Unimetro 2020, (1):51-54

ARTÍCULO ORIGINAL

Resultados de Hidroxiurea en la disminución de la frecuencia de crisis dolorosas en pacientes con anemia de células falciformes. Fundación Hospital Universitario Metropolitano, 2016-2018

Hydroxyurea results in decreased frequency of painful seizures in patients with sickle cell anemia. Fundación Hospital Universitario Metropolitano, 2016-2018

Jaime Villanueva[1], Álvaro Santrich[2], Daniel Orozco[3], Dionisio Gutiérrez[4]

[1]Médico Hematólogo. Universidad Metropolitana. Barranquilla, Colombia
[2]MD Cirugía General, Coordinador de Investigación Médico Quirúrgicos. Universidad Metropolitana. Barranquilla, Colombia
[3]MD Residente último año de Medicina Interna. Universidad Metropolitana. Barranquilla, Colombia
[4]MD Residente último año de Medicina Interna. Universidad Metropolitana. Barranquilla, Colombia

Resumen

Introducción: la anemia de células falciformes, es una patología producto de una alteración en la estructura de la hemoglobina que resulta en Hemoglobina S, en la que la cadena beta de la hemoglobina es sustituida por valina provocando polimerización de la hemoglobina y deformación del eritrocito.
Objetivo describir resultados del tratamiento con hidroxiurea en la disminución de la frecuencia de crisis dolorosas en pacientes con anemia de células falciformes. Fundación Hospital Universitario Metropolitano, periodo 2016 – 2018.
Resultados: mayor prevalencia en pacientes entre los 26 a 35 años con un 47.5%. El 70% presentó en el año previo al tratamiento entre 4 a 6 crisis dolorosas, el 85% presentó hemoglobinas entre 7.1 – 8.0 g/dl, el 80% presentaba leucocitos entre 11500 a 14000 mm³; y aumentó a 4500 – 11499, el 100% presentaba bilirrubina indirecta entre 1.1 – 2.0 mg/dl, a los 12 por debajo de 1.0 mg/dl. La hiperpigmentación de la piel fue el efecto adverso con mayor frecuencia.
Materiales y métodos: estudio descriptivo retrospectivo de pacientes adultos con anemia de células falciformes por electroforesis de hemoglobina, bajo esquema de hidroxiurea a dosis de 500 mg v.o cada 12 horas (aprox 15 mg/kg/día), en la FHUM de Barranquilla, 2016 a 2018.
Conclusión: la hidroxiurea a dosis de 500 mg v.o cada 12 horas es eficaz y segura en la disminución de crisis dolorosas en pacientes con anemia de células falciformes, esto explicado por la disminución significativa de la hemólisis.

Palabras clave: Anemia, células falciformes, hidroxiurea.

Abstract

Introduction: Sickle cell anemia is a pathology caused by an alteration in the structure of hemoglobin resulting in Hemoglobin S, in which the beta chain of hemoglobin is replaced by valine causing haemoglobin polymerization and erythrocyte deformation.
Objective: To describe results of hydroxyurea treatment in decreasing the frequency of painful seizures in patients with sickle cell anemia. Fundación Hospital Universitario Metropolitano, period 2016 – 2018.
Results: Higher prevalence in patients between 26 and 35 years of age with 47.5%. 70% had 4 to 6 painful seizures in the year prior to treatment, 85% had haemoglobins between 7.1 – 8.0 g/dl, 80% had leukocytes between 11500 and 14000 mm3; and increased to 4500 – 11499, 100% had indirect bilirubin between 1.1 – 2.0 mg/dL, at 12 below 1.0 mg/dL. Hyperpigmentation of the skin was the most common side effect.
Materials and methods: Retrospective descriptive study of adult patients with sickle cell anemia by hemoglobin electrophoresis, under hydroxyurea scheme at doses of 500 mg v.o every 12 hours (approx. 15 mg/kg/day), in Barranquilla's FHUM, 2016 to 2018.
Conclusion: Hydroxyurea at doses of 500 mg v.o every 12 hours is effective and safe in decreasing painful seizures in patients with sickle cell anemia, this explained by the significant decrease in hemolysis.

Key words: Anemia, sickle cells, hydroxyurea.

