

# Beneficios de la terapia con hidroxiúrea en niños con anemia de células falciformes

Jorge Enrique Peña Siado<sup>1</sup>, María Clara Vélez Villegas<sup>2</sup>,  
Diana Paola Sánchez Hernández<sup>3</sup>, Jorge Hernando Donado Gómez<sup>4</sup>

## RESUMEN

**Objetivo:** describir la toxicidad y los beneficios de la hidroxiúrea (HU) en el tratamiento de niños con anemia de células falciformes (ACF).

**Materiales y métodos:** estudio observacional descriptivo-retrospectivo de pacientes con ACF tratados con HU en el Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU) de Medellín, Colombia, entre mayo de 2004 y septiembre de 2009. Se trató con este medicamento a 16 pacientes menores de 15 años, 11 de ellos (68,8%) de sexo masculino. Todos los pacientes tenían anemia falciforme (Hb SS). Las variables se estudiaron antes y después del inicio de la HU.

**Resultados:** se encontró una media de crisis dolorosas por ACF de 3,31 antes y 1,13 después de la HU ( $p = 0,006$ ); la media de la necesidad de transfundir glóbulos rojos fue de 2,69 antes y 0,75 después ( $p = 0,112$ ); los episodios de síndrome torácico agudo (STA) tuvieron una media de 0,19 antes y 0,13 después ( $p = 0,705$ ); la media de la necesidad de hospitalización por ACF fue de 1,94 antes y 1,06 después de la HU ( $p = 0,155$ ). Un paciente (6,3%) presentó toxicidad hematológica y dos (12,5%) tuvieron toxicidad hepática, pero no hubo casos de toxicidad renal; tres pacientes (18,8%) presentaron accidentes cerebrovasculares. No se encontraron neoplasias.

**Conclusión:** la HU redujo significativamente la frecuencia de crisis dolorosas en los pacientes con ACF. La toxicidad fue en general aceptable. Se requieren estudios prospectivos, multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo, para definir el papel de la HU en pacientes pediátricos.

## PALABRAS CLAVE

*Anemia de Células Falciformes; Hidroxiúrea; Hospitalización; Toxicidad; Transfusión Sanguínea*

---

<sup>1</sup> Pediatra y Hemato-Oncólogo, Departamento de Pediatría, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Residente de Pediatría, Universidad CES, Medellín, Colombia.

<sup>3</sup> Residente de Pediatría, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

<sup>4</sup> Epidemiólogo Clínico, Hospital Pablo Tobón Uribe. Profesor titular, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Jorge Enrique Peña Siado, penasiado@une.net.co

Recibido: marzo 10 de 2011

Aceptado: noviembre 01 de 2011

## SUMMARY

### Benefits of hidroxyurea therapy in children with sickle cell disease

**Objective:** To assess the toxicity and benefits of hydroxyurea (HU) in the management of children with sickle cell disease (SCD).

**Materials and methods:** a descriptive observational-retrospective study of patients with SCD treated with HU was carried out at Hospital Pablo Tobón Uribe in Medellín, Colombia, from May 2004 to September 2009. Sixteen patients aged under 15 years were treated with this drug; out of them, 11 (68.8%) were male. All patients had sickle cell anemia (Hb SS). The variables were studied before and after initiation of HU.

**Results:** Average number of painful crises was 3.31 before and 1.13 after HU ( $p = 0.006$ ); average number of red blood cell transfusions was 2.69 before and 0.75 after HU ( $p = 0.112$ ); average number of acute chest syndrome episodes was 0.19 before and 0.13 after HU ( $p = 0.705$ ); average number of hospitalizations was 1.94 before and 1.06 after HU ( $p = 0.155$ ). One patient (6.3%) had hematologic toxicity, two patients (12.5%) had liver toxicity, and three patients (18.6%) had strokes. Renal toxicity was not found. There were no malignancies.

