



## REVISIÓN

# Advances in transfusion therapy of packed red blood cells in patients with sickle cell disease, complementary pharmacology and emerging treatments

## Avances en la terapia transfusional de concentrados de glóbulos rojos en pacientes con drepanocitosis, farmacología complementaria y tratamientos emergentes

Boris Daniel Albán Espín<sup>1</sup>  , Elena Johanna Pérez Laborde<sup>1,2</sup>  

<sup>1</sup>Universidad Técnica de Ambato, Facultad de Ciencias de la Salud. Carrera de Laboratorio Clínico. Ambato, Ecuador.

<sup>2</sup>Grupo de investigación NUTRIGENX, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Ambato, Ambato, Ecuador.

**Citar como:** Albán Espín BD, Pérez Laborde EJ. Advances in transfusion therapy of packed red blood cells in patients with sickle cell disease, complementary pharmacology and emerging treatments. Salud, Ciencia y Tecnología. 2025; 5:1249. <https://doi.org/10.56294/saludcyt20251249>

Enviado: 28-04-2024

Revisado: 12-08-2024

Aceptado: 22-12-2024

Publicado: 01-01-2025

Editor: Dr. William Castillo-González 

Autor para la correspondencia: Boris Daniel Albán Espín 

### ABSTRACT

**Introduction:** sickle cell disease is a hemoglobinopathy caused by a point mutation in the HBB gene, which generates hemoglobin S (HbS), the polymerization of which induces sickle cell deformation of red blood cells. This causes severe anemia, vaso-occlusive crises, and organ damage. Transfusion therapy with red blood cell concentrates is essential to mitigate these complications and improve tissue oxygenation. Pharmacological treatments, such as hydroxyurea, L-glutamine, voxelator, and crizanlizumab, increase hemoglobin production, reducing crises. In addition, emerging therapies such as gene editing and hematopoietic stem cell transplants seek a definitive curative solution, marking significant advances in the management of the disease.

**Method:** bibliographic search of articles in Spanish and English published between 2018-2024 in databases such as Pubmed, SciELO, Scopus, Web of Science.

**Results:** transfusion methods such as erythrocytapheresis, exchange transfusion and simple transfusion were found to allow the management of sickle cell disease, in addition to drugs such as hydroxyurea, L-glutamine, voxelator, crizanlizumab that help improve the quality of life of the patient, each type of treatment with its advantages and disadvantages. Likewise, a brief description of stem cell therapy and gene therapy was made, which are a potential future cure for sickle cell disease.

**Conclusions:** transfusion therapy remains essential to treat sickle cell disease, while pharmacological advances have demonstrated efficacy in several clinical manifestations of the disease, including vaso-occlusive crises; however, none has managed to completely replace transfusions. Stem cell treatment may be a curative option, its limitations are compatibility and accessibility; likewise, gene therapy is a promise for the future that is still in the research stage.

**Keywords:** Sickle Cell; Blood Transfusions; Hydroxyurea; L-Glutamine; Crizanlizumab; Emerging Therapies.

### RESUMEN

**Introducción:** la drepanocitosis es una hemoglobinopatía causada por una mutación puntual en el gen HBB, que genera hemoglobina S (HbS), cuya polimerización induce la deformación de eritrocitos, provocando anemia severa, crisis vaso-oclusivas y daño orgánico. La terapia transfusional con concentrados de eritrocitos es esencial para mitigar estas complicaciones y mejorar la oxigenación tisular. Los tratamientos farmacológicos, como la hidroxiurea, L-glutamina, voxelator y crizanlizumab aumentan la producción de hemoglobina, reduciendo las crisis. Además, terapias emergentes como la edición génica y trasplantes de células madre hematopoyéticas buscan una solución curativa definitiva.

**Método:** búsqueda bibliográfica de artículos en español e inglés publicados entre 2018-2024 en bases como Pubmed, SciELO, Scopus, Web of Science.

**Resultados:** se hallaron métodos transfusionales como eritrocitoaféresis, exanguinotransfusión y transfusión simple que permiten el manejo de drepanocitosis, además, fármacos como hidroxiurea, L-glutamina, voxelotor, crizanlizumab que ayudan a mejorar la calidad de vida del paciente, cada tipo de tratamiento con sus ventajas y desventajas. Asimismo, se realizó una descripción breve de terapia de células madre y terapia génica que son una potencial cura a futuro para drepanocitosis.

**Conclusiones:** la terapia transfusional sigue siendo esencial para tratar drepanocitosis, mientras que los avances farmacológicos han demostrado eficacia en varias manifestaciones clínicas de la enfermedad entre ellas las crisis vaso-oclusivas, sin embargo, ninguno ha logrado reemplazar por completo a las transfusiones. El tratamiento con células madre, puede ser una opción curativa, sus limitantes son la compatibilidad y accesibilidad, de igual manera, la terapia génica es una promesa a futuro que aún está en etapa de investigación.

