



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRIA Y PUERICULTURA
HOSPITAL PEDIATRICO "Dr. ELIAS TORO"

**NIÑOS PORTADORES DE ANEMIA DREPANOCÍTICA: RELACIÓN ENTRE EL
PARÁMETRO EDAD/TALLA Y EDAD ÓSEA**

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

Gellika Rubí Guerra Zambrano

Tutora: Yamila Mudarra

Caracas, noviembre 2016

Dra. Yamila Mudarra
Tutora

Dra. Juana Salgado
Directora del Curso

Dr. Alberto Ramos
Coordinador del Curso

Lic. Douglas Angulo
Asesor Estadístico

DEDICATORIA

A Dios primeramente por ser el dueño de mi vida, por su amor para conmigo aún sin yo merecerlo, por ser mi salvador y darme la oportunidad de culminar ésta meta, mi único deseo es ser instrumento en sus manos, a Él sea toda la Honra y la Gloria.

A mis padres, por ser en ésta tierra mi base aún en los momentos donde creí que las tormentas dañarían las paredes de mi vida. A mi padre, Carlos Guerra, por su enseñanza, apoyo y sacrificio para yo poder lograr mis sueños, sé que humanamente no estás ya conmigo para disfrutar este momento, de ver a su hija “la dra” cumplir otra meta, usted fue un guerrero de Dios y siempre lo será, cuando Dios decida te veré en el cielo...le envío un beso que llegue a su nuevo hogar más allá del sol. A mi madre, Ana de Guerra, por ser todo lo que una excelente mujer es, sin duda eres una mujer virtuosa y desde siempre mi mayor ejemplo a seguir, gracias por su amor, apoyo incondicional, y tantas demás cualidades que le caracterizan que una hoja no me alcanzarían para plasmarlas, nunca podré entender que motivó a Dios para darme el honor de ser su hija. Soy lo que soy por ustedes, les amo.

A mis hermanos, Uslar Guerra (Jr), tu eres la versión hecha carne de ser un hermano mayor, gracias por estar ahí y ser mi guía cuando lo he necesitado, tus consejos y todo lo que proviene de ti siempre ha sido para mí bienestar, sin duda eres un Hijo de Dios; Jairo Guerra eres pieza fundamental en mi vida, sin duda eres un todo terreno, nunca podré pagar toda la ayuda que me has brindado sin pedir nada a cambio, aun cuando la vida ha sido dura, gracias por estar ahí. Dios fue bueno al darme dos buenos hombres como ustedes.

A todo el resto de mi familia, por ser como son, somos una familia unida y bendecida por Dios, por sus oraciones para conmigo y sus compañías aun en medio de la distancia.

A todos mis adjuntos pediatras del Hospital Dr. Elías Toro, en especial la Dra. Yamila Mudarra, por su contribución para conmigo en mi formación.

Gellika Guerra

INDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	05
INTRODUCCIÓN	06
MÉTODOS	22
RESULTADOS	25
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	28
REFERENCIAS	31
ANEXOS	35

NIÑOS PORTADORES DE ANEMIA DREPANOCÍTICA: RELACIÓN ENTRE EL PARÁMETRO EDAD/TALLA Y EDAD ÓSEA

Gellika Rubi Guerra Zambrano, C.I. 17.709.824. Sexo: Femenino, E-mail: gellikaquerra@hotmail.com. Telf: 0412-7731862. Dirección: Hospital Pediátrico "Dr. Elías Toro".

Curso de especialización en Pediatría y Puericultura
Yamila Mudarra Michelena, C.I.10.718.629. Sexo: Femenino, E-mail: yamilamudarra@gmail.com. Telf: 0412-9141185. Dirección: Hospital Pediátrico "Dr. Elías Toro". Especialista en Pediatría y Puericultura

RESUMEN

Objetivo: Analizar la relación existente entre el parámetro edad/talla y edad ósea en pacientes portadores de anemia drepanocítica. **Métodos:** la población de estudio estuvo constituida por 27pacientes con diagnóstico de anemia drepanocítica de tipo homocigoto y heterocigoto que acudieron a la consulta de hematología en el Hospital Pediátrico "Dr. Elías Toro" durante el período Mayo 2016 - Agosto 2016. Se aplicó un método de investigación de casos prospectivo transversal de tipo correlacional dividido en dos partes. **Resultados y discusión:** se evidenció prevalencia del sexo masculino en un 70,4%; una distribución etárea a predominio de escolares en 44,5%;según la tipificación genética el tipo SS mostró un 77,8% que suele ser aquella que presenta graves síntomas clínicos; el 63% de la población presentó nutrición normal, es decir, el retraso observado no está relacionado con la desnutrición; en las relaciones estudiadas se obtuvo que la edad según la talla y edad ósea con respecto a la edad cronológica presentan retraso similar, no difiriendo estadísticamente, la relación edad/talla con edad ósea presentó adelanto en el 66,7% de los pacientes. **Conclusión:** el control de los pacientes drepanocíticos debe ir ligado a una acorde evaluación que vigile su crecimiento y desarrollo de manera individualizada.

Palabras claves: Anemia Drepanocítica, Parámetro Edad/Talla, Edad Ósea.

ABSTRACT

Objective: Analyzethe relationship is determined existing between the parameter age/height and bone age in patients with sickle cell anemia. **Methods:** the study population consisted of 27 patients with sickle cell anaemia homozygote and heterozygote that were controlled in the hematology consultation at "Dr. Elias Toro" Children's Hospital between May and August 2016. It was carried out Prospective cross sectional correlational study, divided into two parts. **Results and discussion:** It was evidenced a prevalence of males in 70.4%; An age distribution with predominance of schoolchildren in 44.5%; According to the genetic typification the SS type showed 77.8%, which is usually one that presents serious clinical symptoms; 63% of the population presented normal nutrition, that is, the observed delay is not related to malnutrition; In the relationships studied it was obtained that the parameter age/height and bone age with respect to chronological age presented similar delay, without statistically differing, the age /height relationship with bone age presented advancement in 66.7% of the patients. **Conclusion:** control of sickle cell anemia patients should be linked to an evaluation chord that monitors their growth and development in an individualized way.

Key words: Sickle Cell Anaemia, Parameter Age/Height, Bone Age

INTRODUCCIÓN.

La anemia drepanocítica, llamada también drepanocitosis, anemia falciforme o anemia de células falciformes, es un trastorno sanguíneo hereditario que hace que los glóbulos rojos, que normalmente presentan forma de discos bicóncavos y flexibles, se vuelven rígidos y con forma de hoz. En consecuencia, éstas células sanguíneas no pueden circular por los vasos sanguíneos para transportar el oxígeno hacia el organismo. Se atascan y producen obstrucción, lo que puede ocasionar dolor y lesionar órganos, además de aumentar la propensión a las infecciones.

Planteamiento y delimitación del problema

El manejo de la enfermedad drepanocítica puede tener lugar durante la crisis y/o las complicaciones agudas o más frecuentemente durante la fases entre crisis; donde se informa al paciente y a sus familiares acerca de la misma, sus consecuencias y su transmisión, implementándose las medidas profilácticas como son antibioticoterapia, inmunizaciones y otros cuidados^(1,2). El propósito en estos pacientes es minimizar las complicaciones y en el caso del paciente pediátrico, que éste llegue a la edad adulta en las mejores condiciones de vida.

Una de las principales complicaciones que se evidencia en la enfermedad drepanocítica, por su misma condición de cronicidad es la afectación en el crecimiento y desarrollo somático de los niños, siendo este observado a través del desarrollo sexual, la maduración ósea, y el desarrollo dentario⁽²⁾.