**Conclusion:** HU significantly reduced the frequency of painful crises in our patients with SCD. Toxicity was generally acceptable. Prospective multicenter, double-blind, placebo-controlled studies are required in order to define the role of HU in pediatric patients with SCD.

## KEY WORDS

*Hospitalization; Hydroxyurea; Sickle Cell Anemia; Toxicity; Transfusion*

## INTRODUCCIÓN

La anemia de células falciformes (ACF) se define como una alteración crónica caracterizada clínicamente por hemólisis y episodios intermitentes de oclusión vascular que causan isquemia tisular con la consecuente disfunción orgánica. Es una enfermedad

genética autosómica recesiva determinada por la presencia de hemoglobina falciforme (HbS) en los eritrocitos (1,2).

Los individuos heterocigotos o portadores de HbS tienen el llamado rasgo falciforme, condición que generalmente es benigna y asintomática. Los síndromes falciformes pueden manifestarse con distintos fenotipos: anemia falciforme (HbSS), enfermedad falciforme con HbC (HbSC), enfermedad falciforme-talasemia (HbSB<sup>0</sup>), enfermedad falciforme-otras hemoglobinopatías (2).

La hidroxiúrea (HU) es un citostático utilizado en pacientes con anemia de células falciformes, pero ha habido pocos estudios multicéntricos con asignación aleatoria en la población infantil (3-11). Su mecanismo de acción incluye aumentar la hemoglobina fetal, disminuir la polimerización de la HbS, mejorar la hidratación celular y la deformidad de los eritrocitos, alterar la adherencia al endotelio y promover la liberación de óxido nítrico, disminuyendo así los procesos de oclusión y disfunción vasculares (1,12-14).

En 1995, un estudio multicéntrico con asignación aleatoria, controlado con placebo, en 299 adultos con ACF tratados con HU demostró que esta droga redujo las crisis dolorosas así como los episodios de síndrome torácico agudo (STA) comparados con el grupo placebo (15). De igual manera, otros estudios han mostrado el beneficio de la HU en pacientes adultos con ACF (5-7).

El presente estudio evalúa el impacto de la hidroxiúrea en los pacientes con diagnóstico de anemia de células falciformes tratados en el Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín, Colombia, en el período comprendido entre mayo de 2004 y septiembre de 2009; se determinó el beneficio de este medicamento en cuanto a la mejoría de las crisis de oclusión vascular, la necesidad de transfusiones y de hospitalización y la disminución de las crisis de STA; además, se estudió la toxicidad hematológica, renal y hepática.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se hizo un estudio observacional descriptivo, retrospectivo en niños entre 0 y 14 años de edad (con

un promedio de 8,5 años) que consultaron al Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital Pablo Tobón Uribe (Medellín Colombia) entre mayo de 2004 y septiembre de 2009, a quienes se les hizo el diagnóstico de anemia de células falciformes y posteriormente recibieron tratamiento con hidroxiúrea y tuvieron seguimiento.

Se hizo una revisión completa de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de anemia de células falciformes que acudían a esta institución; la información se recolectó en una base de datos de Excel; las variables seleccionadas para el estudio fueron: el número de episodios de dolor, el síndrome torácico agudo, la necesidad de transfusiones y de hospitalización; dichas variables se analizaron posteriormente desde el punto de vista estadístico mediante el programa SPSS, así: las variables categóricas se presentan como frecuencias absolutas y relativas y las cuantitativas, como medias y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico, según fuera la distribución por la prueba de Kolmogorov-Smirnov. El aumento de la hemoglobina fetal es de gran utilidad para reconocer la efectividad de la HU y su valor está establecido según la literatura como mayor de 20%. Para comparar los valores antes y después del uso de la HU se usó la prueba pareada t de student o la prueba de Wilcoxon, según la distribución de la variable. El trabajo se llevó a cabo de acuerdo con la declaración de Helsinki, versión 2008 y fue aprobado por el Comité de Investigaciones y Ética en Investigaciones del Hospital Pablo Tobón Uribe.

