

AÑO ACADÉMICO 2014-2015

ANEMIA DREPANOCÍTICA: UNA ENFERMEDAD EMERGENTE

TRABAJO DE FIN DE GRADO
Junio 2015

Alumna: Miriam Gutiérrez Jimeno
Departamento de Fisiología y Farmacología
Tutor: Manuel Guerra



Universidad
Zaragoza

ÍNDICE

- **Resumen (pág 5)**
 - **Introducción**
 - **Material y métodos**
 - **Resultados**
 - **Conclusión y discusión.**

- **Abstract (pág 6)**
 - **Introduction**
 - **Methods**
 - **Results**
 - **Conclusion and discussion**

- **Introducción (pág 7)**

- **Material y métodos (pág 8)**

- **Desarrollo**
 - **Epidemiología (pág 9)**
 - **Fisiopatología (pág 10-12)**
 - **Manifestaciones clínicas: (pág 12-14)**
 - **Hemoglobina (S) o forma heterocigota (portadores o rasgo drepanocítico) (pág 13)**
 - **Hemoglobina (S) homocigota (SS) o anemia drepanocítica (pág 13-14)**
 - **Diagnóstico (pág 15)**

- **Tratamiento: (pág 15-25)**
 - ***Agentes antidepranocíticos (pág15-20)***
 - Hidroxiurea (pág 16-19)
 - 5-azacitidina (pág 19)
 - Butirato (pág 19-20)
 - Decitabina (pág 20)
 - ***Anemia (pág 20-21)***
 - ***Tratamiento del dolor (pág 21)***
 - ***Hidratación (pág 21-22)***
 - ***Infecciones (pág 22)***
 - ***Sobrecarga férrica: (pág 22-23)***
 - Desferoxamina (pág 23)
 - Deferasirox (pág 23)
 - Deferipona (pág 23)
 - ***Trasplante de M.O (pág 23-14)***
 - ***Diagnóstico prenatal (pág 25)***
- **Nuevas opciones terapéuticas (pág 25-28)**
 - **Aumentar la biodisponibilidad de NO (pág 25-16)**
 - **Inhibidores del Canal Gardos (pág 26-27)**
 - **Otras opciones terapéuticas (pág 27-28)**
- **Conclusión y discusión (pág 29-31)**

Abreviaturas

- AD: anemia drepanocítica
- CCMH: concentración de hemoglobina corpuscular media
- CD36: receptor de la trombospondina
- CH: hemograma
- ECF: enfermedad de células falciformes
- GMPC: guanosin monofosfato cíclico
- Hb: hemoglobina
- HbS: hemoglobina falciforme
- HbA: hemoglobina adulta
- HbA2: hemoglobina adulta 2
- HbF: hemoglobina fetal
- HbC: hemoglobina C (variación de la hemoglobina A)
- HbD: hemoglobina D
- HbO-Arab: hemoglobina O-Arab
- HbJ: hemoglobina J
- HDAC: histona desacetilosa
- Hto: hematocrito
- HU: hidroxiurea
- ICAM-1: Molécula de adhesión intercelular 1
- LFA-1: Asociado a la función de los linfocitos antígeno-1
- NO: óxido nítrico
- SMF: sistema mononuclear fagocítico
- SS: homocigótico
- SA: heterocigótico
- TMO: trasplante de médula ósea
- TSP: trombospondina
- VCAM-1: Molécula de adhesión de células vasculares 1
- VCM: volumen corpuscular medio
- VLA-4: Antígeno muy tardío

RESUMEN

Introducción: la drepanocitosis es una de las hemoglobinopatías más frecuentes, junto a la talasemia, a nivel mundial. Esta enfermedad se originó en África, pero debido a los movimientos migratorios cada día es más frecuente en nuestro medio. La clínica de la enfermedad de células falciformes puede ser muy variable, dependiendo de la forma homocigótica o heterocigótica.

Las manifestaciones de la forma homocigótica son las que más morbilidad causan a los que padecen esta enfermedad, siendo características las crisis vaso oclusivas.

Debido a morbilidad de estas manifestaciones ha sido objeto de atención la fisiopatología de la enfermedad para buscar un tratamiento idóneo a estos enfermos ya que hasta el momento no hay ninguno curativo, a excepción del trasplante de médula ósea. El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión bibliográfica sobre la anemia falciforme, haciendo hincapié en los tratamientos y nuevas posibilidades terapéuticas.

Material y métodos: La búsqueda bibliográfica se realizó en ocho fuentes de datos médicos. Se escogieron los trabajos más relevantes, tratando de incluir todos los ámbitos de la enfermedad (epidemiología, manifestaciones clínicas, tratamiento, etc.) otorgando más importancia al tratamiento.

Resultados: la enfermedad y sus respectivas manifestaciones tienen un origen multifactorial. En la actualidad no hay ningún tratamiento específico, sino que son tratamientos paliativos. Entre todos los tratamientos destaca la hidroxiurea, que es el fármaco antidrepanocítico más utilizado. Se están investigando nuevas terapias pero ninguna ha mostrado la evidencia necesaria. El diagnóstico prenatal está aún en desarrollo y el avance más interesante es el trasplante de médula ósea.

Discusión: la drepanocitosis muy frecuente sobre todo en los países africanos ha sido un problema que no ha recibido la atención que merecía, pero a día de hoy es un problema a nivel mundial, que conlleva una morbimortalidad elevada, por lo que se está estudiando más a fondo y buscando un tratamiento específico.

ABSTRACT

Introduction: drepanocytosis is one of the most common type of hemoglobinopathy existing worldwide, along with thalassemia. This disease was originated in Africa; however, due to the ever-increasing migration flow it is now more frequent in our environment. The symptoms of the disease may vary significantly, depending on the form: homozygous or heterozygous.

The manifestations caused by the homozygous form cause the highest morbidity to who suffer from this disease, the vaso-occlusive crisis are distinctive.

As a result of the morbidity of these manifestations, the disease's physiopathology has called for particular attention, therefore an idyllic treatment is to be sought for, considering there is no curative procedure, except for bone marrow transplant. Our goal was to survey and a review the scientific literature about sickle-cell disease, strongly emphasizing the treatments and new therapeutic possibilities.

Methods: a search and review of the medical literature in eight databases will be carried out. According to my criteria, the most relevant articles were chosen, trying to include every aspect of the illness (epidemiology, clinical manifestations, treatment...etc).

Results: the disease itself as well as its manifestations has a multifactorial origin. Currently there is no specific treatment, but rather palliative procedures.

Among the possible treatments *hidroxiurea* stands out, which is the most adopted antisickling drug. New therapies are being researched; nevertheless, none has proven to be effective as necessary. Prenatal diagnose is still on development and bone marrow transplant is experiencing the most interesting progress.

Discussion: drepanocytosis is frequent mainly among African countries and it has become a serious issue which hasn't attracted the attention it deserves. Nowadays is a global problem, which entails a high morbimortality. Consequently, This disease is being thoroughly investigated and a specific treatment is sought for.

INTRODUCCIÓN

La drepanocitosis, también llamada anemia falciforme, anemia drepanocítica (AD), enfermedad de células falciformes o hemoglobinopatía S, es una hemoglobinopatía de alta prevalencia mundial.

Es una anemia hemolítica hereditaria autosómica recesiva que presenta dos cuadros clínicos:

El homocigótico (SS) presenta desde la infancia una anemia crónica, crisis hemolíticas dolorosas repetidas, infarto en diversos órganos, por ejemplo, el bazo y los huesos y retraso en el desarrollo¹.

Las plaquetas se encuentran activadas de forma crónica, favoreciendo la disminución de la biodisponibilidad de factores endoteliales como óxido nítrico o el factor tisular, causando alteración de las proteínas plasmáticas reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva.

El heterocigótico (SA) con un porcentaje de hemoglobina S menor del 50%, en condiciones normales no hay manifestaciones hemolíticas ni trombóticas².

La drepanocitosis se caracteriza por la presencia de hemoglobina (Hb) falciforme (Hb S) en los eritrocitos, los cuales adquieren forma de hoz cuando son expuestos a factores de estrés como infecciones, administración de medicamentos o cambios de temperatura³.

Una vez que la hemoglobina proveniente de los eritrocitos hemolizados interactúa con el endotelio, inhibe la vasodilatación, se activa la cascada de la coagulación y se producen complicaciones como las crisis vasooclusivas, caracterizadas por daño isquémico, infarto e inflamación, produciendo hipertensión arterial pulmonar, coagulopatías y anemia hemolítica³.

El empleo de compuestos químicos que impiden la polimerización de la hemoglobina S o preservan la integridad de la membrana de los eritrocitos, se ha estudiado. Desafortunadamente no se ha encontrado aún el medicamento idóneo. El tratamiento de la anemia drepanocítica continúa siendo primariamente paliativo en naturaleza, incluyendo la prevención y el tratamiento de las crisis⁴.

La morbilidad ha disminuido en las 2 últimas décadas, contribuyendo al aumento de la supervivencia tanto la implantación en regiones de alta prevalencia del cribado neonatal, como la profilaxis con penicilina, la vacunación contra gérmenes encapsulados, el uso de transfusiones crónicas, la hidroxiurea y el trasplante de progenitores hematopoyéticos⁵.

En tan sólo una generación, gracias al desarrollo de nuevos medicamentos y a la prevención realizada en los grupos afectos, la supervivencia media de los pacientes con anemia de células falciformes ha aumentado de 14 años a casi 50 años⁶.