Correspondencia:
Jaime Villanueva. Calle 76 No. 42 - 78. Barranquilla, Colombia
Tel: 009+57 + 5 (código de área) +3697021
jaimeda1@hotmail.com
Recibido: 03/03/20; aceptado: 30/04/20

Introducción

La anemia de células falciformes es la hemoglobinopatía más frecuente en nuestro medio, se estima un aproximado de 300.000 nacimientos anuales a nivel mundial, Colombia no es ajena a la alta incidencia de esta patología dado que históricamente tuvo migración proveniente de África subsahariana donde la drepanocitosis tiene la más alta incidencia. La esperanza de vida en estos pacientes es mucho menor a la de la población general y la mortalidad aumenta a medida que aumentan algunos factores, entre ellos el numero de crisis dolorosas, por lo que la prevención de las mismas podría tener un impacto en la mortalidad (1); la hidroxiurea es el medicamento mas usado y que tiene mas evidencia en la disminución de las crisis dolorosas sin embargo en Colombia no hay evidencia fuerte que compruebe el impacto de este medicamento en la población afectada, teniendo en cuenta las particularidades de cada población a nivel local, regional y nacional. (2)

Materiales y métodos

Pacientes con diagnóstico confirmado de anemia de células falciformes por electroforesis de hemoglobina, bajo esquema de hidroxiurea a dosis de 500 mg v.o cada 12 horas (aprox 15 mg/kg/día), con al menos 12 meses de seguimiento, en la Fundación Hospital Universitario Metropolitano de la ciudad de Barranquilla, en el periodo enero de 2016 a diciembre de 2018. Muestreo por conveniencia.

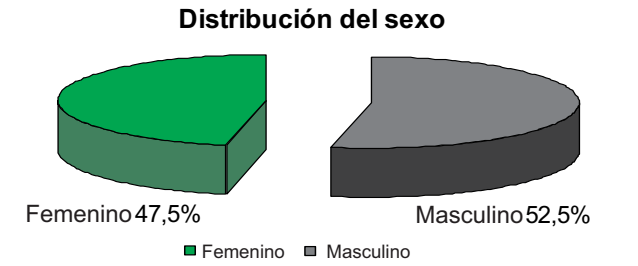
Criterios de inclusión:
- Edad mayor a 18 años.
- Pacientes con diagnóstico confirmado por electroforesis de hemoglobina.
- Pacientes con al menos 3 crisis dolorosas en el último año previo al inicio del esquema terapéutico.

Se excluyeron:
- Pacientes con hemoglobinopatías concomitantes.
- Que se encuentre bajo otro(s) esquema terapéutico que disminuya en teoría las crisis.
- Participación en programas de transfusión durante largo tiempo antes de iniciar esquema de hidroxiurea.
- Datos incompletos en historia clínica y/o libros de archivo.

Resultados

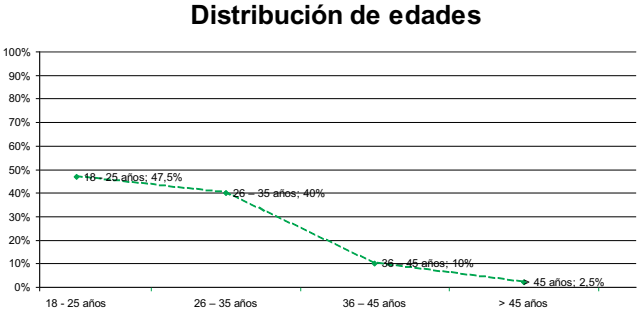
Se realizó revisión de un total de 42 pacientes en el periodo de tiempo en estudio, de estos se excluyeron 2 por criterios de selección, tomándose una muestra total de 40 pacientes. La distribución del sexo, evidenció mayor prevalencia en el sexo masculino con el 52.5%.

