

# Anemia de células falciformes: una enfermedad emergente en España

J.J. Ortega Aramburu

Servicio de Hematología y Oncología Pediátricas. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

La anemia de células falciformes o drepanocitosis es una de las enfermedades congénitas emergentes en nuestro país como consecuencia directa de las recientes corrientes migratorias<sup>1,2</sup>.

La primera descripción de la enfermedad se debe a Herrick, en 1910, y la naturaleza de la misma, una alteración estructural de la cadena  $\beta$  de la globina debida a la sustitución de un único aminoácido (ácido glutámico por valina) originando la hemoglobina S (HbS), fue descubierta por Ingram en 1956.

La enfermedad, tanto en su estado homocigótico (HbSS) como heterocigótico (a veces asociado a betatalasemia o a otras variantes estructurales de la hemoglobina), es particularmente frecuente en África subsahariana (donde en ciertos lugares hasta un tercio de la población es portador del gen de la HbS), en países de la orilla sur del Mediterráneo, en Oriente medio y en India y en las poblaciones emigrantes y su descendencia en Estados Unidos, Centroamérica y en los últimos decenios en países de Europa occidental, entre ellos España<sup>3</sup>.

La fisiopatología de la anemia de células falciformes radica en los cambios de las características de la hemoglobina cuando los monómeros solubles de Hb se transforman en polímeros gelificados ante variaciones ambientales en el pH, temperatura y concentraciones iónicas. El resultado es la producción de hematíes rígidos, lo cual, junto a las interacciones anómalas que se establecen con el endotelio vascular, determina el fenómeno de falciformación y oclusión vascular. Entre los factores que condicionan la tendencia a la formación de polímeros figuran los valores de HbF.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son variadas (crisis vasooclusivas dolorosas, accidentes cerebrovasculares, crisis pulmonares, secuestación esplénica, susceptibilidad aumentada a infecciones por bacterias encapsuladas, etc.) y variables en frecuencia e intensidad. La morbilidad, mortalidad y calidad de vida de los pa-

cientes dependen, además de ciertos factores como los valores de HbF, de la precocidad en el diagnóstico, de las condiciones socio-sanitarias y de los cuidados médicos. Así, mientras que en ciertos lugares del África subsahariana, donde nacen anualmente unos 120.000 niños afectados de anemia de células falciformes, menos del 2% sobreviven a los primeros años de vida, en Estados Unidos la mediana de supervivencia supera los 50 años<sup>3,4</sup>.

El tratamiento de los pacientes incluye una serie de medidas generales, tratamientos para aliviar y resolver las manifestaciones clínicas, prevención de las complicaciones y tratamientos con finalidad curativa.

Las medidas generales comprenden el consejo genético, el diagnóstico neonatal, la prevención de las infecciones mediante la administración de penicilina y el empleo de vacunas antineumocócicas, junto al resto de vacunas, el tratamiento precoz de las infecciones y la prescripción de ácido fólico para prevenir la eritropoyesis megaloblástica. El diagnóstico neonatal es objeto de un interesante trabajo publicado en este mismo número de ANALES en el que se da cuenta de los resultados de un cribado realizado en muestras de sangre seca obtenida en cerca de 30.000 recién nacidos de la comunidad de Madrid. En este cribado se detectó un caso de anemia de células falciformes por cada 6.000 muestras examinadas, aproximadamente, y un caso de rasgo falciforme de cada 400 recién nacidos<sup>5</sup>. En otro artículo publicado también en este número de la revista<sup>2</sup> se destaca la importancia de realizar un cribado en recién nacidos de poblaciones de mayor riesgo en razón de la raza o etnia. Sin duda, el diagnóstico temprano contribuye eficazmente a una reducción del riesgo de mortalidad precoz.

---

Véanse págs. 95-99 y 146-155

---

**Correspondencia:** Dr. J.J. Ortega Aramburu.  
Servicio de Hematología y Oncología Pediátricas.  
Hospital Vall d'Hebron.  
Pº Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.  
Correo electrónico: jortega.hmi@cs.vhebron.es

Recibido en diciembre de 2002.

Aceptado para su publicación en diciembre de 2002.

Los tratamientos dirigidos a aliviar los síntomas incluyen la analgesia en los episodios de dolor de las crisis vasooclusivas y las medidas urgentes que deben adoptarse como la hidratación y corrección del pH en las infecciones y las transfusiones de concentrados de hematíes en las crisis de secuestación esplénica entre otras.

Entre los tratamientos preventivos de las complicaciones destacan las transfusiones programadas a largo plazo y la administración de fármacos que elevan los niveles de HbF. La política transfusional en la anemia de células falciformes es una cuestión muy debatida. Se ha demostrado en un estudio reciente prospectivo y controlado la efectividad de las transfusiones profilácticas administradas de modo similar a los casos de talasemia mayor, en pacientes con riesgo elevado de padecer crisis vasculares cerebrales<sup>6</sup>. En este estudio, sólo 1 de 63 pacientes que recibieron un régimen transfusional programado padeció un accidente cerebral frente a 11 de 67 pacientes que no recibieron transfusiones. La extensión del régimen transfusional a los pacientes que cursan con niveles bajos de hemoglobina, con el fin de incrementar sus capacidades físicas e intelectuales, se debe sopesar con riesgo inherentes al régimen transfusional como la hemosiderosis y la transmisión de infecciones virales. Existe actualmente cierta tendencia a aumentar el número de pacientes en régimen de transfusiones programadas y quelación del hierro.