MATERIAL Y MÉTODOS

- *Palabras clave utilizadas:* Sickle Cell Disease, sickle blood cells, hemoglobin S, sickle cell anemia, sickle hemoglobin, vasoocclusive crisis, treatment, pathophysiology, drepanocytic anemia.
- *Criterios de búsqueda:* para realizar la búsqueda de las publicaciones relacionadas con el tema seleccionado se decidió limitar la fecha de publicación de las mismas a los 20 últimos años los comprendidos entre 1994 y 2015. Las publicaciones más relevantes y de las que más información se obtuvo se realizaron en la última década. También se emplearon libros de texto con fecha de edición anterior a las fechas nombradas.
- *Fuentes de información:* PUBMED, Google académico, The Cochrane Database of Systematic Reviews, Tripdatabase, The New England Journal of Medicine, American Journal of Hematology, Uptodate, Medline.
- *Nº de artículos en relación al tema elegido*
 - Nuestra búsqueda a través de **PUBMED** ha dado como resultado la obtención de un total de 3421 artículos en relación al tema elegido.
 - La búsqueda llevada a cabo a través de **Google académico** ha permitido obtener un total de 64800 artículos.
 - Y la búsqueda llevada a cabo mediante **Tripdatabase** ha dado lugar a 2790 artículos. De la totalidad de publicaciones obtenidas como resultado de la búsqueda realizada, tras haber leído muchas, se han escogido un total de 59 para la realización de este trabajo.
 - Tipos de estudio: revisiones, estudios de cohorte, estudios transversales, estudios de caso-control, meta análisis.

DESARROLLO

Epidemiología de la drepanocitosis

La drepanocitosis es una de la hemoglobinopatía más significativas, junto a las talasemias. Afecta aproximadamente a 250 millones de personas en todo el mundo, pero la mayor incidencia aparece en el continente africano, donde es probable que la enfermedad se haya originado. En algunas zonas hay una prevalencia de portadores que oscila del 20 al 40%, desde allí se ha extendido debido a las migraciones y la mezcla de razas a otros continentes ³.

La anemia de células falciformes es una de las enfermedades congénitas emergentes en nuestro país como consecuencia directa de las recientes corrientes migratorias ⁷. Otros países como los Estados Unidos, con una emigración más antigua, del 0.1 al 0.2% de la población de origen africano son homocigotos SS para la Hb S y sufre anemia drepanocítica y 8% es portador (AS) de la anormalidad ⁴.

Si en EE. UU, la drepanocitosis afecta a más de 70.000 afroamericanos y a 1 de cada 375 recién nacidos, en países europeos como el Reino Unido, afecta a 1 de cada 2400 nacidos vivos de distintos grupos étnicos y más de 12.000 personas viven con la enfermedad. Esto convierte a la drepanocitosis en el trastorno genético más frecuente y de mayor crecimiento en el Reino Unido ⁸.

En la Comunidad Autónoma de Madrid se analizaron los datos en el tercer año de implantación del programa de cribado neonatal. Se había analizado a 190.238 recién nacidos y se encontraron 1.060 variantes de hemoglobina S (5,59/1.000); 31 de ellos padecían enfermedad grave (homocigotos o dobles heterocigotos) y el resto eran portadores. Los padres portadores pertenecían a 44 países distintos, la mayoría originarios del continente africano y Sudamérica ⁹.

En la Comunidad Autónoma Balear se realizó un estudio piloto sobre la incidencia global de las variantes de Hb obteniendo una incidencia de 9,9 por cada 1.000 recién nacidos analizados, la anemia falciforme tuvo una incidencia de uno cada 6.756 casos analizados y de portadores de uno cada 199 casos ¹⁰.

La mutación de la hemoglobina S (Hb S) confiere una ventaja genética frente a la malaria ¹¹, por lo que la frecuencia de portadores es mayor en las zonas en las que la malaria es (o era) endémica ¹²¹³.

Fisiopatología

La Hb S se origina por la sustitución de la base timina por adenina en el codón 6 del gen beta de la globina, lo que conduce a la sustitución del aminoácido ácido glutámico por valina. Este cambio origina la formación de interacciones intermoleculares estables, entre los tetrámeros de Hb intraeritrocitarios con aumento de la concentración de desoxihemoglobina S, este proceso es la base para entender la fisiopatología de la drepanocitosis. El aminoácido sustituto se localiza superficialmente, tiene carga eléctrica diferente y menor actividad electroforética. Cuando la Hb se desoxigena, se polimeriza formando un gel cristalino llamado cuerpo tactoide, cada polímero está formado por 14 tetrámeros de desoxihemoglobina que se unen entre sí formando haces longitudinales, que modifican la morfología del eritrocito adoptando la forma de hoz o media luna¹⁴.

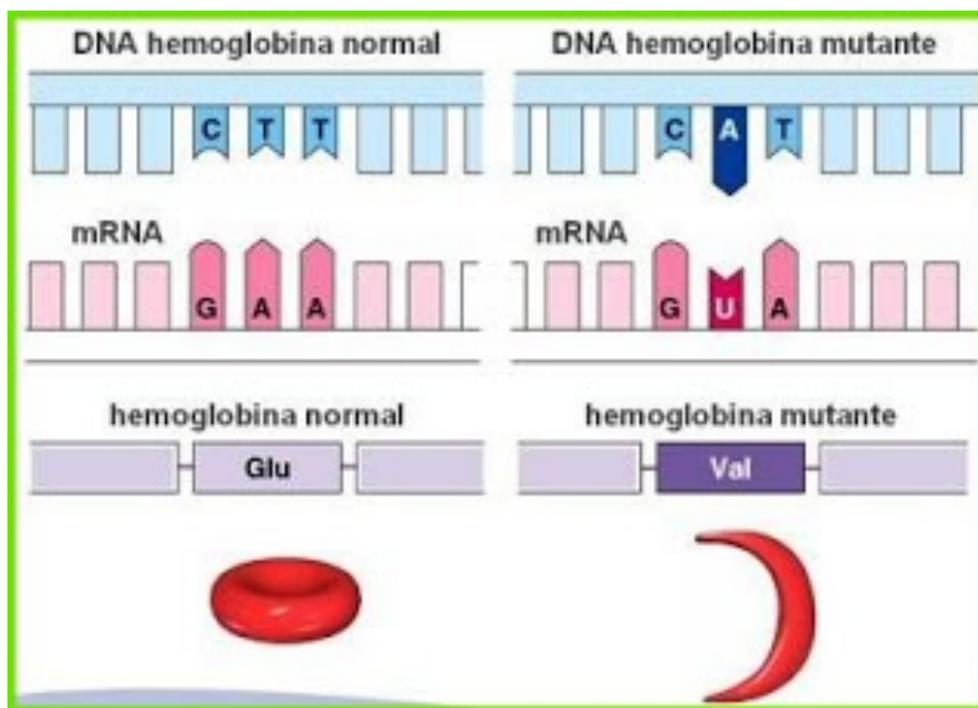


Fig 1: sustitución de la base timina por adenina en el codón 6 del gen beta de la globina, lo que conduce a la sustitución del aminoácido ácido glutámico por valina, dando lugar a un eritrocito con forma de hoz.

Otros factores facilitadores de la drepanocitosis son la concentración de Hb S (aumento de la CCMH), la disminución de la temperatura, la fuerza iónica del medio (disminución del pH) y la interacción de la Hb S con otras hemoglobinas normales (Hb A, Hb A2 o Hb F) o patológicas (Hb C, Hb D, Hb O–Arab, Hb–J, principalmente)¹⁵.

La interacción de la Hb S con otras hemoglobinas, explica por qué la mezcla de cantidades

proporcionales de Hb S y Hb A reduce la intensidad de la polimerización al 50% o que ésta sea nula si en lugar de Hb A existe Hb F. Este efecto de la Hb F sobre la polimerización es de gran interés, ya que explica la disminución de la expresividad clínica de la hemoglobinopatía S cuando coexiste con otras hemoglobinopatías como talasemias, o la persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal. Además permite investigar opciones terapéuticas basadas en la inducción de síntesis de Hb F durante la edad adulta ¹⁵.

Aunque el fenómeno de la falciformidad es reversible, entre el 5 y el 50% de los eritrocitos falciformes no pueden recuperar su forma original, por lo que son inmediatamente eliminados de la circulación por el sistema mononuclear fagocítico (SMF). La proporción entre drepanocitos reversibles y drepanocitos irreversibles varía de un paciente a otro, aunque, generalmente, siempre existe un predominio de drepanocitos reversibles que recupera su forma normal (disco bicóncavo) en presencia de oxígeno ¹⁵.

Los drepanocitos irreversibles no recuperan la forma normal ni en presencia de oxígeno a elevada concentración y se caracteriza por presentar un elevado descenso del VCM (menos de 70 fl) y aumento de CCMH de más de 370g/L. La concentración de CCMH pone de manifiesto un grado extremo de deshidratación celular que se explica por las alteraciones que la polimerización irreversible de la deoxi-Hb S ejerce sobre la membrana eritrocitaria, una es la alteración de sus propiedades fisicoquímicas. Así la formación de cuerpos tactoides intraeritrocitarios se acompaña de la formación de sustancias oxidantes (Ion superóxido, peróxido de hidrógeno, y radicales libres) que alteran la estructura de la membrana (modificación de composición y distribución de fosfolípidos en la bicapa) que condicionan un aumento de la permeabilidad pasiva al potasio y un exceso de calcio intraeritrocitario mediante una proteína transmembrana de los hematíes que actúa como canal para los iones potasio. En presencia de calcio este canal (conocido como canal Gardos) se activa, actuando como una bomba y expulsando K⁺ de la célula, lo que conduce a una deshidratación de la célula ¹⁵.

La hemólisis de la anemia falciforme es intravascular y extravascular. El carácter intravascular resulta de la lisis de drepanocitos por acción del complemento (mayor sensibilidad al complemento). Y la pérdida de deformabilidad por la falciformación (mayor fragilidad al cizallamiento de la circulación sanguínea) ¹⁶.

La membrana del drepanocito tiene una elevada tendencia a adherirse al endotelio vascular. La mayor adhesión de los drepanocitos y reticulocitos al endotelio vascular constituye uno de los principales factores desencadenantes de las crisis vaso-oclusivas, características de la

drepanocitosis ¹⁵.

