nacidos son afectados por una hemoglobinopatía. Los que nacen en los países desarrollados sobreviven con la enfermedad, pero los que nacen en los países menos desarrollados mueren antes de los 5 años.⁽¹⁾

Muchos de los países de poco o mediano desarrollo poseen limitaciones extremas para la atención y control de las personas que padecen la enfermedad drepanocítica, factores que influyen sobre la esperanza y calidad de vida.^(2,3)

El dolor es la principal característica clínica de la drepanocitosis y constituye la primera causa de hospitalización. Aproximadamente 90 % de los pacientes tienen ingresos hospitalarios relacionados con crisis dolorosa aguda, y se estima que hasta el 16 % de los pacientes egresados por esta causa sean readmitidos por el mismo motivo.⁽⁴⁾

El dolor es básicamente de tipo nociceptivo, con menor frecuencia de tipo neuropático, con o sin evidencia de una lesión del tejido neuronal central o periférico.⁽⁵⁾ Las llamadas “crisis dolorosas agudas” de la enfermedad drepanocítica comprenden cuatro fases bien delimitadas, como son: transducción, transmisión, modulación y percepción, acopladas con cambios específicos en ciertos marcadores de la enfermedad.⁽⁶⁾ Un abordaje diagnóstico y terapéutico inadecuado del dolor pudiera, en ciertos casos, generar un síndrome de dolor crónico de manejo más difícil.^(5,6)

El objetivo de este trabajo es analizar las principales modalidades terapéuticas para el manejo del dolor en la drepanocitosis.

Métodos

Se efectuó una revisión de la literatura a través del sitio web PubMed y el motor de búsqueda Google Académico de artículos publicados en los últimos 5 años. Se emplearon como palabras clave: drepanocitosis, microcirculación, dolor. El 72 % de los trabajos seleccionados fueron artículos originales y de revisión publicados entre los años 2015-2019 en idiomas inglés y español. El 65 % de la bibliografía correspondió a 4 años anteriores. Se realizó un análisis y resumen de la bibliografía y se tomaron los aspectos más significativos referidos al tema

Análisis y síntesis de la información

Fisiopatología del dolor

En cuanto a la fisiopatología del dolor se conoce que la hemólisis de los drepanocitos produce una importante disfunción endotelial por múltiples mecanismos, que incluyen: aumento de la hemoglobina libre, desregulación del metabolismo de la arginina, aumento del estrés oxidativo, disminución local del óxido nítrico y liberación de mediadores inflamatorios (interleuquina 1, bradiquinina, histamina, sustancia P y prostaglandina E2).⁽⁷⁾ Varios de los mediadores liberados estimulan nociceptores de las terminaciones nerviosas libres, asociadas a fibras sensitivas C y A δ , lo que facilita la transmisión de estímulos dolorosos.^(7,8)

Los pacientes con drepanocitosis pueden presentar múltiples tipos de dolor en dependencia de las estructuras lesionadas, el más frecuente es el dolor músculo-esquelético y los lugares de presentación habituales son: a nivel pretibial y rodilla, región lumbar baja y cadera⁽⁹⁾ (Tabla).

Tabla - Síndromes dolorosos más frecuentes en la drepanocitosis

Tipo de dolor	Síndromes frecuentes
Nociceptivo	
Somático profundo	Crisis vasoclusivas, infarto óseo, priapismo, dactilitis, dolor incidental
Somático superficial	Ulceras cutáneas, dolor incidental
Visceral	Infarto de vísceras, apendicitis, secuestro esplénico, pancreatitis, colecistitis, úlcera gástrica
Neuropático	
Periférico	Crisis vasoclusivas
Central	Evento cerebrovascular, síndrome talámico, sensibilización central
Mixto	Crisis vasoclusivas

