



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA Y PUERICULTURA
HOSPITAL PEDIÁTRICO "Dr. ELÍAS TORO"

AUMENTO DEL PORCENTAJE DE HEMOGLOBINA FETAL EN NIÑOS CON ANEMIA DREPANOCITICA QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON HIDROXIUREA

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de
Especialista en Pediatría y Puericultura

Nidia Yaneth Orjuela Leguizamón

Tutor: Karina Encinoza

Caracas, diciembre 2015

Dra. Karina Encinoza
Tutora

Dra. Juana Salgado
Directora del Curso de Post-grado

Dr. Alberto Ramos
Coordinador del Curso de Post-grado

Lic. Douglas Angulo
Asesor Estadístico

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN.....	4
INTRODUCCIÓN.....	5
MÉTODOS.....	16
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN.....	20
REFERENCIAS.....	24
ANEXOS.....	27

Aumento del porcentaje de hemoglobina fetal en niños con anemia drepanocítica que reciben tratamiento con hidroxiurea.

Nidia Yaneth Orjuela Leguizamón, C.I. E-84577545. Sexo: Femenino, E-mail: Dranidiaorjuela@hotmail.com. Telf: 0424-2707851. Dirección: Hospital Pediátrico “Dr. Elías Toro”. Curso de Especialización en Pediatría y Puericultura

Karina Encinoza, C.I.12586575. Sexo: Femenino, E-mail: karyencinoza@hotmail.com. Telf: 0412-9141185. Dirección: Hospital Pediátrico “Dr. Elías Toro”. Curso de Especialización en Pediatría y Puericultura

RESUMEN

En pacientes con anemia drepanocítica con formas severas de la enfermedad se han utilizados diversos tratamientos, pero el más eficaz en el momento actual es la hidroxiurea. La acción beneficiosa de la hidroxiurea se ejerce a través de diferentes mecanismos de los cuales el más importante es el aumento de la hemoglobina fetal (HbF). Objetivos: Determinar el aumento de hemoglobina fetal en pacientes tratados con hidroxiurea. Diseño: Es un estudio retrospectivo, descriptivo transversal, donde se incluyeron los pacientes con edades comprendidas entre 6 meses y 18 años que acudieron al Hospital Pediátrico Dr. Elías Toro del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales, ubicado en Catia, Caracas, Venezuela durante el periodo comprendido entre Enero 2008- Octubre 2014, que tuvieron criterios diagnósticos de anemia drepanocítica y se les realizó niveles de hemoglobina fetal. Métodos: Una vez identificadas las historias clínicas fueron revisadas y se tomaron los datos de las variables que fueron vaciados en una hoja de recolección de datos para luego pasar a Excel 2010. Tratamiento estadístico: Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y proporciones para las variables continuas y porcentaje para las cualitativas.

Palabras clave: anemia drepanocítica, aumento hemoglobina fetal.

SUMMARY

In patients with sickle cell anemia with severe forms of the disease have used various treatments, but the most effective at present is hydroxyurea. The beneficial action of hydroxyurea is exerted through different mechanisms of which the most important is the increase in fetal hemoglobin (HbF). Objectives: To determine fetal hemoglobin increased in patients treated with hydroxyurea. Design: This is a retrospective, descriptive cross-sectional study in which will be patients aged between 6 months and 18 years attending the pediatric hospital dr. Elías Toro that is part of the Venezuela Institute of Social Security, located in Catia, Caracas, Venezuela during the period January 2008 - October 2014 who had sickle cell anemia diagnostic criteria and underwent fetal hemoglobin levels. Methods: once identified, the records were reviewed and variables were loaded on a sheet for data collection and then were loaded into Excel 2010. Statistical treatment. Descriptive statistics will be performed with measures of central tendency and proportions for continuous variables and percentage for qualitative variables.

KEYWORDS: sickle cell anemia, increased fetal hemoglobin.

INTRODUCCIÓN

En pacientes con anemia drepanocítica con formas severas de la enfermedad se han utilizado diversos tratamientos, pero el más eficaz en el momento actual es la hidroxiurea. La acción beneficiosa de la hidroxiurea se ejerce a través de diferentes mecanismos de los cuales el más importante es el número de la hemoglobina fetal (HbF). También disminuye la expresión de algunas moléculas de adhesión, mejora la hidratación del hematíe, disminuye el número de neutrófilos, modula su actividad y libera óxido nítrico que es un potente vasodilatador. Las anteriores acciones intervienen con la polimerización de la hemoglobina S y mejoran la reología de los hematíes. En la mayor parte de los ensayos clínicos realizados, la hidroxiurea se ha administrado a la dosis máxima tolerada con el peligro de mielosupresión e inmunosupresión, por lo cual se hace necesario un seguimiento estricto.

Planteamiento y delimitación del problema

Las diferentes fuentes primarias y secundarias de información registran la drepanocitosis como una de las hemoglobinopatías más comunes en regiones de África, el Medio Oriente, sur de Italia, norte de Grecia, sur de Turquía, provincias occidentales de Arabia Saudita y la India, Estados Unidos de Norteamérica, América Central, el Caribe y algunos países de América del Sur. En el mundo la frecuencia del estado de portador AS es del 7% y cada año nacen de 300 000 - 400 000 niños enfermos ⁽¹⁾. Aunque se menciona su predominio en personas de raza negra, no excluye a la demás población. Los pacientes diagnosticados con esta alteración hemoglobinopática cualitativa en general padecen de isquemia tisular, anemia hemolítica y susceptibilidad a infecciones. Los niños en general con drepanocitosis manifiestan síntomas clínicos al respecto entre el cuarto y sexto mes de vida, pero en un nivel de baja percepción lo cual dificulta la prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

El diagnóstico de la drepanocitosis incluye la anemia hemolítica, anormalidad o disminución de volumen corpuscular, así como también antecedentes registrados en la historia clínica. Es importante señalar que el nivel de afectación de la enfermedad puede disminuirse con acciones preventivas como el tamizaje neonatal, profilaxis antibiótica en los niños menores de cinco años, la vacunación y campañas de sensibilización a la comunidad en general.

Inicialmente se tenían reservas con respecto al uso de la hidroxiurea en niños, por el desconocimiento de los efectos secundarios que podía causar. Según Rasheda Maitland-Rouse y Kathia Valverde-Muñoz una vez instaurado el tratamiento con hidroxiurea a los pacientes con drepanocitosis en el Hospital Nacional de Niños de Costa Rica, se evidenció un aumento en los niveles de hemoglobina fetal y una disminución de crisis vasooclusivas y síndrome torácico agudo, una disminución en el número de transfusiones anuales y del número de hospitalizaciones.

¿El tratamiento de los niños drepanocíticos con hidroxiurea aumenta los niveles de Hb fetal y en consecuencia disminuye la crisis vasooclusivas, en el Hospital Pediátrico “Dr. Elías Toro”, en Caracas, en el período comprendido entre Enero 2008 y Octubre 2014?

Justificación e importancia

Se puede definir la hidroxiurea como un fármaco inhibidor de la ribonucleótido reductasa, actúa sobre la médula ósea y produce un efecto citotóxico, que reduce la producción de eritrocitos con altos niveles de hemoglobina S, y favorece la producción de eritrocitos con altos niveles de hemoglobina fetal, lo cual mejora la oxigenación del glóbulo rojo y disminuye el riesgo de polimerización y, por lo tanto, las crisis drepanocíticas ^(26, 27).

El amplio índice de manifestaciones clínicas de la drepanocitosis, determina la importancia de la existencia de protocolos para el manejo, diagnóstico y procedimiento terapéutico en las diferentes entidades prestadoras de servicios de salud.

Lo anterior justifica la necesidad de obtener conocimiento profundo por parte de los profesionales de Pediatría sobre la Anemia de Células Falciformes en aspectos como la prevención de complicaciones desde el periodo neonatal, la validación de métodos para su tratamiento como el suministro de hidroxiurea y especialmente la identificación de la población que tiene mayor riesgo de contraer o padecer la enfermedad.

