

Tratamiento con hidroxurea en niños con drepanocitosis. Resultados preliminares

Leslie González,* María A Sánchez, ** Carmen L Insausti***

RESUMEN

Antecedentes: en Venezuela, la anemia drepanocítica representa un problema de salud pública por su alta morbilidad en niños.

Objetivo: evaluar la respuesta al tratamiento con hidroxurea en niños con anemia drepanocítica.

Materiales y método: estudio analítico, descriptivo, efectuado en 16 pacientes drepanocíticos de 6 meses a 18 años de edad tratados con hidroxurea a la dosis inicial de 10 mg/kg/día. La hidroxurea se preparó en jarabe a una concentración de 100 mg/mL.

Resultados: el número de crisis dolorosas disminuyó a menos de tres en 87% de los pacientes ($p=0.001$). Ninguno de los pacientes tuvo síndrome torácico agudo o secuestro esplénico. El 71% de los pacientes no experimentó procesos infecciosos al finalizar el primer año de tratamiento. Los ingresos a hospitalización disminuyeron de 93 a 36%, el 64% no precisó hospitalización ($p=0.031$). El requerimiento transfusional de concentrado de hematies disminuyó de 23 a 2% ($p=0.032$). No se observaron cambios en los parámetros hematológicos ni reacciones adversas. La dosis máxima de hidroxurea fue 25 mg/kg/día en 29% de los pacientes.

Conclusiones: los resultados preliminares obtenidos en este grupo de pacientes ratifican que la hidroxurea representa una opción terapéutica adecuada en nuestro medio.

Palabras clave: anemia drepanocítica, crisis, niños, tratamiento, hidroxurea.

ABSTRACT

Background: Sickle cell anemia is a public health problem in Venezuela due to high morbidity in children.

Objective: To evaluate hydroxyurea (HU) treatment response in children with sickle cell disease.

Materials and methods: A descriptive analytical study among 16 sickle cell anemia disease children aged 6 months - 18 years. Initial HU dose was 10mg/kg/d. prepared as syrup at mean concentration of 100mg/mL.

Results: The number of painful crises decreased to <3 in 87% of patients ($p = 0.001$). None of the patients had acute thoracic syndrome or splenic sequestration crisis. Of patients, 71% had no infections after the first year of treatment. The hospital incomes decreased from 93 to 36%, and 64% did not need hospitalization ($p = 0.031$). The transfusion requirement decreased from 23% to 2% ($p = 0.032$). No changes in hematologic parameters or adverse reactions were observed. The maximum dose of HU was 25 mg/kg/day in 28.6% of patients.

Conclusions: The preliminary results obtained in this group of patients would ratify that HU represent a good treatment option to decrease the sickle cell anemia morbidity.

Key words: sickle cell anemia, children, painful crises, hydroxyurea

*,** Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Caracas, Venezuela.

*** Servicio de Hematología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España.

Correspondencia: Dra. Leslie González. Hospital Universitario de Caracas, piso 1, servicio de Hematología, Ciudad Universitaria, Los Chaguaramos 1080 Venezuela. Correo electrónico: lesliedgg@hotmail.com

Recibido: julio 2012. Aceptado: agosto 2012.

Este artículo debe citarse como: González L, Sánchez MA, Insausti CL. Tratamiento con hidroxurea en niños con drepanocitosis. Resultados preliminares. Rev Hematol Mex 2012;13(4):165-171.

www.nietoeditores.com.mx

La anemia drepanocítica es una enfermedad hereditaria, caracterizada por anemia hemolítica crónica y crisis dolorosas a repetición. Se debe a una mutación en las cadenas globínicas de la hemoglobina.^{1,2} En Venezuela es un problema de salud pública debido a que representa una causa importante de morbilidad, especialmente en niños.³

Las complicaciones agudas y crónicas que caracterizan a la enfermedad: crisis vaso-oclusivas, procesos infecciosos, crisis hemolíticas y aplásicas, son motivos frecuentes de consulta a los servicios de urgencias y de ingreso a las

salas de hospitalización para la administración de transfusiones sanguíneas, analgésicos, antibióticos parenterales, etc. Lo repetitivo del ciclo de complicaciones genera daño irreversible de la función de varios órganos, y deterioro del bienestar físico, mental y social de los pacientes y sus familiares. En los niños, además, se suma retardo en el crecimiento y desarrollo.

