

Tratamiento con dosis moderada de hidroxiurea en la drepanocitosis

Treatment with moderate doses of hydroxyurea in drepanocytosis

Dr. Sergio Machín García; Dra. Eva Svarch; Dra. Olga Agramonte Llanes; Dr. Aramis Núñez Quintana; Dra. Andrea Menéndez Veitía; Dr. Carlos Hernández Padrón; Dr. José Mesa Cuervo; Dra. Ileana Nordet Carrera; Dra. Lisbet Boch

Instituto de Hematología e Inmunología. Ciudad de La Habana, Cuba.

RESUMEN

En el período comprendido entre junio del 2003 y junio del 2005 se trataron con hidroxiurea 45 pacientes con anemia drepanocítica; 16 niños y 29 adultos, al menos con una de las manifestaciones siguientes: más de 3 crisis vasooclusivas (CVO) dolorosas al año en los 3 años previos al estudio, uno o más episodios de síndrome torácico agudo (STA) al año en los 2 años previos al estudio, o accidente vascular encefálico (AVE) en el año anterior. La hidroxiurea se administró en dosis de 15mg/kg/día. El número de CVO dolorosas, STA, AVE, ingresos y transfusiones disminuyó significativamente ($p < 0,001$). No hubo disminución de los parámetros hematológicos ni aumento de la creatinina o alaninoaminotransferasa. Se observó un incremento importante de los valores de hemoglobina fetal ($p < 0,008$). No se presentaron manifestaciones tóxicas y el cumplimiento fue bueno. En este trabajo se demuestra que no es necesario utilizar la dosis máxima tolerada de hidroxiurea para obtener mejoría del cuadro clínico en la anemia drepanocítica, lo que tiene 2 ventajas: su toxicidad es menor y el tratamiento es menos costoso. Esto haría posible que un número mayor de niños en los países de escasos recursos puedan beneficiarse con dicho tratamiento.

Palabras clave: anemia drepanocítica, crisis vasooclusivas dolorosas, síndrome torácico agudo, hidroxiurea.

ABSTRACT

From June 2003 to June 2005, 45 patients with drepanocytic anemia, 16 children and 29 adults, with at least one of the following manifestations were treated with

hydroxyurea: more than 3 painful vasoocclusive crises (VOC) at a year and 3 years before the study, one or more episodes of acute thoracic syndrome (ATS) at a year and 2 years previous to the study, or vascular encephalic accident (VEA) in the previous year. Hydroxyurea was administered at doses of 15mg/kg/day. The number of painful VOC, ATS, VEA, admissions and transfusions decreased significantly ($p < 0.001$). There was not either reduction of the hematological parameters or increase of creatinin or alanine aminotransferase. An important rise of fetal hemoglobin values ($p < 0.008$) was reported. There were no toxic manifestations and the fulfilment was good. It was proved in this paper that it is not necessary to take the maximum tolerated dose of hydroxyurea to improve the clinical picture in drepanocytic anemia. Two of its advantages are its lower toxicity and the less expensive treatment. This would make possible that a greater amount of children in those countries with scarce resources may benefit from the treatment.

Key words: drepanocytic anemia, painful vasoocclusive crisis, acute thoracic syndrome, hydroxyurea.

INTRODUCCIÓN

El cuadro clínico de la anemia drepanocítica (AD) es variable.¹ En los pacientes con formas severas de la enfermedad se han utilizados diversos tratamientos,^{2,3} pero el más eficaz en el momento actual es la hidroxiurea (HU).⁴⁻⁷ La acción beneficiosa de la HU se ejerce a través de diferentes mecanismos de los cuales el más importante es el aumento de la hemoglobina fetal (HbF).⁸⁻¹⁰ También disminuye la expresión de algunas moléculas de adhesión, mejora la hidratación del hematíe,^{10,11} disminuye el número de neutrófilos,¹² modula su actividad¹³ y libera óxido nítrico que es un potente vasodilatador.^{14,15} Estas acciones interfieren con la polimerización de la hemoglobina S y mejoran la reología de los hematíes. En la mayor parte de los ensayos clínicos realizados, la HU se ha administrado a la dosis máxima tolerada con el peligro de mielosupresión e inmunosupresión, por lo cual se hace necesario un seguimiento estricto.¹⁶⁻¹⁹

En este trabajo se demuestra que con dosis menores de HU y un seguimiento menos estricto se pueden obtener en la AD los mismos resultados beneficiosos que con la dosis máxima tolerada.