Figura 1. Distribución de acuerdo al sexo



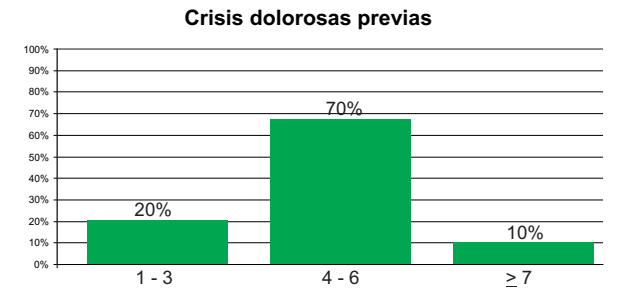
La distribución de la edad, mostró la mayor prevalencia en pacientes entre los 26 a 35 años con un 47.5%, seguidos de un 40% entre los 26 – 35 años, un 10% entre los 36 – 45 años y 2.5% en mayores de 45 años Con una Media edad= 27.2 ± 6.8 años. Se observó que, de acuerdo a la edad de diagnóstico, el 57.5% de los pacientes fueron diagnosticados entre los 6 a 10 años de edad., Seguidos de un 35% entre 1 a 5 años. 5% en menores de 1 año y 2.5% para mayores de 10 años, con una Media edad= 27.2 ± 6.8 años.

Figura 2. Distribución de acuerdo a la edad



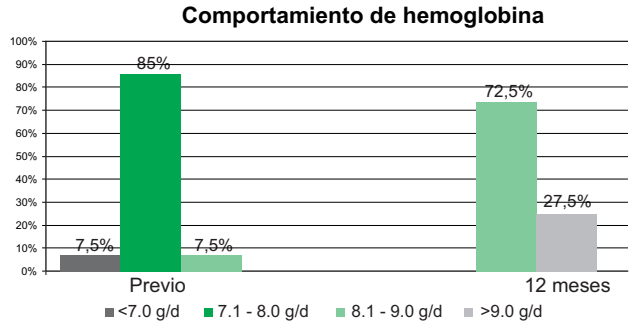
El 70% de la muestra presentó en el año previo al tratamiento entre 4 a 6 crisis dolorosas, el 20% 1 a 3 crisis dolorosas y el 10% entre 7 o más crisis dolorosas. Con una media= 4.6 ± 1.1.

Figura 3. Distribución de número de crisis dolorosas durante el año previo al inicio del esquema terapéutico.



La Distribución de comportamiento de hemoglobina previo al inicio de tratamiento el mayor porcentaje de pacientes presentó hemoglobinas entre 7.1 – 8.0 g/dl con un 85%; a los 12 meses se alcanzaron niveles > 9.0 g/dl en el 27.5% de los casos. Con una media previo= 7.5 ± 0.3 g/dl y a los 12 meses= 8.8 ± 0.3 g/dl. T= 16.8 p= 0.0001 IC= 95%.

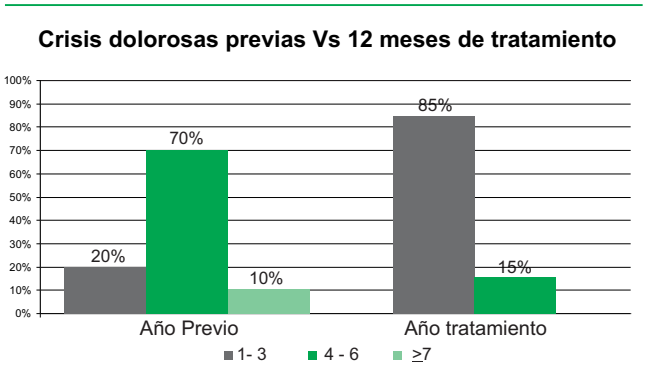
Figura 4. Distribución de comportamiento de hemoglobina previo al inicio de terapéutica y a los 12 meses.



La Distribución de comportamiento del hematocrito previo al inicio del tratamiento el 62.5% presentaba niveles de hematocrito entre 21.0 a 23.9%; a los 12 meses el 100% presentó niveles de hematocrito superiores a 24%. Con una media previo= 23.1 ± 1.1%. Media 12 meses= 27.2 ± 1.2%. T= 14.1 p= 0.0001 IC= 95%. El comportamiento de los leucocitos previo al inicio de tratamiento el 80% presentaba niveles de leucocitos entre 11500 a 14000 mm³; a los 12 meses el 100% de la muestra presentaron niveles entre 4500 - 11499 mm³. Con una media previo= 11959.0 ± 1024.7 mm³ y a los 12 meses= 8486.0 ± 676.6 mm³. T= 16.7 p= 0.0001 IC= 95%.

