

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS UNAN - MANAGUA  
HOSPITAL INFANTIL MANUEL DE JESÚS RIVERA – LA MASCOTA



**Tesis para optar al título de Especialista en Pediatría**

**Tema:**

Eficacia terapéutica del tratamiento con dosis moderadas de hidroxurea en comparación con el uso de tratamiento convencional en niños con diagnóstico de anemia deprecitica del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” período Enero 2015-  
Noviembre 2016.

**Autor:**

Dra. Rebeca Alejandra Manzanares Quintero.

**Tutora:**

Dra: Anaishelle Rodríguez Estrada.

Hematóloga Pediatra

Managua, 31 de Mayo del 2017.

AGRADECIMIENTO.....	i
DEDICATORIA.....	ii
OPINIÓN DEL TUTOR.....	iii
RESUMEN.....	iv
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. ANTECEDENTES.....	2 – 4
III. JUSTIFICACIÓN.....	5
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	6 – 7
V. OBJETIVOS.....	8
VI. MARCO TEÓRICO.....	9 – 21
VII. HIPÓTESIS.....	22
VIII. DISEÑO METODOLÓGICO.....	23 – 27
IX. RESULTADOS.....	28 – 31
X. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS.....	32 – 35
XI. CONCLUSIONES.....	36
XII. RECOMENDACIONES.....	37
XIII. BIBLIOGRAFÍA.....	38 – 40
XIV. ANEXOS.....	41 – 55

## AGRADECIMIENTO

A las personas que fueron de vital importancia para la realización de este trabajo, con sus esfuerzos, palabras de ánimo lograron incentivar me a culminarlo.

Especialmente a la Dra. Anishelle Rodríguez, gracias por toda su paciencia, disposición y por haberme brindado todos sus conocimientos en pro de la realización de este trabajo.

A la Dra. Andronica Flórez, Gracias por brindarme su tiempo tan valioso.

A todos mis maestros, doctores que brindaron sus enseñanzas para mi formación.

A los niños del programa de anemia deprimocítica, sin ellos este trabajo no hubiera sido posible.

,

## DEDICATORIA

A Dios nuestro padre celestial tu amor y bondad no tiene fin, siempre has estado conmigo gracia por haberme dado la vida, el entendimiento, la fortaleza para llegar a este día y lugar.

A mi familia.....gracias por ser los principales promotores de mis sueños, gracias por cada día incentivarme a seguir adelante, por creer en mis expectativas, logros y metas propuestas “papa, mama”..... Gracias por todo, es mucho lo que quisiera decir, cortas se quedan las palabras para expresarlo.

*Una búsqueda comienza siempre con la suerte del principiante y termina con la prueba del conquistador.” Paulo Coelho*

## OPINIÓN DEL TUTOR.

El presente Trabajo Monográfico realizado por la Dra. Rebeca Alejandra Manzanares Quintero. Titulado Eficacia terapéutica del Tratamiento con Dosis Moderada de Hidroxurea en comparación con el tratamiento convencional en Pacientes con Anemia Deprimocítica en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “ La Mascota” Periodo Enero 2015- Noviembre 2016 cumplió todas las normativas para el trabajo científico y es una valida contribución al uso indicado del Fármaco Hidroxurea como tratamiento de las Anemia Deprimocíticas lo cual nos va a permitir emplear protocolos para el manejo de dicha patología así como evitar múltiples complicaciones en nuestros Pacientes.

Felicito a la Dra. Manzanares por Su esfuerzo y Perseverancia y la insto a continuar siempre buscando sus ideales.

Anaishelle Sheryl Rodríguez Estrada  
Hematóloga Pediatra  
Hospital Manuel de Jesús Rivera “La mascota”

## RESUMEN

Se realizó el presente trabajo con el fin de determinar la eficacia terapéutica del tratamiento con dosis moderadas de hidroxiurea en comparación con el uso de tratamiento convencional en niños con diagnóstico de anemia deprimocítica del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” período comprendido Enero 2015 – Noviembre 2016, valorando la evolución clínica y los efectos hematológicos, se realizó un estudio tipo cuasi experimental prospectivo, longitudinal, correlacional y analítico; Se obtuvo la muestra mediante un muestreo no probabilístico consecutivo de 60 pacientes, 20 correspondían al grupo expuesto es decir se les inicio hidroxiurea y 40 correspondían al grupo no expuesto con tratamiento convencional, tomando en cuenta criterios de inclusión, exclusión y consideraciones éticas por hacer uso de fármacos, los datos fueron recolectados mediante una ficha previamente elaborada y procesados en el programa de IBM SPSS. Se realizó un análisis de distribución de frecuencias (absoluta y porcentajes), cuadros asociativos (de contingencia) para el análisis de riesgo relativo correspondiente a la asociación estadística de las variables en estudio, se determinó valor de P, intervalos de confianza con un nivel de confianza para el 95%, corrección de continuidad y regresión lineal para el rechazo de hipótesis, cuantificación de reducción absoluta del riesgo y número necesario a tratar. Dentro de los resultados el grupo de edad predominante fue de 8 – 12 años con un 27% y un 53 % eran del sexo femenino, la mayor parte de la población en estudio provenía de Managua en un 60%, se observó una disminución del número de crisis vaso oclusivas en un 12,6% en los pacientes tratados con hidroxiurea en comparación con los pacientes que continuaban con terapia convencional, con un valor de P (0,0034), un RR: 0,67, IC: 0.345-0.876 NNT : 5 pacientes; los ingresos hospitalarios se redujeron significativamente en el grupo expuesto en comparación con el grupo no expuesto en un 9 %, con un valor de P (0,00034) RR: 0.567 IC: 0.345- 0897, NNT 7 pacientes, al igual que las transfusiones sanguíneas fueron un 23% menos en los pacientes tratados con hidroxiurea P (0,00012), un RR: 0.456 IC: 0.254- 0.745, NNT 3 pacientes. Los beneficios hematológicos encontrados fueron valores de hemoglobina que se mantuvieron estables con incremento significativo en el grupo que recibió hidroxiurea en comparación con la terapia convencional (5,6 gr/dl a 8,9 gr/dl) y (6,1 gr/dl a 7 gr/dl) respectivamente, no se obtuvo diferencias significativas en el conteo de leucocitos ni plaquetas en ambos grupos de estudio. Se concluyó que el uso de hidroxiurea obtuvo mejores beneficios clínicos y hematológicos en comparación con los pacientes que usaban tratamiento convencional, rechazando la hipótesis nula.

## INTRODUCCIÓN.

La drepanocitosis es una anemia hemolítica crónica caracterizada por la alteración morfológica de los glóbulos rojos, que adquieren forma semilunar. Es de origen genético y se produce por la sustitución de un aminoácido del ácido glutámico por valina en la sexta posición de la cadena *Beta* de la globina.<sup>1</sup> De acuerdo a informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) cada año nacen 200 000 niños afectados y en el mundo la padecen un total de 240 millones de personas<sup>1</sup>

Clínicamente, esto produce que la hemoglobina S ante menores concentraciones de oxígeno cause que el eritrocito se deforme y provoque obstrucciones de los vasos sanguíneos con las manifestaciones clínicas de la enfermedad, esto genera el ciclo de complicaciones generando daños irreversibles de la función de varios órganos y deterioro del bienestar físico, mental, social de los pacientes, de su crecimiento y desarrollo<sup>3</sup>

Existe suficiente evidencia científica basadas en estudios pediátricos donde la incorporación de la hidroxiurea al tratamiento de niños con anemia drepanocítica debe de ser instaurado vs el uso de terapias transfusionales las cuales traen complicaciones severas para los pacientes<sup>1,3</sup>

La hidroxiurea al producir un efecto citostático en los leucocitos provoca su disminución a valores basales, así como de las plaquetas y mejoría en la hemoglobina total, previniendo las consecuentes crisis de dolor, ingresos a unidades hospitalarias, la utilización de analgésicos y demás terapias transfusionales<sup>4</sup>

Es importante conocer si el uso de hidroxiurea en nuestros niños dará los mismos resultados, que en otras poblaciones de niños donde se ha utilizado, si las manifestaciones tóxicas son similares y si se puede conseguir un cumplimiento aceptable de la terapéutica esto pretende mejorar la calidad de vida del niño, al disminuir el número de ingresos hospitalarios y transfusiones sanguíneas, así como el disminuir el costo de su atención.

## ANTECEDENTES.

### Contexto internacional

Ferster A y col, realizaron el artículo *Hydroxiurea for treatment of severe sickle cell anemia*, un estudio de su experiencia en cinco años con niños y adolescentes tratados con hidroxurea, en donde señalaron la eficiencia, eficacia, seguridad y costo beneficios con este medicamento publicado en mayo del 2001, revista *A pediatric clinical trial*, 88: 4- 6.<sup>4</sup>

Hankins y col, realizaron el *Hydroxyurea in children with sickle cell disease: Impact on splenic function and compliance with therapy*, resultados en 21 niños con edad promedio de 3.4 años, evaluados luego de 4 años de tratamiento con hidroxurea, comprobando buena tolerancia al medicamento, beneficio hematológico, disminución de eventos isquémicos así como mejoría en el desarrollo y crecimiento, publicado en el 2005, revista *blood Journal Pediatric Hematology / Oncol* 20, 26-31.<sup>5</sup>

La sociedad española de hematología y oncología pediátrica ( SEHOP-2010) publica *la Guía de práctica clínica sobre enfermedad de células falciformes pediátrica*, mencionando dentro del tratamiento de los niños con anemia depranocítica el uso de hidroxurea mediante criterios de inclusión y exclusión, basados en varios estudios clínicos uno de ellos un estudio prospectivo (HUSOFT), publicado en enero del 2010, [www.SEHOP.org](http://www.SEHOP.org)<sup>1</sup>

Wally R. Smith, MD et all, realizan el artículo: *The Association Between Hydroxyurea Treatment and Pain Intensity, Analgesic Use, and Utilization in Ambulatory Sickle Cell Anemia Patients*, este consistía en un estudio rabiomolizado multicentrico con 134 pacientes a quienes se les dio hidroxurea, su uso condujo a una pequeña reducción estadísticamente significativa en el dolor diario, disminución en el uso de analgésicos, crisis de dolor y mortalidad, artículo publicado en el 2011 revista *The American academic of Pain the Medicine* , 12: 697–705.<sup>6</sup>

Peña Jorge y col realizaron un estudio en niños colombianos del hospital Pablo Tobón, llamado Beneficios de la terapia on hidroxurea en niños con anemia de células Falciformes, ellos encontraron una media de crisis dolorosas de 3,31 y 1,13 por paciente

antes y después del uso de hidroxurea, así como evidenciaron una disminución en el número de transfusiones sanguíneas de 2,69 y 0,75 antes y después del uso de hidroxurea respectivamente, reportaron además un 6,3 % (2) pacientes con toxicidad hepática, artículo publicado el 1 de Noviembre del 2011 en la revista *Iatreia*, vol 25(2) 105 – 110.<sup>7</sup>

Dipty L. Jain, Vijaya Sarathi et al, realizaron un estudio llamado, *Low Fixed-Dose Hydroxyurea in Severely Affected Indian Children with Sickle Cell Disease*, ellos evaluaron 60 pacientes, 30 a quienes se les dio hidroxurea y 30 pacientes con placebo, después de 18 meses de intervención se midió la eficacia de la hidroxurea vs placebo mediante la elevación de la hemoglobina fetal obteniendo diferencia significativa en el grupo que se usó hidroxurea, disminución de los reticulocitos y bilirrubina sérica lo que sugirió una disminución en la hemólisis de los pacientes tratados con hidroxurea, obtuvieron además una disminución en el número de crisis vaso oclusivas de 5 a 1.81 por año correspondiendo a un 63.8%, número de transfusiones sanguíneas de 5 a 0.43 por año, correspondiendo a un 88.97%, artículo publicado el 26 de junio del 2012 en la revista *International journal for hemoglobin research*, 36 (4), 326- 332.<sup>8</sup>

