

# ANEMIA FALCIFORME

Outón González, Cristina  
6º Grado en Medicina  
Universidad de Zaragoza

Director: Manuel Guerra  
Departamento de Fisiología

<b>1. Resumen.....</b>	<b>3</b>
<b>2. Introducción.....</b>	<b>4</b>
<b>3. Epidemiología.....</b>	<b>5</b>
<b>4. Fisiopatología.....</b>	<b>7</b>
<b>5. Manifestaciones clínicas.....</b>	<b>9</b>
a. Crisis de dolor vasooclusivas.....	9
b. Secuestro esplénico agudo.....	12
c. Síndrome torácico agudo.....	14
d. Hipertensión pulmonar.....	15
e. Crisis aplásica.....	16
f. Manifestaciones neurológicas.....	16
g. Priapismo.....	19
h. Manifestaciones renales.....	19
i. Manifestaciones oculares.....	21
<b>6. Tratamiento.....</b>	<b>22</b>
a. Hidroxiurea.....	22
b. Transfusiones periódicas.....	23
c. Transplante de precursores hematopoyéticos.....	25
d. Profilaxis antibiótica.....	27
e. Terapia génica.....	28
f. Fármacos en estudio.....	29
<b>7. Conclusión.....</b>	<b>31</b>
<b>8. Bibliografía.....</b>	<b>32</b>

## Resumen

La anemia falciforme es una de las hemoglobinopatías de origen genético más prevalentes, en el mundo afecta a millones de personas. Localizada inicialmente de zonas como África subsahariana y Sudamérica, ha comenzado a llegar a nuestro medio debido al fenómeno de la inmigración. Esta enfermedad se caracteriza por una anemia crónica, crisis de dolor vasooclusivo y daño multiorgánico por la oclusión de la microvasculatura producida por los eritrocitos patológicos. La mejora producida en los últimos años en el tratamiento, con el uso de hydroxyurea, terapia transfusional o el trasplante de precursores hematopoyéticos, ha aumentado la esperanza de vida considerablemente en los países desarrollados. Sin embargo, a pesar de estos avances, la enfermedad todavía causa gran impacto en la calidad y esperanza de vida de los pacientes, especialmente en aquellos que viven en zonas subdesarrolladas. Esta revisión se centra en las principales manifestaciones clínicas, así como en el tratamiento de esta enfermedad.

## Abstract

Sickle cell disease is one of the most common genetic haemoglobinopathy disorders, affecting million of people worldwide. This disease is characteristic of areas like Sub-saharan Africa and South America, but is becoming more prevalent in our environment due to the phenomenon of immigration. This disease is characterized by chronic anemia, crisis of vasoocclusive pain and multiorgan damage due to microvasculature occlusion produced by pathologic erythrocytes. Due to the improvement in treatment in recent years, such as the use of hydroxyurea, transfusion therapy or stem cell transplant, life expectancy has increased in developed countries. However, despite these advances, this disease still causes a big impact in the quality of life and life expectancy of these patients, especially those who live in undeveloped countries. This review focuses on main clinical manifestations, as well as on the treatment of this disease.

**Palabras clave:** anemia falciforme, cribado neonatal, vasooclusión, Hemoglobina S, hydroxyurea.

## 1-Introducción

La enfermedad de células falciformes es una hemoglobinopatía estructural de origen genético que afecta a millones de personas en todo el mundo, tiene su base en la mutación del gen de la beta-globina, en el se produce la sustitución del código genético del ácido glutámico por valina en la sexta posición, dentro de la cadena de 146 aminoácidos de la beta- hemoglobina [1]. Esta mutación conduce a la formación de Hemoglobina S, una hemoglobina patológica responsable de esta patología.

Este cambio en el gen de la beta-hemoglobina conduce a la polimerización de la hemoglobina cuando la saturación del oxígeno es baja, lo cual produce deformidad y distorsión del glóbulo rojo, que adquiere una forma de hoz (falciformación). Este hematíe deformado es rígido, poco flexible y poco soluble, por tanto tiene gran tendencia a producir oclusión en la microvasculatura, lo que se conoce como crisis vaso-occlusivas, representan el paradigma de esta enfermedad.

Respecto al genotipo, los enfermos pueden ser homocigotos (Hb SS) o heterocigotos (Hb AS), también llamado rasgo falciforme, que no presentan apenas manifestaciones clínicas de enfermedad falciforme, aunque sí pueden presentar a menudo anemia ligera. Además, estos individuos heterocigotos pueden poseer a su vez algún otro gen que afecte a la cadena de beta-globina, siendo el más frecuente el gen de la beta-talasemia, llamándose estos doble heterocigotos y presentan manifestaciones clínicas de la enfermedad.

La enfermedad falciforme es un problema de carácter mundial, especialmente en zonas como África subsahariana. Apenas conocida en nuestro país, y en países vecinos de la Unión Europea, el fenómeno reciente de la inmigración ha provocado un aumento en la prevalencia de la anemia falciforme, obligando a los profesionales sanitarios a actualizarse acerca de una enfermedad compleja y con enorme influencia en la calidad y esperanza de vida de las personas afectas.

En los años 70, la media de supervivencia en enfermos homocigotos era de 14,3 años. Los importantes avances en la terapéutica de esta enfermedad producidos desde entonces, han aumentado notablemente la esperanza de vida de estos pacientes, que en los años 90 se estimaba en 42 años para los hombres y 48 para las mujeres [2]. Actualmente se estima que la esperanza de vida de los homocigotos ha ascendido hasta los 58 años [2].

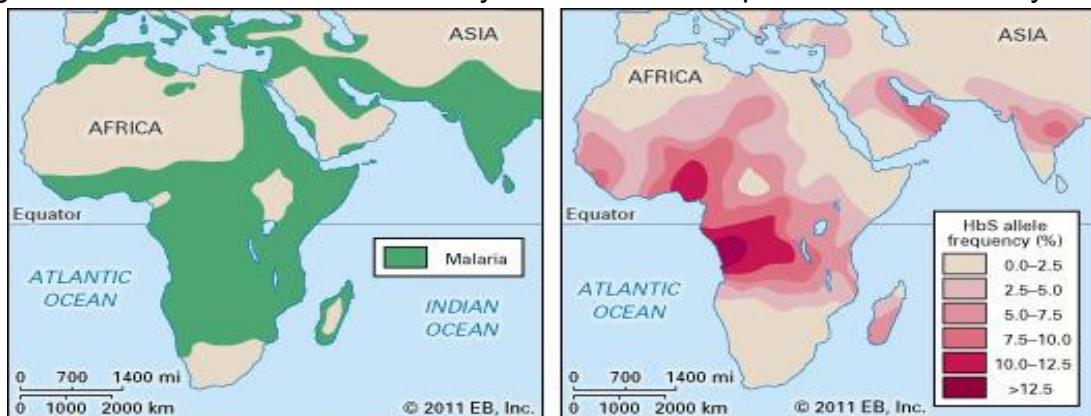
## 2-Epidemiología

La enfermedad de células falciformes es una de las hemoglobinopatías más frecuentes en todo el mundo, afectando a millones de personas a lo largo del planeta, siendo la región más afectada África subsahariana, donde se calcula que hasta el 25% de la población es portadora del alelo mutado [3].

La cifra exacta de afectados es difícil de estimar, dado que es una enfermedad especialmente frecuente en zonas subdesarrolladas, con pobre infraestructura médica, y por tanto no se dispone de datos totalmente fiables en muchas de esas zonas. Se estima que la mayor incidencia de esta enfermedad se encuentra en Nigeria, donde cada año nacen entre 45000 y 90000 bebés afectados. [4].

La prevalencia del gen falciforme es mucho mayor en zonas donde la malaria es endémica, especialmente en el África subsahariana. Debido a que el rasgo falciforme es un factor protector frente a esta enfermedad, constituyendo por tanto un ejemplo de selección natural ante una enfermedad causante de miles de muertes al año en dicha región. Los portadores heterocigóticos del gen de la enfermedad de células falciformes (HbS) tienen 10 veces menos riesgo de fallecer por causa de la malaria [3]. El proceso por el cual esta hemoglobinopatía protege de la infección por *Plasmodium Falciparum* todavía no se entiende completamente. Se cree que las hemoglobinopatías pueden influir en la virulencia del parásito mediante mecanismos entre los cuales se incluyen: influencia en el desarrollo intraeritrocitario del parásito, interferencia en la citoadherencia y modulación en la respuesta inmune del huésped. Kilian et al [3] estudiaron las diferencias cinéticas en la presentación del antígeno y la citoadherencia en eritrocitos parasitados por el *Plasmodium falciparum* con rasgo falciforme (HbS). El estudio concluyó en que existe una diferencia significativa en la velocidad en el transporte de proteínas exportadoras en eritrocitos HbS parasitados, dicha velocidad está reducida o bien totalmente anulada.

Figura 1.- Prevalencia de la malaria y de la anemia drepanocítica en África y Asia



En el periodo de 1999 a 2002 en los Estados Unidos la tasa de mortalidad en niños de 0 a 3 años de edad con anemia drepanocítica era de 0,78/100000 niños. En Estados Unidos, hoy en día se estima que hay más de 80000 personas afectadas por esta patología, la mayoría de ellas de raza afroamericana. [5]. El coste económico de esta enfermedad es enorme, aproximadamente 40000 \$ por paciente por año, solo en el coste de las transfusiones crónicas [6]. En Estados Unidos se calcula un gasto aproximado de 488 millones de dólares al año, especialmente por la alta frecuencia de ingresos hospitalarios entre estos pacientes.

En España, el año 2000 la cifra de pacientes con enfermedad de células falciformes era de 42, mientras que en el año 2005 se registraron 138 pacientes, lo cual supone un incremento del 200% [7]. Esto obliga a una actualización por parte del personal sanitario, especialmente en las grandes ciudades, donde el fenómeno de la inmigración es de mayor envergadura.

Muchos países de Europa y América del Norte llevan varios años implantados diversos programas de cribado neonatal de hemoglobinopatías. La prueba consiste en la identificación de la hemoglobina S en una muestra de sangre, procedente del cordón umbilical o de sangre seca del talón, lo que permite la integración del cribado en el programa de cribado neonatal de otras enfermedades congénitas, como la fenilcetonuria o el hipotiroidismo congénito. Las técnicas de detección utilizadas son el enfoque isoeléctrico o la cromatografía líquida de alta resolución, que es la prueba utilizada en España.

Cuando la prueba de cribado ha resultado positiva para realizar el diagnóstico definitivo es necesario realizar pruebas de confirmación. El problema más importante ante el cual nos encontramos en una etapa tan temprana de la enfermedad es la presencia elevada de hemoglobina fetal. Se han propuesto diversas estrategias para realizar el diagnóstico de certeza: repetir la muestra y hacer el análisis utilizando la misma técnica o bien repetir la muestra y hacer la determinación analítica con una técnica complementaria.