No obstante el carácter de vaso oclusión tiene un origen multifactorial y en su aparición pueden intervenir factores tan diferentes como la polimerización de la deoxi-Hb s, la pérdida de deformabilidad, el aumento de viscosidad sanguínea, mayor adherencia al endotelio vascular, activación de la hemostasia, variaciones de la tonicidad vascular, efectos directos de los granulocitos o plaquetas y también la presencia de factores facilitadores del entorno ambiental. De todos ellos, no obstante el que parece más importante es la adherencia de los drepanocitos al endotelio vascular. Este proceso puede ser desencadenado por un proceso infeccioso o inflamatorio, con activación de granulocitos y plaquetas. Ambas activaciones finalmente convergen, aumentan la adhesión de los eritrocitos al endotelio vascular y junto con la disminución de la deformabilidad, facilitan la obstrucción vascular y con ello la crisis vasooclusiva. Hay que señalar que la vasooclusión constituye un factor que implica por efecto de la hipoxia el proceso de falciformación y enlentecimiento de la circulación sanguínea local ^{17 18}.

Hay una mayor sensibilidad al efecto de los fagocitos, pues todo el proceso inflamatorio descrito antes implica una activación de la fagocitosis ^{19 20}.

El aumento de la adherencia de los drepanocitos al endotelio vascular resulta facilitada por la activación plaquetaria mediada entre otras por la trombospondina y la fibronectina ²¹.

La trombospondina es un agente de adhesión especialmente activo, debido a su afinidad por el antígeno CD36 presente en la membrana de los reticulocitos, aumentados en la crisis de anemia falciforme. Igualmente sucede con la fibronectina gracias también al mayor contenido de receptores alfa 4B1 (VLA 4) en los reticulocitos ^{21 22}.

Igualmente, el estímulo de la actividad macrofágica favorece la eliminación de los eritrocitos sensibilizados por el SMF ²².

Manifestaciones clínicas

Existen dos formas clínicas de Hb S: Homocigoto (Hb SS), en la que los pacientes sufren anemia falciforme (anemia hemolítica y crisis vasooclusivas), y heterocigótica (Hb As), generalmente asintomática. La forma más frecuente de la Hb S es el rasgo heterocigoto, del que se cree que existen en el mundo más de 35 millones de individuos afectados. La intensidad de las manifestaciones clínicas puede depender también de la coexistencia de otras hemoglobinopatías asociadas ²³.

Hemoglobina (S) o forma heterocigota (portadores o rasgo drepanocítico)

Los sujetos se hallan habitualmente asintomáticos y la exploración física es negativa. No obstante, es conveniente descubrirlos porque algunos pueden llegar a sufrir hematurias secundarias a necrosis papilar renal; otros padecen infartos de bazo o trombosis cerebrales. Estas complicaciones casi siempre ocurren cuando los portadores se exponen a situaciones de hipoxia prolongada, como en las anestias generales con inadecuada aportación de oxígeno, en los procesos neumónicos y durante los viajes en aviones desprovistos de cabina con presión. La exposición al frío intenso puede precipitar también estas complicaciones. Como estas últimas son excepcionales, se ha recomendado considerar a los portadores como personas sanas, pues se ha comprobado que muchos de ellos pueden tolerar esfuerzos físicos intensos.

Los datos de laboratorio no son muy relevantes ya que la morfología de los eritrocitos suele ser normal. De manera excepcional se encuentran drepanocitos en los extendidos convencionales de sangre. Para descubrir a los portadores se requiere practicar pruebas de inducción de los drepanocitos y de solubilidad que son positivas.

La electroforesis de hemoglobina en acetato de celulosa, pH 8.4–8.6, nunca debe omitirse, puede demostrar el componente S de la hemoglobina, de motilidad electroforética más lenta que la Hb A. La combinación de un patrón electroforético AS y una prueba de solubilidad positiva establecen el diagnóstico de portador (AS) de esta variedad de hemoglobina ⁴.

Hemoglobina (S) homocigota (SS) o anemia drepanocítica.

En el caso de Hb SS la intensidad del cuadro clínico varía ampliamente de un paciente a otro y su inicio debido al efecto protector de la Hb F durante el periodo neonatal, es siempre pasado de 4 a 6 meses de vida.

En los niños de nueve meses de edad, las crisis oclusivas que afectan a los huesos pequeños de manos y pies determinan dactilitis o síndrome de mano-pie, caracterizado por la inflamación dolorosa del dorso de estas regiones. A menudo ésta es la primera manifestación clínica de la enfermedad ⁴.



Fig 2: imagen de una mano con un proceso vaso-oclusivo

Los enfermos, en su mayoría de raza negra con rasgos negroides, generalmente son altos, delgados, con cráneo en torre y articulaciones hiperextensibles, su crecimiento y maduración sexual están generalmente retardados. Al examinarlos se aprecia ictericia conjuntival y no es raro que este dato desoriente al médico no familiarizado con esta enfermedad y establezca el diagnóstico clínico de hepatitis. Los enfermos sufren úlceras maleolares o cicatrices de úlceras antiguas. En el fondo de ojo, los vasos retinianos se encuentran tortuosos o en tirabuzón.

Las crisis vasculares oclusivas son características de la afección, resultado de la oclusión de los vasos por acumulación de drepanocitos que origina estancamiento e infarto; aquellas ocurren a cualquier edad y tienen, como denominador común, antecedentes de hipooxigenación excesiva, como la secundaria a procesos infecciosos, deshidratación, ejercicios violentos, trabajo de parto y grandes altitudes, como a las que se exponen las personas cuando viajan en aviones desprovistos de cabina de presión. La fiebre moderada menudo se asocia con crisis vasoclusivas ⁴.

Las crisis aplásicas son resultado de la interrupción brusca de la eritropoyesis, con descenso de la reticulocitosis y de los niveles de hemoglobina. La caída de ésta última puede ser muy grave y causar insuficiencia cardíaca y muerte en pocas horas. Las crisis aplásicas se han asociado a diversas causas. Sin embargo, algunos estudios epidemiológicos han demostrado que infecciones por parvovirus B19 constituyen la causa de la mayoría de ellas, y posiblemente la de todas. Las crisis aplásicas resultantes de la toxicidad directa del parvovirus en los precursores eritroides, especialmente de las unidades formadoras de colonias eritrocíticas ²⁴.

Diagnóstico

Se recomienda la realización de cribado neonatal universal, sobre todo en regiones con un alto índice de inmigración, ya que permite instaurar de forma precoz el tratamiento profiláctico de infecciones, disminuyendo la morbimortalidad, así como educar sobre la enfermedad.

Si no se ha realizado el cribado neonatal es recomendable realizar electroforesis de hemoglobinas en poblaciones de riesgo (personas de origen africano, magrebíes y subsaharianos, centro y suramericanos, indios y de Oriente Medio)^{25 26}.

Tratamiento

La anemia falciforme debe ser tratada siempre teniendo en cuenta su carácter crónico, y la frecuencia de sus complicaciones, por ello, el tratamiento debe ser ante todo preventivo, sobre todo con el consejo genético y explicar los puntos importantes sobre su transmisión familiar⁴.

Por ahora no se dispone de ningún tratamiento específico. Ciertas medidas profilácticas y precauciones generales contribuyen a reducir las crisis, como evitar cambios bruscos de temperatura, la deshidratación, y las infecciones⁴. Como en todos los procesos hemolíticos crónicos, debe administrarse ácido fólico de manera opcional o una dieta rica en frutas y verduras para impedir su déficit⁵. Dentro de estas medidas profilácticas puede incluirse la detección intrauterina de homocigotos, empleando técnicas de ADN recombinante, cada día más perfeccionadas y con menor riesgo, pero aún limitadas a los centros que las practican.

En la anemia falciforme las crisis vasooclusivas, los eventos tromboembólicos y el síndrome torácico agudo son las complicaciones más frecuentes. El manejo adecuado de las crisis incluye la hidratación, el tratamiento analgésico intenso y la transfusión cuando hay signos de una evidente hemólisis y la anticoagulación, el ácido acetilsalicílico y el dipiridamol para los fenómenos tromboembólicos. La curación se puede lograr mediante el trasplante de células hematopoyéticas con donantes relacionados y no relacionados con adecuada compatibilidad de los antígenos del sistema HLA²⁷.

Agentes antidrepanocíticos

Desde hace tiempo se han ensayado la administración por vía oral y parenteral de compuestos de triple finalidad de disminuir la polimerización de desoxi-Hb S, aumentar la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y mejorar las propiedades biológicas eritrocitarias. Estos compuestos, conocidos como agentes antidrepanocíticos, han basado su acción en un aumento de la síntesis de

Hemoglobina fetal o en una inhibición de la polimerización de desoxi-Hb ⁴.

El butirato de sodio, la 5-azacitidina y la hidroxiurea tienen la capacidad de reactivar los genes de la cadena kappa de la Hb e incrementar la producción de la Hb F ³.

La hidroxiurea (HU)

Es un citostático (inhibidor de la ribonucleótido reductasa) que había estado en uso durante muchos años en el tratamiento de trastornos mieloproliferativos, que ha demostrado beneficios importantes en pacientes con Hb SS ²⁸. También puede beneficiar a pacientes con HbS-beta talasemia, si bien su uso en esta población está menos estudiado. Su mecanismo de acción es:

- Aumenta la Hb F, debido a que promueve una eritropoyesis más inmadura. El aumento de Hb F disminuye la polimerización de la Hb S.
- Disminuye los neutrófilos y plaquetas circulantes, con reducción de su interacción con el endotelio y la adhesión de los hematíes al mismo.
- Aumenta el óxido nítrico (NO), el vasodilatador más potente ^{3 29}.