Leslie González y col, realizaron un estudio llamado; *Tratamiento con hidroxurea en niños con drepanocitosis*, mediante un análisis descriptivo en 16 pacientes tratados con hidroxurea, observaron una disminución significativa en el número de crisis dolorosas disminuyendo a menos de tres por año en 87% de los pacientes. Los ingresos a hospitalización disminuyeron de 93% a 36%, el 64% no precisó hospitalización. El requerimiento transfusional de concentrado de hematíes disminuyó de 23 a 2% y no se observaron cambios en los parámetros hematológicos ni reacciones adversas, la dosis máxima de hidroxurea utilizada en el estudio fue de 25 mg/kg/día en 29% de los pacientes, artículo publicado en agosto del 2012, revista de *Hematología Mexicana*; 13(4):165-171.<sup>9</sup>

Maitland, Rouse y col, realizaron un estudio llamado *análisis de pacientes drepanocíticos tratados con hidroxurea del hospital nacional de niños de Costa Rica*, un estudio transversal retrospectivo con un total de 19 pacientes, ellos reportaron un incremento en la hemoglobina de los pacientes tratados de 8,4 a 9,3 al final del estudio y una disminución en

la transfusión de hemoderivados, artículo realizado en el 2014 y publicado en el *Acta medica costarricense*, Vol 56, numero 2 abril – junio pag 49 – 53.<sup>10</sup>

Sohail Rana, MD, Patricia E. et all realizaron un estudio en diversos hospitales como St. Jude Children’s, Hospital, Memphis, Tennessee; llamado *Hydroxyurea and Growth in Young Children With Sickle Cell Disease en el BABY Hug* el resultado final de un estudio multicentrico realizado con 193 niños de 9 – 18 meses de edad, evaluando el uso de hidroxiurea vs placebo y las medidas antropométricas en 2 años de evolución, no se obtuvieron diferencias significativas, excepto por la medición de la circunferencia craneal y se observó que el mayor recuento de glóbulos blancos, neutrófilos y reticulocitos se asoció a un crecimiento más lento en los ambos grupos de estudio <sup>5</sup> En la actualidad está en curso el *Pediatric Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia (BABY HUG Phase III trial)* para evaluar el efecto preventivo de la hidroxiurea en la disfunción orgánica en lactantes con Anemia Drepanocítica, dicho artículo se publicó el 9 de marzo del 2017 en la revista *American Academic of pediatric*, pag 465 – 475 .<sup>11</sup>

### Contexto Nacional

Díaz, Luis realizó un estudio llamado *características clínicas y epidemiológicas de los niños con anemia drepanocítica del servicio de hematología del hospital la Mascota*, un estudio transversal descriptivo, obteniendo un grupo de 90 pacientes estudiados donde un 70% presentaron complicaciones como crisis vaso oclusiva y un 100 % fue tratado a su ingreso hospitalario con analgésicos, hidratación y transfusiones sanguíneas, tesis realizada en el 2014, *biblioteca del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, La Mascota* <sup>17</sup>

Marengo Gema Marengo, realiza un estudio, donde investiga sobre *la caracterizacion clinica epidemiológica de las anemias hemolíticas del servicio de Hematología del Hospital Infantil, La Mascota*, con un grupo de 89 pacientes con anemia drepanocítica, los cuales según el estudio un 100 % fueron diagnosticados mediante test de falciformación y tratados con ácido fólico, la mayoría presento manifestaciones clínicas como ictericia en un 35%, infecciones recurrentes en un 35,7% y dolor en un 37,14%. Tesis realizada en el 2015, *biblioteca del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, La Mascota* <sup>18</sup>

## JUSTIFICACIÓN.

La anemia de células falciforme tiene importantes repercusiones de salud pública. Sus efectos en la salud de los niños se pueden evaluar en función de la mortalidad infantil de los menores de cinco años. Las inasistencias escolares por los reiterados ingresos hospitalarios a causa de crisis vaso oclusivas son su más frecuente complicación, cabe mencionar otras como las hemorragias cerebrales y secuestro esplénico, causas importantes de fallecimientos a temprana edad <sup>2</sup>

En la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas para la drepanocitosis, desde 1988 se aprobó el uso de hidroxiurea en niños, un fármaco inhibidor de la ribonucleótido reductasa, que actúa sobre la médula ósea produciendo un efecto citotóxico, que reduce la producción de eritrocitos con altos niveles de hemoglobina S. <sup>1</sup>

Diversos estudios han evidenciado la mejoría observada en los controles hematológicos de pacientes tratados con hidroxiurea como son; Disminución de los leucocitos, neutrófilos y plaquetas a valores normales para edad, aumento en la concentración de hemoglobina total y volumen corpuscular medio <sup>2</sup>

Cabe mencionar que la hidroxiurea cuenta con una excelente biodisponibilidad tras la ingestión de comprimidos vía oral, no requiere de ingreso hospitalario pese a ser un citostático para su administración, solo de monitoreo mensuales para evaluar su toxicidad <sup>3</sup>

En Nuestro País no se disponen aún de datos claros sobre uso de la hidroxiurea en niños con anemia drepanocítica, mejora clínica y efectos adversos, además de una comparación con tratamientos como lo es el ácido fólico y terapias transfusionales causas de múltiples complicaciones y grandes inversiones monetarias, al igual que las inversiones económicas que representan las reiteradas hospitalizaciones.

El propósito de este estudio es evaluar en nuestros niños portadores de anemia drepanocítica las mejoras clínicas al iniciar tratamiento con hidroxiurea, en comparación con pacientes a quienes se les continuara con terapia convencional de ácido fólico y transfusiones sanguíneas.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La anemia drepanocítica afecta cada año a unos 200,000 nacidos vivos, con mayor incidencia en afroamericanos y África subsahariana sin embargo uno de cada 1000 niños hispanoamericanos también se ven afectados.

En el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera , La Mascota hasta el 2016 se cuenta con un registro actual de 160 pacientes atendidos con diagnóstico de anemia drepanocítica, de los cuales hasta el 2015 un 100% estaban siendo tratados con tratamiento convencional llámese si al uso de transfusiones sanguíneas y ácido fólico para mantener niveles de hemoglobina, Otra opción de tratamiento lo es la hidroxiurea, su empleo en Estados Unidos y en Europa ha obtenido excelentes resultados validados con estudios científicos.

A partir de esto es importante conocer si el inicio y mantenimiento con dosis moderadas de la droga en nuestros niños dará los mismos resultados, si se puede conseguir un cumplimiento aceptable de la terapéutica por lo que ya delimitado este problema planteamos la siguiente pregunta principal del presente estudio:

¿Cuál es la eficacia terapéutica del tratamiento con dosis moderada de Hidroxiurea en comparación con el tratamiento convencional niños con diagnóstico de anemia drepanocítica del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” en el período comprendido Enero 2015 – Noviembre 2016?

Las preguntas de sistematización correspondientes se presentan a continuación:

1. ¿Cuáles son las principales características sociodemográfica de los niños con diagnóstico de anemia drepanocítica del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” en el período comprendido Enero 2015 – Noviembre 2016?

2. ¿Cómo se podría establecer la relación entre la evolución clínica de los pacientes tratados con hidroxiurea vs el uso de tratamiento convencional en niños con diagnóstico de anemia deprecitica del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” en el período comprendido Enero 2015 – Noviembre 2016?
  
3. ¿Qué estudios de laboratorio permiten medir los efectos hematológicos del tratamiento con hidroxiurea vs uso de tratamiento convencional en niños con diagnóstico de anemia deprecitica del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” en el período comprendido Enero 2015 – Noviembre 2016?

## OBJETIVOS:

### Objetivo general

Determinar la eficacia terapéutica del tratamiento con dosis moderadas de hidroxiurea en comparación con el uso de tratamiento convencional en niños con diagnóstico de anemia drepanocítica del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” en el período comprendido Enero 2015 – Noviembre 2016

### Objetivos específicos

1. Describir las características sociodemográficas de los pacientes en estudio.
2. Comparar la evolución clínica de los pacientes tratados con hidroxiurea vs los pacientes tratados con tratamiento convencional.
3. Correlacionar los efectos hematológicos de los pacientes tratados con hidroxiurea vs efectos hematológicos de los pacientes tratados con tratamiento convencional.

## MARCO TEÓRICO

### Anemia drepanocítica

La anemia drepanocítica es una hemoglobinopatía de alta prevalencia mundial, es una anemia hemolítica hereditaria autosómica recesiva que sólo se expresa en combinación homocigótica. Está bien documentado que ésta se origina por una mutación puntual del gen que codifica para la cadena  $\beta$  de la hemoglobina (Hb) como resultado se expresa la sustitución del resto de aminoácido glutámico (Glu) por valina (Val) en la posición seis 6 de la  $\beta$ -globina que caracteriza a la hemoglobina S (HbS). Cuando se produce una disminución de la presión parcial de oxígeno (PO<sub>2</sub>) los eritrocitos en circulación periférica adoptan forma de hoz o media luna, debido a la formación de polímeros de las moléculas de desoxiHbS (dHbS).<sup>1,2</sup>

Este evento molecular es el responsable de las manifestaciones clínicas y hematológicas que suelen presentarse y la anemia hemolítica crónica que cursa con dolor severo y daño multiorgánico<sup>4</sup>

La prevalencia de esta patología depende de las características genéticas, se han estudiado una serie de compuestos químicos con efectos inhibitorios sobre la formación de polímeros de hemoglobina S (HbS) y la transformación drepanocítica, aún no se cuenta con un tratamiento completo<sup>4</sup>

La drepanocitosis es una enfermedad potencialmente letal con fuertes manifestaciones clínicas que no aparecen en el momento del nacimiento, debido a la alta concentración de la hemoglobina fetal (HbF). A partir de los tres a seis meses de edad se suele observar, en la sangre periférica, los eritrocitos en forma de hoz o media luna, responsables de las manifestaciones clínicas y hematológicas. La hipoxia tisular causada por la vaso oclusión, en la microcirculación, y el consecuente daño multiorgánico constituye la primera causa de morbilidad y mortalidad en esta enfermedad<sup>1</sup>

Esta enfermedad se caracteriza por signos y síntomas propios de una anemia hemolítica crónica grave. Como consecuencia se incrementa la susceptibilidad a las infecciones, desarrollo de crisis dolorosa, cuadro torácico agudo, síndrome de secuestro esplénico, trastornos del sistema nervioso central, crisis aplásicas, siendo entre estas las crisis vaso oclusivas dolorosas de intensidad y duración variable la causa más frecuente de ingresos hospitalarios.<sup>2</sup>

### Epidemiología.

Aproximadamente un 5% de la población mundial es portadora de genes causantes de hemoglobinopatías, predomina pero no es exclusiva de la raza negra, encontrándose entonces con mayor frecuencia en el África subsahariana donde el gen se encuentra hasta en un 40% de la población y en descendientes afro americanos en 8% de la población, existen núcleos mediterráneos en Grecia, Italia, Turquía y Norte de África así como en Arabia Saudí e India.<sup>2,3</sup>

En los Estados Unidos, la anemia drepanocítica afecta a unas 70,000 personas. Principalmente a los afroamericanos, y ocurre en aproximadamente 1 de cada 500 nacimientos y 1 de cada 12 afroamericanos tiene el rasgo falciforme. Los hispanoamericanos también se ven afectados ocurriendo en 1 de cada 1,000 a 1,400 nacimientos.<sup>3</sup>

El gen de la drepanocitosis se ha hecho frecuente en África porque el rasgo drepanocítico confiere cierta resistencia al paludismo por *Plasmodium falciparum* durante una fase crítica de la primera infancia, favoreciendo así la supervivencia del huésped y la consiguiente transmisión del gen de la hemoglobina anormal.<sup>3</sup> Aunque la presencia de un único gen anormal puede proteger del paludismo, la herencia de dos genes anormales produce anemia drepanocítica y no confiere la mencionada protección.<sup>4</sup>

La anemia falciforme tiene importantes repercusiones de salud pública <sup>1</sup> Sus efectos en la salud humana se pueden evaluar en función de la mortalidad infantil y de niños menores de cinco años. Como no todas las muertes se producen en el primer año de vida, la medida más válida es la mortalidad de los menores de cinco años. <sup>3</sup>

La proporción de niños afectados que sobreviven más allá de los cinco años es cada vez mayor, pero estos niños corren el riesgo múltiples complicaciones propias de la enfermedad y menor sobrevivida muy por debajo de la medida de edad de sobrevivida por cada país <sup>1</sup> Cuando el impacto en la salud se mide en función de la mortalidad de los menores de cinco años, la anemia falciforme es la causa de la muerte de un 5% de este segmento de la población en el continente africano, de más de un 9% en África occidental y de hasta un 16% en algunos países de esta sub-región <sup>3</sup>

En nuestro país no existe un registro completo de todos los pacientes diagnosticados con esta enfermedad sin embargo se cuenta con una población de 160 niños atendidos actualmente y diagnosticados entre los años 2008 - 2015 en el hospital infantil Manuel de Jesús rivera la Mascota.

