

EFICACIA DE LA HIDROXIUREA EN LA DISMINUCIÓN DE CRISIS DOLOROSAS EN PACIENTES CON ANÉMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES. BARRANQUILLA 2011-2013

EFFECTIVENESS HYDROXYUREA IN DECREASE OF PAINFUL CRISIS IN PATIENTS WITH SICKLE CELL ANEMIA. BARRANQUILLA 2011-2013

Jonathan Barraza¹, Arturo Guzmán², Roberto Vargas³

RESUMEN

Objetivo: Determinar la eficacia de la hidroxiurea versus ácido fólico en la disminución de la frecuencia de crisis dolorosas en pacientes con anemia de células falciformes.

Materiales y Métodos: Estudio analítico de cohorte, en 80 pacientes que presentaron al menos 3 crisis dolorosas durante el último año previo a la consulta, se incluyeron en el grupo 1 aquellos en quienes se ordenó esquema de hidroxiurea a dosis de 500 mg v.o cada 12 horas (aprox 15 mg/kg/día) (40 pacientes) y, en el grupo 2 aquellos bajo esquema de ácido fólico 1 mg v.o/día (40 pacientes); se les realizó valoración clínica mediante evaluación de presentación de crisis dolorosas y de paraclínicos al inicio del esquema terapéutico, y durante los controles a los 6 y 12 meses.

Resultados: En el sexo masculino se observó una prevalencia de 62,5% en el grupo 1, y 67,5% en el grupo 2; la edad del grupo 1 fue de $25,8 \pm 5,6$ años y de $26,1 \pm 6,0$ años, en el grupo 2; el promedio de crisis dolorosas al ingreso en el grupo 1 fue de $5,5 \pm 0,8$ y en la visita control disminuyó a $1,5 \pm 1,6$ crisis; en el grupo 2 el promedio al ingreso fue de $4,7 \pm 0,8$ crisis y en la visita control de $4,3 \pm 1,0$ crisis.

Conclusiones: La hidroxiurea es una opción eficaz y segura para el manejo de los pacientes con anemia falciforme que presentan tres o más crisis dolorosas al año.

Palabras Clave: Hidroxiurea, Anemia de células falciformes, Esquema terapéutico.

ABSTRACT

Objective: To determine the efficacy of hydroxyurea versus folic acid in reducing the frequency of painful crises in patients with sickle cell anemia.

Materials and methods: Analytical cohort study, in 80 patients who had at least 3 painful crises during the last year prior to the consultation; were included in group 1 those in whom hydroxyurea scheme was ordered a dose of 500 mg every 12 hours (approximately 15 mg/kg/day) (40 patients), and in group 2 were included those undergoing scheme folic acid 1 mg / day v.o (40 patients); they were subjected to clinical assessment by evaluating presentation of painful crises y paraclínical, at the beginning of the therapeutic regimen and at 6 and 12 months of treatment.

Results: In males, the prevalence of 62,5 % in group 1 and 67,5 % in group 2 was observed ; age of group 1 was $25,8 \pm 5,6$ years old and $26,1 \pm 6,0$ years old in group 2; the mean of painful crises was $5,5 \pm 0,8$ in group 1 at admission and at follow-up visit decreased to $1,5 \pm 1,6$; in group 2 the average was $4,7 \pm 0,8$ at admission and at follow-up visit $4,3 \pm 1,0$ crisis.

Conclusions: Hydroxyurea is an effective and safe option for the management of patients with sickle cell anemia with three or more painful crises per year

Keywords: Hydroxyurea, Sickle cell anemia, Therapeutic regimen.