En distintos estudios realizados en pacientes con anemia falciforme, que tomaban HU, se ha observado:

- Respuesta hematológica (aumento de Hb, Hb F y VCM, con disminución de reticulocitos).
- Disminución de crisis vasooclusivas, de síndrome torácico agudo, de ingresos y de transfusiones.
- Toxicidad leve.

En un estudio prospectivo (HUSOFT), realizado en niños muy pequeños, con una mediana de 15 meses de edad, sin selección por criterios de gravedad y a dosis de 20 mg/Kg/d, la HU se toleró bien y no alteró el crecimiento. Se obtuvo una respuesta hematológica y en algunos casos retrasó la asplenia funcional ³⁰.

Está por demostrar su efecto en prevenir o reducir las complicaciones crónicas en órganos, pero hay datos a favor. En cuanto a los accidentes cerebrovasculares, hay datos de menor incidencia de la esperada en pacientes tratados con HU; sin embargo, incluso administrado desde edades muy tempranas, no evita todos los casos. En adultos parece reducir la mortalidad.

La HU se está utilizando en la anemia falciforme desde hace más de 10 años y no se ha demostrado una mayor incidencia de neoplasias asociadas a este fármaco. Sin embargo, falta seguimiento a largo plazo ²⁹.

En otro ensayo controlado de la eficacia de la hidroxiurea en pacientes con anemia de células falciformes, el tratamiento con hidroxiurea causó una reducción del 44 % de las crisis dolorosas. Este resultado es tanto clínica y estadísticamente significativo. Reducciones en la frecuencia de síndrome torácico y el número de transfusiones refuerzan la conclusión de que la hidroxiurea es un agente útil en la anemia de células falciformes³⁰.

Después de la demostración de su capacidad para inducir la producción de Hb F en babuinos, hidroxiurea fue probado en un número de pequeños ensayos clínicos en adultos con anemia falciforme. Un estudio más grande mostró una marcada disminución en la frecuencia de las crisis dolorosas y síndrome torácico agudo y una reducción de las necesidades de transfusión y hospitalizaciones en adultos con moderada a severa anemia falciforme después del tratamiento con hidroxiurea. Después de 9 años de seguimiento, los pacientes con drepanocitosis tratados con hidroxiurea mostraron tener una mejor supervivencia. Otros estudios demostraron la eficacia y de corto plazo la seguridad clínica de la hidroxiurea en niños con anemia falciforme³¹.

Aunque hidroxiurea ha demostrado tener actividad similar a la de 5-azacitidina en babuinos anémicos y pacientes con anemia falciforme, sus dianas moleculares y el mecanismo (s) de acción todavía no están totalmente aclarados. Se propuso originalmente que la hidroxiurea puede elevar los niveles de Hb F mediante la aceleración de la diferenciación eritroide en la médula ósea, conduciendo a la aparición de células "fetal-like" en la sangre periférica³¹.

Estudios más recientes han demostrado que la hidroxiurea genera NO in vivo, lo que resulta en la activación de la NO/GMPc vía de señalización y la regulación al alza de la expresión del gen γ -globina en pacientes con anemia falciforme. La hidroxiurea tiene otros efectos que también puede beneficiar a los pacientes con enfermedad de células falciformes (ECF). Por ejemplo, hidroxiurea demostró que disminuye la adhesión de células falciformes al endotelio y para disminuir el nivel de expresión de VCAM-1 soluble. Debido a su actividad mielosupresora, hidroxiurea reduce el recuento de leucocitos circulantes y probablemente el número de leucocitos adherentes reclutados a la pared de las pequeñas vénulas. La reducción de los recuentos de glóbulos blancos se correlacionó con el beneficio clínico de la hidroxiurea. Todavía no está del todo claro qué parte del beneficio clínico de la hidroxiurea podría atribuirse a su efecto sobre los niveles de Hb F en comparación con sus otras actividades³¹. Se ha demostrado clínicamente que el uso de la hidroxiurea provoca una reducción en el 80% de los episodios de síndrome torácico agudo, así como el 30% del número de hospitalizaciones por eventos dolorosos; sin embargo, no todos los pacientes muestran esta mejoría pues su efecto sobre la producción de Hb F es variable y no existe

una buena correlación. Recientemente se ha comprobado que esta droga también es efectiva por su papel inhibitor en la expresión de las moléculas de adhesión VLA-4 y CD36 en los reticulocitos y en la expresión de LFA-1 en monocitos, neutrófilos y linfocitos; así como la reducción de peróxido de hidrógeno en los neutrófilos de pacientes con crisis severas tratados con hidroxiurea, la producción de H₂O₂ basal tiene unos valores cercanos a la normalidad, la expresión de L-selectina es normal y no hay cambios en los niveles plasmáticos de las moléculas de adhesión solubles ICAM-1, E-selectina y L-selectina, lo cual sugiere la acción de la misma sobre la regulación de los neutrófilos activados en el fenómeno de vasooclusión. No obstante, la frecuencia de crisis vasooclusivas no es representativa del daño orgánico acumulado en los enfermos con AD. Significa que esta frecuencia no se correlaciona necesariamente con la severidad de la enfermedad y aunque tiene mucha importancia no debe considerarse como un parámetro absoluto de eficacia en el tratamiento ²⁹.

A pesar de que la hidroxiurea ha demostrado mejorar la supervivencia y la calidad de vida en pacientes con anemia falciforme, sólo una pequeña fracción de los pacientes elegibles con anemia falciforme en los EE.UU. está recibiendo actualmente hidroxiurea. Aunque las razones de la renuncia a usar hidroxiurea no están del todo claras, hay muchos factores contribuyentes. Estos incluyen las preocupaciones del paciente sobre un medicamento que se utiliza principalmente para tratar el cáncer, las preocupaciones del médico sobre los posibles efectos mutagénicos a largo plazo, la falta de familiaridad de los proveedores de atención primaria con el uso de un agente quimioterapéutico, y resistencia en pacientes con anemia falciforme de utilizar terapias que son percibidos como de carácter experimental. La investigación cuidadosa en los impedimentos para el uso de la hidroxiurea es necesario con el fin de aprovechar todo el potencial de este importante avance terapéutico ³².

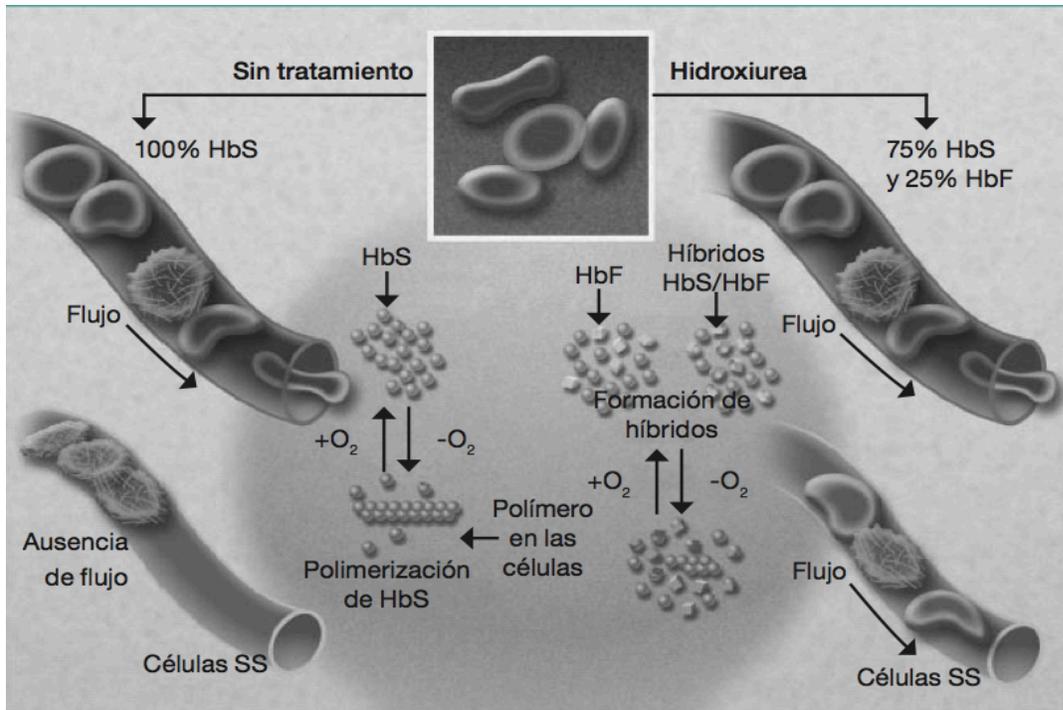


Fig 3: HbF y polimerización in vitro de la HbS

5-azacitidina

Fue el primer agente en ser utilizado para inducir la expresión de Hb F a través de silenciamiento epigenético de los genes γ -globina en la vida adulta. La 5-azacitidina demostró inducir niveles muy altos de Hb F en babuinos anémicos. Su capacidad para estimular la producción de Hb F también se demostró en un pequeño número de pacientes con drepanocitosis y β -talasemia. A pesar de estos resultados prometedores, esta droga nunca fue probada en ensayos clínicos a gran escala debido a las preocupaciones sobre la posible carcinogenicidad ³¹.

Butirato

Las preocupaciones sobre la posibilidad de efectos secundarios graves de agentes quimioterapéuticos como el 5-azacitidina y la hidroxiurea ha estimulado la continuación de la búsqueda de inductores seguros y eficaces de producción de Hb F. El Butirato, un ácido graso de cadena corta que inhibe la histona desacetilasa (HDAC), demostró que estimula la expresión del gen de la globina embrionaria o fetal en el pollo, los ratones, y babuinos. Cuando butirato de arginina se administró a pacientes con anemia falciforme intermitente (cuatro días cada cuatro semanas), se obtuvo la inducción de la producción sostenida de Hb F en la mayoría de los pacientes. A pesar de la promesa considerable de este agente en el tratamiento de la anemia

falciforme, la dificultad para administrar grandes volúmenes de fármaco a través de catéteres venosos centrales plantea un desafío terapéutico importante ³³.