### Manifestaciones clínicas

Las infecciones son la principales desencadenantes de complicaciones en estos niños, el bazo juega un papel importante en el incremento de la susceptibilidad a ciertas infecciones en este tipo de pacientes, el exceso de eritrocitos dañados sobrepasa su capacidad de filtro impidiendo su función inmunológica (asplenia funcional) además se produce fibrosis progresiva lo que aumenta la susceptibilidad a infecciones. <sup>1,4,10</sup>

El bazo funciona como un filtro fagocítico eliminando células dañadas y microorganismos circulantes pero también produce anticuerpos, además algunas bacterias pueden ser reconocidas por los macrófagos pero muchas necesitan ser opsonizadas por moléculas del complemento especialmente C3b y en este órgano se sintetizan moléculas como la

properdina que participa en la activación del complemento <sup>7</sup> Por todas estas razones los individuos con anemia de células falciformes tienen mayor susceptibilidad a presentar infecciones por gérmenes encapsulados como *Streptococo pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Samonella spp.* <sup>8,16</sup>

Se ha visto también mayor predisposición a presentar osteomielitis, el espacio a nivel de la médula ósea se amplía para dar cabida a la hematopoyesis a favor de compensar la hemólisis y la alta demanda de oxígeno, además la circulación es lenta y predispone a la presencia de crisis vaso oclusivas e infartos con áreas de necrosis ósea que actúan como foco de infección. En los niños no afectados por drepanocitosis el principal patógeno es *Staphylococcus aureus*, en los niños con drepanocitosis el principal patógeno es la salmonella, seguido por el *S. aureus* y las bacterias entéricas gran negativas. <sup>6,15</sup>

Se ha incrementado también la incidencia de infección por la enterobacteria *Edwarsiella* debido a la isquemia e infartos a nivel intestinal con aumento de su permeabilidad y a la estasis a nivel de la vía biliar generada por la vaso oclusión <sup>8</sup> Varios reportes en la literatura han documentado también asociación entre el síndrome de tórax agudo y las infecciones respiratorias por *Micoplasma* y *Chlamydia* pero los mecanismos fisiopatológicos aún no son completamente claros. Se han visto además infecciones virales asociadas a procedimientos como transfusiones o exanguino transfusiones principalmente en países subdesarrollados donde los productos sanguíneos no son correctamente estudiados y las estrategias preventivas de vacunación no se han optimizado. <sup>10,15</sup>

Los principales agentes asociados en este caso son el virus de inmunodeficiencia humana, hepatitis B y C. Mención especial requiere la infección por Parvovirus B19 un virus ADN transmitido por gotas respiratorias principalmente en época de invierno que en individuos sanos no produce síntomas o solo causa síntomas gripales leves o un eritema infeccioso que inicia a nivel de la cara y luego se generaliza a tronco y extremidades acompañado de fiebre y malestar general, pero que en individuos con anemia de células falciformes y otras patologías que cursan con hemólisis puede causar aplasia medular al infectar los

precursores eritroides en la médula ósea y sangre periférica produciendo cese temporal de la eritropoyesis por 7 a 10 días, evento supremamente grave en los pacientes con drepanocitosis en los que la vida media del glóbulo rojo es mucho más corta (5-15 días) y en los que el cese transitorio de la eritropoyesis va a causar una anemia muy severa .<sup>5,15</sup>

### Síndrome de tórax agudo

Se define como la presencia de un nuevo infiltrado pulmonar en la radiografía de tórax que compromete por lo menos un segmento pulmonar, con presencia de dolor torácico, fiebre  $\geq 38.5^{\circ}$ , taquipnea, sibilancias o tos; es una causa importante de hospitalización en el paciente con drepanocitosis, aproximadamente el 50% de los pacientes tienen por lo menos un episodio de síndrome de tórax agudo, es mucho más común en los niños hasta los nueve años y se considera es un factor de riesgo para desarrollar enfermedad pulmonar crónica en edad adulta .<sup>1,9,10</sup>

Dentro de los principales factores de riesgo para desarrollar síndrome de tórax agudo se han encontrado: infección por gérmenes atípicos, virus, Mycoplasma pneumonia y Chlamydia, altos niveles de Hb e hiperviscosidad, embolismo graso asociado con infarto de médula ósea, infartos pulmonares que se manifiestan como crisis de dolor torácico<sup>1</sup>

Dentro del manejo del síndrome de tórax agudo se debe administrar oxígeno suplementario para mantener SaO<sub>2</sub> > 94%, manejar la crisis dolorosa, realizar terapia respiratoria, administrar líquidos endovenosos sin llegar a sobrecarga hídrica, terapia antibiótica con cefalosporinas de tercera generación, macrolidos y en casos severos vancomicina, usar broncodilatadores en el paciente con hiperreactividad bronquial, transfusión de glóbulos rojos para mejorar la oxigenación ante el deterioro de la función respiratoria sin elevar el nivel de Hb a más de 10 mg/dl, exanguino transfusión para el paciente que no mejora con la transfusión simple y soporte ventilatorio si es necesario .<sup>1,14</sup>

### Crisis dolorosas vaso oclusiva.

Son eventos característicos de la enfermedad y causa importante de hospitalización, pueden ser desencadenadas por procesos infecciosos, temperaturas extremas, deshidratación, hipoxia y estrés <sup>1</sup>

El dolor tiene componente neuropático con liberación de mediadores inflamatorios y modificación de receptores de fibras A y C, generalmente lancinante, urente, con alodinia; puede ser localizado o generalizado, las áreas más afectadas son las extremidades, articulaciones, huesos largos, abdomen y tórax.<sup>8,12</sup>

El manejo debe ser multidisciplinario por pediatra, hematólogo, especialista del dolor, psicología y fisioterapia, se debe hacer un abordaje agresivo del dolor con opioides idealmente con sistema de analgesia controlada por el paciente, aines, hidratación, terapia física y de relajación.<sup>1</sup>

### Secuestro esplénico agudo.

Se manifiesta clínicamente como la instauración brusca de decaimiento, dolor y distensión abdominal, palidez, taquicardia, taquipnea, y aumento agudo del tamaño del bazo, disminución del nivel de Hemoglobina respecto del valor basal (o caída en un 20% del hematocrito), aumento de la reticulocitos y esplenomegalia >2 cm respecto a la basal además de trombocitopenia colapso circulatorio y muerte. Ocurre con mayor frecuencia en niños menores de 3 años homocigotos y la recurrencia es frecuente.

El tratamiento inmediato debe ir dirigido a corregir la hipovolemia mediante expansión con Fisiológico o Ringer-Lactato hasta tener disponible una transfusión urgente de concentrado de hematíes para conseguir Hb de 8 g/dl. Hay que tener en cuenta que los glóbulos rojos secuestrados en el bazo son movilizados tras la transfusión, por lo que el nivel de Hb puede aumentar más de lo esperado. <sup>1</sup>

Se recomienda proceder a exanguinotransfusión parcial si aparecen signos de distrés respiratorio como tratamiento extremo y considerar esplenectomía urgente si no hay mejoría <sup>1</sup>

Según la asociación española de niños con anemia depreanocítica ( SEHOP 2010); Otra indicación para la esplenectomía es la presencia de dos episodios de secuestro esplénico o uno grave. No se ha encontrado mayor incidencia de bacteriemia ni mayor mortalidad en niños esplenectomizados. <sup>1</sup>

Se ha logrado disminuir la tasa de mortalidad con la educación a los padres acerca de los signos clínicos de secuestro esplénico, el uso juicioso de transfusiones y la esplenectomía en pacientes que han tenido más de dos eventos previos <sup>1</sup>

#### Enfermedad cerebro vascular.

En los pacientes con anemia de células falciformes se han identificado predominantemente dos clases de eventos cerebro vasculares, los infartos mayores que ocurren hasta en el 11% de los pacientes homocigotos antes de los 14 años y los infartos silentes de la sustancia blanca que son observados en estudios de neuroimagen como la resonancia magnética nuclear, hasta en el 22 % de los pacientes con Hb SS causando trastornos cognoscitivos y del aprendizaje.<sup>10,13</sup>

Los infartos mayores afectan grandes vasos como la arteria carótida interna, cerebrales media y anterior, polígono de wills con déficit neurológico según el territorio cerebral afectado; pueden ser lesiones isquémicas o trombóticas en el 75% de los casos con predominio en la infancia y hemorrágicos en el 25% de los casos de mayor presentación en el paciente adulto con Hb SS. <sup>14</sup>

Se ha documentado que la terapia con transfusión crónica para mantener los niveles de Hb SS debajo del 30% previene los infartos en el 80% de los pacientes pediátricos. Se demostró también que la ecografía doppler tras craneal puede detectar niños con mayor

riesgo de infarto cuando tienen velocidades de flujo > 200 cm/seg y que la terapia transfusional crónica disminuye el riesgo de accidente cerebrovascular primario.<sup>9</sup>

Las complicaciones crónicas en el paciente con anemia de células falciformes se presentan generalmente en la adolescencia y en la edad adulta, la hemorragia cerebral es la complicación más severa presente en el 30% de los adultos jóvenes con Hb SS, también es común observar la necrosis avascular de la cabeza humeral y femoral, retinopatía proliferativa, alteraciones renales tanto a nivel glomerular como tubular, frecuentemente se observa hipostenuria y hasta el 10% de los pacientes con Hb SS pueden desarrollar síndrome nefrótico en estados avanzados de enfermedad renal; son comunes también las úlceras en miembros inferiores, el priapismo y la alteración a nivel de la vía biliar manifiesta con colelitiasis y colecistitis resultado final del proceso de hemólisis crónica<sup>15</sup>

### Priapismo

Es un fenómeno vaso oclusivo que tiene lugar en la circulación peneana y que produce una erección dolorosa con o sin estimulación sexual.; Puede presentarse desde la infancia y se ha estimado que entre un 40 a un 80% de los varones con anemia depreanocítica han sufrido algún episodio de priapismo antes de los 20 años de edad<sup>1</sup>

Existen dos formas de priapismo en la anemia depreanocítica:

