

Aspectos actuales de la enfermedad falciforme

COORDINADORES: B. ARRIZABALAGA. *Baracaldo (Vizcaya)*
G. MARTÍN-NÚÑEZ. *Plasencia (Cáceres)*

Presentación

La enfermedad falciforme constituía una rareza en España hace sólo dos décadas, sin embargo, durante este tiempo se ha producido un incremento exponencial. El dato de que en la Comunidad de Madrid en los últimos 7 años, con el rastreo neonatal, se hayan detectado 103 enfermos y 2.655 portadores de rasgo falciforme, con una incidencia de 1/219, muestra claramente la importancia del problema.

El diagnóstico de esta enfermedad puede todavía realizarse con la clásica electroforesis en acetato de celulosa, confirmándose con la prueba de falciformación y el test de solubilidad, si bien se han producido avances en este campo que han mejorado y agilizado el diagnóstico. La doctora Ribeiro, del Centro Hospitalario de Coimbra, revisará este tema. La búsqueda de portadores y el adecuado consejo genético continúa siendo el mejor método para prevenir la aparición de esta enfermedad, aceptándose sin muchas objeciones la necesidad de hacer rastreos en zonas de alta prevalencia, como comenta la doctora Ribeiro en su exposición.

El mecanismo fisiopatológico básico de esta enfermedad se descubrió muy poco después de sus primeras descripciones clínicas, a principios del siglo pasado, si bien los conocimientos fisiopatológicos con repercusión clínica han experimentado un lento crecimiento. La importancia de la hemostasia en los mecanismos más íntimos de la cascada de eventos patológicos que se desencadenan en esta enfermedad será revisada con detalle por la doctora Vanessa Roldán. Asimismo, el doctor José Ángel Hernández Rivas revisará la patología respiratoria en la enfermedad falciforme, de importancia creciente, dado que el mejor manejo de estos pacientes y su mejora en cuanto a expectativas de vida han puesto de manifiesto la importancia de detectar y prevenir la aparición de la afectación pulmonar en estos pacientes. Finalmente, la doctora María Pilar Ricard revisará las estrategias terapéuticas, tanto los tratamientos clásicos como el empleo de los nuevos, que se han desarrollado en base al mejor conocimiento fisiopatológico y que esperamos que mejoren e incrementen las expectativas vitales.

La enfermedad falciforme es multiorgánica, lo que hace que los pacientes deban recibir tratamientos por múltiples especialistas y acudir a diversos servicios de urgencia, por lo que es misión del hematólogo conocer y difundir el manejo adecuado de los mismos entre los diversos servicios implicados, lo que sin duda mejorará su calidad de vida y supervivencia.

SICKLE CELL DISEASE: DIAGNOSIS, CARRIER SCREENING, PRENATAL AND NEONATAL STUDIES

M.L. RIBEIRO, A. PEREIRA

*Departamento de Hematologia,
Centro Hospitalar de Coimbra, E.P.E., Portugal*

Haemoglobin S (HbS), the most clinically significant haemoglobin variant, arises from a point mutation in codon 6 of the β -globin gene, leading to a glutamate to valine substitution. HbS has the unique property of polymerizing when deoxygenated. The polymer fibres within the erythrocytes reduce the cell deformability, affecting its passage through microcirculation. These erythrocytes are rigid and fragile, causing chronic haemolytic anaemia and vaso-occlusive phenomena characteristic of sickle cell disease (SCD). The multiple ischemic events result in chronic organ damage and progressive multi-organ failure⁽¹⁾.

The most common and severe form of sickle cell disease is associated with homozygous HbS –sickle cell anaemia–, but clinically relevant disease can also occur in individuals with compound heterozygosity for HbS and another haemoglobin variant, namely HbC, HbD Punjab, HbO Arab, Hb Lepore or HbE or thalassaemia (β^+ , β^0 , $\delta\beta$ -thal). Many of the patients experience an improvement in their clinical condition upon treatment with hydroxyurea.

SCD is a rare condition among Southern and Western European native populations, and is almost absent in the Northern Europeans. It is consensual among the scientific community that the haemoglobinopathy carrier state confers some protection to severe forms of malaria, thus explaining the high prevalence of haemoglobin disorders in the regions of the globe where malaria is, or was, endemic⁽²⁾. However, over the past five decades, populations' migration from the sub-Saharan Africa, Middle East, Indian subcontinent and Latin America, where carriers' frequencies range from 5 up to 40%⁽²⁾, completely changed this scenario. Nowadays, in some areas, especially in the big capitals' suburbs, SCD has become a public health problem among immigrant populations, aggravated by the isolation of some of these communities, with diverse cultures and religious beliefs, language barrier and poor access to health services. This situation poses a challenge to health authorities who have to deal with the need for new and suitable facilities for the diagnosis and optimal patient care, neonatal and carrier screening as well as genetic counselling and prenatal diagnosis. Large educational programs for health care providers, patients, families and general public are also necessary.

In 2006 Modell *et al* estimated, based on statistical data, that around 38,000 residents in Spain, and 60,000 in Portugal, were HbS carriers⁽³⁾. The higher prevalence in Portugal is due to the sub-Saharan Africa immigrants from former colonies. In Spanish autochthonous population sickle cell trait is very rare. There is no survey or registry to evaluate the global frequency of SCD, neither the prevalence of HbS. However, in several regional studies, where the screening was carried out regardless of ethnic origin, the estimated prevalence of SCD has varied from 0.001 (in Extremadura) to 0.03 (in Aragón)^(4,5). Since 2000 the Spanish Society of Paediatric Haematology Oncology registered 449 SCD patients, in a total of 43 hospitals. Their median age is 8.5 years and more than 50% of the patients were born in Spain, even though only 16 of the progenitors were Spanish. The remaining was originated from 101 different countries. In the last 7 years the universal neonatal screening in the Comunidad de Madrid identified 103 SCD babies; 2,655 were AS carriers representing an incidence of 1:219⁽⁶⁾.

In Portugal there is also a lack of updated global data. In the central region, where immigrants represent less than 5% of the population, we screened 25,000 samples and found a prevalence of 2.1% of β -haemoglobinopathies carriers, among which 111 (20%) were HbS carriers: 23 native Portuguese, 75 Africans and 13 Brazilians⁽⁷⁾. A recent survey identified about 590 SCD patients, most of them around Lisbon, and each year 15 children are born with SCD⁽⁸⁾. Prenatal diagnosis is being performed in 30 to 35 pregnancies per year.

Premarital/preconceptional screening

In Greece, Cyprus and Italy, the Mediterranean countries with the highest incidence of thalassaemia, it has been well demonstrated that prevention programs, along with an efficient disease management, are the most cost-effective strategy to reduce the burden of haemoglobin disorders⁽⁹⁻¹¹⁾. A very good example is Sardinia, where in 10 years the birth rate of homozygous β -thalassaemia decreased from 1 in 250 to 1 in 4,000 births. The main strategies of these prevention programs were to create reference centres with adequate facilities and satellite units for carrier screening, reproductive counselling and prenatal diagnosis and to raise awareness with powerful educational campaigns for health professionals and general population.

In Western and Northern European countries, where the prevalence of haemoglobinopathies is low, carrier screening could just aim immigrant communities from regions at high risk of haemoglobinopathies. Nonetheless, the mixture with the native population should be taken into account; therefore, in regions where the density of immigrant groups is high the univer-

sal screening should be adopted⁽¹²⁾. To be effective, these programs require reliable epidemiological information, close collaboration with patients associations and the strong involvement of national health authorities. Specific ethical, legal and social issues have to be considered.

The purposes of carrier screening are to identify couples at risk of conceiving children with a severe phenotype. Heterozygotes have to be informed that, although being a carrier is not a disadvantage, if both members of a couple are carriers they have, in each pregnancy, 25% probability of having a child with a severe form of disease. Couples must understand the clinical consequences of SCD and the available options, including foetal diagnosis, to avoid giving birth to affected children. The acceptance of such approach may vary from one population to another, depending on many factors, namely, the religious beliefs, cultural and educational background.

Ideally, the screening should be done before marriage or pregnancy, allowing couples to consider the risks. However, for a significant proportion of couples the screening occurs during pregnancy, which may cause higher psychological distress. The health professionals who have to be involved in identification of couples at risk are the general practitioners, haematologists and gynaecologists/obstetricians. The general practitioners should be motivated to study women at child-bearing age and to offer family studies when a carrier is identified.

At-risk couples should be referred to prenatal diagnosis centres, where a multidisciplinary team experienced in genetic counselling and prenatal diagnosis provides counselling in a simple, clear and non-directive manner, in order to allow an informed choice by the couple.

Screening and diagnosis

Laboratory methods

A full blood count and haemoglobin study, with quantification of HbA₂ and HbF, are the necessary parameters to screen haemoglobinopathies. When a haemoglobin variant is detected, a second method should be performed to confirm the diagnosis. Valuable data can be obtained from the clinical and family history and ethnic origin.

There are several available techniques to separate haemoglobin fractions:

1. High performance liquid chromatography (HPLC), an automated method that allows accurate quantification of HbA₂, HbF and the common variants. However, it also separates haemoglobins that have undergone post translational modifications

and requires expertise in chromatogram interpretation. The cost per test is high, but allows a large number of samples to be analyzed in little time.

2. Haemoglobin electrophoresis at pH 8.6 on cellulose acetate membrane or at pH 6 using citrate agar gel or acid agarose, which reliably detects common haemoglobin variants and is relatively cheap.
3. Isoelectric focusing (IEF), a sensitive method to separate Hb fractions, that allows a large number of samples to be studied simultaneously; however it is more expensive and requires more expertise in the interpretation.
4. Capillary electrophoresis, an electrophoresis performed on capillary tubes, allowing higher voltages, shorter running times and smaller samples.
5. In case of HbS suspicion, the sickle solubility test can be used as a second line confirmatory test. For haemoglobin quantitative analysis (HbA₂ and HbF) HPLC or automated capillary electrophoresis are recommended⁽¹³⁻¹⁶⁾.

The choice of method varies according to available funding, number of samples and level of expertise. In low income countries, where sophisticated laboratories aren't widely available, simple techniques can be performed, such as Hb electrophoresis in cellulose acetate membranes and sickle solubility test when HbS is suspected. These results should not be interpreted without red blood cell (RBC) parameters and we should always bear in mind the possibility of false positives and false negatives^(14,15).

Peripheral blood samples collected in EDTA can be used for any of these techniques and for molecular studies. HPLC can also be performed in capillary blood, obtained by finger or heel prick and collected in a small capillary tube⁽⁷⁾. This methodology proved to be simple and accurate and is very useful when no facilities to collect venous blood samples are available. The sample is stable for several days after collection and can be sent to the reference laboratory by normal mail.

Diagnosis

For an accurate diagnosis, RBC indices, haemoglobins pattern and the amount of HbA₂ and HbF should be analysed altogether (Table 1). These parameters must be optimized for the population in study.

Prenatal diagnosis

Prenatal diagnosis should only be offered to couples at risk of giving birth to a child affected by a serious sickling disorder. It includes the identification of pa-

Tabla 1. Haematological parameters and Hb percentages in adults with SCD and HbS carriers⁽¹⁴⁾

Genotype	Hb electrophoresis pattern	Hb (g/dL)	MCV (fL)	HbA (%)	HbS (%)	HbF (%)	HbA ₂ (%)
SS	SF	6-10	80-90			5-10 (up to 40)*	1.6-5
Sβ ⁰ -thal	SF	7-11	60-80			5-15	4-5.6
Sβ ⁺ -thal	SAF	8-12	65-85	Almost undetectable to 25		5-15	Slightly lower than in Sβ ⁰ -thal
Sδβ-thal	SF	10-12	76-83			15-25	1.9-2.3
SS and α ⁰ or α ⁺ -thal	SF	7-12	70-85			5-10 (up to 40)*	Slightly higher than in SS
AS	AS	N	N		± 40	N	N to slightly elevated
AS and α ⁰ or α ⁺ -thal	AS	N or slightly anaemic	70-85		< 40	N	N to slightly elevated

* Influenced by βS haplotype and coinheritance of non-deletional HPFH

rental mutation, foetal sampling, foetal DNA analysis and tests for maternal contamination.

Foetal DNA can be obtained either by chorionic villus sampling (CVS) or amniocentesis, with an equal chance of success (approximately 99%). Amniocentesis can be performed at 15 to 17 weeks and CVS at an earlier gestational age, 10 to 16/17 weeks. However, the risk of miscarriage is higher in CVS and it has been suggested that can be associated with vascular limb malformation.

New techniques are currently under development, such as foetal cells analysis in maternal peripheral blood and cell-free foetal DNA in maternal serum. Another possibility for couples at risk is preimplantation genetic diagnosis.

Neonatal screening

The aims of SCD neonatal screening are early identification and optimal care of affected children, to decrease childhood mortality and to minimise morbidity⁽¹⁷⁾. Newly diagnosed infants should be promptly referred to a specialised centre and optimal management should be started before 3 months of age, including:

1. Vaccination against *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* type b and meningococcus type C.
2. Administration of prophylactic penicillin from 3 months of age.
3. Education of parents for early detection and management of complications such as infections, aplastic crisis or splenic sequestration.
4. Stroke prediction through transcranial Doppler screening and, when indicated, initiate prophylactic top up transfusion or exchange transfusion⁽¹⁸⁾.

Neonatal screening can be performed universally in all neonates or regionally where prevalence is higher, namely in immigration clusters. In areas with very low prevalence, screening can be offered only to babies of at-risk couples or known carriers of significant haemoglobin variants, as well as babies of ethnic groups with high incidence of the disease⁽¹⁹⁾. Screening policy (universal, regional or targeted) should be adjusted according to the prevalence of haemoglobin variants and available funding.

Cord blood provides high quality samples for SCD screening, as long as mother contamination is avoided. However, if a general neonatal screening programme is already available, haemoglobinopathy screening can be added. Capillary blood obtained by heel prick and applied on filter paper, a Guthrie Spot, is eluted and analysed either by HPLC or IEF. When interpreting results from neonatal screening, one must never forget that the amount of haemoglobin variant might be very low. Children with only HbF should be retested after an adequate period of time, due to the possibility of β-thalassaemia major. Any haemoglobin variant must be confirmed by a second technique. Definitive diagnosis is only given by molecular techniques⁽¹⁸⁾.

Conclusions

Sickle cell disease is an autosomal recessive haemoglobin disorder with a considerable morbidity and mortality. The early identification of affected children allows the optimization of care, significantly decreasing the childhood mortality and morbidity. Neonatal screening should be performed in all neonates in populations where prevalence of sickle cell carriers is high.

Among Southern and Western European native populations SCD is a rare condition, being almost absent in Northern Europeans. Immigration from regions with high carrier prevalence completely changed this scenario. Nowadays all the European countries, mainly in larger cities' suburbs, have immigrant communities where SCD became a public health problem, aggravated by the social isolation of the majority of these communities. The most cost-effective strategy to decrease the burden of SCD is an efficient disease management of patients, along with premarital and preconceptional prevention programs. Reference centres with multidisciplinary teams have to be created for patient care, carrier screening, reproductive counselling and prenatal diagnosis. Education campaigns for health professionals and general population have to be put into action. Depending on epidemiological data, carriers screening could be universal or just aim at immigrant communities from high prevalence areas.

The reference centres should be organized as national network in strict collaboration with the international scientific community, namely ENERCA (European Reference Network of Experts Centres in Rare Anaemias) which provides both information and services to health professionals, patients, citizens, authorities and pharmaceutical industry managers. It also helps to promote the harmonisation of diagnostic procedures, the provision of a tool for epidemiological surveillance of rare anaemias in Europe and the cooperation between experts.

Strict guidelines for diagnosis, screening and management have to be followed and specific ethical, legal and social-cultural issues have to be considered. To be effective these programs require the strong involvement of national health authorities.

References

1. Steinberg MH. Pathophysiology of sickle cell disease. *Baillieres Clin Haematol* 1998; 11 (1): 163-84.
2. Weatherall DJ. Genetic variation and susceptibility to infection: the red cell and malaria. *Br J Haematol* 2008; 141 (3): 276-86.
3. Modell B, Darlison M, Birgens H, Cario H, Faustino P, Giordano PC, et al. Epidemiology of haemoglobin disorders in Europe: an overview. *Scand J Clin Lab Invest* 2007; 67 (1): 39-69.
4. Pereira Mañú M, Corrons JL. Neonatal haemoglobinopathy screening in Spain. *J Clin Pathol* 2009; 62 (1): 22-5.
5. Martín Nuñez GA. Incidencia de hemoglobinopatías estructurales en la alta Extremadura. Estudio neonatal. Madrid: Universidad Complutense; 1989.
6. Cela E, Elorza I, Rives S, Cabot A, Vecilla C, Sevilla J, et al. Registro Nacional de Enfermedad de Células Falciformes, IV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica. Valencia; 19 al 21 de mayo de 2011.
7. Bento C, Relvas L, Vazão H, Campos J, Rebelo U, Ribeiro ML. The use of capillary blood samples in a large scale screening approach for the detection of β -thalassemia and hemoglobin variants. *Haematologica* 2006; 91 (11): 1565.

