



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

REVISIÓN CUALI-CUANTITATIVA SOBRE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA
HIDROXIUREA EN EL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA DREPANOCÍTICA EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
LA SUBESPECIALIDAD EN HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
P R E S E N T A
DR. ROBERTO MAR ALDANA

TUTOR DE TESIS:
DR. ROGELIO A. PAREDES AGUILERA

COTUTOR:
DR. IGNACIO MORA MAGAÑA



MÉXICO, D.F.

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

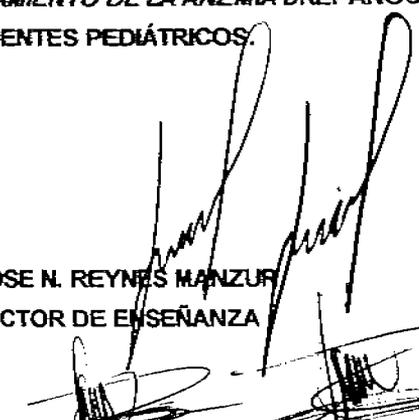
NOMBRE: Roberto Nor Aldeny

FECHA: 06/Marzo/08

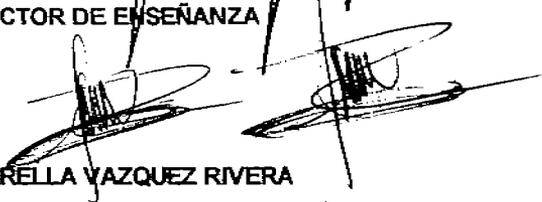
FIRMA: 

TITULO DE LA TESIS:

**REVISIÓN CUALI-CUANTITATIVA SOBRE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA
HIDROXIUREA EN EL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA DREPANOCÍTICA EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS.**



DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. ROGELIO A. PAREDES AGUILERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
Y TUTOR DE TESIS



DR. IGNACIO MORA MAGAÑA
ASESOR METODOLÓGICO



AGRADECIMIENTOS:

A DIOS por darme el don de la vida y el apoyo de una gran familia

A MIS PADRES por su incondicional apoyo, su ejemplo y amor

A MIS HERMANOS Y SOBRINOS por su apoyo incondicional

A MIS MAESTROS por su enseñanza, tiempo y paciencia

A ARACELY mi ángel, por su cariño, tiempo y comprensión.

A LOS NIÑOS DEL INP por ser los mejores libros de enseñanza.

I. ÍNDICE:

ANTECEDENTES	1
OBJETIVOS	5
CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN	6
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS	9
MÉTODOS DE LA REVISIÓN	10
DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS	12
CALIDAD METODOLÓGICA	16
RESULTADOS	19
DISCUSIÓN	29
CONCLUSIONES DE LA REVISIÓN	37
POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS	39
FUENTES DE FINANCIACIÓN	39
RESUMEN DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS	40
GRÁFICOS:	
01 Comparación crisis de dolor: Hidroxiurea versus placebo	44
02 Comparación hemoglobina fetal: Hidroxiurea versus placebo	44
03 Comparación respuesta de neutrófilos hidroxiurea versus placebo	45
04 Parámetros hematológicos como marcadores sustitutos de la respuesta a la hidroxiurea (1)	45
05 Parámetros hematológicos como marcadores sustitutos de la respuesta a la hidroxiurea (2)	46
06 Daño orgánico hidroxiurea versus placebo	46
REFERENCIAS	47

II. ANTECEDENTES

La Anemia drepanocítica (AD) o Sickle cells (del inglés Hoz), también llamada anemia de células falciformes es una enfermedad genética compleja con múltiples manifestaciones clínicas. Se define como la alteración molecular consistente en la sustitución de ácido glutámico en el codón 6 de la cadena β , de la Hb "A" normal por valina.

La AD es una patología de distribución mundial. Se considera que el 5% de la población mundial es portador de algún grado de hemoglobinopatía.

El patrón de herencia es Autosómico Dominante Incompleta (codominante), se presenta como Mutación espontánea en el Cromosoma 11.

La AD severa se asocia con alta morbilidad y mortalidad temprana^{1,2,3}. Los pacientes pediátricos que presentan 2 o mas eventos de crisis hemolítica por año, eventos vaso-occlusivos o síndrome pulmonar agudo tienen una expectativa de vida reducida.³

Las hemoglobinopatías, incluida la anemia drepanocítica (AD) son los trastornos hereditarios más frecuentes en el mundo. La AD afecta a los pueblos del África Subsahariana, los países árabes, el mediterráneo, el subcontinente indio, el Caribe y América del Sur, así como los afroamericanos y los descendientes en otras partes del mundo de los inmigrantes de los países mencionados anteriormente.

La mutación genética les otorga alguna ventaja a los portadores contra el paludismo y por este motivo ha persistido.

Las personas que heredan sólo un gen falciforme y el gen normal para la hemoglobina adulta (HbA) son los portadores de la célula falciforme (rasgo de la célula falciforme o AS) y son personas sanas. Cuando las personas son homocigotas porque han heredado dos genes falciformes (SS) presentan anemia de células falciformes, una afección clínica variable por la cual la gran mayoría de los pacientes padecen algunos ataques de dolor y ven reducida su esperanza de vida. Además gran parte de la morbilidad se ha relacionado a complicaciones vasculares que inducen múltiples daños orgánicos crónicos involucrando sistema nervioso central, corazón, riñón, hígado piel, sistema músculo-esquelético y pulmones.^{4,5} Clínicamente la anemia suele ser de moderada a intensa, puede acompañarse de cambios hemodinámicos secundarios a déficit de oxígeno tisular, hasta presentar datos de Insuficiencia cardíaca.^{6,7} La AD clínicamente significativa también ocurre en los individuos que heredan el gen drepanocítico de un progenitor y otra variante del gen de hemoglobina del otro progenitor, como la hemoglobina C (SC) o un gen de β -talasemia (S β + o S β O). La hemoglobina falciforme, cuando no transporta oxígeno, se polimeriza distorsionando el eritrocito en el estadio "falciforme" clásico. Los problemas clínicos se plantean predominantemente como resultado de la anemia crónica y el bloqueo de los vasos sanguíneos pequeños, que detiene el suministro de oxígeno a los tejidos y/o que causa dolor o daño en los órganos.^{8,9} El problema clínico más frecuente es el dolor que causa más del 90% de los ingresos hospitalarios agudos¹⁰ y morbilidad significativa en la comunidad¹¹. Si bien el 13% muere antes de los 20 años de edad en el mundo desarrollado¹², la supervivencia mediana para la SS es de 42 años en los

hombres y 46 años en las mujeres, y para SC es 60 años y 68 años respectivamente^{13,14}. La muerte generalmente asociada con la anemia de células falciformes es causada ya sea por insuficiencia orgánica crónica consecuencia del proceso falciforme o como resultado de un evento catastrófico agudo, como el accidente cerebrovascular¹⁵, el síndrome torácico agudo falciforme, el secuestro esplénico¹⁶ u otras complicaciones¹⁷.

El tratamiento actual de la AD apunta a la prevención (incluida la profilaxis neumocócica) y prevención de los factores que precipitan la crisis (como la deshidratación, la infección y los resfriados), con tratamiento sintomático de la crisis de dolor cuando ocurre, incluida la analgesia adecuada, los antibióticos apropiados, la rehidratación y el uso prudente de la transfusión sanguínea^{18,19,20}. Durante mucho tiempo se ha reconocido que los niveles elevados de hemoglobina fetal (HbF) pueden mejorar los efectos clínicos de la anemia de células falciformes^{14,21}. Esto es porque la hemoglobina fetal dificulta la formación de cristales de la hemoglobina falciforme dentro del eritrocito. Esta cristalización es la patología fundamental en la AD. Cuanto mayor sea la cantidad de hemoglobina fetal, mayor será la inhibición. En 1985 Veith y cols. demostraron por primera vez que la hidroxiurea (HU) eleva los niveles de hemoglobina fetal en la AD²². Se cree que tiene este efecto como resultado de la supresión que causa de la médula ósea. La forma en que la hidroxiurea induce incremento de hemoglobina fetal aún no es del todo claro, inicialmente se propuso que dicho incremento se debe al aceleramiento de la diferenciación eritropoyética en médula ósea, llevando a la aparición de más células "fetal-like" en sangre periférica. Otros estudios más recientes sugieren que la hidroxiurea

genera óxido nítrico (NO) en los pacientes, dando lugar a la activación del NO/cGMP derivando a la vía de expresión de γ -globina en pacientes portadores de anemia drepanocítica.

La hidroxiurea es un fármaco oral económico (£35, US \$50 ó \$550 al mes) pero se requiere la monitorización frecuente del recuento sanguíneo del paciente. Además, hay efectos secundarios reconocidos como las citopenias (recuentos bajos de leucocitos o plaquetas) y ocasionalmente las náuseas, del mismo modo que cualquier fármaco de quimioterapia. Es, por consiguiente, importante examinar en su totalidad, el trabajo en relación con el uso de la hidroxiurea en la AD, evaluar la efectividad del fármaco en niños, y en los diferentes tipos de AD, los regímenes de dosificación y si el ámbito parece influir el resultado, es decir, países desarrollados versus países en desarrollo. Se propuso examinar pruebas en relación con la repercusión de la hidroxiurea en la evolución natural de la AD y en la esperanza de vida.

III. OBJETIVOS

El objetivo de esta revisión fue determinar si el uso de la hidroxiurea en pacientes pediátricos portadores de AD:

- (1) disminuye los requerimientos transfusionales.
- (2) altera el patrón de eventos agudos, incluido el dolor;
- (3) previene, retrasa o revierte la disfunción orgánica;
- (4) altera la supervivencia y la calidad de vida;
- (5) está asociada con efectos adversos, tales como efectos leucemogénicos.
- (6) puede definirse su empleo en la población del INP.

IV. CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN

Tipos de estudios

Todos los ensayos aleatorios o cuasialeatorios independientemente del idioma. Se incluyeron ensayos en los que se utilizaban métodos cuasialeatorios, como alternancia, si contaban con pruebas suficientes de que los grupos de tratamiento y de control eran similares desde el comienzo.

Tipos de participantes

La revisión está limitada a los estudios de la hidroxiurea en la AD solamente. Para cuantificar completamente el daño potencial y la toxicidad de este fármaco, podría ser necesario realizar una revisión adicional en todos los grupos de pacientes tratados con hidroxiurea.

Pacientes pediátricos y adultos jóvenes con anemia de células falciformes SS, SβO, SC, Sβ + (comprobado mediante electroforesis y prueba de solubilidad falciforme, con estudios familiares o pruebas de ADN según corresponda).

Tipos de intervención

La hidroxiurea presentación oral en cualquier de sus fórmulas en todas las dosis, comparadas con placebo o el tratamiento estándar (ningún placebo) durante períodos de 1 mes o más tiempo.