En relación al crecimiento, es un proceso dinámico y cuantificable en cada individuo, influenciado por factores tanto endógenos o intrínsecos los cuales se pueden mencionar de ámbito genético, neuroendocrinos, funcionamientos de los diferentes órganos y sistemas, así como factores exógenos o extrínsecos que incluyen ámbito nutricionales, ambientales, toxi-infecciosos, sociales, culturales, psicológicos, que interactúan entre sí, siendo programado genéticamente para cada individuo y que pueden predecirse a través de indicadores de la maduración ⁽³⁾.

El percentil es un valor estadístico usado para comparar la evolución de los niños en un determinado parámetro (peso, talla, circunferencia cefálica) en relación a los valores estándar para una población. En el estudio del crecimiento, el percentil permite observar la magnitud del adelanto o retraso de la talla, así como mostrar la edad en la cual la media de la población la obtiene, siendo denominado la “edad según la talla” ⁽⁴⁾.

En vista de todo lo anterior mencionado, uno de los factores que afecta el crecimiento son las enfermedades crónicas, al observar que existe una población que va en ascenso portadores de anemia drepanocítica, el cual es considerada una enfermedad crónica, nos motivamos a realizar la siguiente pregunta, ¿existe alguna relación entre el parámetro edad/talla y la edad ósea en pacientes portadores de anemia drepanocítica de tipo homocigoto y heterocigoto que son controlados en la consulta de Hematología del Hospital Pediátrico “Dr. Elías Toro” desde Mayo a Agosto 2016?

Justificación e importancia

La anemia drepanocítica es una enfermedad que tiene importantes repercusiones en el ámbito de salud pública. Esta hemoglobinopatía es especialmente frecuente en personas con antepasados originarios del África subsahariana, la India, la Arabia Saudita o los países del Mediterráneo y se sabe que es la causa de muerte de aproximadamente 5% de la población infantil en el continente africano ⁽⁵⁾. La Hb S se considera ausente en las poblaciones nativas de América y su presencia en esas comunidades se interpreta como resultado del aporte africano a las mismas ⁽⁶⁾.

Fonseca-Pérez menciona que la población venezolana es producto del mestizaje de tres aportes étnicos mayoritarios: amerindio, europeo y africano. La proporción de los aportes de cada etnia en las diferentes poblaciones varían de acuerdo a la región geográfica en los que se asentaron cada una de ellas ⁽⁷⁾

Las características clínicas de los pacientes con enfermedad del tipo homocigoto varían según la edad y el órgano afectado pudiendo causar inclusive la muerte.

Los retrasos en el crecimiento y en la maduración sexual, reflejan la alteración en la edad fisiológica, siendo el grado de osificación uno de los indicadores usados para su medición. Comportamiento similar se observa en los pacientes con retardo constitucional del crecimiento y desarrollo, los cuales por variable genética presentan maduración lenta, pubertad tardía, la edad ósea menor que la edad cronológica e igual a la edad talla; y al igual que los pacientes portadores de anemia drepanocítica su talla final es normal⁽⁸⁾.

Es importante el estudio del grado de madurez ósea, para así precisar de manera aproximada la edad ósea, la cual está mejor relacionada en comparación a la edad cronológica con ciertas funciones, permitiendo conocer también el ritmo del crecimiento. La maduración ósea es el mejor indicador de maduración física, ésta puede realizarse en todo el ciclo evolutivo del niño, lo cual constituye una ventaja, en comparación a la maduración sexual y dental. La maduración ósea puede definirse como las diversas transformaciones de las estructuras cartilaginosas y fibrosas del esqueleto en tejido calcificado, ésta se inicia a partir de la sexta semana de gestación culminando hacia el final de la adolescencia⁽⁹⁻¹¹⁾. Es por ello que es importante conocer si existe relación entre la edad según la talla y la edad ósea en los niños con drepanocitosis.

Además de todo lo anterior mencionado, es importante este estudio para determinar que el paciente no sea considerado sólo como ente portador de una enfermedad, sino como un organismo capaz de tener calidad de vida, aun cuando su crecimiento no esté a la par de aquellos niños no portadores de una enfermedad crónica, sino evidenciar la relación que guarda en medio de la cronicidad de la enfermedad su edad biológica, con su edad ósea, con respecto a la talla.

Antecedentes

La enfermedad de células falciformes constituye la forma más frecuente y mejor conocida de las hemoglobinopatías estructurales. Es muy frecuente en la raza negra y afecta aproximadamente al 10% de la población americana y a más del 40% de algunas poblaciones del continente africano ⁽¹⁾. En vista de ello, existe una amplia gama de estudios con respecto a esta hemoglobinopatía, y sus repercusiones en la salud de sus portadores⁽¹²⁾.

El crecimiento y desarrollo de los pacientes que sufren enfermedades crónicas es un parámetro de suma importancia.

El interés por la maduración ósea se remonta desde finales del siglo pasado, en la era prerroentgeniana, cuando Sappey en 1874. Hartman en 1877 y Cruvelhier en 1983 investigan sobre el cadáver con procedimientos de cortes seriados transversales, estudiando los núcleos de osificación. Desde el advenimiento de la era roentgeniana en 1895, las investigaciones se llevan a cabo valiéndose de la radiografía. Así, Pryor en 1907 y 1923 propuso tres postulados que, investigaciones llevadas a cabo posteriormente, no lo desmentirían: la consecuencia de la aparición de los núcleos es un carácter hereditario, el ritmo de aparición de los centros de osificación es más rápido en el sexo femenino, y la osificación es simétrica bilateralmente. Al mismo tiempo, anatomistas y radiólogos, coincidieron en que el número de puntos de osificación, que aparecen paulatinamente en las radiografías, pueden ser un índice de desarrollo biológico.

El gran paso en el estudio de la osteogénesis lo realiza Tood en 1937 cuando emprende la descripción de cada uno de los núcleos de la mano y de la muñeca desde su aparición hasta su estado adulto. Para ello emplea una serie de radiografías de niños sanos de Cleveland (EE.UU.). Observa este autor que existen unas imágenes radiográficas que aparecen siempre en la evolución de un mismo núcleo. Son imágenes universales para aquel núcleo que Tood describe, dibuja y

estandariza, llamándolas determinadores de madurez, y que Greulich y Pyle y sus discípulos, llaman indicadores de madurez y las señalan en su atlas en 1959.

Tanner *et al.*, en 1959, publican una variante de la gran aportación del Atlas de Cleveland, de la mano y de la muñeca. Así mismo, en 1991, Hernández M *et al.*, publican una variante del Atlas, basado en una radiografía lateral de pie y tobillo izquierdos. La última de las revisiones del método de Tanner, fue realizada en el año 2001, utilizando una muestra de origen norteamericano para estandarizar el sistema RUS y carpal y fue denominada TW3. ⁽¹³⁾

Patey estudió el peso, la talla y el índice de masa corporal en un grupo de niños entre 2 y 9 años de edad con anemia drepanocítica nacidos en el Reino Unido y atendidos en clínicas de ese país, y los comparó con niños controles caucásicos y afrocaribeños pertenecientes a escuelas de la localidad; encontró diferencias significativas, por lo que afirma la importancia de realizar estas comparaciones con grupos étnicamente similares, lo que ha sido sugerido por otros autores. ⁽¹⁴⁾

Como ya se ha mencionado anteriormente debido a la cronicidad de esta enfermedad se ve afectado el crecimiento de sus portadores en comparación a sus pares, sin embargo hay hipótesis que tratarían de explicar las causas de estas diferencias sobre el crecimiento y desarrollo. Existen diversos estudios donde mencionan posibles causas relacionadas con la alteración en el crecimiento y desarrollo, entre ellas se mencionan: disfunciones hormonales, deficiencias nutricionales, factores socioeconómicos, trastornos del sistema osteoarticular, y multifactoriales.