En la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas para la enfermedad, desde hace más de 10 años se aprobó el tratamiento con hidroxiurea para pacientes adultos, con aumento en las concentraciones de hemoglobina fetal, bajo grado de toxicidad y disminución de la morbilidad.⁴ En los últimos años la indicación de la hidroxiurea se ha extendido a pacientes menores de 18 años, con iguales resultados a corto plazo, siendo la meta prevenir los daños producidos por la enfermedad a largo plazo. Sin embargo, aún existen pocos estudios controlados que avalen su indicación. En 2001 Ferster y su grupo publicaron su experiencia de cinco años en niños y adolescentes tratados con hidroxiurea, en donde señalaron la eficacia, seguridad y costo-beneficio con este medicamento.⁵ En 2002, el *National Lung Heart and Blood Institute* (NLHBI) publicó los resultados del *Multicenter Pediatric Trial of Hydroxyurea (HUG-Kids)* en niños de 5 a 15 años, en donde no se reportaron alteraciones en el desarrollo pondo-estatural.⁶ En 2005 Hankins y sus coautores reportaron los resultados del *Hydroxyurea Safety and Organ Toxicity (HUSOFT trial)* en 21 niños con edad promedio de 3.4 años evaluados luego de cuatro años de tratamiento con hidroxiurea, comprobaron buena tolerancia al medicamento, beneficio hematológico, disminución de eventos isquémicos, mejoría en el desarrollo y crecimiento, y preservación de las funciones orgánicas.⁷ En la actualidad está en curso el *Pediatric Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia (BABY HUG Phase III trial)* a través del NLHBI, para evaluar el efecto preventivo de la hidroxiurea en la disfunción orgánica en lactantes con anemia drepanocítica.⁸

Se ha propuesto que la hidroxiurea mejora el curso de la enfermedad a través del aumento de la hemoglobina fetal por regeneración de los precursores eritroides, y de aumento en la actividad adenilato ciclasa que estimula la expresión del gen de las gamma-globulinas. Otros mecanismos implicados han sido: la mielosupresión con reducción de neutrófilos y plaquetas circulantes que mitiga el daño vascular, el aumento del contenido de agua eritrocitario, la modificación de las interacciones endote-

liales y la alteración del tono vascular por aumento de la biodisponibilidad de óxido nítrico.⁹

En este estudio se evaluó la evolución clínica y terapéutica de niños drepanocíticos (Hb SS, Hb S β^0 y Hb SC) con edades entre los seis meses y 18 años, tratados con hidroxiurea en el Hospital Universitario de Caracas entre marzo de 2007 y septiembre de 2008.

MÉTODOS

Estudio analítico descriptivo de una muestra intencional no probabilística de 16 pacientes con anemia drepanocítica del servicio de Hematología del Hospital Universitario de Caracas. La selección se hizo con base en el diagnóstico: anemia drepanocítica (Hb SS, Hb S β^0 y Hb SC detectada por cromatografía líquida de alta presión: HPLC); la edad: mayores de seis meses y menores de 18 años; eventos clínicos: tres o más eventos vaso-oclusivos en un año (crisis dolorosa, secuestro esplénico o síndrome torácico agudo, o ambos); ausencia de embarazo; posibilidad de usar métodos anticonceptivos; posibilidad de cumplir la dosis diaria del medicamento y posibilidad de acudir a los controles para monitoreo clínico y de laboratorio. El reclutamiento de los pacientes se realizó entre marzo y septiembre de 2007. Tras la obtención del consentimiento informado se registraron los datos clínicos y los estudios complementarios previos a la administración de hidroxiurea. Se registró la fecha de inicio del medicamento, que se indicó a la dosis inicial de 10 mg/kg peso/día con incrementos máximos de 5 mg/kg/día cada 4-6 semanas hasta la dosis máxima tolerada 30-35 mg/kg/día, siguiendo las recomendaciones del *New England Pediatric Sickle Cell Consortium (NPSCC)*.¹⁰ Para la dosificación adecuada de los niños, la Sección de Mezclas y Quimioterapia del servicio de Hematología preparó la hidroxiurea (disponible en cápsulas de 500 mg), en jarabe a una concentración de 100 mg/mL, la colocó en un frasco ámbar y recomendó su almacenamiento a temperatura entre 4 y 8°C. Cada 15 días, durante dos meses, se realizó hemograma, bioquímica renal y hepática para evaluar la posible toxicidad del medicamento. De no ocurrir toxicidad, a las 12 semanas se procedió a ajustar la dosis del medicamento a la máxima tolerancia, aumentando un máximo de 5 mg/kg. De ocurrir toxicidad evidenciada por: recuento absoluto de neutrófilos (CAN) menor de 2000; recuento plaquetario menor de 80,000 mm³; hemoglobina menor de 5 g/dL o disminución

de más de 20% del valor basal; creatinina mayor de 1 mg/dL o aumento superior al 50% del valor basal, y aumento de transaminasas por encima del 100% del valor basal, el tratamiento se suspendió por al menos una semana y se reinició a la misma dosis que produjo toxicidad. La evaluación clínica se realizó cada mes (o antes, de ser necesario) y la cuantificación de HbF cada tres meses. El seguimiento de los pacientes se realizó durante un año.

