

Análisis de pacientes drepanocíticos tratados con hidroxíurea en el Hospital Nacional de Niños

(Evaluation of sickle cell patients treated with hidroxyurea at the National Children's Hospital)

Rasheda Maitland-Rouse¹ y Kathia Valverde-Muñoz²

Resumen

Antecedentes: desde 1984 estudios comprobaron que la hidroxíurea aumentaba los niveles de hemoglobina fetal y del volumen corpuscular medio, por esta razón a partir de 1998 fue el primer fármaco aprobado para el tratamiento en la drepanocitosis. El objetivo de este estudio fue describir la respuesta y complicaciones de los pacientes drepanocíticos en tratamiento con hidroxíurea en el Hospital Nacional de Niños.

Métodos: estudio transversal y retrospectivo, realizado en pacientes con drepanocitosis atendidos en el servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños de enero 2006 a diciembre 2009; se incluyeron pacientes cuyo expediente clínico reunía los criterios de inclusión.

Resultados: se reclutaron 30 pacientes, 60% fueron del sexo masculino, la mayoría de los pacientes fueron de Guanacaste, San José y Limón con un 26.7%, 23.3% y 20.0% respectivamente. Un 87% de los pacientes mantuvieron una velocidad de crecimiento normal. Al comparar la hemoglobina fetal previa y posterior al tratamiento con hidroxíurea no se obtuvo diferencia estadísticamente significativa. Al comparar el número de transfusiones anuales previas y posteriores a tratamiento con Hidroxíurea, se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa. Se observó una disminución en el número de hospitalizaciones; las principales causas de internamiento fueron las crisis vaso-oclusivas, procesos sépticos y los accidentes cerebro vasculares.

Conclusión: el uso de hidroxíurea en los pacientes drepanocíticos se asoció a una reducción en el número de hospitalizaciones por crisis vaso-oclusivas, al mismo tiempo se redujo el número de transfusiones anuales, sin efectos secundarios y sin comprometer la velocidad de crecimiento de los pacientes.

Descriptores: drepanocitosis, hidroxíurea, hemoglobina fetal, crisis vaso oclusivas.

Abstract

Background: Since 1984 research proved that hydroxyurea increases fetal hemoglobin and the medium corpuscular volume. Consequently, as of 1998, it became the first drug approved for the specific treatment of sickle cell anemia. The purpose of this study was to describe the response and complications of sickle cell patients that underwent treatment with hydroxyurea at the National Children's Hospital.

Methods: a transversal and retrospective study, carried out on sickle cell patients treated at the Hematology Department of the National Children's Hospital from January 2006 to December 2009; including patients whose clinical records complied with the inclusion criteria.

Trabajo realizado en el Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera"

Afiliación de los autores:

¹Servicio de Pediatría, Hospital "Dr. Tony Facio", ²Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños.

✉ kathyvalverdem@gmail.com

Fuentes de apoyo: no.

Results: 30 patients were recruited, 60% male; the majority of patients came from Guanacaste, San José and Limón (26.7%, 23.3% and 20%, respectively). In 87% of the cases the patients maintained a normal growth rate. The comparison of fetal hemoglobin levels before and after the hydroxyurea treatment showed that the difference was not statistically significant. The comparison of annual transfusions before and after the hydroxyurea treatment showed a statistically significant difference. A decrease in the number of admissions was observed. The main causes of admission were vaso occlusive crisis, septic processes and stroke.

Conclusion: the use of hydroxyurea in sickle cell patients was related to a decrease of hospital admissions due to vaso occlusive crises; additionally there was a reduction in the number of annual transfusions, with no side effects and without compromising the growth rate of patients.

Keywords: sickle cell disease, hidroxiurea, fetal hemoglobin, vaso occlusive crisis.