La importancia de indagar sobre los efectos de la hidroxiurea, radica en que en el momento actual es el tratamiento más eficaz para la anemia drepanocítica, a pesar que su cuadro clínico es muy variable y por lo tanto se han acudido a diversidad de procedimientos para tratarla, sobre todo en personas con un estado avanzado de la enfermedad. Los índices de tratamiento clínico demuestran que la hidroxiurea ejerce su acción beneficiosa a través de diferentes mecanismos, el más importante para el presente análisis es el aumento del porcentaje de hemoglobina fetal en pacientes con anemia drepanocítica, aunque no se puede dejar de lado la necesidad de estandarizar un protocolo para las dosis máximas permitidas para el buen resultado del tratamiento sin causar efectos colaterales.

La importancia de la hidroxiurea como fármaco esencial para tratar pacientes drepanocíticos ha sido sujeta a comprobaciones científicas como la de los años ochenta que consistió en una serie de experiencias en primates donde se demostró que determinados citostáticos como la azacitidina y, en particular, la hidroxiurea eran capaces de activar la expresión del gen de la globina y elevar las concentraciones de HbF ⁽²⁾.

Posteriormente, diversos ensayos clínicos han demostrado la efectividad de la hidroxiurea.

Antecedentes

Esta enfermedad fue individualizada por Herrick ⁽⁵⁾ en 1910 La deformación de los eritrocitos en vitro fue observada por Emmel ⁽⁶⁾ en 1917, Hahn y Gillespie (1927) ⁽⁷⁾ comprobaron que este fenómeno se debía a la disminución del oxígeno en el plasma. Finalmente fueron Pauling ⁽⁸⁾ y colaboradores (1949) quienes descubrieron que la drepanocitosis se vincula con la presencia de una hemoglobina anormal o patológica (Hb S).

Un estudio multicéntrico controlado, realizado en adultos con anemia de células falciformes de 21 centros hospitalarios, demostró que los pacientes que recibían hidroxiurea presentaban menos crisis vasooclusivas, menos crisis pulmonares y requerían menos transfusiones de hematíes ⁽⁴⁾, por lo cual la relevancia de este trabajo está fundamentada en el aporte mundial que para la medicina brinda la hidroxiurea en mejorar a niveles importantes la calidad de vida de los pacientes afectados por esta alteración.

La drepanocitosis es la anemia hemolítica hereditaria más frecuente en el mundo. Se debe a una mutación en la posición 6 del gen que codifica para la cadena beta de la Beta globina en la que el ácido glutámico es remplazado por la valina. Su frecuencia es mayor en África, el Medio Oriente, sur de Italia, norte de Grecia, sur de Turquía, provincias occidentales de Arabia Saudita y la India. Fue trasladada por el comercio de esclavos a Estados Unidos de Norteamérica, América Central, el Caribe y algunos países de América del Sur. En el mundo la frecuencia del estado de portador AS es del 7 % y cada año nacen de 300 000 - 400 000 niños enfermos ⁽⁹⁾.

Es la hemoglobinopatía más frecuente en los EE. UU. Y en muchos países subdesarrollados, pero también se considera un problema de salud en Europa,

debido a que la inmigración desde países en los que la enfermedad es prevalente, aumentó de manera considerable en los últimos 15 años. En la actualidad, se calcula que existen en ese continente 1 500 000 portadores AS ⁽¹⁰⁾. En muchos países de América Latina y del Caribe ha cobrado más importancia en los últimos años debido a que se ha logrado una disminución de la mortalidad por enfermedades respiratorias, diarreicas agudas y desnutrición ⁽¹¹⁾.

La forma más frecuente de drepanocitosis en Cuba es la anemia drepanocítica (AD) o hemoglobinopatía SS. Le siguen en frecuencia: la hemoglobinopatía SC (HSC) y la S β talasemia (S β tal); esta última puede ser s β^0 tal o S β^+ tal. S β^+ tal ⁽⁴⁾.

En Venezuela, hace 50 años, Arends⁽¹²⁾, determinó que la Hb S en forma heterocigota se manifiesta, dependiendo de la mezcla étnica de las comunidades, una frecuencia variable que va desde un 19% en poblaciones formadas por descendientes de esclavos africanos hasta estar ausente en la región de los Andes. Se demostró que en las zonas de alta frecuencia, esta hemoglobinopatía constituye un problema de salud pública. También se encontraron las hemoglobinopatías C y D, pero en menor frecuencia, y se determinó la frecuencia de las hemoglobinopatías en niños venezolanos ⁽¹²⁾.

La anemia de células falciformes 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 ⁽¹²⁾. En 1996, Pereira F, Saenz I. en su estudio Hemoglobinopatías en Niños el, publico estudios parciales de poblaciones a riesgo en Colombia en los departamentos de Chocó, Antioquia, Valle del Cauca y Nariño. “En un estudio en una población de raza negra en Salahonda (cerca de Tumaco) se encontraron 10% de rasgo falciforme y 1% de hemoglobinopatías mayores” ⁽¹³⁾.

Marco teórico

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 del aminoácido ácido glutámico por valina en la sexta posición de la cadena beta de la globina. Clínicamente, esto produce que la hemoglobina, en concentraciones bajas de oxígeno, polimerice y deforme el eritrocito, provocando obstrucciones de los vasos sanguíneos, con las manifestaciones clínicas de la enfermedad ⁽¹⁴⁾.

La hemoglobina causante de la anemia drepanocítica es frecuente en los países de América Latina, que tienen un porcentaje elevado de población negra, como ocurren los países del Caribe ⁽¹⁵⁾. Se considera que la incidencia del rasgo falciforme en Cuba es de 6,2 %; en Panamá 8 %, y en República Dominicana 10 % en las poblaciones negras y mestizas ⁽¹⁵⁾. De acuerdo con los síntomas clínicos de la HbS parece transmitirse de forma autosómica recesiva (sólo están afectados los homocigotos SS), aunque se considera más bien el resultado de herencia autosómica dominante, puesto que el genotipo heterocigoto AS (rasgo de células falciformes) puede, bajo ciertas circunstancias, producir morbilidad grave e incluso la muerte ⁽¹⁵⁾.

En los pacientes, la hemólisis es consecuencia del secuestro y de la destrucción de los hematíes falciformes en el sistema retículo endotelial, así como su destrucción intravascular originada por trauma mecánico; de ahí que la anemia crónica sea la regla.

Las manifestaciones paralelas a la enfermedad en los pacientes drepanocíticos son de diversa índole y pueden convertirse en complicaciones que inclusive aumentan los índices de morbilidad en la población afectada por esta enfermedad. En términos generales se pueden relacionar algunos de ellos como el accidente vascular encefálico (AVE) el cual se define como la aparición de manifestaciones neurológicas

de más de 24 horas de duración. Es una de las complicaciones más graves de la enfermedad, que puede llevar a la muerte o dejar secuelas importantes. Su frecuencia es de alrededor del 10 % entre los 5-10 años de edad ⁽¹⁶⁾ y se produce por la estenosis u obstrucción de las arterias cerebrales medias, cerebrales anteriores o carótida interna. Existen factores predisponentes al AVE: ataques isquémicos transitorios, hipertensión arterial, síndrome torácico agudo previo, anemia severa, leucocitosis. Uno de los factores pronósticos más importante es el aumento de la velocidad del flujo sanguíneo en las arterias cerebrales (VFC) medido por ultrasonido Doppler transcraneal (UDT) ⁽¹⁷⁾.

Otra afectación como las alteraciones renales o insuficiencia renal crónica se presenta en el 20 % de los adultos con anemia drepanocítica, pero las evidencias de lesiones renales se encuentran desde muy temprano en la niñez. Como es conocido, la polimerización de la Hb S es mayor en la médula renal, en la que existen hipoxia, acidosis e hipertensión. La microalbuminuria es un signo temprano de daño glomerular que se presenta antes de que disminuya la velocidad del filtrado, se plantea que las enzimas convertidoras de la angiotensina, así como las transfusiones crónicas y la hidroxiurea, pueden preservar la función renal ⁽¹⁸⁾.