Los datos se reunieron en una planilla de recolección de datos, en la que se registró la identificación del paciente (nombre y apellido, edad, diagnóstico, edad del diagnóstico, HPLC inicial), los eventos clínicos en el año previo a la administración de hidroxiurea y durante su administración (crisis dolorosas, síndrome torácico agudo, secuestro esplénico, procesos infecciosos, transfusión de concentrado de hematíes, número de hospitalizaciones; control de peso y ajuste de dosis de hidroxiurea; control de laboratorio (hemograma, reticulocitos, bioquímica renal y hepática, hierro sérico, folato, VB12, HPLC). La información acerca de los eventos ocurridos el año previo al inicio de tratamiento se obtuvo mediante una encuesta a las madres de los pacientes y revisión de las historias clínicas del Departamento de Archivos y Registros Médicos del Hospital Universitario de Caracas.

Para el análisis estadístico se calculó la mediana de las variables continuas, y la frecuencia y porcentaje de las variables nominales. Para estas se aplicó la prueba de la χ^2 . Se consideró un contraste significativo si $p < 0.05$. Los datos se analizaron con SPSS 11.6.

RESULTADOS

En total, se estudiaron 16 pacientes con edad promedio de 5.4 ± 3 años. De ellos, nueve eran de sexo masculino con edad promedio de 5.3 ± 2.2 años y siete de sexo femenino con edad promedio de 5.4 ± 4.0 años.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes observadas en el año previo al tratamientos fueron: 3 o más crisis dolorosas en 16/16 (100%); síntomas y signos de síndrome torácico agudo en 4/16 (25%), secuestro esplénico en 2/16 (13%), (uno de ellos precisó esplenectomía); dos o más procesos infecciosos en 9/16 (56%), de los que: 81% tuvo alguna infección respiratoria baja y 19% celulitis, meningitis, osteomielitis o bacteriemia por *Salmonella*. Dos de 16 (69%) estuvieron hospitalizados al menos dos veces por causas inherentes a la enfermedad, 3/16 (19%)

entre 5 y 6 veces, y 2/16 (13%) tuvieron una y ninguna hospitalización, respectivamente. Nueve de 16 (56%) recibieron transfusión de concentrado de hematíes.

Enseguida del seguimiento de 12 meses en tratamiento con hidroxiurea, de los 16 pacientes, uno falleció por sepsis de punto de partida desconocido y otro abandonó espontáneamente el tratamiento a los seis meses de iniciado. Las crisis dolorosas en número de 3 o más se observaron en 2/14 pacientes (14%), en 9/14 (64%) no se observó ninguna crisis dolorosa, ($p=0,001$) Figura 1. Ninguno de los pacientes tuvo síndrome torácico agudo o secuestro esplénico. El 71% de los pacientes no sufrió procesos infecciosos, ningún paciente ≥ 2 , y 4 pacientes sólo un proceso infeccioso; esto en oposición a lo observado antes del tratamiento cuando sólo 15% de los pacientes no había tenido procesos infecciosos y 57% ≥ 2 procesos. (Figura 2) Los procesos infecciosos respiratorios se mantuvieron como primera causa de morbilidad infecciosa. El número de hospitalizaciones disminuyó de 93 a 36%, 9/14 pacientes (64%) no requirieron hospitalización ($p=0,031$) Figura 3. El número de pacientes que ameritó transfusión de concentrado de hematíes disminuyó de 23 a 2% ($p=0,032$) Figura 4. La evaluación de los parámetros hematológicos, al iniciar y al finalizar el primer año de tratamiento, evidenció estabilidad de los valores de hemoglobina, GB y plaquetas, con ascenso en las cifras de hemoglobina fetal. Ningún paciente tuvo reacciones adversas, tipo anafilaxis, dermatopatías, mielotoxicidad ni

