



EDITORIAL

Enfermedad falciforme: desafiando al pasado, mirando al futuro

Sickle cell disease: Challenging the past, looking to the future

Elena Cela

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

Disponible en Internet el 18 de junio de 2022



Con más de 1.300 casos (información personal de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas [SEHOP]) de niños y adultos recogidos en el Registro Español de Hemoglobinopatías y Anemias Raras (REHem-AR) de la SEHOP, la enfermedad de células falciformes (ECF) constituye en España una enfermedad rara, pero presente por sus manifestaciones multisistémicas en todos los niveles de atención médica¹.

El cribado neonatal universal se implantó en la Comunidad de Madrid en 2003, en Euskadi en 2011, en la Comunidad Valenciana en 2012 y en el resto del país de forma progresiva a partir de 2015. Paralelamente al aumento de la incidencia detectada por el cribado neonatal, y por los casos detectados a edades más tardías, la SEHOP inició un censo de casos que llevó a la creación de un registro (REHem-AR) en 2014, que paulatinamente recogió no solo los casos de drepanocitosis, sino también de talasemias y otras anemias raras. Además, el esfuerzo que se produjo en la atención holística a los pacientes, incluyendo diagnóstico genético preimplan-

tacional, diagnóstico prenatal, consejo genético, cribado neonatal, hematología pediátrica y de adultos, educación sanitaria, atención primaria, colaboración multidisciplinar para complicaciones y apoyo psicosocial, reforzó una categorización natural en los programas: se publicaron guías de práctica clínica pediátricas y de adultos desde 2015 con recomendaciones específicas de diagnóstico y tratamiento, además de organización de la atención en los equipos de atención primaria, hospitales locales y centros con mayor especialización o experiencia. Los centros especializados deberían revisar periódicamente a todos los pacientes, tratar las complicaciones agudas y crónicas graves, armonizar los protocolos de tratamiento y los criterios de derivación, coordinar la formación de especialistas, promover sesiones conjuntas y realizar estudios de investigación de cohortes y ensayos clínicos. En España, el Ministerio de Sanidad designó en 2018 a 2 centros de referencia en eritropatología hereditaria (centros, servicios y unidades de referencia [CSUR]) que debían cumplir criterios de experiencia por número de pacientes, aunque las asignaciones se revisan anualmente y pueden variar (Hospital Sant Joan de Deu de Barcelona y Hospital Gregorio Marañón de Madrid).

La ECF constituye un problema de salud pública global. El sistema nacional de salud español ha invertido esfuerzos en mejorar el pronóstico y la supervivencia pero, aunque ello

Véase contenido relacionado en DOIs:

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2021.08.010>,

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2021.06.005>,

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2021.08.006>

Correo electrónico: elena.cela@salud.madrid.org

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2022.06.001>

1695-4033/© 2022 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

disminuya la morbimortalidad, la cifra de pacientes continúa aumentando.

La ECF es causada por una hemoglobina estructuralmente alterada, la hemoglobina S, resultante de una mutación puntual en la cadena de globina beta que ocasiona la sustitución de un ácido glutámico por valina en posición 6. En España el diagnóstico precoz junto a los tratamientos más adecuados han permitido una reducción de la mortalidad que transforma a la ECF en una enfermedad crónica en niños y adultos. Las 2 características claves de la misma son la anemia hemolítica y los episodios de vasooclusión, que si se localizan en hueso provocan la complicación más llamativa, el dolor vasooclusivo óseo. Sin embargo, tanto la hemólisis como los fenómenos vasooclusivos generalizados contribuyen a un daño orgánico acumulado con el paso del tiempo.

Desde la primera descripción de la enfermedad en 1910 por Herrick de un varón joven con anemia, úlceras crónicas, ictericia y crisis de dolor frecuentes, la descripción citológica de eritrocitos alargados con forma de hoz se enriqueció con la detección en 1949 por Pauling de la alteración estructural de la hemoglobina, y su justificación molecular. Los últimos 10 años han supuesto un avance en el conocimiento de la fisiopatología falciforme, que han permitido visibilizar el cambio de hemoglobina fetal a la del adulto, con la identificación de algunos factores reguladores clave como el *BCL11A*, que permiten acercarse a procesos terapéuticos basados en la terapia génica.

Se publican en este número 3 trabajos relacionados con la ECF. Cieza-Asenjo et al.² informan de los ingresos en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. En 3 años, 11 pacientes (0,8% de los ingresos) tuvieron que ser atendidos en críticos. Aunque puede adolecer del sesgo de ser un centro de referencia en la enfermedad, indica la conveniencia de realizar estudios multicéntricos sobre las complicaciones graves, que ayuden a consensuar el abordaje de las mismas.

Por otra parte, González-Pérez et al.³ repasan la influencia de la hidroxiurea en los 64 síndromes torácicos agudos ocurridos en 23 de los 48 niños seguidos en su centro. Aunque es un estudio retrospectivo y amplio en el tiempo, con el consiguiente cambio en el paradigma de recomendaciones terapéuticas, refuerza la convicción de que todos los pacientes deben recibir el fármaco salvo contraindicación expresa.

