



## **RESUMEN**

La drepanocitosis o anemia de células falciformes es la anemia hemolítica más frecuente del mundo, con una prevalencia mayor en individuos de raza negra. Se produce por una mutación del gen codificador de la cadena beta de la globina, que hace que en lugar de sintetizarse hemoglobina A se sintetice hemoglobina S, la cual a bajas concentraciones de oxígeno forma polímeros rígidos que deforman al eritrocito, dándole un aspecto similar a una hoz, que lo hace frágil y menos adaptable al lumen vascular. Este trastorno brinda un efecto protector contra el paludismo. Su transmisión es autosómica recesiva, por lo que, para manifestarse se necesita que el individuo herede de cada progenitor el alelo defectuoso de dicho gen. Su fisiopatología radica en una anemia hemolítica crónica, oclusión de la microvasculatura periférica y asplenia funcional que determina mayor susceptibilidad a infecciones por microorganismos encapsulados como el Neumococo. Su presentación clínica más común es la crisis de dolor óseo. La única forma de confirmar su diagnóstico es por medio de la electroforesis de hemoglobina. El tratamiento definitivo es el trasplante de médula ósea con una supervivencia de los pacientes de más del 80% de los casos.

**Palabras claves:** Drepanocitosis; células falciformes; raza negra; mutación; HbS; autosómica recesiva; anemia hemolítica crónica; vasooclusión; crisis de dolor óseo; electroforesis de hemoglobina; trasplante de médula ósea.

## **ABSTRACT**

Sickle cell anemia or sickle cell anemia is the most common hemolytic anemia in the world, with a higher prevalence in black individuals. It is produced by a mutation of the gene encoding the beta chain of globin, which causes hemoglobin S to be synthesized instead of hemoglobin A, which at low oxygen concentrations forms rigid polymers that deform the erythrocyte, giving it a similar appearance to a sickle, which makes it fragile and less adaptable to the vascular lumen. This disorder provides a protective effect against malaria. Its transmission is autosomal recessive, so, to manifest itself, it is necessary that the individual inherit from each parent the defective allele of said gene. Its pathophysiology lies in a chronic hemolytic anemia, occlusion of the peripheral microvasculature and functional asplenia that determines greater susceptibility to infections by encapsulated microorganisms such as pneumococcus. Its most common clinical presentation is the bone pain crisis. The only way to confirm your diagnosis is by means of hemoglobin electrophoresis. The definitive treatment is bone marrow transplantation with a survival of patients of more than 80% of cases.

**Keywords:** Drepanocytosis; sickle cells; black race; mutation; HbS; autosomal recessive; chronic hemolytic anemia; vasoocclusion; bone pain crisis; hemoglobin electrophoresis; bone marrow transplant.

## 1. INTRODUCCIÓN

Las hemoglobinopatías son un grupo de trastornos congénitos causados por mutaciones hereditarias que provocan anomalías estructurales de la hemoglobina y que desde luego causan alteraciones en el estado morfofuncional del eritrocito.

La más frecuente de estas hemoglobinopatías es la drepanocitosis o anemia de células falciformes, en donde la etiopatogenia radica en la síntesis de HbS en sustitución de HbA. La producción de esta hemoglobina defectuosa es resultado de la mutación del gen codificador de la  $\beta$ -globina (cadena proteica que forma parte de la hemoglobina). Para manifestarse la enfermedad, se requiere que el individuo herede de ambos progenitores el alelo defectuoso de este gen, si hereda un alelo mutado y un alelo normal, la enfermedad no se presentará y el individuo será sólo un portador genético (individuo heterocigoto) del rasgo drepanocítico que lo heredará al 50% de sus descendientes.

La HbS al desoxigenarse, forma polímeros rígidos que producen un cambio en la morfología bicóncava normal del eritrocito por una morfología falciforme, mucho más frágil y susceptible de ocluirse en los pequeños vasos sanguíneos. Las respuestas fisiopatológicas ante estos trastornos morfofuncionales consisten en: una anemia hemolítica crónica resultado de la hemólisis temprana de estos eritrocitos deformes y frágiles; vasooclusión tisular debido a la menor adaptabilidad de estas células falciformes al lumen vascular; y en un desequilibrio entre la actividad esplénica y la cantidad de eritrocitos deformes que llegan al bazo para ser filtrados, lo cual desencadena una asplenia funcional que aumenta la predisposición de adquirir infecciones severas por microorganismos patógenos encapsulados.

Las crisis de dolor óseo producto de la isquemia medular es la afección clínica que casi todos los pacientes con drepanocitosis enfrentan, mientras que los accidentes cerebrovasculares representan la más frecuente complicación isquémica de esta enfermedad y que mayor porcentaje de mortalidad le otorga a la misma.

Los métodos diagnósticos van desde los menos específicos como el hemograma hasta los más precisos como la electroforesis de Hb. Así mismo, el tratamiento que se le puede ofrecer al paciente de acuerdo a sus manifestaciones y complicaciones, comprenden desde los menos selectivos como analgésicos y antiinflamatorios hasta los más determinantes y radicales como el trasplante de médula ósea.

## 2. DESARROLLO

### 2.1 Definición

La drepanocitosis o anemia de células falciformes es una hemoglobinopatía estructural congénita de tipo cualitativa que se caracteriza por la formación de polímeros rígidos de hemoglobina S (hemoglobina drepanocítica), que deforman el eritrocito, otorgándole una morfología similar a una hoz, que lo hace frágil y apto para su lisis temprana y menos adaptable al lumen vascular, lo que fisiopatológicamente se traduce en una anemia hemolítica y en alteraciones hemostáticas como la trombosis tisular. (Cela 2008)

### 2.2 Etiopatogenia

La formación de hemoglobina S (HbS) causante de este trastorno hematopoyético, se produce por una mutación en el gen que codifica la cadena beta de la globina (cadena proteica de la hemoglobina), que hace que en lugar de hemoglobina A (HbA) se forme esta hemoglobina drepanocítica.

La mutación se realiza en el sexto codón<sup>1</sup> de este gen situado en el cromosoma 11, y se lleva a cabo por la sustitución de la base nitrogenada adenina por la de timina, lo que a su vez genera el cambio del aminoácido ácido glutámico (aminoácido con carga) por el aminoácido valina (aminoácido neutro).

