

Avances terapéuticos en talasemia y drepanocitosis. Farmacoterapia y terapia transfusional

Mario Silva-Moreno*

La drepanocitosis es un grave problema de salud pública, sobre todo en el continente africano donde vive la mayor población de enfermos y donde la mayoría de ellos carece de los más elementales servicios de atención médica. En algunas de sus regiones más de la tercera parte de la población es portadora del gen de la hemoglobina S y cada año nacen cerca de 120,000 niños con la enfermedad falciforme, de los cuales menos de 2 % rebasan la edad de 5 años. Es por esto muy alentador, que los avances farmacoterapéuticos más importantes hayan sido en drepanocitosis, los cuales se han dirigido hacia el tratamiento preventivo de las complicaciones de la enfermedad como son las crisis dolorosas, el síndrome torácico, los accidentes vasculares cerebrales y la hemólisis. La base de estos recientes avances se conoce desde 1949 cuando la doctora Janet Watson reportó que los eritrocitos de los niños recién nacidos con drepanocitosis no experimentaban falciformación y sugirió que podría deberse a la presencia de mayor contenido de hemoglobina fetal. El reporte de la doctora se confirmó al identificarse un enfermo con drepanocitosis asociada con persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal cuyos eritrocitos fueron resistentes a la falciformación.

Muchos investigadores han buscado, encontrado y probado fármacos que aumentan la concentración hemoglobina fetal en los eritrocitos de los pacientes con drepanocitosis y se pueden agrupar en tres tipos; citotóxicos que interfieren con la síntesis de DNA como la hidroxurea y la 5-azacitidina; factores de crecimiento hematopoyético como la eritropoyetina; y butiratos alifáticos como el fenil butirato de sodio. De Simone, Ley y Charache comprobaron la eficacia de la 5-azacitidina en primates y en humanos, pero no la seguridad de este fármaco al descubrirse también su capacidad carcinogénica

en animales, lo cual suprimió su investigación en humanos. En 1984 Platts y cols. demostraron que la hidroxurea aumenta la producción de hemoglobina fetal en la drepanocitosis y trataron los primeros pacientes a largo plazo, demostrando seguridad y eficacia para disminuir la falciformación de los eritrocitos y sus consecuencias. Los estudios inicialmente incluyeron solamente pacientes adultos con criterios de gravedad, por el temor a la carcinogénesis, como el de Rodgers y cols. en 1990 con 10 pacientes, en el que demostró que la hidroxurea es efectiva si se administra de manera intermitente dando la posibilidad de evitar la mielosupresión reversible cuando se utiliza a la dosis máxima tolerada. La prueba con los niños fue documentada en 1996 con el trabajo de Fester y cols., un trabajo más riguroso en su metodología, éste fue un estudio al azar, ciego simple, con entrecruzamiento hidroxurea-placebo y sus resultados fueron impresionantes, 73 % experimentó la completa desaparición de eventos requiriendo hospitalización asociada con incrementos significativos de la hemoglobina fetal. Con la participación de grupos cooperativos en 1992, Charache y cols. iniciaron un estudio al azar, doble ciego, hidroxurea-placebo con 299 pacientes que tuvo que abrirse a los 4 meses en virtud de la significativa ventaja de la hidroxurea sobre el placebo. Posteriormente, en 1995 se reportó la mayor eficacia del tratamiento con hidroxurea al contabilizar una tasa anual de crisis vasoclusivas de 2.5 comparada con 4.5 del grupo placebo ($p < 0.001$), así como la seguridad de que a la fecha no se habían reportado neoplasias secundarias. Steinberg utilizó estos datos para buscar un modelo predictivo y encontró mejores respuestas a la hidroxurea en los pacientes que tenían mayores cuentas basales de reticulocitos y/o neutrófilos, al igual que en los que no tenían el haplotipo de las

* Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C. San Francisco No. 1626-406 Col. Del Valle C.P. 03100 México, D.F. Tel. 55341856 Te/Fax: 55241112.

repúblicas del Africa Central. Goldberg y cols. en 1990 trataron 5 pacientes con eritropoyetina sola o combinada con hidroxurea, encontraron que la hidroxurea fue efectiva pero no la eritropoyetina combinada con hidroxurea. En contraste Rodgers y cols. en 1993, observaron incrementos de 48 % en hemoglobina fetal comparados con los máximos valores obtenidos con hidroxurea solo en 4 pacientes tratados con hidroxurea, eritropoyetina y sulfato ferroso. Otro posible efecto significativo de la hidroxurea es la regeneración de la función del bazo según se reportó por Claster y cols. en dos niños con drepanocitosis.