Luporini, SM. *et al.*, realizaron un estudio en Brasil con 41 niños con Drepanocitosis y diferentes tipos de haplotipos, encontrándose concentraciones séricas disminuidas del factor de crecimiento parecido a la insulina 1 (IGF-1) y su proteína transportadora (IGFBP 3) en los pacientes con haplotipo CAR/CAR, lo que sugiere que esta disminución es secundaria a la severidad de la enfermedad ⁽¹⁵⁾.

En la investigación que realizó Fundacredesa durante los años ochenta, se evidencia que los venezolanos, especialmente durante la pubertad, muestran grandes diferencias en su maduración cuando se les compara con las referencias internacionales ya que se comportan como maduradores tempranos; diferencias que limitan el uso de ellas para evaluarlos. Estos resultados propiciaron la elaboración del Atlas de Maduración del Niño y Joven Venezolano, con los datos del Proyecto Venezuela y del Estudio Longitudinal del Área Metropolitana de Caracas; que establece los valores de referencia de la maduración ósea del venezolano. A través del análisis de 10.313 radiografías de muñeca y mano izquierda, de niños y jóvenes hasta los 19,99 años de edad y todos los estratos sociales. ⁽¹⁶⁾

Johanson (1990) señaló "que la hipoxia o trauma local de la placa de crecimiento, así como la compresión de los cuerpos vertebrales osteoporóticos, implicaría una disminución del crecimiento de los huesos largos y acortamiento relativo del tronco en relación con las extremidades"⁽¹⁷⁾

En los últimos años se han realizado diversos trabajos que no han sido limitados sólo a África, sino que han abarcado el área geográfica del Caribe, Suramérica, Norteamérica y Europa.

Cipolottiet *al*, realizó un estudio en Brasil con 76 niños y adolescentes, observando que aunque los niños SS tenían un peso normal al nacer, posteriormente presentaron retraso de la talla y el peso corporal. Refiriendo también que el grupo estudiado presentó pubertad retrasada y, como consecuencia de esto, el estirón de crecimiento ocurría después de lo normal y posiblemente con una magnitud menor que la esperada ⁽¹⁸⁾.

Malinauskas, *et al*, observaron que los lactantes y niños con Drepanocitosis presentan un mayor riesgo nutricional durante una enfermedad aguda, de acuerdo

con las mediciones de pliegues de grasa y la inadecuada ingesta de energía y macronutrientes ⁽¹⁹⁾.

Serjeant, G. *et al*, en una investigación realizada en Jamaica encontró la edad de la menarquia retrasada en 0,5 años en las pacientes SC y en 2,4 años en las SS, y señaló que el peso corporal fue el determinante principal de la edad de la menarquia en su grupo de estudio. ⁽²⁰⁾

MPemba – Loufoua, MB. *et al*, en un estudio con 72 pacientes congolese con edades entre 10 a 18 años, encontrando retraso en la aparición de la menarquia así como un retraso de 2 años en la aparición de los caracteres sexuales secundarios comparados con los sujetos control. A los 16 años de edad, solamente el 1 % de las pacientes tenían desarrollo mamario en estadio 5 de Tanner. ⁽²¹⁾

Oredugba y Savageen una muestra de 122 pacientes de origen nigerianos con edades comprendidas entre 1 y 18 años no encontraron diferencias significativas en el peso y la talla, salvo a los 18 años, en que el peso corporal era menor que en los controles. ⁽²²⁾

Barden, EM. *etal.*, estudió 36 afro-norteamericanos entre 5 y 18 años con Drepanocitosis encontrando deterioro en el crecimiento, pubertad retrasada y pobre estado nutricional, lo que fue mayor en los sujetos SS, y señaló que las necesidades nutricionales de los niños afroamericanos con D no han sido aún determinadas ⁽²³⁾.

Zemelet *al.*, plantean que el pobre crecimiento y el retraso puberal en los niños con Drepanocitosis pudiera ser por deficiencia de zinc, observando un incremento significativo de la talla y el peso cuando estos pacientes recibieron un suplemento de zinc en la dieta, por lo que lo recomiendan ⁽²⁴⁾.

Collet-Solberget *al.*, relata una anécdota en un paciente masculino de 15 años de edad con anemia drepanocítica, quien sufrió un evento cercano a la muerte

(convulsiones e hipoxia prolongada) y presentó posteriormente una significativa baja talla. Los estudios realizados mostraron una deficiencia de GH, niveles bajos de IGF-1 y de la IGFBP 3. El paciente recibió tratamiento con GH y se observó una respuesta pobre en ganancia de talla, aunque hubo una respuesta normal del crecimiento de los brazos, así como un cierre bilateral de las epífisis de la tibia y el fémur. Ellos refieren que “el fallo del crecimiento no se debe solo a factores nutricionales u hormonales, sino probablemente a un crecimiento anormal de la placa de crecimiento como resultado de eventos anóxicos locales propios de la Drepanocitosis ⁽²⁵⁾.

De Montalembert, refiere que a pesar de que el “índice de recién nacidos pretérminos y de retraso del crecimiento intrauterino es relativamente alto en las madres con anemia drepanocítica, con el uso de programas de atención a estas embarazadas así como el diagnóstico prenatal de esta afección, estos índices pueden reducirse hasta la normalidad⁽²⁶⁾

Cabe destacar que no se halló concordancia con algún otro trabajo de investigación que relacionara edad ósea con edad respecto a la talla en pacientes portadores de anemia drepanocítica, sin embargo, hay investigaciones que destacan afectación de la edad ósea en otras patologías crónicas, tal es el caso del estudio siguiente:

Hernández, *et al.*, en un estudio realizado en Caracas-Venezuela tuvo el objeto de analizar el comportamiento de la maduración ósea con relación al estado nutricional antropométrico y a las características clínico-patológicas en niños, niñas y adolescentes con Síndrome Nefrótico, muestra formada por 28 pacientes entre 2 y 16 años⁽²⁷⁾.

Marco teórico

La anemia drepanocítica constituye la forma más frecuente y mejor conocida de hemoglobinopatía estructural. Siendo frecuente en la raza negra, afectando al 10%

de la población americana aproximadamente y en mayor proporción, es decir, más del 40% de algunas poblaciones del continente africano

Clínicamente se caracteriza por anemia, dolores óseos y articulares, úlceras en piernas y crisis dolorosas. Genéticamente se transmite como un rasgo autosómico dominante incompleto. La Hemoglobina S (HbS) resulta de la sustitución de un aminoácido con carga (ácidoglutámico), situado en la sexta posición de la cadena β , por otro neutro (valina). Esta modificación de la carga superficial de la hemoglobina disminuye la solubilidad de la Hb, especialmente en su estado reducido (desoxi-Hb), y facilita la formación de agregados fibrilares o polímero de molécula de Hb que alteran profundamente la morfología eritrocitaria y aumentan su rigidez. Los hematíes deformados por este mecanismo, reciben el nombre de drepanocitos y, debido a su elevada rigidez, no pueden atravesar normalmente la microcirculación de los tejidos, siendo hemolizados y eliminados de la misma por los macrófagos del sistema mononuclear fagocítico. Igualmente, la escasa deformabilidad de los drepanocitos produce aumento de la viscosidad sanguínea, facilita la formación de microtrombos y oclusión de los pequeños vasos (isquemia y microinfartos).

