

# Evolución clínica y de laboratorio de pacientes con anemia drepanocítica de 1 a 19 años de edad que reciben tratamiento con hidroxiurea

## RESUMEN

**Antecedentes:** en Venezuela, según el Ministerio del Poder Popular para la Salud, ocurrieron 46 muertes en 2010 por trastornos falciformes; dos de ellas en niños.

**Objetivo:** evaluar en pacientes con anemia drepanocítica los parámetros clínicos y de laboratorio antes y después del tratamiento con hidroxiurea.

**Pacientes y método:** estudio no experimental, transversal, retrospectivo, en el que se obtuvieron los datos de las historias clínicas de pacientes que acudieron a la consulta. Se analizó una muestra no probabilística, por conveniencia, de 19 pacientes que cumplieron el criterio de inclusión de tener en la historia clínica información completa: índices hematimétricos, recuentos leucocitario y plaquetario antes y después de recibir tratamiento con hidroxiurea, crisis dolorosas, número de hospitalizaciones por cualquier causa, necesidad de administración de concentrado globular, además de determinar el grado de toxicidad hematológica, definido por leucopenia, trombocitopenia o alguna otra reacción adversa relacionada con el medicamento.

**Resultados:** los valores de hemoglobina aumentaron significativamente después del inicio del tratamiento; de igual manera, hubo mejoría en la evolución clínica, disminución del número de transfusiones y de crisis dolorosas. Aumentó la cantidad de pacientes que no ameritaron hospitalización posterior al tratamiento y las causas más frecuentes de hospitalización fueron las crisis de dolor y las infecciones. La toxicidad hematológica por hidroxiurea no pudo evaluarse por falta de información.

**Conclusiones:** los pacientes pediátricos se pueden beneficiar extensamente con la administración de hidroxiurea con disminución de las complicaciones y la morbilidad por la enfermedad.

**Palabras clave:** anemia, drepanocitosis, hidroxiurea.

## Clinical and Laboratory Evaluation of Patients with Sickle-Cell Anemia of 1 to 19 Years Old Receiving Treatment with Hydroxyurea

## ABSTRACT

**Background:** In Venezuela, according to MPPS, there were 46 deaths in 2010 due to falciform disorders; two of them in children.

Mayra A Sánchez W<sup>1</sup>  
Carlos Salazar<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Pediatría, Ambulatorio Dr. Luis Guada Lacau.

<sup>2</sup> Servicio de Hematología, Hospital Universitario Dr. Ángel Larralde.

Instituto Venezolano de los Seguros Sociales, Valencia, Venezuela.

Recibido: 13 de diciembre 2013

Aceptado: 17 de febrero 2014

**Correspondencia:** Dra. Mayra Sánchez  
Ambulatorio Dr. Luis Guada Lacau, piso 1  
Servicio de Pediatría  
Naguanaqua, Avenida Universidad  
La Cidra, Venezuela  
masw8355@gmail.com

### Este artículo debe citarse como

Sánchez WMA, Salazar C. Evolución clínica y de laboratorio de pacientes con anemia drepanocítica de 1 a 19 años de edad que reciben tratamiento con hidroxiurea. Rev Hematol Mex 2014;15:53-59.

**Objective:** To evaluate in patients with sickle-cell anemia clinical and laboratory parameters before and after treatment with hydroxyurea.

**Patients and method:** A non-experimental, cross-sectional and retrospective study was done with the data obtained from the medical records of patients who attended the consultation; a nonrandom sample was analyzed for convenience of nineteen patients who met the criteria for inclusion of having clinical complete information in the file: hematimetric indexes, leukocyte and platelet counts before and after treatment with hydroxyurea, painful crises, hospitalizations for any cause, need for using of erythrocyte concentrate, in addition to determine the degree of hematologic toxicity defined by leukopenia, thrombocytopenia or other adverse reactions related to the drug.

**Results:** Hemoglobin values reported a statistically significant increase after the start of treatment, also improvement in clinical outcomes, decreased number of transfusions and painful crisis. There was an increase in the number of patients who did not were hospitalized after treatment; the most frequent causes of hospitalization were pain crises and infections. Hematologic toxicity hydroxyurea could not be assessed due to lack of information.

**Conclusions:** Pediatric patients may benefit extensively with the administration of hydroxyurea, thus reducing complications and morbidity from the disease.