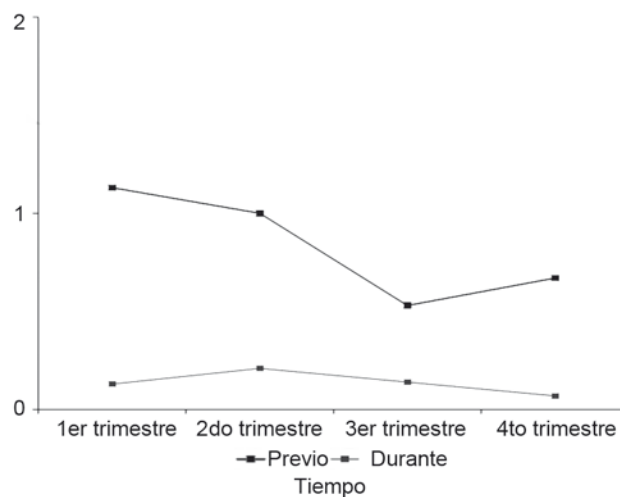


Figura 1. Distribución de la muestra según el número de crisis dolorosas por trimestres antes y durante el tratamiento con hidroxiurea.

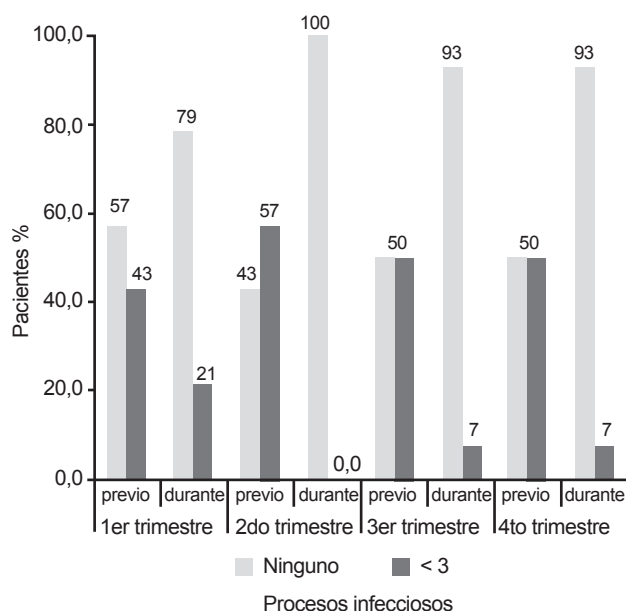


Figura 2. Distribución de la muestra según procesos infecciosos ocurridos por trimestre antes y durante el tratamiento con hidroxiurea.

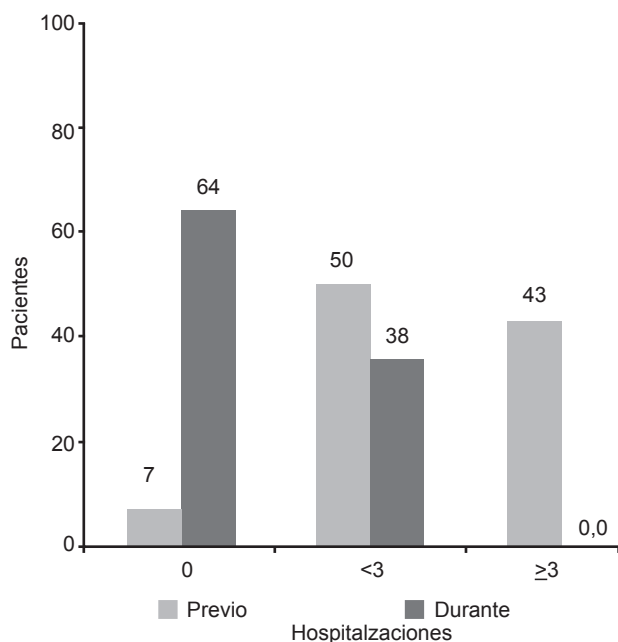


Figura 3. Distribución de la muestra según hospitalizaciones ocurridas antes y durante el tratamiento con hidroxiurea.

hepatotoxicidad. Al iniciar el tratamiento, 8/14 pacientes (57%) recibieron 20 mg/kg/día, 4 (29%) 15 mg/kg/día y 2 (14%) 10 mg/kg/día, que fue en ascenso de 1 a 2 mg/