La hemoglobinopatía S puede existir bajo 4 formas diferentes:

- Forma heterocigota o rasgo falciforme (HbAS). Aparece cuando la mutación afecta a uno solo de los alelos que codifican la cadena β ($\beta A/\beta S$). En este caso, el paciente tiene un 30-40% de HbS y no presenta manifestaciones
- Forma homocigota o anemia falciforme (HbSS). Aparece cuando la mutación afecta a los 2 alelos del gen correspondiente a la cadena β ($\beta S/\beta S$). En estos casos prácticamente todos la Hb (75- 95%) es Hb S, siendo el resto (5-15%) F. Presenta graves síntomas clínicos.
- Forma doble heterocigota HbS-talasemia (HbS-Tal). Aparece cuando en el mismo paciente coexisten 2 alelos anormales, uno para la HbS y otra la β -talasemia ($\beta S/\beta tal$). Si la síntesis a nivel del gen talasémico es nula ($\beta 0$ -tal), la cantidad de HbS será prácticamente la misma que en el estado homocigoto (70- 90%). Si, por el contrario, sólo presenta una disminución en el gen talasémico ($\beta +$ - tal), se observa la

coexistencia de HbA (10-30%), HbS (60-85%), y una pequeña proporción de HbF(5%). No son tan graves como las formas homocigotas HbSS y predominan en el área mediterránea más que en la raza negra.

- Forma doble heterocigota HbS-HbC (HbSC). Se debe a la coexistencia de 2 alelos anormales. Un alelo codifica la síntesis de HbS y el otro, la síntesis de HbC (β^S/β^C). No existe HbA y presencia de cantidades similares de HbS y HbC (50%). La expresión clínica suele ser menos severa.

- Otras formas de asociación de HbS con distintas hemoglobinopatías pueden tener una variabilidad clínica diversa. La detección al nacimiento, educación, profilaxis con penicilina, vacunas, etc., deben disminuir la morbi-mortalidad clínicas. Existen cuatro formas de manifestación de las crisis agudas de esta patología: Crisis vasooclusivas, aplásicas, hemolítica y de secuestro esplénico.

En la anemia drepanocítica, la forma de hoz de los glóbulos rojos hace a las células rígidas y pegajosas, quedando atrapadas en los vasos sanguíneos, siendo destruidas por el bazo o muriendo a causa de su función anormal. En esta anemia crónica las aglutinaciones producen un bloqueo evitando el movimiento de la sangre normal, siendo éste el que causa las dolorosas y nocivas complicaciones de la anemia drepanocítica.⁽¹⁾

Esta deficiencia en el crecimiento y la maduración, está relacionada con la hipoxia tisular causada por la anemia severa, los efectos agudos y crónicos que generan las crisis vasooclusivas, la disfunción endocrina asociada con la anemia, el bajo ingreso dietético en el que se encuentran estos pacientes, los requerimientos energéticos elevados y el bajo estado socioeconómico que se observa en la mayoría de los pacientes⁽²⁸⁾.

Todo esto condiciona que en estos pacientes se observa principalmente un retardo marcado en el crecimiento corporal y en el desarrollo puberal. Sin embargo esta descrito que por lo general alcanzan una altura normal durante la edad adulta^(28,29).

Para su diagnóstico, es necesario los siguientes procedimientos:

La analítica inicial al diagnóstico debe incluir:

- Electroforesis de Hb a pH alcalino, test de solubilidad, test de falciformación, cuantificación de HbA2 y HbF. La HbA2 suele estar alta cuando se combinan Hb falciforme con β talasemia. La electroforesis alcalina permite separar las Hb normales de un hemolizado, así como determinadas variantes estructurales (HbS, HbE, HbJ, etc.), pero HbC, HbE, HbA2 y HbO migran de forma similar, al igual que HbS, HbD y HbG. Si se identifica alguna Hb anómala, se amplía el estudio con electroforesis a pH ácido, separación de cadenas de globina e isoelectroenfoque si es posible (IEF). Si la Hb es inestable o con afinidad por el oxígeno alterada hay que añadir el test de estabilidad térmica (por calor) y química (isopropanol). Alternativamente, es frecuente que muchos laboratorios realicen únicamente al principio sólo HPLC de intercambio iónico (cromatografía líquida de alta resolución), que identifica HbS, HbC y otras variantes como HbD, HbE. El instrumento más usado es el Variant® de Bio-Rad, pero el sickle-Variant no permite diferenciar HbA2 de HbE y la cuantificación de HbA2 está aumentada en pacientes adultos con HbS; esto no ocurre en el cribado neonatal con muestra de 48 horas.
- Electroforesis de Hb de los padres. Es muy útil para establecer un diagnóstico definitivo sin tener que recurrir a estudios moleculares complejos, pero debe realizarse con precaución puesto que puede revelar paternidad equivocada. No debe realizarse si tras informar a la madre, ésta pone objeciones.
- Hemograma con reticulocitos y morfología eritroide. La Hb suele ser normal en las formas heterocigotas, mientras que en las formas graves, la Hbvaría según la intensidad de la enfermedad. Las formas asociadas a talasemias suelen ser microcíticas e hipocromas, de ahí la importancia del VCM (fL). Un VCM < 72fL es significativo y sugiere la coexistencia de un síndrome talasémico.
- Bioquímica en sangre con LDH
- Coagulación
- Ferritina
- Inmunoglobulinas
- Serología hepatitis B, hepatitis C, VIH, IgG CMV, Parvovirus B19

- Grupo sanguíneo, Rh y Fenotipo eritrocitario extendido (por lo menos C, E y Kell), asegurando que lleva al menos 2 meses sin transfundirse.
- Glucosa 6P Deshidrogenasa - Estudio molecular¹⁴ en algunos casos donde se sospechen variantes de Hb difíciles de diagnosticar por electroforesis, o mutaciones de α o β talasemia, o se precise para asesoramiento genético.
- Orina simple

El término Enfermedad de Células Falciformes (ECF) engloba a la anemia falciforme (HbSS) y a los síndromes falciformes por herencia de un gen S en heterocigosis compuesta con otros genes β mutados (HbSC, HbS- β talasemia u otros). La asociación en un mismo paciente de 2 ó más de estas alteraciones es relativamente frecuente y puede modificar la expresión fenotípica de la ECF.⁽¹⁾

Como ya se ha mencionado el proceso de crecimiento está determinado genéticamente, pero es modulado por un amplio grupo de factores. La talla familiar permite hacer pronósticos de talla final en una persona; desviaciones en este pronóstico indican la asociación de factores que estarían repercutiendo en el crecimiento y que conducen a que este sea inferior al esperado, así como al diagnóstico de talla baja en el paciente

Los criterios para hablar de talla baja en la infancia son los siguientes:

1. Criterio estático:
 - a) Talla por debajo de las curvas más bajas, es decir, por debajo del percentil 3 o P3, al situarla en las gráficas de crecimiento adecuadas para la población en que vive el niño.
2. Criterios dinámicos:
 - b) Velocidad del crecimiento (expresada en centímetros/año) inferior a la que corresponde para su edad y sexo.

Causas de talla baja:

Normal

-Retraso de talla constitucional

Se aplica este término a niños que son pequeños porque tienen una maduración más lenta que lo normal. Se ve preferentemente en varones con talla de nacimiento normal, que desaceleran su velocidad de crecimiento después de los 6 meses, estabilizando su curva alrededor de los dos a tres años. Posteriormente crecen con velocidad normal, paralelo a la curva de crecimiento normal para su edad, sexo y población, pero en percentiles inferiores a la media. La talla y edad ósea se atrasan proporcionalmente entre 2 y 4 años. El inicio de la etapa puberal es más tardío, pero logran una talla final acorde a su carga genética. Puede o no existir el antecedente de retardo del desarrollo puberal en los padres u otros familiares cercanos.