**Key words:** anemia, sickle-cell disease, hydroxyurea.

## ANTECEDENTES

La anemia drepanocítica es una enfermedad transmitida por herencia recesiva, con resultado de una mutación puntual en la cadena  $\beta$  de la molécula de hemoglobina, que se distingue por anemia hemolítica crónica y crisis dolorosas, producto de la oclusión de los vasos sanguíneos, con hipoxia e infarto en los tejidos;<sup>1,2</sup> además del ciclaje intravascular.<sup>3,4</sup>

Los estudios clínicos encontraron asociación entre leucocitosis y aumento de la mortalidad y de los accidentes cerebrovasculares silentes en pacientes con anemia drepanocítica.<sup>5</sup>

Las concentraciones elevadas de hemoglobina fetal se asocian con una evolución favorable, éste es el parámetro de laboratorio que más influye en la evaluación clínica de la enfermedad.<sup>5,6</sup>

La hidroxiurea es un potente inhibidor de la enzima ribonucleósido difosfato reductasa, reduce la reserva de trifosfato desoxinucleótido intracelular y actúa como un agente de la fase S-específica con inhibición de la síntesis del ADN y, a la larga, citotoxicidad celular.<sup>7,8</sup> Induce la inhibición química de la polimerización de la hemoglobina S, la reducción de la concentración intracelular de la hemoglobina S, aumento de la hidratación eritrocitaria, mejoría de la reología y disminución de la adherencia y el número de leucocitos y libera óxido nítrico.<sup>5</sup> Por tanto, puede ser el fármaco ideal para el tratamiento de los niños con drepanocitosis, porque posee excelente biodisponibilidad tras su administración vía oral, requiere una administración al día, además de que hay evidencias científicas de inducción de hemoglobina fetal.<sup>6</sup>

Los criterios de consenso en el Hospital St. Jude Children's para iniciar tratamiento con

hidroxiurea en niños y adolescentes con enfermedad drepanocítica para hemoglobina SS o hemoglobina S/β-talasemia, en pacientes con edad mayor a 24 meses, son: crisis aguda de dolor, que incluye dactilitis, síndrome torácico agudo, concentraciones bajas de hemoglobina, bajo porcentaje de hemoglobina fetal, lactato deshidrogenasa y leucocitos elevados, hipoxemia, microalbuminuria y alteraciones en la ecografía doppler transcraneal.<sup>8</sup>

La decisión de iniciar en un niño un tratamiento con hidroxiurea debe realizarse de manera pausada y sopesada, porque no existe consenso universal de las indicaciones del mismo y cada equipo médico debe definir su propio umbral; de igual manera, la edad adecuada de inicio no está determinada, aunque los ensayos clínicos han demostrado que es segura y eficaz en lactantes, preescolares y escolares con drepanocitosis.<sup>6</sup>

En los niños mayores de 24 meses y adolescentes, la dosis de 20 mg/kg/día vía oral puede conseguir buena respuesta, con controles de laboratorio cada cuatro semanas. En ocasiones, esta dosis provoca una rápida mielosupresión (neutropenia o reticulocitopenia), lo que justifica la revisión de la medicación o la reducción de la dosis.<sup>8</sup>

El estudio publicado por Kinney en 1999 fue el primer ensayo de fase I/II multicéntrico pediátrico conocido como HUG-KIDS, realizado entre 1994 y 1996, en el que se evidenciaron importantes cambios hematológicos que incluyen aumentos en la concentración de hemoglobina total, el volumen corporcular medio y la hemoglobina fetal, disminución en los glóbulos blancos, los neutrófilos, las plaquetas y el recuento de reticulocitos en pacientes que recibieron hidroxiurea.<sup>9</sup>

Wang y colaboradores realizaron en Estados Unidos un estudio publicado en 2001 con el

objetivo de evaluar la viabilidad de la administración, la toxicidad, los efectos hematológicos y los efectos en la función del bazo. Concluyeron que el tratamiento con hidroxiurea en niños drepanocíticos es factible, bien tolerado, tiene eficacia hematológica y puede retrasar la asplenía funcional.<sup>10</sup>

Asimismo, Matthew y Russel publicaron en 2008 un estudio no controlado de 35 niños con enfermedad drepanocítica, con edades entre 3 y 20 años, que tenían frecuentes crisis de dolor, y en el que evaluaron el seguimiento de tres años de tratamiento con hidroxiurea en niños gravemente enfermos; la hidroxiurea incrementó las concentraciones de hemoglobina fetal (este aumento fue máximo después de nueve meses de tratamiento y se relacionó con la dosis de hidroxiurea) y redujo las crisis dolorosas, principalmente después de tres meses de tratamiento, sin correlacionarse, al parecer, con el aumento de la hemoglobina.<sup>6</sup>