Fecha recibido: 22 de noviembre de 2012

Fecha aceptado: 20 de febrero de 2014

La drepanocitosis es una anemia hemolítica crónica caracterizada por la alteración morfológica de los glóbulos rojos, que adquieren forma semilunar. Es de origen genético y se produce por la sustitución de un aminoácido, del ácido glutámico por valina en la sexta posición de la cadena *Beta* de la globina. Clínicamente, esto produce la hemoglobina S, que ante menores concentraciones de oxígeno, causa que el eritrocito se deforme y provoque obstrucciones de los vasos sanguíneos, con las manifestaciones clínicas de la enfermedad.¹

La fisiopatología de la enfermedad de células falciformes se caracteriza por 2 manifestaciones importantes: vasooclusión y anemia hemolítica. Ambos procesos derivan de la habilidad de polimerización de la hemoglobina S en condiciones de hipoxia, que origina un daño en la membrana celular y da lugar a la morfología típica del glóbulo rojo.

Las complicaciones originadas por la anemia drepanocítica arrojan como resultado más de 83 100 hospitalizaciones por año en los Estados Unidos, de las cuales un 25% corresponde a pacientes pediátricos, con un costo aproximado de \$488 millones (según datos de 2004).² En Costa Rica no se dispone aún de datos claros acerca del gasto de hospitalizaciones en pacientes drepanocíticos pediátricos.

Los eventos agudos han sido catalogados como crisis, pero existen varios tipos de crisis de acuerdo con el mecanismo fisiopatológico, síntomas y tratamiento: crisis agudas o vasooclusivas, secuestro esplénico, crisis aplásicas.

A través de los años han surgido múltiples terapias que se pueden emplear para el manejo de la anemia drepanocítica:

1. Inductores de la hemoglobina fetal (hidroxiurea, vidaza, decitabine, butyrate, 4-fenilbutirato de sodio, ácido valproico, eritropoyetina, talidomida)^{3,4}
2. Hidratantes celulares del glóbulo rojo (senicapoc, pidolato de magnesio y *Pfaffia paniculata*)
3. Vasodilatadores (arginina, óxido nítrico inhalado, sildenafil, bosentan, tetrahidropterina y sinvastatina)⁵
4. Antiinflamatorios (sinvastatina, talidomida, corticoesteroides, varespladib)
5. Antiadhesión (sulfasalazina)

La hidroxiurea es un fármaco inhibidor de la ribonucleótido reductasa, actúa sobre la médula ósea y produce un efecto citotóxico, que reduce la producción de eritrocitos con altos niveles de hemoglobina S, y favorece la producción de eritrocitos con altos niveles de hemoglobina fetal, lo cual mejora la oxigenación del glóbulo rojo y disminuye el riesgo de polimerización y, por lo tanto, las crisis drepanocíticas.¹⁻⁶

Las indicaciones para iniciar el uso de hidroxiurea son: complicaciones vasooclusivas (crisis de dolor recurrentes, dolor torácico agudo y hospitalizaciones frecuentes), marcadores de laboratorio de severidad (hemoglobina (Hb) baja, Hb fetal baja, lipoproteína de baja densidad elevada, leucocitos elevados), disfunción orgánica (enfermedad renal, pulmonar o neurológica), misceláneos (parámetros de crecimiento deficientes, hermanos en tratamiento con hidroxiurea).²⁻⁷

Este estudio describe la respuesta y complicaciones de los pacientes drepanocíticos en tratamiento de hidroxiurea desde enero de 2006 hasta diciembre de 2009 en el Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Saenz Herrera" (HNN).

Métodos

Se realizó un estudio transversal retrospectivo, en pacientes con drepanocitosis atendidos en el servicio de Hematología del HNN, en el periodo comprendido entre enero de 2006 y diciembre de 2009. Se incluyeron pacientes que reunían los criterios de inclusión definidos para el estudio: pacientes con diagnóstico de drepanocitosis que se encontraran en tratamiento con hidroxiurea en el HNN Nacional de Niños, según registros de Farmacia del HNN, y que contaran con expediente clínico completo.