### **Criterios de inclusión**

1. Pacientes entre 0 y 14 años de edad, con diagnóstico de anemia de células falciformes confirmada por electroforesis de hemoglobina.
2. Adecuada adherencia al tratamiento con hidroxiúrea.
3. Seguimiento mínimo por un año después del inicio del medicamento.
4. Tres o más ingresos por crisis de dolor debidas a oclusión vascular en un año previo al inicio de la HU o dos o más ingresos por STA en un año previo al inicio de la HU.

La HU se inició a la dosis de 15 mg/kg/día y se fue incrementando de forma escalonada, 5 mg/kg cada

ocho semanas, cuando no hubo un control adecuado de la frecuencia e intensidad de las crisis de dolor con la dosis mínima, hasta llegar a una dosis máxima de 30 mg/kg/día. Los pacientes se evaluaron mensualmente vigilando la evolución clínica y descartando la presencia de toxicidad secundaria al medicamento.

A todos los pacientes se les hizo seguimiento por consulta externa cada cuatro semanas; se interrogaba a los padres sobre los síntomas y signos observados durante el mes, y se les hacía a los niños un examen clínico completo y exámenes de laboratorio que incluían: hemograma con plaquetas, bilirrubina total, bilirrubina directa e indirecta, transaminasas (GOT y GPT) y creatinina.

La toxicidad hematológica se definió como un recuento absoluto de neutrófilos menor de 1.500/ $\mu$ L, recuento de plaquetas menor de 80.000/ $\mu$ L, disminución de la concentración de hemoglobina (Hb) en más del 20% del valor basal. La toxicidad renal y hepática se definió como un incremento de la creatinina sérica en más del 50% y un nivel de GOT mayor del doble del límite superior según los valores de referencia establecidos en el laboratorio del hospital Pablo Tobón Uribe, que para la edad de 0-15 años es de 5-45 U/L.

## **RESULTADOS**

Durante el período del estudio se evaluó inicialmente a 60 pacientes con diagnóstico de anemia de células falciformes, de los cuales se excluyó a 12 (20%) por presentar rasgo falciforme, a 10 (16,7%) por no recibir tratamiento con hidroxiúrea y a 22 (36,7%) por no tener un seguimiento clínico de su enfermedad. Los 16 pacientes restantes constituyeron la población estudiada; 11 de ellos (68,8%) fueron hombres y cinco (31,2%), mujeres; la mediana de edad fue siete meses (rango 3-17 meses), todos tuvieron como diagnóstico definitivo anemia de células falciformes SS. Las variables principales se evaluaron antes y después del inicio de la hidroxiúrea; se encontró una media de crisis dolorosas de 3,31 antes (rango: 3-5) y de 1,13 (rango: 0-8) después del tratamiento con HU ( $p = 0,006$ ); la media de la necesidad de transfusiones fue de 2,69 antes de la HU (rango: 0-12) y de 0,75 después (rango: 0-3) ( $p = 0,112$ ); la media del síndrome torácico

agudo fue de 0,19 antes (rango: 0-2) y de 0,13 después (rango = 0-1) ( $p = 0,70$ ); la media de la necesidad de hospitalización fue de 1,94 antes (rango: 0-5) y de 1,06 después de la HU (rango: 0-6) ( $p = 0,155$ ) (tabla 1).

De los 16 pacientes, siete tuvieron control de la hemoglobina fetal (Hb F) con una media de 11,67% (0-42,4); la media del tiempo de seguimiento fue de 3,19 años (1-6); durante el seguimiento la media de crisis dolorosas fue de 2,44 (0-15); el número de transfusiones, de 4,87 (0-16); el de episodios de síndrome torácico agudo, 0,50 (0-2) y el número de hospitalizaciones de 1,38 (0-4).

