

Simvastatina y drepanocitosis: a propósito de un caso

ALBERTO DIOSDADO BORREGO, DAVID BANDE JULIÁN, MAIDER PUYADA JÁUREGUI Y ANTONIO MONTES PÉREZ

RESUMEN

La drepanocitosis (DRP) es una de las enfermedades genéticas más frecuentes a nivel mundial. Se calcula que afecta a unos 50 millones de personas en todo el planeta. Se presenta un caso de un paciente con drepanocitosis y su tratamiento analgésico. Es un enfermo de 23 años natural de República Dominicana diagnosticado con drepanocitosis homocigota. Se halla bajo tratamiento con hidroxiurea (1.500 mg/24 h), ácido fólico (5 mg/24 h), deferasirox (360 mg/24 h), gabapentina (100 mg/12 h), paracetamol (1 g/8 h), metamizol (2 g/8 h) y tramadol (100 mg/8 h) a demanda. Múltiples ingresos por crisis vasooclusivas desde diciembre de 2016 que precisaron complementación de su tratamiento basal con morfina administrada mediante sistema de PCA intravenosa. Durante estos ingresos presentó necrosis avascular de fémur bilateral y fractura subtrocanterica que requirieron operación. En enero de 2019 se realiza interconsulta desde el Servicio de Hematología a la Unidad de Dolor; se añade simvastatina (40 mg) al tratamiento de base. Hasta la fecha, el paciente no ha vuelto a presentar ningún episodio de crisis dolorosa por vasooclusión. Las crisis vasooclusivas son de difícil control y exigen ingresos hospitalarios. El objetivo es reducir el número de crisis y hospitalizaciones. La simvastatina es una opción que puede considerarse, ya que mejora la función endotelial al presentar cierto efecto antiinflamatorio y restaura la producción de óxido nítrico.

Palabras clave: Dolor. Anemia falciforme. Simvastatina.

ABSTRACT

Sickle cell disease (DRP) is one of the most frequent genetic diseases worldwide. It is estimated that it affects about 50 million people around the world. We present a case of a patient with sickle cell disease and its analgesic management. Patient of 23 years of age from the Dominican Republic. Diagnosed homozygous drepanocytosis. Base treatment with hydroxyurea 1,500 mg/24 h, folic acid 5 mg/24 h, deferasirox 360 mg/24 h, gabapentin 100 mg/12 h, paracetamol 1 g/8 h, metamizole 2 g/8 h and tramadol 100 mg/8 h by demand. Multiple admissions due to vaso-occlusive crises since December 2016 that required supplementation of their basal treatment with morphine administered by PCA system (100 mg morphine + 10 mg droperidol) with continuous basal perfusion of 1,5-1 mg/hour and bolus dose of 1 mg with closing time of 10 minutes. During these admissions, he presented avascular necrosis of the bilateral femur and subtrochanteric fracture that required surgery. In January 2019 interconsult from hematology department with our pain unit and simvastatin 40 mg is added to the base treatment. To date, the patient has not presented any episode of veno-occlusive crisis. The veno-occlusive crises are difficult to manage and require hospital admissions. The objective is to reduce the number of crises and hospitalizations. Simvastatin is an option that can be considered as it improves endothelial function by presenting some anti-inflammatory effect and restores the production of nitric oxide. (DOLOR. 2019;34:127-30)

Key words: Pain. Sickle cell anaemia. Simvastatin.

Corresponding author: Alberto Diosdado Borrego, aldiosda@hotmail.es

CASO CLÍNICO

Paciente de 23 años natural de República Dominicana. No tiene hábitos tóxicos. Independiente para las actividades de la vida básica diaria. Diagnosticado con drepanocitosis homocigota a los seis meses de vida en su país natal. Hepatopatía en relación con la enfermedad hematológica. Episodio de hemorragia intracraneal en 2016. Úlceras maleolares y aplastamientos vertebrales a estudio con una resonancia magnética de columna (realizada en diciembre de 2018) que evidenció afectación difusa de la columna vertebral, sacroilíacas y arcos costales con infiltración medular. Además, lesiones focales en varios cuerpos vertebrales a nivel dorsal y sobre todo en L3 consistentes con infartos nodulares. Aplastamientos de T6 y T10.