Para cada caso se analizó una serie de variables en relación con el diagnóstico de drepanocitosis, el tratamiento recibido, datos demográficos, parámetros de laboratorio y velocidad de crecimiento. El análisis se efectuó comparando estadísticamente los valores, antes y después del tratamiento con hidroxiurea.

El estudio contó con aprobación del Comité Ético Científico del Hospital.

Cuadro 1. Tasa por provincias de pacientes con drepanocitosis en tratamiento con hidroxiurea Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saénz Herrera, 2006-2009

Provincias	2006			2007			2008			2009		
	Población	Casos	Tasa x 100000									
Guanacaste	298 897	2	0,67	303 618	1	0,33	308 386	3	0,97	280 605	2	0,71
San José	1 505 851	4	0,27	1 522 749	1	0,07	1 539 887	1	0,06	1 608 476	1	0,06
Limón	392 616	3	0,76	399 241	0	0	405 813	3	0,74	437 588	0	0
Puntarenas	408 654	2	0,49	414 730	0	0	421 182	0	0	369 217	2	0,54
Heredia	398 865	1	0,25	403 907	0	0	408 926	0	0	441 973	2	0,45
Cartago	484 186	2	0,41	489 673	0	0	495 249	0	0	505 785	0	0
Total	3 489 069	14	0,40	3 533 918	2	0,06	3 579 443	7	0,20	3 643 644	7	0,19

Resultados

Se analizó los expedientes de 30 pacientes, los cuales cumplían con los criterios de inclusión para el estudio. Del total de pacientes con diagnóstico de drepanocitosis en tratamiento con hidroxiurea, se evidenció que el 60% de los casos fue del sexo masculino y fundamentalmente de la provincia de Guanacaste en el 26,7%, seguido de la provincia de San José y, en menor proporción, la provincia de Limón (Cuadro 1).

La velocidad de crecimiento fue considerada normal en un 87% de la muestra .

De los tipos de variantes de hemoglobina, un 93,3% correspondía a la forma homocigota SS, y dos casos de β talasemia, uno B cero y el otro $\beta+$, respectivamente.

Con respecto a la comparación de los niveles medios de Hb fetal se evidenció que previo al tratamiento con hidroxiurea, la media fue de 9,4 y de 12,1 mg/dL posterior a este. Sin embargo, la diferencia no resultó estadísticamente significativa entre los grupos, ya que la p fue de 0,12 (Cuadro 2).

En relación con el número de internamientos en el periodo previo y posterior al tratamiento con hidroxiurea, fue evidente que la mayor proporción de los pacientes contó con uno o dos internamientos anuales, condición clara en ambos periodos, sin demostrar diferencias entre. (Figura 1)

Cuadro 2. Comparación entre hemoglobina fetal previa y posterior al tratamiento con hidroxiurea. Hospital Nacional de Niños, enero 2006 - diciembre 2009

Hb Fetal	n	Media	DE	p
Previa al tratamiento	30	9,4	6,8	0,12
Posterior al tratamiento	30	12,1	6,4	

La principal causa de internamientos previo y posterior al tratamiento con hidroxiurea, fueron las crisis vaso oclusivas, que se presentaron en el 66,7% y en el 56,7%, respectivamente (Cuadro 5), sin demostrar que existieran diferencias estadísticamente significativas. Al comparar el número anual de transfusiones sanguíneas, fue manifiesto que durante el periodo previo al tratamiento, un 36,7% tenía entre 1-2 transfusiones anuales, seguido de un 30% que correspondía a 3-4 transfusiones por año, con un incremento para 1-2 transfusiones anuales para el periodo posterior a la instauración del tratamiento con hidroxiurea correspondiente al 43,3%, y una reducción notoria para un 6,7%, en los pacientes que recibían 3-4 transfusiones por año. El cambio en el número anual de transfusiones traduce una diferencia significativa entre los periodos previo y posterior a la implementación de la hidroxiurea en el tratamiento de estos pacientes (Cuadro 3).