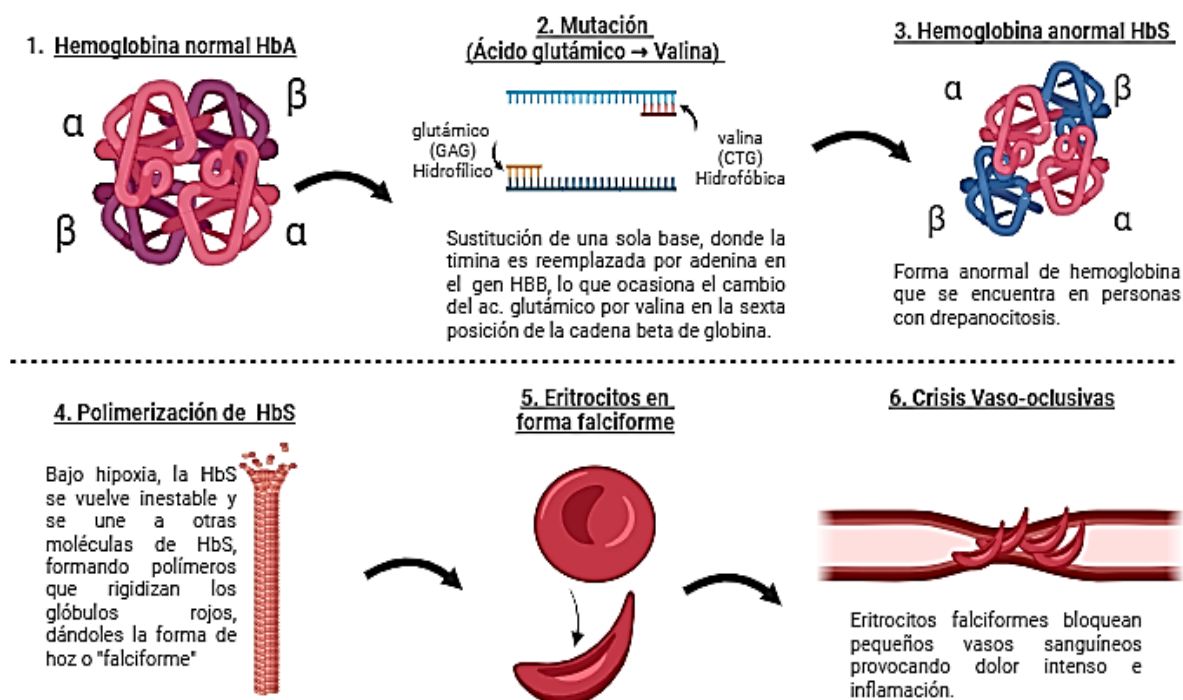
**Palabras clave:** Drepanocitosis; Transfusiones Sanguíneas; Hidroxiurea; L-Glutamina; Crizanlizumab; Terapias Emergentes.

## INTRODUCCIÓN

La drepanocitosis, o enfermedad de células falciformes, es un trastorno hematológico hereditario de herencia autosómica recesiva, originado por una mutación puntual en el gen HBB. En esta mutación, sustituye un residuo de ácido glutámico por valina en la sexta posición de la cadena beta de la hemoglobina, como consecuencia, la hemoglobina adulta normal (HbA) es reemplazada por una variante anómala denominada hemoglobina S (HbS), cuya estructura alterada modifica las propiedades fisicoquímicas de la proteína.<sup>(1,2)</sup>

Estas modificaciones no solo afectan la capacidad de la hemoglobina para transportar oxígeno de manera eficiente, sino que también promueven la formación de eritrocitos con forma falciforme, los cuales presentan mayor rigidez y fragilidad.<sup>(2)</sup> En conjunto, estos cambios fisiopatológicos desencadenan complicaciones clínicas características de la enfermedad, incluyendo anemia crónica, episodios de vaso-oclusión y daño orgánico progresivo.<sup>(3,4)</sup>

## FISIOPATOLOGÍA DE ANEMIA FALCIFORME



Created in BioRender.com

Figura 1. Fisiopatología de la anemia falciforme

La organización mundial de la Salud (OMS) plantea reducir la drepanocitosis en 50 % para 2025,<sup>(5)</sup> debido a que se estima que en el mundo existen 250 millones de enfermos y cada año nacen 300 000 niños con esta patología.<sup>(6)</sup> En Ecuador, el Ministerio de Salud Pública (MSP) calcula que el 16 % de la población afrodescendiente es afectada por drepanocitosis, además, un estudio de cohorte realizado entre 2000-2013 en el Hospital Pediátrico Francisco Icaza Bustamante consideró que 1 de cada 12 400 pacientes pediátricos que asistía a este centro padecía esta enfermedad.<sup>(3)</sup>

La anemia de células falciformes tiene como base clínica la terapia transfusional con concentrados de glóbulos rojos (CRG).<sup>(7)</sup> Este hemocomponente se consigue al centrifugar una unidad de sangre total, obteniendo un volumen de 200 a 250 ml con un hematocrito que debe oscilar entre 60 - 70 % para evitar viscosidad.<sup>(7)</sup>

Habitualmente la transfusión es de 10 ml/kg de peso corporal, en un adulto promedio cada unidad aumenta aproximadamente 1 g/dL hemoglobina y hematocrito del 3 a 6 %.<sup>(7)</sup> La transfusión de concentrados de glóbulos rojos (CGR) constituye una intervención terapéutica fundamental en el manejo de la anemia falciforme, dirigida a optimizar la oxigenación tisular y mitigar complicaciones severas. Este procedimiento busca corregir la anemia, disminuir la proporción circulante de hemoglobina S (HbS) y prevenir eventos clínicos críticos, como las crisis vaso-oclusivas. Su implementación es particularmente eficaz en pacientes pediátricos con riesgo elevado de accidentes cerebrovasculares, ya que contribuye a mantener un flujo sanguíneo cerebral adecuado y estable.<sup>(8,9)</sup> Sin embargo, su uso a largo plazo puede estar acompañado de efectos adversos significativos como aloinmunización, hiperviscosidad y sobrecarga de hierro, por lo que es esencial un monitoreo riguroso.<sup>(9,10)</sup>

A continuación, se explica en detalle el impacto de esta terapia en pacientes con anemia falciforme:

### Beneficios de las transfusiones en anemia falciforme

1. Aumento de la hemoglobina normal (HbA): las transfusiones incrementan los niveles de hemoglobina A, disminuyendo la proporción de hemoglobina S, responsable de la formación de células falciformes ayudando a restaurar el suministro de oxígeno a los tejidos.<sup>(9,10)</sup>
2. Reducción de la viscosidad sanguínea y crisis vaso-oclusivas: al disminuir las células falciformes, se previene la obstrucción de vasos pequeños que causa dolor intenso y daño en órganos vitales.<sup>(9,10)</sup>
3. Prevención de accidentes cerebrovasculares: las transfusiones regulares son especialmente útiles en niños con anemia falciforme que presentan alto riesgo de accidentes cerebrovasculares, al mantener la viscosidad adecuada y evitar la oclusión en vasos cerebrales.<sup>(9,10)</sup>

### Desventajas y complicaciones

1. Aloinmunización: la exposición repetida a antígenos eritrocitarios ajenos puede inducir aloinmunización, dificultando la compatibilidad para futuras transfusiones. Los sistemas Rhesus (D, C, c, E, e) y Kell (K, k) son frecuentemente implicados en esta complicación, seguidos de sistemas como Kidd y Duffy.<sup>(9,10)</sup>
2. Hiperviscosidad: en pacientes con hemoglobina elevada tras transfusiones frecuentes, la sangre puede volverse demasiado viscosa, aumentando el riesgo de trombosis.<sup>(9,10)</sup>
3. Sobrecarga de hierro: cada transfusión introduce hierro adicional en el organismo, y si no se elimina de manera eficiente, este se acumula en los hepatocitos, causando daño hepático y, en casos graves, insuficiencia hepática. Para mitigar este riesgo, se requiere terapia quelante de hierro.<sup>(9,10)</sup>

