

Annals of Hematology

<https://doi.org/10.1007/s00277-017-3199-z>

REVIEW ARTICLE



Sleep-disordered breathing in patients with sickle cell disease

Vikram M. Raghunathan¹ • Peter L. Whitesell² • Seah H. Lim^{1,3}

Received: 4 October 2017 / Accepted: 29 November 2017

© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2017



**UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA**

1803

CLUB DE REVISTAS

NATHALIA MARTINEZ

RESIDENTE DE
PEDIATRÍA UDEA

OLGA MORALES

PED NEUMÓLOGA

ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES

- Es una de las hemoglobinopatias hereditarias más comunes en el mundo
- Causada por una mutación: Ácido glutámico → Valina en la posición 6 de la globina B
- Altera las propiedades físicas de la cadena B, por lo que durante situaciones de estrés, especialmente de hipoxia, La HbS se polimeriza y esto hace que el eritrocito logre una forma de hoz
- Esta alteración induce la expresión de varias moléculas de adhesión que faciliten la interacción del eritrocito con los leucocitos y el endotelio → hemólisis y vasooclusión, que son la principal causa de complicaciones en estos pacientes

TRASTORNOS RESPIRATORIOS DEL SUEÑO

- Espectro de situaciones que ocurren durante el sueño. Incluye: apnea, hipopnea o despertares relacionados con el esfuerzo respiratorio
- Apnea obstructiva del sueño tienen una prevalencia del 69% en niños
- Causa: central (disminución del esfuerzo respiratorio), obstrucción de la vía aérea o combinación
- FR: tabaquismo, antecedente familiar, obesidad, edad, sexo masculino, uso de sedantes, enfermedades por estrechamiento de las vías respiratorias, problemas de los senos paranasales, sibilancias persistentes, consumo de alcohol, estructuras maxilofaciales y cuello de gran tamaño
- Los afroamericanos experimentan una mayor prevalencia de apnea obstructiva del sueño y presentan una enfermedad más grave en el momento de la presentación
- Es prevalente en la anemia de células falciformes → hipoxemia → podría desencadenar la formación de células falciformes y predisponer a episodios vasooclusivos y hemolíticos

TRASTORNOS RESPIRATORIOS DEL SUEÑO EN ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES

Received: 7 July 2016 | Revised: 9 September 2016 | Accepted: 7 October 2016

DOI: 10.1002/pbc.26337

BRIEF REPORT



Parent reported sleep problems in preschool children with sickle cell anemia and controls in East London

Michelle Downes^{1,2} | Michelle de Haan² | Fenella J. Kirkham² | Paul T. Telfer³

- En un estudio el 79% de los padres de niños con ACF informó la presencia de ronquidos que ocurrieron al menos una o dos noches a la semana en comparación con el 25% en aquellos sin ACF

ORIGINAL RESEARCH

Higher Nocturnal and Awake Oxygen Saturations in Children with Sickle Cell Disease Receiving Hydroxyurea Therapy

Indra Narang^{1,2}, Gili Kadmon³, Dennison Lai^{1,2}, Simranpal Dhanju¹, Melanie Kirby-Allen^{2,4}, Isaac Odame^{2,4}, Reshma Amin^{1,2}, Zihang Lu¹, and Suhail Al-Saleh^{1,2}

- Un estudio en pacientes con ACF encontró apnea obstructiva del sueño en 38% de los niños tratados con hidroxiurea y un 52% de los niños no tratados

TRASTORNOS RESPIRATORIOS DEL SUEÑO EN ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES

SCIENTIFIC INVESTIGATIONS

JCSM
Journal of Clinical
Sleep Medicine

pii: jc-00262-14

<http://dx.doi.org/10.5664/jcsm.4530>

Sleep Disorders in Adult Sickle Cell Patients

Sunil Sharma, MD¹; Jimmy T. Efrid, PhD, MSc^{2,3}; Charles Knupp, MD⁴; Renuka Kadali, MD⁴; Darla Liles, MD⁴; Kristin Shiue, BA^{2,3}; Peter Boettger, PA⁴; Stuart F. Quan, MD⁵