MÉTODOS

Se incluyeron en el estudio pacientes con AD que presentaron al menos una de las siguientes manifestaciones: 3 ó más crisis vasoocclusivas (CVO) dolorosas al año en los 3 años previos al estudio, 1 ó más episodios de síndrome torácico agudo (STA) al año en los 2 años previos al estudio o accidente vascular encefálico (AVE) en el año anterior al inicio de este trabajo. Se excluyeron los niños menores de 3 años, pacientes que recibían régimen de hipertransfusión por cualquier causa, embarazo, alteraciones hepáticas o renales, positividad del antígeno de superficie de la hepatitis B o del anticuerpo contra la hepatitis C, alaninoaminotransferasa (ALT) mayor de 2 veces su valor normal o creatinina mayor del 50 % de su valor normal.

Se consideró como CVO dolorosa el dolor en cualquier localización sin causa aparente de más de 6 horas de duración que requirió atención médica y como STA la aparición de lesiones inflamatorias pulmonares en la radiografía de tórax con o sin manifestaciones clínicas asociadas.

Todos los pacientes fueron seguidos en consulta externa mensualmente, donde se les realizó un examen físico completo, hemograma y reticulocitos, y cada 3 meses, ALT, creatinina y HbF. Todas las técnicas se realizaron por los métodos habituales en nuestros laboratorios y la HbF por la técnica de Betke.²⁰

La HU (DUREA, Puerto Rico Pharmaceutical, Inc.) se administró en cápsulas de 500mg a 15mg/kg/día durante 24 meses. En los niños pequeños se calculó la dosis total semanal la que se distribuyó en algunos días de la semana. Se planificó interrumpir la HU si ocurría uno de los siguientes hechos: disminución de la hemoglobina a menos de 1,5 g/dL por debajo de su nivel basal, los leucocitos a menos de $3 \times 10^9/L$, las plaquetas a menos de $160 \times 10^9/L$ y los reticulocitos a menos del 8 %; aumento de la ALT en más de 2 veces su valor normal o la creatinina en 50 % o más por encima de su valor normal.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Institución. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los pacientes o de los padres o tutores.

Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de la suma de rangos de Wilcoxon para los eventos clínicos y la t de Student para los parámetros de laboratorio. Los resultados se consideraron significativos con una $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 45 pacientes, 22 del sexo masculino, 16 niños (1-18 años) y 29 adultos. La mediana de edad fue 31 años (5-65).

El número de CVO dolorosas, STA, AVE, ingresos y transfusiones disminuyeron significativamente con el tratamiento ($p < 0,001$) ([tabla 1](#)).

En la [tabla 2](#) se expone la media de las pruebas de laboratorio y de la HbF estudiadas antes y después del tratamiento. Solo se observó un aumento significativo de la HbF ($p < 0,008$) después del tratamiento.

No se presentaron manifestaciones tóxicas secundarias al tratamiento y en ningún caso fue necesario interrumpirlo. Todos los pacientes cumplieron adecuadamente la indicación terapéutica.