Tipos de medidas de resultado

Medidas de resultado primarias

- (1) Máxima dosis tolerada en niños.
- (2) Alteración del dolor medido en días en el hospital, paciente ambulatorio/visitas al servicio de urgencias por tratamiento analgésico y escalas de autoevaluación de los pacientes
- (3) influencia de la HU sobre evento potencialmente mortal, incluido el síndrome torácico agudo, el accidente cerebrovascular y el secuestro esplénico agudo
- (4) Medidas de hemoglobina fetal (HbF o células F) y recuentos de neutrófilos
- (5) Muerte durante el ensayo

Medidas de resultado secundarias

- (6) Crecimiento, se registraron los incrementos en peso y talla en pacientes tratados con HU y comparados con grupo control.
- (7) Se registró cualquier efecto adverso o toxicidad causados por la hidroxiurea. Se planificó agrupar los datos de resultados en los que se midieron a 3, 6 y 12 meses y anualmente en lo sucesivo. Cuando los datos de resultado se registraban en otros períodos de tiempo, también fueron considerados para el análisis. Se muestra también en éste rubro posibles efectos mutagénicos.
- (8) Otros marcadores indirectos de respuesta incluida la hemoglobina, volumen corpuscular medio, recuento de plaquetas.

(9) Calidad de vida, ausencias en la escuela/empleo, integración en la sociedad, escala de registro de la sensación de bienestar y función global, p.ej. Karnosky

(10) Medidas de daño orgánico: bazo, enfermedad pulmonar crónica falciforme, hígado, insuficiencia renal crónica (creatinina), úlceras en extremidades, priapismo, daño neurológico (p.ej. (Cociente de Inteligencia [CI])

V. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

Se identificaron estudios pertinentes del registro de ensayos de hemoglobinopatías del Grupo con los términos "sickle cell AND hidroxiurea AND child". El registro de hemoglobinopatías está compuesto por búsquedas electrónicas en Internet en MEDLINE, ProQuest Medical Library, Pubmed, Lilacs, Scielo, Artemisa, Cochrane, EBSCO, EMANASE y Ovid. Se identificaron también los trabajos no publicados pero presentes en búsquedas por internet mediante resúmenes de cinco congresos principales: la European Haematology Association conference; la American Society of Hematology conference; el British Society for Haematology Annual Scientific Meeting; los Caribbean Health Research Council Meetings; y el National Sickle Cell Disease Program Annual Meeting. Se evaluaron las referencias bibliográficas de todos los estudios y revisiones recuperados para obtener informes adicionales de los ensayos.

VI. MÉTODOS DE LA REVISIÓN

Tres revisores (Dr. Roberto Mar Aldana, Dr. Rogelio Paredes Aguilera y Dr. Ignacio Mora Magaña) aplicaron de forma independiente los criterios de inclusión, evaluaron la calidad metodológica y extrajeron los datos. La calidad metodológica fue evaluada según los métodos de ocultamiento y la generación de la secuencia de asignación al azar, cegamiento, si los datos estaban disponibles para realizar un análisis del tipo intención de tratar y si todos los participantes asignados al azar estaban incluidos en el análisis. No hubo desacuerdos entre los revisores. Los datos se combinaron por grupos de tratamiento asignado, independientemente del cumplimiento, exclusión posterior (independientemente de la causa) o pérdida de seguimiento, para permitir un análisis del tipo intención de tratar. Para los resultados dicotómicos, se intentó calcular una estimación combinada del efecto del tratamiento para cada medida de resultado entre los estudios, (el riesgo de un resultado entre los pacientes asignados a un tratamiento en relación con el riesgo correspondiente entre los controles). Para cada ensayo, se calcularon los riesgos relativos con intervalos de confianza (IC) del 95% para todas las medidas de resultado dicotómicas importantes. El riesgo relativo (RR) se presenta en lugar de los odds-ratios, dado que los odds-ratios dan una impresión sobrestimada del tamaño del efecto donde las tasas del evento son altas, como es el caso de estos ensayos. Los análisis de subgrupos se realizaron según la edad (escolares o adolescentes), el tipo de AD, el régimen de dosificación y el ámbito, si fuera posible. También se planificó realizar un análisis de sensibilidad basado en la calidad

metodológica de los estudios, incluyendo y excluyendo los estudios cuasialeatorios.

VII. DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Se identificaron cuatro estudios a partir de la búsqueda; los mismos reunían los requisitos para la inclusión, con un total de 404 niños y adolescentes: Fester y cols (Estudio Belga; 1996)²³, HUG-KIDS (HU in children with sickle cell anemia;1999)²⁴, HUSOFT (hidroxiurea Safety and Organ Toxicity trial; 2005)²⁵ y Ballas y cols. (del Multicenter Study of Hidroxiurea in Sickle Cell; 1995)²⁶

El estudio de Ballas y cols^{26,27,28}. incluyó 299 pacientes; fue un ensayo aleatorio y doble ciego multicéntrico norteamericano que comparó la hidroxiurea con placebo, durante 2 años en pacientes portadores de AD con el objetivo de aliviar la crisis de dolor. El estudio de Ballas y cols^{26,27,29}. fue interrumpido cuando la media de seguimiento era de 21 meses, antes de que todos los pacientes hubieran completado los 24 meses planificados de tratamiento, debido a los efectos beneficiosos observados.

En el estudio de Ballas y cols^{26,29}, se comenzó con hidroxiurea a dosis bajas y se aumentó a 12 intervalos semanales hasta la depresión leve de la médula ósea, es decir, al mostrar neutropenia o trombocitopenia, el tratamiento se detuvo (informado por el estudio de Handy y cols. en el año 1996)^{30,31}.

Una vez que se había recuperado el recuento sanguíneo el tratamiento se reinició a dosis menores que la dosis tóxica.

El estudio de Ballas y cols²⁶. fue cegado y el centro del estudio registró y archivó el volumen corpuscular medio (VCM) y los niveles de hemoglobina fetal, que no fueron observados por los médicos a cargo. Esto se debe a que la mayoría de los pacientes con SS a quienes se les administra la hidroxiurea

elevan sus niveles de VCM y de hemoglobina fetal. Las asignaciones de tratamientos podrían revelarse si su conocimiento alterara la atención médica posterior de un paciente. Además, el "National Heart, Lung and Blood Institute" de los EE.UU. aprobó el protocolo, revisó cada formulario de consentimiento de cada consultorio, proporcionó asesoría y supervisó la seguridad de los pacientes y el progreso del estudio al nombrar una junta que con el tiempo recomendó la interrupción del estudio, cuando los análisis provisionales mostraron que la hidroxiurea era eficaz. Los resultados de la variable principal del estudio de Ballas y cols.^{26,27,29} (crisis de dolor) fueron publicados por Barton y cols. en el año de 1996³².

El estudio norteamericano HUG-KIDS²⁴ se realizó con la participación de 84 niños afro-americanos portadores de AD, quienes se encontraban entre las edades de 5 a 15 años. Se realizaron exploraciones físicas completas mensuales, estudios de laboratorio para monitorizar a cada paciente cada 2 semanas, niveles de Hb F cada 8 semanas. Se administró la HU con dosis iniciales de 15 mgs/kg, con incrementos de 5 mgs/kg cada 8 semanas. En los casos que se reportó toxicidad se suspendió el fármaco por una semana y reiniciándose el mismo con 2.5 mgs/kg menos que la dosis en la cual se documentó toxicidad. La dosis meta fue a 30 mgs/kg. y una vez alcanzada la misma se les administró a los pacientes por el lapso de un año. Se refiere en especial un niño eliminado del estudio por documentarsele hiperesplenismo y neutropenia recurrente 18 meses previos a recibir HU.

Se realizó en Bélgica por Fester y cols²³. un estudio en niños con AD. En éste participaron sólo 25 niños y adolescentes con la intención de examinar el

impacto en los eventos de dolor, en la hospitalización y también en la reactivación de la hemoglobina fetal. El estudio de Fester y cols²³. también fue controlado con placebo, aleatorio y cegado al paciente pero no al médico a cargo. Además, este fue un estudio cruzado (cross over) que comenzó con 20 mg/kg/día y, a menos que se presentara citopenia, se elevaba a un máximo de 25 mg/kg/día. En este estudio los pacientes fueron asignados al azar a la hidroxuurea o al placebo durante los 6 meses iniciales y luego se cruzaron al otro grupo. No hubo un periodo significativo o efecto de arrastre para las pruebas estadísticas realizadas en el número de hospitalizaciones y el número de días en el hospital.

El estudio americano HUSOFT²⁵ fue dirigido originalmente a lactantes cuya edad fue entre los 6 y 24 meses de edad, incluyó 21 infantes con un seguimiento a 2 años, quienes recibieron dosis escaladas a 5 mgs/kg cada 6 meses hasta lograr dosis de 30 mgs/kg, controlando la evolución con estudios de laboratorio. El estudio fue asignado para valorar la viabilidad de la administración de HU en presentación líquida, determinando toxicidad, sus efectos en los índices hematológicos y la facultad potencial de preservar la función esplénica. El seguimiento de los pacientes en la consulta fue de 2 veces por semana. Se definió toxicidad hematológica al presentarse conteo de neutrófilos totales menor a 1.5×10^9 /L y plaquetas menor a 80×10^9 /L, disminución de niveles de Hb menor a un 20 % con respecto a una cifra basal. La toxicidad hepática o renal se definió con incremento de creatinina sérica mayor al 50% o ALT mayor al doble de las cifras normales. Descontinuando temporalmente el fármaco en caso de cualquiera de éstos datos de toxicidad.

Siendo reevaluados los pacientes semanalmente hasta la resolución de la toxicidad y reiniciando la HU con decremento de 2.5 mg/kg respecto a la dosis que causó toxicidad.

VIII. CALIDAD METODOLÓGICA

El estudio de Ballas y cols²⁶. se describió como doble ciego (médico y paciente), donde el tratamiento fue asignado en combinaciones de cápsulas de aspecto idéntico. Las asignaciones de tratamientos se hicieron centralmente mediante un programa informático para generar esquemas de asignación por bloques aleatorios separados para cada clínica. Los análisis del estudio de Ballas y cols^{26,29}. fueron del tipo intención de tratar (intention-to-treat analysis) y el documento declaró que "los pacientes cuyo tratamiento fue interrumpido por cualquier motivo estaban incluidos en todos los análisis en su grupo de tratamiento asignado". Se documentaron los retiros del estudio. Se interrumpió el tratamiento de estudio en 53 pacientes, y la razón principal fue inactividad y embarazo. Una lista completa de las razones se incluye en el estudio. No hubo ninguna discusión clara sobre el ocultamiento de la asignación y, por consiguiente, esto se ha calificado como poco claro.

El estudio norteamericano HUG-KIDS²⁴ fue estudio piloto, prospectivo de cohortes multicéntrico, describe resultados de fase I/II, designado para determinar la dosis máxima tolerada de HU y estudia una cohorte de 50 niños severamente afectados por un año empleando la máxima dosis tolerada. Se excluyeron los pacientes que hasta 100 días previos habían sido transfundidos con concentrado eritrocitario o que presentaban niveles de Hb F por encima de 10%. Otras causas de exclusión fueron pacientes embarazadas, seropositividad para virus de inmunodeficiencia humana o bien, que hayan recibido previamente HU. Se firmó un consentimiento informado de acuerdo a las guías

del "Institutional Review Board", analizando los datos obtenidos por el "Study Coordinator" y el "Statistical Center" (EEO). El centro coordinador del estudio monitorizó todos los aspectos clínicos, se respetó la confidencialidad de los participantes empleando sus iniciales. Para el análisis estadístico se empleó el software "SAS" (Cary NC), y empleando la *t de students* como parte de la comparación entre grupos.