8. Soares I; personal communication on behalf of the Clube do Glóbulo Vermelho e do Ferro. En: *Drepanocitose em debate*. Lisbon; 18 de junio de 2011.
9. Angastiniotis MA, Hadjiminis MG. Prevention of thalassaemia in Cyprus. *Lancet* 1981; 1 (8216): 369-71.
10. Cao A, Rosatelli MC, Monni G, Galanello R. Screening for thalassaemia: a model of success. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2002; 29 (2): 305-28.
11. Loukopoulos D. Current status of thalassaemia and the sickle cell syndromes in Greece. *Semin Hematol* 1996; 33 (1): 76-86.
12. Streetly A. A national screening policy for sickle cell disease and thalassaemia major for the United Kingdom. Questions are left after two evidence based reports. *BMJ* 2000; 320: 1353-4.
13. Worthington D. Sickle cell and thalassaemia handbook for laboratories. NHS Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme; 2009.
14. Bain BJ. Haemoglobinopathy diagnosis. 2nd ed. Malden, Mass.: Blackwell Pub; 2006.
15. Old JM. Screening and genetic diagnosis of haemoglobinopathies. *Scand J Clin Lab Invest* 2007; 67 (1): 71-86.
16. Wild B, Bain B. Detection and quantitation of normal and variant haemoglobins: an analytical review. *Annals of Clinical Biochemistry* 2004; 41: 355-69.
17. Standards for the linked Antenatal and Newborn Screening Programme. NHS Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme; 2006.
18. Bain BJ. Neonatal/newborn haemoglobinopathy screening in Europe and Africa. *J Clin Pathol* 2009; 62 (1): 53-6.

HIPERCOAGULABILIDAD EN LA ANEMIA FALCIFORME

V. ROLDÁN, F. FERRER, V. VICENTE

*Servicio de Hematología y Oncología Médica.
Hospital Universitario Morales Meseguer.
Universidad de Murcia*

Introducción

La anemia de células falciformes (ACF) constituye la hemoglobinopatía estructural más frecuente y está definida por la presencia de la hemoglobina S (HbS), la cual es resultado de la sustitución del ácido glutámico por valina (Glu \rightarrow Val) en la posición 6 de la beta-globina debido a una mutación puntual en el gen *HBB*. La forma homocigota HbSS constituye la forma más frecuente de la ACF (60-70%). Desde el punto de vista clínico, se caracteriza por crisis vasooclusivas intermitentes y anemia hemolítica crónica. Las crisis vasooclusivas producen isquemia tisular, lo que da lugar a dolor y daño orgánico que puede afectar a cualquier órgano, sobre todo a nivel óseo, pulmonar, hepático, renal, cerebral y ocular. Junto a ello, existe una predisposición a desarrollar eventos tromboembólicos tanto arteriales como venosos, al igual que en otras anemias hemolíticas, tanto congénitas (talasemia) como adquiridas (hemoglobinu-

ria paroxística nocturna), de tal forma que está incluida dentro de las causas de la hipercoagulabilidad⁽¹⁾.

Aunque las anemias hemolíticas tienen, cada una de ellas, una diferente fisiopatología, la hemólisis *per se*, independientemente de la causa subyacente, parece ser una condición procoagulante. De ahí que los mecanismos que subyacen a esta mayor incidencia de eventos trombóticos puedan ser comunes: pérdida de la asimetría de la membrana lipídica tanto en eritrocitos (ACF y talasemia) como en plaquetas (HPN); concentración incrementada de micropátulas procoagulantes en plasma; disminución de la biodisponibilidad del óxido nítrico (ON) y disfunción endotelial⁽²⁾. Además de la trombosis, una lista creciente de manifestaciones clínicas atribuibles a la hemoglobinemia, como son las distonías que afectan al sistema gastrointestinal, cardíaco, pulmonar y urológico (hipertensión pulmonar -HTP-, espasmos esofágicos y priapismo), sugiere que la hemólisis podría ser considerada como un nuevo mecanismo de enfermedad sistémica: la hemólisis asociada a disfunción endotelial y vasculopatía⁽³⁾.

Manifestaciones clínicas

Desde el punto de vista clínico, se distinguen 2 subtipos en cuanto al fenotipo de la ACF directamente asociados a su tasa de hemólisis. El primero estaría asociado a la viscosidad y a las crisis oclusivas, en el cual se incluyen las complicaciones propias de la falciformación, tales como las crisis de dolor, el síndrome torácico agudo y la osteonecrosis; y un segundo subtipo asociado a la hemólisis y a la disfunción endotelial, que da lugar a una vasculopatía proliferativa en la cual se incluyen la hipertensión pulmonar, el priapismo, la muerte súbita, las úlceras en miembros inferiores, el ictus isquémico y posiblemente el asma⁽⁴⁾. Existe una profunda alteración de la hemostasia en la ACF, tanto en su fase estable como durante las crisis. Las principales manifestaciones del estado protrombótico de la ACF son el ictus isquémico y el tromboembolismo venoso, junto con las complicaciones trombóticas secundarias a la esplenectomía⁽⁵⁾.

El ictus isquémico es la manifestación trombótica más frecuente. Aproximadamente el 11% de los pacientes con ACF tienen clínica aparente de ictus antes de los 20 años y el 24% antes de los 45. El riesgo de ictus es mayor en la primera década, sobre todo entre los 2 y 5 años, cuya tasa está alrededor del 1,02%⁽⁶⁾.

Respecto a la enfermedad tromboembólica venosa (ETV), una serie reciente del National Hospital Discharge Survey de los Estados Unidos encontró, en pacientes menores de 40 años con ACF, una mayor prevalencia de embolia pulmonar (EP) que los afroamericanos sin ACF (0,44 vs. 0,12%), aunque la prevalencia de trombosis venosa profunda (TVP) fue similar⁽⁷⁾.

Por el contrario, en un muy reciente estudio caso-control en pacientes negros con ETV y controles de la misma raza, el estado de portador HbS parece aumentar el riesgo de TVP 2 veces y el riesgo de EP hasta 3,9 veces⁽⁸⁾. El embarazo supone un factor de riesgo en esta población con una *odds ratio* de 6,7⁽⁹⁾.

Fisiopatología de la hipercoagulabilidad en la anemia falciforme

En la ACF, la sustitución de un glutámico por una valina en la posición 6 del gen de la cadena beta (HbS) crea un punto de contacto hidrofóbico adhesivo. Mientras la HbA normal del adulto cuando se desoxigena es soluble, la HbS cuando se desoxigena se hace insoluble y polimeriza, formando haces de fibrina tubulares responsables de la deformación en forma de hoz. Además, repetidos ciclos de falciformación-desfalciformación, consecuencia de la polimerización-despolimerización de la Hb, contribuyen tanto a la exposición extracelular de epítopes proteicos y glicolípidos que normalmente se encuentran en la monocapa interna de la membrana lipídica, como a la formación de microvesículas⁽¹⁰⁾. Entre otros, se produce una exposición anómala de fosfatidilserina (PS). En condiciones normales, los fosfolípidos que contienen colina predominan en la monocapa externa de la membrana plasmática, mientras que la PS está exclusivamente en la monocapa interna. El mantenimiento de esta asimetría en la estructura lipídica se debe al funcionamiento de una serie de enzimas: flipasa, flopasa (ambas dependientes de la ATP) y escramblasa (enzima activada por calcio) que se ven moduladas por el Ca²⁺ intracelular⁽¹¹⁾. El estrés oxidativo que se produce como consecuencia de la hemólisis también contribuye a la alteración de la membrana celular según será revisado más adelante.

La exposición anómala de PS tiene fundamentalmente 2 consecuencias: por una parte, es una señal de reconocimiento para la eliminación de células nucleadas durante la apoptosis y un punto de acoplamiento para la activación de la coagulación y la fibrinólisis, lo que contribuye a la hipercoagulabilidad de la ACF. Varias revisiones han recogido cómo diferentes marcadores de coagulación están elevados en la ACF, así las concentraciones plasmáticas del fragmento 1 + 2 (F1 + 2) de la protrombina y complejos TAT (ambos marcadores de la generación de trombina) están aumentadas tanto en la ACF como en la talasemia y, en concreto, en la ACF incluso en los estados de ausencia de crisis. En pacientes con ACF existe una correlación entre los niveles de F1 + 2 y el número de hematíes PS-positivos, lo que apoya el papel de la exposición de la PS en la activación de la coagulación^(1,5,10). También se ha confirmado un aumento en la concentración del díme-

ro D, el complejo plasmina-antiplasmina y el fibrinopéptido A, correlacionándose los niveles de dímero D con la frecuencia de las crisis de dolor en la ACF⁽⁵⁾.

Esta activación de la coagulación parece tener un iniciador fisiológico común: el factor tisular, cuya expresión está incrementada en la superficie de las células endoteliales de estos pacientes. Entre las causas que contribuyen al incremento de la expresión del factor tisular en la ACF están los episodios de isquemia-reperfusión y la hemólisis, con la consecuente liberación al plasma de hemoglobina y el grupo Heme⁽¹²⁾. Por otra parte, la liberación al plasma del grupo Heme durante la hemólisis induce el aumento de expresión del factor tisular a nivel endotelial, posiblemente vía el factor de transcripción kappa⁽¹⁾.

De forma similar, durante la hemólisis se pueden producir micropartículas (MP) por fragmentación de hematíes o, también, derivadas de plaquetas, células endoteliales o monocitos tras la activación de éstos o durante la apoptosis. Estas MP constituyen nichos polinegativos que pueden activar la coagulación y generar trombina⁽¹³⁾. Niveles elevados de MP se han encontrado en la ACF y su número aumenta durante los episodios de dolor. Marcadores de activación de la coagulación, como el dímero D, el complejo TAT o el F1 + 2, parecen correlacionarse con el número de MP positivas.

Además del incremento de marcadores de generación de trombina, en las anemias hemolíticas hereditarias existe un descenso de las proteínas anticoagulantes naturales (proteína S y proteína C) en los estados de no-crisis, que disminuyen aún más durante la crisis. Su descenso puede ser consecuencia bien de un consumo crónico, o bien del aumento de la unión de la proteína S a los hematíes PS positivos. Este descenso se ha visto que tiene impacto en el desarrollo del ictus isquémico en niños^(5,6).

Existe suficiente evidencia en la literatura que demuestra que las plaquetas de los pacientes con ACF o alfa-talasemia están crónicamente activadas. Durante los episodios de dolor de la ACF, disminuye el número de plaquetas circulantes debido posiblemente al depósito de éstas en los lugares de daño vascular. Además, como veremos a continuación, durante la hemólisis se produce un consumo de ON que permite la activación plaquetaria. Así, en ambas anemias hemolíticas hereditarias se ha observado un incremento de la agregación plaquetaria, un aumento de la expresión de los marcadores de activación plaquetaria (P-selectina, CD63 y el factor plaquetario 3) y unos niveles de tromboxano A2 y prostaciclina en orina aumentados^(1,5,10). La activación plaquetaria induce la expresión de factor tisular a nivel endotelial, estimula y se une a los monocitos así como a los hematíes falciformes, activa la coagulación y libera sustancias (como la trombospondina) que contribuyen a las crisis vasooclusivas⁽¹⁾.

Papel del óxido nítrico

Por otro lado, las crisis hemolíticas van a propiciar la liberación de hemoglobina a la circulación, la cual se ha demostrado que es responsable de la reducción de la biodisponibilidad del ON en la microcirculación. La reducción del ON parece jugar un papel central en la fisiopatología de las crisis vasooclusivas y otras manifestaciones clínicas de la ACF, ya que produce vasoconstricción, activación plaquetaria, adhesión leucocitaria, daño endotelial, generación de radicales libres de oxígeno e hipertensión pulmonar⁽¹⁴⁾. No obstante, recientemente se ha sugerido que la HTP es secundaria, más que a la depleción del ON, a la hipercoaguabilidad y a las trombosis de repetición que ocurren a nivel pulmonar, de forma similar a las HTP que se observa en los pacientes con beta-talasemia mayor tras esplenectomía⁽¹⁴⁾.

El ON es un gas diatómico cuya principal función es mantener la homeostasis vascular. Se sintetiza a partir de la L-arginina por la ON-sintetasa. Son muchos los mecanismos que dan lugar a la depleción del ON, entre ellos, la hemólisis es una de sus máximos responsables. Como consecuencia de la hemólisis, se produce un exceso de Hb libre. La Hb libre en plasma dimeriza y se une a la haptoglobina, formándose un complejo Hb-haptoglobina que es degradado en el hígado. Cuando la capacidad de eliminación de la Hb libre se satura, sus niveles aumentan en plasma y en orina. El exceso de esta Hb libre tiene efectos tóxicos tanto directos (prooxidante, inflamatorio y citotóxico) como indirectos, muchos de ellos mediados por su capacidad de inhibir el ON⁽³⁾.

Cuando la Hb se libera en el plasma, reacciona y destruye el ON. Esto da lugar a un consumo elevado de ON y a la formación de especies reactivas de oxígeno que inhiben la vasodilatación y aumentan el estrés oxidativo. Además, con la hemólisis se libera arginasa eritrocitaria que convierte la L-arginina, sustrato para la hemólisis, en ornitina, disminuyendo así la capacidad de producción del ON. La ornitina, a su vez, inhibe la absorción celular de la arginina, limitando aún más la biodisponibilidad de ésta para la ON-sintetasa. Finalmente, la ornitina se convierte en prolina y poliaminas, que intervienen en la proliferación del músculo liso vascular y la síntesis de colágeno⁽¹¹⁾. Por otra parte, el ON también tiene efectos antioxidativos, ya que forma compuestos estables con los metales (como, por ejemplo, el hierro) impidiendo que éstos reaccionen con el peróxido de hidrógeno (H₂O₂) limitando el estrés oxidativo. El estrés oxidativo participa de forma importante en la vasculopatía de la ACF. La hemólisis junto con el estrés oxidativo contribuyen a producir la disfunción endotelial en la ACF.

Las funciones del ON son múltiples⁽¹⁵⁾. El ON es el principal regulador del tono vascular, al producir vasodilatación mediante la relajación del músculo liso (me-

diada por el GMPc) y por la disminución de la expresión de endotelina 1 (el más potente vasoconstrictor endotelial) y su receptor. El ON también tiene un efecto antiproliferativo y antiadhesivo, al inhibir la expresión de moléculas de adhesión como la molécula de adhesión de las células vasculares 1 (VCAM-1) y otras selectinas, lo que facilita el reclutamiento de leucocitos en los sitios de inflamación vascular y la interacción reticulocito-endotelio⁽¹¹⁾. Finalmente, el ON tiene un potente efecto antitrombótico, mediante la inhibición de la adhesión y la agregación plaquetaria y, posiblemente, la expresión de factor tisular a nivel endotelial y la generación de trombina⁽⁴⁾.

La hemoglobina libre y el hemo, la disminución de la biodisponibilidad del ON y la exposición de fosfolípidos en la membrana de los hematíes contribuyen a aumentar la adhesión de los hematíes al endotelio vascular, paso inicial en el mecanismo de la vasooclusión. Entre los puentes de unión eritrocito-endotelio ya caracterizados destaca la trombospondina, que sirve de unión entre el receptor CD36 del hematíe y el receptor endotelial $\alpha v \beta 3$, o la unión entre la integrina eritrocitaria $\alpha 4 \beta 1$ y el receptor endotelial VCAM-1 cuya expresión aumenta tras la exposición a citocinas e hipoxia y es a su vez inhibido por el ON⁽¹⁶⁾. La hidroxiurea, aprobada en el tratamiento de la ACF, además de aumentar los niveles de HbF y de ON y de reducir el recuento leucocitario⁽¹⁷⁾, modula la expresión de receptores de adhesión eritrocitarios, lo que puede contribuir a su eficacia demostrada en la disminución de las crisis vasooclusivas⁽¹⁸⁾. Otro ligando importante es el factor de von Willebrand (FVW), que sirve de unión entre el receptor endotelial $\alpha v \beta 3$ o la glicoproteína GPIb-IX y el eritrocito, cuyos niveles se ha demostrado están elevados. En particular se ha asociado la presencia de multímeros de alto peso molecular de FVW durante las crisis vasooclusivas secundaria a la inhibición de la metaloproteasa ADAMTS13 por efecto de la Hb libre en plasma secundaria a la hemólisis⁽⁵⁾, así como niveles de FVW hiperreactivo⁽¹⁹⁾.

Además, se han identificado células endoteliales circulantes secundarias al daño endotelial, tanto en la talasemia como en la ACF, y su número se incrementa durante las crisis de falciformación. Estas células tienen una expresión anormalmente alta de FT en su superficie, lo que puede jugar un papel en el reclutamiento de hematíes y leucocitos y promover la trombosis en los sitios de inflamación vascular^(1,5,10).

Otros mecanismos posibles

Existe un estado inflamatorio en la ACF, ya que numerosos marcadores inflamatorios están elevados en la ACF (factor de necrosis tumoral alfa, interleucinas 1 y 8, proteína C reactiva), junto con los mediadores de

activación endotelial (VCAM-1, endotelina 1, CD40 ligando)⁽²⁰⁾. Estos factores participan en la quimiotaxis leucocitaria, modulan el tono vascular y participan del daño endotelial asociado a la ACF.