En nuestro país, la primera comunidad autónoma en iniciar un programa de cribado neonatal universal de hemoglobinopatías en el año 2003 fue la Comunidad de Madrid [8]. En el tercer año de implantación del programa de cribado neonatal, se publicaron los datos analizados hasta el momento. De 190238 nacidos vivos, se detectaron 1065 variantes de hemoglobina, es decir, una tasa de 5,59 afectados por cada 1000 nacidos vivos. De ellos, 31 eran homocigotos o doble heterocigotos para la enfermedad de células falciformes. Las naciones de procedencia de los padres más prevalentes fueron Nigeria (18%), República Dominicana (16%), Ecuador (9,5%), España (8%), Guinea

Ecuatorial (6%), Colombia (5%) y Marruecos (4%) [8]. No se detectó ningún falso positivo y no se han podido evaluar los falsos negativos. Además, se perdió el seguimiento de 1 neonato con drepanocitosis y del 8% de los portadores [8]

Es importante minimizar los efectos negativos del programa de cribado, como el perjuicio psicológico de los pacientes diagnosticados como portadores, así como del riesgo de los falsos negativos y de los falsos positivos.

Actualmente, en España se realiza cribado neonatal para la enfermedad de células falciformes en la Comunidad de Madrid, Cataluña, Extremadura, País Vasco y Comunidad Valenciana, y está en estudio en muchas otras. Se encuentra en discusión la rentabilidad de dicho cribado en muchas comunidades, en las que las cifras de inmigración son menores que la media nacional, y por tanto se plantea realizar este cribado solo a la población de riesgo, aunque esto puede provocar la no-detección precoz de pacientes afectados no pertenecientes a dichos grupos de riesgo.

### **3-Fisiopatología**

La HbS, resultante de la mutación en el gen que codifica la subunidad beta de la hemoglobina, tiende a polimerizarse con la desoxigenación, hecho que altera su solubilidad, quedando como resultado un hematíe con forma de hoz, rígido, y poco flexible. Dichos hematíes deformados no pueden atravesar la microcirculación de forma normal, produciendo un aumento de la viscosidad sanguínea, que conduce a la formación de microtrombos y a la oclusión de los pequeños vasos, dando lugar a las crisis vaso-occlusivas, que son el paradigma de esta enfermedad.

Figura 2.-Hematíes falciformes en un frotis sanguíneo.



La hemoglobina mutada puede autooxidarse y precipitar sobre la membrana del hematíe, causando daño mediante la generación de radicales libres. Uno de los cambios resultantes de este daño en la membrana, es el aumento de la propensión del eritrocito a adherirse. Los eritrocitos falciformes expresan en su membrana externa mayor cantidad de moléculas de adhesión que los eritrocitos normales, lo cual favorece su interacción con el endotelio [9]. La interacción entre la hemoglobina SS y el endotelio vascular produce la activación de las células endoteliales. Esta célula endotelial activada libera radicales libres y aumenta la producción de múltiples moléculas de adhesión, entre las que se encuentran E-selectina, P-selectina, VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule -1) y ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) [10]. Dichas moléculas producen un reclutamiento de leucocitos y plaquetas, que se adhieren al endotelio y, junto a los eritrocitos adheridos, obstruyen el flujo sanguíneo en los pequeños vasos. Esta obstrucción causa hipoxia local, lo cual produce un agravamiento del fenómeno de falciformación, que será más intenso si se produce la necrosis de los tejidos [9].

El estado inflamatorio crónico que ocurre en los pacientes con enfermedad falciforme depende de diversos factores que interactúan y se retroalimentan, formando así un ciclo inflamatorio permanente. El endotelio vascular constituye un factor clave en el proceso de inflamación y vaso-oclusión. Las células endoteliales participan en el proceso de la hemostasia y producen óxido nítrico, sustancia vasodilatadora que regula el tono vascular. La hemólisis crónica de hematíes falciformes libera hemoglobina y arginasa, enzima que utiliza el sustrato usado para la producción de óxido nítrico (L-arginina). La depleción de dicho sustrato causa reducción de NO, y por tanto vasoconstricción, fenómeno que a su vez retrasa el flujo sanguíneo y favorece la falciformación de los glóbulos rojos.

Se han propuesto múltiples factores que intervengan en una crisis vaso-oclusiva: inflamación, estrés, descenso del flujo, aumento de la viscosidad sanguínea, hemólisis, o una combinación de varios de los factores antes descritos [10].

### Papel de la endotelina 1

Se ha estudiado la implicación de la endotelina-1 en el tipo de dolor sufrido por los pacientes con anemia falciforme, tanto como desencadenante en el principio del episodio de vasooclusión, como como activador directo de los nociceptores [11]. Los hematíes falciformes producen un aumento de la liberación de endotelina-1 y la inducción del mRNA de la endotelina-1 de las células endoteliales, lo cual sugiere que la endotelina-1 podría ser un factor importante en la fisiopatología de las crisis vasooclusivas. Niveles elevados de endotelina-1 en la circulación han sido clínicamente demostrados en pacientes con enfermedad de células falciformes durante los episodios

vasoocclusivos [11]. En células endoteliales expuestas al plasma de pacientes con anemia falciforme en diferentes etapas de la enfermedad, se ha visto un incremento de la producción de endotelina-1 durante el síndrome torácico agudo [11]

También se ha encontrado asociación entre el nivel de endotelina-1 y el grado de dolor. El nivel de endotelina-1 aumentaba a medida que el dolor alcanzaba grados más elevados [11]. En estos pacientes, los niveles plasmáticos de endotelina-1 descendían a medida que descendía el dolor, pero no llegaban a alcanzar en ningún momento, ni con la desaparición del dolor, el nivel de los controles sanos.

Otro dato que pone de manifiesto la relación de la endotelina-1 con la anemia falciforme, es el hecho de que la hidroxiurea disminuye la expresión del gen de la endotelina-1 en las células endoteliales. Lapouméroulie et al [12]estudiaron una población de 80 niños con hemoglobina SS. En este estudio se encontró que en los pacientes tratados con hidroxiurea el nivel de endotelina-1 en plasma era al menos dos veces menor que en aquellos que no recibían tratamiento con hidroxiurea

Además, la endotelina-1 podría también estar implicada en el proceso de falciformación de los glóbulos rojos, mediante la modulación de la actividad del canal de Gardos (canal de  $K^+$  mediado por  $Ca^{++}$ , que tiene un papel importante en la deshidratación de los hematíes falciformes) [13].

#### **4-Manifestaciones clínicas**

Las manifestaciones clínicas son muy variadas y pueden afectar a multitud de órganos. La más característica es la crisis de dolor vaso-oclusiva, sin embargo, dado que el mecanismo fisiopatológico es la vaso-oclusión y posterior isquemia tisular, se puede producir daño en la mayoría de los órganos, con diferentes grados de gravedad y diferentes formas de manifestarse.

##### Crisis de dolor vasoocclusivas

Las crisis de dolor vasoocclusivas son el paradigma de la enfermedad falciforme y un buen predictor de su gravedad. Crea un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes, y supone la primera causa de hospitalización [14], generando por tanto un enorme coste médico, tanto directo, como indirecto, debido a los días de trabajo perdidos por el paciente. En 2004, 83149 adultos fueron hospitalizados en los Estados Unidos, con un coste aproximado de 488 millones de dólares [15].

La frecuencia de crisis de dolor vasoocclusivo nos puede dar información acerca de la

gravedad de la enfermedad y de la esperanza de vida del paciente. Se ha encontrado asociación entre la frecuencia de crisis de dolor y la tasa de mortalidad. En un estudio, se concluyó que los pacientes con enfermedad de células falciformes con más de 3 episodios de crisis de dolor al año, tenían el doble de posibilidades de fallecer más tempranamente que aquellos con menor frecuencia de ataques [14].

Aunque el dolor clásicamente relacionado con la enfermedad falciforme es el ataque de dolor vasooclusivo agudo, se han descrito tres clases de dolor que afectan a estos pacientes: agudo, crónico y neuropático.

Los ataques de dolor agudo pueden ocurrir en cualquier momento de la vida del paciente, aunque pueden ser desencadenados por diversos factores, como el frío o la deshidratación. El dolor puede localizarse en prácticamente cualquier parte del cuerpo, siendo lo más frecuente la zona lumbar de la espalda y la cadera. El dolor puede ser migratorio, comenzando en un punto y desplazándose a otro.

Actualmente, se describen 4 fases en estas crisis: prodrómica, inicial, establecida y de restablecimiento [16]. La fase prodrómica dura 1 o 2 días, consiste en síntomas como parestesias, entumecimiento, que precede a la crisis de dolor. La fase inicial hay un aumento de dolor, que se suele acompañar de descenso de la elasticidad de los glóbulos rojos, aumento de la temperatura y leucocitosis. La fase establecida se caracteriza por dolor en meseta en máxima intensidad.

El objetivo de estudiar y describir las fases de las crisis de dolor es actuar frente a este en la fase más precoz posible, y evitar así su desarrollo hacia la fase de dolor establecida, en la cual la actuación médica es menos efectiva.

La mayoría de las complicaciones agudas de la enfermedad de células falciformes ocurre en el transcurso, o pocos días después de una crisis de dolor. Cerca del 50% de los síndromes torácicos agudos ocurren durante la estancia en el hospital de un paciente por una crisis de dolor vasooclusivo. También se ha descrito fallo multiorgánico y muerte en pacientes durante una crisis de dolor [16].

Además, sufrir una crisis de dolor es un factor de riesgo para padecer futuros ataques. Ballas et al [16] estudiaron longitudinalmente a pacientes tras ser dados de alta del hospital para determinar con qué frecuencia se produce la readmisión por otro ataque de dolor. Sus resultados fueron que un 20% de los pacientes precisaron tratamiento con opioides por vía parenteral, por otra crisis de dolor vaso oclusivo tan solo una semana después de haber sido dados de alta por el último episodio. Estos datos han sido similares a los obtenidos en otros estudios.

Ballas et al [17] siguieron longitudinalmente una cohorte durante 4 años (1998-2002), en el que los datos mostraron que el 95% de los 1540 ingresos de 136 pacientes fueron por crisis de dolor agudo. También mostraron que el 50% de los reingresos hospitalarios ocurrieron en el primer mes tras ser dados de alta por la última crisis y el 16% en la primera semana. Entre los riesgos para futuras readmisiones se encontraron: el aumento de edad en los niños, tratamiento con esteroides, asma, y ausencia de seguimiento hematológico tras la crisis.

Esto parece deberse a que la resolución de las crisis de dolor va acompañada de un rebote de la trombocitosis, descenso de la elasticidad de los eritrocitos, niveles elevados de fibrinógeno, y aumento de la viscosidad del plasma, todos ellos factores que predisponen a un estado de hipercoagulabilidad que explicaría la causa de las frecuentes recurrencias de las crisis.

El manejo terapéutico en las crisis de dolor drepanocítico sigue siendo objeto de estudio y discusión. Dado que es una entidad con un mecanismo fisiopatológico singular y particular, así debería ser a su vez su tratamiento, incidiendo sobre todo en los mecanismos fisiopatológicos implicados en la génesis de estos episodios. El tratamiento depende a su vez del grado de gravedad del ataque. Los ataques de dolor leves-moderados es preferible tratarlos en el domicilio con medidas como hidratación oral, reposo, evitar el frío, analgésicos no opioides y antiinflamatorios no esteroideos [15]. Se ha descrito que un 40% de los pacientes utilizan diariamente analgesia domiciliaria, siendo oxicodona y la codeína los fármacos más utilizados en este ámbito [16].

Los ataques de dolor graves, precisan de tratamiento hospitalario. Al igual que en los ataques leves- moderados, la hidratación es una parte importante del tratamiento, junto con la analgesia. En este caso, los fármacos utilizados más frecuentemente son los opioides por vía parenteral. La estancia media en el hospital de cada episodio es de aproximadamente 4 días. Este uso frecuente de fármacos opioides por la población con anemia falciforme, lleva consigo el riesgo de que estos pacientes desarrollen dependencia y abuso de estos fármacos. A pesar de la existencia de ese riesgo, no se ha demostrado una mayor proporción de abuso de estas substancias en adultos con anemia falciforme que en la población general [18, 14].

