



**Biblioteca  
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

## **Hidroxiurea (hidroxicarbamida) para la anemia de células falciformes (Revisión)**

Nevitt SJ, Jones AP, Howard J

Nevitt SJ, Jones AP, Howard J.  
Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease  
(Hidroxiurea (hidroxicarbamida) para la anemia de células falciformes).  
*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 4. Art. No.: CD002202.  
DOI: [10.1002/14651858.CD002202.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002202.pub2).

[www.cochranelibrary.com/es](http://www.cochranelibrary.com/es)

[Revisión de intervención]

# Hidroxiurea (hidroxycarbamida) para la anemia de células falciformes

Sarah J Nevitt<sup>1</sup>, Ashley P Jones<sup>1</sup>, Jo Howard<sup>2</sup><sup>1</sup>Department of Biostatistics, University of Liverpool, Liverpool, UK. <sup>2</sup>Department of Haematology, Guy's and St Thomas' Hospitals NHS Foundation Trust, London, UK**Dirección de contacto:** Sarah J Nevitt, Department of Biostatistics, University of Liverpool, Block F, Waterhouse Building, 1-5 Brownlow Hill, Liverpool, L69 3GL, UK. [sjn16@liverpool.ac.uk](mailto:sjn16@liverpool.ac.uk).**Grupo Editorial:** Grupo Cochrane de Fibrosis Quística y Enfermedades Genéticas.**Estado y fecha de publicación:** Nueva búsqueda de estudios y actualización de contenidos (con cambios en las conclusiones), publicada en el número 4, 2017.**Referencia:** Nevitt SJ, Jones AP, Howard J. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease (Hidroxiurea (hidroxycarbamida) para la anemia de células falciformes). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 4. Art. No.: CD002202. DOI: [10.1002/14651858.CD002202.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002202.pub2).

Copyright © 2017 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley &amp; Sons, Ltd.

## RESUMEN

### Antecedentes

La anemia de células falciformes (ACF) es una de las enfermedades hereditarias más frecuentes en todo el mundo. Se asocia con morbilidad durante toda la vida y con una reducción en la esperanza de vida. La hidroxiurea (hidroxycarbamida), un fármaco quimioterapéutico oral, mejora algunos de los problemas clínicos de la ACF, en particular el dolor, al elevar la hemoglobina fetal. Ésta es una actualización de una revisión Cochrane publicada anteriormente.

### Objetivos

Evaluar los efectos del tratamiento con hidroxiurea en pacientes con ACF (todos los genotipos) de cualquier edad, independientemente del contexto.

### Métodos de búsqueda

Se realizaron búsquedas en el registro de ensayos del Grupo Cochrane de Fibrosis Quística (Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group) que incluyeron referencias identificadas de búsquedas exhaustivas en bases de datos electrónicas o búsquedas manuales de revistas pertinentes y libros de resúmenes de actas de congresos. También se realizaron búsquedas en los registros de ensayos en línea.

Fecha de la búsqueda más reciente: 16 enero 2017.

### Criterios de selección

Ensayos controlados aleatorios y cuasialeatorios, de un mes de duración o más, que compararan hidroxiurea con placebo, tratamiento estándar u otras intervenciones en pacientes con ACF.

### Obtención y análisis de los datos

Los autores de la revisión, de forma independiente, evaluaron los estudios para la inclusión, extrajeron los datos y evaluaron el riesgo de sesgo.

### Resultados principales

Se identificaron 17 estudios en las búsquedas; se incluyeron ocho ensayos controlados aleatorios que reclutaron a 899 adultos y niños con ACF (genotipos hemoglobina SS [HbSS], hemoglobina SC [HbSC] o hemoglobina Sβ<sup>0</sup>talasemia [HbSβ<sup>0</sup>tal]). Los estudios duraron de seis a 30 meses.

Cuatro estudios (577 adultos y niños con HbSS o HbSβ<sup>o</sup>tal) compararon hidroxurea con placebo; tres reclutaron sólo a pacientes con enfermedad grave y uno reclutó a pacientes con enfermedad de todas las gravedades. Hubo mejorías estadísticamente significativas en cuanto a la modificación del dolor (con el uso de medidas como frecuencia, duración, intensidad de las crisis de dolor, ingresos hospitalarios y uso de opiáceos), las medidas de hemoglobina fetal y los recuentos de neutrófilos y, menos eventos de síndrome de tórax agudo y transfusiones de sangre en los grupos de hidroxurea. No hubo diferencias estadísticamente significativas consistentes en cuanto a la calidad de vida y los eventos adversos (incluidos los eventos graves o potencialmente mortales). Durante los estudios ocurrieron siete muertes, pero las tasas por grupo de tratamiento no fueron significativamente diferentes desde el punto de vista estadístico.