El estudio de Fester and cols²³, describió la asignación al azar de los pacientes como "a través de la extracción de sobres sellados, los pacientes eran asignados aleatoriamente a uno de las siguiente secuencias de tratamiento"; por consiguiente, la generación y la asignación de la secuencia de tratamiento no están claras de esta afirmación. La farmacia del hospital proporcionó el tratamiento y el placebo para cada paciente y ambos se describieron como "indistinguible". El ensayo fue realizado con simple ciego (el paciente desconocía el esquema de tratamiento pero el médico conocía el esquema de tratamiento) debido a la dificultad de cegar al médico a cargo al tratamiento recibido. Hubo 3 pacientes que fueron excluidos del análisis debido a que no asistieron a la evaluación mensual a los 4 o 5 meses. No hubo discusión alguna sobre si se realizó o no un análisis del tipo intención de tratar (intention-to-treat analysis).

El estudio americano HUSOFT²⁵ es un estudio piloto, prospectivo, multicéntrico, "etiqueta abierta", de grupo único; coordinado por el St Jude Children's Research Hospital. De 28 pacientes reclutados como candidatos originalmente al estudio, se eliminaron 2 por incumplir el tratamiento, los padres de 3 pacientes eligieron discontinuar su participación, 1 paciente tenía antecedente

de evento de "stroke" por lo que fue tratado con terapia de transfusión crónica y 1 paciente falleció de secuestro esplénico. El resto de los 21 pacientes completó al menos 2 años de terapia y seguimiento; 11 de ellos lograron extensión del seguimiento hasta por 6 años. Se realizó análisis de parámetros hematológicos con cálculos comparativos respecto a los valores esperados en pacientes no tratados, de acuerdo a lo reportado por el "Cooperative Study of Sickle Cell Disease" (CSSCD).

IX. RESULTADOS

Medidas de resultado primarias

(1) Máxima dosis tolerada

En el estudio de Ballas²⁶, se comenzó con hidroxiurea a dosis bajas (15 mg/kg/día) y se aumentó a 12 intervalos semanales de 5 mg/kg/día hasta la depresión leve de la médula ósea, al momento de presentarse neutropenia o trombocitopenia, el tratamiento se detuvo. Una vez que se había recuperado el recuento sanguíneo el tratamiento se reinició a 2,5 mg/kg/día menos que la dosis tóxica. Por consiguiente, el ensayo tenía como objetivo la máxima dosis tolerada (MDT) para los pacientes individuales dentro del ensayo.

El estudio de Fester y cols²³, realizado en los niños de Bélgica, también fue un estudio controlado con placebo, aleatorio y cegado al paciente pero no al médico a cargo. Además, este fue un estudio cruzado (cross over) que comenzó con 20 mg/kg/día y, a menos que se presentara citopenia, se elevaba a un máximo de 25 mg/kg/día.

En el estudio HUSOFT²⁵ solamente un paciente de un total de 21 estudiados al término de 2 meses toleró solo dosis progresivas hasta 25 mg/kg/día, el resto (95%) de los pacientes toleraron dosis progresivas hasta 30 mg/kg/día, resultando dosis máxima tolerada de 30 +/- 1.2 mg/kg/día (con seguimiento hasta 2 años). Se refiere que la HU a ésta dosis ha mostrado ser significativamente mejor en la respuesta hematológica, comparada con niños mayores que han recibido dosis mas bajas, tales como 15 a 20 mgs/kg/día.

Por su parte, en el estudio HUG-KIDS²⁴ el tiempo mínimo requerido para llegar a la dosis máxima tolerada de 30 mg/kg/día fue de 224 días. Refiriendo que el tiempo requerido para dicha dosis fue entre 330 +/- 164 días, con una mediana de 263 días. En el mismo estudio se reporta que en 68 pacientes la dosis media de HU fue de 25.6 +/- 6.2 mg/kg/día, mientras que la mediana para dosis máxima tolerada fue 30 mgs/kg/día con un rango de 7.5 a 30 mg/kg.

(2) Alteración del dolor

Ningún estudio publicó las escalas de autoevaluación de los pacientes.

El estudio HUSOFT²⁵ no mostró diferencias significativas en los eventos de dolor en comparación con pacientes no tratados, sin embargo, en el desarrollo del mismo, solo los eventos severos de dolor requirieron hospitalización.

El estudio de Ballas y cols²⁶. definió la crisis de dolor como una visita a un establecimiento médico, con una duración de 4 horas o más, que requería analgesia opiácea. Este estudio ha publicado las crisis totales, las crisis durante la hospitalización, las tasas de crisis anuales y los momentos de la primera, segunda y tercera crisis. La tasa promedio de crisis fue 5,1 (DE 7,3) en el grupo tratado y 7,9 (DE 9,6) en el grupo de placebo, la DMP -2,80 (IC del 95%: -4,74 a -0,86).

Tanto el estudio Ballas y cols^{26,27}, como el estudio Fester and cols. mostraron una notable alteración en la crisis de dolor en el grupo de hidroxiurea en comparación con los controles: el estudio de Ballas^{26,27} mostró una reducción de la hospitalización y una reducción de la mediana del tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la primera crisis (2,76 meses en el grupo de hidroxiurea

en comparación con 1,35 meses en el grupo con placebo) y la segunda crisis de dolor (6,58 meses en el grupo de hidroxiurea en comparación con 4,13 meses en el grupo placebo).

Se ha presentado información en relación con la analgesia usada por los pacientes en el estudio de Ballas²⁶, pero no se ha presentado según los grupos a los cuales los pacientes fueron asignados al azar.

El estudio Fester and cols²³. reveló una estancia hospitalaria media de 5,3 días en el grupo tratado con hidroxiurea y 15,2 en el grupo de placebo.

El estudio HUG-KIDS²⁴ reportó que el sitio de dolor mas común fue abdominal, sin embargo ninguno de los eventos dolorosos se relacionó directamente a la administración de HU.

(3) influencia de la HU sobre evento potencialmente mortal

El estudio de Ballas²⁶ informó de datos específicos sobre la aparición del síndrome torácico agudo, accidente cerebrovascular, secuestro esplénico y pacientes transfundidos. Las ventajas estadísticamente significativas en el grupo de hidroxiurea eran las reducciones de la aparición del síndrome torácico agudo, RR 0,44 (IC del 95%: 0,28 a 0,68), mientras que muchos menos del grupo de hidroxiurea recibieron transfusiones, RR 0,67 (IC del 95%: 0,52 a 0,87). Se presentó accidente cerebrovascular en 2 pacientes del grupo tratado y 3 del grupo de placebo, RR 0,64 (IC del 95%: 0,11 a 3,80).

El estudio HUG-KIDS²⁴ reportó 8 pacientes que cursaron con síndrome torácico agudo, uno con secuestro esplénico y uno con isquemia cerebral transitoria, sin

reportarse otras complicaciones agregadas. No se reportó en ningún caso toxicidad renal.

El estudio HUSOFT²⁵ reportó una disminución significativa de eventos de síndrome torácico agudo (P=.001). Se reportaron evaluaciones con seguimiento a 4 años de la función esplénica en 14 pacientes tratados, 3 de ellos (21.5%) se mantuvieron con funcionamiento normal, se mostró decremento en 3 (21.5%) y decremento mayor en 2 de los pacientes (14%), solo 6 de ellos (43%) mostraron ausencia de la función después de concluido el estudio, en contraste con la incidencia del 94% en pacientes no tratados (P=.001). En éste estudio se reportó un caso de secuestro esplénico (quien recibía desde hace 25 meses tratamiento), sin requerir esplenectomía y evolucionando sin otras complicaciones.

En el estudio de Fester y cols²³. se reportaron 19 pacientes con historia previa de síndrome torácico agudo y documentando solo 8 episodios subsecuentes a la terapia.

(4) Medidas de hemoglobina fetal y recuento de neutrófilos

En todos los estudios se reportaron niveles séricos de Hb F.

En los estudios de Fester and cols²³, y Ballas and cols²⁶ los niveles séricos de HbF fueron informados al comienzo y al final de los mismos, al igual que los recuentos de neutrófilos. El estudio de Ballas²⁶ reveló el ascenso esperado en la HbF en el grupo de hidroxiurea en comparación con el grupo de control. El aumento en la HbF en el tratamiento fue significativo DMP 3,9 (IC del 95%: 2,54 a 5,26).

El recuento de neutrófilos en el grupo de hidroxiurea del estudio de Ballas²⁶ fue significativamente inferior que el grupo placebo al final del estudio, DMP -1,90 (IC del 95%: -2,51 a -1,29).

En el estudio HUSOFT²⁵ se realizaron controles anuales de Hb F y leucocitos de pacientes tratados con HU comparados con el grupo control. Las concentraciones de Hb F muestran un significativo incremento. El conteo de leucocitos se muestra significativamente menor durante el 3er y 4to año de seguimiento con tratamiento. El reporte de niveles séricos anuales para la Hb F en todos los pacientes del estudio HUSOFT²⁵ siempre excedió en un 20% durante la extensión del estudio con HU. Tampoco se reporta diferencia en dichos niveles durante el estudio entre pacientes esplenectomizados y los no esplenectomizados.

El estudio HUG-KIDS²⁴ reportó también incremento significativo en los niveles de Hb F en comparación a reportes previos al tratamiento; se muestra que el efecto adverso más común de la HU fueron precisamente las citopenias, siendo la neutropenia el evento más común de toxicidad hematológica (ocurriendo solo en 5.2% de todas las mediciones), ningún episodio de neutropenia se asoció a eventos de sepsis.

(5) Muerte durante el ensayo

El estudio de Ballas²⁶ informó la muerte y las causas de muerte. Ocurrieron 2 muertes en el grupo de tratamiento y 5 en el grupo de control, incluido un homicidio; estas diferencias no eran significativas. El seguimiento a largo plazo de los participantes en el estudio de Ballas²⁶ continúa. A todos los participantes

se les ha ofrecido tratamiento con hidroxíurea para que los datos informados después del período de estudio de Ballas²⁶ no estén controlados. Por consiguiente, los resultados no son analizados en ésta revisión.

No hubo muertes durante el estudio Fester and cols²³. En el estudio HUG-KID²⁴ tampoco se reportaron muertes durante el estudio.

El estudio HUSOFT²⁵ reportó una muerte durante el seguimiento a consecuencia de sepsis en una niña de 4 años con tratamiento de 6 meses con HU, habiendo recibido previamente vacuna para neumococo a los 2 años de edad, se reportaba clínicamente sin complicaciones en visitas previas y en sangre periférica solo se aisló diplococos.