El dolor que se presenta en la anemia drepanocítica tiene gran variabilidad entre los pacientes.⁽⁹⁾ Aproximadamente el 30 % de estos raramente experimentan una crisis de dolor, el 50 % de ellos sufre de algunos episodios por año y el 20 % tienen crisis dolorosas frecuentes y graves (un episodio de dolor intenso que requiere hospitalización que dura entre 3 a 7 días).⁽¹⁰⁾

En otros casos, especialmente en la adolescencia y edad adulta, el dolor puede ser diario con aumentos en su intensidad. En la misma persona, un episodio de dolor puede ser moderado y después intenso.⁽¹⁰⁾

Modalidades terapéuticas

En el tratamiento del dolor, la primera pauta es la prevención, para evitar factores predisponentes como: la deshidratación, las infecciones, la altitud, la acidosis, el uso de los diuréticos y la hipoxia. En este sentido, la educación al paciente y su entorno resulta fundamental.⁽⁸⁾

De igual manera, es importante mantener la adherencia a las terapias prescritas por los médicos tratantes, en el mantenimiento de la hidroxiaurea como tratamiento medicamentoso en la prevención del dolor.⁽¹¹⁾

El manejo básico para la atención de los pacientes con drepanocitosis que se presentan en los servicios de urgencias debe ser mediado por un equipo multidisciplinario. En relación con esto, las guías terapéuticas de la *ASH* (siglas en inglés de la Sociedad Americana de Hematología) sugieren una evaluación y administración rápida, en la primera hora de

llegada del paciente al servicio de urgencias, administración de analgesia con reevaluaciones frecuentes (cada 30 a 60 min).⁽¹²⁾

La analgesia tardía y la evaluación poco frecuente de los episodios de dolor se han considerado poco éticos en el entorno de los ensayos clínicos, controlados y aleatorizados que han establecido su comparación.⁽¹³⁾

La evaluación médica inicial del paciente con dolor debe enfocarse en la detección de complicaciones que requieran de terapias específicas; dentro de estas complicaciones se señalan: las infecciones, la deshidratación, el síndrome torácico agudo, la anemia grave y los eventos neurológicos, entre otros.⁽¹²⁾

De manera general, el tratamiento analgésico en estos pacientes va dirigido a la gravedad y momento de aparición del dolor, por lo que se debe evitar el uso de terapias innecesarias y subvaloradas en estos pacientes.⁽¹²⁾

El dolor de leve a moderado debe ser tratado con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), paracetamol y opioides menos intensivos como el tramadol y la codeína.⁽¹¹⁾ Al respecto, la ASH sugiere la indicación de ciclos cortos de aproximadamente 5 a 7 días con los AINE, previa evaluación del daño orgánico específico en el paciente, incluido entre otros, la toxicidad renal, vascular y gastrointestinal.^(11,12)

El tratamiento del dolor grave se basa en el uso de opioides que incluyen: morfina, meperidina, hidromorfona, oxicodona, entre otros, así como de coadyuvantes en el tratamiento de posibles complicaciones como los laxantes, antieméticos, ansiolíticos y antihistamínicos.⁽¹¹⁾

No se relacionan evidencias clínicas sobre beneficios entre la infusión continua de opiáceos y su dosificación intermitente y programada. Las vías de administración deben incluir las intranasales y subcutáneas, para los pacientes con acceso venoso limitado. El tratamiento con opioides durante períodos prolongados conduce a la tolerancia y dependencia física, no debe confundirse con dependencia psicológica (adicción).^(11,12)

Como tratamiento para el dolor agudo que es refractario a los opioides la ASH sugiere una infusión de ketamina subanestésica; la dosis recomendada para la infusión subanestésica (analgésica) es inferior a 3 mg, con un bolo máximo de 0,35 mg/kg de peso que puede repetirse, o una infusión máxima de 1 mg/kg/h. En pacientes que reciben infusiones de ketamina se debe usar el peso corporal ideal, las que solo deben administrarse en centros que cuenten con la experiencia adecuada para administrar este medicamento de manera segura.⁽¹¹⁾