La oximetría de pulso (OP) conocida como la saturación de oxígeno (SaO₂) en la drepanocitosis es más baja que en niños normales debido, en parte, a la disminución de la afinidad por el oxígeno de la Hb S, aunque no se conocen todos los factores que la producen, ya que pacientes con cifras muy bajas de Hemoglobina tienen SaO₂ normales⁽²⁾. La hipoxia es un factor desencadenante de las crisis vasooclusivas dolorosas, síndrome torácico agudo y muchas otras manifestaciones de la enfermedad. La oximetría de pulso es un procedimiento sencillo que refleja adecuadamente la SaO₂,—se recomienda realizar la SaO₂ diurna en condiciones basales en varias oportunidades para comparar estos valores con los obtenidos en algunas complicaciones como el síndrome torácico agudo. Además de la oximetría de pulso diurna se le ha dado mucha importancia al registro nocturno que detecta la

apnea obstructiva del sueño y se correlaciona con un aumento de la frecuencia de las crisis vasooclusiva dolorosa, convulsiones, ataques isquémicos transitorios y AVE⁽¹⁹⁾. Sin embargo, recientemente se ha planteado que la SaO₂ diurna se correlaciona con la nocturna y con la apnea obstructiva del sueño, por lo que también es un factor de riesgo para el accidente vascular encefálico. Para algunos autores, la SaO₂ diurna se correlaciona de manera inversa con la VFC en el Doppler transcraneal, factor pronóstico bien conocido en el accidente vascular encefálico⁽²⁰⁾.

Otra de las complicaciones de la drepanocitosis es la hipertensión pulmonar y otras anemias hemolíticas hereditarias a la que se le ha dado mucha importancia en los últimos años. Con el aumento de la sobrevida del paciente en las últimas décadas, han aumentado las complicaciones crónicas, entre ellas, la hipertensión pulmonar (HTP). Alrededor del 30% de los pacientes adultos con anemia drepanocítica la presenta esta alteración, diagnosticados por el ecocardiograma que muestra una velocidad de regurgitación en la válvula tricúspide (VRT) de 2,5 m/seg o más, un umbral que se corresponde con una presión sistólica en la arteria pulmonar de 30 mm Hg⁽²¹⁾. Aunque estas cifras expresan una hipertensión pulmonar ligera o moderada, en la anemia drepanocítica es grave, ya que el 40 % de los enfermos mueren en los 40 meses posteriores al diagnóstico⁽²²⁾.

La enfermedad drepanocítica es una condición caracterizada por la presencia de Hb S, que resulta de una mutación puntual (GAG → GTG) en el exón 1 del gen β de la globina, dando por resultado la sustitución de ácido glutámico por valina en la posición 6 de la cadena β de la globina⁽²³⁾. Aunque es una mutación sencilla, el gen de la Hb S es un gen pleitrópico, ocasiona diversidad de expresión fenotípica, que se traduce en las múltiples complicaciones de la enfermedad drepanocítica en general y de la anemia drepanocítica en particular⁽²³⁾.

La vasculopatía de la drepanocitosis contribuye además al desarrollo de hipertensión pulmonar, úlceras en miembros inferiores y priapismo relacionados con hemólisis

severa, además hay estudios que sugieren que las características anteriores corresponden a un fenotipo de la drepanocitosis diferente al que está compuesto por las crisis vaso oclusivas, el síndrome de tórax agudo y la osteonecrosis ⁽²⁴⁾. “Se ha asociado la hemólisis a disfunción endotelial, vasculopatía e hipercoagulabilidad: el óxido nítrico es un producto del endotelio que regula el tono vascular produciendo vasodilatación, inhibe la hemostasia, agregación plaquetaria, y la activación de la molécula de adhesión a las células vasculares; tiene una vida media corta, reacciona con la hemoglobina del eritrocito formando meta hemoglobina y nitrato” ⁽²⁴⁾. La actividad vasodilatadora del óxido nítrico sólo es posible si la hemoglobina se encuentra dentro del eritrocito; en presencia de hemólisis intravascular se libera la hemoglobina al plasma y esta reacciona con el óxido nítrico convirtiéndolo en nitrato por un proceso de desoxigenación resultando esto en una inhibición de la bioactividad del óxido nítrico con disfunción endotelial. Con la hemólisis se libera también Arginasa ⁽²⁵⁾, la arginasa metaboliza arginina en ornitina disminuyendo además el sustrato para la síntesis de óxido nítrico, también se han encontrado niveles más altos de dimetil arginina asimétrica un inhibidor endógeno de la óxido nítrico sintetasa y bajos niveles de apolipoproteína A ⁽²⁵⁾. La disminución crónica de óxido nítrico está relacionada con vasoconstricción (VC), vasculopatía proliferativa, hipertensión pulmonar, activación de moléculas de adhesión endotelial como la VCAM 1 ⁽²⁵⁾ y plaquetas así como potentes vasoconstrictores como la endotelina. Un grupo de complicaciones comunes se han observado en pacientes con anemia de células falciformes que sufren altas tasas de hemólisis (Hipertensión pulmonar, accidente cerebro vascular, priapismo, úlceras en miembros inferiores) asociándose a un fenotipo de vasculopatías y sugiriendo que la hemólisis IV crónica (bajos niveles de hemoglobina, deshidrogenasa láctica elevada, altos niveles de bilirrubinas y reticulocitos) es un factor de riesgo para desarrollar hipertensión pulmonar ⁽²⁵⁾.

En cuanto al tratamiento en los últimos años se han propuesto múltiples métodos destinados a aumentar el porcentaje de Hb F, disminuir la polimerización de la Hb S, mejorar la hidratación del hematíe, disminuir la adhesión de los hematíes y leucocitos

al endotelio vascular, mejorar la reología de la sangre, disminuir la vasoconstricción y otros. El único que ha probado su eficacia en ensayos clínicos controlados en niños y adultos es la hidroxiurea, un citotóxico inhibidor de la ribonucleótido sintetasa que aumenta la Hb F y el número de células F, disminuye la hemólisis, la producción de leucocitos e Inhibe el transporte desacoplado de cationes, aumentado la concentración de K intracelular, disminuye la producción de moléculas de adhesión y aumenta la deformidad del glóbulo rojo, con lo que mejora la reología de la sangre (26).

Objetivo general

Evaluar el aumento del porcentaje de hemoglobina fetal en pacientes drepanocíticos en tratamiento con hidroxiurea en el Hospital Pediátrico “Dr. Elías Toro”

Objetivos específicos.

1. Determinar si el aumento de Hemoglobina fetal en niños con anemia drepanocítica que reciben hidroxiurea se relaciona con la presentación de menos crisis vasooclusiva.
2. Identificar la edad y sexo más frecuente de los niños drepanocíticos evaluados.
3. Determinar la raza más frecuente de los niños con anemia drepanocítica
4. Enumerar la crisis más frecuente observada en los niños drepanocíticos.

Aspectos éticos

Los principios de justicia y beneficencia se ajustan a la realización de este trabajo, ya que los niños con AD; son por igual, cuando reciben el mismo tratamiento y además se demostrará el uso de hidroxiurea será beneficioso para ellos, por cuanto disminuirán la aparición de crisis vasooclusiva.

Compromiso de Confiabilidad.

Los autores de este trabajo se comprometen a guardar el secreto sobre los datos personales de los pacientes incluidos en este trabajo, así como también de los representantes de los mismos.

MÉTODOS

Tipo de estudio

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, de corte transversal.

Población y muestra

Población

La población estuvo conformada por los pacientes hospitalizados con diagnóstico de anemia drepanocítica que acudieron a control por la Consulta de Hematología de esta institución, en el periodo comprendido entre el mes enero 2008 y octubre 2014.