Cuadro 3. Comparación entre número de transfusiones anuales en pacientes con drepanocitosis en tratamiento con hidroxiurea. Hospital Nacional de Niños, 2006-2009

Transfusiones	Número	n	%	p
Previas al tratamiento	1 a 2	11	36,7	<0,001
	3 a 4	9	30,0	
	5 a 6	1	3,3	
	>6	4	13,3	
	ninguna	4	13,3	
Posteriores a tratamiento	1 a 2	13	43,3	
	3 a 4	2	6,7	
	5 a 6	3	10,0	
	>6	2	6,7	
	ninguna	9	30,0	

Cuadro 4. Procedimientos quirúrgicos en los pacientes drepanocíticos en tratamiento hidroxiurea

Procedimientos quirúrgicos	Antes de hidroxiurea	Después de hidroxiurea	Total
Colecistectomía	4	10	14
Esplenectomía	3	1	4

Con respecto a las complicaciones reportadas al ser sometido al tratamiento con este fármaco, la pancitopenia fue la única reportada en un paciente, sin asociar ningún otro de los efectos secundarios conocidos de esta droga.

Discusión

La experiencia clínica de la hidroxiurea en los pacientes drepanocíticos se ha venido acumulando en los últimos años; este fármaco es bien tolerado, seguro y eficaz para la mayoría de los pacientes, ya que su uso ha demostrado reducción en las crisis agudas vasooclusivas, incluyendo episodios de dolor en general y dolor torácico; los efectos beneficiosos que produce son: aumento de la hemoglobina, aumento de la hemoglobina fetal al mismo tiempo que incremento de los valores de volumen corpuscular medio. El estudio, si bien al ser retrospectivo, tiene limitaciones, aporta un buen panorama sobre el efecto de la hidroxiurea en los pacientes drepanocíticos pediátricos de Costa Rica, y puede ser la base de un protocolo futuro para medir muchas más variables e incluir morbimortalidad.

Al tratarse la hidroxiurea de un antimetabolito que previene la replicación del ADN, mediante inhibición del difosfato ribonucleotido reductasa, en 2002 existía todavía algún grado de reservas con respecto al uso de este fármaco en niños, acerca a los efectos secundarios que podrían presentarse en cuanto al crecimiento y a su efecto carcinogénico o teratogénico.¹³

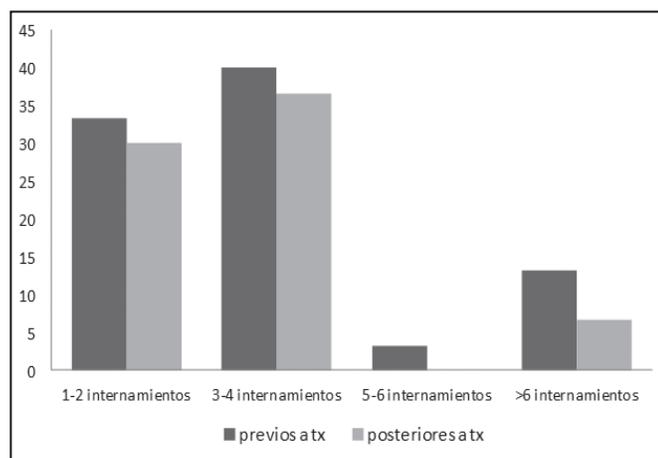


Figura 1: Comparación entre el número de internamientos anuales previos y posteriores al tratamiento con hidroxiurea, en pacientes con drepanocitosis. Hospital Nacional de Niños, 2006-2009. En todos los grupos el número de internamientos disminuyó después del tratamiento con hidroxiurea.

El estudio HUG-KIDS demostró que no existía ningún efecto deletéreo en el crecimiento.

La forma homocigota de la enfermedad es la más grave, ya que solo existirá del 5-15% de Hb F y del 75-95% de Hb S; los pacientes con este tipo de hemoglobinopatía se presentan con mayor morbilidad y cursan con mayor número de crisis vasooclusivas, episodios torácicos agudos o anemias severas, lo que explica que un 93,3% de los pacientes estudiados sean homocigotas.