Medidas de resultado secundarias

(6) crecimiento

Se informó en el estudio HUG- KIDS²⁴ que después de un año de tratamiento con HU en dosis máximas toleradas los pacientes obtuvieron adecuados incrementos en peso y talla. Se encontró un incremento significativo cada 6 meses en las medias de peso y talla ($P < .0001$). Cuatro niñas entre 11.1 y 14.1 años de edad presentaron menarca mientras recibían HU. No se presentaron embarazos durante la terapia. Declarando en mismo estudio ser necesario el seguimiento a mayor plazo para valorar el verdadero efecto de la HU sobre el crecimiento.

En el estudio de Ballas y cols²⁶, el aumento de peso después de 2 años fue informado como un incremento medio del 3% en el grupo tratado con

hidroxiurea y del 6% en el grupo de placebo, que no es estadísticamente significativo.

En el estudio HUSOFT²⁵ se reportó que los pacientes mostraron ganancias del peso de 2.15 kgs por año, así como incremento en la talla de 1.7 cms anuales, incremento en perímetro cefálico de 1.7 cms por año, encontrándose los mismos dentro de los límites de normalidad para las curvas de crecimiento. Se establece que en especial los varones al momento de iniciar la terapia se mantuvieron en el percentil 25 para peso, percentil 40 para talla y en el percentil 50 del peso para la talla después de 4 años de terapia con HU. El grupo de pacientes tratados con HU mostró mayor incremento de peso y talla en comparación al grupo control portadores de Hb SS o Hb Sβ⁰- talasemia entre las edades de 2 a 5 años. El crecimiento observado en éste grupo de pacientes fué similar al de los niños con Hb Sβ⁺ talasemia y controles sanos.

(7) Posibles efectos adversos de la hidroxiurea

En el estudio de Ballas²⁶, la toxicidad en relación con el recuento sanguíneo fue definida como $< 2500 \times 10^9$ neutrófilos/l, $< 95\ 000 \times 10^9$ plaquetas/l y concentración de hemoglobina $< 5,3$ g/dl. Con el uso de estas definiciones 120 de los pacientes tratados con hidroxiurea (79%) y 54 pacientes de placebo (37%) se tomaron "tóxicos" por lo menos una vez, dando lugar a una modificación de la dosis. Notablemente, ninguna infección estaba relacionada con la neutropenia y ningún episodio de "hemorragia" podía estar relacionado con la trombocitopenia. Los efectos adversos posibles de la hidroxiurea estudiados por el estudio de Ballas²⁶ son la alopecia, la erupción cutánea, la

fiebre, el trastorno gastrointestinal y otros eventos informados. No hubo diferencias significativas entre los grupos con estas medidas.

En el estudio Fester and cols²³, solo se informó un caso de toxicidad hematológica que resolvió después de reducir la dosis, no se reportaron casos de infecciones por oportunistas, eventos de malignidad asociada al tratamiento ni otros efectos secundarios asociados a la HU.

El estudio HUSOFT²⁵ no reportó casos de incrementos en niveles séricos de creatinina ni ALT. Tampoco se reportaron casos de mielodisplasia o cancer durante el estudio.

En el estudio HUG-KIDS²⁴ se reportó que no hubo complicaciones gastrointestinales durante el tratamiento con el fármaco. No se reportaron eventos mutagénicos ni leucemogénicos secundarios a la terapia con HU.

(8) Otros marcadores indirectos de respuesta

Los 4 estudios informaron la Hemoglobina (Hb), el Volumen Corpuscular Medio (VCM) y el recuento de plaquetas (Ballas y cols²⁶, Fester y cols²³, Estudio HUSOFT²⁵ y Estudio HUG-KIDS²⁴). En particular, El estudio de Ballas reporta que uno de los cambios evidentes en el tratamiento con hidroxiurea fue según lo informado, el aumento marcado en VCM.

El estudio HUG-KIDS²⁴ reportó también incremento significativo en los niveles de Hb y VCM en comparación a reportes previos al tratamiento

En el estudio HUSOFT²⁵, los pacientes tratados con HU comparados con el grupo control, las plaquetas, reticulocitos y leucocitos muestran un conteo

significativamente menor durante el 3er y 4to año de seguimiento con tratamiento.

(9) Calidad de vida

Inicialmente ningún estudio informó usar las medidas en relación con éste parámetro de resultado. El estudio de Ballas²⁶ publicó inicialmente en un resumen^{33,34} la calidad limitada de los datos de vida recogidos a intervalos de 6 meses que presentan cambios en el valor inicial de 3 medidas de la Health Status Survey (encuesta de estado de salud (9 escalas)) y el Profile of Mood States (perfil de los estados de ánimo (4 escalas)) y la Ladder of Life (escalera de la vida); donde un cambio negativo o empeoramiento en todas las medidas informadas significa una reducción en la puntuación. A los 12 meses la "General Health Percetión" (percepción general de salud) fue 1,6 por encima del valor inicial en el grupo tratado y 1,0 en el grupo de placebo, DMP 0,60 (IC del 95%: -0,18 a 1,38), la Social Function (función social) 0,4 en el grupo tratado y 0,2 en el grupo de placebo, DMP 0,20 (IC del 95%: -0,36 a 0,76), el Pain Recall (recuerdo de dolores) 0,7 en el grupo tratado y 0,3 en el grupo de placebo, DMP 0,40 (IC del 95%: -0,18 a 0,98) y The Ladder of Life (escalera de la vida) -0,1 en el grupo tratado y -0,5 en el grupo de placebo, indicando deterioro, DMP 0,40 (IC del 95%: -0,15 a 0,95). Un informe reciente del mismo estudio de Ballas and cols,³⁵ informó ampliamente los resultados obtenidos sobre la calidad de vida a partir del "Healt quality of life" (H-QOL), en donde se observó que después de 2 años de tratamiento con HU, algunos parámetros como las escalas de dolor eran menores en los pacientes que tomaban HU y que mantenían adecuados

niveles de HbF, en comparación a pacientes con baja respuesta en los niveles de HbF o bien que ingirieron placebo; mismos beneficios se reportaron en la "función social" y en la "percepción general de salud". Se describe que la escala de dolor fue menor a 5 en comparación a la escala del grupo placebo. De acuerdo a lo anterior, se realizó una comparación entre los pacientes portadores de AD y otros pacientes que cursan con otras enfermedades crónico-degenerativas, como la artritis, mostrando compromisos similares. Los pacientes que responden a la terapia con HU presentan también como resultado una evidente disminución en la frecuencia del síndrome pulmonar agudo y de los requerimientos transfusionales.

(10) Medida de daño orgánico crónico

En el estudio de Fester y cols²³, no ocurrieron eventos de necrosis aséptica en pacientes con o sin antecedentes de lesiones oseas, tampoco se documentó presencia de pacientes con priapismo durante la terapia.

El estudio de Ballas²⁶ informó tasas similares de nuevas úlceras de pierna, RR 0,85 (IC del 95%: 0,44 a 1,64) y necrosis avascular del fémur y húmero, RR 0,97 (IC del 95%: 0,39 a 2,37).

El estudio HUG-KIDS²⁴ reportó solo un caso de priapismo entre 44 varones. No se reportó en ningún caso toxicidad renal.

En el reporte de HUSOFT²⁵ después de 4 años de seguimiento no se mostraron evidencias de atrofia cerebral en los pacientes tratados con HU.

X. DISCUSIÓN

El estudio HUSOFT²⁵ es un estudio que demuestra que la terapia prolongada con HU vía oral en presentación líquida en niños muy pequeños portadores de AD tiene eficacia hematológica y limitada toxicidad. La HU en dosis escaladas hasta 30 mgs/kg/día fue tolerada hasta en un 95% de los niños, incluso al alcanzar ésta dosis se demuestra una mejor respuesta en comparación a niños mayores que reciben dosis de 15 a 20 mgs/kg/día. También se observó en el grupo de pacientes examinados que los niveles de HbF tuvieron un incremento significativo con la misma dosis máxima. De igual forma, el recuento de leucocitos, plaquetas y reticulocitos presentaron disminución, tal como se esperaba. Las anteriores citopenias fueron más evidentes al sexto año de seguimiento en comparación al tercer año de terapia, lo anterior se atribuye a las dosis escaladas; pero un punto importante es cuando se demuestra que es poco frecuente que en años posteriores a la terapia se incrementen dichas citopenias. Lo anterior ha sido publicado por Charache y cols^{36,37,38,39} donde se demuestra que no existe evidencia de toxicidad acumulada ni riesgo de aplasia medular.

A lo largo del estudio no se demostró dedive en el porcentaje de HbF, manteniéndose en promedio en un rango de 20% siempre que el paciente preservó la ingesta de HU.

Los pacientes tratados en el estudio HUSOFT²⁵ presentaron evidente disminución de eventos del síndrome torácico agudo, tomando importancia lo anterior debido a la alta morbilidad que presenta dicho síndrome.

En general, la HU es un fármaco bien tolerado con casos poco frecuentes de neutropenia observada en los estudios de extensión (8%), en comparación a los 2 primeros años de terapia (10%) a pesar del incremento en la dosis. Pese a que dicha observación no es estadísticamente significativa, puede sugerir que la mielotoxicidad es menor conforme mayor es el niño. La incidencia de neutropenia en el estudio HUSOFT²⁵ de extensión se aproxima al 5.2%, rango observado en el estudio HUG-KIDS²⁴, en donde la población tratada con HU son niños de etapa escolar. La incidencia de sepsis en éste grupo (0.9 casos por 100 pacientes al año) está dentro de los rangos reportados de 0.0003 a 6.34 casos por 100 pacientes/año entre niños portadores de AD tratados con penicilina profiláctica, lo que sugiere que no incrementa el riesgo de sepsis en los pacientes que son tratados con HU.

La posibilidad de aparición de mielodisplasia o malignidad secundaria a la administración de HU no se ha documentado en el presente, sin embargo hasta la fecha se considera abierta la posibilidad. De cualquier manera hasta hoy en día se han estudiado 16,613 pacientes portadores de AD que reciben atención médica, en un total de 52 diferentes instituciones, de los cuales se ha identificado un total de 52 casos de cancer, pero solo 3 de ellos con exposición previa a HU. Dentro de los mencionados, el estudio de Fester y cols²³ refieren un evento de malignidad en una paciente de 10 años de edad que presentó leucemia aguda, sin embargo, la exposición a HU fue de solo 7 semanas previas al diagnóstico, se evidenció en la misma paciente cromosoma Philadelphia positivo, en el curso clínico presentó dolor óseo, motivo por el cual se inició HU, coincidiendo con la primera manifestación de la propia leucemia.

Por lo anterior no se considera que la HU se relacione al desarrollo de leucemia. Otro segundo caso de síndrome mielodisplásico se reportó en un paciente de 27 años de edad, con antecedente de haber recibido por el lapso de 8 años HU. En el estudio de Ballas²⁶ después de 8 años de seguimiento la única neoplasia informada es un caso de carcinoma in situ del cuello uterino, que tiene poca probabilidad de estar relacionado^{40,41,42,43}. Por su condición de agente quimioterapéutico, los efectos citostáticos de la hidroxiurea son diferentes de los de la radiación, los agentes alquilantes y otros fármacos anticancerosos, de muchos de los cuales se sabe que aumentan el riesgo de desarrollo de leucemia o cáncer^{44,45,46}. Seguimiento a largo plazo de los pacientes que reciben la hidroxiurea para otros diagnósticos, incluida la policitemia vera^{47,48,49} la trombocitemia esencial⁵⁰ y la cardiopatía cianógena⁵¹ no han demostrado aumento alguno en las neoplasias en aquellos pacientes con médulas óseas normales y ningún aumento significativo en los otros grupos.