La Distribución de comportamiento de las plaquetas previo al tratamiento el 80% presentaba niveles de plaquetas 450000 - 600000 mm³, a los 12 meses el 77.5% presentó niveles inferiores a 450000 mm³, con una media previo = 538625.0 ± 66165.5 mm³ y a los 12 meses= 421225.0 ± 50264.1 mm³. T= 8.6 p= 0.0001 IC= 95%. La Distribución de comportamiento de las bilirrubinas previamente al inicio del tratamiento, el 100% presentaba niveles de bilirrubina indirecta entre 1.1 – 2.0 mg/dl, a los 12 meses el 62.5% presentaba niveles por debajo de 1.0 mg/dl. Con una media previo= 1.2 ± 0.2 mg/dl. y a los 12 meses = 1.0 ± 0.1 mg/dl. T= 6.4 p= 0.0001 IC= 95%. Los niveles de LDH se mantuvieron por encima de 400 ul/L en el 100% de los pacientes a los 12 meses. Con una media previo = 598.8 ± 57.7 ul/L. Media 12 meses = 515.0 ± 45.2 ul/L. T= 7.4 p= 0.0001 IC= 95%. El 70% de la muestra presentó en el año previo al tratamiento entre 4 a 6 crisis dolorosas, el 20% 3 crisis dolorosas y el 10% entre 7 o más crisis dolorosas; durante el primer año de tratamiento el 85% presentó entre 1 a 3 crisis dolorosas, el 15% restante entre 4 a 6 crisis dolorosas Media previa= 4.5 ± 1.1. Con una media año esquema= 2.5 ± 0.7. T= 8.7 p= 0.0001 IC= 95%. En cuanto a los efectos adversos la hiperpigmentación de la piel fue el efecto adverso que con mayor frecuencia se evidenció con un 47.5%, molestias gastrointestinales 32.5%, otros efectos el 7.5% (caída del cabello y melanoniquia); no se evidenciaron efectos adversos en el 32.5%.

Figura 5. Distribución de número de crisis dolorosas durante el año previo y al año esquema terapéutico.



Discusión

Se incluyeron un total de 40 pacientes con diagnóstico confirmado de anemia de células falciformes por los cuales recibieron atención en el periodo 2016 a 2018 en la Fundación Hospital Universitario Metropolitano incluyeron dentro de su tratamiento la hidroxiurea; la distribución por sexo evidenció mayor prevalencia en el sexo masculino con el 52.5% con edad media de 27.2 ± 6.8 años, este comportamiento se mantuvo sin mayores variaciones a la caracterización realizada en esta institución entre 1999 a 2015 por Sánchez y cols (3) y recientemente el estudio de García y cols (4), así mismo no difiere de lo descrito por Quintero et al en Colombia. (5)

La edad media de diagnóstico fue de 5.8 ± 2.6 años, por su parte Gray y cols (6) reportan que las primeras manifestaciones de la enfermedad aparecen entre los 4 a 6 meses de vida cuando la hemoglobina fetal disminuye, reportando que el diagnóstico de la enfermedad suele hacerse antes del año de vida hasta en un 40%, esta serie evidenció que tan solo el 5% fueron diagnosticados antes del año, sin embargo esto podría explicarse debido a que nuestra población se encuentra a nivel del mar, lo que hace que las manifestaciones clínicas aparezcan más tardíamente.

El 70% de la muestra presentó en el año previo al tratamiento entre 4 a 6 crisis dolorosas, el 20% 1 a3 crisis dolorosas y el 10% 7 o más crisis dolorosas, con una media de 4.6 ± 1.a crisis dolorosas, este comportamiento es similar al reportado por Ware y cols (7) quien plantea posibles hipótesis de estas, dentro de su alta frecuencia dentro de las que plantea la posible presencia de un haplotipo predictor de severidad, la edad y tiempo del diagnóstico, deficiencia de hidratación y realización de ejercicios intensos, estas dos últimas por desinformación sobre la enfermedad; también se debe mencionar que el alto número de crisis de dolor, explica entre otras cosas la utilización de la hidroxiurea en estos pacientes. Se valoraron parámetros de laboratorio previos al inicio del tratamiento con hidroxiurea y en diferentes controles, tomándose como punto de comparación los laboratorios a 12 meses del inicio de la terapéutica, así entonces la media de la hemoglobina previamente fue de 7.5 ± 0.3 g/dl evidenciándose un aumento estadísticamente significativo a los 12 meses con media de 8.8 ± 0.3 g/dl, similar comportamiento para el hematocrito cuya media paso de 23.1 ± 1.1% a 27.2 ± 1.2%, lo anterior evidencia un aumento en los niveles de hemoglobina fetal, por ende disminución en la polimerización de la HbS.