La hidroxiurea es una hidroxycarbamida que estimula la síntesis de Hb F, a nivel de los progenitores eritroides, al mismo tiempo que causa aumento del óxido nítrico relacionado con GMP cíclico y guanilato ciclasa, promoviendo la producción de Hb F, a una dosis diaria de 20mg/kg, de ahí la importancia de valorar los niveles de hemoglobina fetal de los pacientes sometidos a tratamiento con hidroxiurea.¹⁻⁴ Aunque en el estudio no se logró demostrar un dato estadísticamente significativo en el análisis realizado, si se observó un aumento promedio de los niveles de hemoglobina fetal posterior al inicio del tratamiento.

Clínicamente, el uso de hidroxiurea ha demostrado disminuir las crisis de dolor y los síndromes torácicos agudos. Charache y colaboradores publicaron su experiencia extrapolada de un estudio multicéntrico realizado en pacientes adultos, donde se evidenció una disminución significativa con respecto a los porcentajes por crisis de dolor, las cuales fueron de un 4,5% - 2,5% por año.

Debido a que la mayoría de los pacientes provienen de las zonas de Guanacaste y Limón, se puede tener un sesgo en los internamientos por crisis vasooclusivas previas al tratamiento con hidroxiurea, ya que varios pacientes pueden haber sido hospitalizados en hospitales regionales, en su zona de residencia y, por lo tanto, no contabilizarse en este estudio.

Se debe aclarar que algunas de las hospitalizaciones corresponden a procedimientos quirúrgicos como esplenectomías y colecistectomías, debido a secuestros esplénicos o a procesos de coledoclitiasis, respectivamente; por otra parte, es preciso considerar que algunas hospitalizaciones de estos pacientes pueden tener lugar en hospitales regionales en los sitios de origen de algunos de los pacientes ya que solo un 23,3% vive en San José.³

El cambio presentado en el número de transfusiones anuales fue muy significativo, y aquellos casos en los que se notó un aumento en el número de transfusiones (4 pacientes) fueron los que ameritaban transfusiones crónicas y mensuales correspondientes a los pacientes con AVC, que igualmente requieren del tratamiento con hidroxiurea, pues se ha demostrado que este previene los AVC primarios y secundarios.⁷ Pero en este reducido grupo de niños que presentó AVC, el 50% demostró una disminución en el número de transfusiones al ser sometido a tratamiento con este antineoplásico.

Con respecto a las complicaciones reportadas, solo una de las pacientes presentó pancitopenia y mantuvo niveles de

hemoglobina sin mejoría previa y posterior al tratamiento, porque este tuvo que suspenderse.

No hubo afectación en la velocidad de crecimiento, al igual que en el estudio BABY HUG, y siendo esta una de las principales preocupaciones al instaurar el uso de hidroxiurea en la población pediátrica, queda demostrado entonces que el tratamiento es seguro y no interfiere con el crecimiento pondoestatural de los niños.¹³

En conclusión, una vez instaurado el tratamiento con hidroxiurea a los niños con drepanocitosis en el HNN, se evidenció un aumento en los niveles de hemoglobina fetal y una disminución de crisis vasooclusivas y síndromes torácicos agudos, una disminución en el número de transfusiones anuales y del número de hospitalizaciones. No se documentó efectos secundarios importantes. La introducción de la hidroxiurea en el HNN marcó un cambio significativo en la morbilidad de los pacientes drepanocíticos de la consulta externa de hematología, al disminuir los eventos de crisis vasooclusivas. El uso de hidroxiurea es seguro en niños y no interfiere con el crecimiento pondoestatural.

Gracias a la implementación del Programa de Tamizaje Neonatal, en nuestro país, a partir de 2005, se considera que la incidencia de la enfermedad es de un portador por cada 81 niños tamizados y de un enfermo por cada 22219 niños tamizados (datos suministrados por programa de Tamizaje Neonatal).