Recibido: Febrero 17 de 2014

Aceptado: Mayo 20 de 2014

1. MD Residente de Medicina Interna III año Universidad Libre, Barranquilla, jbarrazavi@hotmail.com

2. MD Residente de Medicina Interna III año Universidad Libre, Barranquilla

3. MD Internista Hematólogo.

INTRODUCCIÓN

Las hemoglobinopatías hereditarias recesivas son producidas por alteraciones de la globina debido a mutaciones genéticas, que pueden ocasionar: modificaciones de la estructura molecular de la hemoglobina (enfermedad por HbS, HbC y otras), disminución de la síntesis de una cadena globínica normal (talasemias) y la coexistencia de ambas (hemoglobinopatías talasémicas) (1). Cerca de 250 millones de habitantes (4,5% de la población mundial) son portadores de un gen potencialmente patológico. Cada año cerca de 300.000 infantes nacen con una hemoglobinopatía mayor. Estuvieron originalmente confinados a los trópicos y subtrópicos, pero debido al incremento de la migración han aparecido en muchas otras áreas (2). En las Américas, la prevalencia de anemias hereditarias es alta en los países caribeños franco y angloparlantes, así como en Cuba, Costa Rica, Guatemala y Brasil. Todos estos países con una población de raza negra significativa. Sin embargo, también se han reportado series en Argentina, que tiene una población negra minoritaria (3). En Colombia, un estudio de 100 muestras sanguíneas encontró hemoglobinas anormales en 8, de los cuales 5 correspondieron a Hb A/S y 3 a Hb A/C y no hubo Hb homocigota ni otras (4).

La crisis vaso-oclusiva o crisis de células falciformes, es iniciada y sostenida por las interacciones entre las células falciformes, células endoteliales y los componentes del plasma. Una oclusión de vasos sanguíneos es responsable de una gran variedad de complicaciones clínicas de la enfermedad de células falciformes, que incluye los síndromes de dolor, accidente cerebrovascular, úlceras en las piernas, el aborto espontáneo y la insuficiencia renal.

El problema clínico más frecuente es el dolor, origen de más del 90% de los ingresos hospitalarios agudos y morbilidad significativa en la comunidad (5,6). Si bien el 13% muere antes de los 20 años de edad en

el mundo desarrollado (7), la supervivencia mediana para la anemia de células falciformes homocigotas (SS) es de 42 años en los hombres, y 46 años en las mujeres. Para quienes heredan el gen drepanocítico de un progenitor y otra variante del gen de hemoglobina del otro progenitor, como la hemoglobina C (SC) es 60 años y 68 años respectivamente (8). La muerte generalmente asociada con la anemia de células falciformes se produce por insuficiencia orgánica crónica causada por el proceso falciforme, o como resultado de un evento catastrófico agudo, como el accidente cerebrovascular (9), el síndrome torácico agudo falciforme, el secuestro esplénico u otras complicaciones (10).

El dolor agudo en pacientes con enfermedad de células falciformes es causado por una lesión del tejido isquémico que resulta de la oclusión de lechos microvasculares, por hematíes falciformes durante una crisis aguda. El dolor crónico se produce debido a la destrucción de los huesos, articulaciones y órganos viscerales como consecuencia de las crisis recurrentes (8).

El dolor agudo de la oclusión microvascular explica las visitas a las salas de emergencia y las hospitalizaciones en pacientes con enfermedad de células falciformes, producto de obstrucción de los resultados del flujo sanguíneo regional, hipoxemia y la acidosis, la creación de un patrón recurrente de células falciformes más, lesión de los tejidos y dolor. Se cree que el dolor intenso es causado por la presión intramedular aumentada, especialmente en las zonas articulares-yuxtaposición de los huesos largos, secundaria a una respuesta inflamatoria aguda, a la necrosis vascular de la médula ósea por eritrocitos falciformes (11). El dolor también puede ocurrir debido a la participación del periostio o de tejidos blandos periarticulares de las articulaciones.

Los datos epidemiológicos indican que un 5,2% de los pacientes con enfermedad de células falciformes tienen entre 3 y 10 episodios de dolor intenso cada año (8); en la mayoría de los pacientes, una crisis de dolor

se resuelve en cinco a siete días; una crisis grave puede causar un dolor que persiste durante semanas o meses (8); la frecuencia, gravedad, localización y duración de las crisis de dolor pueden variar considerablemente, incluso dentro de un subtipo específico de la enfermedad, que influye directamente en la percepción de la gravedad de la enfermedad (11).

