

## Revisión de tema

# Efectos de la administración de hidroxiurea en pacientes con necrosis avascular en anemia de células falciformes.

## Effects of hydroxyurea administration in patients with avascular necrosis in sickle cell anemia.

Carolina Durango-Sánchez<sup>1,a</sup>, Laura Duque-Echeverri<sup>1,a</sup>, Lina-María Martínez-Sánchez<sup>2,a</sup>,  
Valeria Vásquez-Estrada<sup>1,a</sup>, Laura Herrera-Almanza<sup>1,a</sup>

1. Estudiante de Medicina.
  2. Bacterióloga, Especialista en Hematología, Magister en Educación, Grupo de Investigación en Salud Clínica y Quirúrgica, Línea de Hematología, Universidad Pontificia Bolivariana.
- a. Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana-Medellín (Colombia).

### CORRESPONDENCIA

Carolina Durango Sánchez  
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-3557-324X>  
Facultad de Medicina  
Universidad Pontificia Bolivariana Medellín  
(Colombia).  
E-mail: [carolina.durango@upb.edu.co](mailto:carolina.durango@upb.edu.co)

### CONFLICTO DE INTERESES

Las autoras del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 22 de agosto de 2021.  
ACEPTADO: 04 de marzo de 2022.

### RESUMEN

La hidroxiurea es un agente terapéutico utilizado en el tratamiento de la anemia de células falciformes o drepanocitosis. Esta patología es un trastorno genético autosómico recesivo. Su complicación más frecuente es la osteonecrosis, que afecta principalmente la epífisis de huesos largos como la cabeza y cóndilos femorales, cabeza humeral y la porción distal de la tibia. El objetivo del presente artículo es demostrar los efectos adversos de la administración de hidroxiurea en pacientes con necrosis avascular en anemia de células falciformes y exponer algunos tratamientos emergentes para esta patología. Para ello se realizó una revisión bibliográfica a través de las bases de datos de Pubmed y Elsevier de los últimos 10 años, sobre el fármaco utilizado para el tratamiento de la anemia de células falciformes y si su administración conduce o no a la generación de la osteonecrosis. Como conclusión, se han descrito diversos efectos adversos ocasionados por la administración de hidroxiurea en pacientes con la patología mencionada.

**Palabras clave:** Anemia de células falciformes, hidroxiurea, osteonecrosis, hemoglobinopatías, antidrepanocíticos

### ABSTRACT

Hydroxyurea is a therapeutic agent used in the treatment of sickle cell anemia or sickle cell disease. This pathology is an autosomal recessive genetic disorder. Its most frequent complication is osteonecrosis, which mainly affects the epiphysis of long bones such as the femoral head and condyles, humeral head and the distal portion of the tibia. The objective of this article is to demonstrate the adverse effects of the administration of hydroxyurea in patients with avascular necrosis in sickle cell anemia and to present some emerging treatments for this pathology. For this, a bibliographic review was carried out through the Pubmed and Elsevier databases of the last 10 years, on the drug used for the treatment of sickle cell anemia and whether or not its administration leads to the generation of osteonecrosis. In conclusion, various adverse effects caused by the administration of hydroxyurea have been described in patients with the aforementioned pathology.

**Key words:** Anemia sickle cell, hydroxyurea, osteonecrosis, hemoglobinopathies, antisickling agents.

Durango-Sánchez C, Duque-Echeverri L, Martínez-Sánchez LM, Vásquez-Estrada V, Herrera-Almanza L. Efectos de la administración de hidroxiurea en pacientes con necrosis avascular en anemia de células falciformes. *Salutem Scientia Spiritus* 2022; 8(2):18-24.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

## INTRODUCCIÓN

La hidroxiurea es un agente terapéutico utilizado en el tratamiento de la anemia de células falciformes. Su función se basa principalmente en inducir efectos citotóxicos y cambios megaloblásticos, actuando así sobre la fase de síntesis del ácido desoxirribonucleico por medio de la inhibición de la ribonucleótido reductasa, que reduce grupos de desoxinucleótidos intracelulares necesarios en la replicación del ADN. Su eficacia clínica en la anemia de células falciformes es principalmente a través del aumento de los niveles de hemoglobina fetal (HbF). La hidroxiurea entonces, inhibe la polimerización intracelular de HbS y previene el proceso de formación de hoz dentro de los eritrocitos.<sup>1</sup>

Al administrarla vía oral una vez al día, conduce a una detención temporal de la hematopoyesis, generando así una alteración en la cinética eritroide posterior al suministro del fármaco. Esta eritropoyesis generada por “estrés” presenta una HbF más alta debido al reclutamiento de progenitores eritroides tempranos que mantienen la producción de HbF, y al esta incrementar sus niveles, los eritrocitos tendrán mayor volumen corpuscular medio, al igual que aumentará su deformabilidad. Sin embargo, existe una variabilidad sustancial entre pacientes con respecto al régimen de dosificación óptimo, así como diferencias en toxicidades relacionadas con el tratamiento y respuestas que pueden explicarse por la farmacocinética y farmacogenética de la hidroxiurea.<sup>1,2</sup>