-Retraso de la talla familiar

Se considera la causa más común de talla baja; en este caso, la talla baja está determinada por el aspecto genético; es normal o baja y en los primeros años de vida se produce una desaceleración del crecimiento seguida de una velocidad normal baja, manteniéndose por debajo de la media de talla para niños de la misma edad, sexo y población y muy próximos al 3er percentil. El estudio de laboratorio es normal. La edad ósea concuerda con la edad cronológica y al llegar la edad puberal esta se inicia de forma normal, alcanzando talla final baja, pero concordante con la carga genética familiar.

Patológicos

-Enfermedades sistémicas no endocrinas

Cualquier enfermedad crónica puede interferir en el crecimiento y condicionar una talla baja final⁽⁸⁾.

Con respecto a la edad ósea, esta resulta del estudio de una radiografía de muñeca y mano izquierda, la cual permite conocer si existe retraso o adelanto en la maduración, y comparar si ésta es normal con respecto a una población de referencia. La edad ósea toma en consideración los cambios secuenciales que ocurre en las epífisis de los huesos del carpo durante el crecimiento⁽³⁰⁾. Al momento de nacer solo son visibles las diáfisis, a medida que el individuo avanza en edad se hacen visible en las radiografías las epífisis, quienes presentan una serie de

características que van indicando su grado de maduración, mientras que el cartílago va desapareciendo, independientemente de la edad cronológica, hasta que el hueso alcanza la forma adulta⁽³¹⁻³³⁾. Uno de los métodos más precisos para evaluar la maduración ósea es el método TannerWhitehouse II (TW2) en el cual se realiza una radiografía de la mano y muñeca izquierda, donde se considera la maduración de 20 huesos que se comparan con valores estándar los cuales indican la edad ósea del niño estudiado ⁽³⁴⁻³⁷⁾. Otro de los métodos utilizados para la determinación de la edad ósea son los Atlas de Radiografías, siendo el más usado el Atlas de Greulich y Pyle, en el cual se recopilan radiografías de la muñeca y mano izquierda, centrándose en el estudio de los nudos de osificación y la persistencia o no de cartílagos de crecimiento en los huesos largos; creando una serie de estándares de referencia para hombres y mujeres, que mediante comparaciones permite aproximar la edad del paciente al estándar más próximo, ya que la coincidencia perfecta entre todos los signos de la radiografía y de estándar no es probable, debido a variaciones óseas individuales. Siendo su objetivo primordial no la determinación precisa de la edad, sino desentrañar patologías como retrasos en el crecimiento del niño o adolescente, este es el método más usado debido a su sencillez y bajo costo. Sin embargo no es el más preciso, los márgenes de error son muy elevados, de hasta 18 meses dependiendo de los autores. ^(38,39)

Los cambios que se observan en la radiografía nos muestran los eventos que ocurren en la placa de crecimiento; regulados por factores locales, dados por la interacción entre los condrocitos y la matriz extracelular y factores sistémicos, como son el sistema hormona de crecimiento – factor similar a la insulina 1(HC – IGF – 1); las hormonas tiroideas, los esteroides sexuales; así como una adecuada disposición de nutrientes y oxígeno ⁽⁴⁰⁾. Por lo tanto, dentro de las causas que la pueden retrasar se menciona: retardo constitucional del crecimiento, hipotiroidismo, deficiencia de la hormona del crecimiento, desnutrición y enfermedad crónica. Se observa avanzada en niños con una elevación prolongada de los niveles de esteroides sexuales, como en la precocidad sexual o la hiperplasia suprarrenal congénita

La muñeca y la mano son las zonas más convenientes para valorar la maduración ósea, no únicamente porque allí se encuentran centros de osificación que aportan gran información, sino también por encontrarse lejos de las gónadas y necesitar menos irradiación^(31,41,42). Existen otras metodologías, tales como la de Pyle y Hoerr en 1969⁽⁴³⁾ y los métodos RWT⁽⁴⁴⁾, Vincent-Hugony Nicoletti⁽⁴⁵⁾, que usan la aparición de los núcleos de osificación pero en rodilla, tobillo y rodilla y miembro superior respectivamente.

La edad ósea constituye el indicador de madurez biológica más útil para caracterizar tiempos de maduración durante el crecimiento, debido a que otros indicadores utilizados comúnmente, se limitan a ciertas etapas de la vida y muestran variabilidad, especialmente durante la pubertad. Por esta razón, la edad biológica verdadera de un individuo durante su crecimiento solo se puede obtener de su edad ósea y estimar desde el periodo correspondiente al neonatal hasta el final del crecimiento⁽³⁵⁾.

Por ende es de suma importancia el conocer la influencia que constituye una condición crónica en el crecimiento y desarrollo de un individuo durante sus etapas del crecimiento y que repercusiones conllevan las mismas.

Objetivos

General

Analizarla relación existente entre el parámetro edad/talla y la edad ósea en pacientes portadores de anemia drepanocítica.

Específicos

1. Caracterizar desde el punto de vista epidemiológico los pacientes con anemia drepanocítica

2. Describir las características clínicas y genética
3. Medirla edad ósea en los pacientes.
4. Analizarla edad correspondiente al percentil 50 de la talla

Aspectos éticos.

Los aspectos de justicia y beneficencia están presentes en la realización de este trabajo, ya que los niños que forman parte de este estudio son portadores de anemia drepanocítica, no se verán afectados, por cada niño para llevar a cabo el siguiente estudio se insertó el consentimiento informado explicando previamente a su representante acerca de los objetivos del mismo y así obtener su aprobación, de igual manera posterior a ello se trabajó con formularios confidenciales de manera individual.

METODOS

Tipo de estudio

Se realizó un estudio de casos prospectivo transversal de tipo correlacional, dividido en dos etapas.

Población y muestra

Población

La población objeto de estudio estuvo constituida por los pacientes que acudieron a la consulta de Hematología en el Hospital Pediátrico “Dr. Elías Toro”.

Muestra

En cuanto a la muestra se tomaron 27 pacientes con diagnóstico de anemia drepanocítica de tipo homocigoto y heterocigoto que acudieron a la consulta de Hematología durante el período comprendido de Mayo 2016 a Agosto del 2016.

Criterios de inclusión

- Edades comprendidas entre 2 a 18 años de edad
- Controlados en la consulta de Hematología del Hospital Pediátrico “Dr. Elías Toro”

Criterios de exclusión

- Niños con retardo del crecimiento por otra causa
- Niños con patologías asociadas que afecten la maduración ósea
- Ausencia de tipificación genética

Procedimientos:

Luego de la autorización a través del consentimiento informado de los padres (Anexo 1), se procederá a cumplir las etapas:

Primera etapa: A cada niño con diagnóstico de anemia drepanocítica que acudió a la consulta de Hematología del Hospital Pediátrico “Dr. Elías Toro” se les realizó una radiografía de mano y muñeca izquierda en proyección postero-anterior, la cual se realizó de acuerdo a las pautas radiológicas aceptadas internacionalmente ⁽¹⁶⁾ con posterior interpretación de la edad ósea utilizando para ello el valor de la media y desviación estándar correspondiente para la edad, según la referencia del Estudio Nacional de Crecimiento y desarrollo Humano, conocido como Proyecto Venezuela.

Segunda etapa: Se revisó por parte de la autora del presente trabajo las historias de los involucrados en ésta investigación recolectándose la información de los datos pertinentes para el estudio, por medio de un formulario diseñado para el mismo que incluye además su tipificación genética. Posteriormente se tomaron los percentiles correspondientes, es decir edad y talla del paciente, para la realización del cálculo de la edad correspondiente al percentil 50 para la talla, según el estudio transversal Caracas (Anexo 2).

Tratamiento estadístico adecuado

Se calculó la media y desviación estándar de las variables continuas, en el caso de las variables nominales, se calculó sus frecuencias y porcentajes. Los resultados se dispusieron en tablas de una entrada. Por ser una investigación de tipo correlacional, no se requirieron pruebas de hipótesis. Los datos fueron analizados con SPSS versión 24.