El tratamiento actual de la enfermedad de células falciformes apunta tanto a la prevención (incluida la profilaxis neumocócica) como a los factores que precipitan la crisis (como la deshidratación, la infección y los resfriados), con tratamiento sintomático de la crisis de dolor cuando ocurre, incluida la analgesia adecuada, los antibióticos apropiados, la rehidratación y el uso prudente de la transfusión sanguínea (12).

La hidroxiurea es un fármaco oral relativamente económico pero se requiere la monitorización frecuente del recuento sanguíneo del paciente. Además, hay efectos secundarios reconocidos, como las citopenias (recuentos bajos de leucocitos o plaquetas), y ocasionalmente las náuseas, del mismo modo que cualquier fármaco de quimioterapia.

Un estudio base en el Hospital Universitario CARI E.S.E sobre la efectividad de la hidroxiurea en la disminución de las crisis dolorosas, mostró que al ingresar los pacientes presentaban una media de $4,5 \pm 1,2$ de crisis dolorosas. Posteriormente al año de esquema, la media de las crisis dolorosas fue de $2,5 \pm 0,7$ (OR= 0,04; IC= 0,006 – 0,26; valor de $p= 0,0001$) (8). Sin embargo, estos resultados fueron controversiales debido a la no utilización de un grupo control.

Este estudio pretende aclarar la controversia científica en cuanto a la eficacia y seguridad de la terapia con hidroxiurea, trayendo beneficios directos sobre pacientes y personal tratante. Por esto se planteó como objetivo determinar la eficacia de la Hidroxiurea versus Ácido Fólico en la disminución de la frecuencia

de crisis dolorosas en pacientes con anemia de células falciformes asistidos en el Hospital Universitario Cari E.S.E Barranquilla, durante el periodo 2011 – 2013.

MATERIALES Y MÉTODOS

Es un estudio analítico de cohorte, la población fue de 129 pacientes con diagnóstico de anemia de células falciformes por electroforesis de hemoglobina. De estos, se incluyeron en la muestra, 80 pacientes que presentaron al menos 3 crisis dolorosas durante el último año previo a la consulta, que cumplieron los criterios de inclusión: mayores de 18 años y al menos 3 crisis dolorosas en el último año. El esquema terapéutico fue aleatorizado, comenzó en el grupo 1 con base en hidroxiurea, seguido por el grupo 2, basado en ácido fólico.

Grupo 1: Hidroxiurea a dosis de 500 mg v.o cada 12 horas (aprox 15 mg/kg/día).

Grupo 2: Acido fólico 1 mg v.o día.

A todos los pacientes se les realizó valoración clínica mediante evaluación de presentación de crisis dolorosas y de paraclínicos (Hemoglobina, hematocrito, leucocitos, plaquetas, láctico deshidrogenasa (LDH) y bilirrubinas), previos al inicio del esquema terapéutico, y durante los controles a los 6 y 12 meses de inicio de tratamiento. Los paraclínicos se realizaron bajo técnicas dependientes de los laboratorios asignados por las respectivas instituciones prestadoras de servicios de salud.

La corrección y revisión de los datos, que incluye tabulación de los resultados se realizó mediante sistema de computación, con hoja de cálculo en Excel y posteriormente tabulados en programa Epi-Info versión 3.5.3. Se llevó a cabo también la comparación de medias mediante pruebas analíticas, incluidas pruebas de χ^2 de asociación, así como valoración del riesgo relativo (RR).

RESULTADOS

La mayor prevalencia se presentó en el sexo masculino: grupo 1, 62,5%; grupo 2, 67,5% ($p=0,63$); la media de la edad del grupo 1 fue de $25,8 \pm 5,6$ años y en el grupo 2 de $26,1 \pm 6,0$ años.