Otro tipo de dolor falciforme, menos característico que las crisis de dolor agudo, pero también con gran afectación en la calidad de vida de los pacientes, es el dolor crónico. Este se define por aquel que dura 3 o más meses. Las causas de este dolor son múltiples: úlceras en las piernas, osteomielitis, infartos óseos, necrosis avascular de tendones, dolor de espalda por protrusión discal [4]. Debido a la mejora de los tratamientos de mantenimiento de la enfermedad falciforme, la esperanza de vida de

estos pacientes está aumentando cada vez más, lo que a su vez provoca un aumento de la prevalencia de dolor crónico en los pacientes que llegan a la edad adulta. Actualmente, aproximadamente el 29% de los adultos con anemia drepanocítica sufren dolor crónico, la mayoría entre los 25 y los 44 años de edad [4]. Este tipo de dolor muy raramente requiere hospitalización, y su manejo se hace preferentemente de manera domiciliaria con opioides de larga duración .

Por último, otro tipo de dolor que puede afectar a los pacientes con enfermedad de células falciformes es el dolor neuropático. Este dolor es descrito como un calambre, lancinante, espontáneo, quemante. Éste es consecuencia del daño tisular tras la vasooclusión de los vasos sanguíneos de los nervios (vasa vasorum). Su severidad puede estar relacionada con el calor o con el frío. Entre los síndromes de dolor neuropático en anemia falciforme, el más común es la neuropatía del trigémino. Clínicamente se caracteriza por dolor en la mejilla acompañado de dolor mandibular [16].

Nuevas investigaciones para tratar de mejorar las crisis de dolor drepanocítico, basan sus estudios en la necesidad de actuar sobre la fisiopatología del dolor en esta enfermedad, en la fase más temprana posible, preferiblemente en la fase prodrómica, en la que el daño tisular y el proceso inflamatorio están en sus fases tempranas y es posible todavía revertir el proceso y tratar de impedir que avance. La tríada sobre la que se debe actuar es: vaso-oclusión, inflamación y nocicepción. Tras cada crisis queda daño inflamatorio residual, que tras varias crisis recurrentes puede terminar en fallo orgánico. Transfusiones sanguíneas e hidratación intensa en la fase prodrómica pueden ser suficiente para detener la crisis. Asimismo, pueden utilizarse agentes vasodilatadores, para restaurar la perfusión y reducir al máximo el daño tisular potencial, el óxido nítrico es el más utilizado. Actualmente, la gran mayoría de los pacientes recibe tratamiento médico a los 2-3 días desde que el cuadro se ha iniciado, fase en la cual el daño tisular ya está establecido [16], no se puede revertir, y por lo tanto solo podremos realizar tratamiento sintomático del dolor, pero no actuar sobre el daño tisular para impedir el daño orgánico que este puede producir a largo plazo.

### Secuestro esplénico agudo.

El bazo es uno de los órganos más frecuentemente y tempranamente afectados en la enfermedad falciforme. Está aumentado de tamaño en la primera década de vida, para progresivamente desarrollar focos atróficos resultado de los ataques de vasooclusión y subsecuente isquemia, lo que conduce a la denominada autoesplenectomía. Las complicaciones esplénicas principales son las crisis de secuestro esplénico agudo, el hiperesplenismo, el absceso esplénico y los infartos esplénicos masivos. Estas complicaciones están asociadas con aumento de la

morbimortalidad en estos pacientes.

De estas manifestaciones, la más relevante es el secuestro esplénico agudo, consistente en el aprisionamiento brusco de hematíes por el bazo, con el subsiguiente aumento de tamaño de este órgano, y un descenso de los niveles de hemoglobina.

Es un proceso de gravedad, y está considerada la segunda causa de muerte en la primera década de la vida, solo por detrás de las infecciones [19]. Clínicamente es una emergencia médica: los pacientes pueden presentar señales de shock hipovolémico y evolucionar hacia el fallecimiento. El tratamiento durante la fase aguda consiste en medidas de soporte y transfusión de concentrados de hematíes. El manejo que sigue a las crisis está en discusión, pero las opciones se encuentran entre observación clínica atenta, transfusiones sanguíneas periódicas y realización de esplenectomía [20].

Rezende et al [20] estudiaron una cohorte de 255 niños con hemoglobinopatía SS. De estos 255 pacientes, 89 presentaron un total de 173 eventos de secuestro esplénico agudo, con una incidencia de 10,2 primeros eventos por 100 pacientes/año. 51 pacientes tuvieron dos o más episodios, con una tasa de recurrencia del 57%. El 75% de los primeros eventos ocurrieron antes de los dos años de vida. En los 89 pacientes con crisis de secuestro esplénico agudo se realizaron 48 esplenectomías, la mortalidad fue de 5 fallecimientos en 173 episodios de secuestro esplénico (2,9%).

Ademas del secuestro esplénico agudo que es la complicación esplénica más frecuente de la enfermedad falciforme, han sido descritas otras complicaciones, como el hiperesplenismo, el absceso esplénico y el infarto esplénico masivo.

Ahmed H. Al Salem [19] estudió una cohorte de 173 niños con anemia falciforme que necesitaron esplenectomía en el tratamiento de diversas complicaciones esplénicas. De ellos, 144 sufrieron crisis de secuestro esplénico agudo, 18 hiperesplenismo, 7 pacientes sufrieron absceso hepático y finalmente, 3 infarto esplénico masivo.

El hiperesplenismo se define como esplenomegalia con anemia, trombocitopenia y neutropenia. Se han propuesto aparte de esplenectomía otros tratamientos, como transfusiones sanguíneas crónicas, esplenectomía parcial, terapia embólica u oclusión percutánea intraluminal de la arteria esplénica. Al Salem comparó los parámetros sanguíneos pre y postoperatorios, encontrando un incremento significativo en el nivel de hemoglobina, plaquetas, leucocitos y un descenso del número de reticulocitos tras la esplenectomía [19].

El absceso esplénico es raro. Su posibilidad debe tenerse en cuenta en un paciente con anemia falciforme acompañado de fiebre, dolor abdominal y esplenomegalia. La

Sepsis es el factor predisponente más común, el tratamiento de elección es dar cobertura antibiótica y la realización de esplenectomía.

La esplenectomía debe ser cuidadosamente estudiada, debido las posibles futuras complicaciones que conlleva, tanto las propias del procedimiento quirúrgico, como la mayor susceptibilidad a las infecciones que se ven expuestas las personas esplenectomizadas, sobre todo por gérmenes encapsulados. Además, existe el problema añadido de que la anemia falciforme es una enfermedad especialmente frecuente en zonas subdesarrolladas con pobres servicios médicos, lo cual dificulta muchas veces la posibilidad de estos pacientes de ser sometidos a una esplenectomía.

### Síndrome torácico agudo.

El síndrome torácico agudo es una complicación frecuente en la enfermedad de células falciformes, y una causa muy importante de fallecimiento en estos pacientes.

Se trata de un cuadro agudo pulmonar en el que se aprecia la aparición de un infiltrado nuevo en la radiografía de tórax, y es precedido o acompañado por síntomas respiratorios de vías bajas, con o sin hipoxémia. Típicamente se presenta tres días después de una crisis vasooclusiva. El síndrome torácico agudo ocurre en el 10-20% de los pacientes con enfermedad de células falciformes hospitalizados por una crisis de dolor vasooclusivo, normalmente entre 1 y 3 días después del ingreso por dicho episodio [21].

El síndrome torácico agudo es la segunda causa de hospitalización en pacientes con enfermedad de células falciformes. Es una complicación muy grave y la principal causa de muerte en esta enfermedad. Episodios recurrentes pueden conducir a enfermedad pulmonar crónica [22]. Alrededor del 13% de los pacientes requieren ventilación mecánica durante el curso de una crisis, y la mortalidad es de aproximadamente del 3% [23]. Los factores de riesgo son todavía objeto de estudio. Se ha encontrado asociación entre una historia de asma en el paciente, número de ataques de dolor vasooclusivo, juventud, hábito tabáquico y un elevado número de glóbulos blancos [24].

Existen diversos factores que precipitan una crisis de síndrome torácico agudo: infección sistémica o respiratoria, embolismo graso, e infarto pulmonar [25]. El Grupo Nacional de Estudio del Síndrome Torácico Agudo identificó un agente infeccioso en el 54 % de los ingresos por este síndrome [26]. Los agentes infecciosos más comúnmente aislados han sido virus y bacterias atípicas. Otros microorganismos aislados fueron *S. Aureus* meticilin resistente, bacterias encapsuladas o virus de la gripe H1N1.

Se ha propuesto que las infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad inducen una respuesta inflamatoria pulmonar excesiva, y esta sería el desencadenante que comenzara todo el proceso.

El embolismo graso es otro proceso etiológico del síndrome torácico agudo. Las crisis vasooclusivas pueden involucrar a diferentes huesos, entre los cuales los más comunes son la pelvis y el fémur, lo cual conduce a infarto y edema del compartimento medular. Esta necrosis de la médula ósea provoca la liberación de células grasas al torrente sanguíneo, desde el cual son conducidas al pulmón. Este síndrome debe sospecharse en pacientes con fallo multiorgánico de rápida instauración, con desarrollo de distress respiratorio, elevación de la presión pulmonar, alteraciones mentales, trombocitopenia y evidencia de hepatopatía. El Grupo Nacional de Estudio del Síndrome Torácico Agudo identificó embolismo graso en un 16% de los casos de síndrome torácico agudo [26]. Este diagnóstico se basó en la identificación de acúmulo de lípidos en los macrófagos alveolares mediante broncoscopia.

Las terapias utilizadas para prevenir el síndrome torácico agudo son las mismas del tratamiento de fondo de la anemia falciforme, como las transfusiones periódicas o la terapia con hidroxiurea, u otras más específicas de la enfermedad pulmonar como un correcto tratamiento del asma en aquellos pacientes que lo sufren y el uso de espirometría incentiva durante las hospitalizaciones por crisis vasooclusivas.

El tratamiento estándar durante un síndrome torácico agudo incluye estrategias como hospitalización, hidratación, analgesia, antibióticos de amplio espectro, oxigenoterapia y transfusión sanguínea.

### Hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar es una complicación de la anemia falciforme y de otras anemias hemolíticas. Esta causada por la obliteración progresiva de la vasculatura pulmonar, que causa desarrollo de fibrosis y lesiona el pulmón de manera irreversible. La hipertensión pulmonar ha sido más estudiada en pacientes con anemia falciforme y talasemia que, gracias a los avances en los tratamientos en las últimas décadas, han sobrevivido hasta la quinta y sexta década de la vida. En estos pacientes se encontró una alta prevalencia de enfermedad vascular, tanto pulmonar como sistémica, resultado de muchos años de evolución de anemia crónica con alto gasto cardíaco, junto con la hemólisis intravascular que activa el sistema de la coagulación [21].

La tasa de mortalidad asociada a esta complicación es muy alta: cada incremento de 10 mmHg de la presión arterial pulmonar se ha visto asociada con un incremento de

1,7 veces en la tasa de mortalidad (95% IC, 1.1-2.7; P=0.028) [21].