Dos estudios (254 niños con HbSS o HbSβ<sup>o</sup>tal también con riesgo de accidente cerebrovascular primario o secundario) compararon hidroxurea y flebotomía con transfusión y quelación; hubo mejorías estadísticamente significativas en cuanto a las medidas de hemoglobina fetal y los recuentos de neutrófilos, pero hubo más eventos de síndrome de tórax agudo e infecciones en el grupo de hidroxurea y flebotomía. No hubo diferencias estadísticamente significativas consistentes en cuanto a la modificación del dolor y los eventos adversos (incluidos los eventos graves o potencialmente mortales). Durante los estudios ocurrieron dos muertes (una en un brazo de tratamiento con hidroxurea y una en el brazo control), pero las tasas por grupo de tratamiento no fueron significativamente diferentes desde el punto de vista estadístico. En el estudio de prevención primaria no ocurrieron accidentes cerebrovasculares en ninguno de los grupos de tratamiento, pero en el estudio de prevención secundaria ocurrieron siete accidentes cerebrovasculares en el grupo de hidroxurea y flebotomía (ninguno en el grupo de la transfusión y quelación) y el estudio finalizó temprano.

La calidad de la evidencia de las dos comparaciones anteriores se consideró moderada a baja, ya que los estudios que contribuyeron a estas comparaciones fueron en su mayoría grandes y estuvieron bien diseñados (y con bajo riesgo de sesgo); sin embargo, la evidencia fue limitada y poco precisa en algunos resultados como la calidad de vida, las muertes durante los estudios y los eventos adversos, y los resultados son aplicables solamente a los pacientes con genotipos HbSS y HbSβ<sup>o</sup>tal.

De los dos estudios restantes, uno (22 niños con HbSS o HbSβ<sup>o</sup>tal también con riesgo de accidente cerebrovascular) comparó hidroxurea con observación; hubo mejorías estadísticamente significativas en cuanto a las medidas de hemoglobina fetal y los recuentos de neutrófilos, pero no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los eventos adversos (incluidos los eventos graves o potencialmente mortales).

El estudio final (44 adultos y niños con HbSC) comparó regímenes de tratamiento con y sin hidroxurea, y encontró mejorías estadísticamente significativas en cuanto a las medidas de hemoglobina fetal, pero no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los eventos adversos (incluidos los eventos graves o potencialmente mortales). Ningún participante murió en ninguno de estos estudios y no se informaron otros resultados relevantes para la revisión.

La calidad de la evidencia de las dos comparaciones anteriores se consideró muy baja debido al número limitado de participantes, la falta de poder estadístico (ya que ambos estudios finalizaron temprano con aproximadamente sólo el 20% del tamaño de la muestra proyectado reclutado) y la falta de aplicabilidad a todos los grupos etarios y genotipos.

## Conclusiones de los autores

Hay evidencia que indica que la hidroxurea 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 de genotipos HbSS o HbSβ<sup>o</sup>tal y 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. Sin embargo, todavía no hay evidencia suficiente sobre los efectos beneficiosos a largo plazo de la hidroxurea, en particular para prevenir las complicaciones crónicas de la ACF, recomendar una dosis estándar o aumentar la dosis hasta la dosis máxima tolerada. Tampoco hay evidencia suficiente acerca de los riesgos a largo plazo de la hidroxurea, incluidos los efectos sobre la fertilidad y la reproducción. La evidencia sobre los efectos de la hidroxurea en los pacientes con genotipo HbSC también es limitada. Los estudios futuros se deben diseñar para analizar dichas incertidumbres.

## RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

### Hidroxurea (también conocida como hidroxycarbamida) para los pacientes con anemia de células falciformes

#### Pregunta de la revisión

¿Cuál es el efecto de la hidroxurea sobre los resultados clínicos (cambios en las crisis de dolor, enfermedades potencialmente mortales, supervivencia, niveles de hemoglobina, calidad de vida y efectos secundarios) en los pacientes con anemia de células falciformes (ACF) de cualquier genotipo?