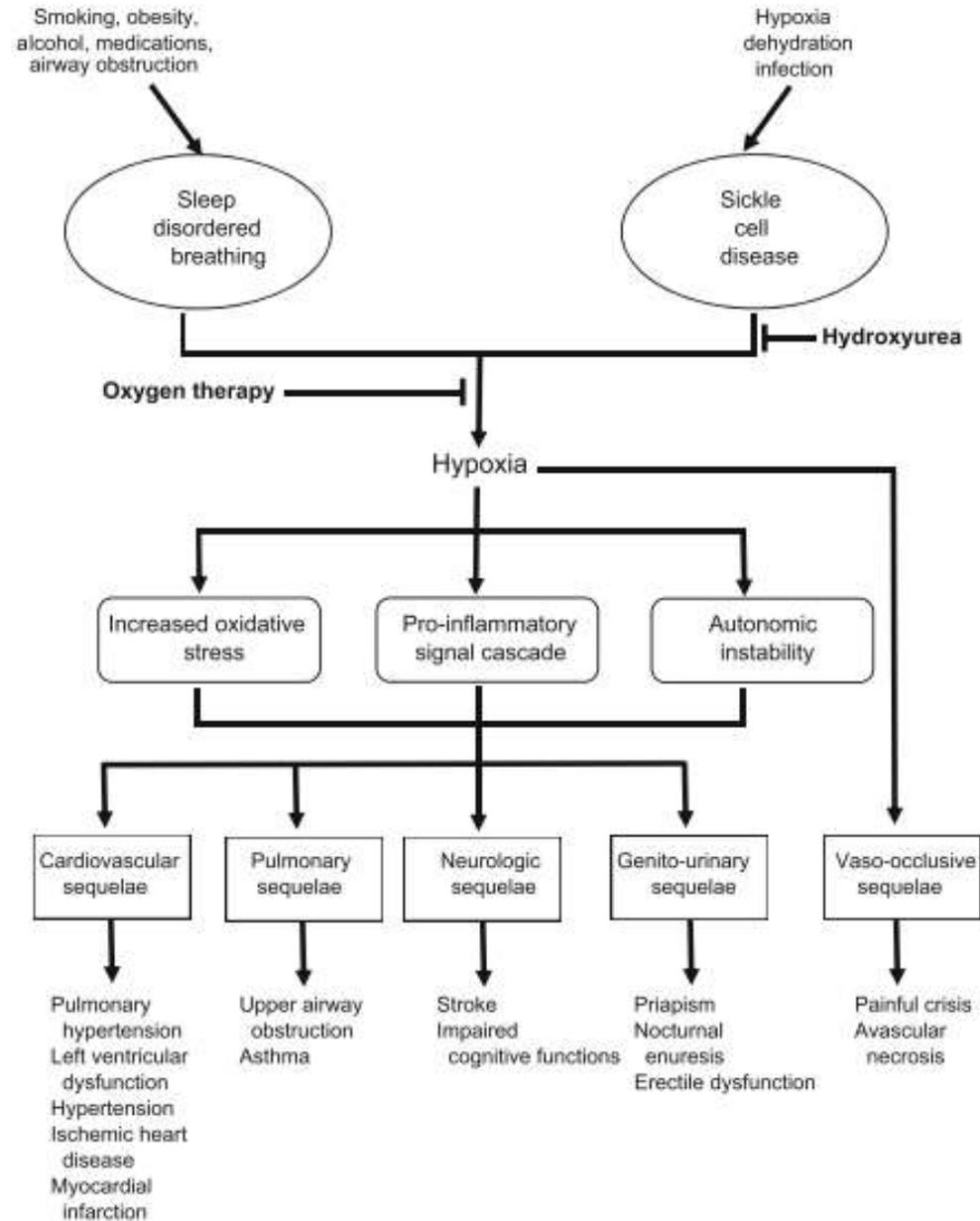
- Pacientes con ACF y TRS reportaron hospitalizaciones más frecuentes relacionadas con crisis de dolor que sus contrapartes sin TRS (9,1 vs 6,0 ingresos en los 5 años anteriores) aunque sin diferencia significativa

FR diferentes en los pacientes con ACF: Los pacientes con TRS y ACF mostraron un IMC bajo de 22,1 kg/ m², una circunferencia del cuello baja de 14,5 pulgadas y una puntuación de somnolencia de Epworth normal

TRASTORNOS RESPIRATORIOS DEL SUEÑO EN ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES

- Hipoxemia nocturna en ACF → mecanismo diferente
 1. Pueden ocurrir apneas centrales con hipoventilación, potencialmente promovidas por los efectos depresores respiratorios de los narcóticos utilizados para controlar el dolor
 2. El desajuste de ventilación-perfusión debido a alteraciones en la circulación vascular pulmonar y enfermedades cardiovasculares también puede contribuir a las desaturaciones nocturnas.
- Sobreposición de fisiopatologías → HIPOXEMIA → Potencian los efectos clínicos y las complicaciones de cada uno

FISIOPATOLOGÍA COMÚN



ESTRÉS OXIDATIVO

- Desequilibrio entre oxidación (EROS) y antioxidación
- EROS → daño tisular, afecta la biodisponibilidad del óxido nítrico → disrupción endotelial y agregación de eritrocitos deformados → vasooclusión
- El estrés oxidativo desencadena cascadas de señalización proinflamatoria e induce inestabilidad autonómica