En cuanto al comportamiento de los leucocitos se observó que aproximadamente el 80% presentaron algún grado de leucocitosis previo al tratamiento, estos descendieron a los 12 meses a niveles normales; para las plaquetas se observó algo similar, donde al previo al tratamiento el 95% presentaba trombocitosis, la cual disminuyo al 22.5% a los 12 meses, este descenso se explica por la hiperreactividad medular de estos pacientes, así mismo la instauración del tratamiento lleva a una menor hemólisis por ser un citostático. Lo anterior se ve reflejado igualmente en la disminución significativa de los niveles de bilirrubinas y LDH que a pesar de no normalizarse si se observa una caída considerable de estos niveles; el comportamiento de la disminución de la hemólisis en pacientes bajo esquema de hidroxiurea ha sido descrito en los últimos años tanto en niños como en adultos.

Al comparar el número de crisis de dolorosas previo al inicio del tratamiento y a los 12 meses de este, se evidenció una caída significativa (p= 0.0001) de este número, pasando de una media de 4.5 ± 1.1 crisis a 2.5 ± 0.7, por lo que se evidencia que el tratamiento con hidroxiurea en pacientes con anemia de células falciformes es eficaz para disminuir el número de crisis de dolor, tal como lo reporta recientemente la revisión sistemática de Nevitt y cols, (8) quienes concluyeron la hidroxiurea es efectiva para reducir la frecuencia de los episodios de dolor y otras complicaciones agudas en los adultos y niños con anemia de células falciformes, así como para prevenir los eventos neurológicos potencialmente mortales en los pacientes con anemia de células falciformes con riesgo de accidente cerebrovascular primario al mantener las velocidades Doppler transcraneales.

Finalmente, en cuanto a la seguridad del tratamiento, se observó como principal efecto adverso la hiperpigmentación de la piel ya descrita por Ware (7), seguido de molestias gastrointestinales como náuseas y sensación de plenitud y en menor frecuencia otros efectos dentro de los que se mencionan caída del cabello y melanoniquia, sin embargo, ninguno de estos efectos llevo a la suspensión del tratamiento.

Referencias

1. Ygun B, Mortier NA, Kesler K, Lockhart A, Schultz WH, Cohen AR, et al. Therapeutic phlebotomy is safe in children with sickle cell anaemia and can be effective treatment for transfusional iron overload. Br J Haematol 2015;169(2):262-6. doi: 10.1111/bjh.13280.

2. Al Nood HA, AlKhawlani MM, AlAkwa A. Fetal hemoglobin response to hydroxyurea in Yemeni sickle cell disease patients. Hemoglobin 2011;35(1):13-21. doi: 10.3109/03630269.2011.551748.

3. Sánchez W, Jiménez J. características clínicas y de laboratorio de pacientes con anemia de células falciformes que ingresaron a la FHUM en el periodo 1999 a 2015. Tesis grado Unimetro. 2015.

4. García C, Córdoba J, Villanueva J. Determinación del índice de severidad de acuerdo al daño órgano crónico (DOC), en pacientes adultos con anemia de células falciformes en la Fundación Hospital Universitario Metropolitano, año 2017. Tesis de grado Medicina Interna. Unimetro. 2018.

5. Quintero M, Jiménez A. Anemia de celulas falciformes. Revista Gastrohnup 2012; (14) 2: 27-35.

6. Gray A. Mortality in sickle cell disease: the experience of a British centre. J Clin Pathol 2005; 44(6):459-63. doi: 10.1136/jcp.44.6.459

7. Ware RE, Helms RW. Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea. (WiTCH). Blood 2012;119(17):3925-32.

8. Nevitt SJ, Jones AP, Howard J. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease. Cochrane Database Syst Rev 2017;4(4): CD002202 doi: 10.1002/14651858.CD002202.pub2