La presión pulmonar arterial media encontrada en pacientes con enfermedad drepanocítica es de aproximadamente 36.6+/- 1.5 mm Hg. Llama la atención el hecho de que, a pesar de que, considerados hemodinámicamente, los pacientes con hipertensión pulmonar asociada a anemia falciforme suelen tener una afectación leve, la mortalidad en este grupo es inesperadamente elevada [21, 27]. Estos pacientes a menudo presentan asociada una disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (se ha encontrado en el 40% de los casos). Los pacientes con hipertensión pulmonar y evidencia ecocardiográfica de disfunción diastólica se encuentran en un riesgo de mortalidad particularmente alto (RR 12.0; 95% IC, 3.8-38.1; P<0.001) [21].

### Crisis aplásica

La infección por parvovirus B19, responsable del eritema infecciosos en niños sanos, puede provocar una crisis aplásica en pacientes con enfermedades hematológicas, especialmente en aquellas con anemia hemolítica crónica, como talasemia, esferocitosis y enfermedad de células falciformes [28].

El mecanismo fisiopatológico que subyace tras esta crisis de células aplásicas se basa en que el parvovirus B19 tiene especial tropismo para los precursores eritroides produciendo la detención de su diferenciación en la médula ósea. En estos pacientes se produce un descenso brusco de las cifras de hemoglobina, y frecuentemente precisan ser transfundidos. Si la anemia es muy relevante, puede terminar en fallo cardíaco o colapso cerebrovascular [29].

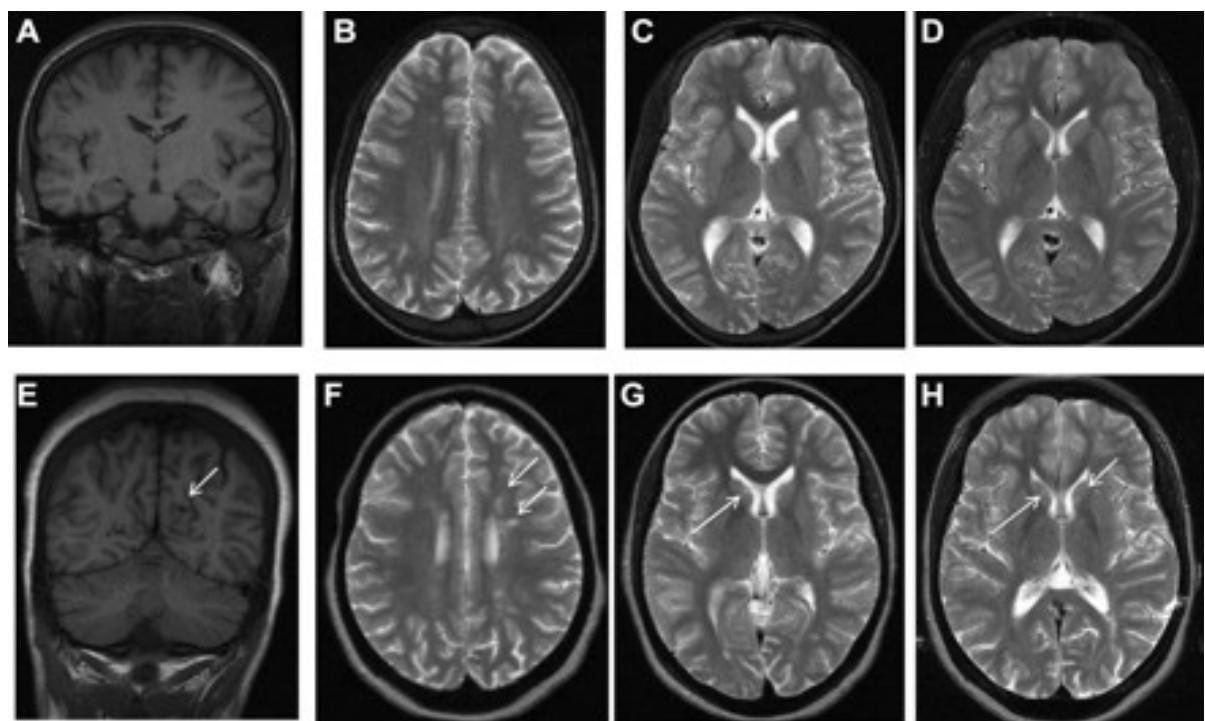
Goldstein et al [30] estudiaron una cohorte de 314 niños en Jamaica. De ellos, 67 padecieron crisis aplásica. La edad de los pacientes afectos era entre 0.5 y 12.5 años. En 54 casos fue necesaria la realización de transfusión sanguínea.

### Manifestaciones neurológicas

La forma más común de afectación neurológica en la enfermedad de células falciformes es el infarto cerebral silente. Éste es definido por la presencia de una resonancia magnética cerebral con un resultado alterado en un paciente con una exploración neurológica normal. No produce déficit motor o sensorial, pero se ha asociado con empeoramiento neurocognitivo, pobres resultados académicos, y riesgo aumentado de sufrir infartos cerebrales sintomáticos en el futuro. El infarto cerebral silente ocurre en el 27% de los pacientes con anemia falciforme antes de los 6 años, y en el 37% antes de los 14 años de edad [31].

Los pacientes con infartos cerebrales silentes tienen déficits en múltiples áreas: velocidad de procesamiento, memoria visual, vocabulario, atención, razonamiento abstracto y comprensión verbal [32]. Como consecuencia de estos déficits, los resultados académicos son peores que en el resto de la población. El 35% de los niños con anemia falciforme e infarto cerebral silente tienen el doble de posibilidades de sufrir dificultades académicas a lo largo de su vida escolar que aquellos sin infarto cerebral silente [32].

Figura 3.-Resonancia magnética cerebral muestra las zonas afectadas por un infarto.



Asimismo, la Universidad de Washington demostró la correlación entre el tamaño del infarto cerebral, medido mediante resonancia magnética, y el alcance de dicho déficit cognitivo.

Otra de las complicaciones neurológicas de la enfermedad de células falciformes es el infarto cerebral clínicamente manifiesto. Este tiene consecuencias de gran magnitud en la calidad de vida de los niños afectados, impidiéndoles en muchos casos adquirir un nivel académico mínimo. Los niños con enfermedad de células falciformes son uno de los grupos en los que la incidencia de infartos cerebrales es mayor en ese grupo de edad. La asociación entre infarto cerebral y anemia falciforme ha sido confirmada en múltiples estudios de cohortes en los últimos años, encontrándose en un estudio una incidencia de primer infarto de 500- 1280 por 1000000 habitantes/ año en adultos con HbSS, en comparación con la incidencia de 12 infartos por 1000000 personas/año en

afroamericanos menores de 35 años sin anemia falciforme [33]. En un estudio de una cohorte retrospectivo en el área de Baltimore- Washington se encontró una incidencia de infarto en pacientes con enfermedad de células falciformes de 240 por 100000 personas-año [34].

En los países subdesarrollados, existen más limitaciones en cuanto a los datos epidemiológicos, sin embargo, se disponen de algunos estudios que muestran la prevalencia de estos eventos isquémicos cerebrales en pacientes con anemia falciforme. En Camerún, un estudio mostró una prevalencia del 13% en adultos con enfermedad de células falciformes. Un estudio de cohortes prospectivo realizado en Jamaica siguió a 310 niños con genotipo HbSS, en los cuales ocurrieron 17 eventos de infarto cerebral, con una incidencia acumulada del 7,8% a los 14 años de edad [33].

Numerosos factores de riesgo han sido identificados. Los más consistentes son el genotipo (mayor riesgo para homocigotos Hb SS), hipertensión arterial, edad avanzada y nivel de hemoglobina basal más bajo, así como los factores de riesgo de enfermedad isquémica cerebral en la población normal, independientemente de la enfermedad drepanocítica [33]. Otro factor de riesgo para sufrir un infarto es la presencia de vasculopatía cerebral intracraneal que comprometa el flujo sanguíneo cerebral. La causa de esta vasculopatía es desconocida, pero anatomicamente, se ha visto daño endotelial con engrosamiento de la capa íntima y proliferación de músculo liso, con depósitos de fibrina, cambios inflamatorios y formación de trombos [34]. Las localizaciones más comunes de vasculopatía cerebral en pacientes con anemia falciforme es en las zonas de ramificación.

Los infartos cerebrales son una complicación fatal de la enfermedad de células falciformes. El hecho de haber sufrido un accidente isquémico cerebral es un factor de riesgo para sufrir futuros episodios similares. En estos pacientes está indicada la terapia profiláctica con transfusiones periódicas para tratar de reducir la incidencia de nuevos infartos cerebrales. Sin embargo, se planteaba el problema de poder determinar qué pacientes estaban en riesgo de sufrir un primer episodio isquémico cerebral, y así poder poner en marcha medidas profilácticas de prevención primaria.

En el año 1992 se realiza un estudio en el que se muestra un potencial beneficio en el uso del doppler transcraneal para screening de la vasculopatía cerebral y del riesgo de sufrir un infarto cerebral en niños con anemia falciforme. En este estudio, realizado en 190 niños con enfermedad drepanocítica asintomáticos, se encontró que una velocidad de flujo sanguíneo en la arteria cerebral media mayor a 170 cm/s estaba asociada con un mayor riesgo de infarto [34].

Recientemente, se ha implantado el uso del doppler transcraneal para estimar el

riesgo de sufrir el primer accidente isquémico cerebral en niños de 2 a 16 años afectados de anemia falciforme. En la mayoría de los estudios realizados se demostró la asociación entre alta velocidad del flujo sanguíneo y empeoramiento de habilidades cognitivas desde la niñez a la adolescencia [35]. Este aumento del flujo sanguíneo cerebral es una forma de autoregulación, para aumentar el reparto de oxígeno y mantener una presión de perfusión constante en pacientes con anemia. Hogan et al describieron asociación entre una alta velocidad del flujo sanguíneo medido con doppler transcraneal con riesgo moderado-alto de retraso en el neurodesarrollo [35].

Esta estrategia permite estratificar el riesgo y aplicar prevención primaria en esta población. Actualmente se recomienda el uso de doppler transcraneal como método de screening en niños con anemia falciforme de entre 2 y 16 años de edad al menos una vez al año, estableciéndose como pacientes de alto riesgo aquellos cuya velocidad de flujo sanguíneo en la arteria carótida interna y en la arteria cerebral media sea superior a 200 cm/s [36]. En los pacientes clasificados como alto riesgo la principal opción terapéutica preventiva es la realización de transfusiones periódicas. En países subdesarrollados, en los que a menudo esta opción es de difícil acceso, se puede realizar el tratamiento preventivo con el uso de aspirina.

### Priapismo

Se trata de una erección del pene dolorosa y prolongada. Puede aparecer a cualquier edad, aunque es más frecuente en la adolescencia, afectando al 30-65% de los varones homocigotos [8]. Se produce por el secuestro de sangre en el cuerpo cavernoso. Los episodios más graves son aquellos que duran más de 4 horas y sin el tratamiento adecuado pueden llegar a producir impotencia. Los episodios intermitentes duran menos de 4 horas, pero pueden preceder a un episodio grave. Su incidencia varía entre 5- 45% [37].