Asimismo, Strouse y su grupo, en 2008, realizaron una revisión para sintetizar la bibliografía publicada acerca de la eficacia, efectividad y toxicidad de la hidroxiurea en niños con enfermedad drepanocítica. Concluyeron que la hidroxiurea reduce las hospitalizaciones y aumenta las concentraciones de la hemoglobina total y fetal.<sup>11</sup>

González y colaboradores, en 2012, publicaron un estudio donde incluyeron a 16 pacientes drepanocíticos de 6 meses a 18 años de edad, tratados con hidroxiurea a la dosis inicial de 10 mg/kg/día; observaron disminución en las crisis dolorosas a menos de tres en 87% de los pacientes, no evidenciaron síndrome torácico agudo ni secuestro esplénico y 71% de los pacientes no experimentó procesos infecciosos al finalizar el primer año de tratamiento. Las hospitalizaciones disminuyeron de 93 a 36%, las transfusiones de concentrado globular disminuyeron de 23 a 2%,

no se observaron cambios en los parámetros hematológicos ni reacciones adversas. La dosis máxima de hidroxiurea fue de 25 mg/kg/día en 29% de los pacientes. Concluyeron que la hidroxiurea representa una opción terapéutica adecuada en nuestro medio.<sup>12</sup>

Esta investigación se propuso evaluar la evolución clínica y de laboratorio en pacientes con anemia drepanocítica de 1 a 19 años de edad en tratamiento con hidroxiurea atendidos en la consulta de hematología pediátrica del Hospital Universitario Dr. Ángel Larralde, Valencia, Venezuela, en el periodo de enero 2007 a 2012.

## PACIENTES Y MÉTODO

Estudio no experimental, transversal y retrospectivo en el que se obtuvieron los datos de las historias clínicas de pacientes con anemia drepanocítica de 1 a 19 años de edad, en tratamiento con hidroxiurea atendidos en la consulta de hematología pediátrica del Hospital Universitario Dr. Ángel Larralde, Valencia, Venezuela, de enero de 2007 a 2012. Se obtuvo una población de 29 pacientes, de los que se analizó una muestra no probabilística, por conveniencia, de 19 pacientes con edad comprendida entre 1 y 19 años, quienes cumplieron el criterio de inclusión de tener en la historia clínica información de los siguientes parámetros hematológicos: concentración de hemoglobina total, volumen corpuscular medio, conteo de plaquetas y leucocitos antes y después del tratamiento con hidroxiurea a dosis de 20 mg/kg/día vía oral. Se determinó la necesidad de hemocomponentes, las frecuencia de las crisis dolorosas, la cantidad de hospitalizaciones y se determinó el grado de toxicidad hematológica definido por leucopenia, trombocitopenia o alguna otra reacción adversa relacionada con el medicamento.

Se realizó una ficha de recolección de datos con los parámetros mencionados, la información de los 19 pacientes fue transcrita a una base de datos para su procesamiento estadístico, mismo que fue realizado con el programa SPSS 19 y la información se representó en tablas de asociación. Se calcularon medidas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar), frecuencias absolutas y relativas; se utilizó la prueba *t* de Student para muestras relacionadas (antes y después del tratamiento con hidroxiurea) y la prueba *z* para comparación de proporciones; el nivel de significación estadística fue de 5%,  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

Se estudiaron 19 pacientes con diagnóstico de enfermedad drepanocítica que recibieron tratamiento con hidroxiurea.

Respecto a la evolución de los parámetros de laboratorio, se encontró que los valores de hemoglobina reportaron un promedio de  $8.4 \pm 1.6$  g/dL antes del tratamiento y  $9.3 \pm 1.2$  g/dL después del tratamiento, con diferencia estadísticamente significativa ( $p \leq 0.003$ ).

Hubo tendencia a que el número de transfusiones de hemoderivados requeridas por los pacientes fuera menor después de recibir la hidroxiurea ( $p > 0.05$ , Cuadro 1). También se evidenció una ligera tendencia a tener menor número de crisis dolorosas luego del tratamiento con hidroxiurea ( $p > 0.05$ , Cuadro 2).

Asimismo, 63.2% de los pacientes ( $n = 12$ ) no requirió hospitalización después de haber recibido tratamiento con hidroxiurea; mientras que entre los que no recibieron hidroxiurea, sólo 31.6% (6 pacientes) se mantuvo sin ser hospitalizado; además de evidenciarse una tendencia a la disminución del número de hospitalizaciones, sin diferencias estadísticamente significativas (Cuadro 3).

