

## Nuevos aspectos en el tratamiento de la anemia a hematies falciformes\*

Por el Dr.: PORFIRIO HERNÁNDEZ\*\*

Hernández, P. Nuevos aspectos en el tratamiento de la anemia a hematies falciformes, Rev. Cub. Ped. 46: 2: 1974.

Se realiza un estudio de los tratamientos actuales de la sickle cell anemia, sus relaciones de acción y la posible aplicación, de manera sistemática, a todos los pacientes.

La hemoglobinopatía S es considerada como la más importante de las hemoglobinopatías estructurales, tanto por su severidad, como por su frecuencia. Las características de esta hemoglobina, su diferencia con la Hb A, así como los mecanismos que explican la formación de tactoides y hematies semilunares, han sido expuestos en otro artículo<sup>1</sup>.

La AHF se expresa fundamentalmente por una anemia hemolítica crónica severa, en la que se intercalan periódicamente episodios agudos llamados "crisis", que pueden ser clínicas y hematológicas<sup>2</sup>. Las crisis clínicas, trombóticas o vasoclusivas, son las más frecuentes, y en ellas los trastornos isquémicos, secundarios al bloqueo vascular ocasionado por los hematies semilunares, pueden ocurrir en cualquier sitio del organismo.

Las causas que desencadenan estas crisis dolorosas no son perfectamente conocidas. En ocasiones son precedidas

por procesos infecciosos, otras veces no puede detectarse ninguna causa infecciosa antecediendo a las mismas. Tampoco se conoce por qué existen prolongados periodos de tiempo sin que ocurran estos episodios agudos, así como la existencia de pacientes con Hb SS con muy pocas crisis durante su vida, dando lugar a las formas clínicas benignas u oligosintomáticas de la AHF<sup>3</sup>.

Los otros tipos de crisis: aplásica, de secuestro e hiperhemolítica, son infrecuentes, por lo que nos referimos sólo al tratamiento de las vasoclusivas.

En varias revisiones se analizan detalladamente las diferentes manifestaciones de la AHF y su manejo adecuado<sup>2,4</sup>, así como sus aspectos fisiopatológicos<sup>5</sup>. Sin embargo, a pesar de los distintos esquemas terapéuticos recomendados, ninguno puede ser considerado como el de elección.

El aspecto más reciente y a la vez más prometedor en el tratamiento de la AHF, es la llamada "terapéutica molecular", mediante la cual se intenta provocar una alteración de la molécula de hemoglobina S, a fin de prevenir o revertir la falciformación.

Esta concepción terapéutica molecular se inició con la introducción, reali-

\* Trabajo presentado en la I Jornada Nacional de la Facultad de Ciencias Médicas, La Habana, del 22 al 25 de febrero de 1973.

\*\* Instituto de Hematología e Inmunología, Apartado 8070, Altahabana, Habana 8.

zada por *Nalbandian*<sup>22</sup>, de la urea en el tratamiento de las crisis clínicas de la AHF. El uso de la urea se ha basado en su capacidad de interferir con las uniones hidrófobas intermoleculares de la Hb S desoxigenada, lo cual se plantea que constituye la base molecular de la falciformación<sup>16</sup>. Los reportes iniciales<sup>22</sup> señalan la rápida terminación de los síntomas dolorosos después de la administración endovenosa de urea disuelta en una solución de azúcar invertido al 10%, o de glucosa, sin necesidad de recurrir a narcóticos o analgésicos. En dicho trabajo se recomienda alcanzar rápidamente en sangre, niveles altos de nitrógeno ureico del orden de 150-200 mg %, los que deben ser mantenidos hasta que desaparezcan los dolores, momento en que debe retirarse la venoclisis. También se recomienda realizar la perfusión a través de un catéter situado en el sistema venoso central, lo cual permite una hidratación adecuada de acuerdo con la presión venosa central y el volumen de la orina.

Un efecto colateral indeseable es la posibilidad de una gran diuresis.

Con esta conducta, algunos autores han logrado buenos resultados, mientras otros se mantienen escépticos<sup>18,19</sup>, por lo que actualmente éste es un tema sujeto a investigación.