Con respecto a la toxicidad, ningún paciente presentó neoplasias durante los cinco años del estudio. Uno (6,3%) presentó toxicidad hematológica: un hemograma con 900 neutrófilos/ $\mu\text{L}$ , el cual se recuperó en cinco semanas con la disminución de la dosis de HU; dos pacientes (12,5%) presentaron toxicidad hepática: GOT de 82 U/L en uno y de 95 U/L en el otro (valor de referencia 5-45 U/L); ambos retornaron al valor normal al disminuir la dosis de HU, uno a las 5,5 semanas y el otro a las siete semanas; ninguno presentó toxicidad renal.

## DISCUSIÓN

Este estudio observacional descriptivo mostró que la HU produjo una disminución de las crisis de dolor por oclusión vascular ( $p = 0,006$ ) lo que está de acuerdo

con lo reportado por otros autores: Charache y colaboradores (15), Jayabose y colaboradores (16) y Scott (17) ya habían demostrado esa disminución tanto en adultos como en niños. Sin embargo, el estudio denominado *Ensayo de la seguridad y toxicidad de la hidroxíúrea en tejidos* (HUSOFT, por la sigla en inglés de *Hydroxiurea Safety and Organ Toxicity*), llevado a cabo en 21 pacientes pediátricos con anemia de células falciformes, no mostró disminución de las crisis de dolor, tal vez debido a los métodos de recolección y en cambio sí reveló aumento en los valores de Hb así como en los de Hb fetal (18).

Por otra parte, nuestros pacientes no mostraron disminución significativa en el número de transfusiones de glóbulos rojos ( $p = 0,112$ ). Pero el informe de Ware y colaboradores (19) sí mostró dicha disminución y reveló además que la HU previno los accidentes cerebrovasculares. Tres de nuestros pacientes, ninguno de ellos tratado previamente con HU, presentaron accidentes cerebrovasculares (ACV) de tipo isquémico, y uno de ellos sufrió dos nuevos ACV dos años después del inicio de la HU.

La prevención de los ACV mediante la terapia transfusional sigue siendo subutilizada, debido en gran parte a la preocupación que generan la sobrecarga de hierro, el riesgo de aloinmunización, la limitación en los suministros de sangre y la negativa de los padres; por ello es necesario utilizar una terapia que disminuya la necesidad de transfusiones y las crisis de oclusión vascular secundarias a esta enfermedad (20).

**Tabla 1. Resultados del seguimiento de los pacientes tratados con hidroxíúrea, antes y después de su inicio**

Desenlace	Media $\pm$ DS	Mediana $\pm$ RIQ	Diferencia de medias (IC)	p
Episodios de dolor antes	3,31 $\pm$ 0,87	3 (3-4)	2,18 (0,95 a 3,42)	0,006
Episodios de dolor después	1,13 $\pm$ 1,99	0,5 (0-1,75)		
Número de transfusiones antes	2,69 $\pm$ 3,8	1 (0-3,75)	1,93 (-0,28 a 4,16)	0,112
Número de transfusiones después	0,75 $\pm$ 1,0	0 (0-1,75)		
Número de hospitalizaciones antes	1,94 $\pm$ 1,56	2 (0,25-3)	0,87 (-0,42 a 2,17)	0,155
Número de hospitalizaciones después	1,06 $\pm$ 1,6	0 (0-1,75)		
Número de episodios de STA antes	0,19 $\pm$ 0,54	0 (0-0)	0,063 (-0,30 a 0,42)	0,705
Número de episodios de STA después	0,13 $\pm$ 0,34	0 (0-0)		

STA: Síndrome torácico agudo; DS: desviación estándar; RIQ: Rango intercuartílico; IC: intervalo de confianza

En el presente estudio no hallamos disminución de las crisis del STA ( $p = 0,7$ ). El estudio HUSOFT, en contraposición al nuestro, sí halló una disminución significativa de esas crisis. Esto es importante porque los episodios de STA producen morbilidad y mortalidad elevadas en los adultos y niños con ACF (18).

