

DUALIDAD EN ERITROPATOLOGÍA, DE LA ANEMIA A LA ERITROCITOSIS: PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD FALCIFORME, Y ESTADO ACTUAL DE LA ERITROCITOSIS CONGÉNITA

Situación actual del tratamiento de la enfermedad de células falciformes

Salvador Payán-Pernía

Servicio de Hematología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla, Sevilla, España

En España, una enfermedad rara

En España, la enfermedad de células falciformes o drepanocitosis es una enfermedad rara. A fecha 1 de junio de 2023, en el Registro Español de Hemoglobinopatías y Anemias Raras (REHem-AR) había registrados 1317 pacientes, de los cuales unos 800 se encontraban en seguimiento activo¹. No todos los pacientes están incluidos en dicho registro, aunque sí la mayoría. Los datos procedentes del cribado neonatal, instaurado en todo el territorio nacional, apuntan a una prevalencia creciente: el número de recién nacidos con la enfermedad fue de 1/3200 en Cataluña en 2015-2019, 1/5600 en la Comunidad de Madrid en 2003-2018 y 1/7000 en Andalucía en 2019 y 2020.

Diferentes genotipos y fenotipos

Existen distintos genotipos, en los que la mutación de la hemoglobina (Hb) S se combina con diferentes defectos genéticos en el alelo contrario; los más comunes se recogen en la **tabla 1**². La mayor parte de la evidencia científica en cuanto a tratamiento se ha desarrollado en los genotipos S/S y S/ β^0 -talasemia, que son los más frecuentes. Por tanto, conocer el genotipo del paciente es fundamental para el manejo clínico. El diagnóstico puede establecerse mediante métodos bioquímicos y hematimétricos; salvo excepciones, no se requiere estudio genético. La asociación

con alfa-talasemia se ha relacionado con una mejoría del fenotipo.

Una enfermedad grave y multisistémica

Los tetrámeros de Hb S polimerizan cuando se desoxigenan, dando lugar finalmente a unas fibras que otorgan rigidez a los hematíes, los deforman otorgándoles su forma característica de hoz y alteran su fisiología. Se producen hemólisis intravascular y vasooclusión microvascular, que son los dos eventos fisiopatogénicos clave³.

La anemia hemolítica crónica y las crisis vasooclusivas son las manifestaciones clínicas más comunes. Sin embargo, la enfermedad produce un daño crónico que puede hacerse patente en cualquier órgano, y manifestarse como hipertensión pulmonar, osteonecrosis (sobre todo de cadera), insuficiencia renal crónica, retinopatía, úlceras maleolares recurrentes, enfermedad de moyamoya, etc. Las manifestaciones agudas también son variadas e incluyen, entre otras, el ictus, el secuestro esplénico, las infecciones, la dactilitis, el priapismo y el síndrome torácico agudo². Algunas de estas complicaciones implicarán un tratamiento específico; por ejemplo, la transfusión periódica en el caso de la enfermedad de moyamoya o la prevención secundaria de accidentes vasculares cerebrales, la cirugía en la osteonecrosis de cadera avanzada, o los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina para

*Correspondencia:

Salvador Payán-Pernía
E-mail: sppayan@gmail.com

Fecha de recepción: 04-11-2024

Fecha de aceptación: 11-11-2024

DOI: 10.24875/SANGRE.M24000052

Disponible en internet:

