

# Enfermedad de Células Falciformes

## ¿Qué es la Enfermedad de Células Falciformes?

La Enfermedad de Células Falciformes (ECF), uno de los trastornos genéticos más comunes del mundo,<sup>1,12</sup> se caracteriza por la presencia de glóbulos rojos con forma de hoz.<sup>2</sup> Se trata de una enfermedad crónica y debilitante, y con mucha heterogeneidad clínica.<sup>4</sup> Los glóbulos rojos de los pacientes que padecen ECF contienen una forma anómala de hemoglobina, la molécula que se une al oxígeno.<sup>2</sup> Debido a esta anomalía, cuando los glóbulos rojos no reciben suficiente oxígeno, adoptan forma de hoz, lo que provoca obstrucciones en los vasos sanguíneos, reducción del flujo sanguíneo a los órganos vitales, y debilitamiento del sistema inmune.<sup>2</sup>

Las personas que padecen ECF han heredado dos genes anómalos de sus padres, ambos contribuyendo a la forma falciforme de los glóbulos rojos.<sup>3</sup> Por otro lado, aquellos que tienen el denominado rasgo drepanocítico han heredado un gen anómalo y un gen normal.<sup>3</sup> El rasgo drepanocítico puede ser asintomático, pero las personas que lo padecen pueden transmitir los genes anómalos a sus hijos.<sup>3</sup> Si ambos padres tienen el rasgo drepanocítico, los hijos tienen un 25% de posibilidades de desarrollar ECF, un 50% de posibilidades de desarrollar un rasgo drepanocítico y un 25% de posibilidades de no padecer ninguno de los dos.<sup>3</sup> Un simple análisis de sangre puede identificar si una persona es portadora del rasgo drepanocítico.<sup>4</sup>

## ¿Cuántas personas padecen la Enfermedad de Células Falciformes?

Millones de pacientes en todo el mundo padecen la ECF.<sup>7</sup> Globalmente, cada año nacen alrededor de 275.000 individuos con esta enfermedad<sup>5</sup>; y alrededor de 300 millones de personas en todo el mundo presentan un rasgo drepanocítico.<sup>6,13</sup> Aunque la ECF se produce principalmente en personas de ascendencia africana, los trastornos falciformes también son prevalentes en el Mediterráneo, Oriente Medio, zonas de la India, el Caribe, Sudamérica y Centroamérica.<sup>7</sup>

## ¿Cuáles son los signos y síntomas de la Enfermedad de Células Falciformes?

Las personas que padecen ECF podrían experimentar, en ocasiones, uno o más de los siguientes síntomas:<sup>4</sup>

- Dolor crónico
- Episodios recurrentes de dolor agudo
- Anemia grave
- Aumento del tamaño del bazo y mayor riesgo de infecciones recurrentes
- Síndrome torácico agudo
- Ictus (clínico o silente), dolor de cabeza, mareos y convulsiones
- Problemas oculares, incluyendo ceguera
- Enfermedades cardíacas
- Problemas renales y hepáticos
- Priapismo
- Palidez e ictericia (piel u ojos amarillentos)

Además de los síntomas físicos, la ECF afecta a los pacientes a nivel emocional. Los problemas de salud mental son comunes en pacientes que padecen esta enfermedad.<sup>4</sup> Dichos problemas pueden incluir, entre otros, estrategias inadecuadas para combatir el dolor, empeoramiento de la calidad de vida debido a la ansiedad, depresión y limitaciones en la vida cotidiana, y disfunción cognitiva.<sup>4</sup>

## ¿Cómo se diagnostica la Enfermedad de Células Falciformes?

En el pasado, la ECF se diagnosticaba en niños pequeños por el desarrollo de una inflamación dolorosa en pies y manos en consecuencia del bloqueo de los vasos sanguíneos.<sup>9</sup> En los países desarrollados, ahora la enfermedad se detecta a través del cribado neonatal y se confirma con pruebas genéticas.<sup>4</sup> Los portadores del rasgo drepanocítico pueden identificarse con un simple análisis de sangre.<sup>4</sup>