El crecimiento es otro tópico de importancia aplicado en los niños que forman parte de estos estudios. En el seguimiento, ninguno de los pacientes presentó evidencia de retraso en el crecimiento; por el contrario, los pacientes tratados con HU mostraron un patrón de crecimiento similar al mostrado por niños sanos, y se muestra también en ellos mayor crecimiento y peso en comparación con pacientes quienes no reciben HU.

El posible retraso de la progresión de la asplenia funcional se observó en 2 casos que forman parte de la extensión del estudio HUSOFT²⁵, documentado en pacientes después de 4 años de seguimiento (43% versus 94% del grupo

expectante), lo que sugiere que el empleo de HU preserva la función esplénica. Los estudios también sugieren que con terapia sostenida, se previene la presencia de secuestro esplénico agudo. En la extensión del estudio HUSOFT²⁵ se identificaron pocos pacientes con lesiones isquémicas en SNC, pero no se observaron casos de atrofia cerebral en los mismos estudios de extensión.

El estudio HUG-KIDS²⁴ muestra que el empleo de HU en pacientes pediátricos al igual que en los adultos presenta similar toxicidad hematológica. La disminución de DHL y bilirrubinas totales demuestran que al aumentar la HbF disminuyen el rango de hemólisis. Los efectos hematológicos más evidentes con el empleo de HU se observaron dentro de los primeros 6 meses después del inicio de tratamiento, sin aparente incremento o disminución de dichos efectos después de 12 a 24 meses de tratamiento con HU. Estas observaciones toman importancia primeramente al sugerir que el frecuente ajuste en la dosis de HU puede no ser necesario para alcanzar el umbral de mielotoxicidad y segundo que una vez que en el paciente se observa respuesta al tratamiento con HU no parece haber evidencia de depleción medular durante el tratamiento por un año a dosis máximas toleradas. Finalmente, las dosis orales diarias entre 25 a 30 mgs/kg/día son generalmente bien toleradas por pacientes pediátricos.

En el estudio HUG-KIDS²⁴ también se muestra que durante el mismo periodo se encontró a éstos pacientes con ganancia de peso y talla dentro de lo normal.

En el estudio HUG-KIDS²⁴ la toxicidad más comúnmente observada al término de 2 años de tratamiento fue la relacionada con aquellos efectos de mielosupresión, mismos que resolvieron rápidamente una vez que se suspendió la HU.

El estudio de Ballas²⁶ es un estudio bien conducido; demostró la ventaja significativa para aquellos pacientes con tres o más crisis de dolor por año en cuanto a la reducción de la crisis de dolor, la reducción del síndrome torácico agudo falciforme y el uso de la transfusión de sangre en pacientes adultos con SS tratados con hidroxiurea. El estudio Fester y cols. parece apoyar estos resultados y, a pesar de ser un estudio pequeño, indica que los resultados tienen la probabilidad de ser similares para las crisis de dolor en los niños y adolescentes con SS tratados con hidroxiurea. Aunque para los fármacos que alteran la evolución natural de una enfermedad, como lo hace la hidroxiurea en la AD, un estudio cruzado (cross-over) no es el mejor diseño de estudio. El estudio de Ballas²⁶ no mostró una relación entre las características iniciales y el resultado para los siguientes parámetros: el sexo, la edad, el número de gen de globina alfa, el número de gen "altos" de la FCP, el haplotipo de globina beta. Como se ha mencionado, uno de los mecanismos de acción conocido de la hidroxiurea es la elevación del nivel de HbF en los pacientes tratados^{52,53,54}, mientras otros estudios (incluyendo el estudio de Ballas²⁶) revelaron también que, entre los pacientes tratados con hidroxiurea aquellos con las tasas de crisis inferiores tuvieron recuentos de neutrófilos más bajos, mientras que los pacientes con tasas de crisis más altas presentaron recuentos de neutrófilos mayores^{55,56,57,58,59}.

Los pacientes del estudio Ballas²⁶ continúan con el seguimiento a largo plazo que tiene buena aceptación. También se publicaron los valores de laboratorio de los pacientes de Ballas²⁶ a los 8 años^{60,61}. La hidroxiurea es un agente quimioterapéutico que bloquea la síntesis del ADN inhibiendo la ribonucleótido

reductasa. Por consiguiente, es de esperarse citopenias cuando se aumenta la dosis del fármaco. Claramente, con monitorización de laboratorio cuidadosa y educación apropiada para los pacientes la citopenia rara vez debe representar un problema mayor, según lo han demostrado también los estudios de Ballas²⁶ y Fester y cols²³, a pesar de las observaciones realizadas previamente por Vichinsky y cols^{62,63}.

El estudio de Ballas²⁶ también ha demostrado otra toxicidad a menudo relacionada con los agentes quimioterapéuticos como alopecia, erupción cutánea, trastorno GI y fiebre, no por ser significativamente más frecuente en el grupo tratado con hidroxurea comparado con el grupo de placebo. Los estudios preliminares que utilizan la hidroxurea en la AD indicaron un aumento de peso, atribuido a la mejoría general en la salud de los pacientes y la disminución en la actividad de la médula ósea mientras se administraba hidroxurea.

La seguridad del tratamiento de hidroxurea en el embarazo sigue siendo poco clara. Tres recién nacidos de padres tratados con hidroxurea durante el estudio de Ballas²⁶ no mostraron evidencia alguna de defectos congénitos o anomalías del desarrollo durante el seguimiento temprano; sin embargo, es importante, que se lleven a cabo todos los intentos para prevenir el embarazo en los pacientes adolescentes y en sus parejas, dado que la magnitud del riesgo es desconocida. Algunos de los estudios considerados para esta revisión pero excluidos por razones metodológicas son: Lima y cols en el año de 1997⁶⁴, El Alf y cols del año 2000⁶⁵ y El-Hazmi y cols del año 2000⁶⁶. Sus resultados indican que las respuestas de los pacientes pueden no ser diferentes de las informadas en los estudios incluidos.

El acceso a la hidroxiurea como también a los servicios médicos puede estar limitado por la geografía o las circunstancias financieras, hecho que da lugar a las inquietudes por la inocuidad del fármaco si se monitoriza inadecuadamente. Sin embargo, es probable que las dosis inferiores que la dosis máxima tolerada a la que se pretende en el estudio de Ballas²⁶ también produzca una respuesta clínicamente significativa a la vez que proporciona un margen de inocuidad. El estudio de Ballas²⁶ pretendió una dosis máxima tolerada (DMT) de hidroxiurea con dosis similares (20 mg/kg/día a 25 mg/kg/día) en el estudio Fester y cols²³. No obstante, dependiendo de qué mecanismos de acción subyacentes de la hidroxiurea son más importantes para la respuesta clínica, las dosis inferiores no sólo ofrecen mayor inocuidad y ahorro de costos sino que también pueden ser clínicamente eficaces. En efecto, en el estudio de Lima y cols.⁶⁴ en 10 pacientes durante un estudio con aumento de dosis demostró una tendencia en el aumento de la Hb, el VCM y la HbF con aumento de la dosificación de hidroxiurea de 10 mg/kg/día a 15 mg/kg/día con una disminución no significativa en los neutrófilos y reticulocitos, dado que la dosis aumentó de 15 mg/kg/día a 20 mg/kg/día. El costo-efectividad no era un resultado considerado dentro de esta revisión. Sin embargo, otras publicaciones del equipo de estudio de Ballas²⁶ abordan este tema sobre todo los realizados por Moore y cols.^{67,68,69,70} y demuestran que la hospitalización para la crisis de dolor representaba la mayoría de los costos en los dos grupos del estudio.

Es importante reconocer que los pacientes elegibles tanto para el estudios de Ballas²⁶ como el estudio Fester y cols²³. habían sufrido tres o más crisis durante los 12 meses anteriores, lo que representa sólo una proporción pequeña (8,3%)

de pacientes con anemia de células falciformes cuando son comparados con la tasa de crisis de pacientes ingresados en el estudio de National Co-operative Study of Sickle Cell disease en los EE.UU, lo cual fué reportado por Platt y cols.^{13,14}. Otros pacientes de SS más levemente afectados pueden beneficiarse con la hidroxiurea, pero los ensayos controlados aleatorios cruciales quedan pendientes de realización.

Otros genotipos de AD diferentes de SS han sido tratados con hidroxiurea. Los pacientes con S β o parecen responder bien⁷¹, mientras aquellos informados con S β + son insuficientes para emitir un juicio. El único estudio pequeño de 6 pacientes de anemia falciforme encontrados en la búsqueda (Steinberg y cols)⁷² sugiere efectos pequeños en los parámetros hematológicos en la mayoría con un aumento potencialmente significativo en la HbF en sólo uno con las dosis diarias de 1 000 mg de hidroxiurea.

XI. CONCLUSIONES DE LA REVISIÓN:

Implicaciones para la práctica

La hidroxiurea parece ser eficaz en pacientes con AD severamente afectados, sin embargo, esta conclusión está basada en cuatro ensayos que incluyen solo 404 pacientes. En el futuro bien puede demostrarse que tiene una función importante para los niños menos severamente afectados. Sin embargo, hasta el momento de la conclusión de la presente revisión, su uso en la AD y la homologación por la Federal Drug Authority en los EE.UU. es sólo para los adultos con SS. Por consiguiente, debe tenerse cuidado cuando es prescrito para los pacientes pediátricos con enfermedad más leve de diferentes genotipos o para las indicaciones diferentes del dolor. Se debe aconsejar a todos los padres de los niños antes de comenzar el tratamiento sobre los riesgos conocidos y potenciales de la hidroxiurea en la AD así como la necesidad de evitar el embarazo en las adolescentes y continuar con la vigilancia cuando se indique la HU a largo plazo.

Implicaciones para la investigación

Quedan algunas preguntas sin respuestas relacionadas con la función de la hidroxiurea en niños con AD según se trata a continuación. Estas preguntas necesitan ser abordadas por ensayos controlados aleatorios apropiadamente estructurados. Sin embargo, es necesario un convenio internacional sobre un

conjunto de datos iniciales comunes que deben obtenerse en tales ensayos para que puedan analizarse posteriormente mediante las técnicas de metanálisis, así como la necesidad de medidas estandarizadas y validadas para las crisis de dolor y la calidad de vida en los pacientes pediátricos con AD.