La esplenectomía en pacientes con alfa-talasemia o ACF se asocia a un mayor riesgo de complicaciones vasculares: ictus, TVP/tromboembolismo de pulmón, HTP. Aunque podría contribuir la trombocitosis que sigue a la esplenectomía, el mecanismo que más puede generar el estado de hipercoagulabilidad es el incremento de hematíes anómalos que exponen PS en la circulación, con la subsiguiente activación de las plaquetas y del sistema de la coagulación. También se ha visto que hay un aumento de MP circulantes. Por otra parte, la hemólisis continúa, por lo que la vasculopatía asociada al descenso de ON persiste⁽²¹⁾.

Tratamiento antitrombótico

En terminos generales, no hay datos publicados sobre el tratamiento inicial del tromboembolismo venoso en la ACF. Para ello se deben tener en cuenta una serie de premisas. El uso de heparinas de bajo peso molecular debe ser cuidadoso, ya que el aclaramiento de creatinina en estos pacientes puede estar disminuido aun con cifras de creatininas normales. Por otro lado, el posible descenso de las proteínas C y S obliga a iniciar la anticoagulación oral con antivitaminas K de forma progresiva. La duración de la anticoagulación debe sopesar el riesgo-beneficio, ya que es una población con un potencial riesgo incrementado de hemorragia; de igual forma, dicho riesgo limita el uso de trombolíticos en el caso de ictus isquémico^(1,5).

Respecto al uso de antiagregantes plaquetarios, tampoco hay datos definitivos en cuanto a su eficacia para prevenir las crisis vasooclusivas, ya que no parecen disminuir la frecuencia ni la duración de las mismas; sin embargo, un ensayo doble ciego aleatorizado con tinzaparina durante las crisis ha documentado una reducción en la duración y severidad de las mismas⁽²²⁾.

Referencias bibliográficas

1. Schnog JB, Duits AJ. Hypercoagulability in sickle cell disease. *Hematology Education* 2010; 4: 136-41.
2. Cappellini MD. Coagulation in the pathophysiology of hemolytic anemias. *Hematology Am Soc Hematol Ed Prog* 2007: 74-8.
3. Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *Jama* 2005; 293: 1653-62.
4. Morris CR. Vascular risk assessment in patients with sickle cell disease. *Haematologica* 2011; 96: 1-5.
5. De Franceschi L, Capellini MD, Olivieri O. Thrombosis and sickle cell disease. *Sem Thromb Haemost* 2011; 37: 226-36.
6. Verdusco LA, Nathan DG. Sickle cell disease and stroke. *Blood* 2009; 114: 5117-25.

7. Ataga KI, Cappellini MD, Rachmilewitz EA. Beta-thalassemia and sickle anaemia as paradigms of hypercoagulability. *Br J Haematol* 2007; 139: 3-13.
8. Austin H, Key NS, Benson JM, Lally C, Dowling NF, Whitsett C, et al. Sickle cell trait and the risk of venous thromboembolism among blacks. *Blood* 2007; 110: 908-12.
9. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obst Gynecol* 2006; 194: 1311-5.
10. Ataga KI. Hypercoagulability and thrombotic complications in hemolytic anemias. *Haematologica* 2009; 94: 1481-2.
11. Hagar W, Vichinsky E. Advances in clinical research in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2008; 141: 346-56.
12. Setty BNY, Betal SG, Zhang J, Stuart MJ. Heme induces endothelial tissue factor expression: potential role in hemostatic activation in patients with haemolytic anemia. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 2202-9.
13. Mc Donald K, Cullinane AM, Merryman PK, Hoddeson EK. The effect of red blood cells on thrombin generation. *Br J Haematol* 2006; 133: 403-8.
14. Bunn HF, Nathan DG, Dover GJ, Heibel RP, Platt OS, Rosse WF, Ware RE. Pulmonary hypertension and nitric oxide depletion in sickle cell disease. *Blood* 2010; 116: 687-92.
15. Akinsheye I, Klings ES. Sickle cell anemia and vascular dysfunction: the nitric oxide connection. *J Cell Physiol* 2010; 224: 620-4.
16. Kato GJ, Heibel RP, Steinberg MH, Gladwin MT. Vasculopathy in sickle cell disease: biology, pathophysiology, genetics, translational medicine and new research directions. *Am J Haematol* 2009; 84: 618-25.
17. Frenette PS, Atweh GF. Sickle cell disease: old discoveries, new concepts, and future promise. *J Clin Invest* 2007; 117: 850-8.
18. Johnson C, Telen MJ. Adhesion molecules and hydroxiurea in the pathophysiology of sickle cell disease. *Hematologica* 2008; 93: 481-6.
19. Chen J, Hobbs WE, Le J, Lenting PJ, de Groot PG, López JA. The rate of hemolysis in sickle cell disease correlates with the quantity of active von Willebrand factor in the plasma. *Blood* 2011; 117: 3680-3.
20. Telen MJ. Role of adhesion molecules and vascular endothelium in the pathogenesis of sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Ed Prog* 2007; 84-90.
21. Cray SE, Buchanan GR. Vascular complications alter splenectomy for hematologic disorders. *Blood* 2009; 114: 2861-8.
22. Qari MH, Aljaouni SK, Alardawi MS, Fatani H, Alsayes FM, Zografos P, et al. Reduction of painful vaso-occlusive crisis of sickle cell anaemia by tinzaparin in a double-blind randomized trial. *Thromb Haemost* 2007; 98: 392-6.

COMPLICACIONES CARDIOPULMONARES EN LA ENFERMEDAD DREPANOCÍTICA

J.Á. HERNÁNDEZ-RIVAS, S. NISTAL, C. HERAS,
M. RUIZ, M.Á. FONCILLAS, J.C. LÓPEZ,
C. MUÑOZ

*Servicio de Hematología y Hemoterapia.
Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid*

La emigración desde diversos países de la zona ecuatorial africana y algunas áreas americanas con pobla-

ción con ancestro africano se ha multiplicado en los últimos años, lo que ha conllevado el aumento de casos de diversas parasitosis como la malaria y de algunas hemoglobinopatías (Hb), como la HbS en nuestros hospitales.

La enfermedad drepanocítica (DP) (*sickle cell disease*) se caracteriza por una tetrada en la que se incluyen el cuadro clínico de anemia y las secuelas que produce la misma, el dolor –que es una de las características diferenciadoras de la enfermedad–, diversas comorbilidades y la alteración de múltiples órganos y sistemas⁽¹⁾.

El aumento de la esperanza de vida de estos pacientes en los países desarrollados, debido a la profilaxis con penicilina, la vacunación frente a *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* en la infancia, a la implementación de programas de cribado de detección precoz y a la educación de los padres de los niños con DP, ha conllevado el aumento de otras alteraciones clínicas tanto en la edad infantil como en la adulta.

Entre éstas, las complicaciones respiratorias y cardíacas, tanto agudas como crónicas, ocupan un lugar destacado del cuadro clínico que puede acompañar a la anemia de células falciformes^(2,3). Afortunadamente, estas complicaciones se producen únicamente en la forma homocigota de la enfermedad (HbSS), aunque en los casos heterocigotos de HbS que interactúan con otra Hb que participa en la formación de polímeros, se pueden ocasionar también las manifestaciones clínicas de la ED, tal como sucede en la HbSC (*sickle-C disease*) y en las combinaciones de HbS con talasemia beta⁰ y beta⁺ (*sickle-thalassemia*).

Complicaciones pulmonares de la enfermedad drepanocítica⁽⁴⁾

Suponen en la mayoría de los estudios alrededor del 20-25% del total de las muertes producidas por la DP. Aun así, probablemente estas cifras no representan la verdadera dimensión del problema ya que, en los últimos años, algunos autores han demostrado que la hipertensión pulmonar crónica es uno de los aspectos más invalidantes de las alteraciones a largo plazo de la DP.

Enfermedad pulmonar aguda

El **asma bronquial** constituye una alteración muy prevalente en los pacientes con DP. Hasta el 60% de ellos presentan hiperreactividad bronquial, fundamentalmente al frío. Asimismo, entre el 30 y el 40% manifiestan signos y síntomas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la mitad de ellos de características mixtas (patrón obstructivo y restrictivo) y el resto alteraciones restrictivas de la función pulmonar.

El riesgo de **tromboembolismo pulmonar** (EP) se halla también aumentado. Los infartos pulmonares, debidos a las trombosis que se producen *in situ*, y los embolismos grasos de la médula ósea que migran a la vasculatura pulmonar explican este incremento en su incidencia respecto a la población general. Otro hecho que puede desempeñar un papel es la posibilidad de aparición de EP en el contexto del síndrome torácico agudo (STA). En un trabajo reciente sobre muerte súbita en DP y enfermedad pulmonar, se observó que más del 70% de los fallecimientos se produjeron por causas de origen pulmonar y, de ellas, en el 38% de los casos se evidenció un EP y/o en el 28% trombos oclusivos microvasculares⁽⁵⁾. Es probable que, en la génesis del EP, pueda participar un estado crónico de hipercoagulabilidad que incluya la formación de radicales hidroxilo, la reactividad plaquetar, la elevación de los niveles plasmáticos de fibronectina, trombospondina y factor VIII o un déficit de las proteínas C o S. A pesar de los datos presentados, no existen hasta la fecha estudios epidemiológicos amplios que analicen la incidencia y prevalencia del EP en los pacientes con DP.

Las **neumonías** que sufren los pacientes con DP deben considerarse una emergencia y recibir antibioterapia de amplio espectro. En muchas ocasiones, como se reflejará más adelante, pueden confundirse con las manifestaciones del STA y hoy en día no tiene mucho sentido diferenciar entre STA y neumonía en un paciente con DP.

El **síndrome del embolismo graso** se produce tras el infarto y necrosis de la médula ósea. La médula necrosada y la grasa pueden embolizar a la vasculatura pulmonar. Además de la clínica de insuficiencia respiratoria, puede producirse un fallo multiorgánico con afectación de órganos como el cerebro y el riñón. Debe sospecharse en los casos en los que a la clínica respiratoria se suma alteración de la biología renal, hepática, confusión/coma, anemia, trombocitopenia y coagulopatía de consumo. El ingreso en una unidad de críticos es esencial para su tratamiento. La transfusión o exanguinotransfusión precoz puede hacer que algunos pacientes sobrevivan.

El **síndrome torácico agudo** (STA)⁽⁶⁻⁹⁾ es el término usado para describir un nuevo infiltrado pulmonar con clínica respiratoria en un paciente con DP. Por lo tanto, es un término genérico para las complicaciones pulmonares producidas por la DP, con causas tan heterogéneas como las infecciones bacterianas o víricas, la vasooclusión de las arteriolas pulmonares, los infartos costales, el tromboembolismo y el embolismo graso pulmonar.

El término es un cajón de sastre donde se incluyen cuadros relativamente banales que siguen una buena evolución y otros que evolucionan a un síndrome de distrés respiratorio con necesidad de ventilación mecánica.

El STA se caracteriza por fiebre y sintomatología respiratoria (tos, expectoración, taquipnea, disnea, hipoxia) y la aparición, que puede ser posterior en el tiempo, de nuevos infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax. En ocasiones, la presentación es semejante a la de un proceso neumónico, aunque el curso es diferente por la aparición de nuevos infiltrados pulmonares en el mismo proceso y la afectación de varios lóbulos. Además, la resolución de los infiltrados se produce a los 10-12 días del inicio de la sintomatología.

El STA supone la causa aguda más importante de muerte y la segunda de ingreso hospitalario en los pacientes con DP. Casi la mitad de los pacientes con DP presentarán, al menos, un episodio a lo largo de la vida. Desde el punto de vista etiológico se ha invocado una probable causa infecciosa en algunos casos. La generalización de la profilaxis con penicilina y la vacunación frente al neumococo en los pacientes con DP ha producido una reducción sustancial de este germen como posible causa. En la infancia, los microorganismos más comúnmente aislados en pacientes con DP y STA son *Mycoplasma pneumoniae* y los virus respiratorios (fundamentalmente rinovirus), mientras que en los adultos lo son *M. pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*. Aun así, en más de la mitad de los casos no se aísla ningún germen.

El STA se presenta más frecuentemente en la infancia, en la que la mortalidad que ocasiona es inferior al 2%, mientras que en los adultos el 5% de los pacientes fallecen por este motivo. El genotipo más afecto por el STA es el SS.

Desde el punto de vista clínico, en los 2 estudios más extensos publicados (*Cooperative Study of Sickle Cell Disease* y *Multicenter Acute Chest Syndrome Study*)^(7,8) los signos y síntomas más frecuentes son:

- Fiebre: 80%.
- Tos: 75%.
- Dolor torácico: 50%.
- Dolor costal: 25%.
- Disnea: 35%.
- Taquipnea: 2-45%.
- Crepitantes: 60%.
- Auscultación normal: 35%.

La afectación aislada de los lóbulos superiores o medios es más frecuente en los niños, mientras que la afectación de más de un lóbulo y/o de los lóbulos inferiores, así como la presencia de derrame pleural, es más característica de la edad adulta.

La leucocitosis constituye un signo de mal pronóstico en cuanto a la supervivencia y a la posibilidad de presentación de ictus isquémicos. La fosfolipasa secretora A₂ aumenta notablemente y puede considerarse un buen marcador para el diagnóstico precoz del STA. Es preferible determinar la pO₂ mediante cooximetría que mediante pulsioximetría.

Desde el punto de vista fisiopatológico, además de los procesos infecciosos ya mencionados, pueden contribuir o ser la causa principal del STA: a) el síndrome del embolismo graso (caracterizado por un aumento de los eritroblastos en sangre periférica, de la LDH, del ácido úrico, de la lipasa sérica y de la fosfolipasa secretora A₂ y por una disminución de la calcemia); b) la oclusión vascular; c) el tromboembolismo venoso; y d) la hipoventilación secundaria al dolor y/o a infartos costales. Conviene recordar que la paliación del dolor con morfina oral produce más hipoventilación en los pacientes con DP que la morfina parenteral, por lo que debe extremarse el cuidado con el uso de la forma oral.

Entre los factores que implican un mal pronóstico deben considerarse:

- Sintomatología neurológica.
- Frecuencia cardiaca > 125/minuto.
- Taquipnea, tiraje costal.
- Temperatura > 40 °C.
- Hipotensión.
- pH < 7,35.
- Saturación O₂ < 88% y/o disminución de la misma.
- Disminución de la Hb > 2 g/dL y/o plaquetas < 200 × 10⁹/L.
- Derrame pleural.
- Infiltrados pulmonares multilobulares.
- Fallo multiorgánico.

El abordaje terapéutico del STA debe basarse en:

- a) Profilaxis infecciosa: uso de penicilina profiláctica, vacunación frente a neumococo, *H. influenzae* B, virus respiratorio sincitial, virus *influenzae* y parvovirus B19.
- b) Profilaxis contra la vasooclusión: el tratamiento con hidroxiurea, indicado si se han producido 2 o más episodios de STA, disminuye la incidencia de STA alrededor de un 40%. Se sabe que el aumento del nivel de HbF en los pacientes con DP se asocia a una reducción de los episodios de dolor agudo, a menos úlceras en extremidades inferiores, a menos osteonecrosis y a menor aparición de episodios de STA. Sin embargo, no queda tan claro su efecto sobre los ictus o la vasculopatía asociada a la DP, estimada por la velocidad de regurgitación tricuspídea⁽¹⁰⁻¹²⁾.
- c) Tratamiento inicial: el objetivo fundamental es la mejora de la oxigenación que evite el colapso alveolar y el deterioro de la función pulmonar. Es prioritaria la determinación seriada del O₂ en sangre y la evolución de la radiología torácica.
- d) Tratamiento antibiótico y antivírico: la recomendación actual se basa en el uso de una cefalosporina de tercera o cuarta generación asociada a un macrólido. En los casos de aislamiento de *Staphylococcus aureus*, la vancomicina puede constituir una buena opción. Desde 2010, con la apa-

rición de la epidemia de gripe A, algunas de las guías recomiendan el tratamiento con oseltamivir en las 48 horas de inicio de los síntomas, en épocas de infección por el H1N1.

- e) Tratamiento del dolor: debe evitarse la depresión respiratoria y la hipoventilación. En ocasiones, el uso de ketorolaco puede constituir una buena opción. Si existe dolor pleurítico refractario, puede plantearse el bloqueo del nervio intercostal.
- f) Hidratación: debe realizarse la administración de los requerimientos de mantenimiento. La hidratación vigorosa con fluidos hipotónicos puede producir edema pulmonar y contribuir al empeoramiento del STA. En niños se suele administrar suplementos de sodio con la intención de disminuir la incidencia y severidad de la hiponatremia.
- g) Uso de incentivos respiratorios para evitar la hipoventilación pulmonar.
- h) Los objetivos de la transfusión son mejorar el síndrome anémico y reducir el gasto cardiaco. De hecho, la transfusión de concentrados de hemáties es muy útil en el tratamiento del STA. En casos extremos, puede estar justificada la realización de una exanguinotransfusión, aunque su éxito depende de que el procedimiento se practique precozmente. Una de sus indicaciones principales son los casos de síndrome de embolismo graso, aunque también está indicada en aquellos pacientes no suficientemente anémicos para tolerar una transfusión convencional.
- i) En los casos recurrentes de STA debe realizarse una prevención secundaria vigorosa que incluya el uso de hidroxiurea, la realización de transfusiones crónicas y el trasplante de precursores hematopoyéticos.
- j) Entre los tratamientos más novedosos, la dexametasona a dosis de 0,3 mg/kg cada 12 horas durante 4 días mejora la sintomatología del STA, probablemente debido a la inhibición de la fosfolipasa secretora A₂ (sPLA₂) y a la prevención de otras citocinas relacionadas con la inflamación. Sin embargo, a pesar de que mejora todas las variables de severidad del STA, parece que produce una ligera tendencia al aumento del número de ingresos posteriores por dolor, sobre todo en los pacientes que no habían recibido transfusión durante el ingreso por STA. Un inhibidor de la sPLA₂, el varespladib, está en estudio como potencial tratamiento anticipado del STA, aunque los resultados de los ensayos clínicos aún no se han publicado. La administración de óxido nítrico inhalado puede mejorar la función pulmonar al disminuir la resistencia vascular pulmonar y mejorar el flujo vascular, aunque las evidencias recientes parecen no demostrar un beneficio neto en cuanto a su uso. En cualquier caso, se debería utilizar en casos refractarios a otras tera-

pías, entre ellas las transfusiones y el soporte ventilatorio.