CASCADA PROINFLAMATORIA

- Ciclos de hipoxia y reperfusión generan inflamación crónica
- Aumenta TNF alfa – IL6 – PCR
- Induce la activación diferencial de subconjuntos de células sanguíneas
- Lesión endotelial, aumento del antígeno de Von willebrand → estado protrombótico
- La hipoxemia nocturna activa los monocitos y plaquetas y se correlaciona con la formación de eritrocitos falciformes y complicaciones microvasculares.
- Es probable que la suma de inflamación crónica, regulación positiva de las moléculas de adhesión celular, regulación positiva del estado protrombótico y disfunción endotelial promueva anomalías vasculares como la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular asociados en ambas entidades

INESTABILIDAD AUTONÓMICA

- Hipoxia → núcleo ambiguo (Contiene las neuronas preganglionares parasimpáticas del corazón - estudios han mostrado pérdida neuronal en animales) → genera la inestabilidad
- Reorganización de las eferencias vagales con patrones de activación reducidos → Aumento del flujo de salida simpático y reducción de la capacidad de respuesta parasimpática

SECUELAS CARDIOVASCULARES

- Hipertensión pulmonar
 - Prevalencia en ACF 30%
 - En HTP primaria 70% tienen trastornos respiratorios del sueño
- Disfunción ventricular, dilatación del ventrículo izquierdo y el índice de estrés telesistólico fueron más comunes en los pacientes con ACF en comparación con el grupo de control
- Rigidez arterial: ON además de vasodilatador, disminuye la activación plaquetaria, inhibe fibroblastos - musculo liso y disminuye la proliferación endotelial
- Aumenta la adhesión plaquetaria, hipertrofia muscular y remodelación estructural

SECUELAS PULMONARES

- Las pruebas de provocación con metacolina fueron positivas hasta en el 67% de los niños con ACF
- TRS tienen 2 veces mas riesgo de tener asma que la población general
- Los pacientes con asma tienen mayor riesgo de crisis vasooclusivas y de muerte

SECUELAS NEUROLÓGICAS

- La hipoxemia nocturna es un predictor de mayor riesgo para ACV
- ACV en ACF → 11% de los pacientes a los 20 años
- Los pacientes con TRS también tienen más probabilidades de desarrollar un accidente cerebrovascular en comparación con la población general, incluso después de ajustar por edad, sexo e índice de masa corporal.
- Alteración de las funciones cognitivas (hipoxia nocturna se relaciona con disminución de las funciones ejecutivas)
- En los niños sanos con TRS leve, el aumento de la velocidad del flujo sanguíneo cerebral se correlacionó fuertemente con la disminución de la función ejecutiva en comparación con los controles sanos

SECUELAS GENITOURINARIAS

- ACF es la principal causa de priapismo en los niños
- Mayor desaturación, mayor riesgo de priapismo
- Aunque raro el priapismo también se puede presentar en los pacientes con TRS
- Enuresis en ACF >70% de los niños y 9% de los adultos
- La fisiopatología subyacente de esta afección no se comprende bien. Curiosamente, la adenoamigdalectomía mejoró los síntomas en niños con ACF, lo que apunta al posible papel de la hipoxemia

TRATAMIENTO

- TRS → estándar CPAP
- Faltan estudios para aclarar el papel del CPAP y la oxigenoterapia en ACF

BRIEF REPORTS

Auto-adjusting positive airway pressure in children with sickle cell anemia: results of a phase I randomized controlled trial

Melanie J. Marshall,¹ Romola S. Bucks,² Alexandra M. Hogan,³ Ian R. Hambleton,⁴ Susan E. Height,⁵ Moira C. Dick, Fenella J. Kirkham,¹ and David C. Rees⁵

- Los pacientes con CPAP nocturna mostraron una reducción de la crisis dolorosa vasooclusiva, aunque esto no alcanzó significancia estadística, probablemente debido al pequeño tamaño de la muestra. Sin embargo, se observó claramente una mejoría en ciertos dominios cognitivos, incluida la velocidad de procesamiento y la atención

TRATAMIENTO

- Nuevos estudios encontraron que la oxigenoterapia nocturna (1 a 2L/min) en pacientes con ACF demostró un aumento de la hemoglobina y ningún cambio en los niveles de eritropoyetina, lo que implica seguridad del tratamiento - Faltan estudios que evalúen el beneficio clínico

CONCLUSIONES

- El TRS es común entre los pacientes con ACF
- La ACF y los TRS comparten muchas vías fisiopatológicas, la mayoría con el factor común de hipoxia, que conduce a las complicaciones asociadas con las enfermedades
- Existe una sólida razón científica para suponer que la ACF con TRS tendrá complicaciones más graves → potenciación de las complicaciones ocurre cuando las dos condiciones coexisten
- Se desconoce el valor potencial en la ACF de las terapias que abordan los TRS y la hipoxemia nocturna, como la tonsilectomía, los dispositivos de presión positiva en las vías respiratorias y el oxígeno nocturno.
- Son muy necesarios más estudios para analizar el papel que juega el TRS en la gravedad clínica de los pacientes con ECF y cuál es la mejor manera de tratar a los pacientes con ECF que también tienen TRS