

Lecciones de los estudios multicéntricos sobre hidroxiurea para niños con drepanocitosis

Álvarez OA
Hematología Pediátrica, Universidad de Miami, Miami, Florida.
Estados Unidos.
Email: oalvarez2@med.miami.edu

RESUMEN

La hidroxiurea ha mejorado la calidad de vida de los niños con anemia falciforme o drepanocitosis de acuerdo a varios estudios multicéntricos y estos hallazgos están confirmados por la experiencia clínica. Esta presentación discutirá los estudios multicéntricos más sobresalientes (BABY HUG, STOP, TWITCH y SWITCH) y otros estudios menos conocidos que están llevándose a cabo en países en desarrollo. Infantes asintomáticos pueden beneficiarse de la hidroxiurea al comenzar este fármaco tan joven como a los 9 meses de edad, disminuyendo las crisis dolorosas y otras complicaciones. El Doppler transcraneano identifica al 10% de niños con falcemia que están en riesgo de accidentes cerebrovasculares (ACV). Después de un año recibiendo transfusiones, la hidroxiurea puede reemplazar a las transfusiones para los pacientes con velocidades medias elevadas a riesgo de ACV. El protocolo de transición entre transfusiones y hidroxiurea será presentado. Otras investigaciones están haciéndose en América Latina y en África para investigar el uso de hidroxiurea en esos lugares donde el uso de transfusiones no es seguro o hay otros problemas existentes tales como la malaria. Hidroxiurea es una medicina segura y eficaz para niños y adolescentes con drepanocitosis. Esta presentación traerá como consecuencia un intercambio de ideas y protocolos.

Palabras clave: anemia falciforme, hidroxiurea, accidentes cerebrovasculares, niños.

INTRODUCCIÓN

La hidroxiurea ha mejorado la calidad de vida de los niños con anemia falciforme o drepanocitosis de acuerdo a varios estudios multicéntricos y estos hallazgos están confirmados por la experiencia clínica. El mecanismo principal por el cual la hidroxiurea o hidroxycarbamida beneficia al paciente falcémico es el aumento de la hemoglobina fetal, la cual interfiere en el proceso de polimerización.

El *Estudio Multicéntrico de Hidroxiurea* (MSH por sus siglas en inglés) fue el primer ensayo en demostrar beneficios. Adultos con anemia falciforme que tenían historial de 3 o más crisis dolorosas o vaso-oclusivas (CVO) en el año anterior tuvieron una disminución del 44% en la tasa anual de crisis (mediana 2,5 vs. 4,5 crisis), una reducción en el número de episodios de síndrome torácico agudo (STA) y en el número de transfusiones; el tiempo hasta la primera y segunda crisis fue también más prolongado en el grupo tratado con hidroxiurea. Después de este estudio pionero, ha habido varios estudios en niños que buscan comprobar el beneficio de la hidroxiurea y de estudiar cuidadosamente si este fármaco quimioterapéutico puede causar efectos secundarios nocivos en los niños. Los estudios se pueden dividir en dos tipos: los estudios clínicos generales en niños y aquellos cuyo enfoque es la prevención de accidentes cerebrovasculares (ACV).

BABY HUG

El estudio principal que determina la eficacia y la falta de efectos secundarios en infantes es el ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado por placebo BABY HUG. Los infantes de entre 9 meses a 18 meses (edad media 13,6 meses) fueron elegibles para participar, sin importar si hubieran tenido síntomas o no. El objetivo principal de este estudio era averiguar si la hidroxiurea contribuye a: 1. preservar la función del bazo midiendo la ausencia o disminución de la captación esplénica en la gammagrafía del hígado y del bazo con tecnecio ^{99m}Tc al final del estudio (edad 3 años) y 2. a la normalización de la hiperfiltración renal medida por la depuración del ácido dietilen-triamino-pentaacético marcado con tecnecio ^{99m}Tc. Los niños recibieron hidroxiurea a dosis fijas 20 mg/kg en solución líquida de 100 mg/ml o placebo por 24 meses. Aunque el estudio no encontró diferencias significativas entre ambos brazos del estudio en cuanto a los objetivos primarios, sí pudo confirmar el resultado del MSH. Los infantes que recibieron placebo tuvieron casi el doble número de crisis dolorosas, 5 veces más episodios de dactilitis y 3 veces más el STA