- k) En los casos refractarios y más graves, la administración de oxigenoterapia mediante presión positiva (BiPAP) en una unidad de cuidados intensivos puede producir mejorías clínicas muy importantes.

Enfermedad pulmonar crónica

Los episodios recurrentes de STA pueden producir una enfermedad pulmonar crónica caracterizada por fibrosis pulmonar intersticial, hipoxemia sintomática, hipertensión pulmonar crónica y muerte súbita.

Complicaciones cardíacas de la enfermedad drepanocítica

Hipertensión pulmonar crónica⁽¹³⁻¹⁵⁾

El aumento de la supervivencia de los pacientes con DP ha conducido a un incremento sustancial de la hipertensión pulmonar como complicación a medio y largo plazo de la *sickle cell disease*. De hecho, en un trabajo publicado por Gladwin *et al*, un 32% de los pacientes con DP presentan esta alteración en un grado medio o moderado (definida por una velocidad de eyección tricuspídea -VET- > 2,5 m/s)⁽¹³⁾. Además, en un periodo de observación de 30 meses, el 17% de los pacientes con una VET > 2,5 m/s fallcieron, en comparación con únicamente el 2% de aquéllos en los que dicho índice era menor de 2,5. Estos resultados se han cuestionado por otros autores, debido a que la ecocardiografía Doppler no es considerada una técnica estándar por muchos cardiólogos para la medición de la presión de la arteria pulmonar, pues consideran que la ecocardiografía sobreestima las mediciones. Además, puede haber otras causas de aumentos moderados de la VET, como disfunción del ventrículo izquierdo, trombo-sis *in situ* de la arteria pulmonar o la propia hipoxemia, entre otros. Por otro lado, recientemente, un grupo francés ha puesto de manifiesto que únicamente el 25% de los casos de hipertensión pulmonar diagnosticados por ecocardiografía son reales cuando se realiza además una medición de la presión de la arteria pulmonar mediante cateterismo de las cavidades cardíacas derechas. Por lo tanto, este grupo concluye que la hipertensión pulmonar es una complicación infrecuente de los pacientes con DP, que afecta únicamente al 6% de los enfermos y que la hipertensión pulmonar grave probablemente no afecta a más del 2% de los casos⁽¹⁶⁾. Los pacientes con hipertensión pulmonar crónica “verdadera”

tienen una mortalidad elevada, con una mediana de supervivencia de 30 meses.

Los mecanismos para la génesis de la hipertensión pulmonar son múltiples e incluyen la hemólisis crónica debido a la depleción de óxido nítrico por su unión a la hemoglobina plasmática en la microcirculación, la vasculopatía relacionada con la enfermedad, las desaturaciones de oxígeno, la hipoventilación que, por ejemplo, se produce durante el sueño, los episodios repetidos de STA y de tromboembolismo *in situ* y las embolizaciones pulmonares, las infecciones, la embolización grasa y el alto flujo sanguíneo pulmonar secundario a la anemia crónica⁽¹⁷⁾.

La disnea por hipoxemia en las formas moderadas y la insuficiencia cardíaca congestiva, síncope y muerte súbita en las formas graves constituyen los signos clínicos y complicaciones más evidentes. Desafortunadamente, no existe tratamiento específico, con lo que la terapia se basa, como en el caso de la hipertensión pulmonar primaria, en el uso de prostacilinas, bloqueantes de los canales del calcio, anticoagulantes, oxigenoterapia y transfusiones. En la actualidad existen ensayos clínicos en marcha que evalúan algunos agentes como el sildenafil, butirato, 6R-BH4 y algunas estatinas.

Sobrecarga férrica asociada a transfusiones múltiples

La necesidad de transfusiones múltiples en algunos de los pacientes con DP puede conducir a una sobrecarga férrica con alteraciones a nivel endocrinológico, hepático y cardíaco. Por ello, en ciertos casos debe ofrecerse a los pacientes tratamientos quelantes del hierro parenterales o por vía oral⁽¹⁸⁾.

Conclusiones

Las alteraciones cardiopulmonares en la enfermedad falciforme constituyen un verdadero problema de salud pública, ya que suponen una de las causas más prevalentes de morbilidad y mortalidad en estos pacientes. En los últimos años se han producido avances tanto en el campo del diagnóstico como del tratamiento que han permitido un mejor conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos y la aplicación de tratamientos más eficaces.

Referencias bibliográficas

1. Hagar W, Vichinsky E. Advances in clinical research in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2008; 141: 346-56.
2. Minter KR, Gladwin MT. Pulmonary complications of sickle cell anemia. A need of increased recognition, treat-

- ment and research. *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 164: 2016-9.
3. Gladwin MT, Kato GJ. Cardiopulmonary complications of sickle cell disease: role of nitric oxide and hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005: 51-7.
 4. Gladwin MT, Vichinsky E. Pulmonary complications of sickle cell disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 2254-65.
 5. Graham JK, Mosunjac M, Hanzlick RL, Mosunjac M. Sickle cell lung disease and sudden death: a retrospective/prospective study of 21 autopsy cases and literature review. *Am J Forensic Med Pathol* 2007; 28: 168-72.
 6. Johnson CS. The acute chest syndrome. *Hematol Oncol Clin N Am* 2005; 19: 857-79.
 7. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles NA, Williams R, Lennette ET, Dean D, et al. National Acute Chest Syndrome Study Group. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 1855-65.
 8. Vichinsky EP, Styles LA, Colangel LH, Wright EC, Castro O, Nickerson B; The Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Acute chest syndrome in sickle cell disease: clinical presentation and course. *Blood* 1997; 89: 1787-92.
 9. Miller ST. How I treat acute chest syndrome in children with sickle cell disease. *Blood* 2011; 117 (20): 5297-305.
 10. Platt OS. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia. *N Engl J Med* 2008; 358: 1362-9.
 11. Ware RE. How I use hydroxyurea to treat young patients with sickle cell disease. *Blood* 2010; 115: 5300-11.
 12. Akinsheye I, Alsultan A, Solovieff N, Ngo D, Baldwin CT, Sebastiani P, et al. Fetal hemoglobin in sickle cell anemia. *Blood* 2011; 118 (1): 19-27.
 13. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 886-95.
 14. Lin EE, Gladwin MT, Machado RF. Pulmonary hypertension in patients with hemoglobinopathies: could a mechanism for dysfunction provide an avenue for novel therapeutics? *Haematologica* 2005; 90: 441-4.
 15. Bunn HF, Nathan DG, Dover GJ, Heibel RP, Platt OS, Rosse WF, Ware RE. Pulmonary hypertension and nitric oxide depletion in sickle cell disease. *Blood* 2010; 116: 687-92.
 16. Bachir D, Parent F, Hajji L, Inamo J, Loko G, Lionnet F, et al. Prospective multicentric survey on pulmonary hypertension in adults with sickle cell disease. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009; 114: abstract 572.
 17. Morris CR. Vascular risk assessment in patients with sickle cell disease. *Haematologica* 2011; 96: 1-5.
 18. Brittenham GM. Iron-chelating therapy for transfusional iron overload. *N Engl J Med* 2011; 364: 146-56.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS ACTUALES EN LA ENFERMEDAD FALCIFORME

M.P. RICARD ANDRÉS

Facultativo Especialista de Área en Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Madrid)

La enfermedad falciforme (EF) es la hemopatía hereditaria más frecuente en el mundo y, tanto la Organización Mundial de la Salud (OMS) como las Naciones

Unidas la han reconocido como prioridad sanitaria⁽¹⁾, siendo esencial para el médico conocer el manejo de sus complicaciones agudas y crónicas⁽²⁾. En países desarrollados de nuestro entorno la mayoría de los casos de EF se concentran en las grandes ciudades, si bien la migración y la creciente diversidad étnica de los países desarrollados va determinando que la EF sea cada vez más frecuente en áreas típicamente de baja incidencia, en las que a menudo se carece de experiencia en el problema. En varios países existen guías clínicas publicadas que incluyen los estándares mínimos para el cuidado de estos pacientes.

Los pacientes con EF tienen una baja calidad de vida, similar a la de los enfermos de artritis o de infartos de miocardio. Las formas homocigotas HbSS son las de mayor gravedad clínica, seguidas de las HbS-β⁰ talasemia, mientras que las HbSC y HbS-β⁺ talasemia tienden a un curso clínico más benigno. El 75% de las hospitalizaciones en la EF son de adultos, representando un serio problema de salud pública y gasto sanitario, con el correspondiente impacto que en los sistemas sanitarios suponen medidas como el *screening* neonatal, vacunaciones, profilaxis con penicilina, rápido tratamiento de las infecciones, gestión de la transfusión, tratamiento farmacológico, *screening* del daño orgánico y manejo de la discapacidad⁽²⁾.

La patogenia de la EF está mediada por dos procesos principales: vasooclusión con lesión por isquemia-reperusión y anemia hemolítica⁽¹⁾. El hecho central de la fisiopatología de la EF es la polimerización anormal de la hemoglobina S (HbS) deoxigenada, que distorsiona la forma y deformabilidad de los hematíes, con oclusión de la microcirculación del órgano afecto y lesión tisular por isquemia y por reperusión. Existe además anormal adherencia de leucocitos, reticulocitos y plaquetas a un endotelio activado, con un estado procoagulante, todo lo cual supone isquemia tisular y daño orgánico⁽²⁾. Los episodios recurrentes de vasooclusión e inflamación, junto al riesgo de vasculopatía asociada a la hemólisis (con disfunción endotelial y cambios proliferativos en íntima y muscular de los vasos) resultan en lesión orgánica progresiva (cerebral, renal, pulmonar, ósea, cardiovascular) con la edad⁽¹⁾. Los actuales modelos biopatológicos de la EF reconocen un subfenotipo de más riesgo vasculopático en los casos con más hemólisis y un subfenotipo menos anémico con más complicaciones oclusivas.

A pesar de que la EF resulta de la misma mutación en todos los pacientes, la gravedad de su curso clínico varía ampliamente de unos a otros^(1,3), de forma que un 39% de los casos no tiene crisis dolorosas y un 1% sufre más de 6 al año; esta variabilidad es característica de la EF y de muchas de sus complicaciones⁽¹⁾. Existe una serie de factores genéticos que modulan la HbS intracelular y la concentración de hemoglobina F (HbF), como los efectos protectores de la α-talasemia o de la persistencia hereditaria de HbF asociadas⁽¹⁾.

Tabla 1. Manejo ambulatorio recomendado de la enfermedad falciforme⁽¹⁾

Propósito	Intervención
Educación de pacientes, padres y cuidadores	Información Apoyo psicológico
Monitorización del crecimiento, desarrollo y nutrición	Peso en cada visita Altura anual hasta completar crecimiento
Profilaxis con penicilina oral y monitorización del cumplimiento	Niños hasta 3 años: 125 mg, 2 veces al día Niños 3-5 años: 250 mg, 2 veces al día
Vacunación específicamente recomendada	Neumococo: PPV23 a los 2 años de edad Recuerdo a los 3-5 años de edad o a los 5 años de la 1. ^a dosis VC7V a los 2, 4, 6 y 12-15 meses <i>Haemophilus influenzae</i> : dosis única Meningococo: a los 2 años de edad Gripe: desde los 6 meses de edad, anual
Suplemento hematínico	Ácido fólico: 1 mg/día
Rutina	2 veces al año: Anamnesis, exploración física Tensión arterial Saturación de oxígeno Hemograma Bioquímica de sangre y orina Anual: desde los 10 años revisión de la retina Cada 2 años: PFR Ecocardiografía: desde los 15 años A los 12 años: salud ósea Niños hasta 16 años: Doppler transcraneal
Monitorización de complicaciones agudas	Crisis dolorosas Consumo de analgésicos Fiebre Urgencias e ingresos hospitalarios
Prescripción y monitorización de HU (si procede)	Dosis inicial: 15 mg/kg/día Alternativas: Escalado hasta DMT (25-30 mg/kg) Dosis fija: 15-20 mg/kg/día Monitorización: Hemograma, reticulocitos HbF cada 6-8 semanas hasta dosis estable Bioquímica sérica (hepática y renal) Evitar gestación
Prevención y detección temprana de complicaciones crónicas	Enfermedad cerebrovascular: Doppler transcraneal HTP: oximetría, PFR, ecocardiografía, espirometría incentivada Enfermedad renal: función renal, microalbuminuria Revisión retina Salud ósea

DMT: dosis máxima tolerada; HTP: hipertensión pulmonar; HU: hidroxiurea; PFR: pruebas funcionales respiratorias; PPV23: vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente; VC7V: vacuna antineumocócica conjugada heptavalente

El manejo clínico de la EF ha mejorado significativamente la expectativa de vida de los enfermos, si bien pocos tratamientos tienen una base robusta de evidencia⁽¹⁾. Los avances médicos en la EF incluyen su criba-

do neonatal, la educación sanitaria de pacientes y progenitores, mejoras en la salud pública, avances en la medicina transfusional, profilaxis con penicilina para los niños, vacunación neumocócica y tratamiento con hidroxiurea (HU), siendo el trasplante de progenitores hemopoyéticos (TPH) la única posibilidad de curación^(1,4).

Manejo clínico

Se debe ofrecer un **seguimiento ambulatorio especializado y regular a todos los pacientes** (Tabla 1); en estas visitas se ha de evaluar el desarrollo de complicaciones crónicas y ofrecer tratamiento si procede^(1,2,5). La prevención primaria debe incluir el inicio de profilaxis con penicilina oral en los 3 primeros meses de vida hasta al menos los 5 años (grado de evidencia 2C), vacunación frente a patógenos comunes (grado de evidencia 1B) como neumococo, *Haemophilus influenzae* tipo b, hepatitis B y gripe, así como el tratamiento transfusional para los pacientes en riesgo de accidente cerebrovascular (ACVA) y el uso de HU⁽⁵⁾.

Rutinariamente se debe prescribir ácido fólico (1 mg/día) (grado de evidencia 1B)⁽⁵⁾. La evaluación rutinaria periódica debe incluir anamnesis y exploración física, tensión arterial, saturación de oxígeno, analítica de sangre y orina (2 veces al año) y ecocardiografía⁽²⁾ cada 2 años desde los 15 años de edad⁽⁵⁾. Conviene realizar basalmente pruebas de función respiratoria y repetir las al menos cada 2 años. Debe iniciarse la revisión de la retina en la edad escolar. A los 12 años de edad se debe valorar la salud ósea, ingesta de calcio, vitamina D sérica y densidad ósea, con *screening* de la necrosis avascular. En niños de hasta 16 años, se debe evaluar el flujo cerebral con Doppler transcraneal (TCD) por su relación con el riesgo de ACVA, así como el bienestar psicológico y neurocognitivo (grado de evidencia 1B). Se debe procurar tratamiento precoz de la hipertensión arterial (HTA)⁽⁵⁾. Se debe establecer el manejo conjunto con otros especialistas si procede.

Los pacientes deben estar instruidos sobre manifestaciones clínicas sugestivas de complicaciones, resultando útiles para ello los folletos educativos⁽²⁾.

Siempre debe recordarse que la infección es la causa más común de muerte en los pacientes de todas las edades con EF (85% de las muertes en niños meno-

res de 3 años), el foco suele ser respiratorio en niños, pero en adultos parece dictado por la lesión orgánica crónica⁽⁶⁾.

Que los pacientes con EF estén asintomáticos no significa que estén bien de salud; muchos tienen manifestaciones subclínicas de la EF como desarrollo y crecimiento diferidos, disfunción esplénica, dolor, hipoxemia nocturna, daño cerebrovascular y parenquimatoso, retardo neurocognitivo, fracaso escolar, hiperfiltración glomerular y/o proteinuria, o quizá hipertensión pulmonar (HTP) inicial. Debe considerarse la EF como la diabetes y otras enfermedades crónicas a la hora de establecer un seguimiento clínico y/o tratamiento preventivo⁽⁶⁾.