Otra posibilidad terapéutica también bajo estudio, es la utilización de las sales de cianato para la inhibición de la falciformación<sup>3</sup>. Se cree que actúan carbamiloando la valina aminoterminal de la Hb S, la cual perdería su capacidad de unirse al 2-3 difosfoglicerato (2-3 DFG), con lo que se produciría un aumento relativo de su afinidad con el oxígeno. También existe la posibilidad de que la unión de los ionescianato a la valina aminoterminal, impida la formación de la unión hidrofóbica entre aquella y la valina situada en la posición 6 de la Hb S, lo que también

podría explicar la inhibición de la falciformación lograda "in vitro"<sup>3</sup>.

Esta acción también parece producirse "in vivo". Se han realizado estudios incubando con cianato de sodio, eritrocitos de pacientes con AHF, marcados con Cr<sup>51</sup>, observándose posteriormente su sobrevivencia. Cuando se utilizaron estos glóbulos rojos, la sobrevivencia lograda fue de 20,7 días, mientras que fue sólo de 9,9 días, al usarse hematies no tratados con cianato<sup>3</sup>. Cuando éste se añade a los hematies con Hb S, se produce una disminución de la viscosidad de estas células al ser desoxigenadas<sup>23</sup>.

Una hipótesis es<sup>15</sup>, que la acción de la urea podría deberse a la formación de ionescianato en las soluciones de urea, puesto que estos iones se encuentran siempre presentes en dichas soluciones, dependiendo su cantidad de diferentes factores como serían: tiempo de preparación, temperatura y concentración de urea. Posteriormente<sup>20,21</sup> se consideró que el mecanismo de acción de la urea debía ser interpretado independientemente del cianato, ya que la falciformación puede volver a lograrse bajo la acción de la ureasa, después de haber sido revertida "in vitro" por la urea. Dicha enzima es específica para la urea y no ejerce acción alguna sobre los hematies tratados con el cianato.

Otra sustancia con la que se ha logrado "in vitro" la inhibición de la falciformación, es el carbamifosfato<sup>14</sup>. Este es utilizado en el organismo para la biosíntesis de urea, arginina y pirimidina. El carbamifosfato se descompone con eliminación de ácido ciánico, el cual, mediante ionización, pasa a la forma más estable de ionescianato<sup>14</sup>. Se sugiere que el carbamifosfato compite con el 2-3 DFG para unirse a la Hb.

Ya unido al sitio específico de la molécula de Hb, el carbamifosfato se des-

compone "in situ" en los ionesciamato, los que producen la carbamilación de la valina aminoterminal, produciéndose la inhibición de la falciformación por un mecanismo similar al descrito al referirnos a los cianatos<sup>8,9,14</sup>.

Recientemente se ha demostrado que la incubación de Hb S (o Hb A) con ácido acetilsalicílico, produce la acetilación de la hemoglobina, obteniéndose un aumento de la afinidad por el oxígeno<sup>12</sup>. Se hace la observación de que si este fenómeno también se realiza "in vivo", el ácido acetilsalicílico pudiera resultar de valor en el tratamiento de la AHF.

La terapéutica ideal en la AHF y hacia la cual van encaminadas todas las investigaciones, es la que logre la prevención de las crisis. Para este fin se han intentado las más variadas medidas: provocación de metaemoglobinemia crónica mediante agentes productores de metaemoglobina<sup>2</sup>, administración de fenotiazinas<sup>10</sup>, cloruro de cobalto<sup>9</sup>, anticoagulantes<sup>7,26</sup>, andrógenos<sup>27</sup>, ácido fólico<sup>4,23</sup>. Se han recomendado las exsanguineotransfusiones parciales<sup>1</sup>, a fin de mantener un 15-40% de hematíes normales circulantes. Con ninguno de estos planes terapéuticos se han obtenido grandes beneficios.

Siguiendo los nuevos criterios de la terapéutica molecular, se ha incorporado a la misma la utilización de la urea por vía bucal<sup>21</sup>, recomendándose una dosis de 40 g del producto disuelto en líquidos azucarados, cuatro veces al día para un adulto de 70 kg de peso. Al igual que con la administración endovenosa, no existe todavía experiencia suficiente para su valoración<sup>18,19</sup>.

Estas nuevas concepciones son prometedoras y abren un amplio campo a la investigación. Es posible que en un futuro cercano, nuevos fármacos o una mejor utilización de los ya conocidos, consigan los objetivos propuestos.