Para complementar la terapia transfusional, los avances terapéuticos han desarrollado tratamientos farmacológicos coadyuvantes como el uso de Hidroxiurea o Voxeletor para aumentar la hemoglobina fetal y detener la formación de polímeros de HbS. La L-glutamina, un aminoácido con propiedades antioxidantes, desempeña un papel crucial en la anemia falciforme al mitigar el estrés oxidativo asociado a la hemólisis crónica y la inflamación, su acción esta mediada por el aumento de glutatión, neutraliza especies reactivas de oxígeno, reduce la adhesión de eritrocitos falciformes al endotelio y mejora la deformabilidad celular, disminuyendo la hemólisis y la frecuencia de crisis vaso-oclusivas, mejorando la calidad de vida del paciente, también, se ha implementado el uso de anticuerpos como crizanlizumab para reducir la adhesión de eritrocitos mediada por la selectina, contribuyendo así a mermar las crisis dolorosas. Asimismo, hay terapias emergentes que están siendo analizadas para lograr revertir el fenotipo falciforme como el tratamiento de células madre y terapia de edición génica.<sup>(11)</sup>

El objetivo de esta revisión bibliográfica es analizar los avances terapéuticos en drepanocitosis: evaluación de la terapia transfusional con concentrados de glóbulos rojos, estrategias farmacológicas complementarias y nuevas modalidades de tratamiento emergentes.

### MÉTODO

La búsqueda bibliográfica fue realizada en bases de datos de información científica como: Pubmed, SciELO, Scopus, Web of Science. Se utilizaron artículos en español e inglés publicados entre los años 2018 - 2024.

El método de investigación y los resultados se muestran en la figura 2. Después de haber filtrado la búsqueda bibliográfica para que los estudios publicados sean de acceso completo, inicialmente se obtuvo un total de 204 estudios, de los cuales se excluyeron 30 por ser de años antiguos, 12 por duplicados y 127 por no aportar información relevante a la investigación; por tanto, se incluyeron un total de 35 estudios que se publicaron entre 2018 -2024. Todos los documentos seleccionados se analizaron mediante el gestor de referencias Mendeley.