Decitabina

La reciente introducción de la decitabina (5-aza-2-desoxicitidina), un nuevo análogo de 5-azacitidina que no se incorpora en el ARN, ha dado lugar a un interés renovado en el uso de la terapia de la hipometilación del ADN para la inducción de la producción de Hb F en la anemia falciforme. En ensayos clínicos a pequeña escala recientes en pacientes con anemia falciforme, la decitabina produjo un aumento significativo en la media de la síntesis de γ -globina, los niveles de Hb F, y el número de células F. Curiosamente, se observaron aumentos de los niveles de Hb F en el 100% de los pacientes con enfermedad de células falciforme que recibieron decitabina, incluidos los pacientes que habían fracasado previamente para responder a la hidroxiurea. El aumento en los niveles de Hb F se asoció con una mejora significativa en varios factores que son importantes en la fisiopatología de la vaso-oclusión, incluyendo la adhesión de glóbulos rojos, daño endotelial, y la activación de la vía de coagulación. Se necesitan estudios más grandes y de más largo plazo para confirmar la eficacia y seguridad de la decitabina en el tratamiento de la drepanocitosis ^{3 34}.

Los fármacos antidrepanocíticos como la hidroxiurea, el butirato y otros agentes como la eritropoyetina, solos o en combinación se están utilizando en el tratamiento de la anemia drepanocítica considerando que el mecanismo responsable de la mejoría clínica de estos pacientes se debe solamente a la inducción de Hb F con el consiguiente efecto inhibitorio sobre la falciformación y mejor evolución de la enfermedad, aunque el mecanismo de acción puede ser más complejo como en la hidroxiurea.

Anemia

Las indicaciones de transfusión no están ligadas sólo a corregir el grado de anemia, sino también a tratar o prevenir complicaciones agudas o crónicas de la enfermedad, disminuyendo el porcentaje de hematíes con Hb S (hematíes-S= Hb S en pacientes homocigotos o con Hb S β 0, salvo en aquellos con niveles altos de Hb F).

Las transfusiones aumentan de forma exponencial la viscosidad sanguínea acentuando el riesgo de vasooclusión. Por tanto, no se debe sobrepasar el límite de 10 g/dL de Hb (o Hct 30%) a menos que haya un porcentaje inferior al 50% de hematíes-S. En cualquier caso no se debe sobrepasar los

límites de Hb 11,5-12 g/dL o Htc 35%.

La anemia crónica es muy bien tolerada y existe una desviación hacia la derecha de la curva de Hb (por lo que se facilita la liberación de O₂ a los tejidos). Por tanto, no hay indicación clara de transfusión en pacientes con H mayor de 5-5,5 g/dL, a no ser que exista compromiso orgánico, especialmente en adultos, o en presencia de estenosis de arterias cerebrales.

Existe un riesgo mayor de aloinmunización debido en gran parte a la disparidad racial de grupos eritrocitarios entre el donante y el receptor, por lo que hay que limitar el número de transfusiones y seleccionar unidades más compatibles ⁵.

Tratamiento del dolor

Debido a la propia fisiología de la sensibilidad dolorosa hay que tratar de controlar el dolor de forma rápida y eficaz para evitar que se prolongue en el tiempo y que sea más difícil su control. Se debe emplear la analgesia suficiente para que ceda el dolor y pautada regularmente. El dolor agudo puede tener un componente neuropático por isquemia del nervio (característica la hipersensibilidad cutánea durante las crisis agudas vasooclusivas). Se debe valorar el dolor del siguiente modo:

- Anamnesis y exploración para determinar la causa y los posibles factores precipitantes. Valorar historia previa, tipo de dolor (si típico o no) y la respuesta a tratamientos anteriores.
- Titular el dolor para poder valorar de una forma más objetiva la respuesta al tratamiento. En niños menores de 3 años se emplean escalas objetivas fisiológico-conductuales y en los mayores escalas subjetivas, en base a la propia valoración del paciente
- Valorar la respuesta al tratamiento y posibles efectos secundarios cada 15-30 minutos para ver si necesita dosis adicionales o medicación adyuvante ⁵.

Hidratación

El tratamiento de las crisis vasooclusivas es complejo y requiere múltiples intervenciones. Los líquidos adicionales, generalmente por vía oral o intravenosa, se administran de forma rutinaria durante los episodios de dolor agudo a las personas con enfermedad de células falciformes, independientemente del estado de hidratación. Los líquidos adicionales se dan habitualmente como tratamiento adyuvante con el objetivo de disminuir o detener el proceso de formación de

células falciformes y aliviar así el dolor ³⁵.

El tratamiento IV con sulfato de magnesio parece mejorar la hidratación y disminuir el número de crisis vaso-oclusivas, pero en la actualidad no hay suficientes estudios que lo avalen ³⁶.

Los suplementos orales de magnesio como inhibidor del cotransporte K-Cl, parecen mejorar la hidratación de los eritrocitos e incrementan los niveles Hb ³, pero no hay suficientes evidencias.

Infecciones

Las estrategias preventivas que disminuyen el riesgo de infección son el uso rutinario de antibióticos diarios hasta cinco años de edad, la inmunización de los niños con la vacuna neumocócica conjugada 7-valente, además de la vacuna neumocócica polisacárida 23-valente, la vacunación anual contra la gripe después de seis meses de la edad, y la vacunación meningocócica después de dos años de edad ⁶.

Las infecciones ocasionadas por *Streptococcus pneumoniae* pueden evitarse con el uso de una vacuna específica y la aplicación profiláctica de penicilina de acción retardada, particularmente en niños de cuatro meses a cinco años. Las vacunas en contra de *Haemophilus influenzae*, virus de la influenza (gripe) y de hepatitis b, ofrecen protección adicional a los pacientes ³.

Es esencial la administración de penicilina de forma indefinida desde los 3 meses de vida hasta la edad de 5 años, y opcionalmente hasta la edad adulta, salvo en esplenectomizados quirúrgicos, en los que será obligatorio indefinidamente y en aquellos con infecciones recurrentes por neumococo.

En el caso de procedimiento invasivo, como extracciones dentarias, se recomienda realizar una suplementación profiláctica con amoxicilina ⁵.

Sobrecarga férrica

Debe iniciarse quelación cuando ferritina >1000 ng/ml en al menos 2 determinaciones, en situación basal, o si la cuantificación de hierro en biopsia hepática o por RM hepática es mayor de 7 mg/g de peso seco (x 17= 120 µmol/g) (ó más de 20 cc/Kg de CH). Hay que tener en cuenta que en estos pacientes la ferritina es menos fiable que en otras anemias ya que existe siempre cierto grado de inflamación que puede elevar su nivel como reactante agudo. Además hay que tener en cuenta que el déficit de vitamina C (frecuente en pacientes con sobrecarga férrica, debido a la rápida oxidación de la vitamina C) puede disminuir falsamente su nivel ³⁷.

Desferoxamina (DXM)

Empezar con 25 mg/Kg/dosis en perfusión de 8-12 horas subcutánea nocturna 5 días/semana, aumentando progresivamente hasta 50 mg/Kg/dosis. La irritación de la piel puede evitarse añadiendo 5 mg de hidrocortisona. No emplear en menores de 3 años. En menores de 5 años no emplear dosis mayor de 35 mg/Kg/día. Aunque controvertido, se puede añadir vitamina C varias semanas después de iniciado el tratamiento, para aumentar la liberación de hierro que puede ser posteriormente quelado (dosis no superior a 2-3 mg/Kg/día y administrado en la noche de la quelación).

Deferasirox

Usar en niños mayores de 6 años intolerantes o incumplidores del tratamiento anterior. Dosis: 10-30 mg/Kg/día en dosis oral única, comprimidos disueltos en agua o zumo, 30 minutos antes de comer. La dosis inicial recomendada es de 20 mg/Kg/día y será suficiente para el ritmo de transfusión empleado en la mayoría de los pacientes. Si se cambia de desferoxamina a deferasirox pero había buen control, la dosis equivalente es 1 mg DXM = 2 mg de deferasirox. Podría estar indicado el empleo de vitamina C: 2-3 mg/Kg/día sin superar 200 mg/Kg/día salvo que exista déficit. No se ha estudiado la seguridad del empleo concomitante con otro quelante, por lo que en la actualidad no debe realizarse.

Deferiprona

Usar 75 mg/Kg/día en 3 dosis VO; valorar en pacientes con toxicidad cardíaca por sobrecarga férrica, como alternativa a dosis altas de desferoxamina iv/24h y/o que no toleren deferasirox. No emplear en menores de 10 años. Se puede administrar conjuntamente con la desferoxamina, con efecto sinérgico (la administración secuencial tiene teóricamente menos toxicidad, aunque no se ha demostrado). En este contexto, es un tratamiento compasivo en la actualidad ^{5 38}.