en comparación con los que recibieron hidroxiurea. No se detectaron diferencias en la frecuencia del secuestro esplénico y hubo 6 episodios de bacteremias en el grupo placebo y 3 episodios en el grupo de hidroxiurea. Cabe destacar que no se vio toxicidad seria con hidroxiurea. La neutropenia con recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $<500/\text{mm}^3$ fue rara y no estuvo asociada a infecciones invasivas. Los niños tuvieron respuesta de anticuerpos adecuada a las vacunas antipneumocócica conjugada y polisacárida y no se detectaron cambios cromosómicos en las pruebas de recombinación VDJ o el ensayo de micronúcleos. Por el contrario, al final del ensayo los niños alcanzaron una hemoglobina (Hb) total mayor, más HbF, menos leucocitos totales y tuvieron un incremento menor en las velocidades del Doppler transcraneano entre el inicio y el final del estudio. La dosis de hidroxiurea en BABY HUG no fue escalada a la máxima dosis tolerada, sino que permaneció a 20 mg/kg. Los estudios de Seguimiento I y II del BABY HUG han permitido el seguimiento clínico de estos pacientes con dosis que pueden ser aumentadas para conseguir obtener la Hb F más alta posible sin ver toxicidad clínica. Estos estudios aguardan análisis y publicación. Todos los niños en este seguimiento tienen 10 o más años de edad al presente.

Ensayos clínicos para la prevención de accidentes cerebrovasculares

Los accidentes cerebrovasculares isquémicos son una de las complicaciones peores de los pacientes con drepanocitosis. Es por esto que las intervenciones para la prevención primaria y secundaria son tan importantes. El Doppler transcraneal (DTC) identifica al 10 % de niños con falcemia que están en riesgo de ACV. Los estudios *STOP* y *STOP2* han señalado que las transfusiones crónicas son necesarias para prevenir el primer ACV. Mediante la pesquisa con DTC la prevalencia de ACV en niños con anemia falciforme ha descendido de 11 % a 1 %. Sin embargo, *STOP2* demostró que el riesgo de tener un ACV regresaba cuando el régimen de transfusiones concluía. Ya que las transfusiones crónicas traen como consecuencia otras complicaciones como la sobrecarga de hierro y no son factibles en muchos países, se propuso usar hidroxiurea en lugar de las transfusiones. En el caso de la prevención secundaria, el estudio fase 3 *SWITCH* para los pacientes con Hb SS o S-talasemia β^0 con historial de ACV aleatorizó a pacientes a recibir transfusiones y a quelación medicinal (deferoxamina o deferasirox) como brazo estándar o ser cambiado a hidroxiurea y flebotomía terapéutica seriada como brazo alternativo. El cambio o transición de las transfusiones a hidroxiurea se hacía de acuerdo a

protocolo. Los niños comenzaban hidroxiurea a 20 mg/kg y la dosis se aumentaba a la máxima tolerada para obtener mielosupresión con RAN $2-4 \times 10^9/L$. Las transfusiones continuaban por espacio de unos 4-9 meses hasta conseguir el efecto deseado con la hidroxiurea. El punto final primario era la aparición de ACV durante los 30 meses de tratamiento y la disminución del hierro hepático según biopsia del hígado al concluir el estudio. SWITCH fue terminado prematuramente porque no hubo diferencias significativas entre los dos tratamientos en cuanto a sobrecarga de hierro y hubo 7 ACV (7/65 o 10,7 %) en el grupo tratado con hidroxiurea y flebotomía mientras no hubo ningún ACV en el tratamiento estándar. Este estudio no excluyó las anomalías arteriales más severas como Moya Moya.

En cuanto a la prevención de ACV primaria relacionada a DTC anormal, el estudio fase 3 *TWITCH* concluyó que la hidroxiurea no era inferior a las transfusiones en niños para mantener las velocidades en los DTC sin elevación o empeoramiento y sin tener ACV. Los niños elegibles para este estudio clínico fueron aquellos con previo DTC con velocidades ≥ 200 cm/s (excluyendo pacientes con arteriopatía cerebral avanzada o Moya Moya) y que hubieran recibido un año de transfusiones como mínimo.