Dolor agudo

En la EF, el dolor es lesión⁽⁷⁾, reflejando las facetas isquémica e inflamatoria del daño tisular. Con diferencia, las más frecuentes manifestaciones de isquemia tisular son las crisis vasooclusivas, resultado de infarto de la cavidad medular ósea y, aunque el proceso requiere polimerización de la HbS, el factor desencadenante es a menudo inflamatorio^(1,2). Tanto en adultos como en niños, este problema supone el 90% de la atención sanitaria para el manejo del dolor, aunque es más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes⁽¹⁾. Estudios epidemiológicos⁽⁸⁾ han mostrado que una tercera parte de los pacientes maneja en domicilio el dolor grave y que una cuarta parte toma opiáceos diariamente, la inmensa mayoría sin atención médica⁽⁵⁾. Aproximadamente un tercio de los enfermos de EF sufre dolor agudo o crónico el 95% del tiempo⁽⁵⁾.

Es la complicación más importante desde la perspectiva del paciente y su frecuencia se asocia a muerte precoz en mayores de 20 años. Es más prevalente en los fenotipos graves y/o con hematocrito más alto, menor porcentaje de HbF, historia familiar de asma, e hipoxemia nocturna⁽¹⁾. Su manejo requiere asegurar una hidratación óptima (oral o intravenosa -i.v.-) y tratamiento agresivo del dolor⁽⁵⁾.

El dolor de la EF a menudo se maneja mal, en parte por desconocimiento de los sanitarios, siendo crucial elaborar protocolos para su tratamiento. No existen guías basadas en la evidencia del tratamiento del dolor agudo en la EF⁽⁹⁾, pero sí hay publicadas en EE. UU. y Reino Unido sendas guías clínicas del manejo de la EF: la de la American Pain Society/National Institutes of Health (NIH) (pendiente de una nueva edición en 2011)⁽¹⁰⁾ y la *British Hematology Task Force Guideline*⁽¹¹⁾.

El seguimiento ambulatorio agresivo y dignificante del dolor permite altas a muy corto plazo con el enfermo correctamente controlado y su tratamiento ajustado. **Los pacientes deben recibir la primera dosis de analgesia potente en los primeros 30 minutos**

del triage en el hospital y el dolor debe estar controlado en 2 horas⁽²⁾. Se requiere evaluación regular y continuada del dolor y las constantes por profesionales expertos, con registro del resultado y las posibles complicaciones.

Existe debate sobre el ámbito sanitario en que debe atenderse una crisis dolorosa. Puede manejarse correctamente una crisis dolorosa no complicada ambulatoriamente en dependencias del tipo de un hospital de día. Los casos complicados deben manejarse en el hospital y el servicio de urgencias, donde existe posibilidad de manejo multidisciplinar; son aquellos casos con dolor torácico y/o dificultad en la respiración, signos de deshidratación, dolor atípico respecto de episodios previos, fiebre o focos de infección, priapismo, déficit neurológico o bien crisis dolorosas repetitivas en 48 h. Las altas deben producirse con un informe detallado de la medicación, que debe estar a disposición del médico de atención primaria en el plazo de 10 días después del alta^(2,5).

El manejo domiciliario del dolor de la EF debe seguir las guías de la OMS para el tratamiento del dolor oncológico⁽⁹⁾, con su clásico abordaje escalonado según la intensidad del dolor. El dolor leve a moderado se maneja con paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y opioides débiles⁽²⁾, como acetaminofeno 20 mg/kg con codeína 1 mg/kg⁽⁹⁾. En ciertos casos, la codeína no resulta suficientemente analgésica por predisposición genética por lo que, antes de prescribirla para manejar el dolor en domicilio, se debe tener constancia de que ha resultado analgésica previamente. Si el dolor no se controla con terapia no opioide o con acetaminofeno y codeína, se requieren fármacos más potentes como los opiáceos oxycodona o morfina de liberación controlada. Si el paciente necesita basalmente opiáceos, es preciso ofrecerle analgesia adicional de acción corta y rápida (morfina, oxycodona) para controlar las agudizaciones del dolor⁽⁹⁾. Si no se controla el dolor en domicilio con analgesia oral, el paciente debe acudir a un centro médico.

En las crisis dolorosas graves están indicados los opioides potentes en terapia continua para el control del dolor^(2,9), sin beneficio adicional por asociar AINE. Ya no se recomiendan la petidina o la meperidina, por su acumulación y toxicidad central a altas dosis (clonus y convulsiones)^(2,5). Se prefieren la morfina y la diamorfina, recomendándose a los médicos prescriptores un buen conocimiento de su farmacocinética y farmacodinámica (ha habido casos de sobredosis letal en el Reino Unido)⁽¹⁾, debiendo involucrarse equipos especialistas en el manejo del dolor.

En el servicio de urgencias, suele ser apropiado el tratamiento i.v. con morfina (0,1-0,15 mg/kg, máximo 10 mg) o hidromorfona (0,02-0,05 mg/kg, máximo 1,5 mg), con reevaluación a los 15-30 minutos de finalizar la infusión; esta reevaluación es crítica porque las dosis sugeridas

no son eficaces en el 50% de los casos⁽⁹⁾. Los pacientes con dolor muy grave pueden precisar dosis repetidas de morfina (0,02-0,05 mg/kg) cada 20-30 minutos para controlar el dolor. Se debe considerar la hospitalización para analgesia pautada si el paciente ha requerido más de 2 dosis de morfina o hidromorfona. No existen ensayos clínicos con nuevos opioides como la oxycodona y el fentanilo. Si los opioides se usan sensatamente y con decisión, el riesgo de adicción es muy bajo⁽²⁾.

Se debe tener en cuenta que los AINE no mejoran el control del dolor si el paciente está tratado con morfina y paracetamol. Deben evitarse en enfermos con afectación renal y, probablemente, no deban usarse más de 5 días⁽⁹⁾. Los esteroides pueden acortar los episodios de dolor, pero su uso se ha suspendido por la alta frecuencia de rebote del dolor y reingreso hospitalario⁽¹⁾.

Complicaciones agudas

Los pacientes, sus cuidadores y el personal sanitario deben aprender a reconocer el **síndrome torácico agudo** (STA). Es la principal causa de muerte en adultos y puede ocurrir en el contexto de un ingreso por crisis dolorosa. Se caracteriza por fiebre, disnea, dolor torácico, tos y alteraciones radiológicas. Los antibióticos, la oxigenoterapia y la transfusión, en su caso, salvan la vida del paciente. Todo enfermo con sospecha de STA debe comentarse urgentemente con el hematólogo⁽²⁾ e instaurarse tratamiento con HU y/o transfusión⁽⁷⁾; ésta aminora el STA en parte por aumentar la saturación de oxígeno (90-93%) y la PO₂ (60-68 mmHg)⁽⁷⁾. **Las complicaciones pulmonares han sido tratadas en el capítulo anterior, al que nos remitimos.**

La mayoría de los pacientes con EF tienen **anemia crónica** compensada sin requerimiento transfusional. Pero pueden existir crisis anémicas con reticulocitopenia o **aplasia transitoria de células rojas**, particularmente asociada a infección por parvovirus B19 y autolimitada.

Aunque el **secuestro esplénico** suele afectar a niños pequeños; es posible en adolescentes y adultos, en particular afectos de doble heterocigocia SC⁽⁵⁾. Se caracteriza por esplenomegalia a menudo dolorosa, anemización en al menos 2 g/dL, trombopenia y reticulocitosis. El manejo debe dirigirse a mantener al paciente euvolémico, ya que el problema potencial es el shock hipovolémico por atrapamiento en el bazo de un volumen intravascular desproporcionado. Aparte de fluidoterapia, si existe anemia sintomática, puede estar indicada la transfusión simple, con el riesgo de hiperviscosidad si se resuelve el secuestro, por lo que se ha recomendado transfundir el 50% de la indicación teórica. Existe mayor riesgo de un segundo episodio en los 12 meses siguientes al primero, pero no está indicada la transfusión regular como prevención secundaria⁽⁵⁾.

Se deben **evitar fármacos asociados a toxicidad renal** y no se recomienda administración prolongada de AINE para tratar el dolor⁽²⁾.

Desde la pubertad, se debe instruir al paciente sobre los riesgos del **priapismo**, como urgencia médica. En el **priapismo agudo es crítico actuar en menos de 4 horas** y el manejo por urólogos expertos con aspiración intracorpórea peneana e instilación de agentes α -adrenérgicos. Se ha demostrado que este procedimiento puede llevarse a cabo repetidamente y manteniendo la potencia en varones jóvenes⁽²⁾. Los agonistas adrenérgicos son la base de su tratamiento preventivo, con uso emergente de los inhibidores de la fosfodiesterasa y finasterida⁽¹⁾.

Infección y profilaxis

Las **infecciones** son frecuentes en los pacientes con EF y son causa mayor de morbilidad y mortalidad en niños, en quienes la fiebre es una urgencia que requiere atención médica precoz (exploración física, analítica, radiografía de tórax y punción lumbar, si se sospecha meningitis) y tratamiento antibiótico⁽⁵⁾, con eficacia probada de la ceftriaxona en este contexto, que permite el manejo ambulatorio de los pacientes con EF con bajo riesgo de sepsis.

Esta susceptibilidad a la infección en la EF se debe a varias causas, como función esplénica deficitaria⁽²⁾, defectos en la activación del complemento, déficits de micronutrientes e isquemia tisular⁽¹⁾. Los organismos encapsulados, como neumococos, *H. influenzae*, meningococos y especies de *Salmonella no typhi*, son los patógenos principales en los países desarrollados; también pueden causar morbilidad organismos atípicos como clamidias. Se ha logrado una mejoría sustancial del pronóstico de la EF con la generalización de la profilaxis con penicilina y de la inmunización con vacunas conjugadas antineumocócicas y anti-*Haemophilus*⁽¹⁾.

Los niños con EF **deben ser vacunados** frente al neumococo, el *H. influenzae* tipo b, el virus de la hepatitis B y la gripe (de curso clínico grave en la EF)⁽⁵⁾. Las nuevas vacunas conjugadas antineumocócicas heptavalentes producen respuesta inmune efectiva en menores de 2 años⁽¹²⁾ y se administran a los 2, 4, 6 y 12-15 meses. Adicionar esta nueva vacuna ha reducido las infecciones neumocócicas invasivas significativamente: un 90,8% en menores de 2 años y un 93,4% en menores de 5 años⁽¹²⁾. A pesar del impacto de esta nueva vacuna, se debe mantener la vacuna antineumocócica polisacárida para proteger al paciente de cepas neumocócicas adicionales⁽¹²⁾.

Se debe iniciar **profilaxis con penicilina V** 125 mg oral 2 veces al día en los primeros 3 meses de vida, ajustando a 250 mg oral 2 veces al día desde los 2-3 años hasta los 5 años. Posteriormente, muchos pediatras pre-

Tabla 2. Complicaciones crónicas de la enfermedad falciforme

Órgano/sistema	Descripción
Musculoesquelético	Dolor crónico, necrosis avascular
Genitourinario	Hematuria, priapismo, disfunción eréctil
Piel y tejidos blandos	Úlceras crónicas en piernas
Oftalmología	Retinopatía falciforme
Respiratorio	Hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar crónica
Cardiología	Cardiopatía e insuficiencia cardíaca
Neurología	Accidente cerebrovascular
Renal	Insuficiencia renal crónica

fieren suspender la profilaxis si el paciente no ha sufrido infecciones neumocócicas graves o esplenectomía y está bajo control médico; otros deciden continuar la profilaxis en la edad adulta por el permanente riesgo de infección neumocócica. Independientemente de la decisión en este sentido, se debe cuidar el seguimiento clínico, porque la fiebre en los pacientes con EF es un problema de riesgo vital⁽⁶⁾ y existe posibilidad de sepsis neumocócicas en niños en profilaxis y que han sido vacunados, aunque generalmente se trata de pacientes con un cumplimiento subóptimo. En los incumplidores, se ha recurrido a la penicilina benzatina 600.000 UI intramuscular (i.m.) mensual⁽¹²⁾. Los pacientes con historia de infecciones neumocócicas invasivas recurrentes deben recibir profilaxis con penicilina indefinidamente⁽¹²⁾.

En los **episodios febriles sin focalidad**, tras las exploraciones iniciales (incluyendo radiografía de tórax), los pacientes con EF de **alto riesgo** (apariencia tóxica, fiebre mayor de 40 °C y/o incumplidores) deben hospitalizarse para su tratamiento con ceftriaxona (75 mg/kg i.v.). Los pacientes con EF de **bajo riesgo** (fiebre menor de 40 °C en cumplidores de profilaxis con penicilina), el manejo se debe individualizar, con obtención de cultivos, administración de ceftriaxona (50 mg/kg i.v. o 75 mg/kg i.m. hasta una dosis máxima de 2 g) y observación durante varias horas en el servicio de urgencias, con posterior seguimiento ambulatorio estrecho; en este caso existe mayor incidencia de hospitalización en las 2 semanas siguientes al episodio febril. Aun así, se ha calculado que este manejo ambulatorio ahorra aproximadamente 1.200 dólares por episodio febril⁽⁵⁾.

En caso de **bacteriemia por neumococo**, es adecuado el tratamiento durante varios días con penicilina o cefalosporina parenteral y posteriormente oral. En caso de **meningitis**, la antibioterapia debe asegurar la cobertura del neumococo y *H. influenzae* tipo b, y se debe continuar con ella durante al menos 2 semanas. Si existe **STA**, los antibióticos deben cubrir neumococo, *H. influenzae* tipo b, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*, por lo que se reco-

mienda una cefalosporina de tercera generación y un macrólido⁽⁵⁾.

Las **osteomielitis** deben confirmarse con hemocultivo o cultivo del hueso afecto, pautando antibioterapia parenteral (con cobertura de *Salmonella* y *Staphylococcus aureus* hasta disponer del resultado del cultivo) que debe mantenerse 2-8 semanas; pueden ser precisas medidas quirúrgicas. La mayoría de los pacientes se curan con esta estrategia, pero existen recurrencias⁽⁵⁾.

Complicaciones crónicas

La EF se asocia a numerosas complicaciones crónicas, progresivamente evidentes según aumenta la supervivencia de los afectos⁽⁶⁾ (Tabla 2).

De prevalencia creciente es la **necrosis avascular**, principalmente de la cabeza femoral o humeral, de forma que a la edad de 35 años el 50% de los pacientes HbSS la ha sufrido. Parece obedecer en parte al aumento de la presión intramedular que afecta a la perfusión de las cabezas de los huesos largos. El tratamiento en fase inicial, antes de que la cabeza femoral se colapse, puede ser ortopédico, para aliviar la hiperpresión, intramedular o bien terapia física (da tan buenos resultados como la cirugía en estadios iniciales) para proteger la cadera no colapsada de una posterior degeneración. Con el problema evolucionado y con dolor e impotencia funcional limitantes, se precisa la prótesis total de cadera⁽⁷⁾.

La aparición de **alteraciones visuales** debe afrontarse como **urgencia médica**⁽²⁾, **inmediata en caso de oclusión de la arteria central de la retina**, por la ceguera devastadora que causa, o diferible hasta 24-48 h en caso de **hemorragia retiniana** y/o desprendimiento de retina. En el tratamiento de la retinopatía, es incierto el rol de la fotocoagulación con láser; ciertos casos se han beneficiado de tratamiento intravítreo con bevacizumab⁽¹⁾.

La **gestación** en las pacientes con EF se asocia con morbilidad y mortalidad materna y fetal significativas y se debe afrontar como embarazo de **alto riesgo**, con seguimiento obstétrico precoz, monitorización estrecha y más frecuente de lo habitual del crecimiento intrauterino retardado y de signos maternos de preeclampsia, ambos más frecuentes en las gestantes con EF.

La **sobrecarga de hierro** es una complicación frecuente de la transfusión y debe monitorizarse con evaluación seriada de los niveles de ferritina sérica (véase más adelante *Transfusión*).

Complicaciones neurológicas

Los **ACVA** son una complicación común de la EF en adultos y en niños^(1,2). La mayoría de los casos se aso-

cia a vasculopatía de las arterias carótidas internas distales y cerebrales medias, con posibilidad también de vasculopatía extracraneal⁽¹⁾. Contribuyen a esta lesión la anemia, leucocitosis, hipoxemia, reología anormal causante de lesión endotelial, déficit funcional de óxido nítrico (ON) asociado a hemólisis y disregulación del flujo sanguíneo con hiperemia⁽¹⁾. La vasculopatía parece comenzar en la infancia, de forma que el 11% de los enfermos de 20 años ha sufrido ACVA. El estudio *STOP (Stroke prevention in sickle cell anemia)*⁽¹³⁾ ha demostrado que esta vasculopatía es detectable a temprana edad mediante escáner Doppler transcraneal (TCD)⁽¹⁾ y que la transfusión regular para mantener la HbS por debajo de 30% reduce un 90% el riesgo de ACVA en pacientes con velocidades TCD elevadas.

El ACVA en la EF requiere tratamiento transfusional urgente, tomografía computarizada (TC) y/o resonancia magnética (RM) cerebral, con manejo conjunto del problema por hematólogos y neurólogos. Se recomienda la **prevención primaria de los ACVA** con transfusión crónica indefinida en los niños con velocidades TCD superiores a 200 cm/s. Al no demostrarse en adultos un aumento de la velocidad TCD, no está indicado en adultos practicar esta exploración⁽²⁾.