Trasplante de médula ósea

La idea de la sustitución de la médula ósea, que es la fuente de las células falciformes defectuosas, con médula ósea que produce glóbulos rojos normales, es un enfoque terapéutico intuitivo en la anemia falciforme. Sin embargo, durante muchos años, este enfoque se considera demasiado arriesgado para un trastorno maligno como la anemia falciforme, ya que la mortalidad del procedimiento en sí fue de alrededor de 20%. La reducción en la mortalidad después de un

trasplante de médula ósea (TMO), como resultado de los recientes avances en la terapia inmunosupresora y el cuidado de apoyo y el hecho de que la supervivencia a largo plazo de pacientes con β -talasemia después de TMO ha demostrado ser mayor que 90%, dado lugar a un renovado interés en esta terapia para la anemia de células falciformes. Los ensayos clínicos que se realizaron en niños con anemia falciforme en Europa y los EE.UU. mostraron más del 90% de supervivencia a largo plazo. Una limitación importante en el uso de TMO para el tratamiento de anemia de células falciformes es el hecho de que un hermano donante compatible está disponible a menos del 15% de los pacientes que son candidatos adecuados para el trasplante. En un esfuerzo por aumentar la disponibilidad de fuentes de células madre hematopoyéticas para trasplante, se llevan a cabo ensayos clínicos para evaluar trasplante de sangre del cordón en el tratamiento de anemia de células falciformes. Hasta la fecha, se han realizado muy pocos procedimientos de trasplante en adultos con ECF, debido a la preocupación de que la morbilidad y la mortalidad de TMO es mayor en los adultos que en los niños. El uso de TMO no mieloablatoivo para reducir la morbilidad y la mortalidad peritransplante se ha asociado con una tasa de rechazo muy alto de injerto. TMO es la única terapia curativa para la anemia falciforme, y el gran desafío es hacer que sea más accesible a los pacientes con un fenotipo de la enfermedad grave ³³.

Se han estudiado los efectos tardíos del trasplante de células madre en pacientes que sobrevivieron, en concreto aquellos que afectan al pulmón y al SNC, como órganos representativos de los daños causados por la enfermedad de células falciformes. Se observó estabilización de la función pulmonar en 21 de 23 pacientes evaluables y estabilización de la vasculopatía del SNC en todos los 22 pacientes con injerto estable de células del donante. También se demostró que el crecimiento se mantuvo después del trasplante, aunque hubo una considerable toxicidad gonadal, sobre todo entre las mujeres pre púberes. Por lo tanto, sobre la base de los resultados durante este periodo de seguimiento, parece que, entre los pacientes con injerto estable de células hematopoyéticas del donante, las manifestaciones clínicas y subclínicas de la enfermedad de células falciformes son detenidos o erradicada después del trasplante. Sin embargo, se requerirá un período de seguimiento en una cohorte mayor de pacientes más tiempo para confirmar estas observaciones preliminares ³⁹.

El diagnóstico prenatal

Es otra área en la que el desarrollo de la nueva tecnología importante ha tenido un impacto muy limitado en la anemia falciforme. A pesar del hecho de que el diagnóstico de ADN han permitido identificar un feto afectado mucho antes durante el embarazo, el impacto de estos avances en el número de nuevos nacimientos con anemia falciforme en los EE.UU. ha sido muy pequeña. Por el contrario, la misma tecnología ha tenido un impacto muy grande en el número de nuevos nacimientos con β -talasemia en las regiones del Mediterráneo como Grecia, Chipre y Cerdeña. Aunque las razones para las diferencias en el impacto de la misma tecnología en estos trastornos estrechamente relacionados no se han investigado, es concebible que son un reflejo del hecho de que una mayoría de los pacientes con β -talasemia mueren a causa de la sobrecarga de hierro antes de la tercera década de la vida, mientras que la supervivencia de los pacientes con enfermedad de células falciformes en la quinta, sexta, y hasta la séptima década de la vida, no es inusual. La renuencia a interrumpir un embarazo afectado también puede estar motivado por factores culturales y étnicos que no han recibido la atención adecuada ⁴⁰.

Nuevas opciones terapéuticas

Basadas en nuevos conocimientos biológicos relacionados con la AD se están ensayando el suplemento oral de arginina en las crisis severas ya que induce la producción de óxido nítrico y reduce la densidad eritrocitaria lo cual modula la hidratación celular y la polimerización de la hemoglobina S; el propio óxido nítrico. El clotrimazol puede bloquear el canal de Gardos ³ en modelos animales. El magnesio para prevenir la deshidratación intracelular y bloquear los canales transportadores de cationes en la membrana eritrocitaria. La inhibición con AcMos anti-P-selectina o anti sialil Lewis o sialidasa para inhibir la adherencia de los drepanocitos a las células endoteliales la que es rápidamente incrementada por acción de la trombina. El uso de la heparina no fraccionada que disminuye también la adhesión de los drepanocitos al endotelio y actúa probablemente sobre la interacción mediada por la P-selectina ⁴¹.

Para aumentar la biodisponibilidad de NO, las estrategias terapéuticas son la administración de NO inhalado, el sildenafil y suplementos de L-arginina ⁴².

El óxido nítrico

Es un regulador importante del tono vascular normal y también se une directamente a la hemoglobina, tanto al grupo hemo como a grupos tiol. Estudios experimentales realizados en ratas

han demostrado que el óxido nítrico mantiene el flujo sanguíneo de órganos en la presencia de glóbulos rojos falciformes⁴³. En el hombre, el óxido nítrico inhalado aumenta afinidad por el oxígeno en los glóbulos rojos falciformes, y es bien tolerado. También se utiliza para el tratamiento de algunas enfermedades en condiciones similares, por ejemplo en la hipertensión pulmonar (presión arterial alta en los vasos sanguíneos de los pulmones) de los bebés hasta las cuatro semanas de edad⁴². Por lo tanto, el óxido nítrico podría ser una terapia útil para el tratamiento de las crisis vaso-oclusivas de la enfermedad de células falciforme, tanto como un vasomodulador y como un agente antipolimerizante⁴³. No obstante, no hay suficientes estudios que demuestren que la inhalación de este gas sea eficaz⁴².

Los inhibidores de la fosfodiesterasa

5 (sildenafil)

El mecanismo propuesto se basa en que en estos pacientes se presenta disminución en la biodisponibilidad del NO, de tal manera que se disminuye la expresión de la fosfodiesterasa 5^{44 45}, tienen un efecto paradójico⁴⁶. Con los inhibidores no solo se aumenta el GMPc por medio de la disminución en su degradación promoviendo la vasodilatación, sino que también se ha visto que ese aumento en el GMPc produce un aumento en los genes que codifican para la enzima, promoviendo así su síntesis^{46 47}.

Inhibidores del canal de Gardos

El clotrimazol

Fue uno de las nuevas opciones terapéuticas en estudiarse como un posible inhibidor de canal de Gardos. En experimentos con ratones mejoró la hidratación y el nivel de hemoglobina⁴⁸. El clotrimazol también demostró en estudios experimentales con humanos una reducción de la deshidratación de los eritrocitos, y una ligera mejoría en los niveles de hemoglobina⁴⁹.

ICA-17403 o también llamado senicapoc

Este compuesto inhibe el canal de Gardos de una manera mucho más eficiente que el clotrimazol. Senicapoc bloquea específicamente el Ca⁺⁺ - dependiente a la salida del K⁺, lo que limita la pérdida de K⁺, Cl⁻, y agua. En un estudio de fase 2, senicapoc demostró que disminuía la hemólisis y mejoraba la anemia. En este estudio de 12 semanas de fase dos, 90 pacientes fueron asignados al azar a placebo, a dosis bajas, o a dosis más altas. Ochenta pacientes completaron el estudio, y sólo

3 de los 10 abandonaron debido a eventos adversos. La Hb aumentó significativamente en los pacientes que tomaron la dosis más alta ($P < 0,001$). El recuento de los glóbulos rojos densos y reticulocitos también disminuyó significativamente. La lactato deshidrogenasa (LDH) y bilirrubina indirecta, los marcadores de hemólisis, igualmente mostraron caídas significativas.

Un ensayo multicéntrico de fase 3 se detuvo debido a determinación de la Junta de Control de Seguridad de Datos indicando una baja probabilidad de lograr una reducción de la tasa de crisis, el objetivo principal del estudio. No obstante, el análisis preliminar de los datos mostró aparentemente los aumentos previstos en la Hb total, así como disminución de los reticulocitos, LDH y bilirrubina. Además, el análisis hasta la fecha indica que no hay diferencias estadísticamente significativas en las medidas de seguridad entre los grupos senicapoc y tratamiento placebo. Así, aunque probablemente este fármaco no sea útil para prevenir los eventos relacionados con la anemia falciforme, como las crisis vaso-oclusivas, puede garantizar su capacidad para reducir la tasa hemolítica y elevar los niveles de hemoglobina ⁵⁰.

Otras opciones terapéuticas en investigación

Hemina-arginina

Es un fármaco diseñado para tratar las porfirias. Incrementa la hemoglobina F en cultivos de células provenientes de pacientes con anemia drepanocítica, β talasemia y de donantes normales. Cuando se ha añadido a los cultivos junto con la hidroxiurea, se ha obtenido un efecto sinérgico, con una citotoxicidad considerablemente menor que cuando se añade la hidroxiurea sola. Estos resultados podrían ser potencialmente beneficiosos y aumentan la posibilidad de introducir tratamientos combinados con la hemina y otras drogas que ahora se utilizan para tratar los pacientes con drepanocitosis y β talasemia. En ratones se ha comprobado que la hemina tiene mejores resultados sobre la anemia hemorrágica que el gluconato ferroso y no presenta los efectos adversos de este último ⁵¹.

El zinc

Es un micronutriente esencial, que se necesita para que el sistema inmunológico funcione de la mejor manera posible y ayude al cuerpo a combatir las infecciones. Los pacientes pueden no obtener suficiente zinc sólo de los alimentos. Por lo tanto, los investigadores han considerado los suplementos de zinc como una forma de reducir la anemia y prevenir las infecciones y las complicaciones

Hay pruebas de que la administración de suplementos de zinc durante un año aumentó los niveles de zinc en suero en los pacientes con anemia de células falciformes. Sin embargo, aunque el nivel de zinc en suero aumentó en los pacientes que recibieron suplementos de zinc, los niveles de hemoglobina y las mediciones antropométricas no fueron significativamente diferentes entre los grupos. Se observa una reducción del número de crisis de células falciformes en los pacientes que recibieron suplementos de sulfato de zinc durante un año además de la reducción del número total de infecciones clínicas en los pacientes con células falciformes que recibieron suplementos de zinc durante un año y tres meses ⁵².