Muestra

La muestra fue conformada por 51 pacientes entre 6 meses a 18 años con anemia drepanocítica, que recibieron tratamiento con hidroxiurea entre enero 2008 y octubre 2014.

Procedimientos

Se revisaron las historias clínicas archivadas en el Departamento de Historias Médicas y de allí se encontraron 51 pacientes con diagnóstico de enfermedad drepanocítica que recibieron tratamiento con hidroxiurea, atendidos en el Servicio de Hematología y de hospitalización en el Hospital Pediátrico Dr. Elías Toro en el periodo comprendido entre enero 2008 y octubre 2014 en las cuales se determinó el aumento de HbF en los niños con enfermedad drepanocítica tratados con hidroxiurea durante este periodo.

Registro de datos: Los datos fueron recolectados a través del registro manual en una ficha clínica elaborada por el autor. (Anexo 2)

Tratamiento estadístico adecuado

Se calculó la media y la desviación estándar de las variables continuas, en el caso de las variables nominales, se calculó sus frecuencias y porcentajes. Para evaluar los cambios en la hemoglobina fetal se aplicó la prueba t de Student para muestras dependientes o pareadas, previo a esto, se determinó la distribución de datos de la hemoglobina fetal mediante la prueba Shapiro-Wilk, siendo que la distribución de esta variable fue Normal. Se consideró un contraste estadísticamente significativo si $p < 0,05$. Los datos fueron analizados con JMP-SAS versión 12.

RESULTADOS

Se revisaron 51 historias médicas de niños con enfermedad drepanocítica correspondiente al período enero 2008 a octubre 2014, de los cuales muestra la distribución según la edad, 37,3% fueron pre-escolares, 31,4% fueron escolares, 21,6 % fueron lactantes y un 9,8 % adolescentes con edades comprendidas entre 6 meses y 18 años. (Grafico 1).

Del total de 51 pacientes estudiados se observó el mayor porcentaje en la distribución de sexo, fue 70,6% masculino y un 29,4% femenino (Grafico 2).

De los 51 pacientes estudiados se evidenció que la raza más frecuente fue negra 70,6% y blanca 21,4% (Gráfico 3)

De los 51 pacientes estudiados se observó mayor frecuencia de hospitalización entre 1 a 7 días 51,0%, 8 a 15 días 43,1 %, y más de 15 días un 5,9% (Gráfico 4).

De los 51 pacientes estudiados el mayor número de ingreso fue por crisis vasooclusiva 35,3%, crisis hiperhemolítica 13,7% y secuestro esplénico un 5,9% (Grafico 5)

De los 51 pacientes estudiados y tratados con hidroxurea solo el 2% presentó efectos adversos al tratamiento. (Grafico 6)

La media de los reticulocitos antes del tratamiento con hidroxurea fue $20,8 \pm 7,5\%$ posterior al tratamiento fue $8,4 \pm 3,7\%$, lo que equivalió a una reducción media de 12,3% y estadísticamente significativa ($p = 0,002$). (Grafico 7)

En el caso de la electroforesis (HbF), el valor previo al tratamiento fue $7,8 \pm 4,0\%$ y posterior a éste aumentó a $27,2 \pm 10,5\%$, lo que equivalió a un incremento de 19,4% y estadísticamente significativo. (Grafico 8)

De los 51 pacientes estudiados se evidenció que posterior al tratamiento con hidroxiurea, se observó complicaciones como crisis vasooclusiva 13,7 %. (Tabla 3)

DISCUSION

La anemia drepanocítica hasta el momento no tiene cura. Sin embargo, ciertos medicamentos, como la hidroxiurea, los antibióticos y las transfusiones de sangre (en algunos casos); pueden aliviar los síntomas de esta enfermedad. Además, cuando suceden complicaciones, éstas requieren tratamiento y, a veces, hospitalización.

Entender la magnitud y los factores condicionantes de esta enfermedad, así como las situaciones del entorno, son las razones por las cuales se realizó este estudio cuyos resultados se discuten a continuación:

Al identificar la muestra se encontró que de acuerdo a las características epidemiológicas, la edad más frecuente de presentación son los preescolares, afecta tanto a niñas como a niños, lo que coincide con, Pereira ⁽¹⁴⁾, quien afirma que los niños en general con drepanocitosis manifiestan síntomas clínicos al respecto entre el segundo y sexto mes de vida, pero en un nivel de baja percepción lo cual dificulta la prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

En cuanto al diagnóstico de ingreso, se constató un alto índice de pacientes con presencia de crisis vasooclusiva, aparte de la crisis hiperhemolítica. Corroborando lo que dice Adams ⁽¹⁶⁾, las manifestaciones paralelas a la enfermedad en los pacientes drepanocíticos son de diversa índole y pueden convertirse en complicaciones que inclusive aumentan los índices de morbilidad en la población afectada por esta enfermedad.

Asimismo, justifica la necesidad de obtener conocimiento profundo sobre la anemia de células falciformes en aspectos como la prevención de complicaciones desde el periodo neonatal, la validación de métodos para su tratamiento, como el suministro de hidroxiurea y especialmente la identificación de la población que tiene mayor riesgo de contraer o padecer la enfermedad.

De los 51 pacientes que se les administró Hidroxiurea y se les realizó electroforesis, 45 pacientes presentaron elevación de hemoglobina fetal, lo cual coincide con Rasheda Maitland-Rouse y Kathia Valverde-Muñoz quienes afirman que una vez instaurado el tratamiento con hidroxiurea a los pacientes con drepanocitosis, se evidencia un aumento en los niveles de hemoglobina fetal y una disminución de crisis vasooclusivas y síndromes torácicos agudos, una disminución en el número de transfusiones anuales y del número de hospitalizaciones.

Por último, en cuanto a las complicaciones, se constató un bajo índice de pacientes con presencia de alergias y ninguna muerte. Corroborando lo que dice Pereira ⁽¹⁴⁾, los índices de tratamiento clínico demuestran que la hidroxiurea ejerce su acción beneficiosa a través de diferentes mecanismos, el más importante es el aumento del porcentaje de hemoglobina fetal en pacientes con anemia drepanocítica, aunque no se puede dejar de lado la necesidad de estandarizar un protocolo para las dosis máximas permitidas para el buen resultado del tratamiento sin causar efectos colaterales.

CONCLUSIONES

- 1) Las complicaciones como crisis vasooclusivas e hiperhemolíticas fueron las más frecuentes, seguidas de secuestro esplénico y procesos infecciosos.
- 2) La administración de hidroxiurea aumenta el porcentaje de HbF, disminuyendo estas complicaciones.
- 3) El grupo etario en el que se observó mayor frecuencia de complicaciones agudas de la enfermedad drepanocítica fue en los preescolares.
- 4) En relación al sexo, el masculino fue más frecuente.
- 5) La mayor incidencia de anemia drepanocítica se observó en la raza negra.

RECOMENDACIONES

- 1) Control y seguimiento de los pacientes con drepanocitosis por parte del especialista en hematología.
- 2) Aprender a identificar de manera precoz las diferentes complicaciones de la enfermedad drepanocítica por parte del pediatra.
- 3) Instalar tratamiento oportuno en el momento de reconocer una complicación aguda en el paciente con enfermedad drepanocítica.
- 4) Realizar programas educativos al contexto familiar y pacientes con enfermedad drepanocítica sobre el reconocimiento de la instauración de una complicación aguda, al igual que al personal médico.
- 5) Pesquisa neonatal en pacientes con factores de riesgo de enfermedad drepanocítica.