Por otro lado, es importante resaltar que la anemia de células falciformes o drepanocitosis es un trastorno genético autosómico recesivo, considerada como la hemoglobinopatía estructural más frecuente en todo el mundo y se produce por cambios de las características de la hemoglobina cuando los monómeros solubles de Hb se transforman en polímeros gelificados ante variaciones ambientales en el pH, temperatura y concentraciones iónicas. El resultado es la producción de hematíes rígidos, lo cual, junto a las interacciones anómalas que se establecen con el endotelio vascular, determina el fenómeno de falciformación y oclusión vascular. Entre los factores que condicionan la tendencia a la formación de polímeros, es importante resaltar los valores de HbF.<sup>3,4</sup>

Estas células falciformes pueden bloquear el flujo de la sangre en los pequeños vasos sanguíneos del cuerpo, cuando se bloquea el flujo sanguíneo en los vasos que irrigan un hueso, el hueso no recibe suficiente oxígeno y el tejido óseo puede morir. La necrosis avascular es el resultado de la pérdida temporal o permanente del riego sanguíneo al hueso de la cadera o articulación del hombro. Esta pérdida de sangre causa que se estreche la articulación y colapse el hueso, causando afectación en una sola articulación o a más de una al mismo tiempo.<sup>5,6</sup>

La anemia de células falciformes es el trastorno sanguíneo hereditario con mayor prevalencia a nivel mundial.<sup>7</sup> Según la OMS,

cerca del 7% de las mujeres en gestación son portadoras de esta enfermedad monogénica, afectando a 30 millones de personas aproximadamente en el mundo.<sup>8</sup> Anualmente nacen 330.000 lactantes afectados por algún trastorno de la hemoglobina, de esta población, el 83% tiene anemia de células falciformes, y se estima que entre los años 2010 y 2050, el número total de niños con la enfermedad será de 14.242.000.<sup>7,9</sup> En Colombia, informes sobre la presencia de esta alteración genética, demuestran que 14,7% en la población de Chocó cursan con esta patología.<sup>8</sup>

Las características clínicas en la anemia de células falciformes, son estimuladas por la vaso oclusión causada por anomalías reumáticas y vasculopatía que se asocian a la hemólisis causada en el progreso de la enfermedad.<sup>10-12</sup> Una manifestación importante impulsada por la vaso oclusión es la osteonecrosis, que afecta aproximadamente el 30% de las personas con este tipo de anemia.<sup>13</sup>

La necrosis avascular u osteonecrosis que presentan los pacientes con anemia de células falciforme suele comprometer característicamente la epífisis de huesos largos como la cabeza y cóndilos femorales, cabeza humeral y la porción distal de la tibia.<sup>14</sup> También se ha descrito afectación del cóndilo mandibular, la articulación temporomandibular y el codo.<sup>14</sup> Con frecuencia puede afectar más de una articulación en los pacientes. Clínicamente puede ser asintomática en estadios tempranos, hasta generar intenso dolor, colapso óseo y alteración de los arcos de movilidad.<sup>14</sup>

El sitio específico que con mayor frecuencia se encuentra comprometido es la cabeza femoral, la cual es altamente susceptible por carecer de flujo sanguíneo colateral,<sup>13</sup> incluso hasta en un 54% de los pacientes cursa de manera bilateral.<sup>14</sup> En segundo lugar, de frecuencia se encuentra la cabeza humeral.<sup>14</sup>

Dentro de los factores de riesgo asociados a la presencia de osteonecrosis en pacientes con anemia de células falciformes se encuentran: la edad, hombres, homocigotos con Hb SS asociado con la presencia de  $\alpha$ -talasemia, con uso de esteroides sistémicos, consumo de alcohol, tabaquismo, enfermedades cardiovasculares, dislipidemia, hipercoagulabilidad, traumatismo articular, síndrome torácico agudo recurrente, sobrepeso y obesidad.<sup>13,14</sup> De este modo, el objetivo de este artículo fue revisar la clínica desencadenada por la administración de hidroxiurea en pacientes que padecen necrosis avascular y anemia de células falciforme para prevenir estos efectos adversos en los pacientes que reciban este tratamiento y exponer algunos tratamientos emergentes para esta patología

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en la literatura desde noviembre de 2020 hasta junio de 2021, en PUBMED y ELSEVIER con los términos