El Poloxámero 188

Es un surfactante no iónico copolimérico que incrementa la solubilidad de la Hb S ³. Tiene propiedades hemorreológicas y ha demostrado ser útil para mejorar el flujo sanguíneo microvascular mediante la reducción de la viscosidad y fuerzas de fricción adhesivas. Además mejora la hidratación favoreciendo las interacciones adhesivas de bloques hidrófobos (célula-célula, la proteína celular, y proteína-proteína) en la sangre. Como resultado, hay una reducción en la viscosidad sanguínea, la agregación de eritrocitos, la adhesión al endotelio vascular, y una mejora en el flujo sanguíneo microvascular, reduciendo así los episodios dolorosos de la anemia falciforme, sobre todo las crisis vaso-oclusivas ⁵³.

La sulfasalazina

O salazosulfapiridina se ha estudiado por ser un inhibidor del factor nuclear kappa B endotelial y en ratones transgénicos se ha observado que reduce la expresión en las células endoteliales circulantes de VCAM-1, ICAM-1 y E-selectina y su correspondiente expresión en los tejidos vasculares, así como la agregación de los drepanocitos al endotelio vascular ⁵⁴.

El condroitin sulfato A y el heparán sulfato

Inhiben la adhesión de eritrocitos mediada por TSP (trombospondina). (4) La evidencia es incompleta para apoyar o refutar la efectividad de heparinas de bajo peso molecular en personas con enfermedad de células falciformes ⁵⁵.

Otros fármacos en investigación y que se están utilizando por vía oral e intravenosa son: el cinato de sodio, el nitrógeno de mostaza y los compuestos que preservan la integridad de la membrana como el cetiedil y el telurito ⁴.

CONCLUSIÓN Y DISCUSIÓN

- La enfermedad, tanto en su estado homocigótico (Hb SS) como heterocigótico (a veces asociado a betatalasemia o a otras variantes estructurales de la hemoglobina), es particularmente frecuente en África subsahariana (donde en ciertos lugares hasta un tercio de la población es portador del gen de la Hb S), en países de la orilla sur del Mediterráneo, en Oriente medio, en India y en las poblaciones emigrantes y su descendencia en Estados Unidos, Centro-américa y en los últimos decenios en países de Europa occidental, entre ellos España. Esto convierte a la enfermedad de células falciformes (ECF) en un problema de salud a escala mundial.
- Fisiopatología: la anemia de células falciformes muestra cambios característicos en la hemoglobina cuando los monómeros solubles de Hb se transforman en polímeros gelificados, por variaciones ambientales en el pH, temperatura o concentraciones iónicas. El resultado es la producción de hematíes rígidos, lo cual, junto a las interacciones anómalas que se establecen con el endotelio vascular, determina el fenómeno de falciformación y oclusión vascular ⁵⁶.
- Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son variadas (crisis vasooclusivas dolorosas, accidentes cerebro-vasculares, crisis pulmonares, secuestación esplénica, susceptibilidad aumentada a infecciones por bacterias encapsuladas, etc.) y variables en frecuencia e intensidad.
- Las crisis vasooclusivas en la drepanocitosis, aparecen debido a múltiples factores como, factores endoteliales, células sanguíneas, moléculas de adhesión, proteínas y citocinas³.
- El mal funcionamiento de alguno de ellos, conduce a un aumento del riesgo de presentar las crisis, pueden verse a cualquier edad, estas complicaciones pueden manifestarse con variación de tiempo, desde una vez al día o hasta una vez cada año, van desde un dolor leve hasta manifestaciones graves o mortales como un infarto cerebral ³.
- La morbilidad, mortalidad y calidad de vida de los pacientes dependen, además de ciertos factores como los valores de Hb F, de la precocidad en el diagnóstico, de las condiciones sociosanitarias y de los cuidados médicos.
- Las medidas generales comprenden el consejo genético, el diagnóstico neonatal, la prevención de las infecciones mediante la administración de penicilina, el empleo de vacunas, el tratamiento precoz de las infecciones y la prescripción de ácido fólico para

prevenir la eritropoyesis megaloblástica ⁵⁶.

- Los tratamientos dirigidos a aliviar los síntomas incluyen la analgesia en los episodios de dolor de las crisis vasooclusivas y las medidas urgentes que deben adoptarse como la hidratación y corrección del pH en las infecciones y las transfusiones de concentrados de hematíes en las crisis de secuestación esplénica entre otras.
- Entre los tratamientos preventivos de las complicaciones destacan las transfusiones programadas a largo plazo y la administración de fármacos que elevan los niveles de Hb F, como la azacitidina y en particular, la hidroxiurea.
- En la última década, la hidroxiurea se ha convertido en la mejor opción para la inhibición de las crisis vasooclusivas, sin embargo, este medicamento podría no estar exento de riesgos ⁵⁷.
- La política transfusional en la anemia de células falciformes es una cuestión muy debatida. Se ha demostrado en un estudio reciente prospectivo y controlado la efectividad de las transfusiones profilácticas administradas de modo similar a los casos de talasemia mayor, en pacientes con riesgo elevado de padecer crisis vasculares cerebrales ⁵⁸.
- Esta enfermedad ha sido extensamente estudiada desde el punto de vista científico, pero con un alcance limitado en cuanto a las opciones diagnósticas y sobre todo terapéuticas.
- Los “nuevos tratamientos” que se pueden utilizar actúan a nivel celular o molecular, sin embargo pocos son utilizados en humanos en la actualidad, y aquellos que se han probado en humanos no han demostrado evidencia suficiente, pero es una alternativa esperanzadora de cara al futuro.
- El único tratamiento curativo de las anemias de células falciformes en el momento actual es el trasplante alogénico de médula ósea (TMO) de donante familiar histocompatible. Existe acuerdo en que los pacientes que han padecido una complicación grave como accidente cerebrovascular o crisis pulmonares recurrentes o que padecen crisis dolorosas frecuentes son candidatos al TMO si tienen un hermano HLA-idéntico. Los resultados de las series publicados tanto en Europa como en Estados Unidos muestran que el 90% sobreviven curados de su enfermedad. Aproximadamente el 7% fallecen de complicaciones y el 3 % presentan un fracaso de implante y reconstitución autóloga. Dado que sólo el 25 % de los candidatos a TMO tienen un donante familiar, actualmente se plantea la realización de TMO de donantes alternativos (emparentados y no emparentados) con regímenes de acondicionamiento no mieloablativos y el empleo de

concentrados de progenitores hematopoyéticos mediante selección de células CD34 positivas, con el fin de tratar de reducir la elevada mortalidad derivada de este tipo de trasplantes.

- Se han logrado notables progresos en los últimos años para entender la fisiopatología y el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos en la anemia de células falciformes. Aunque la mayor parte es todavía experimental, el futuro es prometedor. Se espera que se siga investigando de forma que los nuevos tratamientos se puedan aplicar en los países menos desarrollados y más pobres, especialmente en África, donde hasta un tercio de la población llevan el gen de la hemoglobina S⁵⁹.
- Puesto que la incidencia de esta enfermedad está aumentando en España y en el continente europeo es importante tener un conocimiento pleno de ella y seguir investigando en su tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

¹ Cohen, A. R. Sick cell disease: new treatments, new questions. *The New England journal of medicine*. 1998; 339(1), 42-44.

² Adams RJ, McKie VC, Brambilla D. et al. Stroke Prevention Trial in Sick Cell Anemia. *Control Clin Trials* 1997; 19, 110-129.

³ PALACIOS RUIZ, H. A. I. D. E. E. *PAPEL DE LOS FACTORES ENDOTELIALES EN LA DREPANOCITOSIS* (Doctoral dissertation). 2012

⁴ Guillermo J. Ruiz-Argüelles Ed. Médica Panamericana, 1994.

⁵ GUÍA de práctica clínica sobre ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES PEDIÁTRICA .Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas SEHOP-2010.

⁶ Preventive, I. N. Opportunities to improve outcomes in sickle cell disease. 2006.

⁷ del Mar Mañú-Pereira, M., Maya, A., Cararach, V., Sabrià, J., Boixadera, J., Quintó, L., & Vives-Corróns, J. L. Cribado neonatal de hemoglobinopatías y déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en Cataluña. Estudio piloto en población anónima no relacionada. *Medicina clínica* 2006; 126(8), 281-285.

⁸ Steinberg, M. H. Management of sickle cell disease. *New England Journal of Medicine*, 1999; 340(13), 1021-1030.

⁹ Bravo, Á. C., & de Julián, E. C. Anemia falciforme. Manejo en Atención Primaria. *Revista Pediatría de Atención Primaria*; 2013; 9(36), 101-120.