Recursos

Humanos

- Autora del presente trabajo, tutora y asesores.
- Personal de Radiología y enfermería de la consulta de hematología

Materiales

- Fuentes como revistas, libros y direcciones electrónicas relacionadas en orden de consulta en la bibliografía de este documento.
- Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de anemia drepanocítica del Hospital Pediátrico “Dr. Elías Toro” de la consulta especializada
- Formularios de recolección
- Carpetas
- Encuadernaciones
- Lápiz y papel para reportar los datos
- Computadora
- Impresora
- Papeles de impresión
- Fotocopias de materiales bibliográficos
- Rayos x (radiografías, material de impresión radiográfica)

RESULTADOS

La muestra consistió en 27 pacientes, de los cuales 19 correspondían a niños, lo que equivale a un 70,4% de la muestra y 8 niñas, es decir un 29,6% de la muestra. (Grafico 1); con una distribución etárea de pre-escolares 22,2% (6), escolares 44,5% (12) y adolescentes 33,3% (9) (Tabla 1).

En cuanto la tipificación genética de la Anemia Drepanocítica, la más frecuente fue la tipo SS, presente en el 77,8%, seguido de la SB en el 11,1%, la SC 7,4% y AS 3,7% respectivamente (Tabla 2).

En relación con el diagnóstico nutricional, se evidencio un 63% con nutrición normal, 22,2% nutrición zona crítica y un 14,8% con desnutrición leve (Tabla 3).

En (la tabla 4) se muestran los resultados de las diferencias observadas entre la edad para la talla con la edad cronológica; la edad ósea con la edad cronológica y la edad para la talla con la edad ósea. Se evidencio que al comparar la Edad según la talla y la edad ósea con la edad cronológica, ambas estiman retraso de manera similar, y no difieren estadísticamente; observándose un 77,8% de los pacientes con retraso en la edad según la talla en comparación con su edad cronológica y un 85,2% de las edades óseas de los pacientes presentan retraso al compararse con la edad cronológica. Aunque ambas edades evidencian retraso en relación con la edad cronológica al comparar la edad según la talla con la edad ósea, la edad para la talla hace estimaciones de más adelantos, estadísticamente diferente ($p = 0,002$), con un adelanto en el 66,7% de los pacientes en relación a la edad ósea de estos.

DISCUSIÓN

La anemia drepanocítica o enfermedad de células falciformes, es un trastorno sanguíneo hereditario; constituye la forma más frecuente y mejor conocida de hemoglobinopatía estructural, en ésta los glóbulos rojos se caracterizan por presentar forma de hoz, rígidos, lo que va a impedir que puedan atravesar normalmente la microcirculación, generando diversas complicaciones que ameritan una serie de medidas para su manejo ⁽¹⁾.

El crecimiento y maduración en el ser humano resulta de la inter-relación de factores genéticos y ambientales ⁽³⁾. Uno de los indicadores de madurez biológica más útiles para el estudio del crecimiento y así caracterizar ritmos o tiempos de maduración durante el desarrollo del crecimiento es la edad ósea ⁽¹⁶⁾.

En éste estudio se evidenció predominio del sexo masculino sobre el femenino, mostrando un 70,4% y un 29,6% respectivamente; concordando con lo señalado por Patey, R. A., et al. ⁽¹⁴⁾ donde presentaban prevalencia del sexo masculino en su objeto de estudio.

La mayor prevalencia de la población estudiada, correspondió al grupo etáreo perteneciente a la edad escolar (44,5%), difiriendo de la investigación de Oredugba y Savageen⁽²²⁾, donde a pesar que se describe que el grupo estudiado correspondía a las edades correspondidas de 1 a 18años, evidencian que los mayores cambios se presentaban hacia final de la edad correspondiente a la adolescencia.

En cuanto a la tipificación genética en éste estudio la mayoría de los pacientes o de este estudio resultaron ser portadores de anemia drepanocítica tipo SS (77,8%), coincidiendo con el protocolo de anemia de células falciformes o drepanocitosis ⁽¹⁾ quienes refieren que la forma homocigota aparece cuando la mutación afecta a los dos alelos del gen correspondiente a la cadena B, en éstos prácticamente toda la hemoglobina es S, y suele presentar graves signos clínicos.

El estado nutricional de los pacientes se observó normal en un 60% de los mismos, y apenas un 14,8% con diagnóstico de desnutrición, siendo esta leve en todos los casos, y un 22,2% en nutrición zona crítica, estos no pueden ser considerados desnutridos. Está descrito que la edad ósea presenta retraso en pacientes con desnutrición crónica moderada y severa ^(39,44). Lo que hace inferir que el retraso observado en esta, al compararse con la edad cronológica (85,2% de los pacientes), no es influenciado por la desnutrición.

Aunque no existen otros trabajos que relacionara el parámetro edad para la talla y edad ósea en pacientes portadores de anemia drepanocítica, ambos parámetros son indicadores de maduración biológica, por lo tanto el retraso presente en la edad para la talla y en la edad ósea de estos pacientes en relación a su edad cronológica, demuestra un retraso en su desarrollo biológico, el cual se puede correlacionar con los trabajos realizados por Cipolotti *et al*, quienes observaron que aunque los niños portadores de anemia drepanocítica SS tenían un peso normal al nacer, posteriormente presentaron retraso de la talla, y un estirón de crecimiento puberal que ocurría después de lo normal y con una magnitud menor que la esperada ⁽¹⁸⁾. Y la investigación realizada por Serjeant, G. *et al*, quien encontró retraso en la edad de la menarquia de 0,5 años en las pacientes portadores de anemia drepanocítica SC y en 2,4 años en las SS ⁽²⁰⁾. Por ser la edad de aparición de la menarquía y la edad del estirón puberal otros indicadores de maduración biológica, al igual que la edad según la talla y la edad ósea, observándose retraso en todos estos parámetros en los pacientes con anemia drepanocítica.

CONCLUSIONES

- 1.- Los pacientes portadores de anemia drepanocítica controlados en el Hospital Pediátrico Dr. Elías Toro objetos de este estudio fueron principalmente escolares, con evidente predominio del sexo masculino.
- 2.-La mayoría de los pacientes son portadores de anemia drepanocítica tipo SS, seguido de SB.
3. Predominó el estado nutricional normal, lo cual nos permite inferir que el retardo observado tanto en la edad ósea como en la edad según la talla en la mayoría de los pacientes que formaron parte de éste estudio, no están relacionados con su estado nutricional.
- 4.-Tanto la edad ósea como la edad según la talla presentaron retraso, en un gran porcentaje de los pacientes, comprobándose la alteración en la maduración de estos parámetros en los portadores de anemia drepanocítica, lo cual determina un crecimiento diferente a la establecida en los parámetros poblacionales utilizados.
- 5.- Al comparar edad según la talla y la edad ósea, con la edad cronológica, en éstos pacientes, se evidenció que estiman retraso de manera similar, y no difieren estadísticamente, sin embargo la edad según la talla, al compararla con la edad ósea, se evidencia predominantemente adelantada, por lo tanto cualquiera de estos dos indicadores se pueden usar en el estudio y control del crecimiento de estos pacientes.
- 6.-Con todo lo anterior se puede concluir que al observarse una falta de correlación entre la edad biológica, representada en la edad según la talla y la edad ósea, con la edad cronológica de los pacientes portadores de anemia drepanocítica, el crecimiento y la maduración de ellos debe estudiarse y controlarse de manera individual, considerando que estas tienen altas probabilidades de presentar retraso, al ser comparadas con los patrones poblacionales.