REFERENCIAS

1. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited hemoglobin disorders: An increasing global health problem. Bull WHO. 2001;79:1-15.
2. Análisis de pacientes drepanocíticos tratados con hidroxurea en el Hospital Nacional de Niños (Evaluation of sickle cell patients treated with hydroxyurea at the National Children's Hospital) Rasheda Maitland-Rouse y Kathia Valverde-Muñoz ISSN 0001-6012/2014/56/2/49-53 Acta Médica Costarricense, © 2014.
3. Schechter AN, Rodgers GP. Sickle cell anemia. Basic research reaches the clinic. N Engl J Med 1995; 332:1372-4.
4. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert SV, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crisis in sickle cell anemia. N Engl J Med 1995; 332:1317-22.
5. Herrick, J. B. "Aren. Int. Med.", ó: 517, 1910.
6. Emmel, V. E. "Aren. Int. Med.", 20: 586, 1917.
7. Hahn, E. V. and Gillespie, E. B. "Arch. Int. Med.", 39, 233, 1927.
8. Pauling, L.; Itano. H. A.; Singer, S. J. and Wells I. C. "Science", 110: 543, 1949.
9. Roberts I, De Montalembert M. Sickle cell disease as a paradigm of immigration hematology: New challenges for hematologists in Europe. Haematologica 2007; 92:865-79.
10. Sergeant GR, Sergeant BC. Sickle cell disease. 3rd ed. New York: Oxford Univ Press; 2001. p. 16-25.
11. Cervera-Bravo A, Cela de Julián E. Anemia Falciforme. Manejo en Atención Primaria. Rev Pediatr Aten Primaria 2007; 9: 649-668.
12. Arends T (1962) Thalassemia and its variants in Venezuela. Proc. 8th Int Congr Hematol. Tokyo, Japón. pp. 1214-1217.
13. Pereira F, Saenz I. Hemoglobinopatías en Niños. Colombia Médica 1996; 27: 146-149.

14. Abarca G, Navarrete M, Trejos R, de Céspedes C, Saborío M. Hemoglobinas anormales en la población neonatal de Costa Rica. *Rev Biol Trop* 2008; 56:995-1001.
15. Anemia y embarazo Dr. U. Farnot Ohene-Frempong K. Stroke in sickle cell disease: Demographic, clinical and therapeutic considerations. *Sem Hematol*. 1991; 28:213-9.
16. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vishinsky E, Pegelow C, et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Eng J Med*. 1998; 339:5-11.
17. Álvarez O, López-Mitnik G, Zilleruelo G. Short term follow-up of patients with sickle cell disease and albuminuria. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50:1236-9.
18. Kirkham FJ, Hewes DK, Pregler M, Lane R, Evans JP. Nocturnal hypoxaemia and central-nervous-system events in sickle cell disease. *Lancet*. 2001; 357:1565-9.
19. Spivey JF, Uong EC, Strunk R, Boslaugh SE, De Baum MR. Low daytime pulse oximetry reading is associated with nocturnal desaturation and obstructive sleepapnea in children with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 50:359-62.
20. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, et al. Pulmonary hypertension as a risk for death in patients with sickle cell disease. *N Eng J Med*. 2004; 350:886-95.
21. Kato GJ, Onyekwere OC, Gladwin MT. Pulmonary hypertension in sickle cell disease. Relevance in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;24:159-70.
22. Ingram, VM. Gene mutations in human hemoglobin: the chemical difference between normal and sickle hemoglobin. *Nature* 1957; 180:326 – 328.
23. Kato G, Heibel R, Streinberg M, Gladwin M. Vasculopathy in Sickle Cell Disease: biology, pathophysiology, genetics, translational medicine and new research direction. *Am J Hematol* 2009: 618-625.
24. Cervera-Bravo A, Cela de Julián E. Anemia Falciforme. Manejo en Atención Primaria. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2007; 9: 649-668.
25. Platt OS. Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia. *N Eng J Med* 2008; 358:1362-9.

26. Frenette P, Atweh G. Sickle cell disease: old discoveries, new concepts, and future promise. *Clin. Invest* 2007; 117:50-8.
27. Herrick, J.B., Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. 1910. *Yale J Biol Med* 2001; 74(3): 179- 184.

ANEXOS

TABLA 1

AUMENTO DEL PORCENTAJE DE HEMOGLOBINA FETAL EN NIÑOS CON ANEMIA DREPANOCITICA QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON HIDROXIUREA

Característica de la muestra según aspectos epidemiológicos.

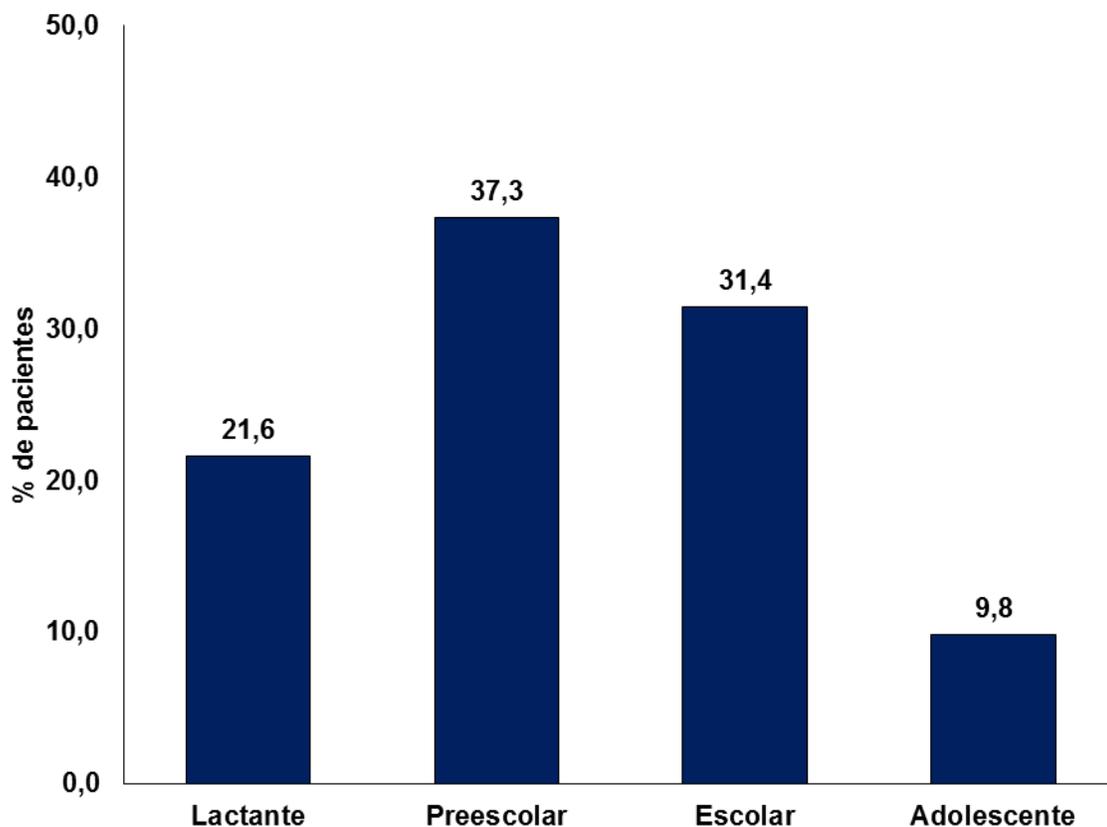
Variables	n	%
Edad		
Lactante	11	21,6
Preescolar	19	37,3
Escolar	16	31,4
Adolescente	5	9,8
Género		
Masculino	36	70,6
Femenino	15	29,4
Raza		
Blanca	15	29,4
Negra	36	70,6
Días de hospitalización		
1 a 7 días	26	51,0
8 a 15 días	22	43,1
Más de 15 días	3	5,9

Fuente: Archivos de historias médicas del Hospital Pediátrico
"Dr. Elías Toro"

Gráfico 1.

AUMENTO DEL PORCENTAJE DE HEMOGLOBINA FETAL EN NIÑOS CON ANEMIA DREPANOCITICA QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON HIDROXIUREA

Característica de la muestra según edad del paciente.