DISCUSIÓN

El número de CVO dolorosas, STA, AVE, ingresos y transfusiones disminuyó significativamente, tal como se describe en otros estudios,^{4-6,12,21} y el aumento de la HbF concuerda con los datos de la literatura.^{2,5,8,12,16} En trabajos previos se ha observado que cuando se utilizan dosis más altas de HU aumentan las cifras de hemoglobina total y disminuyen los leucocitos,^{4,5,12} que pueden modificar el cuadro clínico de la enfermedad.¹² Sin embargo, en nuestro estudio, en el que se empleó una dosis de HU menor a la usada por otros autores, no se modificaron estos parámetros con el tratamiento pero también se produjo una notable mejoría de las manifestaciones clínicas. Esto pudiera explicarse porque la elevación de las cifras de hemoglobina total, que se describe en otros ensayos clínicos, produce aumento de la viscosidad sanguínea, lo que agrava el cuadro clínico de la enfermedad, y por

otro lado el efecto mielosupresor de la HU, que produce la leucopenia que actúa positivamente sobre la clínica del paciente, no es el único mecanismo de acción de la droga en la AD.

Nuestros resultados demuestran que no son necesarias dosis elevadas de HU para mejorar el cuadro clínico de la AD. Con dosis bajas no se producen manifestaciones tóxicas secundarias a la droga; permite un seguimiento menos estricto, lo cual facilita la asistencia a consulta de los pacientes que residen alejados de los centros hospitalarios y disminuyen los costos por concepto de reducción de la droga, la atención médica, número de estudios complementarios, admisiones en sala y utilización de tratamientos de soporte. Todo lo anterior hace posible que un número mayor de pacientes, sobre todo en los países de escasos recursos, puedan beneficiarse con el tratamiento.

La HU a dosis no escalonada mejora el cuadro clínico de la AD severa, aumenta su calidad de vida y posiblemente la sobrevida.²¹⁻²³

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Powars D, Chan LS, Schroeder Wa. The variable expression of sickle cell disease is genetically determined. *Semin Hematol* 1990;27:360-76.
2. Stuart M, Nagel R. Sickle-cell disease. *Lancet* 2004;364:1343-59.
3. Walters MC, Storb R, Patience M, Leisenring W, Taylor T, Sanders JE, et al. Impact of bone marrow transplantation for symptomatic sickle cell disease: An interim report. Multicenter investigation of bone marrow transplantation for sickle cell disease. *Blood* 2000;95:1918-24.
4. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GT, Barton FB, Eckert SU, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crisis in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *N Eng J Med* 1995;332:1317-22.
5. Kinney TR, Helms RN, O'Branski EE, Ohene-Frempong K, Wang W, Daeschner C, et al. Safety of hydroxyurea in children with sickle cell anemia: results of the HUG-KIDS study, a Phase I/II trial. *Blood* 1999;94:1550-4.
6. Fester A, Tahriri P, Vermeylen C, Sturbois G, Corazza F, Fondu P, et al. Five years of experience with hydroxyurea in children and young adults with sickle cell disease. *Blood* 2001;97:3628-32.
7. Zora RR, Buchanan GR. Expanding the role of hydroxyurea in children with sickle cell disease. *J Pediatr* 2004;145:287-8.
8. Steinberg MH, Lu ZH, Borton FB, Terrin ML, Charache S, Dover GJ. Fetal hemoglobin in sickle cell anemia: Determinants of response to hydroxyurea. Multicenter Study of Hydroxyurea. *Blood* 2001;99:1078-88.
9. Ware RE, Eggleston B, Redding-Lallinger R, Wang WC, Smith-Whitley K, Daeschner C, et al. Predictors of fetal hemoglobin response in children with sickle cell anemia receiving hydroxyurea therapy. *Blood* 2002;99:10-4.