- Episodios graves que duran más de 2-4 horas y que, de no tratarse a tiempo, pueden producir impotencia. Se trata de una urgencia que requiere tratamiento inmediato.
- Episodios transitorios (denominados en inglés “stuttering priapism”, *stutter* significa tartamudear) que duran menos de 2-4 horas, que recurren con frecuencia y que a menudo preceden a un episodio grave<sup>1,12</sup>

Con frecuencia su manejo inicial en los servicios de urgencias pediátricas es poco conocido por lo que se recomienda una valoración conjunta hematólogo, urólogo y pediatra, dado

inicialmente por la hidratación con cristaloides y analgesia con opioides como la morfina, no se debe de aplicar frío local. <sup>1,7</sup>

El método de aspiración e irrigación se debe de dejar para los pacientes con un episodio grave o refractario al tratamiento inicial previa sedación <sup>1</sup>

Si dura más de 12 horas y ha fracasado la aspiración-irrigación hay que considerar una exanguinotransfusión con el fin de obtener una Hb final de alrededor de 10 g/dl y una HbS < 30% <sup>1</sup>; La transfusión simple se puede considerar si la Hb basal es < 6-7 g/dl y nunca transfundir de forma aguda a una Hb > 10 g/dl o Hto > 30%. <sup>1,8</sup>

En el caso de que se transfunda, se deben vigilar síntomas de un posible accidente cerebrovascular, ya que existe un riesgo aumentado de esta complicación en los primeros 10 días post-priapismo, en especial si se ha realizado una transfusión. <sup>1</sup>

## TRATAMIENTO.

### Ácido fólico.

Es una vitamina hidrosoluble, su síntesis mayoritaria se da a partir de la ingestión de ciertos alimentos como hojas verdes, sus folatos intervienen en dos procesos fundamentales el más importante de ellos sirve de cofactor para enzimas que sintetizan ADN y ARN Se recomienda administrarlo en las anemia hemolíticas con eritropoyesis elevada, dado que se cree que puedan requerir mayor ingesta de folatos; La dosis recomendada es de 1 mg/día. <sup>1,16</sup>

### Terapia transfusional simple

Las indicaciones de transfusión sanguínea no están ligadas sólo a corregir el grado de anemia, sino también a tratar o prevenir complicaciones agudas o crónicas de la enfermedad, disminuyendo el porcentaje de hematíes con HbS (hematíes-S= HbS en pacientes homocigotos o con Hb S $\beta$ 0, salvo en aquellos con niveles altos de HbF).<sup>15</sup>

Las transfusiones aumentan de forma exponencial la viscosidad sanguínea acentuando el riesgo de vaso oclusión. Por tanto, no se debe sobrepasar el límite de 10 g/dl de Hb o (Hto 30%) a menos que haya un porcentaje <50% de hematíes-S. En cualquier caso no se debe sobrepasar los límites de Hb 11,5-12 g/dL o Hto 35%.<sup>15</sup>

La anemia crónica en estos niños es muy bien tolerada y existe una desviación hacia la derecha de la curva de Hb (por lo que se facilita la liberación de O<sub>2</sub> a los tejidos). Por tanto, no hay indicación clara de transfusión en pacientes con Hb>5-5,5 g/dL, a no ser que exista compromiso; Existe un riesgo mayor de aloinmunización debido en gran parte a la disparidad racial de grupos eritrocitarios entre el donante y el receptor, por lo que hay que limitar el número de transfusiones y seleccionar unidades más compatibles<sup>12</sup>

Indicaciones:

- Anemias sintomáticas secundarias a la pérdida de sangre
- Crisis aplásicas
- Secuestro esplénico
- Secuestro hepático (con signos de colapso circulatorio)<sup>1</sup>
- Anemia sintomática por acentuación de la hemólisis (reacción hemolítica post-transfusional retardada, anemia hemolítica autoinmune, crisis vasooclusiva, infección aguda). En casos de reacción hemolítica post-transfusional retardada, se recomienda precaución, porque en algunos casos se puede estar frente a un síndrome hiperhemolítico.<sup>14</sup>
- Como preparación a cirugías de riesgo leve-moderado.
- Casos leves-moderados de síndrome torácico agudo (STA).<sup>16</sup>

### Transfusión crónica simple.

Su objetivo radica en administrar suficiente cantidad de hematíes cada 3-4 semanas para mantener HbS en homocigotos o con Hb S $\beta$ 0  $\leq$ 30%.<sup>1</sup>

Antes de iniciar el programa transfusional sería recomendable realizar una exanguino transfusión parcial para alcanzar una concentración de hematíes-S  $\leq$ 30% sin aumentar mucho el hematocrito y posteriormente continuar con transfusión crónica simple o exanguino transfusión parcial. Este último procedimiento evita la sobrecarga de hierro, permite un mejor control de los objetivos finales (nivel de Hb y % de hematíes-S) pero necesita generalmente una vía central (que se trombosa con más facilidad en estos pacientes), precisa mayor cantidad de sangre, mayor exposición a donantes, es más laboriosa y más costosa.

#### Indicaciones:

- Prevención de accidente cerebrovascular isquémico
- Secuestro esplénico recurrente
- STA recurrente, que no haya mejorado con hidroxiurea.
- Úlceras maleolares crónicas de evolución tórpida <sup>1</sup>
- Priapismo recurrente
- Dolor crónico o crisis dolorosas graves recurrentes que afectan significativamente a la calidad de vida y que no mejoran con tratamiento médico (hidroxiurea, analgesia)<sup>15</sup>

### Trasplante de células madre hematopoyéticas.

Hasta el momento es la única terapia curativa para la anemia de células falciformes, se requiere tener un antígeno leucocitario humano (HLA) compatible con el donante, se ha documentado una supervivencia del 85-95% en pacientes con drepanocitosis que han sido trasplantados y una mortalidad solo del 5-10%, está indicado en niños de 12-16 años con drepanocitosis severa y complicaciones como accidente cerebro vascular <sup>2</sup>

## Hidroxiurea.

Se conoce como un citostático utilizado en pacientes con anemia de células falciformes, es un potente inhibidor de la enzima ribonucleosido difosfato reductasa, reduce la reserva de trifosfato desoxinucleotido intracelular y actúa como un agente de la fase S específica con inhibición de la síntesis de ADN y a la larga citotoxicidad celular, induce la inhibición química de la polimerización de la hemoglobina S, la reducción de la concentración intracelular de la hemoglobina S, aumento de la hidratación eritrocitaria, mejoría de la reología, disminución de la adherencia, número de los leucocitos y liberación de óxido nítrico. Posee una excelente biodisponibilidad tras su administración vía oral <sup>1,5,7</sup>

La *food and drug administration* (FDA.) aprobó la prescripción para la hidroxiurea en el tratamiento de anemia deprimocítica desde 1988 en niños mayores de 24 meses y adolescentes a una dosis de 10 mg /kg/día con incrementos máximos de 5 mg/kg/día cada 4 -6 semanas hasta una dosis máxima tolerada de 30 - 35 mg/kg/día, puede conseguir buena respuesta terapéutica <sup>1</sup>

La asociación española de niños con anemia deprimocítica (SEHOP 2010) menciona dentro de sus beneficios:

- Aumento de la Hemoglobina Fetal, debido a que promueve una eritropoyesis más inmadura y volumen corpuscular medio.
- Disminuye los neutrófilos y plaquetas circulantes, con reducción de su interacción con el endotelio y la adhesión de los hematíes al mismo.
- Aumenta el óxido nítrico (NO), vasodilatador potente
- Disminución de crisis vaso oclusivas, de síndrome torácico agudo, de ingresos y de transfusiones.
- Toxicidad leve

Los criterios de consenso del hospital St Jude Childrens para iniciar tratamiento con hidroxiurea en niños y adolescentes con enfermedad drepanocítica para hemoglobina SS o hemoglobina S/ B – talasemia en pacientes con edad mayor de 24 meses son: <sup>2,3</sup>

1. Crisis aguda de dolor que incluye dactilitis , síndrome torácico agudo
2. Concentraciones bajas de hemoglobina
3. Bajo porcentaje de hemoglobina fetal.
4. Lactato deshidrogenasa y leucocitos elevados
5. Hipoxemia, microalbuminemia
6. Alteraciones en la ecografía doppler tras craneal <sup>3</sup>

Diversos estudios como el *Hydroxyurea and Growth in Young Children With Sickle Cell Disease*, public in the, BABY Hug en marzo 2017 y *Low Fixed-Dose Hydroxyurea in Severely Affected Indian Children with Sickle Cell Disease international journal for hemoglobin research*, public 26 Junio 2012, avalan los resultados de estudios previos sobre la toxicidad de la hidroxiurea reportándola como leve, transitoria y reversible con la suspensión temporal del tratamiento. <sup>5,6</sup>

De ocurrir toxicidad se considerara cuando exista neutrófilos menor de 2000, recuento plaquetario menor de 100,000/ mm<sup>3</sup> y creatinina mayor de 1 mg/dl o aumento superior al 50% del valor basal e incremento en las transaminasas por encima del 100% del valor basal se debe suspender el tratamiento por al menos una semana y reiniciar a la misma dosis que se produjo la toxicidad. <sup>1,5</sup>

La decisión del inicio de hidroxiurea debe de realizarse de manera pausada y sopesada porque no existe un consenso universal de las indicaciones del mismo y cada equipo médico debe definir su propio umbral, de igual manera la edad de inicio no está determinada, aunque ensayos clínicos han determinado que es segura y eficaz en preescolares y escolares con drepanocitosis <sup>7</sup>

#### HIPÓTESIS NULA.

El uso de hidroxiurea a dosis moderadas de 20 mg / kg / día en relación al uso de tratamiento convencional en niños con diagnóstico de anemia depreanocítica, podría no ser más efectivo en mejorar la evolución clínica, hematológica y reducir complicaciones de los pacientes del hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, La Mascota en el período comprendido Enero 2015 – Noviembre 2016, siempre y cuando los pacientes tengan un cumplimiento diario de la terapia y no presenten reacciones adversas al tratamiento.

#### HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN.

El uso de hidroxiurea a dosis moderadas de 20 mg / kg / día en relación al uso de tratamiento convencional en niños con diagnóstico de anemia depreanocítica, podría ser más efectivo en mejorar la evolución clínica, hematológica y reducir complicaciones de los pacientes del hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, La Mascota en el período comprendido Enero 2015 – Noviembre 2016, siempre y cuando los pacientes tengan un cumplimiento diario de la terapia y no presenten reacciones adversas al tratamiento.

## DISEÑO METODOLÓGICO

El presente estudio se realizara en el hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera La mascota, en el área de Hematología Pediátrica del hospital, con niños atendidos con el diagnóstico de Anemia depreanocítica.

### 1. *Tipo de estudio*

Por el método de investigación el presente estudio es *cuasi experimental*, según el propósito del diseño metodológico el tipo de estudio es *descriptivo* ( Piura 2006), según el tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información es *prospectivo*, según el periodo y secuencia de los hechos es *longitudinal*, de acuerdo a la relación entre variables según la clasificación de Hernández, Fernández y Batista el tipo de estudio es *correlacional* y de acuerdo al alcance de los resultados es *analítico*.

El presente estudio se fundamenta en la integración sistemática de los métodos y técnicas cuantitativas y cualitativas de investigación, por tanto se realiza mediante un enfoque filosófico mixto (DOGCINV 2016)

### 2. *Universo*

Niños con diagnóstico de anemia depreanocítica atendidos en el área de hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, La mascota en el período enero 2015 – Noviembre 2016, total 160 pacientes.

### 3. *Muestra*

La muestra para ambos grupos de estudio fue seleccionada mediante un muestreo no probabilístico consecutivo, en pacientes con diagnóstico de anemia depreanocítica que cumplieran con los criterios de inclusión en total se obtuvieron 20 pacientes a quienes se les inicio hidroxurea y 40 pacientes que continuaron con terapia convencional.