Múltiples ingresos por dolor intenso (Escala Visual Analógica, 10) dorsolumbar y dolor de hombro derecho en contexto de crisis vasooclusivas desde diciembre de 2016 (tres a cuatro episodios al año), que requirieron analgesia intravenosa para el control del dolor: paracetamol (1 g/6 h), dexketoprofeno (50 mg/8 h), tramadol (100 mg/6 h) y morfina administrada mediante sistema de PCA (100 mg de morfina + 10 mg de droperidol) con perfusión continua basal de 1,5-1 mg/h y dosis de bolus de 1 mg con tiempo de cierre de 10 minutos. Durante estos ingresos presentó además varias complicaciones secundarias a los episodios vasooclusivos: necrosis avascular de fémur bilateral (2018) que se intervino mediante técnica de Forage bilateral más sustitutivo óseo y fractura subtrocantérica izquierda tras caída casual durante el ingreso por la que se efectuó osteosíntesis con colocación de clavo gamma corto izquierdo. Sin incidencias en el periodo perioperatorio.

En tratamiento habitual con hidroxurea (1.500 mg/24 h), ácido fólico (5 mg/24 h), deferaxirox (360 mg/24 h), gabapentina (100 mg/12 h), paracetamol (1 g/8 h), metamizol (2 g/8 h) y tramadol (100 mg/8 h) a demanda durante las crisis. Buen cumplimiento del tratamiento. En enero de 2019 se valora en la Unidad de Dolor y se añade simvastatina (40 mg) al tratamiento de base. Hasta la fecha el paciente no ha vuelto a presentar ningún episodio de crisis.

DISCUSIÓN

La drepanocitosis es una de las enfermedades genéticas más frecuentes a nivel mundial (se calcula que

Tabla 1. Factores que provocan crisis vasooclusivas

Factores extrínsecos de glóbulos rojos	Factores intrínsecos de glóbulos rojos
Viscosidad de la sangre	Polimerización de la hemoglobina
Factores de glóbulos blancos	Deshidratación de los eritrocitos
Factores del endotelio	Fragilidad y deformación de las membranas de los eritrocitos
Factores de hemostasia	

afecta a unos 50 millones de personas en todo el planeta). Es una enfermedad genética causada por una mutación puntual en el gen de la cadena β -globina que ocasiona un cambio en los aminoácidos valina-ácido glutámico, y por tanto en la síntesis de una hemoglobina anómala llamada "hemoglobina S" (HbS), que ante situaciones de hipoxia y otros factores (Tabla 1) forma polímeros de glóbulos rojos rígidos que dañan el endotelio vascular^{1,2}. Debido a esto, el transporte de oxígeno tisular se afecta y produce crisis vasooclusivas con episodios isquémicos, además de un proceso de inflamación crónica con aumento del estrés oxidativo, disminución del óxido nítrico y disregulación del metabolismo de la arginina. Se han identificado múltiples mediadores inflamatorios (interleucina 1, bradicinina, histamina y sustancia P, así como prostaglandina E2 e I2), que estimulan nociceptores y provocan la crisis de dolor³ (Fig. 1). Se calcula que un 90% de los ingresos relacionados con esta afección corresponde a una crisis aguda de dolor que requiere la intervención de un especialista en dolor.