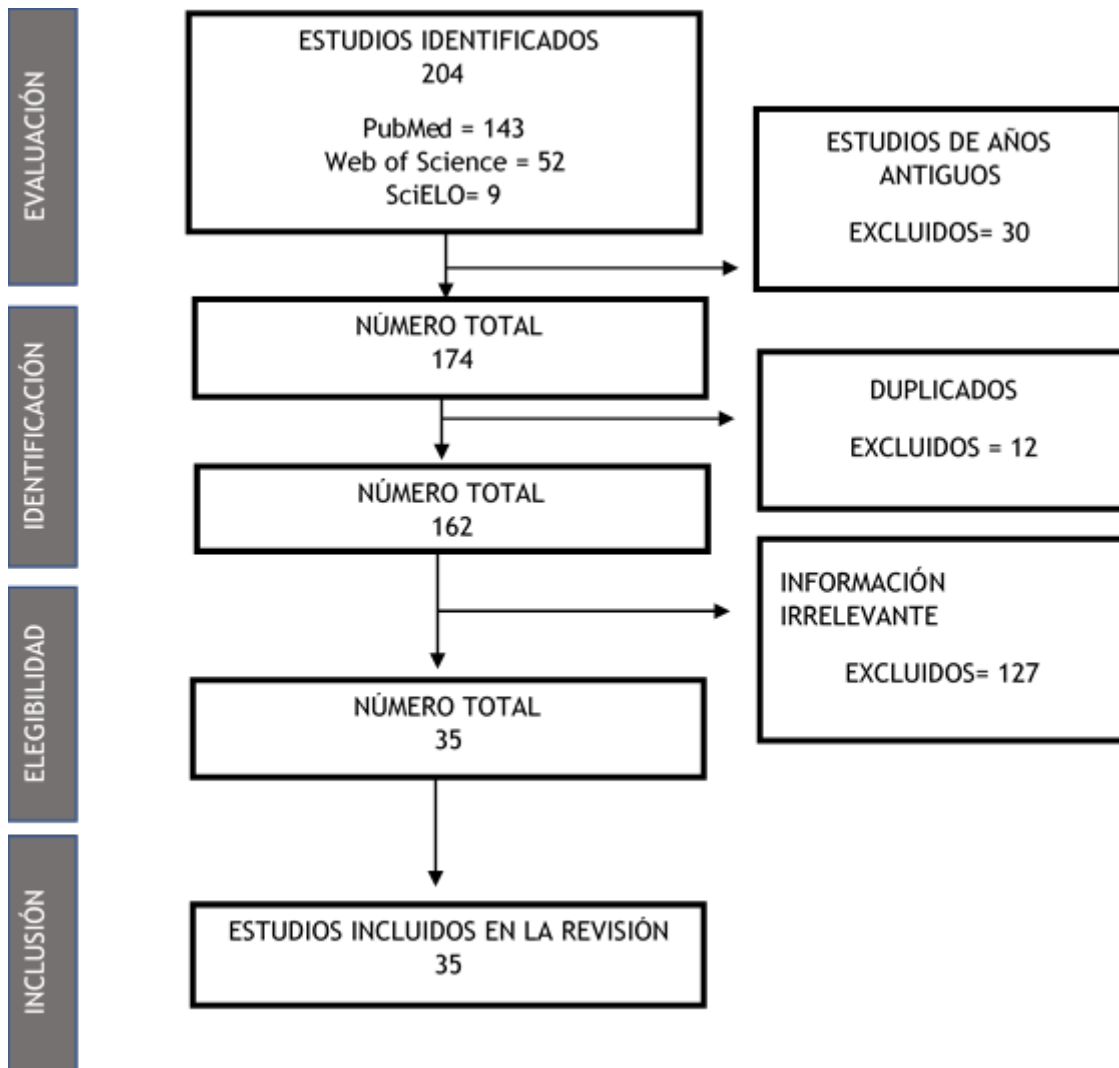


Figura 2. Diagrama Prisma para revisión bibliográfica

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Esta revisión bibliográfica sugiere que tanto la eritrocitoaféresis como la exanguinotransfusión demuestran ser técnicas que permiten el control de la acumulación de hierro en pacientes con transfusiones crónicas. Los resultados post-transfusionales exponen una disminución aceptable en el porcentaje de HbS y el aumento de hemoglobina normal, conjuntamente con la reducción de los niveles de ferritina sérica, además, se mostró que en combinación con terapia de quelación puede ser mucho más efectiva, pero que de igual manera existe mejoría al ser utilizadas de forma aislada,<sup>(12,14,15)</sup> lo que concuerda con el estudio realizado por Shanon Kelly y Mamdapur, et al., en donde cada investigación menciona independientemente que la eritrocitoaféresis y la exanguinotransfusión son efectivas para la reducción de la acumulación de hierro y HbS, a pesar de ello, su disponibilidad es bastante limitada por el hecho de necesitar infraestructura adecuada, personal altamente capacitado y un acceso venoso apropiado.<sup>(26,27)</sup>

Por su parte, la transfusión simple es un procedimiento comúnmente disponible debido a que es relativamente fácil de realizar y los requisitos de equipo son mínimos, siendo oportuna para el control de eventos agudos.<sup>(13)</sup> A diferencia de la eritrocitoaféresis y la exanguinotransfusión, el inconveniente con este método es que con el paso del tiempo tiende a acumular una gran cantidad de hierro en el cuerpo.<sup>(14,15)</sup> Esto concuerda con la investigación de Abdul-Wahab et al., la cual indica que la transfusión simple conlleva riesgos de sobrecarga de hierro a causa de la cantidad de glóbulos rojos transfundidos.<sup>(28)</sup>

Tabla 1. Análisis de terapia transfusional, farmacología y tratamientos emergentes

Estudio	Población	Ventajas	Desventajas	Datos Relevantes
<b>Terapia Transfusional</b>				
“Exanguinotransfusión parcial en pacientes con anemia de células falciformes: estandarización y eficacia de un nuevo protocolo” <sup>(12)</sup>	33 pacientes de entre 6 y 19 años con una media de edad de 9, sometidos a exanguinotransfusión. <sup>(12)</sup>	-Disminución de ferritina de 33,77 ng/ml. -Aumento de hemoglobina de 0,5955 g/dL -Disminución de 26,16 % de HbS -Disminución de 19,59 cm/seg de velocidad máxima de arteria cerebral media (PVM-ACM) . <sup>(12)</sup>	-Problemas para acceso venoso en 4,8 % de los casos, por lo que 3,66 % de los procedimientos no se completaron. -Complicaciones médicas como hipotensión, náuseas/vómito en el 1,12 % de procedimientos. <sup>(12)</sup>	-Se observó una disminución en ferritina, es decir que, la exanguinotransfusión parcial permite una menor sobrecarga de hierro. <sup>(12)</sup>
“Transfusion Practice, Post-Transfusion Complications and Risk Factors in Sickle Cell Disease in Senegal, West Africa” <sup>(13)</sup>	253 pacientes entre 5 y 59 años diagnosticados con enfermedad de células falciformes. <sup>(13)</sup>	-El 57,06 % de las transfusiones permitieron controlar la anemia aguda -14 % de las transfusiones permitieron manejar las crisis vaso-oclusivas. -10,5 % para manejo de embarazos. <sup>(13)</sup>	-16 % fue la prevalencia de aloinmunización; anticuerpos más comunes para el sistema Rhesus (Anti-D  13,15 %, Anti-E 2,63 %, Anti-c 2,63 %) y Kell (Anti-kpb 10,52 % y Anti k 10,52 %). -Sobrecarga de hierro en el 7,84 % de pacientes; presentaban niveles de ferritina superiores a 1000 ng/ml. -Infecciones de VHC y VHB, 1,33 % y 2 % respectivamente. <sup>(13)</sup>	9,1 años fue la duración media de seguimiento a pacientes y 10 CGR es el número medio utilizado, con un intervalo de 2 a 48 transfusiones. -92,8 % fueron transfusiones simples. <sup>(13)</sup>
“Recambio por aféresis de glóbulos rojos. Primer registro de un hospital pediátrico en Quito-Ecuador” <sup>(14)</sup>	Estudio de caso de paciente pediátrica de 13 años de origen afroecuatoriano, diagnosticada con anemia falciforme. <sup>(14)</sup>	Mejora post-aféresis en parámetros de laboratorio: Hb: 7,8 a 11,25 g/dL Hematocrito: 26 % a 35 % Bilirrubina indirecta: 1,02 a 0,39 mg/dL LDH: 639 U/L a 398 U/L. <sup>(14)</sup>	- Necesidad de un buen acceso venoso - Necesidad de equipos especializados. <sup>(14)</sup>	Recambio total de 1,200 mililitros de eritrocitos totales; evolución favorable de la paciente dentro de las 12 horas pos-transfusión. <sup>(14)</sup>
“Erythrocytapheresis in Children and Young Adults with Hemoglobinopathies and Iron Overload in Need of Iron Chelation Therapy” <sup>(15)</sup>	18 pacientes divididos en 2 grupos; terapia con eritrocitoaféresis y terapia de quelación de hierro. <sup>(15)</sup>	- La eritrocitoaféresis es una gran opción para reducir la recarga de hierro. - Reducción en la cantidad de Hb S <sup>(15)</sup>	- Necesidad de un buen acceso venoso - Necesidad de equipos especializados <sup>(15)</sup>	El estudio sugiere que, en comparación con la terapia de quelación de hierro, una sesión de eritrocitoaféresis es menos costosa. <sup>(15)</sup>
<b>Terapia farmacológica</b>				
<b>Hidroxiurea</b>				
“Hydroxyurea for Children with Sickle Cell Anemia in Sub-Saharan Africa” <sup>(16)</sup>	635 niños/as de 1 a 10 años de cuatro países de África subsahariana; 600 pacientes lograron terminar el tratamiento. <sup>(16)</sup>	Laboratorio (1 año de tratamiento) - Aumento de VCM de 13 ft - Aumento de hemoglobina 1g/dL - Aumento de Hb fetal de 12,5 % - Reducción en el recuento total de neutrófilos y leucocitos	- Se produjeron eventos tóxicos durante los primeros 3 meses de tratamiento en el 5,1 % de los participantes: dolor de cabeza, pérdida de apetito, náuseas. <sup>(16)</sup>	La dosis inicial Hidroxiurea administrada cada día fue de 17,5 mg/kg de peso corporal, la cual se mantuvo fija durante los primeros 6 meses, con el fin de evaluar consistentemente los