En la tabla 1 se muestra la distribución de las crisis dolorosas en el año previo al inicio del esquema terapéutico, con mayor frecuencia para 5 a 6 crisis dolorosas anuales en los dos grupos en estudio, 80% en el grupo 1 (media grupo 1: $5,5 \pm 0,8$ crisis) y 75% en el grupo 2 (media grupo 2: $4,7 \pm 0,8$ crisis) ($RR=1,31$ $IC=0,46-3,68$; $p=0,60$).

Tabla 1. Crisis dolorosas previas al esquema terapéutico

CRISIS DOLOROSAS	Grupo 1		Grupo 2		TOTAL
	No	%	No	%	No
3 – 4	5	12,5%	10	25%	15
5 – 6	32	80%	30	75%	62
> 6	3	7,5%	0	0%	3
TOTAL	40	100%	40	100%	80

Fuente: Historias clínicas, Hospital Universitario CARI

Un año después del inicio del esquema terapéutico, los pacientes del grupo 1 presentaron en $85\% \leq 4$ crisis dolorosas, el 15% presentó entre 5 a 6 crisis (media: $1,5 \pm 1,6$ crisis); en el grupo 2 el 40% presentó ≤ 4 crisis dolorosas, 57,5% entre 5 a 6 crisis y el 2,5% más de 6 crisis (media: $4,3 \pm 1,0$ crisis) ($RR=7,88$ $IC=2,77-22,4$; $p < 0,00001$) (Tabla 2).

Tabla 2. Crisis Dolorosas al Año de Aplicación del Esquema Terapéutico

CRISIS DOLOROSAS	Grupo 1		Grupo 2		TOTAL
	No	%	No	%	No
≤ 4	34	85%	16	40%	50
5 - 6	6	15%	23	57,5%	29
> 6	0	0%	1	2,5%	1
TOTAL	40	100%	40	100%	80

Fuente: Historias clínicas, Hospital Universitario CARI

En la tabla 3, se comparan las medias de los laboratorios entre el grupo 1 y el grupo 2, valorados al comenzar el estudio, al momento del control a los seis meses y durante la evaluación a los 12 meses de inicio del esquema.

En la tabla 4, se muestran los efectos adversos asociados al esquema terapéutico. El caso de hiperpigmentación de la piel se presentó en 87,5%, efectos gastrointestinales en 45%, melanoniquia 5%; en los controles los efectos gastrointestinales alcanzaron la mayor prevalencia con un 17,5%, y otros efectos (hiperactividad e irritabilidad) 5%.

Tabla 4. Efectos adversos

EFECTOS ADVERSOS	Grupo 1		Grupo 2		TOTAL
	No	%	No	%	No
Gastrointestinales	18	45%	7	17,5%	25
Hiperpigmentación piel	35	87,5%	0	0%	35
Melanoniquia	2	5%	0	0%	2
Otros	0	0%	2	5%	4
Ninguno	2	5%	32	80%	44

Fuente: Historias clínicas, Hospital Universitario CARI

DISCUSIÓN

Estudios preliminares han determinado las modificaciones en la clínica, el laboratorio y la toxicidad del tratamiento con hidroxiurea en pacientes con anemia de células falciformes. Estudios previos han pretendido describir la eficacia del tratamiento con hidroxiurea en la prevención de las crisis dolorosas en la población de esta ciudad (8). Sin embargo, aunque sus resultados fueron significativos, se recomendó la utilización de un grupo de control, con el fin de dar mayor relevancia a los resultados, por lo que se realizó la presente investigación.

