

Amaru Ricardo

Unidad de Biología Celular

Vera Oscar

Departamento de Ciencias Funcionales

Fernandez Jorge

Facultad de Medicina

Amaru José, Limachi Martha, Miguez Hortência

Torres Gina, Peñaloza Rosário, Cuevas Heriberto.

Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia.

Centro de Oncohematología Paolo Belli, La Paz, Bolivia.

TRATAMIENTO DE LA ERITROCITOSIS PATOLÓGICA DE ALTURA

CON ATORVASTATINA: ESTUDIO CLÍNICO FASE II

RESUMEN

Introducción: La eritrocitosis patológica de altura (EPA es un síndrome clínico cuyo tratamiento no está definido. Un estudio clínico de la fase I ha demostrado la eficacia de la atorvastatina en pacientes con EPA. En el presente trabajo se presenta los resultados del estudio clínico fase II.

Métodos: Diez pacientes con EPA de sexo masculino con edad promedio de 51 años recibieron 20 mg/día de atorvastatina oral por hipercolesterolemia. Estos pacientes fueron seguidos mensualmente durante un año para su evaluación laboratorial y clínica.

Resultados: En evaluaciones laboratoriales y clínicas cinco pacientes presentaron remisión completa, cuatro remisión parcial y un paciente no presentó remisión.

Conclusión: Los pacientes con EPA que recibieron atorvastatina por un año 50% presentaron normalización de los niveles de hemoglobina y remisión del cuadro clínico.

Palabras claves: Eritrocitosis patológica de altura, EPA, atorvastatina.

ABSTRACT

Introduction: The pathologic high-altitude erythrocytosis (EPA) is a clinical syndrome without standardized treatment. A previous phase I clinical study demonstrated the efficacy of atorvastatin in the treatment of EPA patients. The phase II clinical study results are presented in this report.

Methods: Ten male EPA patients with an average of 51 years old, received 20 mg/day of oral atorvastatin for hypercholesterolemia. The patients were followed up monthly during a year with laboratory and clinical evaluations.

Results: Five patients had laboratorial and clinical complete remission, four had partial remission and one patient had no remission.

Conclusion: Fifty percent of atorvastatin-treated patients with EPA for one year, had their

hemoglobin levels normalized by sides clinical remission.

Key words: Pathologic high-altitude erythrocytosis, EPA, atorvastatin.

INTRODUCCION

La eritrocitosis patológica de altura (EPA) es un síndrome clínico, presente en las grandes alturas, caracterizado por cefalea, parestesias, hipersomnias, disnea y cianosis sin causa evidente de patología cardiovascular o neoplásica (1) con incidencia estimada de 7 % en la ciudad de La Paz (2), probablemente de etiología multifactorial (3, 4, 5) caracterizada por la proliferación oligoclonal de los progenitores eritroides (6) y una sensibilidad disminuida a la hipoxia (7). La EPA requiere diagnóstico diferencial con las eritrocitosis primarias y secundarias (8).

La atorvastatina es un inhibidor de la 3 hidroxil 3 metil glutaril Coenzima A reductasa (HMG CoA reductasa) (9, 10) utilizada por su acción en la inhibición de la síntesis de novo del colesterol (11), disminución de la síntesis del farnesil (12) inhibición de la proliferación celular (13), regulación de la diferenciación celular (14) y otros efectos pleotrópicos como la disminución de la hemoglobina (15, 16, 17).

La EPA tratada con fenilhidrazina y medroxiprogesterona producen efectos adversos graves (18), y la flebotomía mejora la signosintomatología por periodos cortos (Amaru R 2005) (5). Por ello constituye una necesidad un tratamiento factible y reproducible para mejorar las condiciones de salud de los pacientes.

En trabajo experimental anterior, se demostró la acción inhibitoria de la simvastatina y atorvastatina en la eritropoyesis de pacientes con EPA (15). Estos datos nos permitieron realizar la segunda fase de estudio clínico, observando la acción de la atorvastatina en pacientes con EPA e hipercolesterolemia. El 50% de pacientes con EPA lograron remisión completa laboratorial y clínica. Estos resultados permitirán el desarrollo del estudio clínico de tercera fase, para la protocolización del tratamiento de EPA.