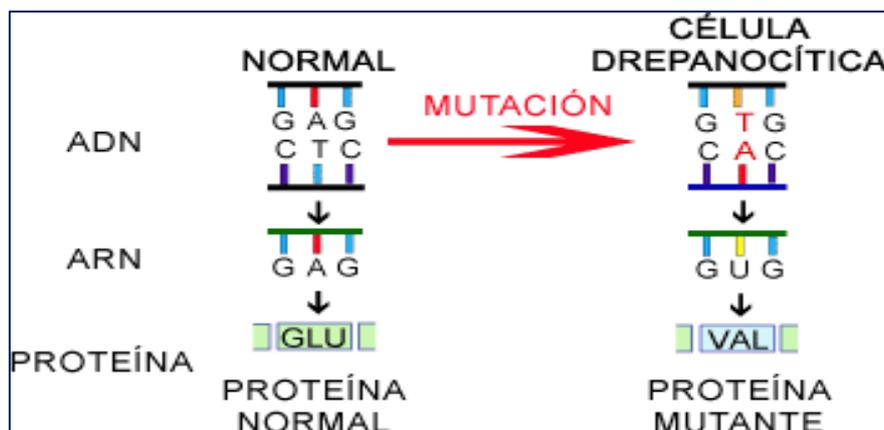


Figura 1. Mutación del gen causante de la drepanocitosis

Obtenido de *Spanish Society of Evolutionary Biology*

Esta modificación de la carga superficial disminuye la solubilidad de la molécula de la hemoglobina S formada, especialmente en su estado reducido, lo que facilita que,

<sup>1</sup> Secuencia de tres nucleótidos de ADN o ARN que corresponde a un aminoácido específico.

a una oxigenación baja, se crean agregados fibrilares que alteran la morfología eritrocitaria, aumentando su rigidez y dándole su característica forma de hoz, que los hace menos adaptable al lumen vascular y que predispone a su temprana destrucción.

La transmisión de la enfermedad es autosómica<sup>2</sup> recesiva, por lo que, para que se presente la drepanocitosis, ambos alelos del gen responsable, uno heredado de cada progenitor, deben estar mutados. (Ver fig. 2)

(Cantalejo 2005) Establece que, las variaciones más comunes de las expresiones génicas de los trastornos asociados a la HbS son:

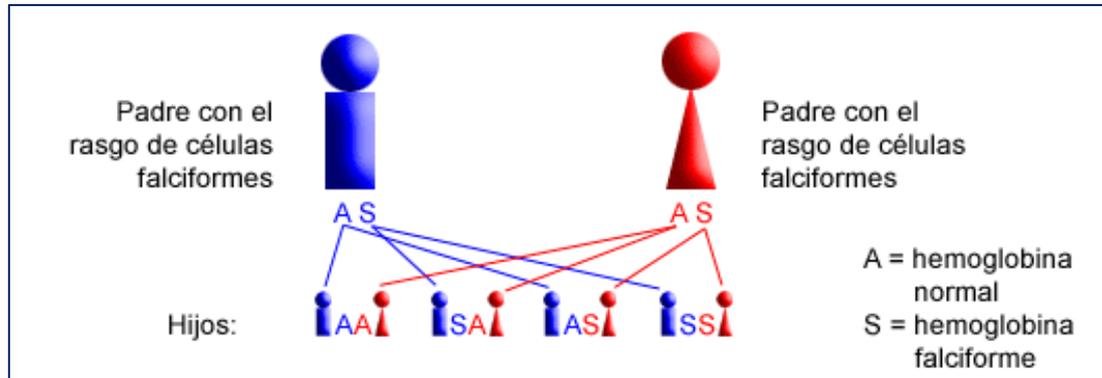
- *Forma homocigota (drepanocitosis)*: Surge en los individuos que poseen ambos alelos defectuosos de este gen. Estos pacientes no sintetizan HbA y poseen eritrocitos con un 90 % de HbS, por lo que tanto fisiopatológica como clínicamente se manifiesta la enfermedad.
- *Forma heterocigota (rasgo falciforme)*: Surge cuando se posee un único alelo defectuoso de este gen. Los pacientes heterocigotos son portadores asintomáticos y sus eritrocitos contienen un 50 % de HbA y un 20 - 40% de HbS.
- *Forma doble heterocigótica HbS-talasemia*: Surge cuando coexisten dos alelos anormales de diferentes genes, uno para la HbS y otro para la  $\beta$ -talasemia. Si no hay síntesis a nivel del gen talasémico (HbS- $\beta^0$ -talasemia) la cantidad de HbS será igual que en la forma homocigota (alrededor del 90%). Si, por el contrario, sólo presenta una disminución en el gen talasémico (HbS- $\beta^+$ -talasemia), se observa la coexistencia de HbA (10-30%), HbS (60-85%), y una pequeña proporción de HbF (5%).
- *Forma doble heterocigota HbS-HbC*: Se debe a la coexistencia de dos alelos anormales, uno que codifica la síntesis de HbS y el otro que codifica la síntesis de HbC. No existe HbA y presencia de cantidades similares de HbS y HbC (50%).

En base a la genética mendeliana de las formas homocigotas y heterocigotas de este tipo de trastornos hematopoyéticos, se puede deducir que de cada 4 hijos de progenitores portadores (heterocigotos): uno sólo manifestará la drepanocitosis (será homocigoto), dos tendrán el rasgo falciforme (sólo serán portadores, heterocigotos),

---

<sup>2</sup> Significa que el gen está en uno de los primeros 22 pares de cromosomas que no determinan el género, por lo que hombres y mujeres son igualmente afectados por la enfermedad.

mientras que uno no heredará ninguna condición genética predisponente (individuo genéticamente sano).



**Figura 2. Genética mendeliana de la drepanocitosis**

Obtenido de *Stanford Children's Health*

### 2.3 Epidemiología

La drepanocitosis es la anemia hemolítica hereditaria más frecuente en el mundo, la prevalencia es muy alta en individuos de raza negra, por lo que la mayor parte de los casos se presentan en África y en regiones adyacentes con gran número de poblaciones afrodescendientes. Es por esto, que la distribución del gen mutado codificador de la hemoglobina drepanocítica (HbS) es muy amplia. La forma homocigota de la enfermedad tiene una prevalencia del 15-25% en África central y occidental, del 10-15% en las indias occidentales francesas y del 1-15% en zonas mediterráneas. Mientras tanto, su forma heterocigota prevalece en 10-40% en África Ecuatorial, y disminuye al 1-2% en la costa norteafricana y a menos de 1% en Sudáfrica. (Misnaza 2018)

Según la OMS en su informe 59° de la Asamblea Mundial de la Salud, la prevalencia del gen de la drepanocitosis en las zonas de África donde el paludismo es endémico, se debe a que la forma heterocigota de la enfermedad confiere cierta resistencia a la infección por *Plasmodium falciparum* durante una fase crítica de la primera infancia, favoreciendo la supervivencia del huésped y la consiguiente transmisión del gen anormal a sus descendientes. Aunque la presencia de un único gen anormal puede brindar protección frente al paludismo, la herencia de dos genes anormales no confiere dicha protección, por lo que el paludismo constituye una importante causa de enfermedad y muerte en niños con anemia drepanocítica.