El tipo de dolor y la localización de éste son variables y dependen sobre todo de las estructuras afectadas. Es característico en esta enfermedad el dolor musculoesquelético producido por microinfartos, fracturas patológicas vinculadas con adelgazamiento de la cortical ósea (por hiperplasia de médula ósea), además de anomalías en la trabeculación y osteopenia. A nivel muscular, el dolor se produce por mionecrosis con liberación de mediadores inflamatorios, hematomas, y necrosis del tejido graso. También es típico de esta alteración el desarrollo de osteomielitis y artritis séptica. Las localizaciones más frecuentes son la pretibial y las rodillas (42,6% de los episodios dolorosos), así como la región lumbar baja (42%) y cadera (34%)^{5,6}. El dolor visceral suele estar presente en este trastorno, explicado por la hematopoyesis extramedular que de forma más frecuente se produce en el hígado, bazo y

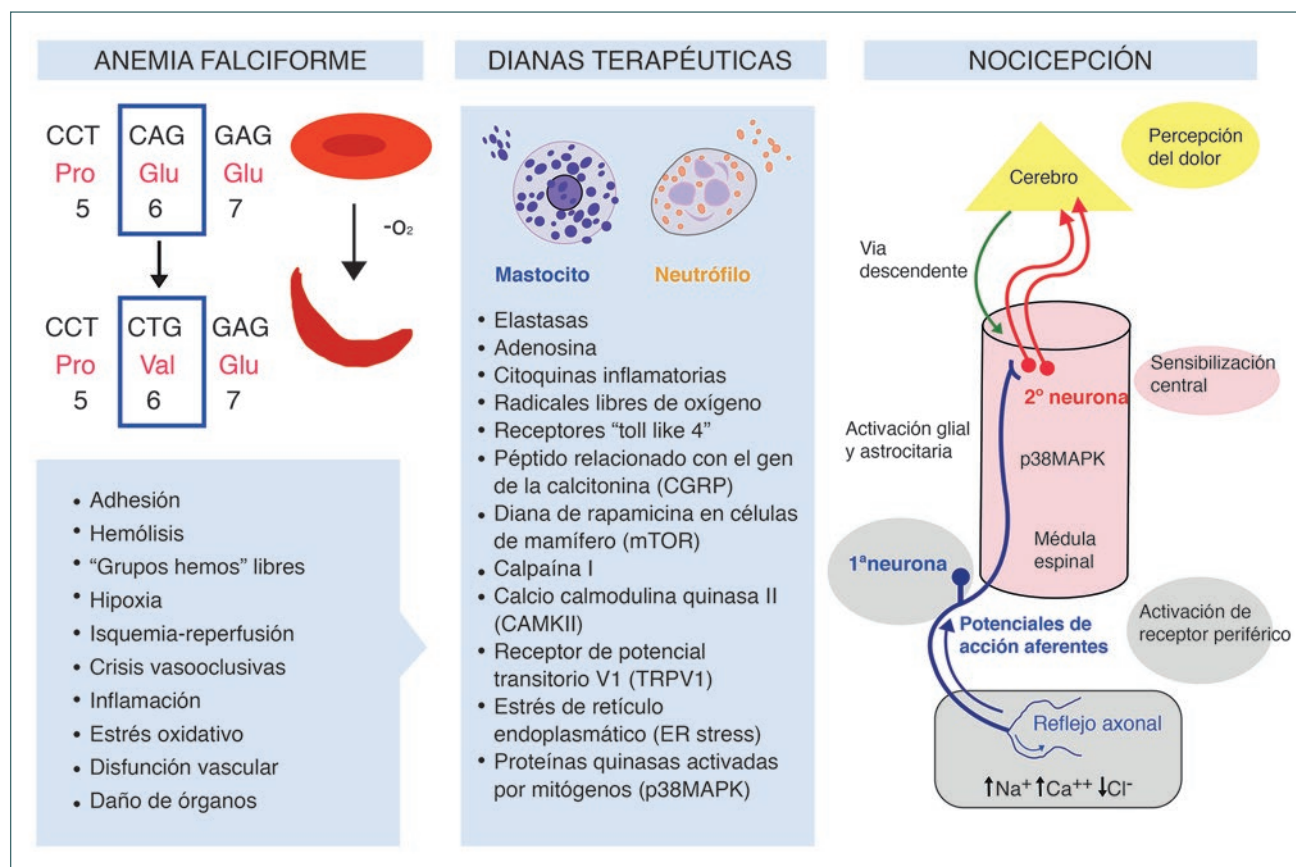


Figura 1. Representación de los mecanismos y moléculas participantes en el mecanismo de generación del dolor en la drepanocitosis (tomado de Huy Tran, et al. 2017)⁴.

estructuras torácicas. También puede tener un componente neuropático caracterizado por sensaciones de ardor y adormecimiento en diferentes territorios. Estos síntomas pueden ocurrir en presencia o ausencia de una lesión evidente³.