MATERIAL Y METODOS

Pacientes

Se estudiaron 14 pacientes de sexo masculino, con edad promedio de 51 años, habitantes de la ciudad de La Paz y el Alto de Bolivia (3.600 y 4000 msnm respectivamente), referidos de otros Centros con diagnóstico de EPA asociado a hipercolesterolemia. Estos pacientes realizaron estudios de diagnóstico diferencial con enfermedades mieloproliferativas crónicas, pruebas funcionales respiratorias, gasometría arterial, dosificación de eritropoyetina y lipidograma. El cuadro clínico en el momento del diagnóstico se caracterizó por cefalea, parestesia, disnea, hipersomnias y cianosis.

Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico de EPA, de sexo masculino, edad comprendida entre 30 a 60 años, hemoglobina \geq 20 g/dl, hematócrito \geq 60 % y consentimiento informado.

Criterios de exclusión

Antecedente de tratamiento hormonal, radioterapia, quimioterapia, y patología cardiopulmonar, renal o neoplásico.

Parámetros de evaluación laboratorial

Se consideró remisión completa, remisión parcial y no remisión, a la concentración de hemoglobina \leq 18 g/dl, 18,1 a 20 g/dl y \geq 20,1g/dl respectivamente. La hemoglobina fue dosificada por método automático (Micro 60, USA).

Parámetros de evaluación clínica

Se consideró remisión completa, remisión parcial y no remisión, a la desaparición de la signosintomatología (cefalea, parestesia, disnea, hipersomnias y cianosis) 5/5, 1 a 4/5 y 0/5 respectivamente.

Consideraciones éticas

Los pacientes observados recibieron atorvastatina por indicación médica de hipercolesterolemia; por lo tanto el estudio no modificó ninguna conducta terapéutica habitual: por ello el presente trabajo no ha requerido una aprobación de la comisión de bioética, solo un consentimiento informado.

RESULTADOS

De los 14 pacientes estudiados 10 fueron evaluados, el restante abandono el tratamiento por causas personales no relacionados a efectos adversos.

Acción de la atorvastatina sobre la hemoglobina

Los pacientes con EPA después de un año de tratamiento con atorvastatina presentaron respuestas diversas, cinco presentaron remisión completa (tabla 1, pacientes 1 al 5), cuatro remisión parcial (tabla 1, pacientes 6 al 9) y el paciente 10 (tabla1) no presentó remisión.

Tabla 1. Modificaciones de la hemoglobina en pacientes con EPA tratados con atorvastatina por hipercolesterolemia.

paciente número	edad años	Pretratamiento Hb g/dl	Posttratamiento Hb g/dl
1	39	21,2	16,6
2	55	20	17,5
3	60	20	18
4	50	22,2	16,4
5	61	21,7	16,6
6	56	20	19,1
7	41	20,6	18,7
8	58	20	18,4
9	50	20	19
10	44	20,3	20,4

Acción de la atorvastatina sobre el cuadro clínico

Cinco pacientes presentaron remisión completa del cuadro clínico (tabla 2, pacientes 1 al 5), cuatro remisión parcial (tabla 2, pacientes 6 al 9) y el paciente 10 no presentó remisión (tabla 2).

Tabla 2. Modificaciones del cuadro clínico en pacientes con EPA tratados con atorvastatina por hipercolesterolemia

paciente número	PRETRATAMIENTO					PRETRATAMIENTO				
	cefalea	parestesia	hipersomnolia	disnea	cianosis	cefalea	parestesia	hipersomnolia	disnea	cianosis
1	si	si	si	si	si	no	no	no	no	no
2	si	si	si	si	si	no	no	no	no	no
3	si	si	no	si	si	no	no	no	no	no
4	si	si	si	si	si	no	no	no	no	no
5	si	si	no	si	si	no	no	no	no	no
6	si	si	si	si	si	no	no	no	no	si
7	si	si	si	si	si	no	no	no	no	si
8	si	si	si	si	si	no	no	no	no	si
9	si	si	no	si	si	no	no	no	no	si
10	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si

DISCUSIÓN

En el estudio clínico de la fase I demostramos la utilidad de los inhibidores de la HMG Co A reductasa en el tratamiento de la EPA por la inhibición de la eritropoyesis (16), que probablemente sea secundaria a la regulación de la proliferación y diferenciación celular anormal a través de la inhibición de la prenilación de la Rho, proteinkinasa responsable de la proliferación celular (12). El descenso de la hemoglobina en pacientes con EPA tratados con atorvastatina probablemente sea una expresión in vivo del efecto inhibidor de la eritropoyesis.