La otra variable estudiada, el número de hospitalizaciones, no se redujo en nuestros pacientes ( $p = 0,155$ ). Pero Strouse y colaboradores (21) y Scott (22) ya habían mostrado que la HU produjo una disminución significativa en las hospitalizaciones de niños con ACF y que además se logró una mejoría de los parámetros hematológicos (21,22); se requieren más estudios acerca del número de hospitalizaciones.

Solamente tres pacientes de nuestro estudio tuvieron manifestaciones de toxicidad de la HU: en uno fue hematológica (disminución en el recuento de neutrófilos) y en dos, hepática (aumento de la GOT), pero no hubo manifestaciones clínicas de toxicidad y esta revirtió a las pocas semanas con solo disminuir la dosis de la medicación. El ensayo clínico HUG-KIDS sobre seguridad de la hidroxiúrea en niños con anemia de células falciformes, llevado a cabo por Kinney y colaboradores, halló que la HU tuvo una toxicidad moderada en los niños con ACF y que cuando se presentó, fue reversible al discontinuar la droga. Además, dicho estudio mostró que la HU produjo cambios significativos en los parámetros hematológicos, como incremento en la concentración de Hb, el volumen corpuscular medio y la hemoglobina fetal (23).

No hubo casos de neoplasia durante los cinco años de esta revisión de pacientes. En un estudio (24) se halló que pacientes con policitemia vera tratados con HU resultaron con leucemia aguda; y en otro (25) se produjo una disminución en la cantidad y calidad del esperma en ratones a los que se les administró HU. Strouse y colaboradores (21) describieron el caso de una mujer de 27 años de edad con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda después de ocho años de tratamiento con hidroxiúrea.

Nuestro estudio tiene limitaciones por ser retrospectivo y porque la calidad de sus datos no es la ideal; además carece de grupo control con asignación aleatoria, que hubiera contribuido a disminuir los sesgos.

En conclusión, nuestros resultados apoyan la HU como una terapia efectiva para disminuir las crisis de dolor en niños con ACF, las cuales causan disminución en la calidad de vida y generan costos altos en los sistemas de salud, pues en muchos casos ameritan hospitalizaciones prolongadas. Pero hacen falta estudios multicéntricos, con asignación aleatoria, doble ciego, controlados con placebo, en niños con ACF, para definir con certeza científica los beneficios y la toxicidad de la HU en este grupo de pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas. Guía de práctica clínica sobre enfermedad de células falciformes pediátricas. Sevilla: SEHOP; 2010.
2. Lanzkowsky P, Arkin S, Atlas M, Aygun B, Friedman D, Karayalcin G. Hemolytic anemia. In: Manual of pediatric hematology and oncology. San Diego- CA: Elsevier Academic Press; 2005. p. 136.
3. Ware RE, Aygun B. Advances in the use of hydroxyurea. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009 Jan;:62-9.
4. Heeney MM, Ware RE. Hydroxyurea for children with sickle cell disease. Hematol Oncol Clin North Am. 2010 Feb;24(1):199-214.
5. Platt OS. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia. N Engl J Med. 2008 Mar 27;358(13):1362-9.
6. Steinberg MH, McCarthy WF, Castro O, Ballas SK, Armstrong FD, Smith W, et al. The risks and benefits of long-term use of hydroxyurea in sickle cell anemia: A 17.5 year follow-up. Am J Hematol. 2010 Jun;85(6):403-8.
7. Atweh GF. Hydroxyurea in sickle cell disease: What will it take to change practice? Am J Hematol. 2010 Jun;85(6):401-2.
8. Drotar D. Treatment adherence in patients with sickle cell anemia. J Pediatr. 2010 Mar;156(3):350-1.
9. Thornburg CD, Calatroni A, Telen M, Kemper AR. Adherence to hydroxyurea therapy in children with sickle cell anemia. J Pediatr. 2010 Mar;156(3):415-9.
10. Ware RE. How I use hydroxyurea to treat young patients with sickle cell anemia. Blood. 2010 Jul 1;115(26):5300-11.