Sangre. 2024;43(Supl 2):148-153

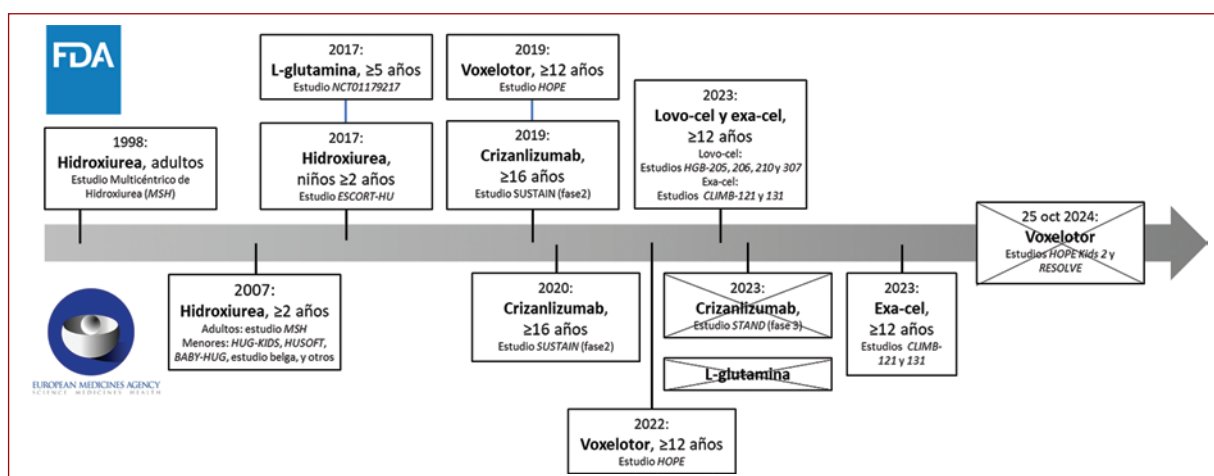
www.revistasangre.com

0036-4355 / © 2024 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Publicado por Permayer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Tabla 1. Genotipos más frecuentes en la enfermedad de células falciformes

Genotipos posibles	S/PHHF	S/E	S/ β^+ -talasemia	S/C	S/S	S/ β^0 -talasemia	S/D-Punjab
Hemoglobinas resultantes	S F	S E	S A	S C	S	S	S D-Punjab
Curso clínico	Leve	Leve	Leve-moderado	Leve-moderado	Grave	Grave	Grave

PHHF: persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal.

**Figura 1.** Tratamientos aprobados en la Unión Europea y en los Estados Unidos para la enfermedad de células falciformes.

la proteinuria significativa. Por tanto, una evaluación sistemática de los órganos que con mayor frecuencia se ven afectados es fundamental para un tratamiento adecuado, y hay que realizarla en el momento basal y, para el caso de algunas complicaciones, de forma periódica. En las guías de manejo de la enfermedad publicadas en los últimos años por la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) y la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP) se puede encontrar información detallada.

Los estudios más recientes en los países desarrollados reportan una supervivencia mediana de los pacientes en torno a los 50 años⁴.

Hidroxiurea: el mejor tratamiento farmacológico

En la **figura 1** se muestran los tratamientos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense y por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) a lo largo del tiempo.

La hidroxiurea fue aprobada en primer lugar por la FDA, en 1998, a partir de los resultados del Estudio

Multicéntrico de Hidroxiurea (MSH, por sus siglas en inglés); posteriormente fue aprobada por la EMA y para niños ≥ 2 años. A lo largo de estas más de dos décadas ha demostrado ser eficaz en la reducción de las complicaciones agudas y crónicas, así como en la mejora de la supervivencia⁵:

- Reducción de las crisis vasooclusivas a $\geq 50\%$.
- Reducción del síndrome torácico agudo y de la dactilitis.
- Reducción de las transfusiones y de las hospitalizaciones.
- Reducción del priapismo.
- Reducción de la anemia y de la hemólisis.
- Mejora de la oxigenación cerebral y reducción de las velocidades en la ecografía Doppler transcraneal.
- Reducción de la microalbuminuria.
- Reducción de la velocidad de regurgitación tricuspídea.
- Reducción de la pérdida de función esplénica.
- Mejora de la calidad de vida relacionada con la salud.

La evidencia más robusta (estudios controlados aleatorizados) se refiere a las complicaciones de los tres primeros guiones.

En los últimos años se han aprobado tres nuevos fármacos para la enfermedad (Fig. 1), pero ninguno está autorizado en la Unión Europea. La EMA retiró la autorización al crizanlizumab cuando en el estudio de fase 3 no se observaron beneficios (aprobación condicional basada en el estudio de fase 2), y recientemente también la ha retirado al voxelotor debido a efectos adversos observados tras la conclusión del estudio principal. La L-glutamina demostró reducir las crisis vasooclusivas y está aprobada en los Estados Unidos, donde es poco utilizada, pero la compañía retiró la aplicación para su comercialización en la Unión Europea.

Hidroxiurea: no basta con prescribirla ni vale cualquier dosis

El principal mecanismo de acción de la hidroxiurea, aunque no el único, es el aumento de la Hb F, que interfiere en la polimerización de la Hb S, inhibiéndola. Unos niveles de Hb F superiores al 20% se han asociado significativamente a un mayor beneficio clínico, y debe ser considerado el objetivo del tratamiento con hidroxiurea⁶. A su vez, los niveles más elevados de Hb F se alcanzan cuando se sigue la estrategia de la máxima dosis tolerada⁷: desde una dosis de inicio de 20 mg/kg/día (que puede ser de 15 mg/kg/día en adultos) se va escalando cada 8 semanas aumentando la dosis aproximadamente 5 mg/kg/día, y se realizan controles mediante hemograma. Si aparecen signos de toxicidad hematológica, se vuelve a la dosis previa, que se define como la máxima dosis tolerada; si no se produce dicha toxicidad, se continúa aumentando hasta una dosis máxima de 35 mg/kg/día, que es la que se ha empleado como dosis máxima en los estudios. Los signos de toxicidad hematológica son plaquetas $< 80 \times 10^9/l$, neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/l$ o reticulocitos $< 100 \times 10^9/l$.