En el presente trabajo los pacientes con EPA asociados a hipercolesterolemia que recibieron atorvastatina fueron seguidos por un año; de ellos cinco pacientes (50%) presentaron remisión completa y cuatro pacientes remisión parcial (40%) tanto laboratorial como clínicos; pero aún así, los pacientes expresaron satisfacción por la mejoría de la calidad de vida y retiro de las flebotomias. Un paciente (10%) no respondió al tratamiento con atorvastatina sin presentar modificaciones en la concentración de la hemoglobina ni en la signosintomatología. Éste ultimo paciente realizó tres flebotomias adicionales durante el año de observación.

La respuesta observada en pacientes del grupo de remisión parcial probablemente sea por dosis insuficientes de atorvastatina para alcanzar valores plasmáticos inhibidores de la eritropoyesis o a factores intrínsecos de los progenitores eritroides, ya que experimentos

en modelos celulares presentaron un pequeño grupo no respondedor a la acción inhibitoria de la simvastatina. En futuros estudios, el aumento de la dosis de atorvastatina probablemente incremente el número de pacientes con remisión completa.

El tratamiento de la EPA con atorvastatina disminuye los niveles de la hemoglobina y remite el cuadro clínico. Sugerimos la necesidad de un estudio de la fase III para proponer la atorvastatina como tratamiento de primera línea de la EPA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Gonzales GF. Contribución peruana a la hematología en poblaciones nativas de altura. *Acta Andina* 1998; 7: 105.
- Vargas E, Villena M. Excessive erythrocythemia and chronic mountainsickness studies from the "Instituto Boliviano de Biología de Altura". La Paz: IBBA, Facultad de Medicina, UMSA; 2005.
- Fandrey J. High altitude polycythemia. *Haematol* 2005; 90 - 91.
- Spicuzza L, Casiraghi N, Gamboa A, Keyl C, Schneider A, Mori A, et al. Sleep related hypoxemia and excessive erythrocytosis in andean high altitude natives. *Eur Respir J* 2004; 23: 41.
- Kryger M, McCullough R, Doekel R, Collins D, Weil JV, Grover RF. Excessive polycythemia of high altitude: role of ventilatory drive and lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 659.
- Arias A, Amaru R. Alteración en el patrón de apoptosis de células precursoras con eritrosis patológica de la altura. *Cuad Hosp Clin* 2000; 46: 31.
- Dejours P. Chemoreflexes in breathing. *Physiol* 1962; 42: 335.
- Finazzi G, Ruggeri M, Marconi M. The natural story of idiopathic erythrocytosis: a cohort study of 74 patient. *Blood* 2004; 104: 421.
- Mason JC. Statins and their role in vascular protection. *Clin Sci* 2003; 105: 251.
- Hamelin BA, Turgeon J. Hydrophilicity/Lipophilicity: relevance for the pharmacology and clinical effects of HMG - reductase inhibitors. *Trends Pharmacol Sci* 1998; 19: 26.
- Schier RW. A salute to Noble laureates in physiology and medicine. *Proceedings Ass Am Phys* 1996; 108: 13.
- Wolfum S, Jensen KS, Liao JK. Endothelium - dependent effects of statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 729.
- Park HJ, Galper JB. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase inhibitors up-regulate transforming growth factor - signaling ucin cultured heart cells via inhibition of geranylgeranylation of RhoA GTPase. *Proc Nalt Acad Sci USA* 1999; 96: 11525.
- Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1712.
- Lancet JE, Karp JE. Farnesyl transferase inhibitors in myeloid malignancies. *Blood Rev* 2003; 17: 123.
- Amaru R, Miguez H, TorresG, Peñaloza R, Silvestre J, Amaru J, et al. Novedoso tratamiento farmacológico de la eritrocitosis patológica de altura con inhibidores de HMG CoA reductasa. *Rev Med* 2004; 10: 7.
- Larguero J, Gervais N, Cassinat B, Rain JD, Schlageter MH, Padua RA, et al. Farnesyltransferase inhibitor tifarib (Zarnestra™, R115777) preferentially inhibits in vitro autonomous erythropoiesis of polycythemia vera patient cells. *Blood* 2005; 105: 3743.
- Kryger M, Cullough MC, Collins RE. Treatment of excessive polycythemia of high altitude with respiratory stimulant drugs. *AM Rev Respir Dis* 1978; 117: 455.