Por último, Reparáz et al.⁴ describen los 71 ingresos de 25 pacientes, siendo su cohorte de seguimiento de 35 niños. Los diagnósticos de ingreso no difieren de los habituales, pero nos recuerda que el 70% de los pacientes necesitan ser ingresados a pesar de los mejores cuidados (diagnóstico precoz, profilaxis adecuadas).

Por tanto, incluso en las mejores circunstancias de sistemas sanitarios con cribado neonatal, instauración precoz de profilaxis antibiótica y modificadora de la enfermedad con hidroxiurea y/o transfusiones, una atención precoz de las urgencias agudas graves, atenuación de las complicaciones crónicas y aumento de la esperanza de vida, el escenario de la ECF continúa siendo sombrío. Así, se han abierto en la última década 2 ilusionantes frentes fundamentales: por un lado, la posibilidad de curación con el trasplante de médula ósea y la terapia génica. Por otro lado, la combinación de terapias, mayoritariamente añadidas al tratamiento de base con hidroxiurea^{5,6}.

El trasplante de progenitores hematopoyéticos se enfrenta a la escasez de donantes adecuados, que idealmente son hermanos HLA idénticos. Hay ensayos abiertos con donantes alternativos, como haploidenticos o no emparentados. Se aplicó por primera vez en 1984 en un niño con leucemia mieloide, y se curó de ambas enfermedades. Hoy en día los resultados del trasplante que reciben progenitores de hermanos HLA idénticos son excelentes.

La terapia génica como alternativa curativa también está dando sus frutos, aunque aún en fases iniciales. Utiliza las propias células progenitoras del paciente modificadas genéticamente *in vitro*, lo que evita teóricamente la posibilidad de rechazo o de enfermedad injerto contra receptor. Se usan 3 modalidades principales: 1) vectores lentivirales que expresan genes no falciformadores o gamma globinas que aumentan hemoglobina F; 2) vectores antivirales que expresan shARN eritroide específico para disminuir la expresión de *BCL11A*, aumentando por tanto la hemoglobina F, y 3) edición del gen *BCL11A* para impedir su efecto regulador.

Los tratamientos combinados serán probablemente la base de los próximos años para una gran parte de los pacientes. La hidroxiurea debe ofrecerse a todos los pacientes con fenotipos SS y SBeta0 a partir de los 9 meses de edad. Las transfusiones simples o las eritrocitaféresis crónicas se indican en todos los niños con eco doppler transcraneal patológica o como profilaxis secundaria de ictus en aquellos que ya han sufrido uno. Pero en los últimos años han aparecido otras moléculas con efectos modificadores del curso de la enfermedad. El crizanlizumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 kappa que se une a la P-selectina endotelial y plaquetar e inhibe la interacción con los eritrocitos y leucocitos. Se administra de forma intravenosa cada 4 semanas, a una dosis de 5 mg/kg. El voxelotor es un inhibidor de la polimerización de la hemoglobina S, y ofrece un aumento en la cifra de hemoglobina total. Se suministra en comprimidos de 500 mg orales, a una dosis habitual de 1.500 mg/día. Aunque en distintas fases de aprobación en Europa y franjas de edad (aún están pendientes de resultados o en marcha los ensayos en menores de 16 años y 12 años, respectivamente), se espera el uso de crizanlizumab y/o voxelotor para pacientes con 2 o más episodios vasooclusivos en el año previo u otros beneficios clínicos a determinar.

Bibliografía

1. Eduardo J, Bardón Cancho B, Marina García-Morín M, Cristina Beléndez C, Pablo Velasco P, David Benítez D, et al. Update of the Spanish registry of haemoglobinopathies in children and adults. *Med Clin (Barc)*. 2020;155:95-103, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcle.2019.10.007> [Article in English, Spanish].
2. Cieza-Asenjo R, García-Morín M, Escobar-Fernández L, Cela-de Julián E, Slöcker-Barrio M, Herrera-Castillo L. Enfermedad de células falciformes en cuidados intensivos pediátricos. *An Pediatr (Barc)*. 2022;97:61-2, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2021.06.005>.
3. González-Pérez C, Gómez-Carpintero García A, Cervera Bravo Á. Influencia de la hidroxiurea en la gravedad de los episodios de síndrome torácico agudo en pacientes con drepanocitosis. *An Pediatr (Barc)*. 2022;97:63-5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2021.08.006>.

4. Reparaz P, Serrano I, Adan-Pedroso R, Astigarraga I, de Pedro Olabarrí J, Echebarria-Barona A, et al. Manejo clínico de las complicaciones agudas de la anemia falciforme: 11 años de experiencia en un hospital terciario. *An Pediatr (Barc)*. 2022;97:4–11, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2021.08.010>.
5. Higgins T, Menditto MA, Katartzis S, Matson KL. Advances in the Management of Sickle Cell Disease: New Concepts and Future Horizons. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2022;27:206–13, <http://dx.doi.org/10.5863/1551-6776-27.3.206>.
6. Salinas Cisneros G, Thein SL. Research in Sickle Cell Disease: From Bedside to Bench to Bedside. *Hemisphere*. 2021;5:e584, <http://dx.doi.org/10.1097/HS9.0000000000000584>.