		<p>Clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Reducción de Transfusiones</li> <li>- Reducción de incidencia de crisis vasooclusivas</li> <li>- Reducción de tasa de malaria a más del 50 %.<sup>(16)</sup></li> </ul>		datos de laboratorio o eventos clínicos adversos. A partir del mes 6 aumentaron la dosis en función a la tolerancia de los pacientes. <sup>(16)</sup>
<p>“Hydroxyurea Use Among Children With Sickle Cell Disease at King Abdulaziz University Hospital in JeddahCity”<sup>(17)</sup></p>	<p>102 niños/as menores de 18 años atendidos en el Hospital Universitario KAUH en Arabia Saudita; ninguno recibía terapia transfusional crónica.<sup>(17)</sup></p>	<p>Laboratorio</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento VCM</li> <li>- Disminución de leucocitos 15,81 ± 11,7 a 12,48 ± 5,48</li> <li>- Disminución de neutrófilos 48,31 % a 40,81 %</li> <li>- Disminución de plaquetas</li> </ul> <p>Clínicos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Disminución en la necesidad de transfusiones.<sup>(17)</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nauseas</li> <li>- Cansancio</li> <li>- Debilidad</li> <li>- Dolor de cabeza<sup>(17)</sup></li> </ul>	
L - Glutamina				
<p>Título: “A Phase 3 Trial of L-Glutamine in Sickle Cell Disease”<sup>(18)</sup></p>	<p>230 pacientes hombres y mujeres de entre 5 y 58 años; 78 asignados aleatoriamente al grupo placebo y 152 a L-glutamina<sup>(18)</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Menor crisis de dolor en el grupo de L-glutamina, con una diferencia del 25 % en relación con el grupo placebo.</li> <li>-Reducción de hospitalizaciones en el grupo de L-glutamina, con una diferencia del 33 % respecto grupo placebo.</li> <li>-Menos eventos de síndrome torácico agudo en el grupo de L-glutamina.<sup>(18)</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-No hubo cambios en los niveles de hemoglobina, hematocrito y recuento de leucocitos</li> <li>- Nauseas</li> <li>-Dolor torácico no cardiaco</li> <li>-Dolor musculoesquelético<sup>(18)</sup></li> </ul>	<p>Varios pacientes recibieron L-glutamina al mismo tiempo que recibían Hidroxiurea, se sugiere que ambos fármacos pueden ser complementarios, ayudando a pacientes que no responden a la Hidroxiurea sola.<sup>(18)</sup></p>
<p>“Safety and efficacy of L-Glutamine in reducing the frequency of acute complications among patients with sickle cell disease: a randomized controlled study”<sup>(19)</sup></p>	<p>60 niños y adolescentes de entre 5 y 18 años; al menos dos episodios de crisis vaso-oclusivas en un año y algunos tomaban hidroxurea<sup>(19)</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Reducción de crisis vaso-oclusivas</li> <li>-Reducción en el número de hospitalizaciones.<sup>(19)</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Sin cambios en los niveles de hemoglobina, hematocrito y recuento de leucocitos.</li> <li>-Nauseas, dolor de cabeza, estreñimiento, dolor abdominal; manifestaciones consideradas no graves<sup>(19)</sup></li> </ul>	<p>Se menciona que la hidroxurea y la L-glutamina pueden ser tratamientos complementarios.<sup>(19)</sup></p>
Voxelotor				
<p>“A phase 1/2 ascending dose study and open-label extension study of voxelotor in patients with sickle cell disease”<sup>(20)</sup></p>	<p>38 pacientes de entre 18 -60 años de edad divididos en grupos de 28 (500, 700 o 1000 mg) y 90 días de tratamiento (700 o 900 mg).<sup>(20)</sup></p>	<p>Tratamiento de 90 días:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Reducción del 70 % de glóbulos rojos falciformes.</li> <li>-Reducción del 40 % de bilirrubina no conjugada</li> <li>-Reducción del 20 % de reticulocitos</li> <li>-Aumento de aproximadamente 1 mg/dL de hemoglobina.<sup>(20)</sup></li> </ul>	<p>Eventos adversos no graves en algunos pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Cefalea</li> <li>-Diarrea</li> <li>-Dolor de espalda</li> <li>-Dolor de extremidades<sup>(20)</sup></li> </ul>	<p>Algunos los resultados clínicos del voxelotor mostraron mejoras en los parámetros hematológicos independientemente del uso de hidroxurea.<sup>(20)</sup></p>