#### Antecedentes

La ACF es un trastorno genético hereditario que crea problemas con la hemoglobina (la sustancia en los glóbulos rojos que transporta el oxígeno alrededor del cuerpo). La enfermedad se puede heredar de diferentes maneras; los pacientes pueden heredar dos genes falciformes (genotipo HbSS) o pueden heredar el gen falciforme de un padre y un gen de hemoglobina diferente (como la hemoglobina C [genotipo HbSC] o un gen beta talasemia [genotipo HbSβ<sup>+</sup> o HbSβ<sup>o</sup>tal]) del segundo padre.

En los pacientes con ACF la hemoglobina falciforme anormal forma polímeros largos (cadenas) dentro de los glóbulos rojos cuando se oxigenan. Lo anterior daña los glóbulos rojos y los hace más viscosos, lo que da lugar a bloqueos y a reducción del flujo sanguíneo y provoca dolor y daño orgánico. La hemoglobina fetal detiene la formación de estos polímeros en la hemoglobina falciforme dentro del glóbulo rojo. El fármaco hidroxiurea se utiliza para elevar la hemoglobina fetal y puede reducir los efectos de la enfermedad. Ésta es una actualización de una revisión Cochrane publicada anteriormente.

### Fecha de la búsqueda

Las pruebas están actualizadas hasta el 16 enero de 2017.

### Características de los estudios

Se incluyeron ocho estudios (899 adultos y niños con ACF [genotipos HbSS, HbSC o HbSβ<sup>0</sup>tal]). Los estudios duraron de seis a 30 meses.

### Resultados clave y calidad de la evidencia

En cuatro estudios 577 adultos y niños con ACF se seleccionaron al azar para recibir hidroxiurea o placebo. En dos estudios 254 niños con ACF, que también tuvieron un mayor riesgo de tener un primer o segundo accidente cerebrovascular, se seleccionaron al azar para recibir hidroxiurea y flebotomía (obtención de sangre) o transfusión de sangre y quelación (administración de agentes para eliminar el hierro excesivo del cuerpo). Estos seis estudios sólo reclutaron a pacientes con genotipos HbSS o HbSβ<sup>0</sup>tal, por lo que los resultados no se aplican a los pacientes con el genotipo HbSC.

A partir de estos seis estudios hubo evidencia de calidad moderada de que los pacientes que recibieron hidroxiurea presentaron reducciones significativas en la frecuencia de las crisis de dolor, aumento de la hemoglobina fetal y disminución del recuento de neutrófilos (glóbulos blancos) versus el tratamiento de comparación. No hubo diferencias entre los pacientes que recibieron hidroxiurea u otros tratamientos en cuanto a la calidad de vida, las muertes durante los estudios y los efectos secundarios (incluidos los efectos secundarios graves y potencialmente mortales); sin embargo, hubo menos información acerca de estos resultados en los estudios, por lo que la calidad de esta evidencia es baja.

Se incluyeron dos estudios adicionales en la revisión. En un estudio 22 niños con ACF, que también tuvieron un mayor riesgo de tener un accidente cerebrovascular, se seleccionaron al azar para recibir hidroxiurea o ningún tratamiento (observación sólo) y en un estudio 44 adultos y niños se seleccionaron al azar para recibir tratamientos con o sin el agregado de hidroxiurea. Ambos estudios mostraron un aumento de la hemoglobina fetal en los pacientes que recibieron hidroxiurea versus el tratamiento de comparación y no hubo muertes durante los estudios. No hubo diferencias entre los pacientes que recibieron hidroxiurea u otros tratamientos en cuanto a las crisis de dolor y los efectos secundarios (incluidos los efectos secundarios serios o potencialmente mortales) y estos estudios no midieron la calidad de vida. La calidad de la evidencia de estos estudios es muy baja debido a que los estudios fueron muy pequeños, sólo reclutaron alrededor del 20% del número concebido de pacientes y los resultados no se aplican a todos los pacientes con ACF (genotipos diferentes).

### Conclusiones

La evidencia indica que es probable que la hidroxiurea sea efectiva a corto plazo para reducir la frecuencia de episodios dolorosos y elevar los niveles de hemoglobina fetal en la sangre de los pacientes con ACF. También es probable que la hidroxiurea sea efectiva para prevenir los primeros accidentes cerebrovasculares en los pacientes con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular y no parece asociarse con un aumento de ningún efecto secundario (incluidos los efectos secundarios graves y potencialmente mortales).

En la actualidad no hay mucha evidencia sobre si la hidroxiurea es beneficiosa durante un período prolongado, cuál es la mejor dosis que se debe tomar, o si el tratamiento provoca algún efecto secundario grave o a largo plazo. Se necesitan más estudios para responder a estas preguntas.