

ARTÍCULO ORIGINAL

Hidroxiurea en el tratamiento de niños y adolescentes con drepanocitosis

Hydroxyurea in the treatment of children and adolescents with sickle cell anemia

MsC. Gretel González Gilart y Dr. Sorge Leyn Salmon Gainza

Hospital Infantil Sur, Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

Se realizó un estudio de intervención terapéutica, a fin de determinar la mejoría clínica y de los resultados de laboratorio en 163 niños afectados por drepanocitosis y tratados con hidroxiurea, los cuales fueron atendidos en el Hospital Infantil Sur de Santiago de Cuba desde septiembre de 2009 hasta igual mes de 2010. Para ello se seleccionó una muestra intencional de 22 pacientes, teniendo en cuenta criterios de inclusión y exclusión, número de eventos clínicos, parámetros de laboratorio, transfusiones e ingresos al año con el uso del medicamento; meses después de iniciado el tratamiento, fueron comparados con los mismos indicadores. Al finalizar la investigación se constató que la hidroxiurea había aumentado los niveles de hemoglobina fetal y disminuido la aparición de eventos clínicos, entre los cuales se encontraban: crisis vasooclusivas y del sistema nervioso central, síndrome torácico agudo e infecciones.

Palabras claves: niño, hidroxiurea, drepanocitosis, crisis vasooclusiva, síndrome torácico agudo, sistema nervioso central, hospital pediátrico.

ABSTRACT

A study of therapeutic intervention was carried out, in order to determine the clinical improvement and laboratory results in 163 children affected by sickle cell anemia and who were treated with hydroxyurea, and who were assisted in the Southern Children Hospital in Santiago de Cuba from September, 2009 to the same month of 2010. For this, an intentional sample of 22 patients was selected, taking into account the inclusion and exclusion criteria, number of clinical events, laboratory parameters, transfusions and admissions in a year with the use of the medication. After some months of initiating the treatment, they were compared with the same indicators. When concluding the investigation it was verified that hydroxyurea had increased the fetal hemoglobin levels and decreased the occurrence of clinical events, among which there were: vasoocclusive and central nervous system crisis, acute thoracic syndrome and infections.

Key words: child, hydroxyurea, sickle cell anemia, vasoocclusive crisis, acute thoracic syndrome, central nervous system, children hospital.

INTRODUCCIÓN

La alteración genética que determina la hemoglobina S es consecuencia de una mutación de genes que ocurrió hace miles de años, predominantemente en el continente africano, donde hubo tres mutaciones independientes en los pueblos del grupo lingüístico Bantú y en los grupos étnicos Benín y Senegal.¹

Asimismo, la drepanocitosis comprende un grupo de anemias hemolíticas crónicas hereditarias en las que está presente el gen de la hemoglobina (Hb) S. En Cuba es considerada un problema de salud pública, puesto que la frecuencia de personas afectadas por hemoglobinopatía S es de 3,08 % en la población general. Aunque en las últimas décadas, se ha avanzado mucho en el aprendizaje de la fisiopatología de la drepanocitosis, todavía no se conoce completamente su historia natural.^{2,3}

Han sido muchos los intentos de inhibir o revertir el proceso de falciformación y su consecuencia, la oclusión vascular. Con este fin se han usado anticoagulantes, alcalinizantes, inhibidores de la polimerización de la hemoglobina, entre los cuales se encuentra la urea, pero ninguno de ellos ha dado buenos resultados.⁴

El descubrimiento --por mecanismos aún no bien dilucidados-- de que algunos sueros cistostáticos aumentan la hemoglobina fetal, ha abierto nuevos horizontes en el tratamiento de la anemia drepanocítica.⁵

Cabe agregar que en numerosos trabajos de la literatura médica se ha informado sobre el empleo de la hidroxurea en estos enfermos, la cual apareció como una droga muy efectiva; sin embargo, aunque se han realizado pocos estudios sobre su uso en países de bajos recursos, los resultados han sido buenos, con disminución anual de las crisis vasooclusivas o dolorosas en el síndrome torácico agudo y en la necesidad de transfusiones. A pesar de ello, no se apreció reducción de las crisis vasooclusivas del sistema nervioso central.^{6,7}

Existen algunas preguntas sobre el uso de hidroxurea en la población pediátrica, entre las cuales figuran:

- ¿Cuál es la edad ideal para su empleo? De esta manera, estudios recientes demuestran seguridad de su uso en poblaciones entre 2 y 5 años.
- ¿Cuándo iniciar su uso? La finalidad de este medicamento radica en disminuir las complicaciones clínicas de la enfermedad, tales como: sepsis, dactilitis, secuestro esplénico, las crisis vasooclusivas, necrosis avascular, proteinuria, úlceras de miembros inferiores y colelitiasis; así como las disfunciones orgánicas del bazo, riñón y cerebro. Por lo tanto, la decisión del inicio del tratamiento depende de cada caso individual y básicamente del criterio médico, a fin de que los pacientes tengan un curso clínico estable, con un mínimo de hospitalizaciones.^{8,9}