Solo se obtuvo una muestra de 20 pacientes a quienes se les inicio Hidroxurea patrocinado por el Hospital de Monza Italia por lo cual la muestra fue obtenida mediante un muestreo no probabilístico consecutivo.

#### 5. Criterios de inclusión y exclusión

##### Inclusión:

Niños de 3-17 años de edad que presenten al menos una de las siguientes manifestaciones.

3 o más crisis vaso oclusivas dolorosas por año en los 3 años previos al estudio.

Priapismo agudo en niños con más de 10 años de edad y más de 2 episodios en el año previo al estudio.

1 o más Sargados del sistema nervioso central o secuestro esplénico en el año anterior al estudio.

Expedientes completos

##### Exclusión:

Niños menores de 3 años, mayores de 17 años.

Alteraciones hepáticas o renales, positividad del AgSHB o del anticuerpo contra la hepatitis, alaninotransferasa (ALT) mayor de 2 veces su valor normal o creatinina mayor del 50% de su valor normal.

Expedientes incompletos.

#### 4. Instrumento de recolección de los datos.

El instrumento de recolección fue elaborado previamente mediante una ficha hematológica para cada paciente basada en un boceto de ficha que se lleva en el Hospital de Italia San Gerardo de Monza, para el monitoreo mensual de los pacientes con anemia depreanocítica; Su primera parte consistía en datos generales y socio demográficos, la segunda parte en reportes hematológicos plasmados mensualmente, por ultimo antecedentes y eventos mensuales de importancia entre estos crisis vaso oclusiva , ingresos y transfusiones sanguíneas. Los exámenes hematológicos fueron enviados previamente a la consulta médica de seguimiento

##### *5. Método de obtención de los datos.*

Los pacientes con diagnóstico de anemia drepanocítica seleccionados para el estudio fueron citados a chequeo médico cada 1 – 2 meses en el hospital infantil Manuel de Jesús Rivera, una vez que se indagó que cumplían con los criterios de selección, se seleccionó un grupo a quienes se les inició hidroxiurea y otro grupo con similares características que continuaron con tratamiento convencional llámese así al uso de ácido fólico a 1 mg / día y transfusiones sanguíneas. Al grupo que se le inició tratamiento con hidroxiurea la dosis inicial fue de 20 mg/kg/d una vez al día en capsulas de 500 mg

Se realizó chequeo cada 1 – 2 meses tanto al grupo de pacientes que estaban en tratamiento con hidroxiurea como a los que continuaba con terapia convencional mediante consultas médicas y exámenes de laboratorio (Biometría hemática completa, creatinina y transaminasas), No se logró realizar hemoglobina fetal ni ferritina secuencial a los pacientes en estudio para evidenciar las mejoras hematológicas dado que no se cuentan con reactivos en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera.

Al grupo que recibió tratamiento con Hidroxiurea se le patrocinó por estudiantes de la Unan- Managua la realización de electroforesis de la hemoglobina con fines de realización de su tesis, teniendo el resultado ya en un 100% de los pacientes. El resto de pacientes en estudio se diagnosticaron mediante test de Falciformación.

##### *6. Fuente de información.*

La fuente fue primaria al tener contacto directo en la consulta médica mensual de cada paciente en estudio y secundaria mediante la revisión de los expedientes de los pacientes

##### *7. Técnica*

La constituyó la revisión de los expedientes de pacientes en estudio con respecto a las variables que se encuentran en el instrumento.

#### 8. *Período de inclusión de casos*

El período de inclusión para cada paciente fue de un año con tratamiento comenzando desde el 2015, dado que no se incluyeron todos los pacientes al mismo tiempo en el estudio.

#### 9. *Forma de procesamiento y conservación de la información*

Los datos obtenidos en la encuesta y reportes de laboratorio fueron procesados mediante el programa de IBM SPSS Versión 20. Para la presentación de los resultados se utilizó tablas de análisis estadísticos elaborados en SPSS y modificados en Microsoft Excel 2007. Se realizó un análisis de distribución de frecuencias (absoluta y porcentajes) También se realizaron cuadros asociativos (de contingencia) para el análisis de riesgo relativo correspondiente a la asociación estadística de las variables en estudio, se determinó valor de P, intervalos de confianza con un nivel de confianza para el 95% con aplicación de Chi cuadrado, corrección de continuidad y regresión lineal para el rechazo de hipótesis, cuantificación de reducción absoluta del riesgo y número necesario a tratar.

#### 10. *Control de sesgo:*

- Se utilizó un grupo control en el cual los pacientes poseen estados clínicos semejantes a los del grupo de intervención
- Se realizó análisis por intención de tratar.

#### 11. *Consideraciones éticas*

En este estudio se tomó en cuenta el aspecto ético-moral, al informar a las madres de los niños sobre las implicaciones que puede conllevar el uso del fármaco, manifestaciones clínicas y eventos adversos que puede presentar al tomar hidroxurea, también se les indicó los objetivos del estudio y sus finalidades. Todo esto se manifestó por medio de un consentimiento informado el cual las madres de los niños debían firmar. Garantizamos la recolección de los datos de la manera más completa y fidedigna posible por medio de una herramienta de recolección. Se reconoce el riesgo del debido proceso y por lo tanto se seleccionará de manera adecuada a los sujetos de prueba para su debido control.

### *Operalización de las variables*

1. Describir las características sociodemográficas de la población en estudio.
  - Edad
  - Sexo
  - Procedencia
2. Comparar la evolución clínica de los pacientes tratados con hidroxiurea vs los pacientes tratados con tratamiento convencional.
  - Numero de crisis vaso oclusivas
  - Número de Ingresos Hospitalarios
  - Numero de Transfusiones sanguíneas
  - Hemorragias cerebrales
  - Secuestro esplénico.
  - Priapismo
3. Correlacionar los efectos hematológicos de los pacientes tratados con hidroxiurea vs efectos hematológicos de los pacientes tratados con tratamiento convencional.
  - Nivel de hemoglobina
  - Conteo de leucocitos
  - Conteo de plaquetas

## RESULTADOS.

Se revisó un total de 60 expedientes clínicos de niños con diagnóstico de anemia deprimocítica, que cumplían con los criterios de inclusión; 20 correspondían al grupo expuesto a Hidroxiurea y 40 al grupo no expuesto que continuo con tratamiento convencional, obteniendo los siguientes resultados.

En cuanto a la distribución de los grupos etarios el 15 % (9) del grupo expuesto estaban entre los 13 – 17 años, seguidos de un 13 % (8) entre los 8 -12 años y un 5 % (3) entre los 3 – 7 años. (Tabla 1)

Del grupo no expuesto un 27% ( 16 ) correspondían a las edades entre 8 - 12 años, un 23 % ( 14) entre los 3 – 7 años y con menor frecuencia un 17 % ( 10) entre los 13 – 17 años; En su total de la población estudiada 40 % ( 24) correspondieron a las edades entre los 8 – 12 años, seguidos de un 32 % ( 19) entre los 13 – 17 años y un 28 % ( 17) entre los 3 – 7 años. (Tabla 1).

En correspondencia al sexo del grupo expuesto un 18 % ( 11) pertenecieron al sexo femenino seguidos de un 15% (9) del sexo masculino, del grupo no expuesto un 35% (32) fueron masculinos, quedando un 32% (28) del sexo femenino. (Tabla 2).

En su total del grupo expuesto como no expuesto un 53% (32) fueron del sexo femenino y con un 47%( 28) del sexo masculino. (Tabla 2).

Al distribuir la población de pacientes del grupo expuesto un 18%(11) eran de Managua, un 3%(2) pacientes de Rivas, otro 3%(2) de León, un 7%(4) y un 2%(1) provenían de Masaya , del grupo no expuesto a Hidroxiurea un 42%(25) provenían de Managua, un 3%(2) de Rivas, de León fueron originarios un 5%(5) pacientes, un 6%(8) provenían de Chinandega, un 5%( 4) fueron originarios de Masaya y un 2%(1) respectivamente cada uno eran originarios de Carazo, Nueva Segovia y Bluefields.(Tabla 3)

En su totalidad la mayor parte de la población en estudio tuvieron como lugar de residencia Managua con un 60%(36) pacientes, de Rivas un 6%(4), de León un 8%(8), un 13%( 12) de los pacientes provenían de Chinandega, un 7%(7) fueron originarios de Masaya y con menor número un 2% equivalente a 1 pacientes cada uno fueron originarios de Carazo, nueva Segovia y Bluefields respectivamente. (Tabla 3)

Al indagar sobre los episodios de crisis vaso- oclusiva del grupo expuesto, 12 pacientes presentaron entre 1 – 3 crisis por año, en comparación del grupo no expuesto 20 pacientes presentaron el mismo número de crisis por año, 6 pacientes expuestos y 4 no expuestos sin evidencia de crisis vaso- oclusiva en un año y 2 pacientes expuestos tuvieron entre 4 – 6 crisis por año, en cambio un mayor número de pacientes no expuestos 10 en total presentaron el mismo número de crisis en un año, ninguno de los pacientes expuestos presento más de 7- 10 crisis por año y 6 pacientes no expuestos si tuvieron este número de crisis vaso oclusiva en un año. (Tabla 4)

En su total de los grupos en estudio 32 pacientes presentaron entre 1 – 3 crisis vaso oclusiva por año, 12 pacientes tuvieron entre 4 – 6 crisis vaso oclusiva por año, 10 pacientes no presentaron crisis en un año y 6 de estos pacientes presentaron de 7 -10 crisis vaso oclusivas por año, se obtuvo un valor de P estadísticamente significativo (0,0034) un RR: 0,67 NC: 95% IC: 0.345-0.876 y un RAR 12,6 % interpretándose que por cada 100 pacientes tratados con Hidroxiurea se produjo un 12,6 % menos crisis vaso oclusiva que en los paciente no expuestos al fármaco y con un número necesario a tratar (NNT) de 5 pacientes con hidroxiurea para reducir 1 crisis vaso oclusiva .( Tabla 4)

Con respecto al número de ingresos hospitalarios que se presentaron, 16 pacientes expuestos ingresaron entre 1 – 3 veces por año, en cambio del grupo no expuesto 20 pacientes presentaron el mismo número de ingresos por año, 3 pacientes expuestos y 6 no expuestos no se ingresaron durante un año, 1 paciente expuesto y 12 no expuestos presentaron entre 4- 6 ingresos hospitalarios por año, ningún pacientes expuesto y 2 no expuestos presentaron más de 7- 10 ingresos por año. (Tabla 5)

En total de los grupos expuestos y no expuestos, 36 pacientes presentaron entre 1 – 3 ingresos por año, 13 pacientes ingresaron 4- 6 veces por año, 9 pacientes no tuvieron ingresos hospitalarios y por último 2 pacientes presentaron de 7 – 10 ingresos por año con un valor de P 0,00034 estadísticamente significativo RR: 0.567 NC: 95% IC: 0.345- 0897 RAR: 9% lo que se tradujo que por cada 100 pacientes tratados con hidroxiurea se redujo un 9 % los ingresos hospitalarios y un número necesario a tratar de 7 pacientes para reducir 1 ingreso hospitalario.(Tabla 5)

En cuanto al número de transfusiones sanguíneas que recibió cada paciente en 1 año, 12 pacientes expuestos y 16 no expuestos recibieron entre 1 - 3 transfusiones sanguíneas por año, 8 pacientes expuestos y 6 no expuestos no recibieron transfusiones en 1 año, 13 se transfundieron 4- 6 veces por año, 4 pacientes recibieron entre 7 -10 transfusiones por año y por último 1 paciente recibió más de 10 transfusiones sanguíneas en un año. (Tabla 6)

En total del grupo expuesto como no expuesto 28 pacientes recibieron entre 1 – 3 transfusiones sanguíneas por año, 14 pacientes no recibieron transfusiones sanguíneas, 13 recibieron entre 4 – 6 transfusiones sanguíneas por año, 4 pacientes de 7 – 10 transfusiones por año y solo un paciente recibió más de 10 transfusiones sanguíneas por año con un valor de P estadísticamente significativo (0,00012), un RR: 0.456 NC: 95% IC: 0.254- 0.745 RAR: de 23% entendiéndose que por cada 100 pacientes tratados se redujo un 23% las transfusiones sanguíneas y un número necesario a tratar (NNT) de 3 pacientes con hidroxiurea para disminuir 1 transfusión sanguínea. (Tabla 6)

Tanto en el grupo expuesto como no expuesto no se presentaron casos de pacientes con secuestro esplénico, priapismo, ni hemorragias cerebrales.