“Hidroxiurea” “anemia de células falciformes” y “osteonecrosis”. Los criterios de inclusión para realizar esta revisión de tema fueron artículos que tenían como tema central, el tratamiento de la anemia de células falciformes y los efectos derivados por su principal agente terapéutico. Así mismo, se incluyeron artículos de revista, revisiones de tema y reportes de caso, dentro de los cuales el 60,78% son artículos que fueron publicados en los últimos 5 años y el 39,22% restante corresponden a artículos de años anteriores en inglés y español; obteniéndose inicialmente 60 artículos. Por su parte los criterios de exclusión fueron: 1. Artículos publicados fuera del rango de fecha establecido; 2. Publicaciones sin relación con el objetivo de la búsqueda y revisión; y 3. Artículos con información limitada para el análisis requerido. Finalmente, fueron considerados 51 artículos acordes al objetivo de la presente revisión de tema.

### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El análisis y el resumen de los artículos que se tuvieron en cuenta para la siguiente revisión de tema, se organizaron en subtemas de acuerdo al objetivo descrito en el siguiente orden: Fisiopatogenia y presentación clínica, farmacodinamia de la hidroxiurea y su acción en la anemia de células falciformes, y tratamiento. Los cuales se desarrollan como forma de resultados y discusión.

#### Fisiopatogenia y presentación clínica

La anemia de células falciformes es un desorden autosómico recesivo causado por un polimorfismo simple de nucleótido en la cual se sustituye un residuo de ácido glutámico por uno de valina en el gen (HBB) que codifica para la subunidad  $\beta$  de la hemoglobina, esta mutación resulta en la creación de dos alelos homocigotos de  $\beta^s$ . Bajo condiciones de desoxigenación; es decir cuando la hemoglobina no está unida al oxígeno, esta proteína mutada que perdió afinidad por el oxígeno se polimeriza e incrementa la rigidez y distorsiona la membrana eritrocitaria, causando la característica forma de hoz de la célula de anemia de células falciformes, falla energética celular y estrés, deshidratación, disminución en sus propiedades reológicas y hemólisis temprana, lo que resulta en anemia hemolítica y taponamiento del flujo sanguíneo.<sup>15-17</sup>

El proceso de vaso oclusión ocurre por una interacción entre la hemoglobina libre, la reología alterada sanguínea, los radicales libres e incremento de la capacidad de adhesión de los glóbulos rojos deformados a las células endoteliales y células inflamatorias y la activación hemostática. El incremento de la viscosidad de la sangre debido a la alta hemólisis y reducción de la deformabilidad eritrocitaria, contribuyen a disminuir el flujo sanguíneo de capilares y pos capilares, generando isquemia en tejidos y órganos. De igual forma la alteración de la membrana eritrocitaria promueve la exposición a moléculas de adhesión que normalmente no se expresan en los eritrocitos ocluyendo la microvasculatura veno-

sa, lo que lleva a disfunción endotelial y activación del sistema inflamatorio.<sup>15,16</sup>

La isquemia repetida y la injuria de reperfusión afectan principalmente la vasculatura de las articulaciones; más prevalentemente en aquellas las cuales sus vías colaterales son escasas como en la cabeza femoral y la cadera, lo que conduce a crisis vaso oclusivas, las cuales se pueden precipitar debido al clima frío, hipoxia, infecciones, deshidratación, estrés y el embarazo. Estas circunstancias promueven la polimerización y toda la cascada de efectos que conllevan a las principales complicaciones de la anemia de células falciformes, como crisis agudas de dolor, síndrome torácico agudo, alteración en la función esplénica, nefropatía, complicaciones neurológicas y su principal complicación, la osteonecrosis.<sup>13,18</sup>

La osteonecrosis resulta de infartos epifisiarios en el hueso subcondral donde la circulación colateral es mínima, seguidos de colapso y puede comprometer la totalidad de la epífisis, a diferencia de otras condiciones en las cuales se afectan uniformemente algunas zonas de la epífisis. La lesión ósea puede ser asintomática en el momento de la necrosis y ser diagnosticada accidentalmente al realizar imágenes y exámenes para otras patologías. Se pueden presentar algunos síntomas como dolor mecánico y progresivo de la articulación, limitación del rango del movimiento de la articulación que lleva a incapacidad de movimiento, distal al lugar del proceso de isquemia.<sup>19-21</sup> Esta puede resultar en múltiples complicaciones musculoesqueléticas como crisis de dolor e infecciones. La necrosis avascular de la cadera que se desarrolla en la niñez puede causar deformidad femoral proximal y alteración en el crecimiento, resultando en una cabeza femoral corta, coxa magna, coxa plana, etc. En los adultos puede aumentar la tasa de infecciones, seguido de una deformación irreversible de la superficie articular, con fractura subcondral y por consiguiente una osteoartritis secundaria.<sup>18,19</sup>