Tabla 3. Comportamiento de parámetros de laboratorio al ingreso y durante los controles

Laboratorios	Ingreso		1er control (6 meses)		2do control (12 meses)	
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 1	Grupo 2
Hemoglobina (g/dl)	7,6 ± 0,34	7,7 ± 0,34	8,5 ± 0,2	8,2 ± 0,25	8,9 ± 0,2	8,4 ± 0,39
Hematocrito (%)	23,2 ± 1,0	23,3 ± 1,0	26,0 ± 0,9	24,6 ± 0,7	27,4 ± 1,0	25,1 ± 1,0
Leucocitos/mm ³	11.736,0 ± 1.101,7	10.330,0 ± 1.311,1	9.159 ± 720,5	9.510 ± 996,8	8.454,7 ± 679,6	9980 ± 809,9
Plaquetas/mm ³	534.950 ± 58.100,6	514.600 ± 75.721,7	446.025 ± 49.671,9	486.000 ± 40.306,5	418.425 ± 40.351,5	448000 ± 41.212,3
Bilirrubina Indirecta (mg/dl)	1,24 ± 0,16	1,25 ± 0,14	0,96 ± 0,13	1,13 ± 0,16	0,98 ± 0,15	1,03 ± 0,14
LDH (UI/L)	591,6 ± 50,4	563,9 ± 39,3	509,9 ± 39,0	535,2 ± 47,1	508,5 ± 40,5	518,9 ± 32,5

Fuente: Historias clínicas, Hospital Universitario CARI

En los dos grupos en estudio, al igual que lo reportó Durante (8), la mayor prevalencia está en el sexo masculino, sin diferencias estadísticamente significativas; así mismo no se mostraron diferencias entre los grupos en estudio en cuanto a la edad; el mismo autor describió un comportamiento similar a los hallazgos de esta investigación; que al igual que Vives (1) y Angastiniotis (2), muestran mayor prevalencia en adultos jóvenes.

El número de crisis dolorosas entre 5 a 6 fue el más frecuente en los dos grupos, durante el año previo al inicio de los esquemas terapéuticos; la media es mayor que la descrita por Durante (8); por lo que se justifica el tratamiento de la hidroxiurea, que ha sido indicada en pacientes con 3 o más crisis dolorosas por año.

Al valorar la evolución de los parámetros de laboratorio, se observó un aumento gradual de los niveles de hemoglobina en el grupo que recibió hidroxiurea, el crecimiento promedio en el primer control fue aproximadamente 0,9 gr/dl en este grupo; superior a lo observado en el grupo 2 que aumentó en promedio 0,4 gr/dl en el control a los seis meses; para los doce meses el promedio de aumento en la hemoglobina para el grupo que recibió hidroxiurea fue de 1,3 gr/dl, superior al grupo que recibió ácido fólico, en el cual el aumento fue en promedio 0,6 gr/dl; por otra parte, el aumento en hematocrito a los doce meses promedió 4,2% en el grupo que recibió hidroxiurea frente a los 1,8% del grupo que recibió ácido fólico; el aumento en estos parámetros, en el grupo que recibió hidroxiurea, es similar a lo descrito por Durante (8), y está de

acuerdo con la mejoría clínica de los pacientes que ha descrito este autor.

La leucocitosis y trombocitosis observada al ingreso se explica por la hiperreactividad medular propia de la enfermedad, y presenta, en especial en el grupo tratado con hidroxiurea, una disminución progresiva secundaria a una menor hemólisis y al tratamiento instaurado, ya que la hidroxiurea es un citostático. Al ingresar se observaron niveles elevados de bilirrubina y LDH en los dos grupos, que disminuyeron a los 6 y 12 meses en una proporción significativa en los pacientes que recibieron hidroxiurea, lo que demuestra disminución de la hemólisis en estos pacientes.

Al evaluar la eficacia terapéutica mediante la valoración de las crisis dolorosas al año de tratamiento, se observó que los pacientes que recibieron hidroxiurea, presentaron disminución significativa de las crisis dolorosas con un promedio entre 1 a 2 crisis anuales; al compararse con el grupo que recibió ácido fólico, las diferencias son marcadas, ya que en este grupo el número de crisis se mantuvo casi sin modificación; por lo que se demostró la eficacia de la hidroxiurea en la disminución de la frecuencia de las crisis dolorosas de la anemia de células falciformes; este resultado concuerda con lo reportado por Durante (8) en su investigación. La hidroxiurea al inhibir a la ribonucleótido reductasa, provoca mielotoxicidad, lo que ocasiona tanto la estimulación de los precursores eritroides, que mantienen la capacidad de síntesis de cadenas G, como la caída del número elevado de leucocitos y neutrófilos, que constituyen un factor predictivo independiente de mal pronóstico en pacientes con anemia de células falciformes.