Investigaciones con hidroxiurea en África y América Latina

Otras investigaciones están haciéndose en América Latina y en África para estudiar el uso de hidroxiurea en esos lugares donde las transfusiones no son seguras o hay otros problemas tales como la malaria. Nigeria es el país con más número de niños que nacen con drepanocitosis (alrededor del 40% de los nacimientos mundiales). El ensayo SPRING (Prevención de ACV en Nigeria) compara hidroxiurea a 20 mg/kg con hidroxiurea a 10 mg/kg para la prevención de ACV. Estudios preliminares demostraron que el 80 % de 25 pacientes con DTC con velocidades altas disminuyeron las velocidades a <200 cm/s después de 3 meses de tratamiento con hidroxiurea. Otros estudios al presente son *SPIN* (Nigeria), *REACH* (Angola, República Democrática del Congo, Kenya y Uganda), *NOHARM* (Uganda) y *SPRINT* (Nigeria). En el estudio *NOHARM* 200 niños entre las edades de 1-3 años con anemia falciforme serán aleatorizados a recibir en forma enmascarada placebo o hidroxiurea con el propósito de estudiar la incidencia de malaria clínica durante el año de tratamiento.

En América Latina hay una población importante de portadores y homocigotos para la falcemia. Se estima que hay 6.000 nacimientos de infantes con anemia falciforme cada año en América Latina, con la mitad de esos nacimientos en Brasil. Existen protocolos para dar hidroxiurea y se han publicado según expertos reunidos en *MISPHO* (Monza International School of Pediatric Hematology/Oncology). Un ejemplo de cooperación entre varios países es el ensayo clínico SCATE. Éste fue un estudio fase 3 multi-céntrico enmascarado controlado por placebo con participación de los Estados Unidos, Brasil y Jamaica. El propósito era determinar el rol de hidroxiurea para la prevención de la conversión de velocidades del DTC de condicionales en anormales. El estudio terminó prematuramente debido a dificultad en registrar pacientes. A pesar de la muestra pequeña, ningún niño tratado con hidroxiurea convirtió a tener un DTC anormal mientras que 50 % de los que recibieron placebo empeoraron.

Aplicaciones a la práctica en la Universidad de Miami

Todos los pacientes con hemoglobina SS o S-talasemia β^0 con enfermedad severa (más de 3 crisis al año, STA) son candidatos para recibir hidroxiurea, cuya dosis se escala hasta tolerancia máxima (RAN 2000, Hb F 20-30 % si posible). Preferimos transfusiones a hidroxiurea para la prevención primaria y secundaria de ACV, pero dependiendo de la condición del paciente aceptamos la hidroxiurea, como en casos donde la familia se oponga al uso de transfusiones. Al presente (marzo 2017) el 39 % o 100 de los 257 pacientes que no están recibiendo transfusiones crónicas son tratados con hidroxiurea incluyendo 69 por dolor o síndrome torácico, 14 por anemia severa y 11 para prevención primaria o secundaria de ACV. Se ofrece la hidroxiurea a los infantes; 16 niños tienen edades entre 1 a 5 años.

RECOMENDACIONES

- Ofrecer hidroxiurea a todos los niños con hemoglobina SS y S-talasemia β^0 empezando entre los 9 meses y 1 año de edad.
- Aunque las transfusiones son superiores a la hidroxiurea para prevención secundaria y es el tratamiento de elección cuando es factible, la hidroxiurea pudiera prevenir otro ACV en un 90 % de los casos. Por lo tanto, después de recibir un programa de transfusiones, la hidroxiurea puede ser considerada tomando decisiones compartidas con los padres y sopesando las complicaciones de las transfusiones con los efectos de la hidroxiurea.

- En el caso de niños sin arteriopatía significativa que han tenido DTC anormal, hidroxiurea puede sustituir a las transfusiones después de un periodo de transición donde se haya obtenido el máximo efecto de este fármaco. Si las transfusiones no son posibles, se prefiere dar hidroxiurea en vez de observar al paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ware RE, Davis BR, Schultz WH, Brown RC, Aygun B, Sarnaik S, et al. Hydroxycarbamide versus chronic transfusion for maintenance of transcranial Doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia—TCD With Transfusions Changing to Hydroxyurea (TWiTCH): a multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016; 387: 661-70.
2. DeBaun MR, Galadanci NA, Kassim AA, Jordan LC, Phillips S, Aliuy MH. Primary stroke prevention in children with sickle cell anemia living in Africa: The false choice between patient-oriented research and humanitarian service. *Transactions of the Am Clin Climatol Assoc*. 2016; 127:17-33.
3. McGann PT, Hernandez AG, Ware RE. Sickle cell anemia in sub-Saharan Africa: advancing the clinical paradigm through partnerships and research. *Blood*. 2017; 129(2): 155-61.
4. Huttle A, Maestre GE, Lantigua R, Green NS. Sickle cell in Sickle Cell Disease in Latin America and the United States. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62:1131-1136.