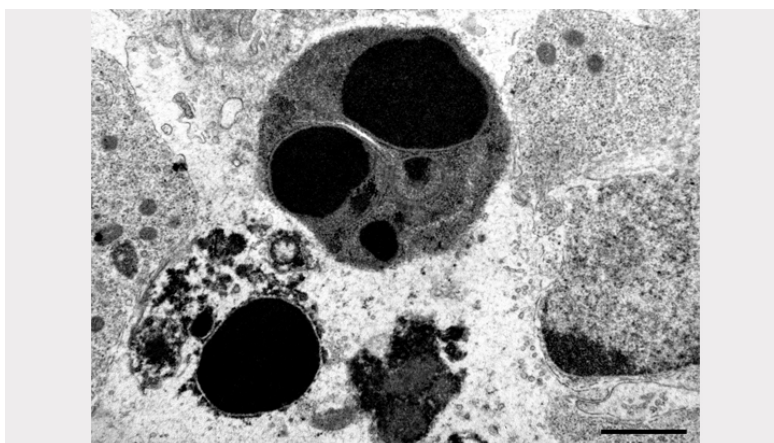


15/03/2019

## ¿Es seguro el fármaco hidroxiurea en el tratamiento de las hemopatías en mujeres gestantes y niños?



La hidroxiurea es un medicamento utilizado en el tratamiento de un amplio espectro de afecciones tales como tumores, infecciones víricas y hemopatías. Los datos bibliográficos parecen indicar que carece de efectos fetotóxicos cuando se administra a mujeres gestantes. Los mismos referentes también sugieren que es seguro en niños de corta edad. Algunos autores han mostrado que esta droga puede estar relacionada con alteraciones durante el desarrollo encefálico humano. Nuestros resultados, obtenidos en roedores, ponen en duda la seguridad de hidroxiurea en etapas críticas de la formación del sistema nervioso central y proponen que se necesitan más experimentos para determinar los efectos adversos de este antimetabolito.

Micrografía electrónica de la capa granular externa de una rata de 9 días de edad y sacrificada 12 horas después de la administración de hidroxiurea. Puede observarse la presencia de neuroblastos apoptóticos. Barra de escala: 1 micra.

El fármaco hidroxiurea es un citostático útil para tratar neoplasias, afectaciones dermatológicas e infecciones víricas. Últimamente, ha mostrado ser una opción confiable en el tratamiento de las hemopatías. La hidroxiurea tiene la capacidad de destruir las células que cursan la fase S

del ciclo de división celular. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la enzima ribonucleótido reductasa, el cual participa en la conversión de ribonucleótidos en deoxiribonucleótidos. La práctica clínica ha mostrado que este antimetabolito es bien tolerado y presenta pocos efectos secundarios. La duda surge cuando se administra a mujeres gestantes o niños jovencitos. Los pocos datos disponibles indican que en algunos casos puede producir alteraciones neurológicas. Nuestra investigación ha tenido como objetivo estudiar el efecto de la administración de hidroxiurea, durante los periodos prenatal y perinatal, sobre el desarrollo cereboso. La utilización de técnicas citoquímicas e inmunohistoquímicas, junto con el microscopio electrónico, ha resultado esencial para poder realizar esta investigación.

Los resultados obtenidos indican que la administración de hidroxiurea a la vida embrionaria induce la pérdida apoptótica de células del neuroepitelio cereboso. Además, hemos mostrado que este fármaco altera los programas y los gradientes neurogenéticos de las células de Purkinje, y de las neuronas de los núcleos cerebrosos profundos. Esto sugiere la localización ectópica de las neuronas mencionadas.

Cuando la administración de hidroxiurea fue estudiada en la vida perinatal, los resultados indicaron que el momento más vulnerable fue el día 10 en el periodo de tiempo comprendido entre las 6 y las 24 horas posteriores a la inyección del fármaco. Los lóbulos cerebrosos anterior y central resultan ser los más susceptibles. Los datos obtenidos también muestran que la hidroxiurea provoca, vía apoptosis, la disminución de neuroblastos en la capa granular externa así como pérdida y ectopia de neuronas granulares. También hemos podido evidenciar disminución numérica de las células de Bergmann y sobreexpresión de la proteína vimentina en sus procesos citoplasmáticos. Además, los datos ultraestructurales sugieren que estos astrocitos pueden fagocitar neuroblastos apoptóticos. Nosotros también hemos demostrado que la hidroxiurea altera la citoarquitectura del córtex cereboso y provoca anomalías en el árbol dendrítico de las neuronas de Purkinje. La presencia de células de la microglia fue habitual en las regiones lobulares analizadas.

En resumen, nuestros resultados indican que la administración de hidroxiurea a mujeres gestantes o niños de corta edad podría no ser tan segura como se cree. Dado que el cerebelo está implicado en tareas motoras pero también en diferentes patologías como la esquizofrenia, trastornos del espectro autista y la hiperactividad, nosotros proponemos que se necesitan más experimentos para determinar la seguridad de esta droga durante el desarrollo del sistema nervioso central.

### **Joaquim Martí Clua**

Unidad de Citología y de Histología

Departamento de Biología Celular, de Fisiología y de Inmunología

Universitat Autònoma de Barcelona

[Joaquim.Marti.Clua@uab.cat](mailto:Joaquim.Marti.Clua@uab.cat)

### **Referencias**

Rodríguez-Vázquez, Lucía & Martí, Joaquín. (2018). **An Animal Model for Assessing the Effects of Hydroxyurea Exposure Suggests That the Administration of This Agent to Pregnant Women and Young Infants May Not Be as Safe as We Thought.** *International Journal of Molecular Sciences*. 19. 3986. DOI: [10.3390/ijms19123986](https://doi.org/10.3390/ijms19123986).

[View low-bandwidth version](#)