El seguimiento a largo plazo continuo de los pacientes del estudio de Ballas²⁶ y del estudio HUG-KIDS²⁴ con notificación regular de los resultados tiene buena aceptación. Los temas particulares para los ensayos futuros incluyen:

- (1) la función de la hidroxiurea en el tratamiento de las complicaciones específicas difíciles de tratar de AD en la edad pediátrica;
- (2) el estudio del perfil de toxicidad así como el efecto en la función medular a largo plazo de la HU sobre niños portadores de AD.
- (3) la repercusión de la dosificación de hidroxiurea en dosis baja (15 mg/kg/día) o en dosis media (20 mg/kg/día) en AD;
- (4) la función de la HU sobre la AD en niños que habitan algunos países en desarrollo;
- (5) la evaluación en niños del efecto biológico de una HbF elevada a largo plazo en el crecimiento y desarrollo y la posible prevención de daño orgánico crónico.

XII. POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores de los artículos revisados no declaran potencial conflicto de interés.

Los autores de la presente revisión declaran que no tienen ningún patrocinio por parte de casas farmacéuticas y tampoco ninguno de los autores es autor de algún estudio aquí incluido.

XIII. FUENTES DE FINANCIACIÓN

Recursos externos

- Ninguno

Recursos internos

- Ninguno

XIV. RESUMEN DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS.-

DATOS DEL ESTUDIO	Autor (y cols): Ballas SK , Barton F, Terrin M, Moore R, McMahon RP, Charache S. Artículo: Ascertainment of the primary end point in the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. The BALLAS Investigators. Journal: <i>Controlled Clinical Trials</i> 1996;17:67S.
DISEÑO DEL ESTUDIO	Ensayo aleatorio y doble ciego, multicéntrico.
PARTICIPANTES	Pacientes portadores de anemia drepanocítica, quienes presentaban al menos 3 eventos por afección de la propia patología en los últimos 12 meses, con valoraciones médicas periódicas, valores de HbF <15%, se excluyeron adolescentes embarazadas, o serología HIV+, EVC en los 6 años previos o con tratamiento previo con HU. 152 de ellos recibieron HU y 147 del grupo control placebo.
TAMAÑO DE LA MUESTRA	299 pacientes.
INTERVENCIONES	Se inició tratamiento con HU a dosis de 15 mgs/kg/día subiendo 5 mgs/kg/día la dosis cada 3 meses, hasta evidenciarse depresión medular. Reiniciando posteriormente la dosis 2.5 mgs menos a la máxima dosis tolerada por el lapso de 2 años.
RESULTADOS	Se reportan resultados respecto al número de crisis dolorosas, tratamiento a base de opiáceos, otras crisis como Síndrome Pulmonar agudo, EVC, priapismo, tiempo entre una primera y segunda crisis, incremento del porcentaje de HbF, volúmenes corpusculares eritrocitarios.
NOTAS	El 93% de pacientes continuó tratamiento por 2 años, el tratamiento se detuvo en 14 pacientes tratados con HU y 6 con placebo. El control del % HbF y diario de crisis dolorosas no se reportó.
NIVEL DE GRADIENTE CIENTIFICO	A 1

DATOS DEL ESTUDIO	Autor (y cols): Fenster A, Vermyten C, Cornu G, Buyse M, Corazza F, Devakck C. Artículo: Hydroxyurea for treatment of severe sickle cell anemia: a pediatric clinical trial. Journal: <i>Blood</i> 1996;88(6):1960-4
DISEÑO DEL ESTUDIO	Estudio randomizado, cruzado HU versus control con placebo. Unicéntrico.
PARTICIPANTES	Pacientes pediátricos portadores de anemia drepanocítica, entre 2 y 22 años de edad, quienes presentaban al menos 3 eventos de afección por la propia patología en los últimos 12 meses y/o antecedente de aloimmunización severa secundaria a transfusión, secuestro esplénico agudo, evento pulmonar agudo, evento vascular cerebral.
TAMAÑO DE LA MUESTRA	25 pacientes.
INTERVENCIONES	Se inició tratamiento con HU a dosis de 20 mgs/kg/día subiendo la dosis a un máximo de 25 mgs/kg/día con vigilancia estrecha de las citopenias. El periodo de tratamiento fue de 6 meses.
RESULTADOS	Numero de hospitalizaciones por paciente, días de estancia hospitalaria, porcentaje de Hb F, efectos secundarios.
NOTAS	Solo se determinaron los primeros 6 meses de tratamiento para análisis de resultados. Los datos solo valoran la comparación de HU versus placebo.
NIVEL DE GRADIENTE CIENTIFICO	A 2

DATOS DEL ESTUDIO	Autor (y cols): HUG-KIDS Thomas R. Kinney, Ronald W Helms, Erin E. O'Branki, Kwaku Ohene-Frempong, Winfred Wang et al. Artículo: Safety of Hydroxyurea in Children With Sickle Cell Anemia: Results of the HUG-KIDS Study, a phase III Trial. Journal: <i>Blood</i> 1999; 94(5):1550-4.
DISEÑO DEL ESTUDIO	Estudio prospectivo de cohortes multicéntrico.
PARTICIPANTES	Pacientes pediátricos entre 5 y 15 años, portadores de anemia drepanocítica, recibieron valoraciones médicas periódicas y controles mensuales de laboratorio.
TAMAÑO DE LA MUESTRA	84 pacientes.
INTERVENCIONES	Se administró la HU con dosis iniciales de 15 mgs/kg, con incrementos de 5 mgs/kg cada 8 semanas. En los casos que se reportó toxicidad se suspendió el fármaco por una semana y reiniciándose el mismo con 2.5 mgs/kg menos que la dosis en la cual se documentó toxicidad. La dosis meta fue a 30 mgs/kg, y una vez alcanzada la misma se les administró a los pacientes por el lapso de un año.
RESULTADOS	Se reportan resultados de laboratorio con los cambios de las cifras en biometría hemática y Hb F, toxicidad de HU, efectos secundarios y máxima dosis tolerada, finalmente realiza una comparación de los efectos de la HU entre niños y adultos.
NOTAS	El estudio llevó al análisis de niños severamente afectados por el lapso de un año empleando la máxima dosis tolerada. Se excluyeron los pacientes que hasta 100 días previos habían sido transfundidos.
NIVEL DE GRADIENTE CIENTIFICO	A 1

DATOS DEL ESTUDIO	Autor (y cols.) HUSOFT , James S. Hankins, Russell E. Ware, Zora R. Rogers, Lynn W. Wynn, Peter A. Lane , J. Paul Scott, Winfred C. Wang. Artículo: Long-term hydroxyurea therapy for infants with sickle cell anemia: the HUSOFT extension study. Journal: <i>Blood</i> 2005, 106 (7): 2269-75.
DISEÑO DEL ESTUDIO	Estudio aleatorio, prospectivo, cruzado, multicéntrico, "etiqueta abierta".
PARTICIPANTES	Pacientes portadores de anemia drepanocítica, lactantes entre 6 y 24 meses de edad,
TAMAÑO DE LA MUESTRA	21 pacientes
INTERVENCIONES	Los infantes llevaron un seguimiento a 2 años, quienes recibieron dosis escaladas a 5 mgs/kg cada 6 meses hasta lograr dosis de 30 mgs/kg, controlando la evolución con estudios de laboratorio.
RESULTADOS	Se reportan resultados respecto a la eficacia hematológica, toxicidad, eventos clínicos, función orgánica, y crecimiento ponderal de los pacientes tratados.
NOTAS	El estudio fue asignado para valorar la viabilidad de la administración de HU en presentación líquida, determinando toxicidad, sus efectos en los índices hematológicos y la facultad potencial de preservar la función esplénica.
NIVEL DE GRADIENTE CIENTIFICO	A 1

XV. GRÁFICOS:

COMPARACION CRISIS DE DOLOR: HIDROXIUREA VERSUS PLACEBO

Comparación: 01 Hidroxiurea versus placebo
Resultado: 01 Crisis de dolor

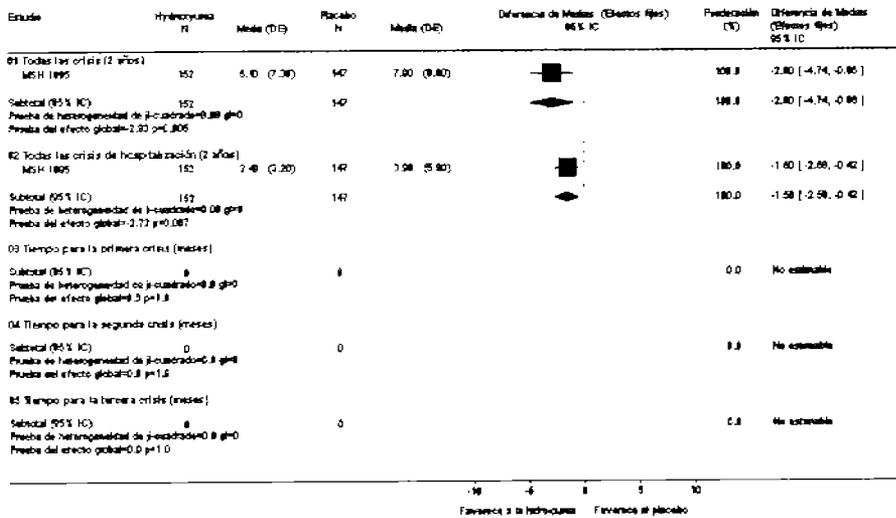


GRAFICO 1: FUENTE: ESTUDIO DE BALLAS Y COLS. (25)

COMPARACIÓN HEMOGLOBINA FETAL: HIDROXIUREA VERSUS PLACEBO

Comparación: 01 Hidroxiurea versus placebo
Resultado: 04 Hemoglobina fetal

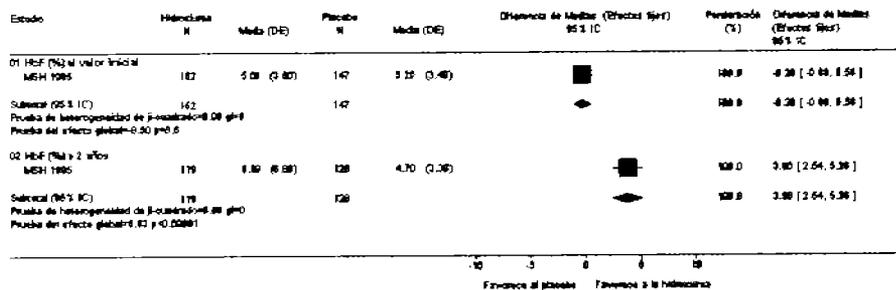


GRAFICO 2: FUENTE: ESTUDIO DE BALLAS Y COLS. (26)

COMPARACION RESPUESTA DE NEUTROFILOS HIDROXIUREA VERSUS PLACEBO

Comparación: 01 Hidroxiurea versus placebo
Resultado: 04 Respuesta de neutrófilos