Con respecto al empleo de hidroxurea se deben tener en cuenta los efectos secundarios, puesto que es un agente quimioterapéutico, el cual interfiere con la síntesis y la reparación del ADN, por esta razón, no se conoce su efecto carcinogénico en pacientes drepanocíticos. Se ha demostrado que de 30 niños nacidos de pacientes drepanocíticos tratados con hidroxurea, ninguno presentó algún efecto teratogénico. Además, el uso de hidroxurea ha disminuido la mortalidad del paciente drepanocítico en 40 % y ha mejorado las tasas de crecimiento y desarrollo en estos pequeños.¹⁰

MÉTODOS

Se realizó un estudio de intervención terapéutica, a fin de determinar la mejoría clínica y de los resultados de laboratorio en niños afectados por drepanocitosis y tratados con hidroxiurea, los cuales fueron atendidos en el Hospital Infantil Sur de Santiago de Cuba desde septiembre de 2009 hasta igual mes de 2010.

El universo estuvo integrado por 163 pacientes con drepanocitosis, de los cuales se seleccionó una muestra intencional de 22 de ellos.

Se tuvieron en cuenta los criterios de inclusión, exclusión y salida que siguen:

- Inclusión: pacientes mayores de 3 años de edad que presentaran al menos una de las siguientes manifestaciones:

- a) Tres o más crisis vasooclusivas (CVO) dolorosas por año, en el último trienio antes del estudio
- b) Uno o más síndrome torácico agudo (STA) por año, en el bienio anterior al estudio
- c) Más de dos episodios de priapismo agudo en el año previo al estudio
- d) CVO del sistema nervioso central (SNC) en el año anterior al estudio

- Exclusión:

- a) Niños menores de 3 años
- b) Pacientes que recibían régimen de hipertransfusión por cualquier causa.
- c) Embarazo
- d) Alteraciones hepáticas o renales

- Salida:

- a) Decisión del paciente o de los padres de abandonar el estudio
- b) Suspensión del tratamiento por toxicidad de la droga

RESULTADOS

En el estudio se aprecia (tabla 1) que el grupo de 9 a 13 años aportó un mayor número de casos con 45,4 % (10 pacientes). También, predominó el sexo masculino con 54,5 % (12 afectados).

Tabla 1. Pacientes según edad y sexo

Grupos de edades (años)	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino		No.	%
	No.	%	No.	%	No.	%
4-8	2	40,0	3	60,0	5	22,8
9-13	6	60,0	4	40,0	10	45,4
14-18	2	28,6	5	71,4	7	31,8
Total	10	45,5	12	54,5	22	100,0

Después del empleo de la hidroxiurea (tabla 2) hubo 68,2 %, es decir 15 pacientes, que resultaron tener hemoglobinas superiores a 80 g/L y ninguno de ellos, después del tratamiento, tuvo hemoglobina por debajo de 60 g/L.

Tabla 2. Hemoglobina antes y después del tratamiento

Hemoglobina (g/L)	Evolución del tratamiento			
	Antes		Después	
	No.	%	No.	%
Menos de 60	6	27,3		
60-80	14	63,6	7	31,8
Más de 80	2	9,1	15	68,2
Total	22	100,0	22	100,0

p>0,005

En la tabla 3 se demuestra como después de administrada la hidroxiurea, el total de la muestra obtuvo cifras superiores a 0,5 % de hemoglobina normal.

Tabla 3. Hemoglobina fetal antes y después del tratamiento

Hemoglobina fetal (%)	Evolución del tratamiento			
	Antes		Después	
	No.	%	No.	%
Menos de 0,2	4	18,2		
0,2-0,5	11	50,0		
Más de 0,5	7	31,8	22	100,0
Total	22	100,0	22	100,0

p>0,005

Al analizar el número de crisis vasooclusivas antes y después del tratamiento (tabla 4), se halló que hubo disminución de estas en 20 pacientes (90,9 %), los cuales solo llegaron a tener de 0 a 2 crisis vasooclusivas, seguidos de 2 enfermos (9,1 %) que presentaron de 3 a 5 crisis.

Tabla 4. Crisis vasooclusivas antes y después del tratamiento

Crisis vasooclusivas	Evolución del tratamiento			
	Antes		Después	
	No.	%	No.	%
0-2	6	27,3	20	90,9
3-5	12	54,5	2	9,1
6-8	4	18,2		
Total	22	100,0	22	100,0

Después del tratamiento, 1 paciente (4,5 %) volvió a presentar síndrome torácico agudo, con 1 a 2 crisis (tabla5).