Del total de casos incorporados a este estudio, ninguno fue diagnosticado durante el periodo neonatal, ya que todos estos pacientes nacieron previo a la creación del Programa, de ahí la relevancia que tiene este grupo de trabajo en la detección temprana de la enfermedad, para así lograr la atención oportuna de estos pacientes y disminuir la morbimortalidad tan alta que tiene la patología. En la actualidad, cuando un paciente es detectado por el Programa de Tamizaje Neonatal como drepanocítico o Hb SS o doble heterocigota, es llamado nuevamente para confirmar el diagnóstico y es referido a la consulta de Hematología del Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Saénz Herrera, antes de los 2 meses de edad, de forma que se le inicie un control hematológico muy temprano, se empiece la profilaxis con antibióticos, se asegure el cumplimiento de las inmunizaciones y se brinde consejo genético, comprobando el estado de portador de los padres, si así fuera. Además, luego de que el paciente cumple el año de edad, se confirma nuevamente el diagnóstico con electroforesis de hemoglobina. En el futuro, se puede plantear la realización de un nuevo protocolo que valore a todos los pacientes detectados por medio de tamizaje y su evolución clínica.

Conflicto de interés: no hay conflicto de intereses.

Referencias

1. Abarca G, Navarrete M, Trejos R, de Céspedes C, Saborío M. Hemoglobinas anormales en la población neonatal de Costa Rica. *Rev Biol Trop* 2008; 56:995-1001.
2. Mueller B. When should hydroxyurea be used for children with sickle cell disease? *Pediatrics* 2008; 122:1365-1366.
3. Hankins J, Ware E, Rogers Z, Wynn L, Scott P, *et al.* Long term hydroxyurea therapy for infants with sickle cell HUSOFT extension study. *Blood* 2005; 106:2269-2274.
4. Wang W. The pharmacotherapy of sickle cell disease. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9:3069-3082.
5. Kotiah, S, Ballas S. Investigational drugs in sickle cell anemia. *Expert Opin Investig Drugs* 2009; 18:1817-1828.
6. Frenette P, Atweh G. Sickle cell disease: old discoveries, new concepts, and future promise. *Clin Invest* 2007; 117:50-858.
7. Ware R, Aygun B. Advances in the use of hydroxyurea. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009; 2009: 62-69.
8. Driscoll C. Drepanocitosis. *Pediatr Rev* 2007; 28:259-268.
9. Platt O, Orkin S, Dover G, Beardsley P, Miller B, Nathan D. Hydroxyurea enhances fetal hemoglobin production in sickle cell anemia. *J Clin. Invest* 1984: 652-656.
10. Saénz G. Hemoglobinas anormales. *Acta méd costarric* 2005; 47:173-178.
11. Ballas S, Barton F, Waclawiw M, Swerdlow P, Eckman J, Pegelow Ch, *et al.* Hydroxyurea and sickle cell anemia: effect on quality life. *Health Qual Life Outcomes* 2006; 4:59.
12. Montalbert M, Bachir D, Hulin A, Mongenet A, Bresson J, Macquin I, *et al.* Pharmacokinetics of hydroxyurea 1000 mg coated breakable tablets and 500 mg capsules in pediatrics and adults patients with sickle cell disease. *Hematol J* 2006; 9:1685-1688.
13. Wang W, Helms R, Redding R, Gee B, Ohene K, Smith K, *et al.* Effect of hydroxyurea on growth in children with sickle cell anemia: Results of the HUG-KIDS study. *J Pediatr* 2002; 140: 225-229.
14. Struse J, Lanzkron S, Beach M, Haywood C, Park H, Witkop C, *et al.* Hydroxyurea for Sickle Cell Disease: a systematic review for efficacy and toxicity in children. *Pediatrics* 2008; 122:1332-1342.
15. Brawley O, Cornelius L, Edwards L, Northington V, Green B, Inturrisi Ch, *et al.* National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Hydroxyurea treatment for sickle cell disease. *Ann Inter Med* 2008; 148: 932-938.
16. Claster S, Vichinsky E. Managing sickle cell disease. *BMJ* 2003; 327: 1151-1155.