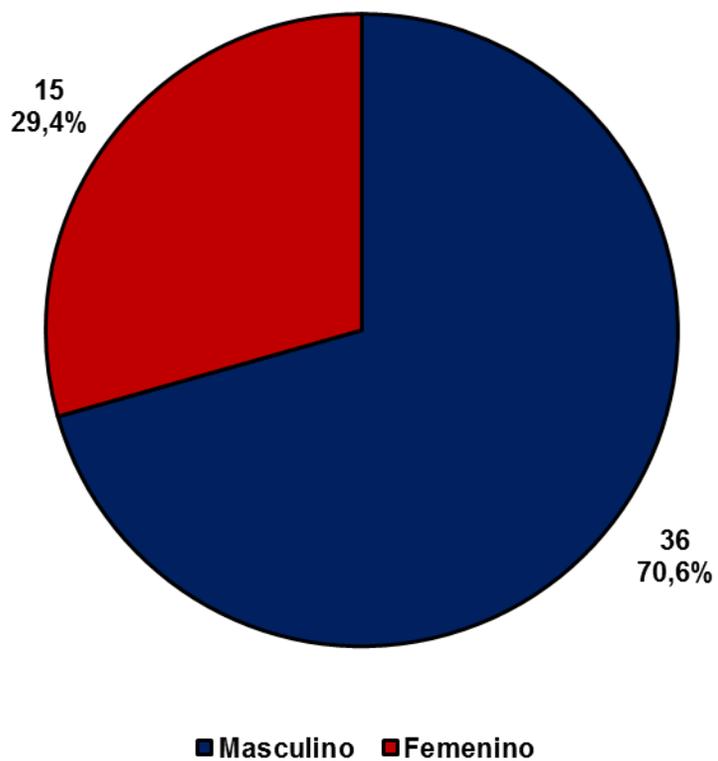


Fuente: Archivos de historias médicas del Hospital Pediátrico
"Dr. Elías Toro"

Gráfico 2.

AUMENTO DEL PORCENTAJE DE HEMOGLOBINA FETAL EN NIÑOS CON ANEMIA DREPANOCITICA QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON HIDROXIUREA

Característica de la muestra según género del paciente.

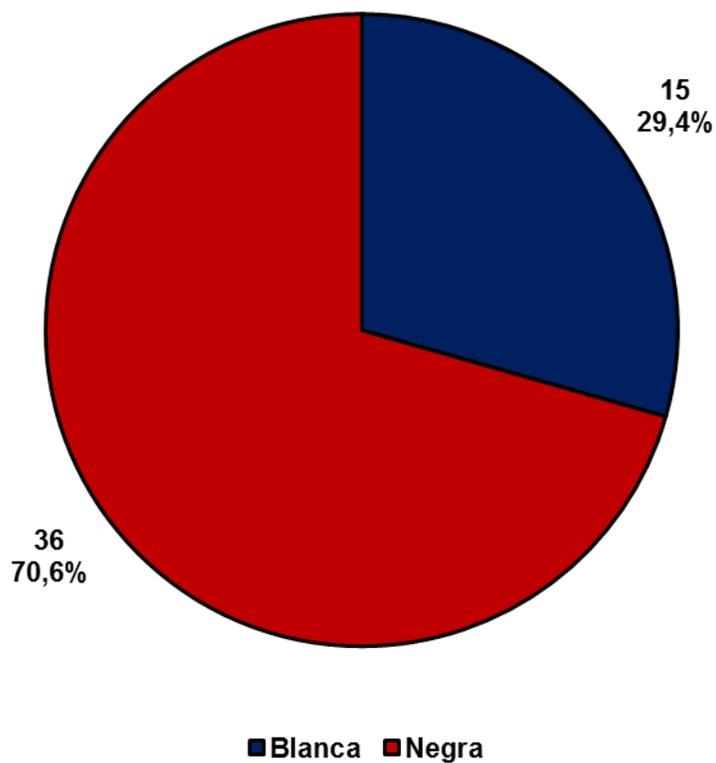


Fuente: Archivos de historias médicas del Hospital Pediátrico "Dr. Elías Toro"

Gráfico 3.

AUMENTO DEL PORCENTAJE DE HEMOGLOBINA FETAL EN NIÑOS CON ANEMIA DREPANOCITICA QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON HIDROXIUREA

Característica de la muestra según raza del paciente.

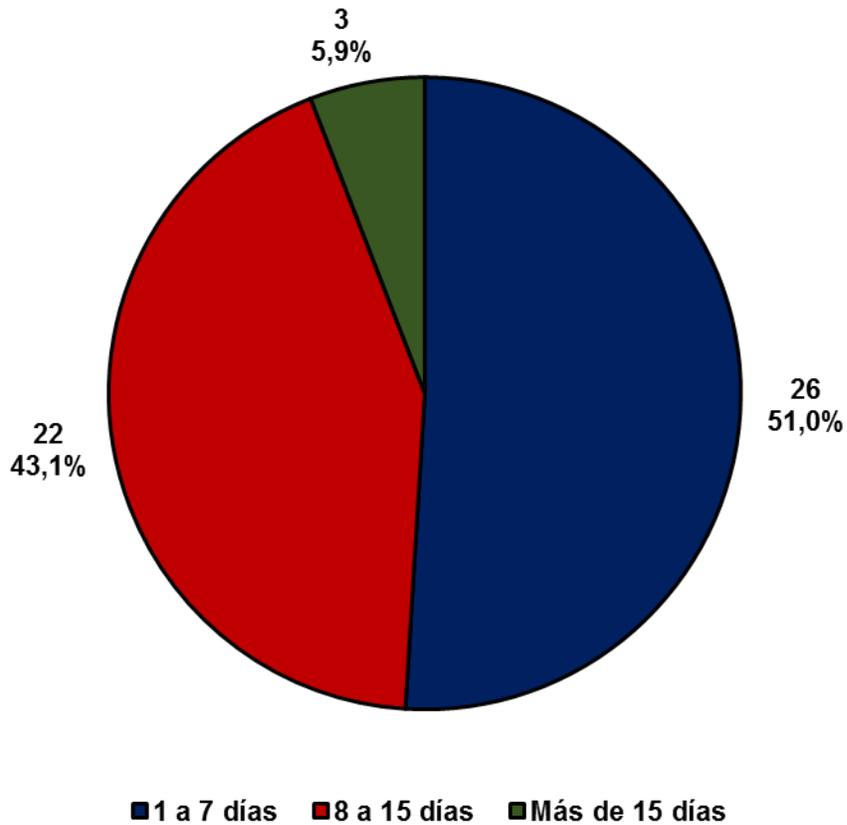


Fuente: Archivos de historias médicas del Hospital Pediátrico "Dr. Elías Toro"

Gráfico 4.

AUMENTO DEL PORCENTAJE DE HEMOGLOBINA FETAL EN NIÑOS CON ANEMIA DREPANOCITICA QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON HIDROXIUREA

Característica de la muestra según días de hospitalización.



Fuente: Archivos de historias médicas del Hospital Pediátrico "Dr. Elías Toro"

Tabla 2.

AUMENTO DEL PORCENTAJE DE HEMOGLOBINA FETAL EN NIÑOS CON ANEMIA DREPANOCITICA QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON HIDROXIUREA

Característica de la muestra según diagnóstico de ingreso y de egreso.

Variables	n	%
Diagnóstico de ingreso		
Celulitis en antebrazo derecho	1	2,0
Celulitis miembro inferior derecho	1	2,0
Crisis hiperhemolítica	7	13,7
Crisis vasooclusiva	18	35,3
Infección del tracto urinario	4	7,8
Neumonía derecha	11	21,6%
Otitis media	4	7,8
Secuestro esplénico	3	5,9
Síndrome torácico	1	2,0
Tumoración 1/3 distal humero derecho	1	2,0
Diagnóstico de egreso		
Anemia drepanocítica	36	70,6
Infección del tracto urinario	4	7,8
Neumonía derecha	10	19,6
Osteomielitis de humero derecho	1	2,0

Fuente: Archivos de historias médicas del Hospital Pediátrico
"Dr. Elías Toro"

Tabla 3.

AUMENTO DEL PORCENTAJE DE HEMOGLOBINA FETAL EN NIÑOS CON ANEMIA DREPANOCITICA QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON HIDROXIUREA

Característica de la muestra según efectos adversos.