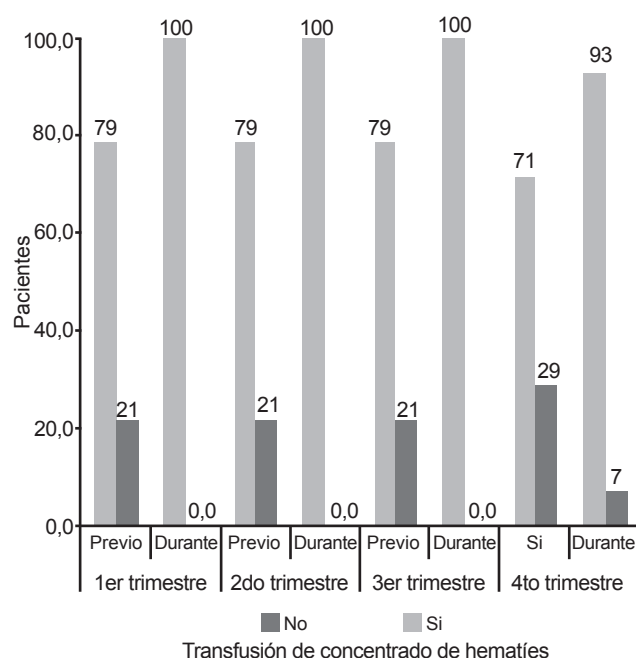


Figura 4. Distribución de la muestra según transfusión de concentrado de hematíes antes y durante el tratamiento con hidroxiurea.

kg peso cada seis semanas. Cuatro pacientes recibieron la mayor dosis indicada (25 mg/kg/día) a los 12 meses de tratamiento; 7 (50%) se mantuvieron en 22 mg/kg/día, 1 (7%) en 20 mg/kg/día, 1 (7%) en 23 mg/kg/día y 1 (7%) en 24 mg/kg/día. Al culminar los 12 primeros meses de tratamiento, 88% de los pacientes que ingresaron al estudio tuvieron adherencia y buena tolerancia al jarabe de hidroxiurea. El 81% de las madres refirió estar satisfechas con los cambios observados en la evolución clínica de sus hijos como resultado del tratamiento con hidroxiurea.

DISCUSION

La *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó la prescripción de hidroxiurea en el tratamiento de adultos con anemia drepanocítica en 1998. Desde entonces es un tratamiento regularmente utilizado y numerosos estudios han demostrado eficacia en la disminución de los síntomas de la enfermedad, mejoramiento de los parámetros hematológicos e incremento de los valores de hemoglobina fetal. En la población infantil la situación ha sido diferente porque los efectos favorables y desfavorables a mediano y largo plazo aún se desconocen porque los grupos de investigación clínica internacional han incluido pocos

pacientes y el seguimiento ha sido menor de cinco años. No obstante, existen algunas publicaciones que sirven de referencia al analizar nuestros resultados. Así, en cuanto al grupo tratado, el estudio HUSOFT incluyó niños con edad media de 3.4 años, 43% de ellos del sexo masculino,⁷ y el estudio de Ferster y su grupo⁵ en niños de 3.5 años, 52% masculinos. Ambos se corresponden con la distribución de la población seleccionada en nuestro estudio.

No existe un consenso general acerca de los criterios para seleccionar a los niños drepanocíticos a tratar con hidroxiurea. Para ello, los diferentes grupos han empleado los mismos parámetros utilizados en los adultos, esto es: más de tres crisis dolorosas en un año, síndrome torácico agudo, anemia grave sintomática y ACV. En este sentido, nuestros criterios de selección han seguido la misma orientación. Las crisis dolorosas graves se refieren a los episodios de dolor de aparición aguda que no cesan con analgésicos comunes y obligan a consultar a los centros de salud para yugularlo; son frecuentes durante la infancia y fuerzan a las madres a permanecer interminables horas en los departamentos de urgencias por control inadecuado del dolor de forma ambulatoria, o a convivir con el dolor moderado y persistente en sus hijos debido a la dificultad en la prescripción y compra de opiáceos. Al comparar nuestros resultados en el control del dolor con los resultados de grupos internacionales con poblaciones más numerosas y con mayor tiempo de observación, se observa que, el estudio HUSOFT no mostró diferencias en cuanto a la disminución de las crisis dolorosas ($p=0.87$),⁷ mientras que Ferster y sus colaboradores evidenciaron una diferencia significativa ($p=0.001$) al finalizar el primer año de tratamiento, manteniéndose esta tendencia durante los cuatro años siguientes.⁵ En nuestro estudio, con menor número de casos y menor tiempo de observación, todos los pacientes (100%) con tres o más crisis dolorosas al año disminuyeron sus consultas al departamento de urgencias pediátricas y 64% de los pacientes no tuvieron crisis dolorosas en el primer año de tratamiento.