En los pacientes EF existe un 50-92% de ACVA recurrente y procede ofrecer transfusión crónica regular como **prevención secundaria**, que reduce sustancialmente este riesgo⁽²⁾. El estudio *SWITCH (Stroke with transfusions changing to hydroxyurea)* en niños con ACVA tuvo que suspenderse prematuramente por el elevado número de ACVA en los tratados con HU *versus* ninguno en los pacientes en transfusión crónica⁽¹⁴⁾. Ciertos niños sufren vasculopatía progresiva (síndrome tipo *moya-moya*) con ACVA recurrentes a pesar de la transfusión crónica; en esta situación puede ser útil la revascularización neuroquirúrgica⁽¹⁾.

Estudios realizados con RM han mostrado que hasta un 20% de los niños afectos sufre infartos cerebrales silentes, afectando típicamente los lóbulos frontales⁽¹⁾, y hasta un 40% de los adultos en torno a 35 años tiene RM volumétricas anormales (atrofia de lóbulos frontal y/o temporal, lesiones de la sustancia blanca y lagunas subcorticales)⁽⁷⁾. Estos cambios se asocian a convulsiones, riesgo de posteriores infartos cerebrales y deterioro neurocognitivo, con peores habilidades no verbales y rapidez de comprensión, todo ello con repercusión en la conducta, la memoria y la funcionalidad. La gravedad de la anemia se asocia a peor función neuropsiquiátrica⁽⁷⁾. También existe deterioro cognitivo sin infartos cerebrales, sugiriendo que el déficit neurológico podría ser parcialmente debido a anemia e hipoxia⁽¹⁾.

Existen sangrados intracraneales en pacientes de todas las edades, más comunes entre los 20 y 30 años, y suelen asociarse a *moya-moya* o a aneurismas cerebrales. El tratamiento es neuroquirúrgico y el pronóstico malo, con una mortalidad del 26% a 2 semanas⁽¹⁾.

Complicaciones pulmonares

Las complicaciones pulmonares han sido tratadas en el capítulo anterior, al que nos remitimos en este aspecto. Existe HTP en un 5-30% de los enfermos de EF, con alta mortalidad. Se diagnostica por una presión sistólica media de la arteria pulmonar (PSAP) mayor de 25 mmHg por cateterismo cardiaco, si bien la ecocardiografía Doppler es útil como prueba de *screening* no invasiva, con una velocidad *jet* de regurgitación tricúspide (VJRT) mayor de 25 ms. La HTP es a menudo asintomática y su tratamiento puede ser difícil una vez que los síntomas aparecen, por lo que se recomienda su evaluación por ecocardiografía anual o bianual. Los pacientes con alto riesgo de HTP (VJRT mayor de 3 ms) o intermedio (VJRT 2,5-3 ms) y sintomáticos deben referirse al especialista en el tema para su confirmación y manejo, siendo inexcusable el cateterismo cardiaco previo al tratamiento ante el alto índice de falsos positivos por ecocardiografía⁽²⁾.

El tratamiento de la HTP en la EF se basa en la HU y/o transfusión regular solas o en combinación⁽⁷⁾; si con ello no se reducen suficientemente las PSAP debe añadirse sildenafil, especialmente en enfermos sintomáticos. Si aún no hubiese respuesta, procede aplicar fármacos convencionales del tratamiento de la HTP idiopática (bosentán y/o prostaciclina), incluso recomendar anticoagulación y/u oxigenoterapia continua⁽⁷⁾ en ciertos casos.

La **enfermedad pulmonar crónica** causa considerable morbilidad, por lo que se debe monitorizar regularmente a los pacientes la saturación de oxígeno, así como realizar pruebas funcionales respiratorias, oximetría nocturna y TC de tórax. Siempre debe indicarse no fumar y realizar las vacunaciones, y asegurar un rápido tratamiento de las infecciones respiratorias⁽²⁾.

Complicaciones renales

La **enfermedad renal** es de las complicaciones más devastadoras de la EF, también asociada a considerable morbilidad y mortalidad. La vasooclusión es el principal mecanismo patogénico. Sus manifestaciones más frecuentes son la **hematuria macroscópica asintomática**, las **alteraciones funcionales tubulares** y la **necrosis papilar**. Menos frecuentes, pero de peor pronóstico, son la **glomerulopatía**, que conduce a **enfermedad renal crónica**, y el carcinoma medular renal (más frecuente en el rasgo falciforme)⁽²⁾. La microalbuminuria es común en niños. De los adultos, hasta 20% desarrolla proteinuria nefrótica y el 30% insuficiencia renal crónica⁽¹⁾.

La **proteinuria** es fácil de monitorizar ambulatoriamente, con confirmación de los casos anormales en orina de 24 h con valoración del cociente albúmina/crea-

tinina o proteína/creatinina. Es preciso monitorizar regularmente la creatinina sérica y la tensión arterial, cuyo control estricto no debe superar 140/90 mmHg o bien 130/80 mmHg en pacientes con proteinuria⁽²⁾.

Ante proteinuria persistente procede considerar el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o equivalentes, que pueden reducir la progresión de la proteinuria en la EF⁽²⁾ (uso precoz de HU e IECA en niños). Si existe enfermedad renal terminal, la supervivencia a los 10 años es del 56% en los enfermos trasplantados *versus* el 14% para los pacientes en diálisis, sugiriendo que el trasplante renal sería el tratamiento de elección⁽¹⁾.

Tratamiento

Es reconocido que **los tratamientos más efectivos en la EF son los antibióticos, la transfusión, la HU y el TPH** (NIH, EE.UU., noviembre 2010)⁽³⁾, si bien los expertos opinan que está comenzando una fase de soluciones terapéuticas más dirigidas y prometedoras, como nuevas dianas para aumentar la HbF, nuevas modalidades de TPH y reprogramado del defecto molecular EF mediante terapia génica.

Las terapias más agresivas deben reservarse a los enfermos de alto riesgo y antes de que exista lesión orgánica irreversible⁽⁵⁾. Conocer las características de dichos pacientes ha sido objeto de diversos estudios. En niños menores de 2 años se han descrito factores adversos como dactilitis, leucocitosis sin infección y Hb total menor de 7 g/dL, factores que sólo identifican un 20% de los niños de evolución grave⁽¹⁵⁾ y no serían aplicables actualmente (por ser anteriores a la profilaxis con penicilina y la vacunación sistemáticas, al uso de la HU y a la mejora del cuidado general de los pacientes)⁽⁵⁾. Sobre modelos bayesianos, existe el *disease severity score calculator* (disponible en <http://www.bu.edu/sicklecell/downloads/Projects>), aunque no ha sido validado fuera del estudio original⁽⁵⁾.

Terapias menos agresivas son la sintomáticas del dolor, la prevención de la lesión orgánica con transfusión y las estrategias de interferir en diferentes aspectos del proceso de polimerización de la HbS, sugiriendo que la combinación de fármacos de distinto mecanismo de acción puede ser aditiva o sinérgica, como en la terapia multifarmacológica de la HTA o del cáncer⁽¹⁵⁾.

Múltiples estudios epidemiológicos han evidenciado que la concentración de HbF predice la gravedad clínica de los pacientes con EF. El *CSSCD* (*Cooperative study of sickle cell disease*) ha demostrado una correlación inversa entre la concentración de HbF y la frecuencia de crisis dolorosas, STA y mortalidad, de forma que los pacientes con más HbF tienen un curso clínico más leve^(1,2,4,6,16). Se debe a que la HbF es un potente inhibidor de la polimerización de la deoxi-HbS,

ya que ni la HbF ($\alpha_2\gamma_2$) ni el tetrámero híbrido $\alpha_2\gamma\beta^S$ se incorporan a la fase de polímero⁽⁴⁾. Se ha sugerido que el potencial umbral de HbF preventivo de crisis dolorosas sería el 20%⁽¹⁷⁾, si bien se reconoce que una HbF del 9-16% ya es suficiente para producir un efecto terapéutico significativo⁽¹⁵⁾. Los fármacos inductores de la producción de HbF incluyen la HU, agentes demetilantes, ácidos grasos de cadena corta e inhibidores histona deacetilasa.

Se han utilizado en la EF otros agentes terapéuticos para disminuir la polimerización de la HbS por otras vías. En la polimerización de la HbS influyen también factores como la deshidratación celular (aumenta la concentración de HbS intracelular, potenciando la falciformación), acidosis intracelular y saturación de oxígeno⁽¹⁵⁾. Dado que la EF causa problemas multisistémicos, existen diferentes abordajes terapéuticos (Tablas 3 y 4). Es contraindicación absoluta la utilización de G-CSF en la EF (asociado a crisis falciformes y fallo multiorgánico)⁽⁵⁾.

Se debe siempre tener presente que medidas simples como vacunación, profilaxis antineumocócica, atención primaria meticulosa y administración de HU pueden reducir la mortalidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes en todo el mundo⁽¹⁸⁾. El colectivo médico debe concienciarse de que la EF es una patología crónica que merece la pena tratar antes de que los enfermos desarrollen problemas agudos y lesión orgánica crónica, incluso sin complicaciones clínicamente evidentes. Los afectos de EF en situación basal, lejos de estar saludables, sufren una enfermedad grave que precisa tratamiento precoz y enérgico⁽¹⁷⁾.

Hidroxiurea

Es actualmente el único fármaco aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en 1998 para el tratamiento de adultos con EF grave, aprobado también por la European Medicines Agency (EMEA) en 2007 para adultos y niños^(4,17). La HU se utilizó por primera vez para el tratamiento de la EF en 1984. En la década de los años 90 se inició su uso para aumentar la HbF en los pacientes con EF, demostrando los ensayos clínicos que la HU disminuye la frecuencia de las crisis dolorosas (un 44% menos), STA, transfusión, hospitalización y mortalidad (un 40% menos) en adultos con EF⁽¹⁹⁾. La HU ha demostrado otros beneficios como aumentar la supervivencia, proteger de la enfermedad cerebrovascular o reducir la hipoxemia y la proteinuria⁽¹⁾. Es un fármaco oral bien tolerado y con escasa toxicidad que puede administrarse una vez al día y con otros mecanismos de acción adicionales, como aumentar la Hb total, reducir la hemólisis –así como los leucocitos, hematíes densos, reticulocitos y plaquetas (aminora la adherencia al endotelio)–, modificar la expresión de moléculas de adhesión y generar ON^(1,17).

Tabla 3. Estrategias terapéuticas emergentes en la enfermedad falciforme⁽⁴⁾

Propósito	Intervención
Reducir infecciones	Vacunación: antineumocócicas conjugadas 7-valente y 13-valente
Reducir hipoxia tisular	Tratar apnea del sueño: oxígeno nocturno, CPAP
Reducir deshidratación eritroide	Inhibir canales catiónicos (Gardos): Magnesio* Zinc Dipiridamol Senicapoc
Mejorar reología	Bloqueo receptores endotelina: Poloxámero Bosentán
Mejorar disponibilidad de óxido nítrico (ON)	Aumentar disponibilidad, liberación y síntesis de ON: ON inhalado* Arginina Nitritos* Sildenafil* Estatinas*
Reducir inflamación	Esteroides: Dexametasona Inhibidores fosfolipasa A2: Varespladib
Reducir adhesión eritroide	Anticoagulantes: Heparina Antivitaminas K (warfarina*) Reducir activación endotelial: Sulfasalazina Inmunoglobulina i.v.*
Aumentar producción HbF	Citotóxicos: Decitabina Ácidos grasos de cadena corta: Butirato Fármacos inmunomoduladores: Pomalidomida Lenalidomida Vorinostat*
Reducir lesión tisular	Antioxidantes: Glutamina N-acetil cisteína Ácido zoledrónico*
Empírico	Fitomedicinas (nicosan)

* Ensayos en curso (<http://clinicaltrials.gov>)

Las investigaciones en los últimos años se dirigen al potencial de la HU en preservar la función orgánica, particularmente en jóvenes⁽¹⁷⁾. Se estima que un 10-30% de los pacientes con EF en EE.UU. y Europa está en tratamiento con HU. Aunque su uso es eficiente en términos de coste-beneficio⁽⁶⁾, por el temor a efectos tóxicos se infrutiliza, generalmente limitando su uso a pacientes con EF graves, pero debe ofrecerse a

Tabla 4. Agentes farmacológicos de beneficio demostrado en la enfermedad falciforme⁽⁴⁾

Fármaco	Mecanismo de acción	Indicación potencial
Butirato	Inducción HbF	Dolor agudo, úlceras en piernas, HTP
Decitabina	Inducción HbF	Dolor agudo, anemia sintomática
Tricostatina A	Inducción HbF, ↓ adhesión pared vascular	Dolor agudo
Vorinostat*	Inducción HbF	Dolor agudo, anemia sintomática
Pomalidomida	Inducción HbF	Dolor agudo
Senicapoc	Mejora hidratación hematíe Mejora anemia, ↓ CHCM, ↓ densidad eritroide	HTP, anemia sintomática
Magnesio*	↓ CHCM, ↓ densidad eritroide ↓ reticulocitos	Dolor agudo
ON*	↑ ON, ↑ ON Potente vasodilatador	Dolor agudo, STA
Arginina	↑ ON, ↓ hemólisis, ↓ activación plaquetaria, ↓ estrés oxidativo Mejora oxigenación	HTP
Nitrito sódico*	Generar ON Mejora flujo sanguíneo	Parenteral: dolor agudo Tópico: úlceras crónicas falciformes
Sildenafil*	↑ ON Inducción HbF, ↓ activación plaquetaria	HTP priapismo
BH4	↑ ON Mejoría función endotelio	HTP
Tinzaparina	↓ adhesión (P-selectina) ↓ activación coagulación	Dolor agudo Enfermedad tromboembólica
IGIV	↓ leucocitos adherentes ↓ hematíes en interacción con leucocitos	Dolor agudo
Dexametasona	↓ inflamación	STA
Nix-0699	Incierto, ↓ falciformación	Dolor agudo
Eptifibatida*	↓ agregación plaquetaria	Dolor agudo
Estatinas*	Mejoría función endotelial, ↓ activación coagulación, ↓ estrés oxidativo Genera ON	HTP Enfermedad tromboembólica
Hidroxiurea	↑ ON, ↓ hemólisis Inducción HbF	Tabla 5

BH4: tetrahidrobiopterina; HTP: hipertensión pulmonar; IGIV: inmunoglobulina intravenosa; ON: óxido nítrico; STA: síndrome torácico agudo

* Ensayos en curso (<http://clinicaltrials.gov>)

Tabla 5. Indicaciones clínicas potenciales de la hidroxiurea en la enfermedad falciforme⁽¹⁷⁾

Mecanismo fisiopatológico	Manifestación clínica
Vasooclusión aguda	Crisis dolorosas recurrentes Síndrome torácico agudo Hospitalizaciones frecuentes
Datos analíticos de gravedad	Anemia (Hb total ↓) ↓ HbF Leucocitosis ↑ LDH
Disfunción orgánica	Afectación renal: Proteinuria Afectación pulmonar: Hipoxemia Afectación neurológica: ↑ Velocidad TCD profilaxis ACVA
Miscelánea	Retraso del crecimiento Solicitud del paciente y/o la familia Familiar en tratamiento

ACVA: accidente cerebrovascular; LDH: lactato deshidrogenasa

más enfermos que potencialmente podrían beneficiarse de este tratamiento⁽¹⁷⁾, especialmente a jóvenes antes de que desarrollen afectación orgánica crónica⁽⁶⁾.

La **evidencia publicada del uso de la HU en la EF** ha sido revisada sistemática y rigurosamente en EE.UU. a instancias de los NIH, la Office of Medical Applications of Research (OMAR) y la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)⁽¹⁷⁾ y, posteriormente, el National Health Lung and Blood Institute (NHLBI) convino la Conferencia de Consenso NIH del uso de la HU en la EF⁽²⁰⁾. Actualmente es el fármaco de elección para inducir la producción de HbF⁽⁶⁾. Está indicada (**grado de evidencia 1A**) en pacientes con EF moderada-grave (más de 3 crisis vasooclusivas al año, STA y/o anemia sintomática grave) y/o ante signos precoces de disfunción orgánica; y solamente el hematólogo experto debe establecer la indicación^(2,6,15,17) (Tabla 5), cuyo espectro sufre rápidos cambios sin consenso basados en niveles altos de evidencia, debiendo valorarse cada caso en particular^(6,17). Al ser un fármaco mielosupresor, requiere monitorización hemoperiférica regular. Ofrece similar beneficio a adultos y niños⁽¹⁾. En la última década se ha demostrado que iniciar tratamiento con HU en la infancia es seguro y eficaz y se ha sugerido que su inicio temprano permite mantener niveles de HbF del 20%^(6,17).

Partiendo de la dosis inicial de 15 mg/kg (7,5 mg/kg en caso de aclaramiento de creatinina menor de 60 mL/min), la mayoría de los estudios americanos tratan de alcanzar la dosis máxima tolerada (DMT) y/o respuesta clínica (25-30 mg/kg)⁽⁷⁾, mientras que en Europa se ha tendido a prescribir la HU a una dosis fija

relativamente baja (15-20 mg/kg/día) con mejoría clínica y de los parámetros hematológicos^(6,17). Los expertos apoyan el escalado hasta la DMT porque sostienen que logra mayores aumentos de HbF, en torno al umbral teórico de 20%^(6,17). Ante el deterioro de la función renal, puede mejorarse la respuesta a HU si se combina con eritropoyetina (EPO)^(15,17). La dosis óptima de HU sería la que logre el máximo aumento de HbF sin toxicidad⁽⁶⁾.