Se sugiere el tratamiento con anestesia regional para el dolor localizado que es refractario a los opioides. Este procedimiento debe ser técnicamente viable en función de la ubicación anatómica del dolor.⁽¹¹⁾ La anestesia regional en esta circunstancia se define como la analgesia epidural o periférica con catéter, administrada para el dolor abdominal, de cadera o de pierna.⁽¹⁴⁾ Se debe proporcionar una explicación detallada del procedimiento, así como los riesgos, beneficios y opciones alternativas a los pacientes y a sus familias antes de llevar a cabo el procedimiento.⁽¹⁵⁾ Esta modalidad solo se debe administrar en centros que cuentan con los recursos y la experiencia suficientes. El no tratar agresivamente una crisis de dolor agudo, eventualmente, conduce al síndrome de dolor crónico intratable.^(11,14)

Por otra parte, el panel de pautas de la ASH sugiere en el dolor agudo el masaje, el yoga, la realidad virtual y la relajación audiovisual guiada, además del manejo farmacológico estándar.⁽¹¹⁾

En el caso del dolor crónico sugieren el uso de los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) como, por ejemplo, duloxetina y la fluoxetina.⁽¹⁵⁾ Además de la terapia farmacológica, se incluyen dosis equivalentes de opioides orales para su uso en el hogar y en las crisis recurrentes, cuando han fallado todas las medidas hasta el momento.^(11,12,13,14,15)

La fibromialgia se seleccionó por consenso del grupo de la ASH como la entidad más estrechamente alineada con el dolor crónico en la drepanocitosis.⁽¹⁶⁾ Se recomienda, además, el uso de un antidepresivo tricíclico (como, por ejemplo, amitriptilina) como opción para el manejo del dolor crónico, sobre todo en pacientes adultos, no así en las edades pediátricas.^(15,16)

Por otra parte, se incluyen bloqueos nerviosos, fisioterapia, intervenciones ortopédicas y terapia conductual.^(14,16) El uso de medidas psicológicas, físicas y ambientales incrementan el efecto de la analgesia, por ejemplo: el calor local, la relajación, la distracción, la música, el masaje, la vibración, la práctica de la oración en pacientes que profesan determinadas religiones, los ejercicios terapéuticos, la aplicación de cremas mentoladas, la acupresión o dígítopresión, la acupuntura, la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS) y el yoga.^(17,18,19,20)

A manera de conclusión, esta revisión del tema permitirá mantener un adecuado tratamiento y seguimiento de los pacientes con dolor en la drepanocitosis, para disminuir en lo posible las complicaciones que pueden ocasionar la enfermedad en los pacientes desde el punto de vista orgánico y psicológico.