Al indagar sobre la progresión de los leucocitos en los pacientes expuestos y no expuestos se obtuvo una comparación longitudinal, donde se observó en el grupo expuesto a Hidroxiurea estabilidad leucocitaria con incremento leve desde 13,600/mm<sup>3</sup> a 16,500/mm<sup>3</sup>, en el grupo no expuesto los leucocitos se incrementaron desde 11,000/mm<sup>3</sup> a 19,000/mm<sup>3</sup> al final de los controles del estudio. (Gráfico 1)

En cuanto a la evaluación de los parámetros hematológicos, durante los controles de hemoglobina, al iniciar y finalizar el año de tratamiento se evidencio estabilidad en los valores de hemoglobina con incremento significativo en el grupo expuesto a Hidroxurea, desde 5,6 gr/dl a 8,9 gr/dl, en cambio en el grupo no expuesto se mantuvieron controles de hemoglobina desde 6,1 gr/dl a 7 gr/dl, sin incremento significativo. (Grafico 2)

Con respecto al análisis comparativo del conteo de plaquetas tanto en el grupo expuesto como no expuesto no se observaron diferencias significativas con incremento desde 150,000/mm<sup>3</sup> hasta 410,000/mm<sup>3</sup> en el grupo que recibía Hidroxurea y de 180,000 a 300,000 en el grupo no expuesto a hidroxurea .( Grafica 3)

## DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

En nuestro país no existen antecedentes de pacientes con diagnóstico de anemia depreanocítica tratados con hidroxiurea, beneficios y eventos adversos asociados a la droga; A nivel internacional son muchos los países que se han sumado en la última década al tratamiento de niños con anemia depreanocítica utilizando hidroxiurea

En este estudio con respecto a la características sociodemográficas un 40 % ( 24) pacientes estuvieron entre los 8 – 12 años lo que concuerda con un estudio realizado en el 2012 en India titulado *Lo Fixed-Dose Hidroxiurea in Severely Affected Indian Children with Sickle Cell Disease* reportando una media de edad de  $12.73 \pm 4.4$  y en correspondencia al sexo de los 60 pacientes reportados en su estudio 32 eran femeninas asimismo encontramos en el presente estudio un predominio de pacientes femeninas 53% (32) , otro estudio realizado en el 2011 por Wally R. Smith, MD,\* Samir K. Ballas, llamado *The Association Between Hydroxyurea treatment and Pain Intensity, Analgesic Use, and Utilization in Ambulatory Sickle Cell Anemia* reporto un 50,7 % de los pacientes tratados con hidroxiurea y 51,7 % que utilizaban placebo del sexo femenino, sin embargos estudios como el *Baby Hug* reportan al sexo masculino con mayor número de pacientes, literaturas internacionales no reportan predominio de sexo para portar la condición genética.

El área geográfica de origen de nuestros pacientes con mayor número fue de Managua con un 60%(36) pacientes, seguido de Chinandega y león con un 13%( 12) y 8%(8) respectivamente, esto concuerda con resultados de estudios nacionales como el publicado por Marengo, Gema en el 2015 donde de sus 89 pacientes con anemia depreanocítica un 63,5% (43) provenían de Managua, cabe destacar que le mayor índice poblacional se encuentra concentrado en Managua.

Al observar los efectos hematológicos del uso de hidroxiurea en comparación con terapia convencional se obtuvo una disminución en el número de crisis vaso oclusiva de los 20 pacientes que se trataron con hidroxiurea, 12 pacientes presentaban entre 1 – 3 crisis por año, y 6 no presentaron crisis, del grupo no expuesto 20 pacientes presentaron 1 - 3 crisis

por año, se observó una disminución de los eventos en un 12,6% menos crisis vaso oclusiva en pacientes tratados con hidroxiurea, con un valor de P estadísticamente significativo (0,0034) y un número necesario a tratar (NNT) de 5 pacientes con hidroxiurea para reducir 1 crisis vaso oclusiva ; Esto concuerda con estudios como él, Lo Fixed-Dose Hydroxyurea in Severely Affected Indian Children with Sickle Cell Disease realizado por Dipty L. Jain, Vijaya Sarathi, donde obtuvieron una disminución de un 95 % de las crisis vaso oclusivas ( $12.13 \pm 8.56$  a  $0.60 \pm 1.37$ ) al inicio y después de 18 meses de tratamiento, otro estudio multicentrico realizado en el 2011 en varias universidades de Estados Unidos llamado Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia The Association Between Hydroxyurea treatment and Pain Intensity, Analgesic Use, and Utilization in Ambulatory Sickle Cell anemia Patients observaron una disminución de la intensidad el dolor en los pacientes tratados con hidroxiurea con un valor de p ( 0.0001).

Las crisis vaso oclusivas según literatura internacional son la primer causa de ingresos hospitalarios en niños con anemia drepanocítica, estudios como uno realizado en Costa Rica en el 2014 analizando 19 pacientes tratados con hidroxiurea, un 63,2 % ( 12 pacientes) después de iniciar hidroxiurea no requirió hospitalización, en el presente estudio 16 de los pacientes tratados con hidroxiurea requirieron entre 1 – 3 hospitalizaciones por año y 3 pacientes no se ingresaron durante el año de estudio, hubo una disminución significativa de los ingresos en el grupo expuesto ( P 0,00034 ) lo que se tradujo que por cada 100 pacientes tratados con hidroxiurea se redujo un 9 % los ingresos hospitalarios y un número necesario a tratar (NNT) de 7 pacientes para reducir 1 ingresos hospitalario. Otro estudio sobre el tratamiento con hidroxiurea en niños con drepanocitosis publicado en la revista de hematología pediátrica Mexicana concuerda con lo encontrado en el presente estudio mediante un ensayo multicentrico de niños entre 1 – 19 años tratados con hidroxiurea obtuvieron un 44% menos de hospitalización que los niños tratados con placebo y por ende hay una disminución en los costos hospitalarios.

El número de transfusiones sanguíneas que recibió cada paciente tratados con hidroxiurea en un año se disminuyó en el presente estudio, 12 pacientes tratados con hidroxiurea

recibieron 1 - 3 transfusiones y 8 no recibieron transfusiones sanguíneas después de iniciar hidroxiurea en un año de evaluación, con un valor de P estadísticamente significativo (0,00012), RAR de 23% entendiéndose que por cada 100 pacientes tratados se redujo un 23% las transfusiones sanguíneas, número necesario a tratar (NNT) 3 pacientes con hidroxiurea para disminuir 1 transfusión sanguínea, diversos estudios internacionales han arrojado información valiosa concordante con lo reportado en mi estudio, un análisis realizado en Costa Rica en el 2014 con 30 pacientes tratados con Hidroxiurea, 11 de sus pacientes tuvieron entre 1 -2 transfusiones por año al inicio del tratamiento con hidroxiurea y 4 no tuvieron transfusiones, al final del estudio incrementaron el número de pacientes sin transfusiones a 9 pacientes con un valor de P (0,001), otro estudio realizado en el 2012 en India titulado Low Fixed-Dose Hydroxyurea in Severely Affected Indian Children with Sickle Cell Disease presento una reducción del número transfusiones de  $2.43 \pm 0.69$  al inicio del estudio y después de 18 meses de tratamiento a  $0.13 \pm 0.43$  en el grupo tratado con hidroxiurea, en cambio los pacientes tratados con placebo tuvieron de  $2.13 \pm 0.98$  a  $1.98 \pm 0.82$  0.25 después de 18 meses de estudio con un valor de P ( $<0.001$ ), concordando con lo reportado en el presente estudio donde hubo un número considerable de 13 pacientes tratados con terapia convencional que presentaron entre 4 – 6 trasfusiones por año y 4 pacientes recibieron entre 7 - 10 transfusiones por año .

Diversos estudios mencionan las ventajas hematológicas de la terapia con hidroxiurea, dados por la disminución en los leucocitos y hasta valores de leucopenias , sin embargo en nuestro estudio mediante una regresión logística de conteo de leucocitos el grupo expuesto a Hidroxiurea presento estabilidad leucocitaria al inicio del tratamiento con incremento al final del estudio de  $13,600/\text{mm}^3$  a  $16,500/\text{mm}^3$  en comparación con los pacientes que continuaron con terapia convencional con valores leucocitarios los cuales incrementaron desde  $11,000/\text{mm}^3$  a  $19,000/\text{mm}^3$  al final de los controles del estudio;. Esto probablemente influenciado por las condiciones de salud y recurrencias infecciosas de nuestros pacientes las cuales no se asemejan a la de los pacientes reportados en estudios internacionales.

En la evaluación de los controles de hemoglobina, obtuvimos un incremento significativo y estabilidad en el grupo que recibió Hidroxiurea, desde 5,6 gr/dl a 8,9 gr/dl, comparando con el grupo que continuo con terapia convencional manteniendo niveles de hemoglobina desde 6,1 gr/dl a 7 gr/dl, sin incremento significativo, la mayoría de los estudios internacionales miden esta variable de manera muy significativa para evaluar los efectos beneficiosos de la hidroxiurea, al igual que en el presente estudio, el Low Fixed-Dose Hydroxyurea in Severely Affected Indian Children with Sickle Cell Disease manejo niveles de hemoglobina de  $8.10 \pm 0.68$  a  $9.29 \pm 0.55$  al inicio y después de 18 meses de tratamiento con hidroxiurea respectivamente en comparación con el grupo que recibió placebo con niveles de hemoglobina de  $8.21 \pm 0.68$  a  $7.90 \pm 0.58$ , asimismo otro estudio publicado en el 2012 en la revista hematológica Mexicana llamado Tratamiento con hidroxiurea en niños con drepanocitosis reporto niveles de hemoglobina en sus pacientes tratados con hidroxiurea de 8,2 gr/dl – 8,8 gr/dl al final del estudio .

Según el conteo de plaquetas encontrados en nuestra población en estudio, en ambos grupos no se observaron diferencias significativas con incremento desde  $150,000/\text{mm}^3$  hasta  $410,000/\text{mm}^3$  en el grupo que recibía Hidroxiurea y de 180,000 a 300,000 en el grupo tratado con terapia convencional, la mayoría de los estudios revisados como el publicado en la revista hematológica Mexicana en el 2012 y el Low Fixed-Dose Hydroxyurea in Severely Affected Indian Children with Sickle Cell Disease solo reportaron estabilidad en el conteo de plaquetas , sin presentar eventos como leucopenias .