RECOMENDACIONES

En el control de los pacientes portadores de anemia drepanocítica, ésta se debe realizar de manera integral, en el cual hay que entender que los ritmos biológicos de maduración de ellos son individuales y no pueden ser comparados con la población en general, por lo tanto es importante incluir dentro de su control cualquiera de éstos dos parámetros de maduración biológica, como lo es la edad para la talla o la edad ósea, en vista que no se encontraron diferencias significativas entre ambos.

A pesar que generalmente los padres de pacientes portadores de anemia drepanocítica y éstos tienen conocimiento de la enfermedad, y sus complicaciones, se recomienda enfatizar acerca del efecto que podría generar el padecer una enfermedad crónica sobre la maduración en el afectado, siempre individualizando cada caso.

El manejo adecuado en el conocimiento de las diferencias individuales presentes en éstos pacientes en sus tiempos evolutivos, permite al médico transmitir una mayor tranquilidad en lo referente a los retrasos relacionado con dichos parámetros y así evitar alteraciones emocionales que puedan presentar éstos pacientes.

AGRADECIMIENTO

A la Dra. Yamila Mudarra por su apoyo y confianza en el desarrollo de la investigación.

Al personal del área de radiología del Hospital Pediátrico “Dr. Elías Toro” por el apoyo brindado.

REFERENCIAS

1. Cantalejo, M.A, et al. "Protocolo de anemia de células falciformes o drepanocitosis". Vol.XXXVIII.Bol.S Vasco-NAV.Pediatr 2005; 38:20-38.
2. Guía de práctica clínica sobre Enfermedad de Células Falciformes Pediátrica. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas.[Internet]2010.[citado2016jul14]. Disponible en: www.SEHOP.org
3. Figueroa de Quintero, O. Academia Biomédica Digital.[internet]2012. .[citado abril-junio nro 50]. Disponible en:<http://bioline.org.br/request?va12012>
4. Revistadigitalconmishijos.Percentilinfantil:talla y peso de los niños.[Internet] 2016 [citado2016jul14]Disponibleen:<http://m.conmishijos.com/ninos/ninos-alimentacion/percentil-infantil-talla-y-peso.html>
5. Méndez A. "Anemia Drepanocítica".Blog.Ciencias-Médicas.[Internet] 2010 jul [citado 2016 feb 19]. Disponible en: <http://blog.ciencias-medicas.com/archives/172>
6. Asamblea Mundial de la Salud, 59. "Anemia Falciforme". Organización Mundial de la Salud. [Internet] 2006. [Citado 2016 Julio 05] A59_R20.sp.pdf.Disponible en: <http://www.who.int/iris/handle/10665/24630>
7. Fonseca-Pérez, T. "Detección de hemoglobina S en población neoespartana autóctona mediante HPLC y estimación del aporte africano presente en ésta población híbrida actual". [Internet] 2011 Marzo [Citado 2016 Julio 04] Disponibleen:<http://www.portalesmedicos.com>.
8. Ceñal González F, M. J. Dilemas diagnósticos y terapéuticos en talla baja. Pediatría Atención Primaria, 2009, vol. 11, 155-172
9. AlbiachV.Regulación del crecimiento postnatal. En: Pombo M, editor. Tratado de Endocrinología Pediátrica.3ra edición. España: Mc Graw -Hill Interamericana; 2002. 233-42.
10. Calzada R. Crecimiento del Niño. 1era edición. Sección I. Cap.5.Mexico: Mc Graw-Hill-Interamericana; Octubre 1998. 50-9.
11. Hernández M. El patrón del crecimiento humano y su evaluación. En: Pombo M, editor. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 3ra edición. España: Mc Graw-Hill-Interamericana; 2002. 265-72
12. Nogueira, ZeniDrubi, et al. "Alterações antropométricas emcriançascomdoença falciforme." Revista de Ciências Médicas e Biológicas 13.3 (2015): 393-7.

13. Torné B.E, Verde I.E. Nuevo índice de valoración ósea Ebrí-Carpo-metacarpofalángico y de predicción de talla adulta. Disponible en: <http://www.pediatriaintegral.es/numeros-anteriores/publicacion-2012-12/nuevo-indice-de-valoracion-osea-ebri-carpo-metacarpofalangico-y-de-prediccion-de-talla-adulta/> [Diciembre, 2012]
14. Patey, R. A., et al. "The importance of using ethnically appropriate reference ranges for growth assessment in sickle cell disease." *Archives of disease in childhood* 87.4 (2002): 352-3.
15. Luporini, Silvia Maria, et al. "Growth hormone and insulin-like growth factor I axis and growth of children with different sickle cell anemia haplotypes." *Journal of pediatric hematology/oncology* 23.6 (2001): 357-363.
16. Izaguirre de Espinoza, Isbelia, et al. "Atlas de maduración ósea del venezolano." *Anales Venezolanos de Nutrición*. Vol. 16. No. 1. Fundación Bengoa, 2003.
17. Johanson, N. A. "Musculoskeletal problems in hemoglobinopathy." *The Orthopedic clinics of North America* 21.1 (1990): 191-8.
18. Cipolotti, R., et al. "Childhood and adolescent growth of patients with sickle cell disease in Aracaju, Sergipe, north-east Brazil." *Annals of Tropical Paediatrics: International Child Health* 20.2 (2000): 109-113.
19. Malinauskas, Brenda M., et al. "Impact of acute illness on nutritional status of infants and young children with sickle cell disease." *Journal of the American Dietetic Association* 100.3 (2000): 330-4.
20. Serjeant, Graham R., Atul Singhal, and Ian R. Hambleton. "Sickle cell disease and age at menarche in Jamaican girls: observations from a cohort study." *Archives of disease in childhood* 85.5 (2001): 375-8
21. M'Pemba-Loufoua AB, Nzingoula S, Moubouh-Akouala F, Oba A. Pubertal development in girls with homozygote sickle cell disease. *Bull Soc Pathol Exot.* 94 (2001): 326-9.
22. Oredugba, Folakemi A., and K. O. Savage. "Anthropometric findings in Nigerian children with sickle cell disease." *Pediatric dentistry* 24.4 (2002): 321-5.
23. Barden, Elizabeth M., et al. "Body composition in children with sickle cell disease." *The American journal of clinical nutrition* 76.1 (2002): 218-225

24. Zemel, Babette S., et al. "Effect of zinc supplementation on growth and body composition in children with sickle cell disease." *The American journal of clinical nutrition* 75.2 (2002): 300-307.
25. Collett-Solberg, Paulo F., Russell E. Ware, and Sara M. O'Hara. "Asymmetrical closure of epiphyses in a patient with sickle cell anemia." *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 15.8 (2002): 1207-12.
26. De Montalembert M: Sickle cell disease in the neonatal period. *Gynecol Obstet Biol Reprod* 2004; 33 (Suppl 1):S12-S14
27. Hernández, Hernández, et al. "Maduración ósea y estado nutricional antropométrico en niños, niñas y adolescentes con síndrome nefrótico." *Arch. Venez. Pueric. Pediatr* 75.2 (2012): 45-51.
28. German F. Sáenz-Renauld. Hemoglobinas anormales. *Acta Médica Costarricense* 2005; 47 (4): 175
29. Marshall WA and Limongi I. Skeletal maturity and the prediction of age at menarche. *Ann Hum Biol* 1976; 3: 235-243.
30. Tanner JM. Whitehouse RH, et al. Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height (TW2_method). 2nd. Ed. London Academic Press. 1983.
31. Matkovic V. Nutrition, genetics and skeletal development. *Am College Nutr.* 1996; 15 (6): 566-9
32. Tanner JM, Whitehouse RH, et al. Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height (TW2_method). 1st Ed. London Academic Press. 1975.
33. Hernández M. El patrón de crecimiento humano y su evaluación. En: M. Pombo. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. 3ra ed. Cap.13. Mc Graw-Hill - Interamericana. Madrid 2002, pp. 244- 274
34. Izaguirre-Espinoza I, López-Blanco M. Evaluación del crecimiento y la maduración física. *Nutrición Pediátrica*. Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. 1a ed. Cap.1. Editorial Médica Panamericana. Caracas 2009, pp. 3-40
35. Izaguirre-Espinoza I, Macías-Tomei C, Castañeda-Gómez M, Méndez Castellano H. *Atlas de Maduración Ósea del Venezolano*. Fundacredesa. 1ra ed. Caracas, Intenso Offset C.A.; 2003: 237-240.
36. Ceglia, A. Indicadores de maduración de la edad ósea, dental y morfológica. En: *Revista Latinoameri.* 2005.