La cronificación del dolor es una complicación frecuente en estos pacientes. Como en otras anomalías vinculadas con desarrollo de un síndrome de dolor crónico, en la DRP se observan alteraciones en múltiples regiones del sistema nervioso central. Existen trabajos en modelos animales (ratones con drepanocitosis) en los que se observan mecanismos de hipersensibilidad debido a modificaciones en las vías de conducción del impulso doloroso. Recientes estudios de resonancia magnética funcional han identificado áreas de hiperactividad cerebral y patrones de actividad en los pacientes con mayores tasas de dolor, en modo específico en una zona descubierta en fecha reciente (la red neuronal por defecto) y que participa en muchos otros casos de dolor crónico⁷.

El tratamiento típico de las crisis dolorosas consiste en hidratación, reposo, oxigenoterapia y analgésicos convencionales (administrados de forma multimodal

y escalonada): paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), opioides y coadyuvantes (gabapentina, pregabalina)⁸. A pesar de los tratamientos disponibles, en muchas ocasiones el control de las crisis es difícil y obliga a adoptar esquemas analgésicos con dosificación de opioides, que puede en algunos casos causar problemas de adicción o sobredosificación. Hay cierta evidencia de que los pacientes con anemia falciforme tienen más requerimientos de estos fármacos debido a un metabolismo aumentado. Además, los opioides podrían alterar la función de los glóbulos rojos (deformación, deshidratación, daño en la membrana)⁸.

Hasta la fecha hay numerosos estudios en curso para tratar de clarificar la fisiopatología de esta enfermedad y el desarrollo de nuevos tratamientos farmacológicos como la arginina o los cannabinoides sintéticos, como el CP55-940⁹ (Tabla 2)¹⁰. Un fármaco que aprobó en fecha reciente la FDA es la L-glutamina, que está indicada sobre todo en la población joven¹¹. El paciente de este caso tenía un tratamiento inicial de paracetamol, metamizol y un opioide menor, incluida también la hidroxiurea, que es otra

Tabla 2. Fármacos y tratamientos experimentales para la drepanocitosis. Muchos de ellos se encuentran todavía en fases tempranas en los estudios clínicos y se han probado en modelos de ratones con la enfermedad

Tratamiento	Mecanismo de acción	Resultados/evidencia
Crizanlizumab	Anticuerpo anti-P selectina	Reduce la frecuencia de las crisis en un 45%
Sivelestat	Inhibidor de elastasa leucocitaria	Reduce dolor neuropático en modelos de la enfermedad con ratones
Imatinib	Inhibidor de cKIT mastocitaria	Previene la hiperalgesia en modelos animales (ratones)
Cromolín	Estabilizador de mastocitos	Potencia la analgesia de la morfina en ratones
Trifluoperazina	Inhibidor de CaMKII- α	Mejora dolor neuropático crónico (estudio de fase I en curso)
Simvastatina	Modula la NO sintetasa, antiinflamatoria	Reduce frecuencia de crisis y mediadores inflamatorios (sinergia con la hidroxiurea)
CP55,940	Agonista cannabinoide de los receptores 1 y 2	Mejora hiperalgesia, disminuye inflamación e inhibición mastocitaria en modelos murinos
Omega-3	Antioxidante	Reduce la frecuencia de transfusiones sanguíneas y crisis dolorosas
Acupuntura	Inhibe inflamación periférica y en médula espinal	Reduce citocinas, sustancia P y la inflamación neurógena en modelos murinos

Tomado de Kanika Gupta, et al.¹⁰

sustancia aprobada para pacientes jóvenes que ha demostrado aumentar la supervivencia global a largo plazo y reducir el número de crisis dolorosas y otros efectos relacionados con la enfermedad^{12,13}. A pesar de esto presentaba una media de tres a cuatro ingresos por crisis vasooclusivas al año, por lo que fue necesaria la búsqueda de nuevos fármacos para intentar optimizar el tratamiento inicial.