La antigua venta de mano de obra esclava de africanos y las migraciones de las últimas décadas han incrementado la prevalencia de individuos con el haplotipo de la drepanocitosis en los continentes americano y europeo. (Pila, y otros 2002)

En la población afrodescendiente de Estados Unidos la prevalencia es de alrededor del 10%, en la de América Latina es variable: en Brasil es de 6.2%, en Colombia de 11.9%, en Costa Rica de 8.1%, en Cuba de 6.1%, en México de 11.2%, en Panamá de 16.0% y en Honduras de 10% (Zavala, y otros 2014) .

Por otro lado, en 25 de estados de Europa aproximadamente 1 de cada 150 individuos son portadores de células falciformes.

## **2.4 Fisiopatología**

Como se explicó en la etiopatogenia, a concentraciones bajas de oxígeno, las moléculas de HbS por ser menos solubles que las de HbA, forman polímeros largos mediante contactos intermoleculares, los cuales distorsionan la morfología normal bicóncava del eritrocito, que adopta una forma alargada en semiluna u hoz. Sin embargo, en un principio, la deformación drepanocítica de los eritrocitos es reversible cuando se reoxigenan, pero los episodios constantes de desoxigenación-reoxigenación, provocan una alteración en la membrana celular tanto estructural (mayor fragilidad) como funcional con una distorsión en su flujo iónico, produciéndose una entrada anómala de calcio con una consecuente pérdida de potasio y agua (deshidratación celular). Con el tiempo, este daño acumulativo provoca la deformación drepanocítica irreversible de los eritrocitos, que produce su destrucción intravascular temprana, con una vida media que no sobrepasa los 20 días, lo que se traduce en una anemia hemolítica crónica.

Por otro lado, la deshidratación que sufren los eritrocitos afectados, a más de provocar un aumento de la viscosidad sanguínea, hace que éstos aumenten su adherencia al endotelio, lo cual activa la coagulación sanguínea y favorece la hiperplasia de la íntima, contribuyendo a la vasooclusión en la microvasculatura y a la consecuente isquemia tisular que se manifiesta con dolor agudo y crónico.

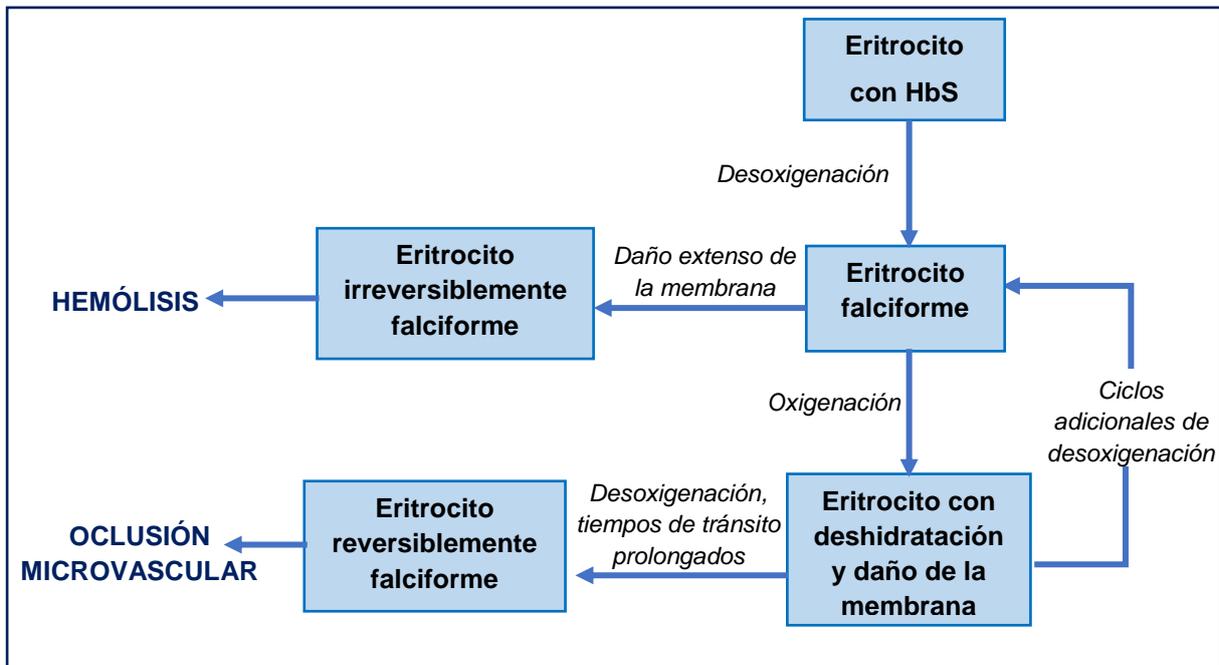
En el bazo, el exceso de eritrocitos dañados sobrepasa su capacidad de filtro, impidiendo su función inmunológica, causando asplenia funcional<sup>3</sup> y posteriormente

---

<sup>3</sup> Pérdida de la función del bazo.

una fibrosis progresiva, lo que hace que la susceptibilidad a infecciones por gérmenes capsulados esté incrementada. (Cervera y Cela 2007)

En síntesis, los tres procesos fisiopatológicos de la drepanocitosis son: anemia hemolítica crónica, oclusión de la microvasculatura con la consecuente isquemia de los tejidos, y asplenia funcional que determina mayor susceptibilidad a infecciones.



**Esquema 1. Fisiopatología de la drepanocitosis**

Adaptado de Robbins. *Patología humana*, 9na edición

## 2.5 Anatomía patológica

En el frotis de sangre periférica son evidente los eritrocitos alargados, fusiformes o en forma de barca, irreversiblemente drepanocíticos (Ver *fig.3*).