Los síntomas y signos compatibles con síndrome torácico agudo son frecuentes en niños drepanocíticos en edad preescolar y su riesgo de aparición se asocia con cifras bajas de hemoglobina y altas de leucocitos. Estos eventos tienen una tasa de mortalidad cercana a 10% y casi siempre son desencadenados por infecciones virales, bacterianas o micóticas, o por vaso-oclusión, y también pueden ser resultado de edema pulmonar no cardiogénico o emboli-

zación pulmonar de trombos distantes. Cualquiera que sea su causa, el peligro mayor radica en los estados agudos y prolongados de hipoxemia y la diseminación de los procesos de falciformación que conducen a insuficiencia multiorgánica. La evaluación del estado pulmonar crónico revela enfermedad restrictiva y obstructiva, hipertensión pulmonar y diversos grados de hipoxemia crónica.^{1,2} Singh y sus colaboradores describieron los efectos benéficos de la hidroxiurea en tres pacientes con episodios recurrentes de síndrome torácico agudo.¹¹ El estudio HUSOFT mostró una disminución en la incidencia de síndrome torácico agudo de los pacientes no tratados de 24.5 a 7.5 eventos por 100 personas/año ($p=0.001$) a los dos años de tratamiento con hidroxiurea.⁷ Ferster y su grupo encontraron una disminución en el número de eventos de síndrome torácico agudo de 19 a 8 al concluir el estudio.⁵ En nuestro estudio observamos síndrome torácico agudo en cuatro pacientes antes del tratamiento con hidroxiurea, y ninguno al final del primer año de tratamiento ($p=0.001$). Sin embargo, el hecho de que la incidencia de síndrome torácico agudo disminuye progresivamente después de los cinco años de edad y lo pequeño de nuestra serie dificulta realizar conclusiones al respecto.

En cuanto a la incidencia de secuestro esplénico en los niños tratados con hidroxiurea es poco lo referido en los resultados clínicos de los grupos internacionales, donde básicamente se hace referencia a la función esplénica. En 2008, el *BABY HUG Phase III trial en el American Society of Hematology 50th Annual Meeting and Exposition* ratificó que la pérdida de la función esplénica comienza en el primer año de vida y se asocia con indicadores de severidad de la enfermedad, como cifras bajas de hemoglobina, hemoglobina fetal y leucocitosis. Concluye que el estudio imagenológico hepato-esplénico sulfur-coloide puede determinar dicha función, representando además una medida cuantitativa para evaluar el impacto de la terapia con hidroxiurea en la función esplénica a mediano y largo plazo.¹² El estudio HUSOFT extendido reportó una disminución significativa en la incidencia de asplenia luego de cuatro años de tratamiento con hidroxiurea en los preescolares admitidos al estudio HUSOFT original (43 vs 94% esperado) y planteó que, si bien la hidroxiurea pudiera prevenir la pérdida de función esplénica o restaurar la misma, ello aumentaría el riesgo de secuestro esplénico, por lo que debe precisarse el grado de esplenomegalia al momento de aumentar las dosis de hidroxiurea.⁷ Entre

nuestros pacientes sólo podemos señalar que dos habían tenido secuestro esplénico antes del tratamiento y ninguno posterior a ello.

El estudio multicéntrico de hidroxiurea en anemia drepanocítica demostró que los pacientes tratados con hidroxiurea tenían 44% menos hospitalizaciones que los tratados con placebo. Posteriormente, buscando la relación costo-beneficio de la hidroxiurea se observó que la disminución en las hospitalizaciones y de los costos correspondió, en su mayoría, a la disminución de las crisis dolorosas.¹³ Al igual que nuestros datos, donde se observó disminución en el número de hospitalizaciones previo y durante la toma de la hidroxiurea ($p = 0.031$), Ferster y sus coautores analizaron la evolución clínica de 22 pacientes a los cinco años de tratamiento y confirmaron diferencias significativas en el número de hospitalizaciones ($p = 0.002$) y días de hospitalización ($p < 0.01$) cuando se comparó con el año previo al inicio de la hidroxiurea.⁵ En cuanto a los motivos de admisión, Akar y sus coautores documentaron, en una revisión de 10 años en un hospital pediátrico de Kuwait, que las causas más comunes de ingresos a hospitalización fueron las crisis vaso-oclusivas (63.2%), secuestro esplénico (9.1%), crisis hemolíticas (8.8%) y síndrome torácico agudo (6.6%).¹⁴