En los últimos años se han publicado estudios que acumulan evidencia (aún de bajo nivel) de la capacidad de la HU para proteger frente al daño orgánico falciforme e incluso revertirlo^(6,17). Principalmente evaluada en niños, la HU puede ser eficaz para reducir la proteinuria y/o la hiperfiltración glomerular, normalizar la oximetría, revertir la disfunción esplénica, reducir la HTP y la velocidad TCD, prevenir el ACVA primario o secundario y mejorar el crecimiento y la función neurocognitiva, observaciones que, aunque precisan confirmación en estudios extensos multicéntricos y controlados^(6,17), han supuesto que muchos centros médicos hayan consensuado iniciar el tratamiento con HU ante crisis dolorosas (incluyendo dactilitis), STA, anemia y/o HbF baja, leucocitosis y/o aumento de LDH y en niños con TCD anormal que rehusan la transfusión⁽¹⁵⁾.

Antes y durante el tratamiento con HU, se debe realizar un seguimiento analítico con hemograma, reticulocitos y bioquímica sérica con parámetros de función hepática y renal. Se sugiere la adición de EPO en pacientes que no respondan a HU sola (grado de evidencia 2C)⁽¹⁵⁾.

Respecto a las **toxicidades** del fármaco, la evidencia no apoya su potencial oncogénico^(1,6,17). El National Toxicology Program y el National Institute of Environmental Health Sciences Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction (CERHR) han concluido que no existe evidencia de retraso del crecimiento, pero que la evidencia es insuficiente sobre efectos en la pubertad. No se han encontrado efectos adversos en la reproducción femenina humana o animal, pero se ha descrito subfertilidad masculina que debe confirmarse en estudios prospectivos⁽¹⁷⁾. A los pacientes que reciben HU generalmente se les aconseja que eviten la concepción y la gestación, aunque no existe evidencia de teratogenicidad en un estudio de 94 gestaciones en el que un progenitor estaba tratado con HU en el momento de la concepción^(6,21). La Conferencia de Consenso NIH del uso de HU en la EF concluye que los riesgos de la HU son aceptables en comparación con los de la EF no tratada⁽²⁰⁾.

Se conoce bien la existencia de diferencias interindividuales en la respuesta a la HU, pero no se conocen sus causas⁽¹⁷⁾. Existen líneas de investigación⁽³⁾ dirigidas al estudio de la regulación génica de la farmacodinámica de la HU, así como de otras dianas para inducir la

Tabla 6. Indicaciones de la transfusión en la enfermedad falciforme⁽⁴⁾

<i>Transfusión en situaciones agudas</i>	
Crisis anémica Causada típicamente por infecciones (parvovirus B19), secuestro hepático o esplénico, vasooclusión grave	Transfusión simple Aumento de la concentración Hb total a 8-9 g/dL
STA	Transfusión simple precoz Exanguinotransfusión para reducir HbS < 30% si empeoramiento
ACVA o déficit neurológico Fallo multiorgánico	Transfusión urgente Aumento de la concentración Hb total hasta 10 g/dL y reducción de HbS < 30% (suele precisar exanguinotransfusión)
Manejo perioperatorio	Cirugía mayor (cardiotorácica, neurocirugía) Objetivo: HbS < 30% (suele precisar exanguinotransfusión)
	Cirugía de riesgo medio o bajo Transfusión simple para aumentar la concentración Hb total hasta 10 g/dL
<i>Transfusión crónica</i>	
Prevención primaria y secundaria de ACVA STA recurrente sin mejoría con HU	Transfusión regular, simple o exanguinotransfusión Objetivo: HbS < 30%
Fallo orgánico progresivo (hepático, renal, cardíaco y/o pulmonar)	Escasa práctica basada en la evidencia Estrategias transfusionales variadas
Otras indicaciones Secuestro esplénico recurrente, gestación complicada	
Indicaciones controvertidas Dolor agudo frecuente, dolor crónico, necrosis avascular, úlceras en piernas, priapismo	

ACVA: accidente cerebrovascular; Hb: hemoglobina; HU: hidroxiurea; STA: síndrome torácico agudo

producción de HbF, como la inhibición de la expresión del gen BCL11A (silencia la expresión de globina γ en eritroblastos) y/o de la proteína KLF1 (factor Kruppel-like, que induce la expresión de BCL11A) con agentes químicos que afecten la expresión génica, como inhibidores de histona deacetilasa (HDAC) e inhibidores de la metilación del ADN.

Transfusión

Tiene un rol establecido en el manejo de las complicaciones tanto agudas como crónicas de la EF (Tabla 6)⁽⁴⁾. Sus potenciales beneficios son corregir la anemia, reducir el porcentaje de HbS (e inhibir su síntesis por suprimir la eritropoyesis) y reducir la hemólisis. La transfusión puede ser **profiláctica** (periódica de prevención primaria y/o secundaria del ACVA) o **terapéutica** (episódica por ACVA, STA, fracaso multiorgánico, anemia aguda sintomática, secuestro esplénico, etc.)⁽⁵⁾.

Según la **técnica transfusional**, puede ser **simple** (restaurar la capacidad de transporte de oxígeno y/o volumen sanguíneo) o bien con recambio o **exanguinotransfusión**. Esta técnica se aplica para **reducir la concentración de HbS por debajo del 30%** (más probablemente necesaria ante Hb total alta o para el

rápido descenso del porcentaje de HbS) sin aumentar el hematocrito ni la viscosidad sanguínea. La exanguinotransfusión está indicada en el ACVA agudo, fracaso multiorgánico agudo y STA con deterioro clínico o distrés respiratorio^(4,5). La pauta de exanguinotransfusión parcial en adultos sería comenzar con una flebotomía de 500 mL, infundir a continuación 300 mL de suero salino fisiológico, realizar una nueva flebotomía de 500 mL y, por último, transfundir 4 concentrados de hematíes⁽⁵⁾, prefiriéndose la aféresis automática.

Indicaciones de la **transfusión simple** son la anemia aguda sintomática y la **transfusión profiláctica preoperatoria**, aplicada a los pacientes EF por la alta frecuencia de complicaciones perioperatorias graves y cuya optimización es motivo de controversia y debate⁽⁵⁾. Con transfusión simple, no se recomienda aumentar la Hb total mucho más de 10 g/dL, para evitar aumentar la viscosidad sanguínea con su considerable riesgo de eventos vasooclusivos. Si la concentración de HbS ya es menor del 30%, no se recomienda superar una Hb total de 12 g/dL⁽⁵⁾.

Aunque los estudios no parecen apoyar la **transfusión ocasional** para problemas sin riesgo vital⁽⁷⁾, se aplica en ciertas situaciones, según opiniones expertas y pequeños estudios, como la anemia sintomática, lesión cerebral, úlceras en las piernas, priapismo, HTP,

crecimiento y pubertad, hipostenuria, secuestro esplénico y dolor crónico. Aun con la terapia transfusional más conservadora, el 70-80% de los pacientes con EF de 20 años de edad refieren al menos 1 episodio transfusional⁽⁵⁾.

La **transfusión crónica** en los pacientes HbSS homocigotos manteniendo la HbS por debajo del 30% es el estándar terapéutico de la prevención primaria (estudio *STOP*)^(5,13) y secundaria del ACVA. En el estudio *STOP* la transfusión redujo el riesgo de ACVA y la hospitalización por STA y crisis dolorosas, mejorando el crecimiento. Los pacientes en transfusión crónica muestran mejor cumplimiento escolar, rendimiento intelectual, energía, tolerancia al ejercicio, estado de ánimo y sensación de bienestar⁽⁷⁾.

Además de los problemas derivados del acceso vascular, disponibilidad de sangre y coste-beneficio, en los pacientes en **transfusión crónica** existen 3 principales **complicaciones** médicas: aloinmunización y reacciones transfusionales, sobrecarga de hierro y transmisión de infecciones asociadas a la transfusión (principalmente hepatitis C)⁽⁷⁾.

En el riesgo de **aloinmunización** de los pacientes con EF es determinante el distinto origen étnico de donantes y receptores, siendo de un 76% en el Reino Unido (donantes mayoritariamente de raza blanca y receptores de raza negra) frente al 2,6% en Jamaica (donantes y receptores de raza negra)⁽²²⁾. Las evidencias apoyan transfundir unidades con compatibilidad extendida pero limitada a AB0, sistema Rh y Kell (grado de evidencia 1B)^(1,5), que incluso podría comenzarse a aplicar cuando aparece el primer anticuerpo irregular. En países con donantes de origen predominantemente europeo, esta actitud reduce la aloinmunización en un 50% y es la práctica recomendada⁽¹⁾. Se ha demostrado que los programas de reclutamiento de donantes en minorías étnicas mejoran el acceso a unidades compatibles y resultan coste-efectivos⁽⁵⁾.

La transfusión crónica se asocia típicamente a **sobrecarga de hierro**, aunque el patrón de hemosiderosis parece diferente del observado en los síndromes talasémicos, ya que la mayoría de la acumulación en la EF se produce en el hígado, con escasa afectación cardiaca y endocrina^(1,5). La morbilidad y la mortalidad son mayores en los enfermos EF con sobrecarga de hierro y se recomienda determinación seriada de ferritina cada 3-4 meses y evaluación anual no invasiva y cuantitativa por RM del hierro cardiaco y hepático⁽⁵⁾.

El **tratamiento quelante** es esencial en pacientes con EF crónicamente transfundidos y prácticamente todos los enfermos llegan a necesitar quelación⁽⁷⁾, principalmente para evitar el daño hepático. Aunque puede administrarse desferrioxamina (30-40 mg/kg/día, 8 h al día, 5 días a la semana) parenteral, cada vez se usa más el quelante oral **deferasirox** (20-30 mg/día oral, por la mañana con el estómago vacío) con buenos

resultados^(1,7); la mayoría de los pacientes requiere un ajuste de dosis según la respuesta y la función orgánica.

Las recomendaciones generales de tratamiento quelante y su seguimiento en la EF son comunes a otros pacientes crónicamente transfundidos⁽⁵⁾. En enfermos en transfusión crónica se suele iniciar la quelación tras 2 años de tratamiento transfusional o aproximadamente 200 mL de células transfundidas/kg y cuando la ferritina sérica excede 1.000 ng/mL o el hierro hepático supera los 7 mg/g (peso seco). Pero muchos pacientes con EF sólo se transfunden episódicamente y pueden requerir quelación. Está reclutando pacientes un estudio acerca de la importancia clínica de tratar la sobrecarga de hierro en los enfermos con EF utilizando deferasirox (<http://clinicaltrials.gov>).

Trasplante hemopoyético

La única posibilidad de curación de la EF es el TPH alogénico mieloablatoivo. Existen unos 200 pacientes menores de 16 años en todo el mundo que han recibido un TPH de donantes HLA idénticos; la mayoría de ellos permanecen libres de enfermedad. El procedimiento es más seguro en niños⁽¹⁾ y da buenos resultados a largo plazo, con supervivencias libres de enfermedad del 82-86%^(3,18), globales del 92-94% y mortalidad relacionada con el TPH del 7%⁽¹⁾.

Los criterios de selección en la EF se vienen basando en la experiencia previa en talasemia, eligiendo pacientes con EF grave pero sólo disfunción orgánica moderada para que puedan tolerar el acondicionamiento, sobre todo niños con enfermedad vascular cerebral dependientes de transfusión⁽¹⁾. Los más de 200 pacientes trasplantados menores de 16 años referidos tenían historia de múltiples crisis dolorosas, ACVA oclusivos, STA recurrente u otra evidencia de disfunción orgánica⁽¹⁸⁾. Pero en general no se considera buenos candidatos a los enfermos adultos principalmente por la falta de donantes de familiar HLA idéntico y por la disfunción orgánica crónica, crítica ante la toxicidad del acondicionamiento necesario y el riesgo de enfermedad de injerto contra huésped (EICH)^(3,18).

Tras el TPH, las células del donante habitualmente reemplazan totalmente la hemopoyesis del receptor. Pero en algunos enfermos, que posteriormente continúan asintomáticos, siguen presentes y funcionantes células de donante y receptor en situación de quimerismo mixto, siendo más rápida la recuperación del paciente y con menos complicaciones. Este hallazgo ha motivado el estudio de acondicionamientos menos tóxicos que logren quimerismos mixtos estables y sean factibles en adultos con EF grave que, de otra forma, no tolerarían un TPH. Muchos médicos adoptan frente al TPH una actitud expectante por la duda en la selección de pacien-

tes, los riesgos del procedimiento y la posibilidad de variar el curso clínico de la EF con otras terapias⁽¹⁵⁾.

Se ha demostrado que el TPH no mieloablativo⁽²³⁾ resulta en injertos estables durante más de 3 años, algo prometedor en adultos con EF grave. Evaluado en adultos con EF grave sin respuesta a HU, 9 de 10 pacientes han quedado asintomáticos, con sustitución parcial de su hemopoyesis con células del donante en quimerismo mixto estable, con predominio de la eritropoyesis del donante y estabilización de la disfunción orgánica, sin efectos tóxicos a corto o largo plazo ni EICH y sin afectar la fertilidad. El condicionamiento consta de inmunosupresión con alemtuzumab (anti-CD52) y radioterapia corporal total a baja dosis (menor radiación que para eliminar la MO del enfermo, aproximadamente la cuarta parte) –sin quimioterapia antes del TPH–, combinado con inmunosupresión prolongada con sirolimus post-TPH para reducir el riesgo de rechazo^(18,23). El desarrollo de esta estrategia es probable que aumente el número de trasplantes por disminuir sus efectos tóxicos y con ello hacer factible el TPH en un mayor número de enfermos⁽⁴⁾.

Dado que la difusión de estas estrategias está limitada por la escasez de donantes compatibles, está en sus fases iniciales el estudio de protocolos para el uso de *stem cells* de donantes incompletamente compatibles para poder ofrecer este tratamiento a más pacientes con EF.

Otras terapéuticas

Dado que la EF causa problemas multisistémicos, existen diferentes abordajes terapéuticos (Tabla 3) y diversos agentes farmacológicos que han mostrado beneficio en la EF (Tabla 4). Estos fármacos pueden utilizarse en monoterapia o combinados con HU para el tratamiento de complicaciones específicas, aunque dada la compleja fisiopatología de la EF es improbable que un solo fármaco pueda prevenir o revertir tantas secuelas. El beneficio podría venir de agentes con varias propiedades o bien del uso combinado de fármacos con efectos aditivos o sinérgicos⁽⁴⁾, como en la terapia multifarmacológica de la HTA o del cáncer⁽¹⁵⁾.

Otros inductores de la producción de HbF

Los potenciales efectos adversos de quimioterápicos como la 5-Aza y la HU han estimulado la búsqueda de otros inductores de la producción de HbF seguros y eficaces, como los derivados de ácidos grasos de cadena corta (DAGCC). Otra posibilidad es el uso de fármacos que incidan en la configuración epigenética de los genes γ -globina, con inducción de la HbF.

Los genes γ -globina humanos están metilados en las células eritroides adultas, e hipometilados en el tejido

fetal. La hipometilación del promotor del gen γ -globina desencadena su expresión e induce la síntesis γ -globina. Los agentes hipometilantes también inducen degradación selectiva de la ADN metil-transferasa 1, con lo que los genes γ -globina se reexpresan. La decitabina (5-aza-2-deoxicitidina) a dosis bajas (0,2 mg/kg 1-3 veces a la semana) subcutánea, hipometila el ADN celular sin citotoxicidad, y se ha aplicado en pacientes con EF adultos sin respuesta a HU, logrando notables aumentos de HbF (a un 12-14% en promedio) y de la Hb total, con disminución de las cifras de reticulocitos y neutrófilos y con el beneficio de reducir las crisis vasooclusivas, aunque produce trombocitosis⁽⁴⁾; no se conocen los efectos a largo plazo⁽¹⁵⁾.

El ácido graso de cadena corta butirato inhibe la histona deacetilasa (HDAC) y promueve el aumento de la acetilación de histonas, afectando la estructura cromatínica y la transcripción del gen γ -globina, induciendo la producción de γ -globina. Las pautas de butirato en pulsos (250-500 mg/kg/día por un máximo de 6 días al mes) han resultado en una producción sostenida de HbF y un aumento de Hb total alrededor de 2 g/dL en el 50% de los pacientes no transfundidos. Aparte del inconveniente de su administración a grandes dosis por catéteres centrales, se considera que esta opción terapéutica precisa de estudios que evalúen su eficacia y seguridad⁽¹⁵⁾.

Los **inhibidores de la HDAC** están en estudio. En modelos animales, la **tricostatina A** logra un aumento de HbF, inhibe la expresión de la molécula de adhesión vascular VCAM y del factor tisular, así como la ectasia vascular, sugiriendo un beneficio multimodal⁽⁴⁾. Actualmente existe en curso (reclutando pacientes) un estudio fase II de la eficacia y seguridad del **vorinostat** en inducir la HbF en adultos con EF grave sin beneficio de terapias previas (<http://clinicaltrials.gov>).

La **pomalidomida** es un inmunomodulador derivado de la talidomida, que estimula en experimentación la eritropoyesis y la producción de HbF, con aumento de la Hb total, sin repercusión en la cifra de leucocitos, pero reduciendo la inflamación tisular y la necrosis (histología hepática).