## ¿Cuál es el objetivo del tratamiento de la Enfermedad de Células Falciformes?

La ECF afecta a los pacientes durante toda su vida y tiene un impacto en casi todos los órganos. A menudo, la esperanza de vida de los pacientes con esta enfermedad es más corta, llegando solamente a los 40-50 años.<sup>4</sup> Por eso, el diagnóstico temprano, la educación y concienciación continua del paciente, y una atención médica básica (como acceso a transfusiones sanguíneas y tratamiento hospitalario) pueden mejorar enormemente la esperanza de vida de los pacientes.<sup>8</sup> Sin embargo, en muchas zonas del mundo, estas medidas no están disponibles y la gestión de la enfermedad continúa siendo inadecuada.<sup>5,10</sup>

Incluso en los países desarrollados donde los pacientes tienen acceso a atención médica, muchos no mantienen su plan de tratamiento y pueden empezar a desarrollar complicaciones graves. Debido a que actualmente los adultos jóvenes con ECF de muchos países están viviendo más tiempo, una buena transición del pediatra al médico de atención primaria de adultos es fundamental para gestionar la enfermedad a largo plazo.<sup>4,11</sup>

## Referencias

1. Mohanty D. A century after discovery of sickle cell disease: keeping hope alive!. *Indian Journal of Medical Research*. 2014;139(6):793-795.
2. Puri L, Nottage KA, Hankins JS, et al. State of the art management of acute vaso-occlusive pain in sickle cell disease. *Paediatr Drugs*. 2017 Aug 29. doi: 10.1007/s40272-017-0263-z.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Sickle cell trait. Last updated: September 16, 2011. Available from: <http://www.cdc.gov/ncbddd/sicklecell/data.html> Accessed on August 4, 2015.
4. NHLBI. What is sickle cell disease? Last updated: August 2, 2016. Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/sca>.
5. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bulletin of the World Health Organization*. 2008;6(86):480-487.
6. Tantawy A. The scope of clinical morbidity in sickle cell trait. *The Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2014;(15):319-326
7. Centers for Disease Control and Prevention. Sickle cell disease data & statistics. Last updated: September 16, 2011. Available from: <http://www.cdc.gov/ncbddd/sicklecell/data.html> Accessed on August 4, 2015.
8. Sickle Cell Society. Standards for the clinical care of adults with sickle cell disease in the UK 2008.
9. Roseff SD. Sickle cell disease: A review. *Immunohematology: Journal of Blood Group Serology and Education*. 2009;2(25):67-74.
10. Richard RE. The management of sickle cell pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2009;4(13):295-297.
11. DeBaun MR, Telfair J. Transition and sickle cell disease. *Pediatrics*. 2012;130:926
12. Jain D, Lothe A, C Roshan. Sickle cell disease: current challenges. *Journal of Hematology & Thromboembolic Diseases*. 2015 Nov 10. Doi: 10.4172/2329-8790.1000224.

13. Quinn C. Sickle cell trait: more bad news for the kidneys?. *The Hematologist*. 2015;12(2):1-3.



# Acerca de Crizanlizumab (SEG101)

## Descripción

Crizanlizumab (SEG101) es, potencialmente, una nueva terapia de tratamiento preventivo y modificador de la enfermedad para los pacientes que padecen la Enfermedad de Células Falciformes, siendo la primera en su clase.<sup>1</sup> Uno de los rasgos característicos de la Enfermedad de Células Falciformes (ECF) son las crisis de dolor asociadas a células falciformes (SCPC), también llamadas crisis vaso-oclusivas (VOC), que se han asociado a complicaciones graves y a un empeoramiento de la calidad de vida.<sup>2,3,4</sup> Crizanlizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-P-selectina, en investigación, que ha demostrado ser capaz de reducir la mediana de la tasa anual de SCPC o VOC, en comparación con el placebo, en pacientes con Enfermedad de Células Falciformes.<sup>4</sup>

## Dosificación y Administración

**Dosis en investigación/propuesta:** crizanlizumab se administra a una dosis de 5,0 mg/kg por infusión intravenosa los días 1 y 15, y después una vez cada 4 semanas.<sup>4</sup>

## Mecanismo de Acción

Las evidencias actuales sugieren que crizanlizumab se une a una molécula de adhesión celular llamada P-selectina, que está presente en las plaquetas y células endoteliales de los vasos sanguíneos. En pacientes con ECF, se cree que la P-selectina participa en los episodios dolorosos de las VOC facilitando interacciones adhesivas entre glóbulos rojos falciformes circulantes, leucocitos, plaquetas y células endoteliales, lo que provoca un bloqueo del flujo sanguíneo a través de los vasos.