11. Brandow AM, Jirovec DL, Panepinto JA. Hydroxyurea in children with sickle cell disease: practice patterns and barriers to utilization. *Am J Hematol.* 2010 Aug;85(8):611–3.
12. Odièvre M-H, Bony V, Benkerrou M, Lapoumériou C, Alberti C, Ducrocq R, et al. Modulation of erythroid adhesion receptor expression by hydroxyurea in children with sickle cell disease. *Haematologica.* 2008 Apr;93(4):502–10.
13. Brawley OW, Cornelius LJ, Edwards LR, Gamble VN, Green BL, Inturrisi C, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: hydroxyurea treatment for sickle cell disease. *Ann Intern Med.* 2008 Jun 17;148(12):932–8.
14. Patel NG, Lindsey T, Strunk RC, DeBaun MR. Prevalence of daily medication adherence among children with sickle cell disease: a 1-year retrospective cohort analysis. *Pediatr Blood Cancer.* 2010 Sep;55(3):554–6.
15. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med.* 1995 May 18;332(20):1317–22.
16. Jayabose S, Tugal O, Sandoval C, Patel P, Puder D, Lin T, et al. Clinical and hematologic effects of hydroxyurea in children with sickle cell anemia. *J Pediatr.* 1996 Oct;129(4):559–65.
17. Scott JP. Hydroxyurea and sickle cell disease: Its been a long, long time coming. *Pediatr Blood Cancer.* 2010 Feb;54(2):185–6.
18. Hankins JS, Ware RE, Rogers ZR, Wynn LW, Lane PA, Scott JP, et al. Long-term hydroxyurea therapy for infants with sickle cell anemia: the HUSOFT extension study. *Blood.* 2005 Oct 1;106(7):2269–75.
19. Ware RE, Zimmerman SA, Sylvestre PB, Mortier NA, Davis JS, Treem WR, et al. Prevention of secondary stroke and resolution of transfusional iron overload in children with sickle cell anemia using hydroxyurea and phlebotomy. *J Pediatr.* 2004 Sep;145(3):346–52.
20. Vichinsky EP, Ohene-Frempong K, Thein SL, Lobo CL de C, Inati A, Thompson AA, et al. Transfusion and chelation practices in sickle cell disease: a regional perspective. *Pediatr Hematol Oncol.* 2011 Mar;28(2):124–35.
21. Strouse JJ, Lanzkron S, Beach MC, Haywood C, Park H, Witkop C, et al. Hydroxyurea for sickle cell disease: a systematic review for efficacy and toxicity in children. *Pediatrics.* 2008 Dec;122(6):1332–42.
22. Scott JP, Hillery CA, Brown ER, Misiewicz V, Labotka RJ. Hydroxyurea therapy in children severely affected with sickle cell disease. *J Pediatr.* 1996 Jun;128(6):820–8.
23. Kinney TR, Helms RW, O'Branski EE, Ohene-Frempong K, Wang W, Daeschner C, et al. Safety of hydroxyurea in children with sickle cell anemia: results of the HUG-KIDS study, a phase I/II trial. *Pediatric Hydroxyurea Group. Blood.* 1999 Sep 1;94(5):1550–4.
24. Weinfeld A, Swolin B, Westin J. Acute leukaemia after hydroxyurea therapy in polycythaemia vera and allied disorders: prospective study of efficacy and leukaemogenicity with therapeutic implications. *Eur J Haematol.* 1994 Mar;52(3):134–9.
25. Wiger R, Hongslo JK, Evenson DP, De Angelis P, Schwarze PE, Holme JA. Effects of acetaminophen and hydroxyurea on spermatogenesis and sperm chromatin structure in laboratory mice. *Reprod Toxicol.* 1995;9(1):21–33.