**Cuadro 1.** Distribución de pacientes según la cantidad de transfusiones sanguíneas recibidas antes y después del tratamiento con hidroxiurea

Variable	Antes del tratamiento, n = 19 Sí (%)	Después del tratamiento, n = 19 No (%)	p
<b>Cantidad de transfusiones</b>			
0	8 (42.1)	10 (52.6)	0.37
1	4 (21.1)	2 (10.5)	0.32
2	4 (21.1)	2 (10.5)	0.32
3	1 (5.3)	1 (5.3)	0.23
≥ 4	1 (5.3)	0	0.5
No registrado	1 (5.3)	4 (21.1)	0.16
Total	19 (100)	19 (100)	

**Cuadro 2.** Distribución de los pacientes según la cantidad de crisis dolorosas antes y después del tratamiento con hidroxiurea

Variable	Antes del tratamiento, n = 19 Sí (%)	Después del tratamiento, n = 19 No (%)	p
<b>Cantidad de crisis dolorosas</b>			
0	7 (36.8)	6 (31.6)	0.5
1	1 (5.3)	2 (10.5)	0.5
2	3 (15.8)	4 (21.1)	0.5
3	3 (15.8)	2 (10.5)	0.5
≥ 4	1 (5.3)	0	0.5
No registrado	4 (21.1)	5 (26.3)	0.5
Total	19 (100)	19 (100)	

**Cuadro 3.** Distribución de los pacientes según la cantidad de hospitalizaciones antes y después del tratamiento con hidroxiurea

Variable	Antes del tratamiento, n = 19 Sí (%)	Después del tratamiento, n = 19 No (%)	p
<b>Cantidad de hospitalizaciones</b>			
0	6 (31.6)	12 (63.2)	0.05
1	4 (21.1)	2 (10.5)	0.32
2	1 (5.3)	0	0.5
3	3 (15.8)	0	0.11
≥ 4	4 (21.1)	3 (15.8)	0.5
No registrado	1 (5.3)	2 (10.5)	0.5
Total	19 (100)	19 (100)	

De los pacientes estudiados, 53.8% fueron hospitalizados por crisis dolorosas y 26.9% por infecciones. Entre las crisis de dolor se incluyen: dactilitis, 4 episodios; miositis, 2 casos y artralgia, un episodio. Entre las causas infecciosas se encontraron: amigdalitis, neumonías de repetición, mononucleosis por citomegalovirus y otitis media.

No se reportó ningún caso de toxicidad atribuible al efecto de la hidroxiurea, debido a la falta de información registrada en las historias clínicas.

## DISCUSIÓN

Al comparar los hallazgos de este estudio con los realizados por Kinney y su grupo<sup>9</sup> en 1999 y por Wang y colaboradores<sup>10</sup> en 2001, donde evaluaron los cambios en parámetros hematológicos y demostraron cambios positivos en los mismos, se evidenciaron resultados similares a los anteriores con aumentos estadísticamente significativos de las concentraciones de hemoglobina total después de recibir el tratamiento con hidroxiurea; así como también lo demostraron Strouse y su grupo<sup>11</sup> en su estudio publicado en 2008, donde evaluaron, además, la eficacia y seguridad de la hidroxiurea a largo plazo. En nuestro estudio, no encontramos cambios en los otros parámetros de laboratorio, debido a que los registros en la historia clínica eran incompletos.

En relación con la frecuencia de la administración de hemocomponentes y las crisis dolorosas, Matthew y Russel,<sup>6</sup> en un estudio no controlado publicado en 2008, evaluaron la frecuencia de las crisis dolorosas en un periodo de tres años y encontraron reducción de las mismas después de un periodo de tres meses de tratamiento y aumento de la hemoglobina total y fetal, con disminución del número de transfusiones. González y su grupo,<sup>12</sup> en 2012, observaron disminución de las crisis dolorosas a menos de tres en 87%

de los pacientes, no evidenciaron síndrome torácico agudo ni secuestro esplénico, 71% de los pacientes no experimentó procesos infecciosos al finalizar el primer año de tratamiento y las transfusiones de concentrado globular disminuyeron de 23 a 2%, lo que se corroboró en esta investigación, con una leve tendencia a menor número de crisis dolorosas luego del tratamiento con hidroxiurea, al igual que el número de transfusiones, que tuvo una tendencia hacia la disminución, pero sin diferencias estadísticamente significativas en ambas.

Asimismo, Strouse y colaboradores,<sup>11</sup> en su revisión bibliográfica publicada en 2008 acerca de la eficacia y efectividad de la hidroxiurea, concluyeron que su administración reduce las hospitalizaciones. González y su grupo,<sup>12</sup> en 2012, refirieron que las hospitalizaciones disminuyeron de 93 a 36%; en este estudio se evidenció que se mantuvo el porcentaje de pacientes que no ameritaron hospitalización antes del tratamiento y aumentó el número de pacientes que no requirieron hospitalización después del tratamiento, diferencias no estadísticamente significativas; las causas más frecuentes de hospitalización fueron las crisis de dolor y las infecciones.