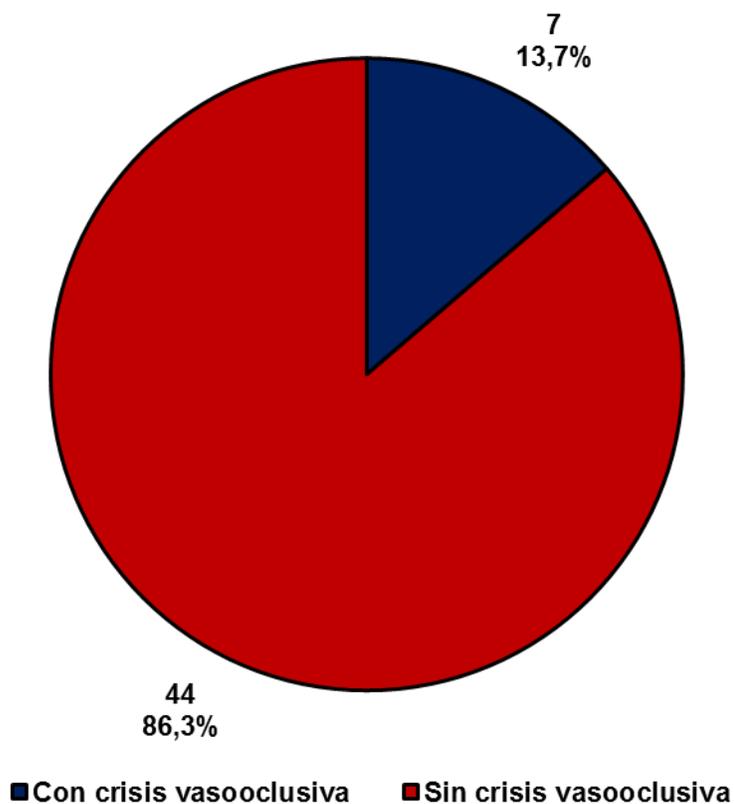
Efectos adversos	n	%
Crisis vasooclusiva		
Si	7	13,7
No	44	86,3
Complicación		
Rash cutáneo	1	2,0
No	50	98,0

Fuente: Archivos de historias médicas del Hospital Pediátrico
"Dr. Elías Toro"

Gráfico 5.

AUMENTO DEL PORCENTAJE DE HEMOGLOBINA FETAL EN NIÑOS CON ANEMIA DREPANOCITICA QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON HIDROXIUREA

Característica de la muestra según crisis vasooclusiva.

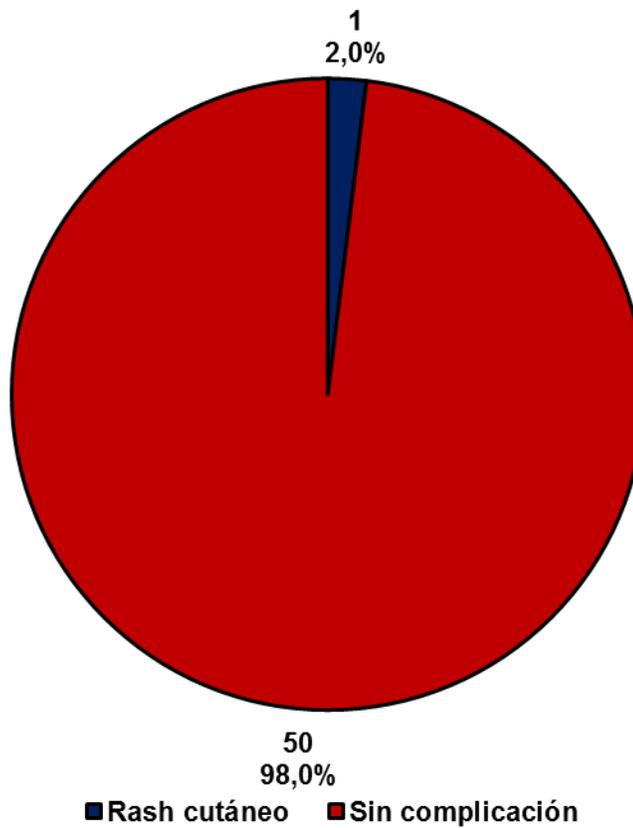


Fuente: Archivos de historias médicas del Hospital Pediátrico "Dr. Elías Toro"

Gráfico 6.

AUMENTO DEL PORCENTAJE DE HEMOGLOBINA FETAL EN NIÑOS CON ANEMIA DREPANOCITICA QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON HIDROXIUREA

Característica de la muestra según complicaciones.



Fuente: Archivos de historias médicas del Hospital Pediátrico "Dr. Elías Toro"

Tabla 4.

AUMENTO DEL PORCENTAJE DE HEMOGLOBINA FETAL EN NIÑOS CON ANEMIA DREPANOCITICA QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON HIDROXIUREA

Variación de los reticulocitos y electroforesis según antes y después del tratamiento con hidroxiurea.

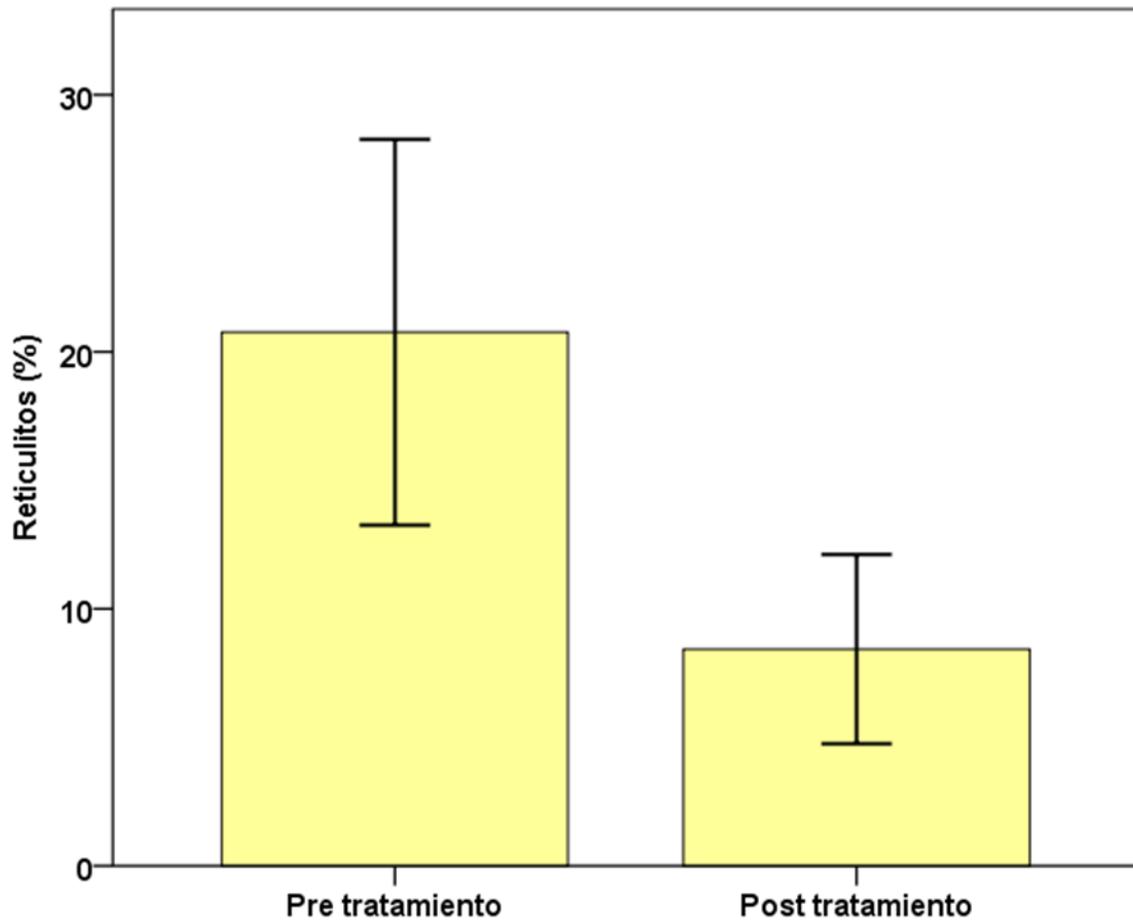
Variables	Antes	Después	D	p
N	51	51	-	-
Reticulocitos	20,8 ± 7,5	8,4 ± 3,7	-12,3	0,002
Electroforesis (HbF)	7,8 ± 4,0	27,2 ± 10,5	19,4	0,001

Fuente: Archivos de historias médicas del Hospital Pediátrico
"Dr. Elías Toro"

Gráfico 7.