<p>“Impact of voxelotor (GBT440) on unconjugated bilirubin and jaundice in sickle cell disease”<sup>(21)</sup></p>	<p>Reporte de caso de un paciente de 27 años de raza negra, diagnosticado con enfermedad de células falciformes<sup>(21)</sup></p>	<p>-Disminución hasta el 76 % de bilirrubina no conjugada. -Aumento del nivel de hemoglobina de 9,9 g/dL a 11,1 g/dL. -Disminución de reticulocitos.<sup>(21)</sup></p>	<p>La ictericia que presentaba el paciente en los ojos desapareció en la primera semana de tratamiento.<sup>(21)</sup></p>	
<p><b>Crizanlizumab</b></p>				
<p>“Short- and long-term follow-up and additional benefits in a sickle cell disease patient experienced severe crizanlizumab infusion-related vaso-occlusive crisis: a case report”<sup>(22)</sup></p>	<p>Reporte de caso de una paciente femenina de 19 años que ha tenido episodios recurrentes de síndrome torácico agudo.<sup>(22)</sup></p>	<p>Antes de la infusión: -Leucocitos: <math>6,1 \times 10^9/L</math> -Hemoglobina: 11 g/dL -Reticulocitos: 6,4 % -Plaquetas: <math>217 \times 10^9/L</math> -Bilirrubina total: 17 mg/Dl Tratamiento a largo plazo: -Leucocitos: <math>5,6 \times 10^9/L</math> -Hemoglobina: 10,4 g/dL -Reticulocitos: 6,9 % -Plaquetas: <math>213 \times 10^9/L</math> -Bilirrubina total: 15 mg/dL<sup>(22)</sup></p>	<p>En la segunda infusión del medicamento (5 mg/kg vía intravenosa) experimento un dolor severo en todo el cuerpo que no mejoró con la administración de morfina.<sup>(22)</sup></p>	<p>Al usar crizanlizumab a largo plazo se puede obtener reducción de complicaciones y mejora en la calidad de vida.<sup>(22)</sup></p>
<p>“Effect of crizanlizumab on pain crises in subgroups of patients with sickle cell disease: a SUSTAIN study analysis”<sup>(23)</sup></p>	<p>198 pacientes de entre 16 a 65 años que experimentaron al menos 2 crisis vaso-occlusivas en los 12 meses previos al inicio del estudio.<sup>(23)</sup></p>	<p>-Se redujo la tasa de crisis vaso-occlusivas en un 45 % con relación al grupo placebo.<sup>(23)</sup></p>	<p>-No se detallan los eventos adversos que surgieron en el tratamiento.<sup>(23)</sup></p>	<p>- los resultados clínicos del crizanlizumab mostraron mejoras en crisis de dolor independientemente del uso de hidroxiurea.<sup>(23)</sup></p>
<p><b>Terapias emergentes</b></p>				
<p><b>Tratamiento</b></p>	<p><b>Ventajas</b></p>		<p><b>Desventajas</b></p>	
<p>Terapia con células madre</p>	<p>-Mejora en la tasa de supervivencia general de hasta un 94 % - Hasta 5 años libre de eventos como: crisis vaso-occlusivas, síndrome torácico agudo y daño orgánico.<sup>(24)</sup></p>		<p>-Incompatibilidad en donantes, poca probabilidad de encontrar HLA- idénticos. -Acceso limitado al tratamiento.<sup>(24)</sup></p>	
<p>Terapia génica</p>	<p>-Puede ofrecer la cura definitiva a la enfermedad -Reactivación de la expresión de hemoglobina fetal.<sup>(25)</sup></p>		<p>-Posibles riesgos genotóxicos -Requiere tecnología muy avanzada -Variabilidad genética individual -Aún en estudio e investigación<sup>(25)</sup></p>	

Con respecto a los 4 fármacos estudiados en esta revisión bibliográfica, actualmente la hidroxurea es el único fármaco aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para pacientes pediátricos desde los 9 meses de edad hasta adultos mayores, por esta razón, puede ser considerado como uno de los medicamentos con mayor eficiencia en cuanto a edad, porque cuenta con ventajas como el aumento de hemoglobina fetal y hemoglobina total, disminución en el recuento de leucocitos, reducción de crisis vaso-oclusivas, pero principalmente la reducción en necesidad de transfusiones sanguíneas y por supuesto sus efectos secundarios se consideran leves.<sup>(16,17)</sup> Concordando con el estudio realizado en Abidjan por Yayo-Aye et al., que considera que la hidroxurea es efectiva para el aumento de Hb fetal reducción de hospitalizaciones, crisis vaso-oclusivas, transfusiones, recuento de leucocitos, de la misma manera, se menciona que la toxicidad renal y hepática es extremadamente rara.<sup>(29)</sup>

L-glutamina y el voxelotor no presentan efectos adversos graves (náuseas, dolor torácico no cardíaco, cefaleas, dolor muscular esquelético), pero a diferencia de la hidroxurea pueden ser administrados desde los 5 y 12 años respectivamente.<sup>(18,20)</sup> La L-glutamina ayuda en la reducción de crisis vaso-oclusivas y a disminuir las hospitalizaciones, pero en los estudios analizados no se hallaron mejoras en la hemoglobina, hematocrito y reticulocitos<sup>(18,19)</sup>, esto difiere en cierta medida con el estudio de Elanga, en donde los resultados muestran mejorías en todos los parámetros antes mencionados.<sup>(30)</sup> Por otra parte, los beneficios del voxelotor se centran en la reducción de bilirrubina no conjugada, disminución de reticulocitos y aumento hemoglobina,<sup>(20,21)</sup> información que tiene similitud con la descrita por Chonat et al., en la que se aprecia que los pacientes experimentaron una disminución en el porcentaje de reticulocitos, la cantidad de bilirrubina indirecta, añadiendo también, la disminución de LDH.<sup>(31)</sup>

Kanter et al., describe que 2 pacientes experimentaron dolor durante la infusión de crizanlizumab, pero fue resuelta el mismo día sin necesidad de interrumpir el tratamiento, igualmente, añade que a largo plazo este medicamento es efectivo para la reducción de crisis vaso-oclusivas.<sup>(32)</sup> Crizanlizumab fue el único medicamento que en los resultados manifestó efectos adversos graves en su segunda infusión, que se definió como dolor corporal que no mejoró con administración de morfina, pese a ello, su uso a largo plazo mostro mejorías en los niveles de hemoglobina normal, reducción en la bilirrubina total y frecuencia de crisis dolorosas.<sup>(22,23)</sup> Es necesario señalar que los tres medicamentos pueden ser utilizados de manera complementaria a la hidroxurea o de forma individual, puesto que sus beneficios también se obtuvieron al usarlos por si solos.<sup>(18,20,22)</sup> La elección de cualquiera de los tratamientos dependerá de las manifestaciones clínicas del paciente y la gravedad de la patología.<sup>(33)</sup>

Finalmente, la terapia de células madre es la única cura aprobada para la anemia falciforme, su inconveniente es la complejidad para encontrar donantes que sean compatibles generando una probabilidad mínima de rechazo al tratamiento.<sup>(24,34)</sup> A su vez, los estudios de terapia génica son prometedores para hallar una cura definitiva en la lucha contra la drepanocitosis, pero el costo y la falta de información a largo plazo aun no permiten que sea desarrollada completamente.<sup>(25,25)</sup>

## CONCLUSIONES

La terapia transfusional sigue siendo esencial para tratar drepanocitosis, mientras que los avances farmacológicos han demostrado eficacia en la reducción de crisis vaso-oclusivas. Las terapias emergentes, como terapia génica y tratamientos con células madre, ofrecen una perspectiva de cura definitiva. Sin embargo, son alternativas escasamente accesibles o requirieron estudios adicionales para confirmar su viabilidad clínica.