Según (Cela, y otros 2010), en la drepanocitosis la morfología eritrocitaria es generalmente normal al nacimiento mientras el porcentaje de HbS se mantiene relativamente bajo. Las anomalías comienzan sobre los 6 meses de edad, con la aparición de células falciformes ocasionales, dianocitos<sup>4</sup> (ver *fig. 4*) y cuerpos de Howell-Jolly<sup>5</sup> (ver *fig. 5*) (signos de hipoesplenismo). La mayoría de los niños tienen rasgos de hipoesplenismo al año de edad, que con los eritroblastos circulantes y las

<sup>4</sup> Eritrocitos con un exceso de superficie, que se pone de manifiesto por la presentación de un área central de mayor contenido hemoglobínico, la cual al microscopio aparece densamente teñida y rodeada por un halo pálido sin pigmentar.

<sup>5</sup> Remanentes nucleares intraeritrocitarios que se observan en el frotis de sangre periférica tras postesplenectomía, en la atrofia esplénica, anemias megaloblásticas y hemolíticas.

células falciformes van siendo más habituales según pasa el tiempo. Estos eritrocitos drepanocíticos representan hematíes irreversiblemente falciformados que no corrigen su forma con la exposición al oxígeno atmosférico. Existe policromasia y en algunos casos microcitosis e hipocromía.

Tanto la anemia como la estasis vascular dan lugar a los cambios grasos inducidos por la hipoxia en el corazón, en el hígado y en los túbulos renales.

La hiperplasia compensadora de los progenitores eritrocitoides es distinguible en la médula; de hecho, la proliferación celular a menudo causa resorción ósea y formación secundaria de hueso nuevo, lo que hace que los huesos malares sean prominentes y conduce a cambios en la bóveda craneal. Por otro lado, puede aparecer hematopoyesis extramedular en el hígado y el bazo.

La congestión de la pulpa roja producto del atrapamiento de los eritrocitos drepanocíticos, explica por qué en los niños, se presente esplenomegalia moderada. No obstante, la eritroestasia esplénica crónica produce daño hipóxico e infartos, que, a largo plazo, reducen el bazo a un resto de tejido atrófico inútil, proceso denominado autoesplenectomía, que se completa en la edad adulta.

Todos los órganos como huesos, hígado, riñón, retina, encéfalo, pulmón y piel, pueden verse afectados por la congestión vascular, la trombosis y el infarto. Como consecuencia de su flujo sanguíneo tan lento y de la elevada tasa metabólica, la médula ósea es particularmente propensa a la isquemia, Al igual que sucede en otras anemias hemolíticas, es común encontrar hemosiderosis y litiasis biliar.

En la forma doble heterocigota HbSC, la morfología eritroide no muestra frecuentes células falciformes típicas, siendo más comunes las células en forma de barco. Ocasionalmente las células pueden contener cristales de HbC, y aproximadamente la mitad de los pacientes muestra poiquilocitos<sup>6</sup> característicos que no se ven en la anemia de células falciformes o en la hemoglobinopatía C. La HbC copolimeriza y cocrystaliza con la HbS, la desoxigenación favorece la polimerización tipo HbS y la oxigenación favorece la cristalización tipo HbC, y parece probable que la formación de tales poiquilocitos SC sea el resultado de ambos procesos simultáneamente en el

---

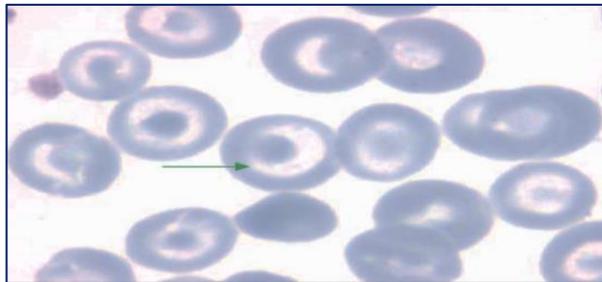
<sup>6</sup> Eritrocitos con diferentes formas.

hematíe. Es menos frecuente la policromasia<sup>7</sup>, normoblastemia y los signos de hipoesplenismo, observándose frecuentes dianocitos y más frecuentes hematíes contraídos irregularmente. (Cela, y otros 2010)



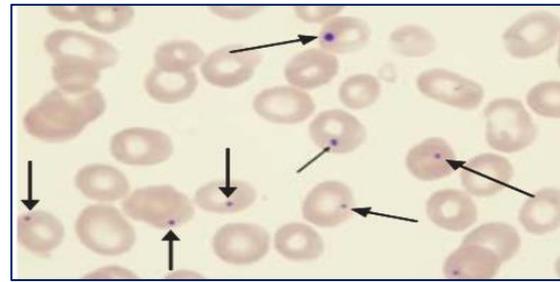
**Figura 3. Drepanocitos, células falciformes**

Obtenido de *Robbins. Patología humana, 9na edición*



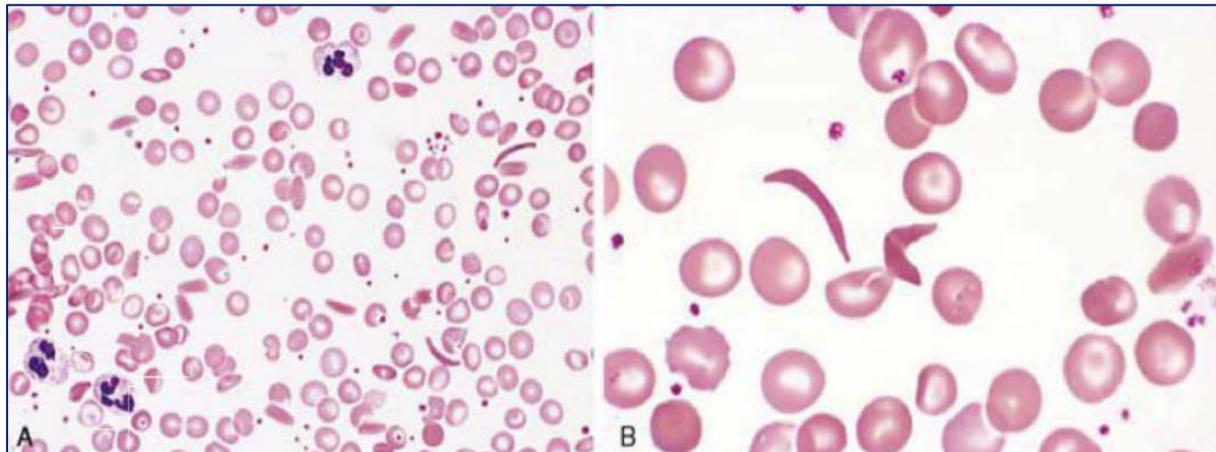
**Figura 4. Dianocitos.** Obsérvese la pérdida de la zona pálida central, sustituida por un área pequeña de mayor contenido hemoglobínico.