Las estatinas son fármacos con varios efectos sobre el organismo, aparte de su efecto antilipídico; mejoran la funcionalidad del endotelio porque facilitan la formación de óxido nítrico, debido a su efecto modulador sobre la enzima óxido nítrico sintetasa. Además, poseen un potente efecto antiinflamatorio y se ha observado que reducen a los mediadores inflamatorios elevados en las crisis vasooclusivas de la drepanocitosis, tales como hs-CRP, sE-selectin, sICAM-1, sICAM-3 y sVEGF y en otras muchas afecciones en las que intervienen estos mismos mediadores inflamatorios (isquemia vascular, lesiones por isquemia-reperusión)¹⁴.

El interés del caso presentado radica en que tras el último ingreso se añadió simvastatina (40 mg) al tratamiento inicial, sin desarrollo de nuevas crisis ni ingresos hasta el momento actual (dos meses).

La simvastatina es un fármaco con un efecto protector sobre el endotelio y un perfil antiinflamatorio muy potente, al margen de su efecto antilipemiente, y pocos efectos secundarios.

Algunos protocolos clínicos señalan una relación entre este fármaco y la disminución de los marcado-

res de inflamación típicos de la enfermedad y del número de crisis dolorosas, aunque todavía son necesarias muestras de pacientes más grandes para poder confirmar este nexo.

BIBLIOGRAFÍA

- Roseff S. Sickle cell disease: a review. *Immunohematology*. 2009;25(2): 67-74.
- Conran N, Franco-Penteado C, Costa F. Newer aspects of the pathophysiology of sickle cell disease vaso-occlusion. *Hemoglobin*. 2009; 33(1):1-16.
- Ballas SK. Current issues in sickle cell pain and its management. *Hematology Am So Hematol*. 2007;1:97-105.
- Tran H, Gupta M, and Gupta K. Targeting novel mechanisms of pain in sickle cell disease. *Blood*. 2017;130(22):2377-85.
- McClish D, Smith WR, Dahman BA. Pain site frequency and location in sickle cell disease: the PiSCES Project. *Pain* 2009;145(1-2): 246-251.
- Gilkeson RC, Basile V, Sands MJ, Hsu JT. Chest case of the day. Extramedullary hematopoiesis (EMH). *AJR Am J Roentgenol*. 1997; 169(267):270-73.
- Deepika S. Frequency of hospitalizations for pain and association with altered brain network connectivity in sickle cell disease. *J Pain*. 2015; 16(11):1077-86.
- Gupta M, Msambichaka L, Ballas SK, Gupta K. Morphine for the treatment of pain in sickle cell disease. *The Scientific World Journal*. vol. 2015, Article ID 540154, 10 pages, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/540154>.
- Shaiova L, Wallenstein D. Outpatient management of sickle cell pain with chronic opioid pharmacotherapy. *J Natl Med Assoc*. 2004;96(7): 984-86.
- Gupta K, Jahagirdar O, Gupta K. Targeting pain at its source in sickle cell disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2018 Jul 1; 315(1):R104-R112.
- Tran H, Gupta M, Gupta K. Targeting novel mechanisms of pain in sickle cell disease. *Blood*. 2017;130(22):2377-85.
- The FDA Encourages New Treatments for Sickle Cell Disease. [online] Available at: <https://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm418232.htm> [Accessed 2 Apr. 2019].
- Nevitt SJ, Jones AP, Howard J. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 4. Art. No.: CD002202.
- Hoppe C, Jacob E, Styles L. Simvastatin reduces vaso-occlusive pain in sickle cell anaemia: a pilot efficacy trial. *British Journal of Haematol*. 2017;177(4):620-29.