## DISCUSION

Tomando como base, que los tratamientos no clásicos (utilizando aquellas sustancias que se consideran capaces de inhibir la falciformación) están en fase experimental, queremos destacar algunos ejemplos y discusiones teóricas referentes al tema.

Lo primero consiste en la no reproducibilidad, por parte de algunos autores, de los resultados obtenidos por *Nalbandian* en el tratamiento mediante urea endovenosa. Una posible explicación puede ser las diferencias en calidad de la urea medible en el laboratorio por las diferencias en la conductividad de la misma, en solución, cuando procede de distintas casas comerciales, y de las soluciones de urea conservadas durante varios días en el laboratorio.

También destacamos la discusión de la acción de la urea o el cianato de amonio (como producto de degradación de la urea), sobre el sickling. Algunos trabajos se refieren a que aunque los resultados son iguales, el mecanismo es diferente, demostrado experimentalmente añadiendo ureasa a un hemolizado (de Hb S) con urea, y otro con cianato. En el primer caso, se logró revertir el fenómeno de sickling, y no así, en el segundo caso.

Sobre la interrogante de la acción del cianato en relación a otras proteínas o enzimas del glóbulo rojo, se reportan algunos casos de enfermedades desmielinizantes posteriormente a dietas con alto contenido en cianatos.

Basándonos en la hipótesis de *Murayama*, se ha tratado de reproducir el mismo efecto de la urea con otras sustancias de alto potencial eléctrico negativo y que su modo de administración sea más sencillo; una de estas sustancias es la heparina, utilizada en 20 niños sicklémicos en un hospital de Colombia, con síntomas vasocclusivos de la enfermedad. El resultado fue que

el dolor desapareció a los pocos minutos de administrada la heparina en una dosis de 100 unidades por kg de peso corporal.

Se hace referencia al uso de otras sustancias con características eléctricas similares y que no producen efectos tóxicos en el organismo.

En Venezuela también incluyeron el uso de la oximetolona y observaron que las crisis hemolíticas se espaciaban, y

hematológicamente disminuían los reticulocitos, aumentaba la Hb y el hematócrito, así como el bienestar general. El efecto androgénico no es llamativo, se utilizaron dosis de 5 mg diarios o en días alternos.

En Cuba no se lograron los mismos resultados en un grupo de 11 pacientes utilizando metandrosterona en una dosis de 10 mg diarios.

#### SUMMARY

Hernández, P. *New aspects in the treatment of sickle-cell anemia*. Rev. Cub. Ped. 46: 2, 1974.

A study is performed on the present treatment of sickle-cell anemia, their action, and their possible application, in a systematic way, to all patients with this disease.

#### RESUME

Hernández, P. *Nouveaux aspects dans le traitement de l'anémie à hématies falciformes*. Rev. Cub. Ped. 46: 2, 1974.

On fait une étude sur les traitements actuels de l'anémie sickle cell, leur rapport et leur possible application d'une façon systématique, à tous les patients.

#### РЕЗЮМЕ

Эрнандес П. *Новые факты в лечении серповидноклеточной гемолитической анемии*. Rev. Cub. Ped. 46: 2, 1974.

Проводится изучение современных методов лечения серповидноклеточной анемии, их взаимосвязей и возможностей систематического применения по отношению ко всем больным.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.—Anderson, R., Casell, M., Mullinax, G. L., y Chaplin, H. Jr. Effect of normal cells on viscosity of sickle-cell blood, in vitro studies and report of six years' experience with a prophylactic program of "partial exchange transfusion". Arch. Int. Med. 111: 286, 1963.
- 2.—Beutler, E. Effect of methemoglobin formation in sickle cell disease. J. Clin. Invest. 40: 1856, 1961.
- 3.—Cerami, A. y Manning, J. M. Potassium cyanate as an inhibitor of the sickling of erythrocytes in vitro. Proc. Natl. Acad. Sci. 68: 1180, 1971.
- 4.—Desjorges, J. J. y Wang, MYFW. Sickle Cell Anemia. Med. Clin. N. Amer. 50: 1519, 1966.
- 5.—Digs, L. W. Sickle cell crises. Am. J. Clin. Path. 44: 2, 1965.
- 6.—Finch, C. A. Pathophysiologic Aspects of Sickle Cell Anemia. Am. J. Med. 53: 1, 1972.
- 7.—Gilles, H. M., Reid, H. A., Oduola, A., Ransome-Kuti, O., Lesi, F. y Ransome-Kuti, S. Arvin treatment for sickle-cell crises. Lancet, 2: 542, 1968.
- 8.—Gillete, P. N., Manning, J. M. y Cerami, A. Increased Survival of Sickle Cell Erythrocytes after treatment in vitro with sodium cyanate. Proc. Nat. Acad. Sci. 68: 2971, 1971.
- 9.—Gross, R. T., Kriss, J. P. y Spaet, T. H. The hematopoietic goitrogenic effects of