La hidroxiurea reduce la expresión de la molécula de adhesión endotelial VCAM-1, dificulta la unión del eritrocito al endotelio y ocasiona la liberación sistémica de óxido nítrico que favorece la perfusión sanguínea;

así, la interrupción temprana del proceso vaso-oclusivo podría prevenir o demorar el daño tisular, responsable de la morbilidad y mortalidad de los pacientes con anemia de células falciformes.

En cuanto a los efectos adversos asociados al esquema terapéutico, se observó una mayor frecuencia de efectos adversos en el grupo que recibió tratamiento con hidroxiurea, donde la hiperpigmentación de la piel fue el efecto adverso de mayor frecuencia, seguido por los efectos gastrointestinales y la melanoniquia (5%); en el grupo que recibió ácido fólico los efectos gastrointestinales alcanzaron la mayor prevalencia. Otros efectos observados fueron la hiperactividad e irritabilidad; sin embargo, ningún efecto secundario ameritó la suspensión del tratamiento al igual que lo describe Durante (8), que tiene en cuenta el empleo de dosis bajas de hidroxiurea.

CONCLUSIONES

Se concluye que la hidroxiurea es una opción eficaz y segura para el manejo de los pacientes con anemia falciforme, que presentan tres o más crisis dolorosas al año, con un marcado aumento de los niveles de hemoglobina, lo que indica un aumento en los niveles de hemoglobina fetal, por ende disminución en la polimerización de la HbS, en la hemólisis y en la vaso oclusión.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vives JL. Hemoglobinopatías y talasemias. Sans J, ed. 1993; 45: 415-422
2. Angastiniotis M. Prevention and control of hemoglobinopathies. Bull World Health Organ. 1995; 15: 123-126.
3. Álvarez Y. Distribución geográfica, etarea y racial de la hemoglobina S en Brasil. Sangre. 1995; 18: 236-241.

4. Ruiz A. Estudio de hemoglobinas anormales en una población de raza negra en Colombia. *Sangre*. 1990; 56: 23-29.
5. Platt OS. Mortality in sickle cell disease - life expectancy and risk factors for early death. *New England Journal of Medicine* 2006; 28: 301-321.
6. Veith R. Stimulation of F-cell production in patients with sickle cell anaemia treated with cytarabine or hydroxyurea. *New England Journal of Medicine*. 1985; 59: 147-184
7. Charache S. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anaemia. *New England Journal of Medicine*. 1995; 56: 356-384
8. Durante R, Roca J. Eficacia de la hidroxiurea en la disminución de la frecuencia de crisis dolorosas en pacientes con anemia de células falciformes, Hospital Universitario Cari Ese Barranquilla 2010 – 2011. [Tesis]. 2012: 69-84.
9. Brozovic M, Davies SC. Management of sickle cell disease. *Postgraduate Medical Journal*. 1987; 56: 123-125.
10. Fuggle P, Shand PA, Gill LJ, Davies SC. Pain, quality of life, and coping in sickle cell disease. *Archives of Disease in Childhood*. 1996; 75: 199-203.
11. Leikin SL. Mortality in children and adolescents with sickle cell disease. *Cooperative Study of Sickle Cell Disease*. *Pediatrics*. 1999; 26: 256-289
12. Powars D, Overturf G, Turner E. Is there an increased risk of *Haemophilus influenzae* septi-cemia in sickle cell anaemia ?. *Pediatrics*. 2003; 1: 164-183.
13. Gray A. Mortality in sickle cell disease: the experience of a British centre. *Journal of Clinical Pathology*. 2005; 159: 236-251.