Obtenido de (Merino 2014)



**Figura 5. Cuerpos de Howell-Jolly.** Obsérvese (flechas) inclusiones basófilas intraeritrocitarias características de los Cuerpos de Howell Jolly.

Obtenido de (Carrillo, y otros 2008)



**Figura 6. Drepanocitosis: frotis de sangre periférica.**

Se observan drepanocitos, poiquilocitos, dianocitos, cuerpos de Howell Jolly.

(B imagen con mayor aumento que A)

Obtenido de *Robbins. Patología humana, 9na edición*

<sup>7</sup> Número elevado de eritrocitos jóvenes que en el frotis de sangre periférica presentan una azul pálida debido a su alto contenido de ribosomas.

## 2.6. Presentación clínica

Las manifestaciones clínicas de la drepanocitosis son consecuencia de sus tres procesos fisiopatológicos principales ya mencionados: anemia hemolítica crónica, vasooclusión en los diferentes órganos y asplenia funcional que determinada una alta predisposición a las infecciones por microorganismos encapsulados como el Neumococo.

La drepanocitosis es asintomática hasta los 6 meses de edad. Desde su inicio, la enfermedad sigue una evolución inexorable, con numerosas crisis bruscas, en su mayoría de tipo vaso-oclusivo o con dolor. Usualmente el paciente sin crisis presenta palidez, ictericia, esplenomegalia, peso bajo por la hipoxia y tienen un hematocrito de entre el 18% y el 30%. (Kumar, Abbas y Aster 2013)

(Ayala, González y Tarud 2016) Describe las manifestaciones más frecuentes de la drepanocitosis:

### ***Crisis de dolor óseo.***

Es la principal manifestación de esta enfermedad, su intensidad, duración y características son variables y afectan a varios huesos a la vez.

Es la manifestación de la isquemia medular secundaria a vasooclusión adyacente, pues, la médula ósea roja es reemplazada por tejido fibroso que es adaptable a estas situaciones de hipoxia tisular.

La dactilitis, constituye la primera manifestación en el lactante y se caracteriza por edema del dorso de las manos y/o pies, derrame articular, dolor, fiebre y disminución de la movilidad por el compromiso de las falanges.

### ***Síndrome de tórax agudo (STA).***

Se caracteriza por dolor torácico asociado a tos y disnea, fiebre, distrés respiratorio, hipoxemia, e infiltrados pulmonares en la radiografía. Las etiologías más frecuentes son: infecciones por bacterias atípicas (micoplasma y clamydia), parvovirus B19 y otros virus; embolización grasa secundaria a necrosis de la médula ósea posterior a una crisis vaso-oclusiva; trombosis pulmonar; y/o un infarto costal. Es común que se presente en la primera década de vida, entre 1 y 7 años y constituye la segunda causa de muerte en los niños.

### ***Dolor abdominal agudo.***

Puede manifestar el resultado de una vasooclusión en algún órgano abdominal, como isquemia intestinal, infarto hepático o de nódulo linfático, necrosis papilar renal y costal. También puede deberse a una colelitiasis, producto de la mayor formación de bilirrubina asociada a la hemólisis crónica.

### ***Secuestro esplénico.***

Ocurre frecuentemente entre los 6 y 24 meses de edad. Se presenta como una esplenomegalia producto del atrapamiento de grandes cantidades de sangre en el bazo. Inicialmente se manifiesta con dolor abdominal, náuseas y vómitos. Este secuestro esplénico disminuye progresivamente el flujo sanguíneo sistémico produciendo shock hipovolémico y la subsiguiente muerte del paciente.

### ***Priapismo.***

El 95 % de los episodios de priapismo en pacientes con drepanocitosis son de tipo isquémico y se asocian a vasooclusión que provoca el estancamiento de sangre dentro de los cuerpos cavernosos lo que genera un síndrome compartimental caracterizado por hipoxia, acidosis e incremento de la presión dentro de estas estructuras eréctiles. Su incidencia comprende un pico bimodal con una edad de comienzo entre 5 y 10 años en los niños y entre 20 y 50 años en los adultos. Son más frecuentes temprano por la mañana, aunque pueden ocurrir también mientras el paciente duerme o mantiene actividad sexual. (Roque 2016)

Así mismo, las complicaciones más comunes que se presentan comprenden:

### ***Infecciones severas.***

Constituyen la primera causa de muerte en niños con este trastorno hematopoyético, pues como consecuencia de la asplenia funcional, tienen un alto riesgo de adquirir infecciones por bacterias encapsuladas como el neumococo, haemophilus y meningococo. En los primeros 5 años de vida, el riesgo de enfermedad neumocócica es muy alto, siendo así la sepsis neumocócica la causa más frecuente de muerte en pacientes con drepanocitosis. Además, los pacientes pediátricos también tienen mayor riesgo de sufrir infecciones por estafilococo aureus, estreptococo viridans, E coli. y salmonella.

### ***Crisis aplásica eritroide.***

Es la reducción brusca de la producción de eritrocitos en la médula ósea, que puede persistir hasta por 10 a 14 días. Por lo general se asocia a infección por Parvovirus B19. Se caracteriza por una hemoglobina usualmente inferior a 5gr., y que puede descender hasta 1gr., con reticulocitopenia, y recuento de leucocitos y plaquetas normales.

### ***Enfermedad cerebrovascular.***

Es la principal causa de morbilidad. Se produce por el daño que el eritrocito falciforme causa en la íntima vascular, que desencadena la proliferación de fibroblastos y músculo liso, lo que disminuye el lumen vascular, dejando zonas cerebrales isquémicas. En la mayor parte de los casos esta vasooclusión ocurre en las arterias carótida interna y en la cerebral media izquierda. Los picos máximos de incidencia comprenden pacientes entre los 2 y 8 años y pacientes >50 años. Puede haber episodios asintomáticos o infartos silenciosos en un 20-30% de los pacientes.

## **2.7 Diagnóstico**

El diagnóstico temprano permite un mejor manejo de la enfermedad, sobre todo en la edad pediátrica y disminuye o evita que se presenten las complicaciones tardías.

El diagnóstico inicia con un hemograma que muestra una anemia de tipo hemolítica: normocítica normocrómica, usualmente leucocitosis y trombocitosis, asociados a reticulocitosis.

Al realizarse un frotis de sangre periférica, se encuentra policromatofilia, normoblastos, células falciformes y dianocitos. (Revisar *Anatomía Patológica*)

El único método diagnóstico que permite confirmar la enfermedad es la electroforesis de hemoglobina, que es una técnica de laboratorio diseñada para el pesquisaje<sup>8</sup> masivo de hemoglobinas anormales, pues permite diferenciar con precisión las presencias de hemoglobinas S, A y C.