Adediran et al [37] estudiaron una cohorte de 114 pacientes entre 14 y 35 años, de los cuales 45 (39,1%) habían sufrido priapismo en el pasado. En el 55,5% de estos pacientes, este se resolvió en menos de 3 horas, en el 26,66% necesitó más de 3 horas pero menos de 24, mientras que en el 17,7% el proceso tardó más de 24 horas en resolverse. Deben tratarse con hidratación, analgesia y aspiración / irrigación del cuerpo cavernoso con un alfa adrenérgico.

### Manifestaciones renales

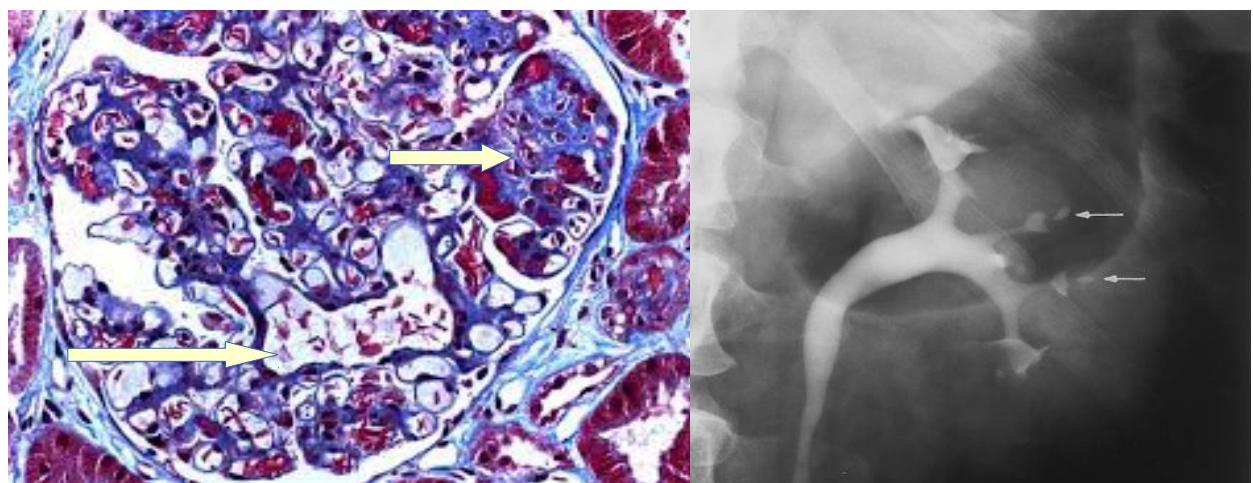
Los fenómenos vaso oclusivos producen frecuentemente fallo renal a largo plazo. Con el reciente aumento de la esperanza de vida de los pacientes con enfermedad de células falciformes, se ha visto incrementada la prevalencia de la enfermedad crónica

renal en estos pacientes, y es un factor predictivo decisivo en la mortalidad de los mismos.

La manifestación inicial es la hematuria asintomática. Comienza frecuentemente en la infancia. La causa de esta hematuria es la obstrucción vascular en la médula renal por los glóbulos rojos Hb SS, con la consecuente extravasación de hematíes. En la gran mayoría de los casos, la hematuria es unilateral y de origen en el riñón izquierdo, probablemente por las diferencias anatómicas en el drenaje venoso. En pacientes que habían presentado hematurias recidivantes, el hallazgo anatopatológico al analizar las piezas mostró un estasis severo en los capilares peritubulares, especialmente en la médula, y extravasación de sangre en los túbulos colectores [38].

Figura 4.- Glomérulo con engrosamiento mesangial, hay drepanocitos en los vasos.

Figura 5.- Necrosis papilar renal visualizada con una pielografía.



Otra complicación muy común, secundaria a la isquemia producida por las crisis vaso-occlusivas es la necrosis papilar y los infartos renales. Su prevalencia oscila entre un 30-40% de los pacientes homocigotos (Hb SS) [39]. En la mayoría de los pacientes con anemia falciforme, las áreas infartadas son en un inicio pequeñas y la función renal no se ve inicialmente afectada. A medida que aumentan los pequeños infartos, el área de necrosis puede aumentar y llegar a afectar a las papilas. La clínica de presentación puede variar desde hematuria asintomática hasta un cuadro agudo acompañado de hematuria, dolor, fiebre y fallo renal agudo obstructivo [38]. A menudo se encuentra asociado con infecciones del tracto urinario 61,5% [38], por lo que se considera un factor modificador del riesgo. La técnica de elección para su detección y para la realización del diagnóstico diferencial con otras causas de hematuria como la litiasis o el carcinoma medular renal es la ecografía renal.

Los pacientes afectados de anemia drepanocítica pueden llegar a desarrollar

proteinuria y una insuficiencia renal que progresó hacia una enfermedad renal crónica terminal. El marcador inicial de dicha afectación renal es la albuminuria. Su prevalencia aumenta con la edad, se ha descrito albuminuria entre un 21.3-28% de pacientes entre 3-20 años, de los cuales un 10.5% progresan a proteinuria en un tiempo de seguimiento de 20 meses [39]. En un estudio prospectivo realizado en 300 adultos con enfermedad falciforme entre los 20 y 70 años de edad, se encontró una prevalencia de albuminuria de un 68%, de los cuales el 26% presentaban también proteinuria [39]. La proteinuria se asocia a una mayor hemólisis, anemia y reticulocitosis, y también se ha encontrado relación entre ésta y la incidencia de crisis de dolor vasoocclusivas, síndrome torácico agudo y de accidente vascular cerebral. Los pacientes con anemia falciforme son pacientes con gran riesgo de padecer enfermedad renal crónica, por lo que se debe determinar en ellos una vez al año la ratio albúmina / creatinina en orina para su detección precoz.

El carcinoma medular renal es un tumor altamente maligno y de muy mal pronóstico, y ha sido descrito prácticamente de forma exclusiva en pacientes jóvenes de raza negra con rasgo falciforme (y menos frecuente en enfermedad falciforme). La mayoría de los pacientes tienen menos de 20 años, y existe predominio por el sexo masculino. Se sugiere la existencia de una predisposición genética. El carcinoma medular renal suele manifestarse inicialmente como hematuria macroscópica, infección del tracto urinario, dolor en flanco y masa abdominal y pérdida de peso [38]. Al momento del diagnóstico la mayoría de los pacientes presentan ya metástasis. La supervivencia media tras el diagnóstico no suele superar los 6-12 meses [39].

### Manifestaciones oculares

La frecuencia de retinopatía en anemia falciforme es mayor en adultos, aunque también ha sido descrito en niños, y por tanto aumenta a medida que aumenta la supervivencia de los pacientes con esta enfermedad. El riesgo de desarrollar retinopatía proliferativa en pacientes Hb SS es mayor entre los 25-39 años. El desarrollo de la retinopatía proliferativa suele comenzar en la primera década de la vida, pero por norma general permanece asintomática hasta la aparición de complicaciones como hemorragia vítreo o desprendimiento de retina, que ocurren alrededor de los 20-30 años de edad [40].

La retina periférica, especialmente la región temporal, es muy susceptible a la oclusión provocada por los hematíes falciformes, debido a su estrecho diámetro vascular. Los eventos que conducen a una retinopatía proliferativa típicamente comienzan en dicha región. En la retina, la fisiopatología del proceso neovascular se inicia debido a la oclusión de una arteriola periférica, con la consecuente creación de una nueva disposición de los capilares adyacentes. Estos capilares pueden dilatarse y

formar anastomosis arteriovenosas en áreas entre la retina vascularizada y la isquémica. Las formaciones neovasculares pueden sangrar, provocando una hemorragia vítreo. Las producción de varias hemorragias consecutivas provocan la formación de un tejido fibrovascular que puede provocar tracción sobre la retina, ocasionando eventual desprendimiento de retina [41].

La retinopatía proliferativa es la principal causa de disminución de la agudeza visual en pacientes con anemia falciforme. En un estudio longitudinal en el que se siguió a 307 pacientes con hemoglobina SS durante 5 años, se describió una incidencia de 0.5 casos por 100 pacientes-año [40].

## 5. Tratamiento

Además del tratamiento propiamente sintomático indicado en cada una de las complicaciones de la enfermedad drepanocítica, también existen diversos tratamientos y estrategias terapéuticas encaminadas a mejorar el estado basal del paciente, disminuir la frecuencia de complicaciones e ingresos hospitalarios, y mejorar la esperanza de vida.

### Hidroxiurea

La hidroxiurea es un potente inhibidor de la ribonucleotido reductasa. Esta enzima cataliza la conversión reductiva de ribonucleótidos en desoxirribonucleótidos, que es un paso crucial en la biosíntesis de DNA. Inicialmente desarrollado como agente antineoplásico, hasta que en la década de los 70 se descubre un beneficio en el tratamiento de la anemia falciforme, debido al aumento de la producción de hemoglobina fetal. En 1984, se documenta la inducción farmacológica de Hemoglobina fetal mediada por la hidroxiurea en pacientes con anemia falciforme [42]. Sucesivos estudios demostraron la eficacia y la tolerabilidad de la hidroxiurea, y demostraron su eficacia en la reducción de las crisis vasooclusivas y del síndrome torácico agudo.

Los pacientes con niveles más altos de hemoglobina fetal tienen menos episodios de complicaciones agudas y mejor pronóstico de vida. El estudio MSH [43] es un estudio multicéntrico realizado en norteamérica, aleatorizado, doble-ciego, que incluía 299 participantes y que comparó a lo largo de los años hidroxiurea con placebo en adultos con hemoglobina SS. En este estudio se demostró una reducción de la mortalidad del 40% entre los usuarios, tras 9 años de monitorización. Además, este estudio mostró una gran diferencia en las crisis de dolor vasooclusivas en el grupo de hydroxyurea en comparación con los controles. Los resultados mostraron una reducción de la hospitalización y una reducción entre el tiempo de iniciación del tratamiento y la primera

crisis (2,76 meses en el grupo tratado con hydroxyurea frente a 1,35 meses en el grupo tratado con placebo), y la segunda crisis de dolor (6,58 meses en el grupo tratado con hydroxyurea frente a 4,13 en aquellos tratados con placebo). El estudio MSH mostró a su vez una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de síndrome torácico agudo (RR 0.44 frente a RR 0.67).

Rodrigues de Araujo et al [44] realizaron un estudio de cohortes retrospectivo utilizando datos, desde 1980 hasta 2010, de pacientes con anemia falciforme en dos hospitales de Brasil, uno de los países más afectados por la enfermedad de células falciformes en el mundo. En este estudio se analizaron los datos de 63 pacientes con anemia falciforme homocigotos. De estos, 39 eran tratados con hydroxyurea. Los análisis de estos datos mostraron que la probabilidad de supervivencia a los 2 años era del 70% en pacientes en tratamiento con hydroxyurea frente al 50% de los que no utilizaban este tratamiento. A los 10 años, la supervivencia era del 40% para los tratados con hydroxyurea frente al 20% de los no tratados con este fármaco.

Como agente quimioterapéutico, los efectos citostáticos de la hidroxiurea son diferentes de aquellos de la radiación, o de otras drogas anticancerígenas. Estudios de cohortes de personas tratadas con hydroxyurea por otras patologías diferentes de la enfermedad de células falciformes (policitemia vera, trombocitemia esencial) no han mostrado aumento de la malignidad [43].