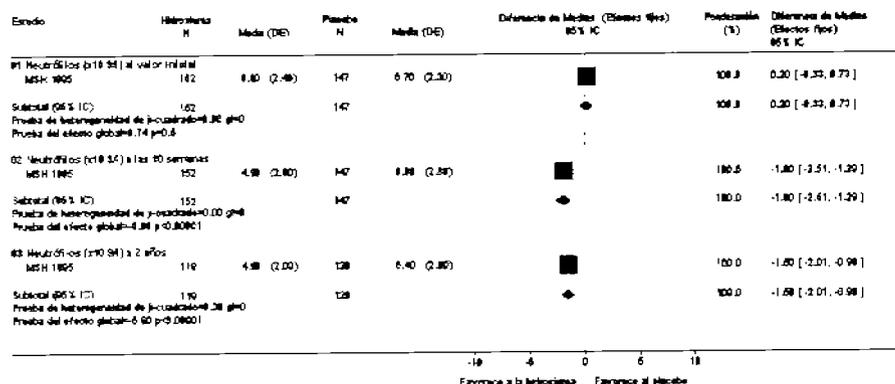


GRAFICO 3: FUENTE: ESTUDIO DE BALLAS Y COLS. (26)

PARAMETROS HEMATOLOGICOS COMO MARCADORES SUSTITUTOS DE LA RESPUESTA A LA HIDROXIUREA (1)

Comparación: 01 Hidroxiurea versus placebo

Resultado: 04 Parámetros hematológicos como marcadores sustitutos de la respuesta a la Hidroxiurea

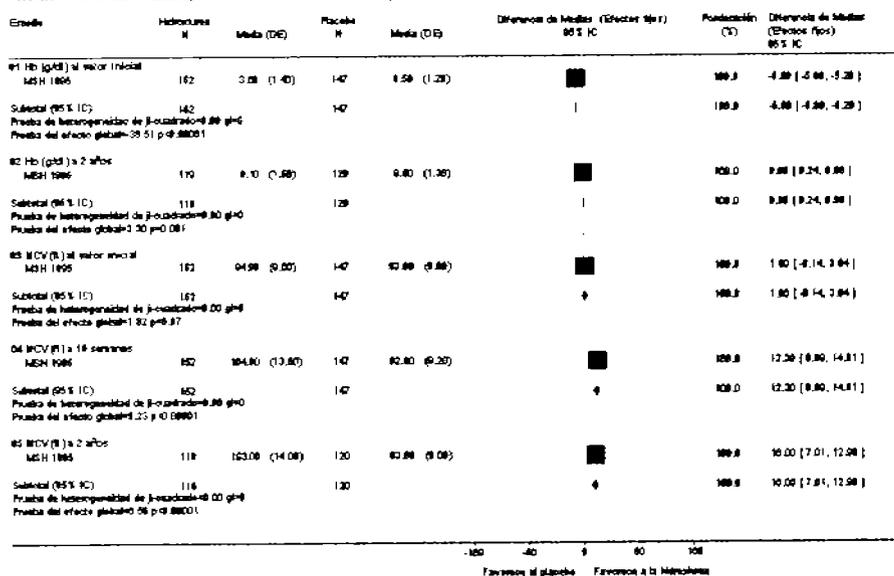


GRAFICO 4: FUENTE: ESTUDIO DE BALLAS Y COLS. (26)

PARAMETROS HEMATOLÓGICOS COMO MARCADORES SUSTITUTOS DE LA RESPUESTA A LA HIDROXIUREA (2)

Comparación: 01 Hidroxiurea versus placebo

Resultado: 07 Factores hematológicos como marcadores sustitutos de la respuesta a la hidroxiurea

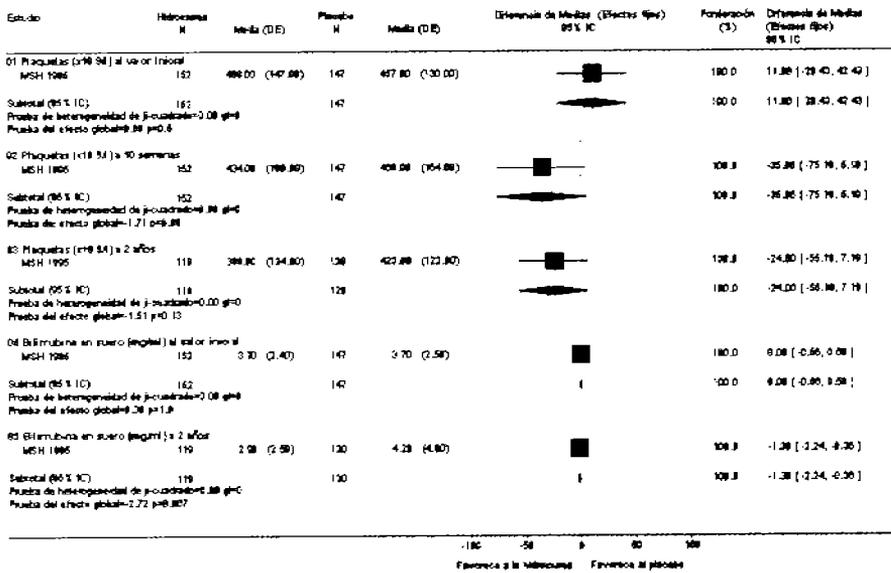


GRAFICO 5: FUENTE: ESTUDIO DE BALLAS Y COLS. (26)

DAÑO ORGÁNICO HIDROXIUREA VERSUS PLACEBO

Comparación: 01 Hidroxiurea versus placebo

Resultado: 12 Daño orgánico

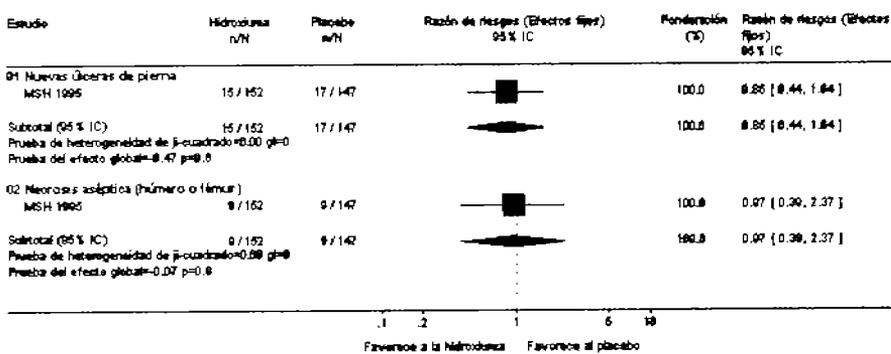


GRAFICO 6: FUENTE: ESTUDIO DE BALLAS Y COLS. (26)

XVI. REFERENCIAS.-

- 1.- Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ, et al. Pain in sickle cell disease. *N Engl J ed.* 1991;325:11-16.
- 2.- Powars D, Chan LS, Schroeder WA. The variable expression of sickle cell disease is genetically determined. *Semin Hematol.* 1990;27:360-376.
- 3.- Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, et al. Mortality in sickle cell disease: life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med.* 1994;330:1639-1644.
- 4.- Powars D, Weideman JA, Odom-Maryon T, Niland JC, Johnson C. Sickle cell chronic lung disease: prior morbidity and the risk of pulmonary failure. *Medicine.* 1988;67:66-76.
- 5.- Powars D. Sickle cell anemia: beta-S-gene-cluster haplotypes as prognostic indicators of vital organ failure. *Semin Hematol.* 1991;28:202-208.
- 6.-Hankins JS, Ware RE, Rogers ZR, et al. Long-term hydroxyurea therapy for infants with sickle cell anemia – the Husoft extension study. *Blood.* 2005.
- 7.- Kinney TR, Helms RW, O'Branski EE, 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;94:1550-1554.
- 8.- Wang WC, Wynn LW, Rogers ZR, Scott JP, Lane PA, Ware RE. A two-year pilot trial of hydroxyurea in very young children with sickle-cell anemia. *J Pediatr.* 2001;139:790-796.
- 9.- Zimmerman SA, Schultz WH, Davis JS, et al. Sustained long-term hematologic efficacy of hydroxyurea at maximum tolerated dose in children with sickle cell disease. *Blood.*2004;103:2039-2045.
- 10.- Brozovic M, Davies SC. Management of sickle cell disease. *Postgraduate Medical Journal* 1987;63:605-9.
- 11.- Fuggle P, Shand PAX, Gill LJ, Davies SC. Pain, quality of life, and coping in sickle cell disease. *Archives of Disease in Childhood* 1996;75:199-203.
- 12.- Leikin SL, Gallagher D, Kinney TR, Sloane D, Klug P, Rida W. Mortality in children and adolescents with sickle cell disease. Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Pediatrics* 1989;84(3):500-8.
- 13.- Platt OS, Thorington DB, Brambilla DJ, Milner PF, Rosse WF, Vichinsky E, et al. Pain in sickle cell disease: rates and risk factors [see comments]. *New England Journal of Medicine* 1991;325(1):11-6.

- 14.- Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality in sickle cell disease - life expectancy and risk factors for early death. *New England Journal of Medicine* 1994;330:1639-43.
- 15.- Powars D, Overturf G, Turner E. Is there an increased risk of *Haemophilus influenzae* septicemia in sickle cell anaemia ?. *Pediatrics* 1983;71:927-31.
- 16.- Rogers DW, Clarke JM, Cupidore L, Ramlal A, Sparke BR, Serjeant GR. Early deaths in Jamaican children with sickle cell disease. *British Medical Journal* 1978;1:1515-6.
- 17.- Gray A, Anionwu EN, Davies SC, Brozovic M. Mortality in sickle cell disease: the experience of a British centre. *Journal of Clinical Pathology* 1991;44:459-63.
- 18.- Davies SC, Roberts-Harewood M. Blood transfusion in sickle cell disease. *Blood Reviews* 1997;11:57-71.
- 19.- Davies SC, Oni L. The management of patients with sickle cell disease. *British Medical Journal* 1997;315:656-60.
- 20.- Steinberg MH. The Management of Sickle Cell Disease. *New England Journal of Medicine* 1999;340:1021-30.
- 21.- Perrine RP, Pembrey ME, John P, Perrine S, Shoup F. Natural history of sickle cell anaemia in Saudi Arabs: a study of 270 subjects. *Annals of Internal Medicine* 1978;88:1-6.
- 22.- Veith R, Galanello R, Papayannopoulou T, Stamatoyannopoulos G. Stimulation of F-cell production in patients with sickle cell anaemia treated with cytarabine or hydroxyurea. *New England Journal of Medicine* 1985;313:1571-5.
- 23.- Fester and cols. 1996
 Ferster A, Vermeylen C, Cornu G, Buyse M, Corazza F, Devalck C, et al. Hydroxyurea for treatment of severe sickle cell anemia: a pediatric clinical trial. *Blood* 1996;88(6):1960-4.
- 24.- HUG-KIDS 1999
 Thomas R. Kinney, Ronald W Helms, Erin E. O'Branki, Kwaku Ohene-Frempong, Winfred Wang et al. Safety of Hydroxyurea in Children With Sickle Cell Anemia: Results of the HUG-KIDS Study, a phase III Trial. *Blood* 1999; 94(5):1550-4.
- 25.- HUSOFT 2005
 Janes S. Hankins, Russell E. Ware, Zora R. Rogers, Lynn W. Wynn, Peter A. Lane , J. Paul Scott, Winfred C. Wang. Long-term hydroxyurea therapy for