A continuación, en base a (Cela, y otros 2010) se muestra el diagnóstico diferencial según el hemograma y la electroforesis de Hb entre la drepanocitosis (forma

---

<sup>8</sup> Búsqueda, indagación.

homocigota) y las otras formas de presentación de estas hemoglobinopatías asociadas a la HbS:

### **Hemograma**

En la forma homocigota, la hematimetría es normal al nacimiento. Durante el primer año de vida, según la HbF es reemplazada por HbS, existe una caída de la hemoglobina total con anemia y reticulocitosis que durarán toda la vida. La concentración de Hb en adultos suele variar entre 6-10 g/dL mientras que la reticulocitosis oscila entre 5-20%, y no aumenta en proporción con la progresión de la anemia, debido a que la HbS tiene menor afinidad por el oxígeno que la HbA y su repercusión sobre la eritropoyesis es menor que la esperada según la cifra de Hb. Existe aumento de la bilirrubina plasmática no segmentada, con aumento de LDH y a menudo hiperuricemia, así como haptoglobina<sup>9</sup> baja. Puede existir neutrofilia. La cifra de leucocitos se correlaciona con la frecuencia de síndrome torácico agudo (STA) y es factor predictivo de muerte precoz. Las plaquetas están elevadas y con aumento de formas grandes, ambos datos atribuibles a hipoesplenismo. Los estudios de supervivencia eritroide muestran una vida media de 7-14 días, que puede ser menor si existe esplenomegalia. En caso de ferropenia asociada se produce considerable mejoría de la vida media eritroide, con disminución de bilirrubina y LDH. El VCM por lo general es normal.

En el rasgo falciforme, la morfología eritrocitaria, los índices corpusculares, los reticulocitos, así como la cantidad de hemoglobina total son normales.

En la HbS- $\beta$ -talasemia la anemia es más leve que en la forma homocigota, variando la Hb desde 5 g/dL al rango normal. La distribución de la hemoglobina total es bimodal, siendo más alta en los pacientes con HbS- $\beta^+$ -talasemia que en los casos HbS- $\beta^0$ -talasemia, con valores promedio de 10.7 y 8.5 g/dL respectivamente. Existe reducción de VCM, HCM y CHCM, también con distribución bimodal, con valores promedio de VCM de 72 y 69.8 fL, con HCM de 22.6 y 20.1 pg, y CHCM de 31.5 y 28.8 g/dL, respectivamente para las formas HbS- $\beta^+$ -talasemia y HbS- $\beta^0$ -talasemia, siendo los valores promedio de los índices eritrocitarios más bajos para ambos grupos que en las formas homocigotas. Existe reticulocitosis.

---

<sup>9</sup> Proteína plasmática producida en el hígado que se une a la hemoglobina libre de la sangre y forma un complejo que se elimina de la circulación (se destruye y se recicla).

En la forma doble heterocigota HbSC, la hemoglobina total es más alta que en la forma homocigota (HbSS), desde 8 g/dL hasta el límite superior del rango normal. El VCM es menor que en la HbSS, con promedio alrededor del límite inferior de la normalidad, HCM es similar y CHCM es más elevado a causa de un más alto porcentaje de células hiperdensas. La reticulocitosis suele ser menos elevada que en la HbSS, con un promedio de 3-6%. Las plaquetas y los leucocitos están elevados, pero en menor medida que en la HbSS.

A continuación, se resumen los principales datos diagnósticos diferenciales para los distintos síndromes falciformes asociados a la HbS de acuerdo a la clínica y al hemograma del paciente:

SÍNDROME	Clínica	Hb (g/dl)	VCM (fl)	RET %
<b>Homocigoto</b>	Severa	6-9	80-100	5-30
<b>Rasgo falciforme</b>	Asintomático	12-15	80-94	0.5-2
<b>HbS-β<sup>0</sup>-talasemia</b>	Moderada-severa	7-10	60-75	3-20
<b>HbS-β<sup>+</sup>-talasemia</b>	Leve-moderada	9-15	70-80	2-6
<b>Doble heterocigota HbSC</b>	Leve-moderada	9-15	70-85	2-6

**Tabla 1. Síndromes falciformes, severidad clínica y característica**

*Obtenido de (Ayala, González y Tarud 2016)*

### **Electroforesis de hemoglobina.**

El diagnóstico en la forma homocigota requiere demostrar la HbS, HbA2 y HbF, con la HbS como única hemoglobina variante. Debido a que hasta los seis meses de vida no se ha hecho el cambio de HbF por HbS, la electroforesis de los neonatos con anemia falciforme suele mostrar predominio de HbF, siendo la HbS una pequeña parte de la hemoglobina total, y no se detecta HbA. A veces solamente se observa HbF, por lo que resulta necesario para el diagnóstico repetir el estudio cuando el lactante tiene algunos meses de edad. La caída postnatal de HbF es más lenta en lactantes con anemia falciforme que en bebés normales, con niveles promedio de alrededor del 20% al año de edad.

En el adulto con anemia drepanocítica, la electroforesis de Hb debe mostrar HbS, HbF y HbA2, constituyendo la HbS el 90-95% de la hemoglobina total. Hay ausencia de HbA. La HbA2 puede encontrarse en cantidades normales o ligeramente elevadas, variando del 2% al 4%. La HbF habitualmente es del 5-10%.

En los pacientes con la forma heterocigota de la enfermedad drepanocítica (rasgo falciforme), la HbA se encuentra en un 60% mientras que la HbS en un 40%. El % de HbA2 puede estar ligeramente elevado.

En pacientes con HbS- $\beta^0$ -talasemia no existe HbA, mientras que en los HbS- $\beta^+$ -talasemia la cantidad de HbA varía entre el 5-30%. La HbA2 suele estar elevada, habitualmente 3.5 - 7%.

En pacientes con doble heterocigota HbSC, la HbS y HbC se encuentran en proporciones iguales. La HbF puede ser normal o levemente elevada (1.1-3.3%), significativamente superior en mujeres que en varones. La información sobre la HbA2 es escasa al migrar con la HbC en las electroforesis de Hb a pH alcalino.