Los efectos secundarios de la hidroxiurea más frecuentemente descritos son leucopenia, neutropenia y trombocitopenia. Otros efectos secundarios descritos fueron cambios en piel y uñas, úlceras en las piernas y molestias gastrointestinales, aunque no existe una clara evidencia de que la hidroxiurea sea la causante de dichos efectos secundarios [42]. En un estudio realizado en 56 pacientes en tratamiento con hidroxiurea, se describieron efectos secundarios en 37 (66.1%). Los efectos secundarios más frecuentes fueron de tipo dermatológico, y ocurrieron en el 39.28% de los pacientes y fueron pérdida del cabello (33.9%), hiperpigmentación (10.7%), rash cutáneo (3.75%) e hiperpigmentación de las uñas (1.7%) [45]. Efectos gastrointestinales fueron descritos en el 17.5% de los pacientes, e incluían náuseas, vómitos (53%), dolor abdominal (8.9%), anorexia (3.57%) y estreñimiento (1.7%) [45]. Efectos secundarios neurológicos ocurrieron en el 23.2% de los pacientes, siendo los más frecuentes cefalea (16%) y vértigo (3.57%).

Además, existe la preocupación de que la hidroxiurea pueda estar asociada con efectos hematológicos malignos, si bien este extremo no se apoya todavía en datos obtenidos en grandes estudios. Futuros seguimientos de pacientes a largo plazo podrán apoyar o desmentir dicha posibilidad [42].

## Transfusiones periódicas

La transfusión sanguínea es un punto clave en el tratamiento de la enfermedad de células falciformes, tanto en tratamiento sintomático ante situaciones agudas, como en tratamiento crónico para reducir la frecuencia de ataques.

Una de las principales indicaciones de transfusiones sanguíneas en la enfermedad de células falciformes es la prevención del ictus, una de las mayores causas de morbilidad en pacientes con anemia drepanocítica, afectando a un 10% de los pacientes menores de 20 años [46]. Durante un infarto agudo, la transfusión consigue desdender el nivel de hemoglobina S a menos del 30%, lo cual previene la progresión de la isquemia cerebral, y ayuda a la prevención de posibles secuelas neurológicas. También se produce un aumento de el nivel de Hemoglobina puede tener efectos beneficiosos en los vasos cerebrales.

Un estudio multi-institucional encontró que la exanguinotransfusión estaba asociada con un menor riesgo de sufrir futuros infartos en comparación con aquellos pacientes tratados con transfusión simple en el momento de sufrir el infarto cerebral agudo. En este estudio, el infarto recurrió en el 57% de los pacientes tratados con transfusión simple, en comparación con la recurrencia del 21% del grupo de pacientes tratados con exanguinotransfusión [47].

Las guías del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos recomiendan un programa de transfusiones sanguíneas a largo plazo en aquellos pacientes con anemia falciforme que han tenido un infarto cerebral [47]. El objetivo es mantener los niveles de Hemoglobina S por debajo del 20-30%. Esta actuación parece reducir el riesgo de recurrencia de infarto del 67% a los 4 años a 2,1 episodios por 100 personas-año [33]. Sin embargo, en esta misma población, cuando las transfusiones fueron suprimidas, la mayoría de los sujetos del estudio padecieron recurrencia del infarto en los primeros 12 meses [33].

En cuanto a la efectividad de las transfusiones en la prevención secundaria de aquellos que han tenido infarto, está bien establecida y regulada su indicación, pero, ¿qué ocurre con aquellos pacientes que no han tenido ningún infarto? Los avances en el uso del doppler transcraneal han hecho posible identificar a la población de niños con enfermedad de células falciformes que están en riesgo de sufrir un primer episodio. El estudio STOP demostró que las transfusiones crónicas se asociaban con una reducción del 92% del riesgo de ictus en niños estratificados como de alto riesgo mediante screening con doppler transcraneal [47].

A pesar de los demostrados beneficios de las transfusiones sanguíneas en pacientes con anemia falciforme, no podemos olvidar los riesgos que ellas conllevan. Una de las principales es la sobrecarga de hierro por las transfusiones crónicas, lo que puede conducir a un acúmulo de este en órganos como el hígado, en el que puede provocar una hepatopatía grave por sobrecarga férrica. Para prevenirlo se utilizan fármacos quelantes del hierro en aquellos pacientes sometidos a transfusiones crónicas. Las exanguinotransfusiones disminuyen este problema.

La principal complicación asociada con las transfusiones crónicas es la aloinmunización. La formación de anticuerpos complica futuras transfusiones, y hace más difícil cada vez la concordancia. En los Estados Unidos, la prevalencia estimada de aloinmunización en la población general es de 0,5-1,5%, mientras que en pacientes con anemia falciforme se encuentra entre 18-72% del sistema AB0 y D solamente, del 5-14% para los antígenos C, E y K. Anticuerpos frente al Rh y Kelly comprenden más de dos tercios de los anticuerpos detectados en pacientes con enfermedad de células falciformes [46]. Muchos pacientes poseen anticuerpos frente a diferentes antígenos, lo cual dificulta mucho encontrar sangre compatible. Ugwu et al [48] estudiaron 145 pacientes con anemia falciforme que había sido multitransfundidos y estudiaron la presencia de anticuerpos. El estudio mostró una prevalencia de aloinmunización del 9,3%.

Si se produce una transfusión con antígenos para la cual el paciente tiene anticuerpos preformados, se produce una reacción hemolítica. Esta se caracteriza por fiebre, dolor, signos de hemólisis (palidez, ictericia, orina oscura), y ocurre desde unos días hasta dos semanas tras la transfusión. La incidencia de esta complicación no está bien establecida, pero se estima que se encuentra en aproximadamente un 5% de los pacientes con enfermedad de células falciformes que han recibido varias transfusiones [46].

#### Trasplante de precursores hematopoyéticos

El trasplante de precursores hematopoyéticos es, hasta el momento, el único tratamiento curativo de la enfermedad de células falciformes. Como en todo trasplante, se debe tener en cuenta sus posibles complicaciones, siendo la más grave el rechazo agudo, que puede conducir a la muerte. Además, en el caso de los pacientes con enfermedad de células falciformes, existe el problema añadido de la alta prevalencia de aloinmunización debido a la gran cantidad de transfusiones de sangre que a menudo reciben, por eso encontrar un donante HLA compatible en pacientes con células falciformes es muy complicado en la mayoría de los casos.

Históricamente, la indicación de trasplante en anemia falciforme estaba basado en

su grado de severidad. En 1996, el New England Journal of Medicine publicó los criterios de selección para trasplante, en donde se consideraban candidatos a este los pacientes con priapismo recurrente, síntomas o signos radiológicos de afectación del sistema nervioso central, crisis vasoocclusivas recurrentes (más de 2 episodios al año durante varios años), nefropatía moderada-severa, síndrome torácico recurrente o afectación pulmonar moderada- severa, retinopatía o osteonecrosis [49].

En un estudio de casos y controles, realizado en el año 1993, los pacientes se dividieron en 2 grupos según su acceso al tratamiento. El primer grupo consistió en pacientes a los que les fue indicado el trasplante siguiendo los criterios tradicionales estrictos previamente mencionados. El segundo grupo estaba formado por pacientes que accedieron al trasplante porque retornaban a África en un futuro próximo, donde el acceso al tratamiento para la enfermedad de células falciformes es limitado. Los pacientes del primer grupo eran de mayor edad (mediana 8,6 años vs 2 años). La incidencia de rechazo del injerto en el primer grupo fue del 25%, frente al 7% del segundo grupo. Estos datos sugieren que el trasplante en niños con enfermedad de células falciformes se realizaría de una forma más segura en aquellos pacientes que no han experimentado todavía daño orgánico y no tienen otros factores de severidad. Además, en los pacientes que regresaban a África, la realización de transfusiones sanguíneas previas era menor que en el segundo grupo, ya que este último había tenido más complicaciones y procesos de mayor gravedad que el primero [50].

Hoy en día, con mayor conocimiento de la severidad de las complicaciones de la anemia drepanocítica, las indicaciones son menos restrictivas, y está indicado incluso en pacientes asintomáticos que dispongan un hermano HLA- idéntico. En el caso de no tener un hermano HLA- idéntico, los resultados muestran riesgo de mortalidad del 30% y de enfermedad injerto contra huésped crónico del 27% [49], por lo cual la ausencia de un hermano HLA- idéntico es hoy en día, la principal barrera para la realización del trasplante de progenitores hematopoyéticos en la enfermedad de células falciformes.

Bernaudin et al [51] estudió a una cohorte de 87 pacientes a los que se les realizó un trasplante de células hematopoyéticas. En este estudio, la supervivencia global fue del 93% (80 pacientes), y la supervivencia libre de efectos adversos fue del 86%. El descubrimiento principal de este estudio fue que, tras la introducción en el año 1992 de globulina antitimocítica, la tasa de rechazo del injerto descendió del 22,6% al 3%, y la tasa de supervivencia sin efectos adversos subió al 95% en aquellos pacientes transplantados a partir del año 2000. La principal causa de muerte en estos pacientes fue la enfermedad injerto contra huésped, que causó el fallecimiento de 4 pacientes. Los resultados de este estudio apoyaron que el trasplante de células precursoras hematopoyéticas de un pariente HLA idéntico, junto con mieloablación con globulina

antitimocítica, debería ser el tratamiento estándar de los niños con enfermedad de células falciformes.

A pesar de estos los buenos resultados obtenidos en pacientes con trasplante y mieloablación, el número de trasplantes realizados sigue siendo muy bajo en comparación con la población afecta de enfermedad de células falciformes, especialmente en las regiones de África, donde solo se realizan el 2,7% de los trasplantes, a pesar de que la prevalencia de esta enfermedad es mucho mayor [52]. En un gran número de adultos, que por su historia de mucho años de evolución de esta enfermedad poseen daño orgánico establecido, la excesiva toxicidad de la mieloablación provoca que sea prácticamente prohibitiva esta práctica, especialmente en aquellos pacientes mayores de 35 años.

### Profilaxis antibiótica

Los pacientes con anemia falciforme son más propensos que la población general a padecer infecciones respiratorias y bacteriemia, especialmente causadas por neumococos, bacteria por la que son 100 veces más propensos a sufrir infecciones que la población general [53]. Esto es debido principalmente a la disfunción del bazo, que ocurre en un gran número de pacientes debido a microinfartos, lo que conduce a una asplenia funcional en un 94% de los pacientes a la edad de cinco años [54].

La profilaxis con penicilina ha desmostrado una reducción del riesgo de sufrir sepsis por neumococo del 84% [53]. Antes del uso de la penicilina profiláctica, los casos de mortalidad en los Estados Unidos eran del 35% [54], con las infecciones por *Streptococcus pneumoniae* progresando a menudo hacia el fallecimiento a las 24 horas del comienzo del cuadro. Históricamente, el riesgo de infección por *S. pneumoniae* en niños con anemia falciforme menores de 5 años era de 3,2 a 6,9 eventos por 100 pacientes-año [54]. Tras la introducción de la penicilina profiláctica en pacientes menores de 5 años, la tasa de infección por *S. pneumoniae* descendió a 1,5 eventos por 100 pacientes-año [54]. La dosis recomendada de penicilina profiláctica en niños menores de 5 años es de 125 mg dos veces al día, y debe ser aumentada a 250 mg dos veces al día en pacientes mayores de 5 años. Los niños con infecciones recurrentes por neumococo deben recibir penicilina profiláctica indefinidamente.