La necrosis avascular se diagnóstica por medio de las imágenes diagnósticas y escalas pronósticas. Las imágenes tomadas para la osteonecrosis varían desde una radiografía estándar, resonancia magnética (MRI) y tomografía computarizada (TC) hasta una tomografía por emisión de positrones (PET). La MRI es la prueba recomendada para hacer el diagnóstico y detectar lesiones antes del colapso, mediante de esta se alcanza a visualizar las radiolucencias, esclerosis, resorción ósea y neoformación.<sup>22,23</sup>

La clasificación de la lesión se lleva a cabo a través de escalas como la de Ficat y Arlet y la de Steinberg, ambas basadas en los hallazgos del MRI y de las radiografías, estas permiten determinar el pronóstico de los pacientes y dar una orientación para las opciones de tratamiento.<sup>22</sup> Adicionalmente en estudios realizados por Worrall et al en la población norteamericana se reportó que la relación hemoglobina hematocrito elevada en pacientes con anemia de células falciformes es uno de los predictores más seguros

para el diagnóstico de la osteonecrosis, implementado para determinar la posibilidad de osteonecrosis en pacientes asintomáticos.<sup>24</sup>

### Farmacodinamia de la hidroxiurea y su acción en la anemia de células falciformes

La hidroxiurea es un fármaco que desde la década de 1980 se incorporó para el manejo terapéutico de pacientes con anemia de células falciformes.<sup>25</sup> Este medicamento al inhibir la enzima ribonucleótido reductasa, aumenta la hemoglobina fetal en los glóbulos rojos, al mismo tiempo que reduce la concentración de Hb S intracelular y por lo tanto,<sup>27</sup> esto tiene como resultado una disminución de la hemólisis de los glóbulos rojos, un aumento de la hemoglobina total y una reducción del proceso de polimerización, esto último, evita la deformación de la molécula de hemoglobina hasta su forma de media luna, característica en la enfermedad de células falciformes.<sup>26</sup> La hidroxiurea además de su efecto en los glóbulos rojos, aumenta la biodisponibilidad del óxido nítrico, disminuye el recuento plaquetario y de glóbulos blancos y reduce la adhesión intracelular, mejorando el flujo sanguíneo en la microcirculación de pacientes con la enfermedad.<sup>26-28</sup>

En cuanto a la presencia de osteonecrosis en pacientes en tratamiento con hidroxiurea existe gran controversia. Se ha descrito que se presenta en menor frecuencia en aquellos pacientes que la utilizan, incluso en aquellos que ha tenido un uso prolongado del mismo, sin embargo, algunos estudios han reportado que este medicamento al aumentar la hemoglobina y hematocrito incrementa el riesgo de comprometer la perfusión de tejidos y órganos.<sup>29</sup> Ante esto, también se ha reportado que la hidroxiurea al disminuir la alteración morfológica de los glóbulos rojos, disminuye el riesgo de eventos vaso-oclusivos en estos pacientes, ya que no modifica la viscosidad de la sangre.<sup>30,31</sup> En un estudio realizado por Adekile *et al* acerca del riesgo de necrosis avascular en niños que reciben tratamiento con hidroxiurea, se reportó un aumento en el riesgo de presentar lesiones óseas, relacionado con el tiempo prolongado de la toma del medicamento, independiente del nivel de hematocrito y la frecuencia de crisis vasooclusivas, lo cual también se evidencia en el estudio realizado por Mohammed *et al* en el cual algunas lesiones progresan y otras nuevas aparecen.<sup>10</sup>

Dentro de los efectos adversos descritos de la hidroxiurea en población con anemia de células falciforme se encuentra la presencia de eczema, neutropenia, macrocitosis e infección.<sup>32</sup> Con menor frecuencia se ha descrito la presencia de anorexia, manchas en las uñas y piel, náuseas, pancitopenia, trombocitopenia, aumento de creatinina, presencia de úlceras en piel, entre otros.<sup>2,33</sup> En el estudio realizado por Karimi *et al* en pacientes con beta talasemia que estaban en tratamiento con hidroxiurea, se evidenció que los efectos adversos más comunes eran menores como manifestaciones en piel, seguidas de síntomas neurológicos (como cefalea) y gastrointestinales.<sup>34</sup>

En modelos animales el uso de hidroxiurea ha demostrado alterar la fertilidad por generar cambios morfológicos en los espermatozoides, sin embargo, se poseen muy pocos datos sobre este efecto en humanos, ya que una pequeña cantidad de estudios que se han publicado sobre el tema, y en ellos no se ha observado diferencia significativa en la fertilidad de los grupos comparados.<sup>2,35</sup>