La circunstancia de que en el período neonatal y primeros meses de la vida los niños afectados de anemia de células falciformes no presenten crisis vasooclusivas llevadas a cabo hace varias décadas a la sospecha, después confirmada, de que la HbF tenía un efecto protector inhibiendo la polimerización de la HbS. En los años 1980, una serie de experiencias en primates demostró que determinados citostáticos como la azacitidina y, en particular, la hidroxiurea eran capaces de activar la expresión del gen de la globina  $\gamma$  y elevar las concentraciones de HbF<sup>7</sup>. Posteriormente, diversos ensayos clínicos han demostrado la efectividad de la hidroxiurea. Un estudio multicéntrico controlado, realizado en adultos con anemia de células falciformes de 21 centros hospitalarios, demostró que los pacientes que recibían hidroxiurea presentaban menos crisis vasooclusivas, menos crisis pulmonares y requerían menos transfusiones de hematíes<sup>8</sup>. Los temores acerca del riesgo teratógeno y oncogénico de la hidroxiurea no se han confirmado ni en el estudio mencionado ni en otros posteriores en niños<sup>9</sup>. El tratamiento con hidroxiurea, por tanto, como se resalta en uno de los trabajos publicados en este número<sup>2</sup>, ha sido una valiosa contribución al tratamiento de los pacientes con mayor número de manifestaciones clínicas.

El único tratamiento curativo de las anemias de células falciformes en el momento actual es el trasplante alogénico de médula ósea (TMO) de donante familiar histocompatible. Existe acuerdo en que los pacientes que han padecido una complicación grave como accidente cerebrovascular o crisis pulmonares recurrentes o que padecen crisis dolo-

rosas frecuentes son candidatos al TMO si tienen un hermano HLA-idéntico. Los resultados de las series publicados tanto en Europa como en Estados Unidos muestran que el 85% sobreviven curados de su enfermedad<sup>10</sup>. Aproximadamente el 10% fallecen de complicaciones y el 5% presentan un fracaso de implante y reconstitución autóloga. Dado que sólo el 25% de los candidatos a TMO tienen un donante familiar, actualmente se plantea la realización de TMO de donantes alternativos (emparentados y no emparentados) con regímenes de acondicionamiento no mieloablativos y el empleo de concentrados de progenitores hematopoyéticos mediante selección de células CD34 positivas, con el fin de tratar de reducir la elevada mortalidad derivada de este tipo de trasplantes<sup>11</sup>.

En resumen, la anemia de células falciformes es una enfermedad emergente en nuestro ambiente, que debe ser conocida por todos los pediatras españoles, cuyo diagnóstico en el período neonatal es factible mediante métodos ya validados y recomendable, al menos en las poblaciones con mayor riesgo de padecer la enfermedad. Los procedimientos diagnósticos y las medidas terapéuticas ante las variadas manifestaciones clínicas deben figurar entre los protocolos de actuación de los servicios pediátricos hospitalarios.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tusell JM, Estella J, Sánchez M, et al. Epidemiología de la drepanocitosis a Catalunya. *Pediatría Catalana* 2000;60:557-60.
2. Gómez-Chiari M, Tusell J, Ortega J. Drepanocitosis: experiencia de un centro. *An Pediatr* 2003;58:95-9.
3. Steinberg MH. Management of sickle cell disease. *N Engl J Med* 1999;340:1021-30.
4. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality in sickle cell disease: Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994;330:1639-44.
5. Dulín E, Cantalejo MA, Cela ME, Galarón P. Detección precoz neonatal de anemia falciforme y otras hemoglobinopatías en la comunidad autónoma de Madrid. Estudio piloto. *An Pediatr* 2003;58:146-55.
6. Adams R, Mc Kie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, et al. Prevention of first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998;339:5-11.
7. Schechter AN, Rodgers GP. Sickle cell anemia. Basic research reaches the clinic. *N Engl J Med* 1995;332:1372-4.
8. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crisis in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1995;332:1317-22.
9. Ferster A, Tahriri P, Vermeylen C, Sturbois G, Corazza F, Fondou P, et al. Five years of experience with hydroxyurea in children and young adults with sickle cell disease. *Blood* 2001;97:3628-32.
10. Walters MC, Patience M, Leisenring W, Eckman JR, Scott JP, Mentzer WC, et al. Bone marrow transplantation for sickle cell disease. *N Engl J Med* 1996;335:369-76.
11. Woodard P, Jeng M, Handgretinger, Wang W, Cunningham J. The future of stem-cell transplantation for sickle cell disease. Summary of Symposium. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24: 512-4.