La anemia falciforme afecta significativamente la calidad de vida del paciente debido a las frecuentes complicaciones y hospitalizaciones. Una gestión integral, que combine terapia transfusional y fármacos específicos, es esencial para mitigar estas complicaciones contribuyendo al bienestar general de los pacientes.

La eritrocitoaféresis y exanguinotransfusión, en relación con transfusión simple, demuestran ser efectivas para lograr una mejoría clínica al disminuir significativamente la sobrecarga de hierro y la cantidad de hemoglobina S, contribuyendo a una evolución favorable del paciente.

La hidroxurea se consolida como un fármaco eficiente, con efectos secundarios leves que incluso puede ser usada en niños menores a 5 años, no obstante, agentes como voxelotor, L-glutamina, crizanlizumab se muestran como alternativas terapéuticas complementarias o independientes a hidroxurea. Es necesario mencionar que ningún fármaco ha logrado reemplazar por completo las transfusiones sanguíneas. Con respecto al tratamiento con células madre, en casos severos puede ser una opción curativa, aunque tiene una gran limitación en compatibilidad y accesibilidad, de igual manera, la terapia génica es una promesa a futuro que aún está en etapa de investigación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Elendu C, Amaechi DC, Alakwe-Ojimba CE, Elendu TC, Elendu RC, Ayabazu CP, et al. Understanding Sickle cell disease: Causes, symptoms, and treatment options. *Medicine* [Internet]. el 22 de septiembre de 2023;102(38):e35237. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000035237>



2. Bell V, Varzakas T, Psaltopoulou T, Fernandes T. Sickle Cell Disease Update: New Treatments and Challenging Nutritional Interventions. *Nutrients* [Internet]. el 15 de enero de 2024;16(2):258. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu16020258>
3. Hipólito Guillermo Escobar Palma, Isis Maribel Alcívar Molina, Eyra Valentina Alvarado Pazmiño, Julio Cesar Palas Barrera. Anemia de células falciformes. Complicaciones. *Canarias Pediátrica*. 2022;46(1):48-53.
4. Thomson AM, McHugh TA, Oron AP, Teply C, Lonberg N, Vilchis Tella V, et al. Global, regional, and national prevalence and mortality burden of sickle cell disease, 2000-2021: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Haematol* [Internet]. agosto de 2023;10(8):e585-99. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(23\)00118-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(23)00118-7)
5. Díaz-Matallana M, Márquez-Benítez Y, Martínez-Lozano JC, Briceño-Balcázar I, Benavides-Benítez E, Bernal JE. Anemia falciforme: una revisión sobre el genotipo de la enfermedad, haplotipos, diagnóstico y estudios asociados. *Rev Med Chil* [Internet]. septiembre de 2021;149(9):1322-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872021000901322>
6. Svarch Eva, Sergio Arturo Machín García. Epidemiología de la drepanocitosis en países de América Latina y del Caribe. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia* [Internet]. noviembre de 2020;36(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892020000200002&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892020000200002&nrm=iso)
7. Beatriz Palma. Aspectos generales de la transfusión de sangre y sus componentes. *Revista Médica Vozandes*. 2018;29(2).
8. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, et al. Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. el 15 de marzo de 2018;4(1):18010. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.10>
9. American Society of Hematology. 2019-2021 ASH Clinical Practice Guidelines on Sickle Cell Disease (SCD): What You Should Know. *Blood Adv*.
10. Chou ST, Hendrickson JE, Fasano RM. Transfusion therapy for sickle cell disease: what's new? *Blood Adv* [Internet]. el 13 de junio de 2023;7(11):2551-3. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022009283>
11. Neumayr LD, Hoppe CC, Brown C. Sickle cell disease: current treatment and emerging therapies. *Am J Manag Care*. noviembre de 2019;25(18 Suppl):S335-43.
12. Balseca VR, Casadiego Payares S, Henao Torres A, Paternina Palomo S, Negrete Spath CI, Castro Dajer Á. Exanguinotransfusión parcial en pacientes con anemia de células falciformes: estandarización y eficacia de un nuevo protocolo. *Revista colombiana de hematología y oncología* [Internet]. el 2 de mayo de 2022;8(2):125-40. Disponible en: <https://doi.org/10.51643/22562915.129>
13. Seck M, Senghor AB, Loum M, Touré SA, Faye BF, Diallo AB, et al. TRANSFUSION PRACTICE, POST-TRANSFUSION COMPLICATIONS AND RISK FACTORS IN SICKLE CELL DISEASE IN SENEGAL, WEST AFRICA. *Mediterr J Hematol Infect Dis* [Internet]. el 1 de enero de 2022;14(1):e2022004. Disponible en: <https://doi.org/10.4084/MJHID.2022.004>
14. Asimbaya Alvarado D, Maria Dolores N. Recambio por aféresis de glóbulos rojos. Primer Registro de un Hospital Pediátrico en Quito-Ecuador. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito)* [Internet]. el 31 de diciembre de 2020;45(2):30-4. Disponible en: <https://doi.org/10.29166/rfcmq.v45i2.2678>
15. van Hattem J, Maes P, Esterhuizen TM, Devos A, Ruppert M, van Heerden J. Erythrocytapheresis in Children and Young Adults with Hemoglobinopathies and Iron Overload in Need of Iron Chelation Therapy. *J Clin Med* [Internet]. el 29 de septiembre de 2023;12(19):6287. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm12196287>
16. Tshilolo L, Tomlinson G, Williams TN, Santos B, Olupot-Olupot P, Lane A, et al. Hydroxyurea for Children with Sickle Cell Anemia in Sub-Saharan Africa. *New England Journal of Medicine* [Internet]. el 10 de enero de 2019;380(2):121-31. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813598>