En cuanto a la morbimortalidad de los pacientes con anemia de células falciforme, en el estudio realizado por Voskaridou, realizaron un ensayo clínico en donde realizaron el seguimiento a los pacientes por 17 años, y reporta que aquellos pacientes que recibían tratamiento con hidroxiurea presentaron menor severidad de las crisis dolorosas, disminución del uso de hemoderivados y hospitalizaciones.<sup>36</sup> En cuanto a la probabilidad de sobrevivir a los 10 años, encontraron que en el grupo con hidroxiurea era del 86% comparado con el 65% del grupo control.<sup>36</sup>

### Tratamiento

Algunos pacientes con anemia de células falciformes no responden adecuadamente a la hidroxiurea y pueden rechazar el tratamiento debido a los efectos secundarios. Por este motivo se están utilizando e investigando otros agentes que modifican el silenciamiento del gen de la  $\gamma$ -globina.<sup>37</sup>

### Tratamientos curativos y modificadores de la enfermedad

Actualmente, los únicos medicamentos modificadores de la enfermedad disponibles son la hidroxycarbamida y l-glutamina. Ambos se administran a diario para reducir la tasa de complicaciones agudas, pero los resultados varían de una persona a otra<sup>38</sup> (Tabla 1).

### Tratamientos emergentes

Entre los medicamentos que se han evaluado se encuentra la decitabina con o sin tetrahidouridina (THU) esta última es una citidina desaminasa que previene la desactivación rápida de la decitabina, permitiendo así el uso de una formulación oral de este último.<sup>37</sup> La decitabina inhibe la enzima ADN metiltransferasa-1 (DNMT1), reduciendo así la metilación del ADN.<sup>37,44</sup> La combinación decitabina/tetrahidouridina resultó ser segura sin citotoxicidad ni genotoxicidad, bien tolerada y eficaz, aumentando los niveles de HbF a 4-9%.<sup>37,45</sup> La decitabina no afecta el metabolismo del ARN y es probable mejorar su perfil de seguridad, aunque el impacto de su incorporación irreversible al ADN no ha sido completamente aclarado.<sup>37,45</sup>

El butirato de dimetilo es un derivado de ácido graso de cadena corta e inhibidor de las enzimas histona desacetilasas (HDAC), se estudió para uso por vía oral, pero se suspendió la investigación ya que el fármaco se asoció con un aumento insignificante de HbF y más episodios dolorosos.<sup>37,46</sup>

La desmetilasa-1 específica de lisina (LSD1) es otra enzima que puede usarse como diana epigenética ya que modifica las histonas a través de la desmetilación en el proceso del silenciamiento del gen de la  $\gamma$ -globina.<sup>37</sup> La Inhibición de LSD1 en modelos animales aumenta la HbF, reduce la reticulocitosis y disminuye el daño de órganos.<sup>37,47</sup>

Se ha demostrado recientemente que la metformina induce la HbF en un organismo dependiente de FOXO3 (*Forkhead box O3*), se ha evaluado unida a la hidroxiurea in vitro y sin adición.<sup>37,48</sup> (Tabla 2)

El tratamiento de la anemia de células falciformes puede tener un enfoque multimodal con una combinación de terapias, como ocurre con el tratamiento del cáncer. Los agentes como L-glutamina e hidroxiurea, podrían combinarse con éxito con agentes que no se superponen, y que bloquean la adhesión inflamatoria durante las crisis dolorosas.<sup>37</sup>

Es importante seguir realizando evaluaciones sobre los beneficios y la seguridad a largo plazo de los tratamientos emergentes, para poder identificar rápidamente las complicaciones de las nuevas terapias, y de esta manera asegurar que los riesgos y las complicaciones se detectan oportunamente con el fin de mejorar la atención de los pacientes.<sup>37</sup>

## CONCLUSIÓN

Para concluir, la hidroxiurea se ha utilizado como agente terapéutico de la anemia de células falciformes; su función se basa principalmente en inducir efectos citotóxicos y cambios megaloblásticos. En cuanto a la morbimortalidad, se ha reportado que los pacientes con esta patología de base presentan menor severidad de las crisis vaso oclusivas y disminución de hospitalizaciones. A pesar de esto, es conocido que el efecto terapéutico de la hidroxiurea produce un aumento de la hemoglobina y el hematocrito que conduce a un incremento de la viscosidad sanguínea y una alteración en la microcirculación de la cabeza femoral que desencadena diversos efectos adversos descritos a lo largo de la presente revisión; adicionalmente el riesgo de progresión de las lesiones osteonecróticas aumenta con la administración prolongada del medicamento demostradas por RMN.