En 1999 Kinney y su grupo<sup>9</sup> reportaron la toxicidad de la hidroxiurea evaluada por laboratorio y encontraron que fue leve, transitoria y reversible con la suspensión temporal del tratamiento; asimismo, Matthew y Russell<sup>6</sup> no encontraron complicaciones hematopoyéticas importantes. Además, González y colaboradores<sup>12</sup> no observaron reacciones adversas. En la investigación realizada por nuestro equipo no se reportaron los datos en la historia clínica acerca de la toxicidad, por lo que ésta no pudo documentarse.

El inadecuado registro de datos de la evolución de estos pacientes al recibir la hidroxiurea, sobre todo de los datos de laboratorio y de apego al tratamiento, limita el análisis del estudio.

Se deben esperar los resultados de los estudios en fase III de la administración de hidroxiurea en niños menores de dos años con enfermedad de células falciformes para tener los criterios definitivos de la aplicación de hidroxiurea en este grupo de edad tan vulnerable.<sup>8</sup>

## CONCLUSIONES

Los pacientes drepanocíticos estudiados fueron predominantemente del sexo masculino, con edades entre tres y seis años; se evidenció una diferencia estadísticamente significativa en relación con el aumento de las concentraciones de hemoglobina después del tratamiento, además de la disminución de la necesidad de transfusiones y disminución de los episodios de crisis dolorosas. Aumentó la cantidad de pacientes que no fueron hospitalizados después del tratamiento y las causas más frecuentes de hospitalización fueron crisis de dolor e infecciones, sin registro de efectos de toxicidad atribuibles a la hidroxiurea.

Por último, según los resultados de esta investigación, podemos decir que los pacientes pediátricos con anemia drepanocítica pueden beneficiarse extensamente con la administración de hidroxiurea, con disminución de las complicaciones y la morbilidad debidas a la enfermedad. Estos pacientes deben tener una evaluación exhaustiva entre las especialidades de Hematología y Pediatría para lograr el mejor beneficio; asimismo, deben implantarse programas en nuestro centro, como un club para pacientes drepanocíticos, a fin de cumplir la meta de educación sanitaria.

## REFERENCIAS

1. López C, De Julián E, Bravo C, Gómez C, et al. Protocolo de anemia de células falciformes o drepanocitosis. Bol S Vasco-Nav Pediatr 2005;38:20-38.
2. Kathryn G. Trastornos de los glóbulos rojos. En: Carol Mattson Porth. Fisiopatología salud- enfermedad: un enfoque conceptual. 7<sup>ª</sup> ed. Panamericana, 2009;299-319.

3. DeBaun M, Vichinsky E. Hemoglobinopatías. En: Kliegman Behrman Jenson Stanton. Nelson tratado de pediatría. Vol. II. 18<sup>a</sup> ed. Elsevier, 2009;2025-2031.
4. Cano G, Posada A. Anemias hemolíticas. En: Correa V JA, Gómez R JF, Posada S R. Fundamentos de pediatría. Tomo IV. 3<sup>a</sup> ed. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas, 2007;25-40.
5. Feliu A, Eberle E, Sciuccati G, Bonduel M. Efecto de la HU en hemoglobina S. Medicina (Buenos Aires) 2003;63:140-142.
6. Matthew H, Russell E. HU en niños con drepanocitosis: Pediatr Clin N Am 2008;55:483-501.
7. Peña A, Hode S, Carrasco L, Verde de López B, López R. Experiencia clínica con el uso de HU en el paciente con anemia drepanocítica. Honduras Pediátrica 1998;19:84-88.
8. Ware E. How I use hydroxyurea to treat young patients with sickle cell anemia. Blood 2010;115:5300-5311.
9. Kinney TR, Helms RW, O'Branski EE, Ohene-Frempong K, 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;94:1550-1554.
10. Wang WC, Wynn L, Rogers ZR, Scott JP, et al. A two-year pilot trial of hydroxyurea in very young children with sickle-cell anemia. J Pediatr 2001;139:790-796.
11. Strouse JJ, Lanzkron S, Beach MC, Haywood C, et al. Hydroxyurea for sickle cell disease: A systematic review for efficacy and toxicity in children. Pediatrics 2008;122:1332-1340.
12. González L, Sánchez M, Insausti C. Tratamiento con HU en niños con drepanocitosis. Resultados preliminares. Rev Hematol Mex 2012;13:165-171.