El estudio HUSOFT no reportó infecciones oportunistas en ninguno de los pacientes durante los cuatro años de tratamiento.⁷ Las infecciones graves recurrentes pudieran ser la forma de presentación de anemia drepanocítica en los menores de tres años y ocupar el mayor porcentaje de hospitalizaciones y costos de salud pública entre este grupo de pacientes. Aunque no se encontró bibliografía específica acerca de la repercusión de la hidroxiurea en la incidencia de procesos infecciosos, nuestros datos muestran una disminución significativa ($p = 0.029$) en los mismos desde los pocos meses de iniciado el tratamiento con hidroxiurea. Los procesos infecciosos respiratorios se mantuvieron como primera causa de morbilidad infecciosa.

Sileman y su grupo describen que la hidroxiurea en niños drepanocíticos ha eliminado los requerimientos de transfusiones y se indica como profilaxis en pacientes con antecedente de accidente cerebro-vascular con sobrecarga de hierro por estar sometidos a régimen crónico de transfusiones.¹⁵ En la actualidad, se considera una alternativa posible como profilaxis secundaria en accidente cerebro-vascular.¹⁵ Ferster y sus coautores subestimaron sus resultados en cuanto a los requerimientos de transfusiones

debido a que la mayoría de éstas se realizó en pacientes con antecedentes de ACV o AIT que continuaban en programa de transfusión crónica meses después de iniciado el tratamiento con hidroxiurea. En otros estudios, las transfusiones de concentrado de hematíes se indicaron previo a diversos tratamientos quirúrgicos no señalados.⁵ Nuestro estudio mostró una disminución significativa ($p = 0.032$) de requerimiento de transfusiones de concentrado de hematíes durante el tratamiento con hidroxiurea.

Las ventajas hematológicas de la terapia con hidroxiurea a dosis máxima tolerada (DMT), definida por Ferster como la dosis de hidroxiurea a la que aparece neutropenia moderada (valor absoluto de neutrófilos ≥ 500 y $\leq 1500/\text{mm}^3$), incluyen aumentos significativos en las cifras de hemoglobina, volumen corpuscular medio y parámetros de hemoglobina fetal.⁵ En su estudio, la dosis inicial fue de 20 mg/kg/día con incrementos de 5 mg/kg basados en la respuesta clínica y ausencia de toxicidad, no hubo una guía fija para escalar y modificar las dosis, los pacientes iniciaron la terapia con hidroxiurea con valores de hemoglobina de 8.2 g/dL y de hemoglobina fetal 7.3%, y a los 12 meses de tratamiento alcanzaron un valor de hemoglobina de 8.8 g/dL y hemoglobina fetal 16.7% con dosis no superiores a 25 mg/kg/día.⁵ La estrategia terapéutica planificada en nuestro estudio fue la recomendada por el *New England Pediatric Sickle Cell Consortium* (NPSCC), con dosis de inicio de 10-15 mg/kg/día e incrementos máximos de 5 mg/kg/día cada 4-6 semanas hasta una dosis máxima tolerada de 30-35 mg/kg/día.¹⁰ Nuestros pacientes iniciaron el tratamiento con valores de hemoglobina de 9.1 g/dL y hemoglobina fetal de 10.5% y a los 12 meses de tratamiento alcanzaron cifras de hemoglobina de 9.6 g/dL y hemoglobina fetal de 12.6%. El 50% de los pacientes recibió una dosis de 22 mg/kg/día y 28% la mayor dosis indicada (25 mg/kg/día). No se subió la dosis hasta la dosis máxima tolerada, a pesar de que en todo momento los pacientes refirieron buena tolerancia al medicamento y ausencia de manifestaciones clínicas. Quizá por ello no se evidenciaron cambios significativos entre los valores iniciales de los parámetros hematológicos y los obtenidos a los 12 meses de tratamiento. La otra razón implicada pudiera ser el corto tiempo de observación, pues los grupos de investigación clínica internacional reportan cambios significativos al comparar los parámetros hematológicos al momento de iniciar el tratamiento con los parámetros hematológicos luego de 24 a 36 meses de tratamiento.¹⁶