La mala adherencia al tratamiento con hidroxiurea es frecuente y se ha relacionado, entre otras causas, con factores que podrían ser englobados en una falta de información por parte del médico, que se transmite, por tanto, al paciente. Con frecuencia, esta falta de información se relaciona con los efectos adversos de la hidroxiurea⁸. A este respecto, cabe destacar que no se ha demostrado que aumente el riesgo de cáncer en la enfermedad, un riesgo asociado a su uso en enfermedades neoplásicas y de ahí que esté incluido en el

prospecto. Respecto a la fertilidad, los estudios coinciden en que la enfermedad la reduce por sí misma. En los varones, la escasa evidencia no aclara si la hidroxiurea afecta negativamente a algunas características del esperma o, en caso de hacerlo, si los cambios son o no reversibles. En los varones prepuberales se ha observado que no afecta a la reserva de espermatogonias⁹. En las mujeres, la hidroxiurea se asocia con una disminución de la hormona antimülleriana, un biomarcador de la reserva ovárica. Sin embargo, los niveles de esta hormona no reflejan la probabilidad de concepción natural¹⁰. En cualquier caso, los riesgos del tratamiento deben sopesarse respecto a la gravedad de la enfermedad no tratada.

El volumen corpuscular medio (VCM) es un marcador subrogado de adherencia. En el Estudio Multicéntrico de Hidroxiurea, el aumento del VCM fue similar en los sujetos que presentaban alfa-talasemia concomitante y en los que no la presentaban¹¹. El VCM también aumenta en los pacientes con genotipo S/ β -talasemia. El aumento del VCM no acompañado de un incremento significativo de la Hb F se ha asociado a una dosis insuficiente¹².

Recambios eritrocitarios periódicos para la prevención de crisis recurrentes

Para aquellos pacientes que presentan una adecuada adherencia al tratamiento con hidroxiurea y en quienes se ha alcanzado la máxima dosis tolerada, pero aun así presentan crisis recurrentes, los recambios eritrocitarios periódicos constituyen una opción. Las crisis recurrentes son la indicación más frecuente en los adultos. Más del 75% de los pacientes podrían responder, aunque la respuesta puede tardar hasta 2 años y es progresiva¹³.

El trasplante haploidéntico: una nueva opción curativa para los adultos

El trasplante de un donante hermano histocompatible constituye la opción curativa estándar en niños y adolescentes, pues los mejores resultados se obtienen cuanto menor es la edad del paciente. Sin embargo, solo un 10-20% de las personas enfermas tiene un donante de este tipo. El acondicionamiento más empleado en la actualidad es mieloablato y consiste en treosulfán, fludarabina y tiotepa.

Recientemente se han publicado los resultados de un estudio multicéntrico (consorcio Vanderbilt) de fase 2 en el que se ha evaluado el trasplante haploidéntico

Tabla 2. Comparación entre el trasplante haploidéntico y las terapias génicas (lovo-cel y el exa-cel)

Variables	Haplo-TPH plataforma Vanderbilt (cohorte adultos)	Lovo-cel (adición génica, lentivirus)	Exa-cel (edición CRISPR/Cas9)
Tipo de estudio	Fase 2	Fase 1-2	Fase 3
Acondicionamiento	No mieloablativo	Mieloablativo	Mieloablativo
Centros	Multicéntrico	Multicéntrico	Multicéntrico
Edad al trasplante, mediana (RIC)	24.9 (20.4-31.3)	24 (12-38)	21.2 (12-34)
Tiempo desde el reclutamiento hasta el trasplante	1-3 meses	~ 6-12 meses	~ 6-12 meses
Sujetos evaluables para los criterios de valoración, (n)	38	35	20
Tiempo de seguimiento (meses), mediana (RIC)	37.2 (20.4-56.4)	17.3 (3.7-37.6)	21.8 (12.3-41.4)
Mediana de tiempo hasta el injerto de neutrófilos (días)	21	20	27
Mediana de tiempo hasta el injerto de plaquetas (días)	32.5	36	34.5
Supervivencia libre de evento	94.7%	85% (HbA ^{T87Q})	90%
Supervivencia global	94.7%	96%	100%
Otros resultados, n (%)			
EICR crónica	7 (10%)	N/a	N/a
Fallo de injerto/disfunción	0 (0%)	2 (5.71%)	0
Muerte	3 (4.28%)	1 (2.85%)	0
Coste en dólares americanos	\$432,157	\$3.1 millones	\$2.2 millones