10. Orringer EP, Blythe DG, Johnson AE, Phillips GJ, Dover GJ, Parker JC. Effects of hydroxyurea on fetal hemoglobin and water content in the red blood cells of dogs and of patients with sickle cell disease. *Blood* 1991; 78:212-6.
11. Ballas SK, Dover GJ, Charache S. Effects of hydroxyurea on the rheological properties of sickle erythrocytes in vivo. *Am J Hematol* 1989; 32: 104-11.
12. Halsey C, Roberts IA. The role of hydroxyurea in sickle cell disease. *Brit J Haematol* 2003; 120: 177-86.
13. Benkerrou M, Delarche C, Brahimi L, Fay M, Vilmer E, Elion J, et al. Hydroxyurea corrects the dysregulated L-selectin expression and increased H₂O₂ production of polymorphonuclear neutrophil from patients with sickle cell anemia. *Blood* 2002; 99: 2297-303.
14. Glover RE, Ivy ED, Orringer EP, Maeda H, Mason RP. Detection of nitrosyl hemoglobin in venous blood in the treatment of sickle cell anemia with hydroxyurea. *Mol Pharmacol* 1999; 55: 1006-10.
15. Nahavandi M, Wyche MQ, Perlin E, Tavakkoli F, Castro O. Nitric oxide metabolites in sickle cell anemia patients after oral administration of hydroxyurea. *Hematology* 2000; 90: 3370-7.
16. Davies S, Gilmore A. The role of hydroxyurea in the management of sickle cell disease. *Blood Rev* 2003; 17: 99-107.
17. Vichinsky EP, Lubin BH. A cautionary note regarding hydroxyurea in sickle cell disease. *Blood* 1994; 83: 1124-8.
18. O'Braski EE, Ware RE, Prose NS, Kinney TR. Skin and nail changes in children with sickle cell disease receiving hydroxyurea therapy. *J Am Dermatol* 2001; 44: 859-61.
19. Moore RD, Charache S, Terrin ML, Barton F, Ballas S. Cost-effectiveness of hydroxyurea in sickle cell anemia. Investigators of Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *Am J Hematol* 2000; 64: 26-31.
20. Betke K, Marti HR, Schlit L. Estimation of small percentage of foetal haemoglobin. *Nature* 1959; 184(Suppl 24): 1877-8.
21. Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK, Kutlar A, et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: Risk and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA* 2003; 289: 26-31.
22. Zimmerman SA, Shultz NH, Davis JS, Pickens CV, Mortier NA, Howard TA. Sustained long-term hematologic efficacy of hydroxyurea at maximum tolerated dose in children with sickle cell disease. *Blood* 2004; 103: 2039-45.
23. Kutlar A, Woods KF, Clair B. Long term use of hydroxyurea in adults with sickle cell disease: A large single centre experience. *Blood* 2000; 96: 10a (abstract).

Dr. Sergio Machín García. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado Postal 8070, Ciudad de La Habana, CP 10800, Cuba. e-mail: ihidir@hemato.sld.cu

Sitio Web: www.sld.cu/sitios/ih

Tabla 1. Manifestaciones clínicas

Manifestación	Media		p
	Antes	Después	
Crisis vasooclusiva	2,8	0,48	0,001
Síndrome torácico agudo	0,82	0,18	0,001
Accidente vascular encefálico	0,29	0,01	0,001
Ingresos	2,36	0,54	0,001
Transfusiones	2,56	0,15	0,001

Tabla 2. Pruebas de laboratorio

Parámetro	Antes		Después		p
	X	DE	X	DE	
Hemoglobina (g/dL)	8,0	± 1,2	8,4	± 1,0	0,16
Reticulocitos (%)	15,2	± 7,3	14,5	± 3,4	0,68
Leucocitos ($\times 10^9/L$)	10,8	± 2,9	10,1	± 1,6	0,12
Neutrófilos (%)	49,2	± 9,5	48,5	± 5,8	0,87
Plaquetas ($\times 10^9/L$)	413,3	± 108,2	391,8	± 83,9	0,12
Alaninoaminotransferasa (UI)	11,1	± 7,4	8,5	± 5,5	0,16
Creatinina ($\mu\text{mol/L}$)	49,6	± 23,6	47,9	± 12,5	0,87
Hb fetal (%)	3,4	± 1,8	9,4	± 3,5	0,008