A continuación, se resumen los criterios diagnósticos diferenciales para las distintas formas de la enfermedad drepanocítica de acuerdo a la electroforesis de Hb:

SÍNDROME	Genotipo	HbA %	HbS %	HbF %	HbA2 %	HbC %
Normal	AA	95-98	0	<2	<3.5	0
Homocigoto	SS	0	80-95	2-25	<3.5	0
Rasgo falciforme	AS	50-60	35-45	<2	<3.5	0
HbS- $\beta^0$ -talasemia	S $\beta^0$	0	80-92	2-15	3.5-7	0
HbS- $\beta^+$ -talasemia	S $\beta^+$	5-30	65-90	2-10	3.5-6	0
Doble heterocigota HbSC	SC	0	45-50	1-5	**	45-50

Tabla 2. Diagnóstico diferencial para síndromes de células falciformes según la electroforesis de Hb.

Obtenido de (Cela, y otros 2010)

## 2.8 Tratamiento

Las medidas terapéuticas existentes están orientadas tanto a tratar las manifestaciones clínicas que incapacitan al paciente como a evitar el desarrollo de las complicaciones en el curso de la enfermedad. La mayoría de estas terapias, como las farmacológicas tienen como finalidad interrumpir el proceso de polimerización de la HbS, las otras opciones médicas son de soporte como la transfusión sanguínea y por último pero las más precisa es el trasplante de médula ósea o de células hematopoyéticas madres, que constituye la única cura definitiva para la drepanocitosis.

## **Medidas farmacológicas**

### **1. Hidroxiurea.**

Es la medida terapéutica farmacológica más utilizada. Según (Valverde 2004) su mecanismo de acción se basa en aumentar la síntesis de HbF a través de la disminución de la diferenciación terminal de las células madres eritropoyéticas, lo cual aumenta la supervivencia de los eritrocitos circulantes y disminuye las crisis drepanocíticas. Otros efectos mediatos son la hidratación celular, aumento de óxido nítrico y disminución de la adhesividad del eritrocito al endotelio vascular. Sin embargo, también produce una disminución de los leucocitos y plaquetas circulantes.

El uso de este fármaco tiene como finalidad mejorar las crisis de dolor por episodios de crisis vaso-oclusivas, evitar la recurrencia de eventos pulmonares (síndrome torácico) y disminuir tanto las complicaciones clínicas como sepsis, secuestro esplénico, la necrosis avascular, colelitiasis; así como las disfunciones orgánicas del bazo, riñón y cerebro.

Es por eso, que las indicaciones para su utilización según son:

- Tres o más eventos vaso-oclusivos severos en 1 año y que usualmente ameriten hospitalización.
- Prevención de un STA recurrente.
- Priapismo persistente sin respuesta a manejo convencional.
- Prevención de enfermedad cerebrovascular (ECV).

Sin embargo, es preciso señalar que alrededor de un 40% de los pacientes no responden o presentan fallo orgánico progresivo a pesar del uso de hidroxiurea, por lo que, en estos casos, se deben utilizar otras opciones terapéuticas.

La toxicidad, aunque no es frecuente, se sospecha cuando los neutrófilos son  $<1000/\text{mm}^3$ , plaquetas  $<80000/\text{mm}^3$ , caída de hemoglobina 2 gr/dl y reticulocitos  $<80000/\text{mm}^3$ . Por otro lado, se han registrado efectos teratógenos y efectos adversos en el crecimiento y desarrollo, caída del cabello, cambios pigmentarios en piel, alteraciones gastrointestinales y reducción de conteo espermático y motilidad. (Ayala, González y Tarud 2016)

## **2. Analgésicos.**

Las crisis dolorosas se tratan con administración de analgésicos, en general opiáceos. La morfina IV, continua o en bolo, es útil y segura. Durante las crisis, el dolor y la fiebre pueden persistir hasta por 5 días. Los medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE) a menudo son útiles para reducir los requerimientos de opioides; sin embargo, deben usarse con precaución en pacientes con enfermedad renal. (Braunstein 2017)

## **3. Antibióticos.**

A los pacientes con infecciones bacterianas graves o síndrome torácico agudo se les debe de administrar inmediatamente de su diagnóstico antibióticos de amplio espectro.

### **Transfusión sanguínea**

La transfusión sanguínea en los pacientes con drepanocitosis disminuye la concentración de HbS por hemoglobina normal, lo cual disminuye las complicaciones de las crisis vaso-oclusivas, y previene las isquemias cerebrales, el síndrome torácico agudo, la falla para progresar y la disfunción esplénica.

Según (Valverde 2004) existen diferentes modalidades de transfusión:

- La esporádica, que se realiza con el objetivo de aumentar el nivel de hemoglobina y disminuir el porcentaje de eritrocitos drepanocíticos.
- La crónica, que está orientada a disminuir el porcentaje de HbS y mantenerlo por debajo del 30%; con lo cual se puede reducir la cantidad de células eritrocitarias deformes y los efectos colaterales de las mismas como la vasooclusión desencadenadora de accidentes cerebrovasculares.

Las indicaciones específicas para su realización en los casos agudos comprenden: el secuestro esplénico agudo, la crisis aplásica, la presencia de signos o síntomas cardiopulmonares (como insuficiencia cardíaca con alto gasto cardíaco, hipoxemia con PO<sub>2</sub> 65 mm Hg), el preoperatorio, el priapismo y los eventos potencialmente fatales en los que sería beneficioso un mejor aporte de oxígeno como sepsis, infección grave, síndrome torácico agudo, accidente cerebrovascular, isquemia orgánica aguda.

Sin embargo, la transfusión no es útil durante una crisis dolorosa no complicada. Durante el embarazo, sí puede requerirse. (Braunstein 2017)

Por otro lado, la enorme desventaja de realizar transfusiones es la sobrecarga de hierro, lo cual sucede en pacientes transfundidos por más de un año. Para contrarrestar este problema, hoy en día se pueden mejorar los depósitos de hierro con el uso de desferroxamina, sin embargo, esta terapia tiene un costo muy alto.

### **Trasplante de médula ósea (TMO)**

El trasplante de médula ósea (TMO) es el único tratamiento definitivo para la drepanocitosis. En un inicio se realizaba sólo en pacientes drepanocíticos que presentaban daño cerebral o síndrome torácico recurrente, sin embargo, hoy en día constituye la mejor opción terapéutica para aquellos pacientes que se estiman van a tener un curso muy agresivo de la enfermedad.

Para el procedimiento se requiere de un donante compatible, como un hermano, que obviamente, se compruebe que no tenga rasgo genético alguno que predisponga este o cualquier otro trastorno hematopoyético. La supervivencia post-trasplante en donadores de hermanos haploidénticos es de un 93%.