RIC: rango intercuartílico; EICR: enfermedad injerto contra receptor
 Adaptada de ref. 14

no mieloablativo, con ciclofosfamida postrasplante y tiotepa, en 70 pacientes con drepanocitosis grave¹⁴. La mediana de edad fue de 25 años y un 25% tenían más de 31 años. En los adultos, la supervivencia libre de evento (muerte o fallo de injerto) a los 2 años fue del 94,7% y no hubo ningún fallo del injerto. Se produjo enfermedad del injerto contra el receptor (EICR) aguda de grado 3-4 en un 10% de los pacientes; a los 2 años, la incidencia de EICR crónica moderada-grave fue del 2,6% en los adultos (los resultados de supervivencia libre de eventos y de EICR son peores en los menores de 18 años); y solo dos pacientes continuaban con inmunosupresión al año del trasplante. Esta nueva estrategia aumenta considerablemente la disponibilidad de donantes.

Trasplante haploidéntico, terapia génica o hidroxiurea

A principios de 2024, la Comisión Europea aprobó el exagamlogén autotemcel (exa-cel) para el tratamiento de personas de 12 años o más de edad con

drepanocitosis y crisis vasooclusivas recurrentes para quienes el trasplante se considere apropiado, pero carezcan de un donante hermano histocompatible. En el momento actual, dicha terapia está siendo evaluada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Una limitación para su incorporación a la práctica clínica es su elevado precio, que podría rondar los 2 millones de euros por paciente.

Exa-cel es una terapia de edición génica *ex vivo* que emplea la tecnología CRISPR/Cas9 para reducir la expresión del gen *BCL11A* y, de este modo, aumentar los niveles de Hb F, que tras el tratamiento se sitúan de forma estable en torno al 40%. Antes de la infusión se administra busulfán mieloablativo. En el estudio principal se observó una desaparición de las crisis vasooclusivas con contacto médico (objetivo primario) en la mayoría de los pacientes, aunque 6 de los 44 (13,6%) que recibieron la infusión presentaron al menos alguna crisis tras esta y un «periodo de lavado» sin transfusiones, hecho que se atribuyó en varios pacientes a dolor crónico y abuso de opiáceos. La cifra de Hb total se mantuvo normal o casi normal¹⁵.

Si las crisis vasooclusivas recurrentes establecen la indicación de exa-cel, resultaría sensato asegurarse antes de que el tratamiento con hidroxiurea se ha optimizado de acuerdo con lo comentado previamente.

A finales de 2023, la FDA aprobó exa-cel junto a otra estrategia de terapia génica, el lovotibeglogén autotemcel (lovo-cel), cuya compañía no solicitará de momento la comercialización en la Unión Europea. En la **tabla 2** se comparan ambas terapias y la nueva modalidad de trasplante haploidéntico.

Si exa-cel llega a financiarse en España, debería discutirse paralelamente al trasplante haploidéntico en aquellos pacientes en quienes este sea posible. Dado que la indicación de exa-cel requiere crisis recurrentes, no podrá ser una opción para los pacientes cuya gravedad no esté determinada por crisis recurrentes, sino por otras manifestaciones (ictus, úlceras de repetición, nefropatía, hipertensión pulmonar, etc.).

La persistencia de dolor también se ha descrito tras el trasplante de progenitores hematopoyéticos, y puede tener que ver con el diferente origen del dolor crónico, que también afecta a muchos enfermos, respecto al dolor agudo. Cuanto mayores sean los costes y los riesgos potenciales de las estrategias terapéuticas empleadas, más importante será la valoración previa de las expectativas. Una valoración exhaustiva y especializada del dolor adquiere particular interés si se plantea la terapia génica; introducir al paciente previamente en un programa de recambios eritrocitarios podría ayudar a valorar mejor las expectativas.

El difícil escenario que plantea la irrupción del trasplante haploidéntico y de la terapia génica en una enfermedad rara y tan compleja parece hacer necesario que las decisiones pasen por un grupo de profesionales expertos que garanticen el mejor tratamiento en cada paciente y con equidad.

La ASAFE: la asociación de pacientes española

La Asociación Española de Enfermedad Falciforme (ASAFE) representa en la actualidad a más de 100 pacientes y lleva a cabo numerosas actividades para mejorar la vida de las personas con drepanocitosis, como un campamento de verano para niños con la enfermedad y otras actividades de convivencia, soporte psicológico especializado, participación en prensa y representación, etc.