-
- ¹⁰ Lopez-Escribano, H., Vila, V. M., Barceló, B. A., Riesco, P. M., & Ayllón, G. O. [Neonatal screening of sickle cell disease in the Balearic Islands Autonomous Community. Pilot study in anonymous unrelated population]. In *Anales de pediatria (Barcelona, Spain: 2003)* 2009 May; 70 (5), 429-433.
- ¹¹ REGIONES DE LA INDIA, Ciertas; CARIBE, El. Drepanocitosis: epidemiología y fisiopatología. 2003.
- ¹² Sonati M, Costa F. The genetics of blood disorders: hereditary hemoglobinopathies. *J Pediatr.* 2008; 84: 540-551.
- ¹³ Oliva, Rafael, et al. *Genética médica*. Edicions Universitat Barcelona, 2013.
- ¹⁴ Sans-Sabrafen, Besses, Raebel. Hematología clínica. Introducción al estudio de la patología eritrocitaria. Bases bioquímicas y fisiológicas 2001; 4, 66-67. Hemoglobinopatías 2011; 4, 188-191. Anemia de células falciformes 2001;4, 221-228.
- ¹⁵ LA BASE MOLECULAR DE LA VIDA. Blume Ediciones. 1978.
- ¹⁶ J. Sans-Sabrafen, C. Besses Raebel, J. L. Vices Corrons Elsevier. Hematología clínica; 2006; 5, 320-345.
- ¹⁷ BOHINSKI, Robert. Bioquímica. Edit. Fondo Educativo Interamericano. 1976.
- ¹⁸ MACARULLA, Jose. Biomoléculas: Lecciones de Bioquímica estructural. Editorial Reverté, España. 1978.
- ¹⁹ Schumacher, H. R. Hemoglobinopathies and arthritis. *Harris: Kelly's Textbook of Rheumatology*, 2001; 7, 320-327.
- ²⁰ Menon, S., & Isenberg, D. A. Rheumatological manifestations of haematological diseases. *Annals of the rheumatic diseases*. 1995; 54(10), 787-795.
- ²¹ Macías C, del Valle L, Socarras B, De leon J, Badía T. Expresión de las moléculas de adhesión en la anemia drepanocítica. *Rev Cubana*. 2009.
- ²² Telen M. Role of adhesion molecules and vascular endothelium in the pathogenesis of sickle cell disease. *Am Soc Hematol*. 2007(1): 84-89.
- ²³ Driscoll MC. Sickle cell disease. *Pediatr Rev* 2007; 28: 259-68.
- ²⁴ Di Nuzzo, D. V., & Fonseca, S. F. Anemia falciforme e infecções. *Jornal de Pediatria*, 2004; 80(5), 347-54.
- ²⁵ Davies, E. G., Hirst, C., Lottenberg, R., & Dower, N. Pneumococcal vaccines for sickle cell disease. *The Cochrane Library*. 2004
- ²⁶ Reid, C. D., Charace, S., & Lubin, B. (Eds.). *Management and therapy of sickle cell disease*. DIANE Publishing. 1997.
- ²⁷ Macías Abraham, C., del Valle Pérez, L., Socarrás Ferrer, B., Hernández Ramírez, P., & Ballester Santovenia, J. M. Importancia de las moléculas de adhesión en la fisiopatología de la anemia drepanocítica. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 2008; 24(2), 30-42.
- ²⁸ Vladan P, Bojana B, Beleslin-Cokic, Melanija T. Hidroxiurea induces the eNOS-cGMP pathway in endothelial cells. *Blood* 2006, 108: 184- 191.

-
- ²⁹ Segal, J. B., Strouse, J. J., Beach, M. C., Haywood, C., Witkop, C., Park, H., ... & Lanzkron, S. Hydroxyurea for the Treatment of Sickle Cell Disease. 2008.
- ³⁰ Hankins, J. S., Ware, R. E., Rogers, Z. R., Wynn, L. W., Lane, P. A., Scott, J. P., & Wang, W. C. Long-term hydroxyurea therapy for infants with sickle cell anemia: the HUSOFT extension study. *Blood*, 2005; 106(7), 2269-2275.
- ³¹ Charache, S., Terrin, M. L., Moore, R. D., Dover, G. J., Barton, F. B., Eckert, S. V., ... & Bonds, D. R. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *New England Journal of Medicine*, 1995; 332(20), 1317-1322.
- ³² Brawley, O. W., Cornelius, L. J., Edwards, L. R., Gamble, V. N., Green, B. L., Inturrisi, C., ... & Schori, M. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: hydroxyurea treatment for sickle cell disease. *Annals of Internal Medicine*, 2008; 148(12), 932-938.
- ³³ Frenette, P. S., & Atweh, G. F. Sickle cell disease: old discoveries, new concepts, and future promise. *Journal of Clinical Investigation*, 2007; 117(4), 850.
- ³⁴ Steinberg MH. Drug treatment for sickle cell disease: The old and the new. *ASH* 2004; 42-7
- ³⁵ Okomo, U., & Meremikwu, M. M. Fluid replacement therapy for acute episodes of pain in people with sickle cell disease. *The Cochrane Library*. 2007.
- ³⁶ Goldman, R. D., Mounstephen, W., Kirby-Allen, M., & Friedman, J. N. Intravenous magnesium sulfate for vaso-occlusive episodes in sickle cell disease. *Pediatrics*, 2013; 132(6), 1634-1641.
- ³⁷ Bello, Adriana. "Anemia de células falciformes: Guía de manejo pediátrico." *Arch. venez. pueric. pediatr* 2012; 75 (2), 52-58.
- ³⁸ Josephson, C. D., Su, L. L., Hillyer, K. L., & Hillyer, C. D. Transfusion in the patient with sickle cell disease: a critical review of the literature and transfusion guidelines. *Transfusion medicine reviews*, 2007; 21(2), 118-133.
- ³⁹ Walters, M. C., Storb, R., Patience, M., Leisenring, W., Taylor, T., Sanders, J. E., ... & Sullivan, K. M. Impact of bone marrow transplantation for symptomatic sickle cell disease: an interim report. *Blood*, 2000; 95(6), 1918-1924.
- ⁴⁰ de Julián, E. C., Íñiguez, E. D., Soler, M. G., Leirado, M. A., García, P. G., Bieler, C. B., ... & López, A. C. Evaluación en el tercer año de implantación del cribado neonatal universal de anemia falciforme en la Comunidad de Madrid. In *Anales de pediatría* . 2007, April; 66 (4), 382-386.
- ⁴¹ Rosse, W. F., Narla, M., Petz, L. D., & Steinberg, M. H. New views of sickle cell disease pathophysiology and treatment. *ASH Education Program Book*, 2000; 1, 2-17.
- ⁴² Al Hajeri, A., Serjeant, G. R., & Fedorowicz, Z. Inhaled nitric oxide for acute chest syndrome in people with sickle cell disease. *The Cochrane Library*. 2008.
- ⁴³ Hillery, C. A. Potential therapeutic approaches for the treatment of vaso-occlusion in sickle cell disease. *Current opinion in hematology*, 1998; 5(2), 151-155.

-
- ⁴⁴ Burnett, A. L., Bivalacqua, T. J., Champion, H. C., & Musicki, B. Long-term oral phosphodiesterase 5 inhibitor therapy alleviates recurrent priapism. *Urology*, 2006; 67(5), 1043-1048.
- ⁴⁵ Bivalacqua, T. J., Musicki, B., Hsu, L. L., Gladwin, M. T., Burnett, A. L., & Champion, H. C. Establishment of a Transgenic Sickle-Cell Mouse Model to Study the Pathophysiology of Priapism. *The journal of sexual medicine*, 2009; 6(9), 2494-2504.
- ⁴⁶ Lin, C. S., Lin, G., Xin, Z. C., & Lue, T. F. Expression, distribution and regulation of phosphodiesterase 5. *Current pharmaceutical design*, 2006; 12(27), 3439-3457.
- ⁴⁷ Levey, H. R., Kutlu, O., & Bivalacqua, T. J. Medical management of ischemic stuttering priapism: a contemporary review of the literature. *Asian J Androl*, 2012; 14(1), 156-163.
- ⁴⁸ De Franceschi, L., Saadane, N., Trudel, M., Alper, S. L., Brugnara, C., & Beuzard, Y. Treatment with oral clotrimazole blocks Ca (2+)-activated K⁺ transport and reverses erythrocyte dehydration in transgenic SAD mice. A model for therapy of sickle cell disease. *Journal of Clinical Investigation*, 1994; 93(4), 1670.
- ⁴⁹ Brugnara C, Gee B, Armsby C, et al. Therapy with oral clotrimazole induces inhibition of the Gardos channel and reduction of erythrocyte dehydration in patients with sickle cell disease. *J Clin Invest*. 1996; 97, 1227-1234.
- ⁵⁰ Brugnara C. Sickle cell disease: from membrane pathophysiology to novel therapies for prevention of erythrocyte dehydration. *J Ped Hem/Onc*. 2003; 25, 927-933.
- ⁵¹ Fibach, E., Kollia, P., Schechter, A. N., Noguchi, C. T., & Rodgers, G. P. Hemin-induced acceleration of hemoglobin production in immature cultured erythroid cells: preferential enhancement of fetal hemoglobin. *Blood*, 1995; 85(10), 2967-2974.
- ⁵² Swe K, Abas A, Bhardwaj A, Barua A, Nair N. Suplementos de zinc para el tratamiento de la talasemia y la anemia de células falciformes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013.
- ⁵³ Adams-Graves, P., Kedar, A., Koshy, M., Steinberg, M., Veith, R., Ward, D., ... & Emanuele, M. RheothRx (poloxamer 188) injection for the acute painful episode of sickle cell disease: a pilot study. *Blood*, 1997; 90(5), 2041-2046.
- ⁵⁴ Macías-Abraham, C., Villaescusa-Blanco, R., Hernández Ramírez, P., & Ballester-Santovenia, J. M. Experiencia en el desarrollo y la aplicación de la Inmunología en los últimos 10 años. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 2011; 27(1), 20-31.
- ⁵⁵ van Zuuren, E. J., & Fedorowicz, Z. Low-molecular-weight heparins for managing vaso-occlusive crises in people with sickle cell disease. *The Cochrane Library*. 2013.
- ⁵⁶ Aramburu, J. O. Anemia de células falciformes: una enfermedad emergente en España. In *Anales de Pediatría*. 2003, December; 58, (2), 93-94.
- ⁵⁷ Álvarez-Guerra, E. D., & Fernández-García, A. La anemia de hematíes falciformes: Investigaciones para el diagnóstico y tratamiento. *Ciencia en su PC*, 2007; (4), 1-11.

⁵⁸ Adams, R. J., McKie, V. C., Hsu, L., Files, B., Vichinsky, E., Pegelow, C., ... & Waclawiw, M. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *New England Journal of Medicine*, 1998; 339(1), 5-11.

⁵⁹ Chiabi, A., & Haenggeli, C. New concepts in sickle cell anemia. *Clinics in Mother and Child Health*, 2006; 1(1), 30-36.