Esta medida profiláctica presenta problemas de adherencia al tratamiento. Warren et al [53] estudiaron una cohorte compuesta por 407 niños con enfermedad de células falciformes durante 10 años. El objetivo de este estudio era establecer el grado de adherencia al tratamiento preventivo con penicilina profiláctica en pacientes con anemia falciforme. Los resultados fueron que al 60% de los niños no les llenaron la receta para recibir el antibiótico profiláctico en el tiempo recomendado (las primeras 12

semanas de vida). Los factores de riesgo asociados con la no adherencia al tratamiento que se encontraron en esta cohorte fueron: la edad materna, el nivel educativo materno y la residencia en un área no urbana.

Antes del año 2000, los niños con anemia falciforme mayores de 2 años recibían la vacuna polisacárida anti neumococo a los 2 años, a los 5, y posteriormente, cada 10 años. Sin embargo, en febrero del año 2000 fue introducida una nueva vacuna conjugada antineumocócica. Esta vacuna fue indicada en niños menores de 2 años y en aquellos niños entre 2 y 4 años considerados de alto riesgo. Halasa et al [54] estudiaron la incidencia de infección invasiva por neumococo en pacientes con anemia falciforme, antes y después de la introducción de la vacuna conjugada. 2026 niños fueron estudiados retrospectivamente, obteniendo datos entre enero de 1995 y diciembre de 2004. Comparando la incidencia en el periodo anterior a la introducción de la vacuna conjugada (1995-1999) con el periodo posterior (2001-2004), se observa una importante reducción de casos de infecciones por neumococo: en niños menores de 2 años se describe una reducción de su incidencia del 90,8%, y en los niños menores de 5 años la reducción observada es del 93,4%.

En resumen, la introducción de la vacunación antineumococo y la utilización de penicilina profiláctica diaria ha reducido significativamente la mortalidad relacionada con la infección por neumococo, a la cual son más susceptibles los pacientes con anemia falciforme. Los niños recién nacidos que han obtenido un resultado positivo en el cribadoneonatal deben comenzar el tratamiento con penicilina lo antes posible. La educación a las familias de estos pacientes es imprescindible para el éxito de la terapia profiláctica. Sin embargo, en los países donde más son necesarias estas medidas debido a la alta prevalencia de la enfermedad falciforme, a menudo no disponen de los medios y el material adecuados para cumplir con estas medidas profilácticas.

### Terapia génica

Actualmente, el tratamiento en estudio más esperanzador para la curación de la anemia falciforme es la terapia génica. La terapia génica ha sido objeto de investigación en los últimos años, ya que ofrece la posibilidad de curación a pacientes con hemoglobinopatías como la enfermedad falciforme o las talasemias. Esta terapia consiste en introducir en las células huésped el gen responsable de la enfermedad que queremos modificar. Para ello, la terapia génica se ha basado en la utilización de retrovirus como vectores, ya que tienen la capacidad de realizar la transcripción inversa de su RNA, transformándolo en DNA complementario, para integrar éste en el genoma de la célula huésped, y así poder introducir genes terapéuticos dentro de las células. Las hemoglobinopatías hereditarias son dianas potenciales de este tipo de terapia, ya que las células madre hematopoyéticas pueden ser aisladas de la médula ósea, ser

manipuladas ex vivo y volver a ser trasplantadas en el paciente.

La mayoría de los vectores virales en estudios clínicos pertenecen a la familia Retroviridae. Otros vectores virales utilizados son adenovirus, virus herpes simple o pox virus. Los virus de la familia Retroviridae que están siendo utilizados actualmente en ensayos clínicos son retrovirus, lentivirus o spumavirus [55]. Utilizando estos vectores, los investigadores pueden aprovecharse de la maquinaria viral para entrar en las células e introducir el gen que interesa modificado dentro del genoma celular, corrigiendo así el defecto genético.

El primer éxito en un ensayo clínico de la terapia génica para hemoglobinopatías fue descrito por Leboulch et al en el año 2010 [56]. En este ensayo, Lebouch et al consiguieron una transfusión en 1 paciente adulto con beta- talasemia severa utilizando como vector un lentivirus. Durante los 2 años siguientes, el paciente no ha necesitado ninguna transfusión sanguínea, y ha mantenido unos niveles estables de hemoglobina entre 9-10 g/dl [56].

Beta globina con propiedades de antifalciformación ha sido desarrollada para la terapia génica de la enfermedad de células falciformes. Townes et al [57] crearon mediante bio ingeniería una beta-globina recombinante que previene contactos axiales y laterales en el hematíe falciforme. Este cambio lo realiza mediante la sustitución de 3 aminoácidos en el gen normal de la beta globina. Este estudio fue realizado en un modelo con ratones, su resultado en humanos no ha sido probado todavía.

Otra de las dianas para la terapia génica además del gen de la beta globina es el responsable de la hemoglobina fetal. El aumento de la hemoglobina fetal se ha demostrado beneficioso en los pacientes con anemia falciforme, estando relacionado con disminución de complicaciones como crisis de dolor vasooclusivas o síndrome torácico agudo, así como con una disminución de los ingresos hospitalarios. En la vida adulta, las transcriptas de la  $\gamma$ -globina están altamente silenciadas. En los últimos años, nuevos métodos han sido utilizados para activar el gen silente de la hemoglobina fetal, y así aumentar sus niveles plasmáticos. Recientes investigaciones han puesto de manifiesto el papel de los loci KLF1 y BCL11A en la función de reprimir la expresión de hemoglobina fetal en la edad adulta [55]. Varios estudios han trabajado para tratar de suprimir el nivel de expresión de estos genes, utilizando RNA de cadena corta en progenitores eritropoyéticos, consiguiendo en la fase experimental con ratones, un incremento en la expresión de hemoglobina fetal [55].

Estudios recientes tratan de elevar la expresión de hemoglobina fetal mediante la manipulación directa del gen transcriptor de la  $\gamma$ -globina. Wilber et al [56] lograron aumentar la expresión de hemoglobina fetal mediante el uso de factores de activación

con zinc, cuya diana era el sitio proximal de la posición 117 del gen promotor de la  $\gamma$ -globina .

### Nuevos fármacos en estudio

En los últimos años, a medida que se han ido conociendo más profundamente los mecanismos implicados en la vasooclusión de la anemia falciforme, han surgido nuevas dianas terapéuticas que podrían utilizarse para frenar la cascada de acontecimientos que ocurren durante una crisis vasooclusiva.

#### -Fármacos cuya diana es la adhesión:

Muchas líneas de investigación sugieren que la familia de receptores de adhesión de selectinas puede ser una interesante diana en el tratamiento de las crisis de vasooclusión. Las selectinas son expresadas por las células endoteliales, plaquetas y leucocitos, así como por otros tipos celulares. La interrupción de la adhesión celular mediada por selectinas disminuye la adhesión al endotelio de leucocitos y eritrocitos, mejorando así el flujo sanguíneo.

#### - Inmunoglobulinas intravenosas

En estudios en ratones, se ha demostrado que la administración de elevadas dosis de inmunoglobulinas, cuando son administradas al inicio de la cascada de inflamación en pacientes con anemia falciforme, puede alterar el curso del proceso vaso-oclusivo. Las inmunoglobulinas intravenosas reducen rápidamente la adherencia de los leucocitos y su activación, mejorando así el flujo sanguíneo y, por tanto, potencialmente revertiendo la crisis [58].

#### -Rivipansel

Es un inhibidor sintético de la selectina, con efectos predominantemente mediante la E- selectina. Rivipansel se administra de manera intravenosa cada 12 horas, en el intento de disminuir la severidad de un proceso ya comenzado de vaso-oclusión. Un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado por placebo se encuentra en la fase IIb, aunque los resultados no han sido todavía publicados. La compañía informa que rivipansel reduce la duración de la estancia hospitalaria y la necesidad de utilización de opioides por vía parenteral, en comparación con placebo [1].

#### -Óxido Nítrico

Las acciones del NO incluyen vasodilatación, inhibición plaquetaria y disminución de la inflamación, es decir, lo opuesto a múltiples mecanismos que contribuyen a la vasooclusión. La concentración de NO exhalado en pacientes con anemia falciforme en el transcurso de un síndrome torácico agudo está descendida. Además, se ha demostrado una asociación inversa entre niveles de NO en plasma y dolor persistente [59].

-Fármacos que actúan contra la inflamación:

La reducción de la inflamación es una de las estrategias para tratar la vasooclusión. Estudios realizados utilizando corticoesteroides proporcionaron las primeras evidencias de que actuar contra la inflamación podía mejorar los episodios de vasooclusión en pacientes con anemia falciforme. Se demostró que la administración de corticoesteroides disminuía la duración de la estancia hospitalaria. Sin embargo, se encontró una gran tasa de reingresos debido al rebote de la vasooclusión al suspender los corticoesteroides [1].

-Regadenoson

Agonista del receptor A<sub>2A</sub> utilizado para bloquear la activación de las células Natural Killer. Su estudio se encuentra todavía en fase preclínica. Se ha descrito que durante una crisis vasooclusiva, la perfusión continua de Regadenoson descendía el porcentaje de Natural Killer activados en un 50% [1, 10].

## 6. Conclusión

La enfermedad de células falciformes es un problema de alcance mundial, que afecta a millones de personas en todo el mundo, y que en los últimos años ha llegado a nuestro medio mediante el fenómeno de la inmigración. Esta patología tiene múltiples complicaciones, llegando a afectar muy seriamente la calidad de vida de los pacientes, así como su esperanza de vida. Además, el gasto sanitario generado por esta enfermedad es más que considerable. En las últimas décadas, ésta ha aumentado considerablemente gracias a la introducción de nuevas estrategias terapéuticas como el uso de la hidroxiurea o el trasplante de precursores hematopoyéticos. Sin embargo, a pesar de dichas mejoras, todavía queda mucho por hacer para mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Nuevas terapias se encuentran en estudio, siendo especialmente esperanzadora la terapia génica, que se encuentra todavía en desarrollo pero que puede suponer una mejora importantísima en lo referente al tratamiento de esta enfermedad.

Sin embargo, todas estas mejoras anteriormente mencionadas en gran parte no han llegado a las zonas más afectadas por esta enfermedad, como África subsahariana. Allí, el problema sigue siendo muy importante, y los tratamientos utilizados en muchos casos no van más allá de la analgesia durante las crisis. En este ámbito queda todavía mucho por hacer, y sería deseable la implicación de todos los organismos responsables para que las mejoras en el tratamiento de la enfermedad drepanocítica pudieran llegar a todos los pacientes que la necesitan.