Sin embargo, esta falta de dosis máxima tolerada no fue obstáculo para observar la eficacia del medicamento. En el estudio multicéntrico de hidroxiurea se indicó aumento de la dosis del fármaco de 5 mg/kg/semana hasta alcanzar los mejores parámetros hematológicos sin evidencia de efectos adversos, la dosis máxima tolerada fue de 35 mg/kg/día. El estudio HUSOFT escaló la dosis de hidroxiurea 5 mg/kg cada seis meses en base a parámetros de laboratorio y respuesta clínica hasta una dosis máxima tolerada de 30 mg/kg/día y realizó la primera comparación de los parámetros hematológicos a los tres años de tratamiento. Sólo 10% de los pacientes tuvo neutropenia leve a moderada. Planteó que la edad pudiera ser un factor importante para toxicidad hematológica porque la incidencia de neutropenia disminuyó en los grupos en edad escolar.⁷

Al igual que lo señalado en la bibliografía internacional, entre nuestros pacientes no se observaron efectos adversos como: anafilaxia, dermatopatías, mielotoxicidad ni hepatotoxicidad. En conclusión, el tratamiento con hidroxiurea disminuyó las crisis dolorosas en 64% de los pacientes y la consulta a los servicios de urgencia por esta causa en 100% de ellos, e igualmente disminuyó de forma significativa los procesos infecciosos, hospitalizaciones y el requerimiento de transfusiones. No produjo cambios significativos en los valores hematológicos, excepto en las concentraciones de hemoglobina fetal. Fue bien tolerado y poco tóxico. A pesar de tratarse de una serie pequeña de pacientes, creemos que el tratamiento con hidroxiurea representa una buena alternativa al trasplante de médula ósea, la única terapia curativa definitiva de la anemia drepanocítica, en los pacientes que carecen de donante compatible, o que por diversas razones no pueden someterse a este tratamiento.

REFERENCIAS

- Embury Sthephen, Hoffman Hematology: Basic Principles and Practice. 3rd ed. Philadelphia, Pennsylvania: Churchill Livingstone, 2005; 510-705.
- Wong WC. Wintrobe's Hematology. 11th ed. Lippincott Williams & Wilkins Publisher; 2003. p.1032-1072.
- Salazar L. Raquel. La hemoglobina S en la población Venezolana. Invest Clín 2004; 45(2):175-183.
- Charache S, Terrin ML, Moore RD, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in sickle cell anemia. NEJM 1995; 322: 1317-1322
- Ferster L, Tahriri P, Vermynen C, et al. Five years of experience with hydroxyurea in children and young adults with sickle cell disease. Blood 2001; 97(11): 3628-3632.
- Wang WC, Helms RW, Lynn HS, et al. Effect of Hydroxyurea on growth of children with sickle cell anemia: Results of the HUG-KIDS study. J Pediatr 2002;140(2): 225-229.
- Hankins J, Ware RE, Rogers ZR, et al. Long-term hydroxyurea therapy for infants with sickle cell anemia: the HUSOFT extension study. Blood 2005;106(7): 2269-2274.
- ClinicalTrials.gov [database on the internet]. Bethesda (MD): National Institute of Health. [cited 2008 Oct 14]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00006400> (N. del T.: En español: [base de datos en Internet]. [citado 14 Oct 2008].
- Cokic VP, Andri SA, Stojilkovic SS, et al. Hydroxyurea nitrosylates and activates soluble guanylyl cyclase in human erythroid cells. Blood 2008;111(3):1117-1122
- Ryan K, Heeney M. Use of hydroxyurea in pediatric patients with sickle cell disease. NEPSCC May 2004; 1-5.
- Singh H, Dulhani N, Nel Kumar B, et al. Effective control of sickle cell disease with hydroxyurea therapy. Indian J of Pharmacol 2010;42:32-35.
- Rogers Zora R. Spleen function in infants with sickle cell anemia: Baseline data from the BABY HUG trial. 50th ASH Annual Meeting and Exposition, Online Program and Abstracts Jan 2009; Poster Board I-521.
- Lanzkron S, Haywood C Jr. Hospitalization rates and costs of care of patients with sickle cell anemia in the state of Maryland in the era of hydroxyurea. Am J Hematology 2006;81(12): 927-932.
- Akar NA, Adekile A. Ten-year review of hospital admissions among children with sickle cell disease in Kuwait. Medical Princ Prac 2008;17:404-408.
- Sileman H, Wali Y, Al Saadoon M, et al. Hydroxyurea or chronic exchange transfusions in patients with sickle cell disease: role of transcranial Doppler ultrasound in stroke prophylaxis. J Pediatr Hematol Oncol 2009;31(1):42-44.
- Zimmerman S, Schultz W. Sustained long-term hematologic efficacy of hydroxyurea at maximum tolerated dose in children with sickle cell disease. Blood 2004;103(6):2039-2046.