17. Alzahrani F, Albaz GF, AlSinan F, Alzuhayri J, Barnawi ZM, Melebari N, et al. Hydroxyurea Use Among Children With Sickle Cell Disease at King Abdulaziz University Hospital in Jeddah City. *Cureus* [Internet]. el 20 de febrero de 2021;13(2):e13453. Disponible en: <https://doi.org/10.7759/cureus.13453>
18. Niihara Y, Miller ST, Kanter J, Lanzkron S, Smith WR, Hsu LL, et al. A Phase 3 Trial of L -Glutamine in Sickle Cell Disease. *New England Journal of Medicine* [Internet]. el 19 de julio de 2018;379(3):226-35. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715971>
19. Ebeid FSE, Aly NH, Shaheen NM, Abdellatif SMA, Okba AAM, Gad NA, et al. Safety and efficacy of L-Glutamine in reducing the frequency of acute complications among patients with sickle cell disease: A randomized controlled study. *Ann Hematol* [Internet]. el 19 de septiembre de 2024;103(9):3493-506. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00277-024-05877-8>
20. Howard J, Hemmaway CJ, Telfer P, Layton DM, Porter J, Awogbade M, et al. A phase 1/2 ascending dose study and open-label extension study of voxelotor in patients with sickle cell disease. *Blood* [Internet]. el 25 de abril de 2019;133(17):1865-75. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-08-868893>
21. Telfer P, Agodoa I, Fox KM, Burke L, Mant T, Jurek M, et al. Impact of voxelotor (GBT440) on unconjugated bilirubin and jaundice in sickle cell disease. *Hematol Rep* [Internet]. el 22 de mayo de 2018;10(2). Disponible en: <https://doi.org/10.4081/hr.2018.7643>
22. Alshurafa A, Yassin MA. Short- and long-term follow-up and additional benefits in a sickle cell disease patient experienced severe crizanlizumab infusion-related vaso-occlusive crisis: A case report. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. el 29 de noviembre de 2022;9. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1048571>
23. Ataga KI, Kutlar A, Kanter J, Liles D, Cancado R, Friedrisch J, et al. Crizanlizumab for the Prevention of Pain Crises in Sickle Cell Disease. *New England Journal of Medicine* [Internet]. el 2 de febrero de 2017;376(5):429-39. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611770>
24. Rostami T, Rad S, Rostami MR, Mirhosseini SA, Alemi H, Khavandgar N, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Sickle Cell Disease: A Multidimensional Review. *Cell Transplant* [Internet]. el 28 de enero de 2024;33. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/09636897241246351>
25. Hardouin G, Magrin E, Corsia A, Cavazzana M, Miccio A, Semeraro M. Sickle Cell Disease: From Genetics to Curative Approaches. *Annu Rev Genomics Hum Genet* [Internet]. el 25 de agosto de 2023;24(1):255-75. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-120122-081037>
26. Kelly S. Logistics, risks, and benefits of automated red blood cell exchange for patients with sickle cell disease. *Hematology* [Internet]. el 8 de diciembre de 2023;2023(1):646-52. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/hematology.2023000498>
27. Mamdapur AB, Sagar MS, Madhusudan R, Samir M. Therapeutic Red Cell Exchange Transfusion as an Adjuvant Therapy for Management of Sickle Cell Crisis in Adults. *Indian Journal of Critical Care Medicine* [Internet]. junio de 2018;22(6):457-9. Disponible en: [https://doi.org/10.4103/ijccm.IJCCM\\_23\\_18](https://doi.org/10.4103/ijccm.IJCCM_23_18)
28. Al-Saqladi AWM, Maddi DM, Al-Sadeeq AH. Blood Transfusion Frequency and Indications in Yemeni Children with Sickle Cell Disease. *Anemia* [Internet]. el 24 de agosto de 2020;2020:1-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2020/7080264>
29. YAYO- AYE M, Adjambri AE, Kouakou B, N'guessan-Blaou R, Adjé LM, Kamagaté T, et al. Impact of hydroxyurea on clinical and biological parameters of sickle cell anemia in children in Abidjan. *Mediterr J Hematol Infect Dis* [Internet]. el 29 de febrero de 2024;16(1):e2024026. Disponible en: <https://doi.org/10.4084/MJHID.2024.026>
30. Elenga N, Loko G, Etienne-Julan M, Al-Okka R, Adel AM, Yassin MA. Real-World data on efficacy of L-glutamine in preventing sickle cell disease-related complications in pediatric and adult patients. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. el 1 de agosto de 2022;9. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.931925>
31. Chonat S, Fields E, Baratz H, Watt A, Pochron M, Dixon S, et al. Voxelotor improves red blood cell functionality in children with sickle cell anaemia: An ancillary study of the HOPE-KIDS 1 trial. *EJHaem* [Internet].

el 30 de febrero de 2024;5(1):125-30. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jha2.831>

32. Kanter J, Brown RC, Norris C, Nair SM, Kutlar A, Manwani D, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and efficacy of crizanlizumab in patients with sickle cell disease. *Blood Adv* [Internet]. el 28 de marzo de 2023;7(6):943-52. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022008209>

33. Meier ER. What are the key considerations when prescribing pharmacotherapy for sickle cell anemia? *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. el 2 de enero de 2021;22(1):5-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1819238>

34. Zheng Y, Chou ST. Transfusion and Cellular Therapy in Pediatric Sickle Cell Disease. *Clin Lab Med* [Internet]. marzo de 2021;41(1):101-19. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cll.2020.10.007>

35. Ware RE, Quinn CT. The bold promise of gene therapy for sickle cell disease. *Br J Haematol* [Internet]. el 21 de febrero de 2024;204(2):381-2. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bjh.19296>

### **FINANCIACIÓN**

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

### **CONFLICTO DE INTERESES**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### **CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA**

Conceptualización: Boris Daniel Albán Espín y Elena Johanna Pérez Laborde.

Curación de datos: Elena Johanna Pérez Laborde.

Análisis formal: Elena Johanna Pérez Laborde.

Investigación: Boris Daniel Albán Espín.

*Metodología*: Elena Johanna Pérez Laborde.

*Administración del proyecto*: Elena Johanna Pérez Laborde.

*Recursos*: Elena Johanna Pérez Laborde.

*Software*: Boris Daniel Albán Espín.

*Supervisión*: Elena Johanna Pérez Laborde.

*Validación*: Elena Johanna Pérez Laborde.

*Visualización*: Elena Johanna Pérez Laborde.

*Redacción - borrador original*: Boris Daniel Albán Espín.

*Redacción - revisión y edición*: Elena Johanna Pérez Laborde.