## Referencias bibliográficas

- 1- Field J J, Nathan D G. Advances in Sickle Cell Therapies in the Hydroxyurea Era. *Mol Med.* 2014; 20 (1): 37-42.
- 2- Elmariah H, Garrett ME, De Castro LM, Jonassaint RN, Ataga KI, Eckman J et al. Factors Associated with Survival in a Contemporary Adult Sickle Cell Disease Cohort. *Am J Hematol.* 2014; 89(5): 530-535.
- 3- Kilian N, Srismith S, Dittmer M, Ouermi D, Bisseye C, Simpore J et al. Hemoglobin S and Caffect protein export in *Plasmodium falciparum*- infected erythrocytes. *Biology Open.* 2015; 000: 1-11.
- 4- Taylor L, Stotts N A, Humphreys J, Treadwell M J, Miaskowski C. A review of the literature on the multiple dimensions of Chronic Pain in Adults with Sickle Cell Disease. *J Pain Symptom Manage.* 2010; 40 (3): 416- 435.
- 5- Centers for Disease Control and Prevention [sede web] Atlanta. Centers for Disease Control and Prevention ;2011[acceso 12 marzo de 2015] Sickle cell disease: health care professionals, data and startistics. <http://www.cdc.gov/ncbddd/sicklecell/data.html>.
- 6- Hsieh M M, Fitzhugh C D, Tisdale J F. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease: the time is now. *Blood.* 2011; 118 (5): 1197- 1207.
- 7- M.B. García Arias, M.A. Cantalejo López, M.E. Cela de Julián, R. Bravo Clouzet, P. Galarón García, C. Beléndez Bieler. Enfermedad de células falciformes: registro de la Sociedad Española de Hematología Pediátrica. *An Pediatr.* 2006; 64 (1): 78-84.
- 8- Cervera A, Cela de Julián E. Anemia falciforme, manejo en Atención Primaria. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2007; 9: 649- 68.
- 9- Zago MA, Silva Pinto AC. Fisiopatología das doenças falciformes: da mutação genética a insuficiencia de multiplos orgaos. *Rev bras hematol hemoter.* 2007; 29(3): 207-214.
- 10- Manwani D, Frenette P S. Vaso- occlusion in sickle cell disease: pathophysiology and novel targeted therapies. *Blood.* 2013; 122 (24): 3892- 3898.
- 11- Smith T P, Haymond T, Smith S N, Sweitzer S M. Evidence for the endothelin system as an emerging therapeutic target for the treatment of chronic pain. *J Pain Res.* 2014; 7: 531- 545.
- 12- Lapouméroulie C, Benkerrou M, Odiévre MH, Ducrocq R, Brun M, Elion J. Decreased plasma endothelin-1 levels in children with sickle cell disease treated with hydroxyurea. *Haematologica.* 2005; 90(3): 401-403.

- 13- Rivera A, Jarolim P, Brugnara C. Modulation of Gardos channel activity by cytokines in sickle erythrocytes. *Blood*. 2002; 99(1): 357-603.
- 14- Raphael J L, Oyeku S O. Sickle cell pain management and the medical home. *Hematoloy*. 2013(1): 433- 438.
- 15- Aguilar JL, Guanyabens et al. Dolor en hematología clínica. *Rev Soc Esp Dolor*. 2010 ; 17 (1): 32-50.
- 16- Ballas SK, Gupta K, Adams- Graves P. Sickle cell pain : a critical reappraisal. *Blood*. 2012; 120 (18) 3674-3656.
- 17- Ballas SK, Lusardi M. Hospital readmission for adult acute sickle cell painful episodes: frequency, etiology, and prognosis significance. *Am J Haematol*. 2005; 79 (1): 17-25.
- 18- Brown S E, Weisberg D F, Balf- Soran G, Sledge W H. Sickle cell disease in patients with and without extremely high hospital use: pain, opioids and coping. *J Pain Sympton Manage*. 2015; 49 (3) 539- 547.
- 19- Ahmed H. Al- Salem. Splenic Complications of Sickle Cell Anemia and the Role of Splenectomy. *ISRN Hematology*. 2011.(2011); Article ID 864257.
- 20- Rezende PV, Viana MB, Murao M, Chaves AC, Ribeiro AC. Acute splenic sequestration in a cohort of children with sickle cell anemia. *J Pediatr (Rio J)*. 2009; 85 (2): 163-169.
- 21- Miller AC, Gladwin MT. Pulmonary Complications of Sickle Cell Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012. 185: 1154-1165.
- 22- Allareddy V, Roy A, Lee MK, Nailliah Rp, Rampa S el al. Outcomes of Acute Chest Syndrome in Adult Patients with Sickle Cell Disease: Predictors of mortality. *Plos ONE*. 2014; 9(4): e94387.
- 23- Tonino SH, Nur E, Otten HM, Wykrzykowska JJ, Hoekstra JBL, Biemond BJ. Chest pain in sickle cell disease. *Neth J Med*. 2013; 71 (5): 265-269.
- 24- Rabindra P, Minniti C, Nouraie M, Luchtman L et al. Clinical correlates of acute pulmonary events in children and adolescents with sickle cell disease. *Eur J Haematol*. 2013 July; 91 (1): 62- 68.
- 25- Helvaci MR, Acipayam C, Aydogan A, Akkucuk S, Oruc Cem, Gokoe C. Acute chest syndrome in severity of sickle cell diseases. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 7(12): 5970-5975.
- 26- Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, Nickerson B, Orringer E et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1855- 1865.
- 27- Díaz de Heredia C. Complicaciones pulmonares de la drepanocitosis. *An Pediatr*. 2005; 62 (1): 12- 17.
- 28- Obeid OE. Molecular and serological assessment of parvovirus B19 infections among sickle cell anemia patients. *J Infect Dev Ctries*. 2011; 5(7): 535- 539.
- 29- Slavov SN, Kashima S, Silva-Pinto AC, Amarilla AA, Aquino VH, Covas DT. Molecular and clinical evaluation of the acute human parvovirus B19 infection: comparision of two cases in children with sickle cell disease and discussion of the literature. *Braz J Infect Dis*. 2013; 17 (1): 97-101.
- 30- Goldstein AR, Anderson MJ, Serjeant GR. Parvovirus associated aplastic crisis in homozygous sickle cell disease. *Arc Dis Child*. 1987; 67: 585-588.

- 31- Kwiatkowski JL, Zimmerman RA, Pollock AN et al. Silent infarcts in young children with sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2009; 146 (3): 300-305.
- 32- Debaun M R, Armstrong F D, McKinstry R C, Ware R E, Vichinsky E and Kirkham F J. Silent cerebral infarcts: a review on a prevalent and progressive cause of neurologic injury in sickle cell anemia. *Blood.* 2012; 119: 4587-4596.
- 33- Strouse J J, Lanzkron S, Urrutia V. The epidemiology, evaluation and treatment of stroke in adults with sickle cell disease. *Expert Rev Hematol.* 2001; 4 (6): 597- 606.
- 34- Jordan LC, Casella JF, DeBaun MR. Prospects for Primary Stroke Prevention in Children with Sickle Cell Anaemia. *Br J Haematol.* 2012 April; 157(1): 14-25.
- 35- Bakker M J, Hofmann J, Churches O F, Badcock N A, Kohler M, Keage H AD. Cerebrovascular function and cognition in childhood: a systematic review of transcranial doppler studies. *BMC Neurology.* 2014; 14: 43- 52.
- 36- Celestino Bezerra Leite AC, Vasconcellos Carvalhes de Oliveira R, Gomes de Moura P, Maria Silva C, Lobo Cláisse. Abnormal transcranial Doppler ultrasonography in children with sickle cell disease. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2012; 34(4): 307-10.
- 37- Adediran A, Wright K, Akinbami A, Dosunmu A, Ochinaike O, Osikomaiya B et al. Prevalence of Priapism and Its Awareness amongst Male Homozygous Sickle Cell Patients in Lagos, Nigeria. *Adv Urol.* 2013; 2013: 890328.
- 38- Alhwiesh A. An Update on Sickle Cell Nephropathy. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2014; 25(2): 249- 264.
- 39- López Revuelta K, Ricard Andrés M P. Afectación renal en la enfermedad falciforme. *Nefrología.* 2011; 31 (5): 591-601.
- 40- Brizzi M T, Mendes Lavezzo M. Sickle cell retinopathy: diagnosis and treatment. *Arq Bras Oftalmol.* 2013; 76 (5): 320-7.
- 41- Azevedo de Freitas LG, Crunivel Isaac DL, Tannure WT, Da Silva Lima EV, Batista Abud M, Sampaio Tavares R et al. Alterações retinianas apresentadas em pacientes portadores de hemoglobina falciforme atendidos em um Serviço Universitário de Oftalmologia. *Arq Bras Oftalmol.* 2011; 74(5): 335-7.
- 42- Wong TE, Brandow A M, Lim W, Lottenberg R. Update on the use of hydroxyurea therapy in sickle cell disease. *Blood.* 2014. 124: 3850-3857.
- 43- Jones A P, Davies S C, Olujohungbe A. Hydroxyurea for sickle cell disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2001. Issue 2. Art No. CD002202.
- 44- Rodrigues de Araujo O M, Lucía Ivo M, Ferreira Junior M A, Cury Pontes E R, Gonçalves Pacce Bispo I M, Luna de Oliveira E C. Survival and mortality among users and non- users of hydroxyurea with sickle cell disease. *Rev Latino Am Enfermagem.* 2015; 23 (1): 67- 73.
- 45- Ghasemi A, Keikhaei B, Ghodsi R. Side effects of hydroxyurea in patients with Thalassemia major and thalassemia intermedia and sickle cell anemia. *Iranian Journal of Pediatric Hematology Oncology.* 2014; 4(3): 114- 117.
- 46- Chou S T. Transfusion therapy for sickle cell disease: a balancing act. *Hematology* 2013: 439- 446
- 47- Wang WC, Dwan K. Blood transfusion for preventing primary and secondary stroke in people with sickle cell disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013; Issue 11. Art

No: CD003146.

- 48- Ugwu NI, Awodu OA, Bazuaye GN, Okoye AR. Red cell alloimmunization in multi-transfused patients with sickle cell anemia in Benin City, Nigeria. *Niger J Clin Pract* 2015;18:522-6.
- 49- Hladun R, Elorza I, Olivé T, Dapena J L, Llort A, Sánchez de Toledo. Resultados del transplante de progenitores hematopoyéticos en hemoglobinopatías: talasemia mayor y enfermedad drepanocítica. *J et al. An Pediatr*. 2013; 79 (2): 75-82.
- 50- King A, Shenoy S. Evidence- based focused review of the status of hematopoietic stem cell transplantation of sickle cell disease and thalassemia. *Blood*. 2014; 123: 3089-3094.
- 51- Bernaudin F, Socie G, Kuentz M et al. Long-term results of related, myeloablative stem cell transplantation to cure sickle cell disease. *Blood*. 2007;110(7):2749-2756.
- 52- Pule F, Wonkam A. Treatment for sickle cell disease in Africa: should we invest in haematopoietic stem cell transplantation? *Pan Afr Med J*.2014;18: 46.
- 53- Warren MD, Arbogast PG, Dudley JA, Kaltenbach L, Ray WA, Wang WC et al. Adeherence to Prophylactic Antibiotic Guidelines Among Tennessee Medicaid Infants with Sickle Cell Disease. *Arch Pedratr Adolesc Med*. 2010;164(3):298-299.
- 54- Cober MP, Phelps SJ. Penicillin Prophylaxis in Children with Sickle Cell Disease. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2010;15: 152-159.
- 55- Chandrakasan S, Malik P. Gene Therapy for Hemoglobinopathies: The State of Field and the Future. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014 April; 28(2):199-216.
- 56- Dong A, Rivella S, Breda L. Gene therapy for hemoglobinopathies: progress and challenges. *Transl Res*. 2013 April; 161 (4): 293-306.
- 57- Townes TM. Gene Replacement Therapy for Sickle Cell Disease and Other Blood Disorders. *Ash Education Book*. 2008 January; 1: 193-196.
- 58- Chang J, Shi PA, Chiang EY, Frenette PS. Intravenous immunoglobulins reverse acute vaso-occlusive crises in sickle cell mice through rapid inhibition of neutrophil adhesion. *Blood*. 2008; 111(2): 915-923.
- 59- Wood K C, Granger N D. Sickle cell disease: role of reactive oxygen and nitrogen metabolites. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007; 34: 926- 932.