## REFERENCIAS

1. Marahatta A, Ware RE. Hydroxyurea: Analytical techniques and quantitative analysis. *Blood Cells Mol Dis.* 2017; 67:135-42. doi: 10.1016/j.bcmd.2017.08.009
2. McGann PT, Ware RE. Hydroxyurea therapy for sickle cell anemia. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(11):1749-58. doi: 10.1517/14740338.2015.1088827
3. Zúñiga C P, Martínez G C, González R LM, Rendón C DS, Rojas R N, *et al.* Enfermedad de células falciformes: Un diagnóstico para tener presente. *Rev Chil Pediatr.* 2018;89(4):525-29.
4. Ortega Aramburu JJ. Anemia de células falciformes: una enfermedad emergente en España. *An Pediatr (Barc).* 2003;58(2):93-4.
5. Hernigou P. Osteonécrose de la tête fémorale [Hip osteonecrosis]. *Rev Prat.* 2020;70(4):409-15. French.
6. Lespasio MJ, Sodhi N, Mont MA. Osteonecrosis of the Hip: A Primer. *Perm J.* 2019;23:18-100. doi: 10.7812/TPP/18-100
7. Azmet FR, Al-Kasim F, Alashram WM, Siddique K. The role of hydroxyurea in decreasing the occurrence of vaso-occlusive crisis in pediatric patients with sickle cell disease at King Saud Medical City in Riyadh, Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2020;41(1):46-52. doi: 10.15537/smj.2020.1.24698
8. Burgos Luna JM, Páez Rúa DM, Ruiz Ordoñez I, Fernández PA, Escobar Vidarte MF. Description of criteria for near miss in high-complexity obstetric population with sickle cell anemia: an observational study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(6):941-6. doi: 10.1080/14767058.2018.1510912
9. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ.* 2008;86(6):480-7. doi: 10.2471/blt.06.036673
10. Adekile AD, Gupta R, Al-Khayat A, Mohammed A, Atyani S, Thomas D. Risk of avascular necrosis of the femoral head in children with sickle cell disease on hydroxyurea: MRI evaluation. *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66(2):e27503. doi: 10.1002/pbc.27503
11. Kato GJ, Hebbel RP, Steinberg MH, *et al.* Vasculopathy in sickle cell disease: biology, pathophysiology, genetics, translational medicine, and new research directions. *Am J Hematol.* 2009;84:618-25. doi: 10.1002/ajh.21475
12. Morris CR. Mechanisms of vasculopathy in sickle cell disease and thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2008;2008:177- 85. doi: 10.1182/asheducation-2008.1.177
13. Adesina OO, Neumayr LD. Osteonecrosis in sickle cell disease: an update on risk factors, diagnosis, and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2019;2019(1):351-8. doi: 10.1182/hematology.2019000038
14. Naseer ZA, Bachabi M, Jones LC, Sterling RS, Khanuja HS. Osteonecrosis in Sickle Cell Disease. *South Med J.* 2016;109(9):525-30. doi: 10.14423/SMJ.0000000000000516
15. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, Smith WR, Panepinto JA, Weatherall DJ, Costa FF, Vichinsky EP. Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2018; 4:18010.
16. Sundd P, Gladwin MT, Novelli EM. Pathophysiology of Sickle Cell Disease. *Annu Rev Pathol.* 2019;14:263-92. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012838
17. Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. Sickle cell disease. *Lancet.* 2017;390(10091):311-23. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30193-9
18. Vanderhave KL, Perkins CA, Scannell B, Brighton BK. Orthopaedic Manifestations of Sickle Cell Disease. *J Am Acad Orthop Surg.* 2018;26(3):94-101. doi: 10.5435/JAAOS-D-16-00255
19. Pijnenburg L, Felten R, Javier RM. Osteonécroses aseptiques, une

## Hidroxiurea y anemia de células falciformes

**Tabla 1.** Tratamientos en anemia falciforme.<sup>39-43</sup>

Tratamiento	Característica	Efecto	Indicación
Hidroxicarbamida	Citorreductor que inhibe la ribonucleótido reductasa	Aumenta la concentración de hemoglobina total y producción de HbF	Episodios dolorosos
		Reduce el número de leucocitos en sangre	Antecedentes de accidente cerebrovascular
		Reduce la expresión de moléculas de adhesión de superficie en neutrófilos, glóbulos rojos y endotelio vascular	Anemia sintomática severa
		Mejora el flujo sanguíneo y reduce la vasooclusión	Historia de síndrome torácico agudo
L-glutamina	Aminoácido esencial	Reduce significativamente la frecuencia de complicaciones agudas	Episodios dolorosos
		Reduce las crisis de dolor	Anemia sintomática severa
		Menos hospitalizaciones	
Transfusión sanguínea		Reduce la proporción de hemoglobina HbS circulante	Secuestro esplénico agudo
			Crisis de hiperhemólisis
		Reduce la vasooclusión	Estrés fisiológico severo Prevenir un accidente cerebrovascular Anemia aguda grave

revue générale des ostéonécroses de la hanche, et au-delà [A review of avascular necrosis, of the hip and beyond]. *Rev Med Interne*. 2020;41(1):27-36. French.