AUMENTO DEL PORCENTAJE DE HEMOGLOBINA FETAL EN NIÑOS CON ANEMIA DREPANOCITICA QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON HIDROXIUREA

Diagrama de barra de los reticulocitos pre y posterior al tratamiento.

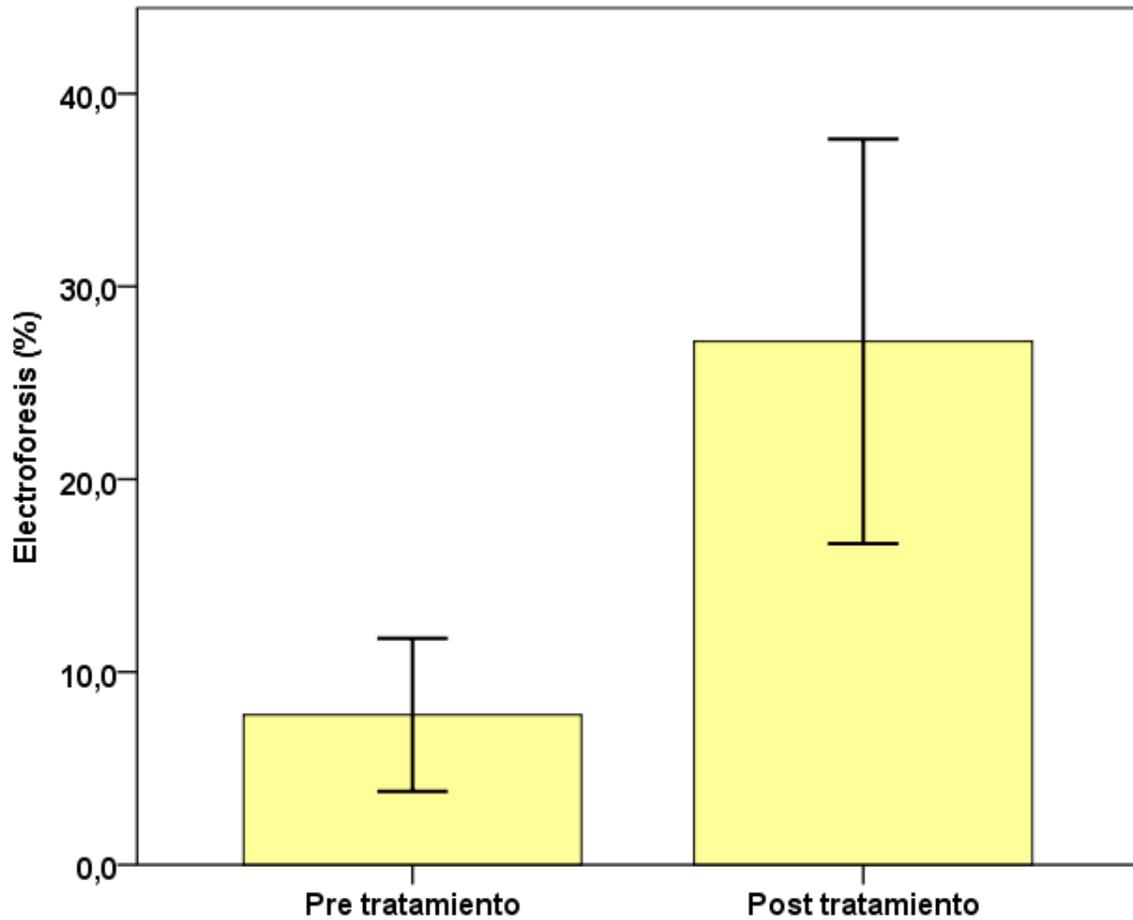


Fuente: Archivos de historias médicas del Hospital Pediátrico
"Dr. Elías Toro"

Gráfico 8

AUMENTO DEL PORCENTAJE DE HEMOGLOBINA FETAL EN NIÑOS CON ANEMIA DREPANOCITICA QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON HIDROXIUREA

Diagrama de barra de la electroforesis (HbF) pre y posterior al tratamiento



Fuente: Archivos de historias médicas del Hospital Pediátrico
"Dr. Elías Toro"

Anexo 2. Formulario de recolección de datos

Tratamiento con hidroxiurea aumento de hemoglobina fetal en niños con anemia drepanocítica:

N° de Historia Clínica: _____ Edad: _____ Sexo: _____

Fecha de Ingreso: _____ Fecha de Egreso: _____

Fecha de inicio de enfermedad

actual _____

Días de hospitalización: _____

Diagnóstico de Ingreso:

Diagnóstico de Egreso:

Manifestaciones Clínicas:

Paraclínicos:

Hematología especial: _____

Electroforesis: HbF _____

Anexo 3. Carta de compromiso de confidencialidad

Mediante la presente, yo NIDIA YANETH ORJUELA LEGUIZAMON, identificada con la cédula de ciudadanía, N° 24.053.132 de nacionalidad Colombiana, en condición de médico residente del Curso de Especialización del Postgrado en Pediatría y Puericultura del Hospital Pediátrico “Dr. Elías Toro”, me comprometo a guardar confidencialidad de los datos de los pacientes registrados en las historias clínicas, que se revisan para la realización del Proyecto de Trabajo Especial de Grado del Hospital Pediátrico “Dr. Elías Toro”.

Nidia Yaneth Orjuela Leguizamón

C.C. 24.053.132

AGRADECIMIENTOS

Agradezco en primer lugar a Dios, ya que con El todo y sin El nada... por iluminarme y fortalecer mi espíritu para emprender este camino hacia el éxito.

A mis padres, por ser mi ejemplo para seguir adelante en el convivir diario y por inculcarme valores que de una u otra forma me han servido en la vida, gracias por eso y por muchos más.

A mis hermanos por apoyarme en cada decisión que tomo, y por estar a mi lado en cada momento hoy, mañana y siempre.

A la Dra. Yaimara Sosa (Q.E.P.D.) por darme la bienvenida a este hermoso país y servirme de guía al comienzo de esta maravillosa experiencia.

A mis tutoras de tesis, Dra. Karina Encinoza y Dra. Elena Canales por su dedicación, apoyo y colaboración en mi tesis de grado.

A mi Directora de Postgrado, Dra. Juana Salgado por guiarme en cada paso de este camino al éxito y en este proyecto.

A mis maestros, especialmente al Dr. Francisco Valery, Dra. Juana Salgado, Dra. María Teresa Hernández y Dra. Cora D'La Torre quienes me impartieron sus conocimientos y experiencias en el transcurso de mi vida estudiantil y me ayudaron de una u otra forma para hacer posible la realización de este sueño.

A Xiomara Piña y Miriam Romero, Secretarias de la Coordinación del Postgrado, a mis compañeros y a todas las personas que me incentivaron y me motivaron para seguir adelante con los objetivos de este propósito.

Dios los bendiga por siempre, por confiar en mí , por tener esa paciencia de guiarme, esa fortaleza para enfrentar mis errores, esa bondad al perdonarme una y otra vez, ese gran amor que brota en cada acto que realizan, ese brillo que se refleja en sus ojos cuando nos ven triunfar...

¡¡¡Gracias por todo y la bendición!!!