Prevención de la deshidratación eritroide

La concentración de HbS intracelular se relaciona exponencialmente con la polimerización de la HbS, resultando crítica la hidratación del hematíe⁽⁴⁾. Su deshidratación va seguida de pérdida de solutos y agua y se relaciona con aumento del flujo iónico a través de las vías potasio selectivas (canal de Gardos Ca-K, co-transporte K-Cl y canal Na-K-ATPasa). La inhibición terapéutica de estos canales de transporte de cationes previene la deshidratación eritroide y disminuye la

concentración de HbS, reduciendo la hemólisis y aminorando la expresión clínica de la EF^(1,4).

El **senicapoc** (ICA-17043) es un potente bloqueante selectivo del canal de Gardos que, en modelos animales, produce reducción sostenida significativa de su actividad, con aumento del contenido de K⁺ del hematíe y del hematocrito y disminución de CHCM y densidad eritroide. Aunque los estudios fase II (10 mg/día) han resultado en un aumento dosis dependiente de la Hb total, con disminución de la fracción de hematíes densos, reticulocitos y marcadores bioquímicos de hemólisis, el estudio definitivo en fase III se suspendió prematuramente por fracaso del senicapoc en reducir las crisis dolorosas^(4,15).

El aumento de magnesio intracelular disminuye la salida de K⁺ del hematíe falciforme inhibiendo el cotransporte K-Cl. El **suplemento de magnesio**, en modelos animales, reduce CHCM, densidad eritroide y recuento de reticulocitos. En humanos (0,6 mEq/kg/día oral) parece bien tolerado y se ha utilizado en monoterapia y asociado a HU⁽⁴⁾. En ensayo piloto no controlado en crisis vasooclusivas, la adición de magnesio i.v. al tratamiento estándar reduce la hospitalización. Está por definir que estos cambios produzcan un aumento significativo de la Hb total y/o otros efectos clínicos en el tratamiento prolongado⁽¹⁵⁾. Actualmente está en curso (reclutando pacientes) un estudio fase II-III aleatorizado y doble ciego, *Intravenous Magnesium for Sickle Cell Vasoocclusive Crisis, (MAGiC)* en pacientes con EF de 4 a 18 años (<http://clinicaltrials.gov>).

Óxido nítrico

El ON es un potente vasodilatador endógeno vía GTP-GTPc implicado en la fisiopatología de la hemólisis y de diversas complicaciones de la EF, ya que la hemólisis intravascular consume ON y determina un estado de resistencia a su actividad. Se ha usado **ON inhalado** (a 80 ppm con FiO₂ 21%) en STA y en crisis dolorosas, en las que parece reducir el uso de morfina⁽⁴⁾. Es un analgésico volátil eficiente que ofrece analgesia rápida. Está en curso (reclutando pacientes) un ensayo en adultos de una nueva estrategia analgésica rápida optimizada con ON y nefopam *versus* la analgesia clásica en crisis dolorosas en niños (1 estudio) y en STA (2 estudios, 1 en niños) (<http://clinicaltrials.gov>). Podría ser un problema el estímulo de la eritropoyesis que se produciría por aumentar la afinidad de la Hb por el oxígeno⁽¹⁵⁾.

El dolor agudo en la EF está causado en parte por isquemia y acidosis tisular por vasooclusión. La administración de **nitrito sódico** puede generar ON en el área de hipoxia y acidosis y mejorar el flujo sanguíneo. Está en curso (inclusión de pacientes) un estudio en enfermos de EF de 8 a 23 años evaluando la seguridad

y eficacia del **nitrito sódico parenteral** en el tratamiento de las crisis vasooclusivas (<http://clinicaltrials.gov>). Asimismo, con la premisa de que este principio activo aumenta el flujo sanguíneo por vasodilatación, está en ensayo (inclusión de pacientes) el uso tópico de la **crema de nitrito sódico** en el tratamiento de las úlceras crónicas falciformes en piernas para valorar si acelera su curación (<http://clinicaltrials.gov>).

La hemólisis libera arginasa-1, enzima que transforma la arginina en ornitina y urea, compitiendo con la ON sintetasa, que convierte la arginina en ON y citrulina, de forma que en los pacientes con EF la arginina basal es baja, incluso cayendo más aún en las crisis dolorosas. Ante niveles bajos de arginina, la ON sintetasa carece de sustrato y genera radicales reactivos superóxido en lugar de ON, empeorando el estrés oxidativo. Además, la arginina en modelos animales reduce la densidad eritroide por inhibir el canal de Gardos. Se han tratado con **arginina** (0,1 g/kg, 3 veces al día hasta un máximo de 10 g por dosis, oral o i.v.) en fase II pacientes con EF con HTP, reduciéndose un 15% la PSAP; otros ensayos con dosis menores no han obtenido este resultado^(4,7,24), parece que las dosis han de ser altas para lograr efecto beneficioso, dada la alta actividad de arginasa plásmática y eritroide de la EF⁽²⁴⁾, y se desconoce si puede ser un tratamiento a largo plazo⁽⁷⁾.

El **sildenafil**, inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (PDE5), puede amplificar el efecto del ON endógeno inhibiendo la degradación del GMPc. Posiblemente, vía GMPc reduce la activación plaquetaria y puede aumentar los niveles de HbF. Está aprobado (FDA) para el tratamiento de la HTP en la población general^(4,7). Aplicado en pacientes con EF con HTP durante 6 meses, ha mostrado disminución de PSAP y mejoría de la clase funcional cardiopulmonar (aumento de la distancia caminada en 6 minutos)⁽²⁴⁾. El tratamiento con los inhibidores PDE5 sildenafil y/o **tadalafil** es eficaz en aliviar o resolver el priapismo en la EF, por el recondicionado de la función reguladora de la PDE5 en el problema y su relación con la expresión reducida de PDE5, si bien se requieren estudios que evalúen la eficacia y seguridad de estos inhibidores PDE5⁽⁴⁾. Actualmente está en curso (reclutando pacientes) el estudio fase II del sildenafil (a dosis de 50 mg/día) para el tratamiento del priapismo en varones con EF (<http://clinicaltrials.gov>).

La **tetrahidrobiopterina** (BH4) es un cofactor esencial en la generación de ON y, en su defecto, la ON sintetasa cataliza una reacción en la que el oxígeno se transforma en radicales superóxido y no se genera ON. El déficit de BH4 se ha relacionado con disfunción endotelial en pacientes con EF. Su administración en fase IIa ha sido bien tolerada, mostrando mejoría significativa dosis dependiente de la función endotelial evaluada por tonometría no invasiva⁽⁴⁾.

Agentes antiinflamatorios

Las **estatinas** tienen efectos diversos, con potente acción antiproliferativa y antiapoptótica del músculo liso vascular, estabilizan la barrera endotelial en respuesta a lesiones, tienen efecto antiinflamatorio y pueden mejorar la producción endotelial de ON. Se ha utilizado la **lovastatina** en modelo animal y se está evaluando en enfermos con EF la seguridad de la **simvastatina** y su efecto en la vasorreactividad, adhesión endotelial e inflamación⁽⁴⁾ y como prevención de la lesión vascular (<http://clinicaltrials.gov>).

Se ha descrito que los **esteroides** reducen la duración de las crisis dolorosas y la gravedad del STA, pero su uso se ha suspendido por la alta frecuencia de rebote del dolor, reingreso hospitalario⁽¹⁾ y asociación a aumento del riesgo de ACVA hemorrágico en niños⁽⁴⁾.

El **zileutón** es un leucotrieno antagonista aprobado (FDA) para tratar el asma en mayores de 12 años, por reducir la inflamación. Reduce la adhesión leucocitaria en modelo animal de EF e induce *in vitro* la producción de HbF. Actualmente está en curso (reclutando pacientes) un ensayo con zileutón en niños y adultos con EF (<http://clinicaltrials.gov>), con un posible efecto aditivo a la HU.

En fase de reclutar pacientes se encuentra también un ensayo con **ácido alfa lipóico y acetil-L-carnitina** en adultos con EF (*Antioxidant therapy to reduce inflammation in sickle cell disease*) (<http://clinicaltrials.gov>) para valorar si puede disminuir la inflamación sistémica al reducir el estrés oxidativo, con potencial disminución de crisis vasooclusivas y mejora de la calidad de vida.

Anticoagulantes y agentes antiplaquetarios

Existen múltiples estudios con estos fármacos en pacientes con EF, con resultados diversos, en parte por haber sido dirigidos a las crisis dolorosas, cuya patogenia no se asocia estrictamente con trombosis. La heparina no fraccionada reduce la adhesión del hematíe falciforme al endotelio *in vitro*. El tratamiento de las crisis dolorosas con **tinzaparina** ha supuesto una reducción significativa de su duración, intensidad y duración del dolor y de la hospitalización *versus* placebo⁽²⁵⁾.

En la HTP existe aumento de la generación de trombina en el que histológicamente se ha demostrado trombosis *in situ* de la vasculatura pulmonar, constituyendo un contexto en el que evaluar el rol de la anticoagulación oral. Está en fase de inclusión de pacientes un ensayo con warfarina (INR 2-3) para valorar su rol en el tratamiento de dicho problema (<http://clinicaltrials.gov>).

Está en ensayo (fase I/II, en inclusión de pacientes) la seguridad y eficacia del inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa **eptifibatida** (<http://clinicaltrials.gov>) en el

tratamiento de las crisis dolorosas. El fármaco ha mostrado seguridad en un estudio piloto, disminuyendo la agregación plaquetaria y los niveles del mediador inflamatorio ligando CD40 soluble⁽⁴⁾.

Otros agentes

Se ha usado la **fitomedicina Nix-0699 o nicosan**, disponible para el tratamiento de la EF en África (comercializada sólo en Nigeria), que inhibe la falciformación *in vitro* y parece reducir la frecuencia de las crisis dolorosas, pero se requiere aclarar su mecanismo de acción, así como su seguridad y eficacia^(4,15).

Basado en la frecuencia del déficit de vitamina D en afroamericanos y en la evidencia emergente de los efectos antimicrobianos y antiinflamatorios que la vitamina D ejerce en el tracto respiratorio, existe en curso (inclusión de pacientes) un ensayo fase II en niños y adolescentes con suplemento oral de **vitamina D₃** (100.000 IU mensual) para valorar si previene las complicaciones respiratorias falciformes (<http://clinicaltrials.gov>).

Asimismo, está en curso (inclusión de pacientes) un ensayo fase IV en adultos de la eficacia del **ácido zoledrónico** en la prevención o reducción del dolor y de eventos esqueléticos en pacientes talasémicos y con EF, dirigido a pacientes con EF con dolor crónico con requerimiento de analgesia narcótica (<http://clinicaltrials.gov>).

El uso de **inmunoglobulina intravenosa (IGIV)** ha mostrado, en modelo animal, reducir el número de leucocitos adherentes al endotelio, con mejoría del flujo sanguíneo microcirculatorio y de la supervivencia. Se encuentra en curso (inclusión de pacientes) un ensayo fase I/II (niños mayores de 8 años y adultos) con IGIV en el tratamiento de las crisis vasooclusivas (<http://clinicaltrials.gov>) con la hipótesis de su rápida actuación reduciendo la vasooclusión y, en consecuencia, aminorando el dolor, el uso de narcóticos y la hospitalización.

El bloqueante del receptor de la endotelina **bosenán**, en modelo animal, previene la congestión microvascular renal y pulmonar, la inflamación sistémica, la formación de hematíes densos (por reducción de la activación patológica del canal de Gardos), infiltración tisular de neutrófilos activados y muerte. La endotelina-1, pequeña hormona peptídica, es el más potente vasoconstrictor humano conocido, cuyos niveles están aumentados basalmente en la EF, elevándose aún más en las crisis vasooclusivas^(4,24).

Terapia génica

También curativa, al igual que en otras hemoglobinopatías y β -talasemia, sería la terapia génica de célu-

las hemopoyéticas autólogas seguidas de auto-TPH⁽⁶⁾. Está documentada en modelos animales la corrección de estos defectos con vectores portadores del gen γ -globina para EF (y del gen β -globina para β -talasemia). Las investigaciones están dirigidas a explorar cambios de los vectores para mejorar su seguridad y eficiencia, aunque los exigüos resultados disponibles por el momento han sido escasamente satisfactorios.

Otra modalidad del procedimiento supone el reprogramado de células adultas somáticas como células pluripotentes inducidas (iPS), que se encuentran en un estado *stem cell-like* y que pueden manipularse para corregir el error genético y ser utilizadas como fuente de progenitores hemopoyéticos para la terapia génica⁽¹⁾. Se ha realizado así en modelos animales, probando que esta técnica puede corregir el defecto. En humanos, se ha logrado producir iPS de fibroblastos cutáneos de pacientes con EF, corregir la mutación y cultivar las células para reprogramarlas en células *stem* hemopoyéticas que potencialmente podrían utilizarse en TPH, acercando un poco más la terapia génica a la realidad de esta devastadora enfermedad.

La dificultad en transducir células *stem* hemopoyéticas y la necesidad de una alta expresión génica de globina específica eritroide en balance limita la posibilidad de aplicación de esta terapia y ha desviado la intención de curar la EF hacia el TPH⁽¹⁵⁾.

Referencias bibliográficas

1. Rees DC, Williams TH, Gladwin MT. Sickle cell disease. *Lancet* 2010; 376: 2018-31.
2. Olujuhunge A. The clinical care of adult patients with sickle cell disease. *Br J Hosp Med* 2008; 69: 616-9.
3. Friedrich MJ. Advances reshaping sickle cell therapy. *JAMA* 2011; 305: 239-42.
4. Ataga KI. Novel therapies in sickle cell disease. *Hematology* 2009; 54-61.
5. Field JJ, Vichinsky EP, DeBaun MR. Overview of the management of sickle cell disease. UpToDate; 2011 (<http://www.uptodate.com/>).
6. Ware RE. How I use hydroxyurea to treat young patients with sickle cell anemia. *Blood* 2010; 115: 5300-11.
7. Hagar W, Vichinsky E. Advances in clinical research in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2008; 141: 346-56.
8. Smith WR, Bovbjerg VE, Penberthy LT, McClish DK, Levenson JL, Roberts JD, et al. Understanding pain and improving management of sickle cell disease: the PiSCES study. *J Natl Med Assoc* 2005; 97: 183-93.
9. Field JJ, DeBaun MR. Acute pain management in adults with sickle cell disease. UpToDate; 2011 (<http://www.uptodate.com/>).
10. NIH. Management of sickle cell disease. NIH publication 02-2117, 4th ed.; 2002. pp. 59-74 (<http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/blood/sickle/index.htm>).
11. Rees DC, Olujuhunge AD, Parker NE, Stephens AD, Telfer P, Wright J. Guidelines for the management of the acute painful crisis in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2003; 120: 744-52.
12. Cober MP, Phelps SJ. Penicillin prophylaxis in children with sickle cell disease. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2010; 15: 152-9.
13. Adams RJ, Brambilla D. Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in sickle cell disease the optimizing primary stroke prevention in sickle cell anemia (STOP 2) trial investigators. *N Engl J Med* 2005; 353: 2769-78.
14. NHLBI Communications Office. Stroke prevention study in children with sickle cell anemia, iron overload stopped early. *NIH News*; 2010 (<http://www.nih.gov/news/health/jun2010/nhlbi-03.htm>).
15. Rodgers GP. Specific therapies for sickle cell disease. UpToDate; 2011 (<http://www.uptodate.com/>).
16. Bonds DR. Three decades of innovation in the management of sickle cell disease: the road to understanding the sickle cell disease phenotype. *Blood Rev* 2005; 19: 99-110.
17. Ware RE, Aygun B. Advances in the use of hydroxyurea. *Hematology* 2009; 62-9.
18. Abboud MR. Hematopoietic stem-cell transplantation for adults with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2380-1.
19. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med* 1995; 332: 1317-22.
20. Brawley OW, Llewellyn JC, Edwards LR, Gamble VN, Green BL, Inturrisi C, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: Hydroxyurea treatment for sickle cell disease. *Ann Intern Med* 2008; 148: 932-8.
21. Ballas SK, McCarthy WF, Guo N, DeCastro L, Bellevue R, Barton BA, et al.; Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. Exposure to hydroxyurea and pregnancy outcomes in patients with sickle cell anemia. *J Natl Med Assoc* 2009; 101: 1046-51.
22. Castro O, Sandler SG, Houston-Yu P, Rana S. Predicting the effect of transfusion only phenotype-matched RBCs to patients with sickle cell disease: theoretical and practical implications. *Transfusion* 2002; 42: 684-90.
23. Hsieh MM, Kang EM, Fitzhugh CD, Link MB, Bolan CD, Kurlander R, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2309-17.
24. Kato GJ. Novel small molecule therapeutics for sickle cell disease: nitric oxide, carbon monoxide, nitrite, and apolipoprotein A-1. *Hematology* 2008; 186-92.
25. Qari MH, Aljaouni SK, Alardawi MS, Fatani H, Alsayes FM, Zografos P, et al. Reduction of painful vaso-occlusive crisis of sickle cell anaemia by tinzaparin in a double-blind randomized trial. *Thromb Haemost* 2007; 98: 392-6.