20. Vaishya R, Agarwal AK, Edomwonyi EO, Vijay V. Musculoskeletal Manifestations of Sickle Cell Disease: A Review. *Cureus*. 2015;7(10):e358. doi: 10.7759/cureus.358
21. Venkataraman A, Adams RJ. Neurologic complications of sickle cell disease. *Handb Clin Neurol*. 2014;120:1015-25. doi: 10.1016/B978-0-7020-4087-0.00068-1
22. Petek D, Hannouche D, Suva D. Osteonecrosis of the femoral head: pathophysiology and current concepts of treatment. *EFORT Open Rev*. 2019 ;4(3):85-97. doi: 10.1302/2058-5241.4.180036
23. Lee GC, Khoury V, Steinberg D, Kim W, Dalinka M, Steinberg M. How do radiologists evaluate osteonecrosis? *Skeletal Radiol*. 2014;43(5):607-14. doi: 10.1007/s00256-013-1803-4
24. Worrall D, Smith-Whitley K, Wells L. Hemoglobin to Hematocrit Ratio: The Strongest Predictor of Femoral Head Osteonecrosis in Children With Sickle Cell Disease. *J Pediatr Orthop*. 2016;36(2):139-44. doi: 10.1097/BPO.0000000000000409
25. Oliveira EAM, Boy KA, Santos APP, Machado CDS, Velloso-Rodrigues C, Gerheim PSAS, Mendonça LM. Evaluation of hydroxyurea genotoxicity in patients with sickle cell disease.

**Tabla 2.** Nuevas alternativas terapéuticas.<sup>39,49-51</sup>

Medicamento	Características
Prasugrel	Inhibe la agregación plaquetaria mediada por ADP Reduce las crisis de dolor
Apixabán	Inhibidor directo del factor Xa por vía oral Previene la activación de protrombina a trombina Reduce las crisis de dolor
Crizanlizumab	Inhibidores de P-selectina Reduce las crisis de dolor

- Einstein (Sao Paulo). 2019;17(4):eAO4742. doi: 10.31744/einstein\_journal/2019AO4742
26. Schuchard SB, Lissick JR, Nickel A, Watson D, Moquist KL, Blaylark RM, Nelson SC. Hydroxyurea use in young infants with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(7):e27650. doi: 10.1002/pbc.27650
27. Dong M, McGann PT, Mizuno T, Ware RE, Vinks AA. Development of a pharmacokinetic-guided dose individualization strategy for