- cobaltous chloride in patients with sickle cell anemia. *Pediatrics*, 15: 284, 1955.
- 10.—*Hathorn, M. y Lewis, R. A.* Inhibition of sickling by phenothiazines. Effect in red cell survival. *Brit. J. Haemat.* 12: 195, 1966.
  - 11.—*Hernández, P.* Forma oligosintomática de la anemia a hemáticas falciformes (en preparación).
  - 12.—*Hernández, P., Castro, R., Portuondo, H., Ferrá, M., Méndez, J., Boffill, V., Bopha, K. y Lagarde, M.* Utilización de la urea endovenosa en el tratamiento de las crisis dolorosas de la anemia de células falciformes. *Rev. Invest. Clin. (México)* 24: 83, 1972.
  - 13.—*Klotz, I. M. y Tam, J. W. O.* Acetylation of Sickle Cell Hemoglobin by Aspirin. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 70: 1313, 1973.
  - 14.—*Kraus, L. M. y Kraus, A. P.* Carbamyl phosphate mediated inhibition of the sickling of erythrocytes in vitro. *Biochem Biophys. Res. Comm.* 44: 1381, 1971.
  - 15.—*Molecular Biology Correspondent.* Hammering the Sickling. *Nature* 233: 416, 1971.
  - 16.—*Murayama, M.* Molecular mechanism of Human Red Cell sickling. Abstract volume XIII. International Congr. Hemat. p. 333. Munich, Germany, 1970.
  - 17.—*Murayama, M. y Nalbandian, R. M.* Removal of desickling action of urea by its specific enzyme urease. American Society of Hematology. Abstracts, p. 131. San Francisco, California, 1971.
  - 18.—*Nalbandian, R. M.* Intravenous urea in management of Sickle Cell crises. *Lancet*, 11: 759, 1972.
  - 19.—*Nalbandian, R. M.* More on urea and sickling. *New Eng. J. Med.* 287: 1046, 1972.
  - 20.—*Nalbandian, R. M.* Sickling. Urea and Cyanate. *New England, J. Med.* 286: 379, 1972.
  - 21.—*Nalbandian, R. M., Anderson, J. W., Lusher, J. M., Agustsson, A. y Henry, R. L.* Oral Urea and the prophylactic treatment of Sickle cell disease. A preliminary Report. *Am. J. Med. Sci.* 261: 325, 1971.
  - 22.—*Nalbandian, R. M., Schultz, G., Lusher, J. M., Anderson, J. W. y Henry, R. L.* Sickle Cells crises terminated by intravenous urea in Sugar solutions. A preliminary Report. *Am. J. Med. Sci.* 261: 309, 1971.
  - 23.—*Nechelex, T. F., Allen, D. M. y Finkel, H. E.* Clinical Disorders of Hemoglobin structure and Synthesis. 1st. Ed, pp. 54, Appleton Century Crofts, New York, 1969.
  - 24.—*Pearson, H. A. y Diamond, L. K.* The critically ill child: sickle cell disease crises and their management. *Pediatrics*, 48: 629, 1971.
  - 25.—*Ransom, J. L. y Cooper, M. R.* The viscosity lowering effect of urea and potassium cyanate (KDLN) in sickle cell erythrocytes. American Society of Hematology. Abstracts. San Francisco, California, p. 135, 1971.
  - 26.—*Salvaggio, J. E., Arnold, C. A. y Banov, C. H.* Long term anticoagulation in sickle cell disease: a clinical study. *New Eng. J. Med* 269: 182, 1963.
  - 27.—*Sánchez Madal, L.* The hemopoietic action of androstanes. *Prog. in Hematology*, 7: 111, 1971.
  - 28.—*Scott, R. B.* Sickle cell anemia. Pathogenesis and treatment. *Pediat. Clin. N. Amer.* 9: 649, 1962.

Entregado para publicar. Dic. 1973.