37. Malavé Y, Rojas I. "Análisis Carpal como Indicador de Maduración Ósea". Acta odontol. venez [Internet]. 2000 Sep [citado 2016 Jul 04] ; 38(3): 4-9. Disponible:
http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-63652000000300002&lng=es
38. J Forensic Sci, January 2013, Vol. 58, No. 1doi: 10.1111/j.1556-4029.2012.02294.xDisponible en: www.onlinelibrary.wiley.com
39. Van Der Eerden BCJ, Karperien M, Wit JM. Systemic and local regulation of the growth plate. Endocr Rev 2002; 24 (6): 782-801
40. Tanner JM, Whitehouse RH, et al. A New System for Estimating Skeletal Maturity from Hand and Wrist, with Standards Derived from a Study of 2.600 healthy british children. Paris: Center International de L'Enfance. 1962.
41. Tanner JM, Healy MJR, et al. Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height (TW3method). W.B. Saunders. London 2001.
42. Canelón Arocha JL . La radiografía de la mano y la muñeca izquierda para determinar la edad ósea . RevSocMed-Quir. Hospital de Emergencia Pérez de León 1987; Vol XXII (3): 66.
43. Pyle SI and Hoerr NL. Radiographic standards of reference for the growing knee. 2nd Ed. Springfield IL.C
44. Roche AF, Wainer H, et al. Skeletal Maturity: the knee joint as a biological indicator. New York. London: Plenum Press 1975.
45. Vincent M, Hugon J. L'insuffiance ponderale du premature Africain au point de vue de la santé publique.

ANEXOS

Anexo 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo: _____ mayor de edad, portadora de la Cédula de Identidad: _____, madre, padre o representante legal de: _____ en pleno uso de mis facultades mentales, y sin que medie coacción declaro que se me ha informado:

1) Que mi hijo y/o representante legal participará en el estudio: NIÑOS PORTADORES DE ANEMIA DREPANOCÍTICA: RELACIÓN ENTRE EL PARÁMETRO EDAD/TALLA Y EDAD ÓSEA, que aportaré datos como fecha de nacimiento, antecedentes de enfermedades. 3) Que deberé acudir en compañía de mi hijo y/o representante legal para que las autoras de este estudio procedan a tallarlo, para lo cual será colocados en un tallímetro. 4) Que permitiré la realización de una Rx de mano y muñeca izquierda a mi hijo y/o representante legal. 5) Que podremos retirarnos del estudio cuando lo deseemos, sin que esto repercuta en nuestra asistencia médica. 6) Que nuestra participación no representa gastos económicos y/o riesgos de ningún tipo. 7) Que se nos informará de manera oportuna los resultados del estudio 8) Que se le darán a conocer a los participantes en el estudio y a la médico Hematólogo tratante los resultados de la investigación 9) Que cualquier duda o pregunta será debidamente aclarada por las autoras: Guerra, Gellika, telf. 0412- 7731862, Mudarra, Yamila telf. 0414-2907237

Conforme firman:

Nombre del

Padre/Madre/Representante Legal Firma Lugar Fecha

Nombre del Testigo Firma Lugar Fecha

Investigadora: Firma Lugar Fecha

Anexo 2

Hoja de Recolección de datos

Número	Sexo	Edad cronológica	Edad según la talla	Edad ósea	Tipificación genética	Diagnóstico nutricional	Edad/talla- edad cronológica	Edad ósea- edad cronológica	Edad/talla- edad ósea

Anexo 3

Operacionalización de variables

Variable	Tipo	Indicadores	Valores finales
Edad	Cuantitativa Discreta	Edad en años al momento del ingreso	2 a 4años con 11 meses y 29días (preescolares) 5 a 11años con 11meses y 29 días (escolares) 12 a 18 años (adolescentes)
Sexo	Cualitativa Nominal-dicotómica	Sexo biológico	Femenino Masculino
Edad según la talla	Cuantitativa-Discreta		Edad en meses o años
Edad ósea	Cuantitativa-Discreta		Edad en meses o años
Edad de aparición del retardo según talla	Cuantitativa-Discreta		Edad en meses o años
Edad de aparición del retardo según edad ósea	Cuantitativa-Discreta		Edad en meses o años
Clasificación genética	Tipo de hemoglobinopaíta	Única Coexistencia	Tipo de hemoglobimopiatía Homo o heterocigoto

Anexo 4

Tabla 1.
Distribución de pacientes según indicadores epidemiológicos.

Variables	Estadísticos	
N	27	
Sexo		
Masculino	19	70,4%
Femenino	8	29,6%
Total	100%	
Clasificación de edad		
Preescolares	6	22,2%
Escolares	12	44,5%
Adolescentes	9	33,3%
Total	100%	
Edad cronológica (años)		
	9,7 ± 4,4	
Edad según talla (años)		
	8,6 ± 3,8	
Edad según ósea (años)		
	8,0 ± 4,1	
Edades expresadas como media ± desviación estándar		

Fuente : Archivos de Historias Médicas del Hospital Elías Toro

Tabla 2.
Distribución de pacientes según su tipificación genética.

Tipificación genética	N	%
SS	21	77,8
SB	3	11,1
SC	2	7,4
AS	1	3,7
Total	27	100%

Fuente : Archivos de Historias Médicas del Hospital Elías Toro

Tabla 3.

Distribución de pacientes según su diagnóstico nutricional.

Diagnóstico nutricional	N	%
Nutrición normal	17	63,0
Nutrición zona crítica	6	22,2
Desnutrición leve	4	14,8
Total	27	100%

Fuente : Archivos de Historias Médicas del Hospital Dr. Elías Toro

Tabla 4.

Comparación de resultados según edades.

Respuestas	Edad/talla vs Edad cronológica		Edad ósea vs Edad cronológica		Edad/talla vs Edad ósea	
	n	%	N	%	n	%
Sin retraso / sin adelanto	1	3,7	0	0,0	0	0,0
Retraso	21	77,8	23	85,2	9	33,3
Adelanto	5	18,5	4	14,8	18	66,7
Total	27	100%	27	100%	27	100%

Edad/talla vs edad cronológica: $p = 1,000$

Edad/ósea vs edad cronológica: $p = 0,002$

Edad/talla vs edad/ósea: $p = 0,003$

Edad-talla vs edad-cronológica y edad-ósea vs edad-cronológica, ambas estiman retraso de manera similar, y no difieren estadísticamente.

Edad-talla vs edad-cronológica hace estimaciones de más retrasos en comparación con edad-talla vs edad-ósea que hace estimaciones de más adelantos, estadísticamente diferente ($p = 0,002$) y el mismo resultado en edad-ósea vs edad-cronológica vs edad-talla vs edad-ósea ($p = 0,003$).

Fuente : Archivos de historias médicas del hospital Dr. Elías Toro