## CONCLUSIONES

- El grupo de edad que predominó fue el de 8 – 12 años, el sexo con mayor número fue el Femenino en un 53% y la mayoría procedían de Managua con un 60%,
- Se observó una disminución del número de crisis vaso oclusivas, ingresos hospitalarios y transfusiones sanguíneas en los pacientes tratados con hidroxiurea en comparación con los pacientes que continuaban con terapia convencional; Tanto en el grupo expuesto como no expuesto no se presentaron casos de pacientes con secuestro esplénico, priapismo, ni hemorragias cerebrales
- Los valores de hemoglobina se incrementaron y se mantuvieron estables en el grupo expuesto a hidroxiurea en comparación con el grupo con terapia convencional y no se obtuvo diferencias significativas en el conteo de leucocitos, ni plaquetas en ambos grupos de estudio
- Se rechazó la hipótesis nula, comprobando que el uso de hidroxiurea presenta mejores beneficios clínicos, hematológicos disminución en las complicaciones de los pacientes tratados con hidroxiurea en comparación con el uso de terapia convencional.

## RECOMENDACIONES.

- Capacitación a los médicos generales y pediatras departamentales sobre el diagnóstico temprano y manejo de las complicaciones de estos niños, con el fin de brindar una mejor atención clínica en sus lugares de origen y prevención de complicaciones futuras.
- Dar a conocer en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera el protocolo de manejo de anemia depreanocítica y definir criterios clínicos para el inicio de tratamiento con hidroxurea así como solicitar un suministro continuo de Hidroxurea.
- Continuar con la realización de la electroforesis, como prueba diagnóstica para determinar el genotipo de todos nuestros niños con diagnósticos de anemia depreanocítica
- Realización secuencial de hemoglobina fetal con el fin de evidenciar las mejoras hematológicas en los pacientes tratados con hidroxurea.

### Contexto internacional.

1. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica SEHOP, Guía de práctica clínica sobre enfermedad de células falciformes pediátrica, Enero 2010, Web: [www.SEHOP.org](http://www.SEHOP.org)
2. Jones AP, Davies SC, Olujohungbe A, Hydroxyurea for sickle cell disease, Pediatric in review, The Cochrane Collaboration. 12 Mayo 2010
3. Scott JP, Hillery CA, Brown ER, Misiewicz V, Labotka RJ. Hydroxiurea therapy in children severaly affected with sickle cell disease. Blood Journal Paediatric 19 enero, 1996, 45, 7- 36
4. Ferster A, Vermynen C, Cornu G, Buyse M, Corazza et al. Hydroxiurea for treatment of severe sickle cell anemia: A pediatric clinical trial. Mayo 2001; 88: 4- 6
5. Hankins NF, Vishinsky EP ett al, Hydroxyurea in children with sickle cell disease: Impact on splenic function and compliance with therapy. blood Journal Pediatric Hematology / Oncol 2005; 20, 26-31
6. Wally R. Smith, MD, Samir K. Ballas, MD, William F. McCarthy, PhD, Robert L. Bauserman, PhD; et all. The Association Between Hydroxyurea Treatment and Pain Intensity, Analgesic Use, and Utilization in Ambulatory Sickle Cell Anemia Patients, The American academic of Pain the Medicine 2011; 12: 697–705
7. Peña Jorge, Vélez María Clara, Sanchez Diana, Beneficios de la terapia on hidroxiurea en niños con anemia de células Falciformes, revista Iatreia, 1 de Noviembre del 2011, ,vol 25(2) 105 - 110
8. Dipty L. Jain, Vijaya Sarathi, Saumil Desai, Manoj Bhatnagar & Abhijit Lodha, Low Fixed-Dose Hydroxyurea in Severely Affected Indian Children with Sickle Cell

- Disease, Hemoglobin international journal for hemoglobin research, 26 Junio 2012, 36 (4), 326- 332 .
9. Leslie González, María A Sánchez, Carmen L Insausti, Tratamiento con hidroxiurea en niños con drepanocitosis, Revista de hematología pediátrica, Rev. hematol Mex 2012;13(4):165-171
  10. Maitland Rouse, Rasheda Valverde, análisis de pacientes depreanocíticos tratados con hidroxiurea del hospital nacional de niños de Costa Rica, Acta medica costarricense, Vol 56, numero 2 abril – junio 2014, pag 49 – 53.<sup>9</sup>
  11. Sohail Rana, MD, Patricia E. Huston, winfren e. Wang MD, Hydroxyurea and Growth in Young Children With Sickle Cell Disease, Department of Pediatrics and Child Health, Howard University, Washington, District of Columbia; bSt. Jude Children’s Research Hospital, Memphis, Tennessee; University of Mississippi Medical Center, BABY Hug, American Academic of Pediatric , 9 marzo del 2017; pag 465 – 475
  12. De Montalembert M, Belloy M, Bernau Din F, Gouraud F, Capdeville R, Mardini R et al: Three-year follow up of hydroxyurea treatment in severely ill children with sickle cell disease. Journal Pediatric Hematology/ Oncol 1997; cap 19, 8 - 311
  13. Styles LA, Lubin B, Vichinsky E, Laurence S, Hua M, et all. Decrease of very late activating antigen-4 and CD36 no reticulocytes in sickle cell patients treated with hidroxiurea. blood journal 1997; 89: 9 -255
  14. Serjeant GR, Ceulaer CDE, Lethbridge R, Morris J, Singhal A, Thoma PW. The painful crisis of homozygous sickle cell disease: clinical features. blood journal Hematology 1994; 87 – 115

15. Wong WY, Powars DR, Chan L, Hiti A, Johnson C, Overturf G. Polysaccharide encapsulated bacterial infection in sickle cell anemia. *blood journal Hematology* 1992; 39, 82 – 176
16. Stamatoyannopoulos JA, Neinhuis AW. Therapeutic approaches to hemoglobin switching in treatment of hemoglobinopathies. *Annu Rev Med* 1992; 43: 497-521.
17. Fabry ME, Kaul DK. Sickle cell vaso-occlusion. *Hematology Oncol Clinica North America* 1991; 5: 98- 365

Contexto nacional.

18. Díaz Luis, Caracterización clínica epidemiológica de los pacientes con anemia depreanocítica, servicio de Hematología, tesis para optar al título de pediatría, Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, La Mascota, Marzo 2014
19. Marengo Gema, caracterización clínica epidemiológica de los pacientes con anemias hemolíticas en el servicio de hematología, tesis para optar al título de pediatría, Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, La Mascota, Marzo 2016.

## ANEXOS 1

### Operalización de las variables

*1. Describir las características sociodemográficas de los pacientes en estudio.*

Variable	Concepto	Valores	Escala
Edad	Años cumplidos desde el nacimiento hasta el ingreso al estudio	Número de años desde 3 hasta 20 años.	3- 7 años 8- 12 años 13 - 17 años
Sexo	Características genéticas y fenotípicas que definen al individuo.	Masculino Femenino	-
Procedencia	Lugar de residencia del paciente	Departamento y localización geográfica	Managua Chinandega León Rivas Boaco Chontales Masaya Granada Rio san juan Bluefields Matagalpa Estelí Jinotega Nueva Segovia Carazo

2. Comparar la evolución clínica de los pacientes tratados con hidroxurea vs los pacientes tratados con tratamiento convencional.

Variable	Concepto	Valores	Escala
Crisis vaso oclusiva	Dolor de tipo neuropático de predominio en miembros superiores e inferiores.	Se medirá desde ninguna hasta el mayor número de crisis por año que presente el paciente.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 en un año</li> <li>• 1 - 3 por año</li> <li>• 4- 6 por año</li> <li>• 7 – 10 veces por año</li> <li>• Más de 10 veces por año</li> </ul>
Ingresos hospitalarios	Número de veces que el paciente ingresa a una unidad hospitalaria a causa de anemia depranocítica o complicaciones de la misma	Desde 0 hasta el mayor número de ingresos que presenten por mes.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 en un año</li> <li>• 1 - 3 por año</li> <li>• 4- 6 por año</li> <li>• 7 – 10 veces por año</li> <li>• Más de 10 veces por año.</li> </ul>
Transfusiones sanguíneas	Transferencia de sangre o componentes sanguíneos con el fin de aumentar en transporte de oxígeno a los tejidos mediante el incremento de la hemoglobina.	Desde 0 hasta el mayor número de transfusiones sanguíneas que presenten por mes.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 en un año</li> <li>• 1- 3 por año</li> <li>• 4- 6 por año</li> <li>• 7 – 10 veces por año</li> <li>• Más de 10 veces por año</li> </ul>
Hemorragia cerebral	Eventos cerebrovasculares, de características hemorrágicas, de predominio en grandes arterias cerebrales	SI NO	
Secuestro esplénico	Síndrome clínico caracterizado por dolor, distensión abdominal, palidez, taquicardia, taquipnea, y aumento agudo del tamaño del bazo, disminución del nivel de Hemoglobina respecto del valor basal, aumento de la reticulocitos y esplenomegalia >2 cm respecto a la basal y trombocitopenia	SI NO	
Priapismo	Fenómeno vaso oclusivo que tiene lugar en la circulación peneana y que produce una erección dolorosa.	SI NO	

3. *Correlacionar los efectos hematológicos de los pacientes tratados con hidroxiurea vs efectos hematológicos de los pacientes tratados con terapia convencional*

Variable	Concepto	Valores	Escala
Leucocitos	Células sanguíneas heterogéneas y esferoidales producidas en mayor cantidad por la médula ósea y el tejido linfático	Número total de la cuenta leucocitaria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menor de 4,000/mm<sup>3</sup></li> <li>• 4,000 - 10,000/mm</li> <li>• Mayor de 10,000 / mm<sup>3</sup></li> </ul>
Plaquetas	Célula que forma parte de los megacariocitos de la medula ósea con función principal de hemòstasis.	Número total de la cuenta leucocitaria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menor de 100,000 / mm<sup>3</sup></li> <li>• 100.00 - 450,000 / mm<sup>3</sup></li> <li>• Mayor de 450,000/ mm<sup>3</sup></li> </ul>
Hemoglobina	Componente principal del eritrocito.	Valor absoluto de los gramos de hemoglobina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menos de 5 gr/dl</li> <li>• 5 - 10 gr / dl</li> <li>• Más de 10 gr / dl</li> </ul>

ANEXO 2



**Servicio Hemato- oncología  
pediátrica**



**Anemia depranocítica.**

Grupo sanguíneo:

Numero expediente:

FICHA CLINICA HEMATÓLOGI CA PEDIÁTRICA - ANEMIA DEPRANOCITICA.

Nombres:

Apellidos:

Fecha de nacimiento:

Dirección:

Teléfono:

Diagnóstico:

Protocolo:

Fecha inicio de hidroxurea

Alergias a medicamentos:

Vacunas:

---

---

---

---







## ANEXO 3

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

Certifico que fui informado por el Dr. (a) de la enfermedad de mi hijo(a) y del tratamiento con hidroxiurea que se va a realizar en niños con drepanocitosis.

He sido informado(a) también de los posibles beneficios que se pueden obtener en él (ella) y en otros niños y conozco las posibles manifestaciones tóxicas que el medicamento puede producir.

Conozco que tengo derecho a rehusar en la participación en esta investigación o de retirar mi consentimiento en cualquier momento en que lo considere necesario. En este caso el Dr. (a) me orientará qué tratamiento se seguirá con mi hijo(a), que será el mejor posible de acuerdo con su condición.

Sabemos que nuestro consentimiento informado no exime a los médicos de su responsabilidad y que conservo todos mis derechos y garantías según las leyes.

Acepto que los datos concernientes a nuestro hijo(a) sean analizados por los investigadores que participen en el estudio.

En consecuencia aceptamos que mi hijo(a) sea tratado(a) con el protocolo de hidroxiurea.

Lugar: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Padre, madre o tutor: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Nombre del Médico: \_\_\_\_\_

Firma y sello medico \_\_\_\_\_

## ANEXO 4

### Información para el paciente

La Hidroxurea (HU) es un medicamento nuevo para el tratamiento de tu enfermedad que puede mejorar algunos de tus problemas, sobre todo las crisis de dolor. Aunque no es muy tóxico se te debe vigilar atentamente, por lo que no puedes faltar a tu cita con el médico ni dejar de hacerte el hemograma en cada visita.