La ASAFE puede constituir una herramienta que ayude a los profesionales sanitarios a mejorar el conocimiento que los pacientes tienen de la enfermedad, así

como la adherencia al tratamiento. La participación en la asociación es gratuita y se inicia con la cumplimentación del formulario disponible en asafalciforme.org.

Conclusiones

- La hidroxiurea es el tratamiento estándar de la drepanocitosis, altamente eficaz en la reducción de las complicaciones agudas y con beneficio en el daño orgánico y la supervivencia.
- Una Hb F > 20% se ha asociado a un mayor beneficio clínico y debe ser el objetivo del tratamiento.
- Se obtienen niveles de Hb F más elevados si se sigue la estrategia de la máxima dosis tolerada.
- Los pacientes con crisis recurrentes a pesar del tratamiento óptimo con hidroxiurea pueden responder a un programa de recambios eritrocitarios.
- El trasplante haploidéntico con ciclofosfamida pos-trasplante y tiotepa ofrece en los adultos unos resultados excelentes, y debe ser una opción que considerar en los adultos con enfermedad grave.
- Exa-cel es una terapia de edición génica que ofrece una cura funcional para la mayoría de los pacientes, y que deberá ser considerada junto con las otras alternativas terapéuticas.

Conflicto de intereses

En los últimos 5 años, el autor ha recibido honorarios por actividades relacionadas con la enfermedad de células falciformes de Vertex Pharmaceuticals, Novartis, Agios y Pfizer.

Bibliografía

1. Marco Sánchez JM, Bardón Cancho EJ, Benítez D, Payán-Pernía S, Collado Gimbert A, Ruiz-Llobet A, et al. Haemoglobinopathies and other rare anemias in Spain: ten years of a nationwide registry (REHem-AR). *Ann Hematol*. 2024;103:2743-55.
2. Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. Sickle cell disease. *Lancet*. 2017;390:311-23.
3. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet*. 2010;376:2018-31.
4. DeBaun MR, Ghafari DL, Rodeghier M, Maitra P, Chaturvedi S, Kassim A, et al. Decreased median survival of adults with sickle cell disease after adjusting for left truncation bias: a pooled analysis. *Blood*. 2019;133:615-7.
5. Rubio ML, Marina MA. The current role of hydroxyurea in the treatment of sickle cell anemia. *J Clin Med*. 2024;13:6404.
6. Estep JH, Smeltzer MP, Kang G, Li C, Wang WC, Abrams C, et al. A clinically meaningful fetal hemoglobin threshold for children with sickle cell anemia during hydroxyurea therapy. *Am J Hematol*. 2017;92:1333-9.
7. Ware RE, Aygun B. Advances in the use of hydroxyurea. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:62-9.
8. Treadwell MJ, Du L, Bhasin N, Marsh AM, Wun T, Bender MA, et al. Barriers to hydroxyurea use from the perspectives of providers, individuals with sickle cell disease, and families: report from a U.S. regional collaborative. *Front Genet*. 2022;13:921432.
9. Nahata L, Quinn GP, Strouse JJ, Creary SE. Addressing fertility in adolescent boys with sickle cell disease: emerging clinical and ethical dilemmas. *Blood Adv*. 2023;7:5351.

10. Joseph L, Manceau S, Borderie D, Patrat C, Arlet JB, Meunier B, et al. Detrimental effects of sickle cell disease and hydroxycarbamide on ovarian reserve but uncertain impact on fertility. *Blood Adv.* 2023;7:4794-8.
11. Darbari DS, Nouraie M, Taylor JG, Brugnara C, Castro O, Ballas SK. Alpha-thalassaemia and response to hydroxyurea in sickle cell anaemia. *Eur J Haematol.* 2014;92:341-5.
12. Chand AR, Xu H, Wells LG, Clair B, Neunert C, Spellman AE, et al. Are there true non-responders to hydroxyurea in sickle cell disease? A multiparameter analysis. *Blood.* 2014;124:4073.
13. Tsitsikas DA, Badle S, Hall R, Meenan J, Bello-Sanyaolu O, Orebayo F, et al. Automated red cell exchange in the management of sickle cell disease. *J Clin Med.* 2021;10:767.
14. Kassim AA, De La Fuente J, Nur E, Wilkerson KL, Alahmari AD, Seber A, et al. An international learning collaborative phase 2 trial for haploidentical bone marrow transplant in sickle cell disease. *Blood.* 2024;143:2654-65.
15. Frangoul H, Locatelli F, Sharma A, Bhatia M, Mapara M, Molinari L, et al. Exagamglogene autotemcel for severe sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2024;390:1649-62.