Tabla 5. Síndrome torácico agudo antes y después del tratamiento

Síndrome torácico agudo	Evolución al tratamiento			
	No.	%	No.	%
Con Síndrome torácico agudo	10	45,5	1	4,5
1-2	9	90,0	1	100,0
3-5	1	10,0		
Ausencia de Síndrome torácico agudo	12	54,5	21	95,5
Total	22	100,0	22	100,0

p>0, 05

DISCUSIÓN

En este estudio no se obtuvo relevancia en cuanto al sexo y grupos de edades, solo un discreto incremento del masculino sobre el femenino y las edades comprendidas entre 9 y 13 años fueron las de mayor predominio, lo cual no presentó ninguna diferencia significativa con lo obtenido por otros autores. Luego del tratamiento con hidroxiurea se demostró una elevación de la Hb total por encima de los valores dados como normales en el paciente con drepanocitosis con modificación de las propiedades reológicas de los glóbulos rojos, puesto que mejoró su hidratación, aumentó su deformación, alteró el perfil de densidad con disminución de reticulocitos de muy baja densidad y de células de muy alta densidad, lo que aumentó la sobrevida del glóbulo y se logró así la disminución del uso de terapia transfusional.^{11,12}

Resulta oportuno señalar que la hidroxiurea es uno de los factores genéticos más estudiados en la actualidad, la cual influye sobre la variabilidad del cuadro clínico de la drepanocitosis, induce la síntesis de hemoglobina fetal al disminuir la diferenciación terminal de células madres eritroides e inhibe la polimerización de la hemoglobina S.

Cuando el paciente tiene una hemoglobina fetal elevada se asocia a un cuadro clínico menos severo, por esta razón mejora las crisis de dolor por episodios de crisis vasooclusivas, evita las recurrencias de eventos pulmonares (como el síndrome torácico agudo) de las crisis del sistema nervioso central, disminuye el número de hospitalizaciones y la mortalidad del paciente con drepanocitosis en 40 %; también mejora la tasa de crecimiento y desarrollo de estos enfermos.^{13,14}

Al finalizar la investigación se constató que la hidroxiurea había aumentado los niveles de hemoglobina fetal y disminuido la aparición de eventos clínicos, entre los cuales se encontraban: crisis vasooclusivas y del sistema nervioso central, síndrome torácico agudo e infecciones. También, los resultados obtenidos demuestran una posibilidad actual en el tratamiento con la hidroxiurea que se dirige a evitar la falciformación y mantener al paciente lo más asintomático posible.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Machín García S, Svarch Guerchicoff E, Agramonte Llanes OM, Núñez Quintana A, Menéndez Veitía AF, Hernández Padrón C, et al. Tratamiento con dosis moderada de hidroxíurea en la drepanocitosis. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2008 [citado: 17 oct 2009];24(2). Disponible en: http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=53497&id_seccion=661&id_ejemplar=5413&id_revista=66
2. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality in sickle cells disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Eng J Med.*1994;330(23):1639-44.
3. Halsey C, Roberts IAG. The role of hydroxyurea in sickle cell disease. *Br J Haematol.*2003;120(2):177-86.
4. Powars D, Chan LS, Schroeder Wa. The variable expression of sickle cell disease is genetically determined. *Semin Hematol.*1990;27(4):360-76.
5. Stuart M, Nagel R. Sickle-cell disease. *Lancet.* 2004;364:1343-59.
6. 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(6):1918-24.
7. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. *N Eng J Med.*1995;332:1317-22.
8. Kinney TR, Helms RW, 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. Pediatric Hydroxyurea Group. *Blood.*1999;94(5):1550-4.
9. Ferster A, Tahriri P, Vermynen 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(11):3628-32.
10. Zora RR, Buchanan GR. Expanding the role of hydroxyurea in children with sickle cell disease. *J Pediatr.*2004;145(3):287-8.
11. 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.*1997;89(3):1078-88.
12. 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(1):10-4.
13. Orringer EP, Blythe DS, Johnson AE, Phillips G Jr, Dover GJ, Parker JC. Effects of hydroxyurea on hemoglobin F and water content in the red blood cells of dogs and of patients with sickle cell anemia. *Blood.*1991;78(1):212-6.

MEDISAN 2012; 16(6): 887

14. Ballas SK, Dover GJ, Charache S. Effects of hydroxyurea on the rheological properties of sickle erythrocytes in vivo. Am J Hematol.1989;32(2):104-11.

Recibido: 2 de enero de 2012

Aprobado: 13 de marzo de 2012

Gretel González Gilart. Hospital Infantil Sur, avenida "24 de Febrero", nr 402, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: gretelg@medired.scu.sld.cu