- hydroxyurea treatment in children with sickle cell anaemia. *Br J Clin Pharmacol* 2016;81:742-52. doi: 10.1111/bcp.12851
28. Zahran AM, Nafady A, Saad K, Hetta HF, Abdallah AM, Abdel-Aziz SM, Embaby MM, Abo Elgheet AM, Darwish SF, Abo-Elela MGM, Elhoufey A, Elsayh KI. Effect of Hydroxyurea Treatment on the Inflammatory Markers Among Children With Sickle Cell Disease. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1076029619895111. doi: 10.1177/1076029619895111
  29. Adekile AD, Gupta R, Al-Khayat A, Mohammed A, Atyani S, Thomas D. Risk of avascular necrosis of the femoral head in children with sickle cell disease on hydroxyurea: MRI evaluation. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(2):e27503. doi: 10.1002/pbc.27503
  30. Lemonne N, Charlot K, Waltz X, Ballas SK, Lamarre Y, Lee K, *et al*. Hydroxyurea treatment does not increase blood viscosity and improves red blood cell rheology in sickle cell anemia. *Haematologica*. 2015;100(10):e383-6. doi: 10.3324/haematol.2015.130435
  31. Lemonne N, Möckesch B, Charlot K, Garnier Y, Waltz X, Lamarre Y, Antoine-Jonville S, Etienne-Julan M, Hardy-Dessources MD, Romana M, Connes P. Effects of hydroxyurea on blood rheology in sickle cell anemia: A two-years follow-up study. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2017;67(2):141-8. doi: 10.3233/CH-170280
  32. Thornburg CD, Files BA, Luo Z, Miller ST, Kalpatthi R, Iyer R, *et al*. Impact of hydroxyurea on clinical events in the BABY HUG trial. *Blood*. 2012; 120(22):4304-10. doi: 10.1182/blood-2012-03-419879
  33. Luchtman-Jones L, Pressel S, Hilliard L, Brown RC, Smith MG, Thompson AA, *et al*. Effects of hydroxyurea treatment for patients with hemoglobin SC disease. *Am J Hematol*. 2016;91(2):238-42. doi: 10.1002/ajh.24255
  34. Karimi M, Cohan N, Mousavizadeh K, Falahi MJ, Haghpanah S. Adverse effects of hydroxyurea in beta-thalassemia intermedia patients: 10 years' experience. *Pediatr Hematol Oncol*. 2010;27(3):205-11. doi: 10.3109/08880011003639952
  35. Ballas SK, McCarthy WF, Guo N, DeCastro L, Bellevue R, Barton BA, *et al*. Exposure to hydroxyurea and pregnancy outcomes in patients with sickle cell anemia. *J Natl Med Assoc*. 2009;101(10):1046-51. doi: 10.1016/s0027-9684(15)31072-5
  36. Voskaridou E, Christoulas D, Bilalis A, Plata E, Varvagiannis K, Stamatopoulos G, *et al*. The effect of prolonged administration of hydroxyurea on morbidity and mortality in adult patients with sickle cell syndromes: results of a 17-year, single-center trial (LaSHS). *Blood*. 2010;115(12):2354-63. doi: 10.1182/blood-2009-05-221333
  37. Carden MA, Little J. Emerging disease-modifying therapies for sickle cell disease. *Haematologica*. 2019;104(9):1710-19. doi: 10.3324/haematol.2018.207357
  38. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, *et al*. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA* 2014;312:1033-48. doi: 10.1001/jama.2014.10517
  39. Inusa BPD, Hsu LL, Kohli N, Patel A, Ominu-Evboti K, Anie KA, *et al*. Sickle Cell Disease-Genetics, Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatment. *Int J Neonatal Screen*. 2019;5(2):20. doi: 10.3390/ijns5020020
  40. Murad M, Hazem A, Prokop L. Hydroxyurea for Sickle Cell Disease: A Systematic Review of Benefits, Harms, and Barriers of Utilization, 2012 Prepared for the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Prepared by the Knowledge and Encounter Research Unit. *Mayo Clin*. 2012;2012:1-116
  41. Steinberg M, Barton F, Castro O, Pegelow C, Ballas S, Kutlar A, *et al*. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: Risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA*. 2003;289:1645-51. doi: 10.1001/jama.289.13.1645
  42. Inati A. Recent advances in improving the management of sickle cell disease. *Blood Rev*. 2009;23:S9-S13. doi: 10.1016/S0268-960X(09)70004-9
  43. Adewoyin A, Obieche J. Hypertransfusion therapy in sickle cell disease in Nigeria. *Adv. Hematol*. 2014;2014:923593. doi: 10.1155/2014/923593
  44. Paikari A, Sheehan VA. Fetal haemoglobin induction in sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2018;180(2):189-200. doi: 10.1111/bjh.15021
  45. Molokie R, Lavelle D, Gowhari M, Pacini M, Krauz L, Hassan J, *et al*. Oral tetrahydrouridine and decitabine for non-cytotoxic epigenetic gene regulation in sickle cell disease: A randomized phase 1 study. *PLoS Med*. 2017;14(9):e1002382. doi: 10.1371/journal.pmed.1002382
  46. Reid ME, El Beshlawy A, Inati A, Kutlar A, Abboud MR, Haynes J Jr, *et al*. A double-blind, placebo-controlled phase II study of the efficacy and safety of 2,2-dimethylbutyrate (HQB-1001), an oral fetal globin inducer, in sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2014;89(7):709-13. doi: 10.1002/ajh.23725
  47. Cui S, Lim KC, Shi L, Lee M, Jearawiriyapaisarn N, Myers G, *et al*. The LSD1 inhibitor RN-1 induces fetal hemoglobin synthesis and reduces disease pathology in sickle cell mice. *Blood*. 2015;126(3):386-96. doi: 10.1182/blood-2015-02-626259
  48. Zhang Y, Paikari A, Sumazin P, Ginter Summarell CC, Crosby JR, Boerwinkle E, *et al*. Metformin induces FOXO3-dependent fetal hemoglobin production in human primary erythroid cells. *Blood*. 2018;132(3):321-33. doi: 10.1182/blood-2017-11-814335
  49. Heeney M, Hoppe C, Abboud M, Inusa B, Kanter J, Ogutu B, *et al*. A multinational trial of prasugrel for sickle cell vaso-occlusive events. *N. Engl. J. Med*. 2016;374:625-635. doi: 10.1056/NEJMoa1512021
  50. Hoppe C, Styles L, Heath L, Zhou C, Jakubowski J, Winters K, *et al*. Design of the DOVE (Determining Effects of Platelet Inhibition on Vaso-Occlusive Events) trial: A global Phase 3 double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter study of the efficacy and safety of prasugrel in pediatric patients with sickle cell anemia utilizing a dose titration strategy. *Pediatr. Blood Cancer*. 2016;63:299-305. doi: 10.1002/pbc.25771
  51. Telen M. Beyond hydroxyurea: New and old drugs in the pipeline for sickle cell disease. *Blood*. 2016;127:810-9. doi: 10.1182/blood-2015-09-618553