En la actualidad, los criterios de selección para TMO, son pacientes con HbSS, HbSC, HbS-talasemia. Deben ser pacientes menores de 16 años, tener un donador relacionado HLA idéntico; y según (Cantalejo 2005) debe cumplir por lo menos una de las siguientes indicaciones:

- Algún episodio de ACV agudo previo y/o alteraciones en la función neuropsicológica con RMN cerebral anormal.
- Síndrome de tórax agudo recurrente o enfermedad pulmonar crónica.
- Crisis de dolor invalidante o recurrente (> 3 ingresos en 3 años).
- Aloinmunización<sup>10</sup> (2 o más anticuerpos) en pacientes que tienen indicación de hipertransfusión.
- Nefropatía moderada.
- Retinopatía proliferativa bilateral con afectación visual importante en un ojo.

---

<sup>10</sup> Aparición de anticuerpos en un organismo que ha recibido un antígeno procedente de un individuo de la misma especie.

A pesar que los resultados actuales de este tratamiento son de una tasa de supervivencia de un 94% y de curación de un del 80-85%, acceder a esta opción terapéutica puede resultar muy costoso para muchas personas y/o muy complejo de encontrar un donante compatible, y además debido a los riesgos asociados, aquellos pacientes con complicaciones avanzadas de la enfermedad no podrán someterse a este trasplante.

### 3. CONCLUSIONES

La drepanocitosis constituye un complejo trastorno hematopoyético congénito, en donde tanto la morfología como la supervivencia y la función eritrocitaria están muy vulneradas, pues debido a una alteración génica se sintetiza una hemoglobina defectuosa que al polimerizarse deforma al eritrocito, dándole un aspecto semilunar o de una hoz, que lo hace frágil y menos adaptable a su paso por el lumen de la microvasculatura periférica.

Esta enfermedad es muy prevalente en los individuos afrodescendientes, pero no exclusiva de países con ese único grupo poblacional, pues debido a los desplazamientos migratorios es posible encontrar casos no aislados en cualquier parte del mundo.

Las consecuencias fisiopatológicas de este trastorno no sólo giran en torno a la anemia hemolítica resultante de la temprana hemólisis de estas células deformes, sino que, principalmente radica en las crisis isquémicas que enfrentan los tejidos periféricos a causa de la obstrucción de los eritrocitos en la luz vascular, y en la mayor susceptibilidad a infecciones producto de una pérdida funcional del bazo, lo que justifica tanto las manifestaciones clínicas más comunes, así como las principales complicaciones de la enfermedad.

Como toda anemia, su sospecha inicia desde la clínica con la astenia y se sustenta con la analítica sanguínea en donde se comprueba su estado hemolítico normocítico y normocrómico, sin embargo, el único método para averiguar su etiopatogenia es la electroforesis de la hemoglobina, en donde al encontrarse la presencia de un 80-90% de HbS (la responsable de la enfermedad) en lugar de HbA (hemoglobina normal), se confirma su estado drepanocítico homocigoto.

De acuerdo a cada manifestación o complicación clínica se le puede ofrecer al paciente un determinado tratamiento, sin embargo, la única medida terapéutica capaz de frenar la progresión de la enfermedad y restaurar el estado hematopoyético del paciente es el trasplante de médula ósea, el cual otorga una supervivencia a la drepanocitosis que sobrepase al 80%. No obstante, existen muchos pacientes pertenecientes a regiones donde la prevalencia es alta, que no cuentan con los recursos económicos necesarios para acceder a este tratamiento, por lo que, aunque es la opción más definitiva, el trasplante de médula ósea, no siempre es la alternativa a seguir para todas las personas con drepanocitosis.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ayala, Alfonso, Henry González, y Gabriel Tarud. «Anemia de células falciformes: una revisión.» *Salud Uninorte*, 2016: 513-527.
- Braunstein, Evan. *Drepanocitosis*. 2017. <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/anemias-causadas-por-hem%C3%B3lisis/drepanocitosis> (último acceso: 24 de Mayo de 2019).
- Cantalejo, M. «Protocolo de anemia de células falciformes odrepanocitosis.» *Sociedad Vasco-Navarra de Pediatría*, 2005: 20-38.
- Carrillo, Raúl, Nahum Méndez, Mónica Salazar, Atenea Perez, y Rogelio Sánchez. «Cuerpos de Howell Jolly.» *Revista de Investigación Médica Sur*, 2008: 295-296.
- Cela, E. «Anemia falciforme.» *Acta pediátrica España*, 2008: 327-329.
- Cela, Elena, y otros. «GUÍA de práctica clínica sobre ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES PEDIÁTRICA.» *Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas*. 2010. [http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DDREPANOCITOSIS\\_SEHOP\\_2010\\_pdf.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DHospitalGregor](http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DDREPANOCITOSIS_SEHOP_2010_pdf.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DHospitalGregor) (último acceso: 18 de Mayo de 2019).
- Cervera, Á., y E. Cela. «Anemia falciforme. Manejo en Atención Primaria.» *Revista Pediatría de Atención Primaria*, 2007: 949-968.
- Kumar, Vinay, Abul Abbas, y Jon Aster. «Drepanocitosis.» En *Robbins: Patología humana*, 411-413. Barcelona: Elsevier, 2013.
- Merino, Anna. «ALTERACIONES MORFOLÓGICAS DE LOS ERITROCITOS.» *EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO*, 2014: 41-64.
- Misnaza, Sandra. «Drepanocitosis en Colombia: análisis de la notificación como enfermedad huérfana o rara al sistema de vigilancia en salud pública, 2016 y 2017.» *Instituto Nacional de Salud (Colombia): Informe Epidemiológico*

*Quincenal*. 15 de Noviembre de 2018. <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/IQEN/IQEN%20vol%2023%202018%20num%201.pdf> (último acceso: 18 de Mayo de 2018).

Pila, Rafael, Gabriel Owen, Roger Herere, y Kafui Tamakloe. «Anemia de células falciformes. Estudio comparativo en Cuba y Santa Lucía.» *Revista Archivo Médico de Camagüey*, 2002: 688-698.

Roque, Wilfrido. «Fisiopatología del priapismo en el paciente con anemia drepanocítica.» *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 2016: 438-446.

Valverde, Kathia. «Drepanocitosis. Terapia actual.» *Revista Médica del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera*, 2004: 73-78.

Zavala, Germán, Wilfrido Viera, Gabriela Castillo, Gustavo Mejía, y Pamela Bustillo. «PREVALENCIA DE ANEMIA DREPANOCITICA EN POBLACIÓN DE LA COMUNIDAD DE SAN JUAN, YORO.» *Revista Facultad de Ciencias Médicas*, 2014: 17-25.