En 1993 Blau y cols. informaron que el ácido butírico estimula la síntesis de la hemoglobina fetal en primates particularmente cuando se administra con eritropoyetina. La toxicidad más importante fue hiperosmolaridad debido a las grandes cantidades del medicamento que se requirieron para lograr el efecto. Perine y cols. trataron pacientes con drepanocitosis y talasemia intermedia con butirato de arginina intravenoso y encontraron aumentos transitorios de la hemoglobina fetal. Dover y cols. en 1994 utilizaron fenilbutirato de sodio por vía oral en 6 pacientes con drepanocitosis de 6 a 149 días concluyendo que la droga es rápidamente efectiva para aumentar la concentración de hemoglobina fetal. Arweh y cols. en 1996 informaron la eficacia significativa del fenilbutirato para aumentar la hemoglobina fetal en 12 pacientes con drepanocitosis o beta talasemia, tratados 6 a 20 meses de manera periódica e intermitente. Fue sorprendente la desaparición de la dependencia transfusional en un paciente con talasemia intermedia quien cursó con un nivel de hemoglobina por arriba de 9 g/dl que continuaba aumentando a los 20 meses de tratamiento. Sin embargo, el principal inconveniente fue la reticencia del paciente a ingerir 40 tabletas de medio gramo diariamente. Otras drogas como el cotrimazol han demostrado ser coadyuvantes de la inhibición de la falciformación al disminuir la deshidratación celular (Francheschi L y cols. 1996).

La farmacoterapia después de tantos años de esfuerzos parece ser una opción real como tratamiento preventivo de las complicaciones de la drepanocitosis y de la disminución del requerimiento transfusional en talasemia, aunado a los avances en

banco de sangre en la prevención de la transmisión de enfermedades y en las técnicas de eritroféresis de recambio, o eritroféresis de neocitos que se traducen en una vida media eritrocitaria mayor en el receptor (Propper 1996). Sin embargo, la transfusión sanguínea en drepanocitosis es controversial. Vichinsky y cols. en un estudio multicéntrico compararon el manejo transfusional conservador o agresivo en el preoperatorio de pacientes con drepanocitosis. Con el régimen agresivo se pretendía disminuir los niveles de hemoglobina S a menos de 30 % y con el conservador, aumentar la hemoglobina a más de 10 g/dl. De esta forma, se eligieron al azar 604 operaciones y al final la frecuencia de complicaciones fue similar 31 vs 35 % respectivamente. Koshy y cols. en 1988 también al azar estudiaron 62 mujeres embarazadas con drepanocitosis a transfusión profiláctica vs transfusión por indicación médica y tampoco hubo diferencias significativas en los resultados perinatales de ambos grupos. Por otro lado, se ha demostrado que la hipertransfusión puede producir regeneración de la función del bazo (Campell 1997). Esto puede tener consecuencias benéficas como prevenir la septicemia fatal por bacterias encapsuladas, o adversas al producirse hiperesplenismo y en consecuencia citopenias o infarto esplénico. El uso crónico de la desferrioxamina para prevenir la hemosiderosis recientemente se ha relacionado con artritis y neutropenia hasta en 10 %. Así mismo, con casos de agranulocitosis fatal y con la posibilidad de que produzca fibrosis hepática, por lo tanto, parecería razonable pensar en reducir la necesidad de transfusión con el uso profiláctico de hidroxurea o combinaciones de fármacos, que aunado a la eritroféresis de neocitos brindaría al paciente mejor homeostasis en un buen número de situaciones o mientras se dispone de un tratamiento curativo. A pesar de los avances referidos, persiste el reto de encontrar una farmacoterapia segura y eficaz en el embarazo. En un futuro cercano podrían aparecer fármacos con mecanismos de acción dirigidos a la región genética que regula la expresión de la hemoglobina fetal en drepanocitosis o talasemia. La terapia génica espera el descubrimiento del vector de transferencia genética ideal y la identificación de todas las regiones regulatorias de los genes de globina.