## Hitos del Proceso Regulatorio

**US Food and Drug Administration (FDA):** Las conversaciones con las autoridades sanitarias están en curso. La solicitud de registro ante la FDA está prevista para 2019, a espera de los resultados del estudio en voluntarios sanos. La fecha de lanzamiento se prevé para 2020, dependiendo de la duración del proceso de aprobación.

## Ensayos Clínicos Clave

**Estudio para evaluar la seguridad y el impacto de SelG1 con o sin tratamiento con hidroxiurea en pacientes con Enfermedad de Células Falciformes con crisis de dolor (SUSTAIN) – NCT01895361**

El ensayo SUSTAIN fue un estudio de Fase II, multicéntrico, internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 12 meses de duración, que evaluó la seguridad y la eficacia de crizanlizumab, con o sin tratamiento con hidroxiurea, en pacientes con Enfermedad de Células Falciformes con VOC. Los pacientes incluidos en el estudio tenían un historial de 2-10 crisis de dolor en los 12 meses anteriores. Los pacientes que recibían hidroxiurea o eritropoyetina fueron incluidos si habían recibido el tratamiento en los 6 meses anteriores y la dosis se había mantenido estable durante al menos 3 meses. El ensayo aleatorizó a 198 pacientes de 16-65 años para que recibieran dosis altas (5mg/kg) de crizanlizumab, dosis bajas (2,5mg/kg) de crizanlizumab o placebo. Los resultados mostraron que el tratamiento con dosis altas de crizanlizumab reducía la mediana de la tasa anual de VOC un 45,3% comparado con el placebo (1,63 vs 2,98,  $P=0,010$ ) en pacientes con ECF.<sup>4</sup>

## Estudio de farmacocinética y farmacodinámica de SEG101 (crizanlizumab) en pacientes adultos con Enfermedad de Células Falciformes con crisis vaso-oclusivas (VOC) – NCT03264989

Este ensayo se ha diseñado como un estudio de Fase II, multicéntrico y abierto para evaluar la farmacocinética y la farmacodinámica de crizanlizumab, con o sin hidroxiurea/hidroxycarbamida, en pacientes adultos con ECF que habían experimentado 1 o más VOC en los 12 últimos meses. El estudio pretende reclutar 55 pacientes de 18-70 años para recibir crizanlizumab a una dosis de 5,0 mg/kg (o de 7,5 mg/kg en un grupo exploratorio) una vez al mes por infusión intravenosa. El estudio pretende evaluar la seguridad de crizanlizumab, y actualmente está abierto para reclutamiento (PK/PD).

### Acontecimientos Adversos

Los acontecimientos adversos con crizanlizumab que se produjeron en al menos el 10% de los pacientes en el grupo de tratamiento activo y que aparecieron con el doble de frecuencia que en el grupo de placebo fueron: artralgia, diarrea, prurito, vómito y dolor torácico.<sup>4</sup>

### Referencias

1. Novartis SEG101 (crizanlizumab, formerly SelG1) significantly reduces frequency of sickle cell pain crises in Phase II study [press release]. Basel, Switzerland: Novartis; December 3, 2016. <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-seg101-crizanlizumab-formerly-selg1-significantly-reduces-frequency>. Accessed November 13, 2017.
2. Puri L, Nottage KA, Hankins JS, et al. State of the art management of acute vaso-occlusive pain in sickle cell disease. *Paediatr Drugs*. 2017 Aug 29. Doi: 10.1007/s40272-017-0263-z.
3. Telen MJ. Beyond hydroxyurea: new and old drugs in the pipeline for sickle cell disease. *Blood*. 2016;127(7):810-819.
4. Ataga KI, Kutlar A, Kanter J, et al. Crizanlizumab for the prevention of pain crises in sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2017;376(5):429-439.