Referencias bibliográficas

1. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. Bull World Health Organization. 2008;86:480-7.
2. Piel FB, Patil AP, Howes RE, Nyangiri OA, Gething PW, Williams TN, et al. Global distribution of the sickle cell gene and geographical confirmation of the malaria hypothesis. Nat Commun 2010;1:104.
3. Weatherall DJ. The challenge of haemoglobinopathies in resource-poor countries. Br J Haematol 2011;154:736-44.
4. Ballas SK, Lusardi M. Hospital readmission for adult acute sickle cell painful episodes: Frequency, etiology, and prognostic significance. Am J Hematol. 2005;79:17-25.
5. Ballas K. Current Issues in Sickle Cell Pain and Its Management. Hematology. 2007;97-105.
6. Nagalapuram V, Kulkarni V, Leach J, Aban I, Sirigaddi K, Lebensburger JD, et al. Effect of Sickle Cell Anemia Therapies on the Natural History of Growth and Puberty Patterns. J Pediatric Hematol Oncol. 2019 Apr 3. doi: 10.1097/MPH.0000000000001477.
7. Niscola P, Sorrentino F, Scaramucci L, Cianciulli P. Pain Syndromes in sickle cell disease: An update. Pain Med 2009; 10(3):470-80.
8. Lebensburger JD, Patel RJ, Palabindela P, Bemrich-Stolz CJ, Howard TH, Hilliard LM. Hydroxyurea decreases hospitalizations in pediatric patients with Hb SC and Hb SB+ thalassemia. J Blood Med. 2015 Dec 15;6:285-90. doi: 10.2147/JBM.S97405.
9. Bemrich-Stolz CJ, Halanych JH, Howard TH, Hilliard LM, Lebensburger JD. Exploring Adult Care Experiences and Barriers to Transition in Adult Patients with Sickle Cell Disease. Int J Hematol Ther. 2015;1(1). doi: 10.15436/2381-1404.15.003.
10. Payne J, Aban I, Hilliard LM, Madison J, Bemrich-Stolz C, Howard TH, et al. Impact of early analgesia on hospitalization outcomes for sickle cell pain crisis. Pediatr Blood Cancer. 2018 Dec;65(12) e27420. doi: 10.1002/pbc.27420.
11. Alvarez O, Yovetich NA, Scott JP, Owen W, Miller ST, Schultz W, et al. Pain and other non-neurological adverse events in children with sickle cell anemia and previous stroke who received hydroxyurea and phlebotomy or chronic transfusions and chelation: results from the SWiTCH clinical trial. Am J Hematol. 2013;88(11):932-8.
12. Cronin RM, Dorner TL, Utrankar A, Allen W, Rodeghier M, Kassim AA et al. El aumento de la activación del paciente se asocia con menos visitas a la sala de emergencias

y hospitalizaciones por dolor en adultos con enfermedad de células falciformes. Pain Med. 2018. Doi: 10.1093/pm/pny194.

13. LeBlanc Z, Vance C, Payne J, Zhang J, Hilliard L, Lebensburger JD, et al. Management of severe chronic pain with methadone in pediatric patients with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Aug;65(8):e27084. doi: 10.1002/pbc.27084.

14. Eccleston C, Palermo T, Williams A, Lewandowski A, Morley S. Psychological therapies for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescent. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Apr 15;(2):CD003968. doi: 10.1002/14651858.CD003968.pub2.

15. Baddam S, Cutter GR, Wolfson JA, Friedman GK, Lebensburger JD. Publication outcomes of abstracts from the American Society of Hematology Annual Meeting. *Am J Hematol*. 2017 May;92(5): E81-E83. doi: 10.1002/ajh.24695.

16. Hilliard LM, Kulkarni V, Sen B, Caldwell C, Bemrich-Stolz C, Howard TH, et al. Red blood cell transfusion therapy for sickle cell patients with frequent painful events. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(12): e27423.

17. DeBaun MR, Gordon M, McKinstry RC, Noetzel MJ, White DA, Sarnaik SA, et al. Controlled trial of transfusions for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia. *N Engl J Med*. 2014;371(8):699-710.

18. Martínez Triana R, García Hernández A, Guerra González EM, Machado Almeida T, Reytor Alfonso K. Efecto de la drepanocitosis sobre la calidad de vida. *Rev Cub Hematol Inmunol Hemoter*. 2015 [acceso 30/04/2019];31(3):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/261>

19. Jonassaint CR, Jones VL, Leong S, Frierson GM. A systematic review of the association between depression and health care utilization in children and adults with sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2016;174(1):136-47.

20. Anie KA, Green J. Psychological therapies for sickle cell disease and pain. *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2015;5:CD001916. DOI: 10.1002/14651858.CD001916.pub3.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

- Yusleidy Concepción Fernández: Hizo aportaciones importantes a la concepción del artículo, la redacción del borrador, la revisión crítica de su contenido y la aprobación final de la versión que va a publicarse.
- Olga Margarita Agramonte Llánes: Realizó sugerencias para la creación del artículo, la redacción del borrador y la revisión crítica de su contenido.
- Yamilé Quintero Sierra: Hizo aportaciones importantes en la redacción del borrador del artículo, revisión crítica de su contenido y aprobación final de la versión que va a publicarse.