- infants with sickle cell anemia: the HUSOFT extension study. *Blood* 2005, 106 (7): 2269-75.
- 26.- Ballas 1995
 Ballas SK, Barton F, Terrin M, Moore R, McMahon RP, Charache S. Ascertainment of the primary end point in the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. The BALLAS Investigators. *Controlled Clinical Trials* 1996;17:67S.
- 27.- Ballas SK, Barton F, Castro O, Koshy M, Bellevue R. Pattern of narcotic analgesic consumption among adult patients with sickle cell anemia [abstract]. *Proceedings of the National Sickle Cell Disease Program 21st Annual Meeting; 1996 March*. 1996:63.
- 28.- Ballas SK, Marcolina MJ, Dover GJ, Barton FB. Erythropoietic activity in patients with sickle cell anaemia before and after treatment with hydroxyurea. *British Journal of Haematology* 1999;105(2):491-6.
- 29.- Ballas SK, Barton F, Castro O, Koshy M, Bellevue R. Pattern of narcotic analgesic consumption among adult patients with sickle cell anemia [abstract]. *Proceedings of the National Sickle Cell Disease Program 21st Annual Meeting; 1996 March*. 1996:63.
- 30.- Handy C, Barton F, Moore R, McMahon R, Eckert S, Terrin M. Dose titration in the Multicentre Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia (BALLAS) [abstract]. *Controlled Clinical Trials* 1996;17(Suppl 2):92S.
- 31.- Handy C, Barton F, Moore R, McMahon R, Eckert S, Terrin M. Dose titration in the Multicentre Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia (MSH) [abstract]. *Controlled Clinical Trials* 1996;17(Suppl 2):92S.
- 32.- Barton F, Terrin M, Moore R, McMahon RP, Charache S. Ascertainment of the primary end point in the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia (MSH). The MSH Investigators [abstract]. *Controlled Clinical Trials* 1996;17:67S.
- 33.- Terrin ML, Barton FB, Bonds D, Ballas SK, Swerdlow P, Pegelow CH, et al. Effect of hydroxyurea on quality of life: 2-year results from the multicenter study of hydroxyurea in sickle cell anemia [abstract]. *Proceedings of the National Sickle Cell Disease Program 23rd Annual Meeting; 1999 March*. 1999:161.
- 34.- Terrin ML, Barton FB, Bonds D, Ballas SK, Swerdlow P, Pegelow CH, et al. Effect of hydroxyurea on quality of life: 2-year results from the multicenter study of hydroxyurea in sickle cell anemia [abstract].
- 35.- Hydroxyurea and sickle cell anemia: effect on quality of life (The Multicenter Study of Hydroxyurea in sickle cell Anemia -MSH-) Samir K Ballas, Franca B. Barton, Myron A. Waclawiw, Paul, Swerdlow, et al Bio Med Central, Health and Quality of life Outcomes 2006.

- 36.- Charache S. Mechanism of action of hydroxyurea in the management of sickle cell anemia in adults. *Seminars in Hematology* 1997;34(3 Suppl 3):15-21.
- 37.- Charache S, Barton FB, Moore RD, Terrin ML, Steinberg MH, Dover GJ, et al. Hydroxyurea and sickle cell anemia. Clinical utility of a myelosuppressive "switching" agent. The Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *Medicine* 1996;75(6):300-26.
- 38.- Charache S, Terrin M, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crisis in sickle cell anemia. *New England Journal of Medicine* 1995;332:1317-22.
- 39.- Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, McMahon RP, Barton FB, et al. Design of the multicenter study of hydroxyurea in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea. *Controlled Clinical Trials* 1995;16(6):432-46.
- 40.- Steinberg MH, Lu ZH, Barton FB, Terrin ML, Charache S, Dover GJ. Fetal hemoglobin in sickle cell anemia: determinants of response to hydroxyurea. Multicenter Study of Hydroxyurea. *Blood* 1997;89:1078-1088.
- 41.- Steinberg MH. Determinants of fetal hemoglobin response to hydroxyurea. *Seminars in Hematology* 1997;3(Suppl 3):8-14.
- 42.- Steinberg MH. Mortality at 3-5 years: The multicenter study of hydroxyurea in sickle cell anemia (BALLAS) [abstract]. *Proceedings of the National Sickle Cell Disease Program Annual Meeting; 1997 Sept.* 1997:68.
- 43.- Steinberg MH, Barton F, Castro O, Koshy M, Eckman J, Terrin M. Risks and benefits of hydroxyurea (HU) in adult sickle cell anaemia. Effects at 6- to 7-years [abstract]. *Blood* 1999;94(Suppl 1):644-5.
- 44.- Steinberg MH, Barton F, Castro O, Ramirez G, Bellevue R, Terrin M, et al. Hydroxyurea (HU) is associated with reduced mortality in adults with sickle cell anemia [abstract]. *Blood* 2000;96(11, Part 1):485a.
- 45.- Steinberg MH, Barton F, Castro O, Ramirez G, Bellevue R, Terrin M. Hydroxyurea is associated with reduced mortality in adults with sickle cell anaemia. *Blood*. 2000;96(11):485a.
- 46.- Steinberg MH, Lu ZH, Barton FB, Terrin ML, Charache S, Dover GJ. Fetal hemoglobin in sickle cell anemia: determinants of response to hydroxyurea. Multicenter Study of Hydroxyurea. *Blood* 1997;89(3):1078-8.
- 47.- Berk PD, Wasserman LR, Fruchtman SM, Goldberg JD. Treatment of polycythemia vera: a summary of clinical trials conducted by the Polycythemia

Vera Study Group. In: Wasserman LR BP, Berlin NI, editor(s). *Polycythemia vera and the myeloproliferation disorders*. Philadelphia: W B Saunders, 1995:166-94.

48.- Fruchtman SM, Kaplan ME, Peterson P, Mack K, Berk PD, Wasserman LR. Acute leukemia (AL), hydroxyurea (HU), and polycythemia vera (PV): an analysis of risk from the Polycythemia Vera Study Group [abstract]. *Blood* 1994;84(Suppl 1):518a.

49.- Najean Y, Rain JD. Treatment of polycythemia vera: the use of hydroxyurea and pipobroman in 292 patients under the age of 65 years. *Blood* 1997 Nov 1;90(9):3370-7.

50.- Sterkers Y, Preudhomme C, Lai JL, Demory JL, Cautier MT, Wattel E, et al. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes following essential thrombocythemia treated with hydroxyurea: high proportion of cases with 17p deletion [see comments]. *Blood* 1998 Jan 15;91(2):616-22.

51.- Triadou P, Maier-Redelsperger M, Krishnamoorthy R, Deschamps A, Casadevall N, Dunda O, et al. Fetal haemoglobin variations following hydroxyurea treatment in patients with cyanotic congenital heart disease. *Nouvelle Revue Francaise d Hematologie* 1994;36(5):367-72.

52.- Rodgers GP, Dover GJ, Noguchi CT, Schechter AN, Nienhuis AW. Hematologic responses of patients with sickle cell disease to treatment with hydroxyurea. *New England Journal of Medicine* 1990;322(15):1037-45.

53.- Charache S. Hydroxyurea as treatment for sickle cell anemia. [Review]. *Hematology - Oncology Clinics of North America* 1991;5(3):571-83.

54.- Charache S, Terrin ML, Moore RD, 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;332:1317-1322.

55.- Charache S, Terrin TL, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anaemia. *New England Journal of Medicine* 1995;332:1317-22.

56.- Charache S. Mechanism of action of hydroxyurea in the management of sickle cell anemia in adults [Review]. *Seminars in Hematology* 1997 Jul;34(3 Suppl 3):15-21.

57.- Charache S. Experimental therapy of sickle cell disease. Use of hydroxyurea. *American Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 1994;16(1):62-6. Charache S. Effects of Hydroxyurea therapy in patients with sickle cell anemia [abstract]. *Australian and New Zealand Journal of Medicine* 1996;26:32

- 58.- Charache S, Dover GJ, Moore RD, Eckert S, Ballas SK, Koshy M, et al. Hydroxyurea: effects on hemoglobin F production in patients with sickle cell anemia [see comments]. *Blood* 1992;79(10):2555-65.
- 59.- Elbourne DR, Altman DG, Higgins JPT, Curtin F, Worthington HV, Vail A. Meta-analysis involving cross-over trials: methodological issues. *International Journal of Epidemiology* 2002;31:140-149.
- 60.- Kutlar A, Woods KF, Clair B, Daitch L, Milner PF, Samuels BJ, et al. Long term use of hydroxyurea in adults with sickle cell disease: a large single centre experience [abstract]. *Blood*. 2000;96(11):10a.
- 61.- Kutlar A, Barton F, Terrin MSM. Effect of hydroxyurea on hematologic and biochemical laboratory values in sickle cell disease: The BALLAS at 7-8 years follow-up [abstract]. *Proceedings of the National Sickle Cell Disease Program 25th Annual Meeting; April 2001*. 2001:#126.
- 62.- Vichinsky EP, Lubin BH. A cautionary note regarding hydroxyurea in sickle cell disease. *Blood* 1994;83(4):1124-8.
- 63.- Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analysis. *British Medical Journal* 2003;327:557-60.
- 64.- Lima CS, Arruda VR, Costa FF, Saad ST. Minimal doses of hydroxyurea for sickle cell disease. *Brazilian Journal of Medical & Biological Research* 1997 Aug;30(8):933-40.
- 65.- El Afy MS. Hydroxyurea in children with sickle cell anaemia, should it be a life long treatment? [abstract]. *Blood* 2000;96(11):16b.
- 66.- El-Hazmi MAF, Warsy AS. Long term experience of hydroxyurea treatment in sickle cell disease - Saudi experience [abstract]. *Blood*. 2000;96(11):752a-753a.
- 67.- Moore RD, Charache S, Terrin M, Barton FB, Ballas SK. Cost-effectiveness of hydroxyurea in sickle cell anemia [abstract]. *Proceedings of the National Sickle Cell Disease Program 23rd Meeting; 1999 March*. 1999:210.
- 68.- Moore RD, Charache S, Terrin M, Barton FB, Ballas SK. Cost-effectiveness of hydroxyurea in sickle cell anemia [abstract]. *Proceedings of the National Sickle Cell Disease Program 23rd Meeting; 1999 March*. 1999:210.
- 69.- Moore RD, Charache S, Terrin ML, Barton FB, Ballas SK. Cost-effectiveness of hydroxyurea in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *American Journal of Hematology* 2000;64(1):26-31.

70.- Moore R, Charache S, Terrin M, Barton FB, Ballas SK. Cost-effectiveness of hydroxyurea in sickle cell anemia [abstract]. *American Journal of Hematology* 2000;64(1):26-31.

71.- Voskaridou E, Kalotychou V, and Loukopoulos D. Clinical and laboratory effects of long-term administration of hydroxyurea to patients with sickle-cell/ β thalassaemia. *British Journal of Haematology* 1995;89(3):479-84.

72.- Steinberg MH, Nagel R, Brugnara C. Cellular effects of hydroxyurea in Hb SC disease. *British Journal of Hematology* 1997;98:818-44.