La dosis que vas a recibir es de \_\_\_\_ cápsulas al día.

Si tienes náuseas, vómitos u otro problema que te preocupe, debes ver a tu médico aunque no tengas programada la visita.

Cualquier duda debes consultarla con tu médico.

## ANEXOS 5

Tabla 1: Edad en niños con diagnóstico de anemia deprimada del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” en el período comprendido Enero 2015 – Noviembre 2016.

		Tipo de caso				Total	
		Expuesto		No expuesto		Frecuencia	Porcentaje
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje		
Edad	3-7	3	5%	14	23%	17	28%
	8-12	8	13%	16	27%	24	40%
	13-17	9	15%	10	17%	19	32%
Total		20	33%	40	67%	60	100%

Fuente: Ficha de recolección de datos

## ANEXOS 6

Tabla 2: Sexo de los niños con diagnóstico de anemia deprimada del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” en el período comprendido Enero 2015 – Noviembre 2016.

		Tipo de caso				Total	
		Expuesto		No expuesto		Frecuencia	Porcentaje
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje		
Sexo	Masculino	9	15%	19	32%	28	47%
	Femenino	11	18%	21	35%	32	53%
Total		20	33%	40	67%	60	100%

Fuente: Ficha de recolección de datos

## ANEXOS 7

Tabla 3: Procedencia de niños con diagnóstico de anemia depreanocítica del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” en el período comprendido Enero 2015 – Noviembre 2016.

Procedencia		Tipo de caso				Total	
		Expuesto		No expuesto		Frecuencia	Porcentaje
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje		
Managua		11	18%	25	42%	36	60%
Rivas		2	3%	2	3%	4	6%
León		2	3%	3	5%	5	8%
Chinandega		4	7%	4	6%	8	13%
Carazo		-	-	1	2%	1	2%
Masaya		1	2%	3	5%	4	7%
Nueva Segovia		-	-	1	2%	1	2%
Bluefields		-	-	1	2%	1	2%
<b>Total</b>		<b>20</b>	<b>33%</b>	<b>40</b>	<b>67%</b>	<b>60</b>	<b>100%</b>

Fuente: Ficha de recolección de datos

## ANEXOS 8

Tabla 4: Episodios de crisis vaso oclusivas en pacientes tratados con hidroxiurea vs pacientes tratados con tratamiento convencional en niños diagnosticados con anemia depreanocítica del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” en el período comprendido Enero 2015 – Noviembre 2016.

Presencia de crisis vasooclusiva	Tipo de caso		Total
	Expuesto	No expuesto	
0 en 1 año	6	4	10
1-3 en un año	12	20	32
4-6 en un año	2	10	12
7-10 en un año	0	6	6
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>40</b>	<b>60</b>

Fuente: Ficha de recolección de datos RR: 0.67 NC: 95% IC: 0.345-0.876 RAR: 12.6% NNT: 5 P 0,0034

## ANEXOS 9

Tabla 5: Historia de Ingresos hospitalarios en pacientes tratados con hidroxiurea vs pacientes tratados con tratamiento convencional en niños con diagnóstico de anemia depreanocítica del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” en el período comprendido Enero 2015 – Noviembre 2016.

Ingresos hospitalarios	Tipo de caso		Total
	Expuesto	No expuesto	
0 en 1 año	3	6	9
1-3 en 1 año	16	20	36
4-6 en 1 año	1	12	13
7-10 en 1 año	0	2	2
Total	20	40	60

Fuente: ficha de recolección de datos RR: 0.567 NC: 95% IC: 0.345- 0897 RAR: 9% NNT: 7 P 0,00034

## ANEXOS 10

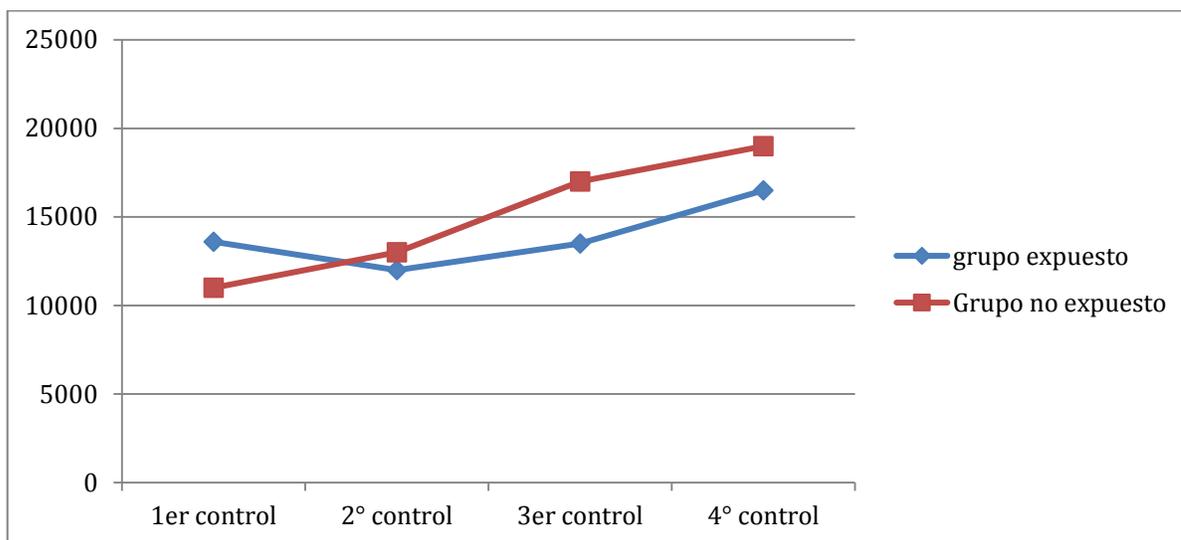
Tabla 6: Historia de transfusiones sanguíneas en pacientes tratados con hidroxiurea vs pacientes tratados con tratamiento convencional en niños con diagnóstico de anemia depreanocítica del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” en el período comprendido Enero 2015 – Noviembre 2016.

Historia de transfusiones sanguíneas	Tipo de caso		Total
	Expuesto	No expuesto	
0	8	6	14
1-3	12	16	28
4-6	0	13	13
7-10	0	4	4
>10	0	1	1
Total	20	40	60

Fuente: ficha de recolección de datos RR: 0.456 NC: 95% IC: 0.254- 0.745 RAR: 23% NNT: 3 P 0,00012

## ANEXO 11

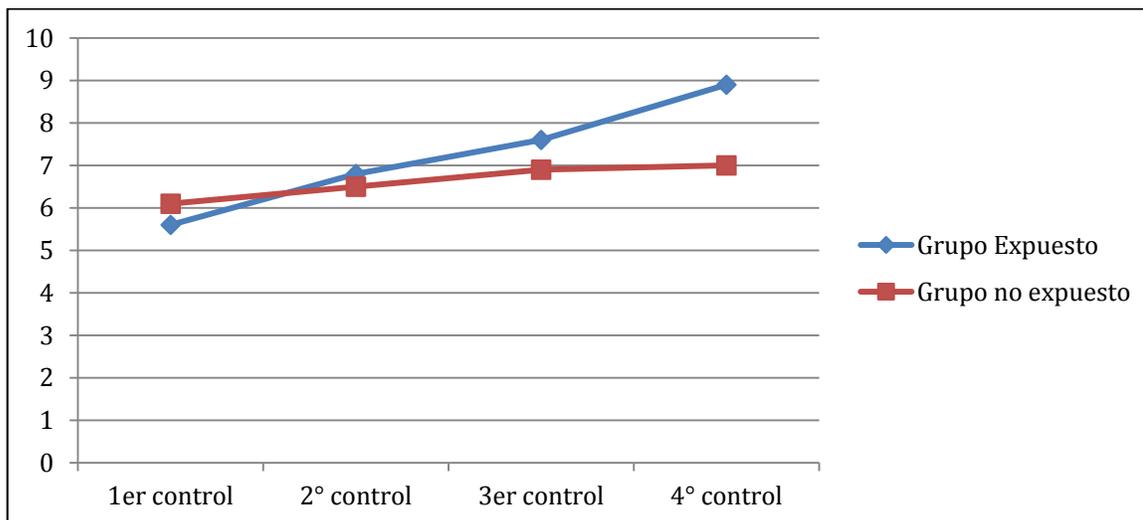
Gráfico 1: Progresión del conteo de leucocitos en pacientes tratados con hidroxiurea vs pacientes tratados con tratamiento convencional, en niños con diagnóstico de anemia depreanocítica del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” en el período comprendido Enero 2015 – Noviembre 2016.



Fuente: ficha de recolección de datos

## ANEXOS 12

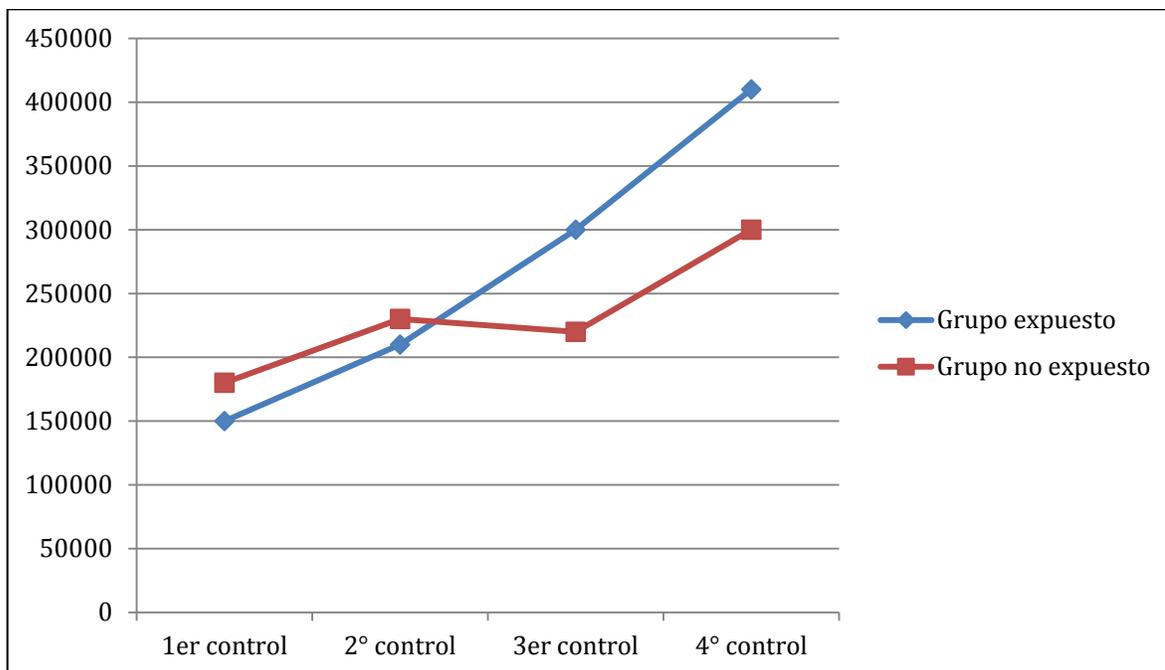
Gráfico 2: Progresión del nivel de hemoglobina en pacientes tratados con hidroxiurea vs pacientes tratados con tratamiento convencional en niños con diagnóstico de anemia depreanocítica del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” en el período comprendido 2015 – 2016



Fuente: ficha de recolección de datos

### ANEXOS 13

Gráfico 3: Progresión del conteo total de plaquetas en pacientes tratados con hidroxiurea vs pacientes tratados con tratamiento convencional con diagnóstico de anemia depreanocítica del Hospital Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” en el período comprendido 2015 – 2016



Fuente: ficha de recolección de datos