



**HOSPITAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO
"DR. RODOLFO NIETO PADRÓN"
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD EN EL ESTADO
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO ESPECIALISTA
EN
PEDIATRÍA**

TÍTULO:

**ESTUDIO DE DOS SERIES DE CASOS CON
HIDROXIUREA EN NIÑOS
CON ANEMIA DE CELULAS FALCIFORMES**

ALUMNO:

DRA. BERENICE HURTADO OBISPO

ASESORES:

**DR EFRAIN ZURITA ZARRACINO
DRA. LEOVA PACHECO GIL
DR. MANUEL S. BORBOLLA SALA**



Villahermosa, Tabasco. Agosto de 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**HOSPITAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO
"DR. RODOLFO NIETO PADRÓN"
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD EN EL ESTADO
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO ESPECIALISTA
EN
PEDIATRÍA**

TÍTULO:

**ESTUDIO DE DOS SERIES DE CASOS CON
HIDROXIUREA EN NIÑOS
CON ANEMIA DE CELULAS FALCIFORMES**

ALUMNO:

DRA. BERENICE HURTADO OBISPO

ASESORES:

**DR. EFRAIN ZURITA ZARRACINO
DRA. LEOVA PACHECO GIL
DR. MANUEL E. BORBOLLA SALA**



Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: DRA. BERENICE HURTADO OBISPO
FECHA: AGOSTO DE 2009

Villahermosa, Tabasco. Agosto de 2009

AGRADECIMIENTOS

A DIOS :

LA LUZ MAS GRANDE EN MI VIDA, GRACIAS POR PERMITIRME LLEGAR A VIVIR HASTA ESTE MOMENTO, CUMPLIR MIS METAS., Y SOBRE TODO POR LA FORTALEZA DE SALIR ADELANTE EN LOS MOMENTOS DIFICILES.

A MIS PADRES :

EL MAYOR EJEMPLO, GRACIAS POR SU PACIENCIA, CONFIANZA Y APOYO PARA REALIZAR MIS SUEÑOS , POR SU AMOR INCONDICIONAL. Y POR ENSEÑARME EL CAMINO DE LA VIDA.

A MIS HERMANOS:

KARINA, MIRIAM Y PEDRO: GRACIAS POR SU AMOR, Y POR SU COMPRESION EN TODOS ESOS MOMENTOS IMPORTANTES QUE NO PUDE ESTAR A SU LADO EN TODO ESTE LARGO CAMINAR.

A MI ABUELITA JUANITA:

POR TU AMOR DESDE ESE LUGAR ESPECIAL, SIEMPRE ESTARAS EN MI CORAZÓN.

A MIS FAMILIARES Y AMIGOS:

GRACIAS POR SU CARÍÑO, Y CONFIANZA EN QUE ESTE SUEÑO SE PODRIA REALIZAR.

A SERGIO:

POR TU AMOR, APOYO Y COMPRESIÓN DURANTE ESTA ETAPA DE MI VIDA.

A MIS AMIGOS:

DANIEL, CARRASCO, ADRIANA, SOCORRO ,Y A TODOS MIS COMPAÑEROS DE GENERACIÓN GRACIAS POR SU AMISTAD , Y POR SER LA FAMILIA DE ESTA AVENTURA

A MIS ASESORES Y MAESTROS:

A LOS QUE PARTICIPARON EN MI DESARROLLO PROFESIONAL, GRACIAS POR SUS CONSEJOS Y SU EXPERIENCIA.

A TODOS EN GENERAL GRACIAS

INDICE

I	RESUMEN	1
II	ANTECEDENTES	2
III	MARCO TEORICO	5
IV	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	28
V	JUSTIFICACIÓN	29
VI	OBJETIVOS	31
VII	HIPOTESIS	31
VIII	METODOLOGIA	
	a) Diseño del experimento	32
	b) Unidad de observación	32
	c) Universo de trabajo	32
	d) Calculo de la muestra y sistema de muestreo	32
	e) Definición de Variables	33
	f) Criterios y estrategia de trabajo clínico	35
	h) Criterios de inclusión	36
	i) Criterios de exclusión	36
	j) Métodos de recolección, base de datos	36
	k) Análisis estadístico	37
	l) Consideraciones éticas	37
IX	RESULTADOS	38
X	DISCUSIÓN	49
XI	CONCLUSIÓN	52
XII	BIBLIOGRAFIA	54
XIII	ORGANIZACIÓN	55
XIV	EXTENSION	56
XV	ANEXOS	56

RESUMEN

Título: Estudio de dos series de casos con hidroxiurea en niños con anemia de células falciformes

Objetivo: Evaluar el efecto clínico y bioquímico de hidroxiurea (HU) en pacientes con anemia de células falciformes.

Material y métodos: Se estudiaron dos grupos de casos con anemia de células falciformes, quienes acudieron al Hospital del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón, con un total de 16 pacientes, 7 tratados con hidroxiurea y 9 sin hidroxiurea. La dosis diaria de hidroxiurea fue de 500 miligramos, independientemente del peso o IMC, excepto en dos pacientes menores de 15 kg a quienes se les ajustó dosis semanal, manejándose 500mg cada tercer día. El estudio consistió en un ensayo clínico, transversal, retrospectivo, prospectivo y analítico.

Resultados se reportó que el 56% tomó hidroxiurea y el 44% continuó con manejo convencional, hubo mayor número de casos del sexo masculino 62%, del grupo de 10 a 14 años 43.9%, el municipio de Centro Tabasco fue el más afectado del Estado. Los pacientes presentaron antecedentes heredo-familiares de anemia de células falciformes en un 40% padre o madre, y hermanos 60%. La manifestación clínica más frecuente fue la palidez cutáneo mucosa. Con respecto a la hidroxiurea no se presentaron efectos adversos en el estudio, disminuyeron las crisis vaso oclusiva, hospitalizaciones y las transfusiones. No hubo un cambio importante respecto a las cifras de hemoglobina total, reportándose una $r=0.377$ con una $p>0.05$, lo que indicó que la hemoglobina tras el uso de hidroxiurea fue igual antes y después del tratamiento con HU. Sin embargo la hemoglobina fetal presentó un incremento significativo con una $r=0.0871$ y una $p<0.05$; y con una $t=4.003$ con 7 gl, y una $p<0.005$

Conclusión la hidroxiurea mostró ser benéfica en diferente grado para cada uno de los usuarios, el principal efecto es el incremento de la hemoglobina fetal y no mostró cambios significativos a nivel de hemoglobina total. Así mismo contribuyó a la adaptación familiar de los pacientes disminuyéndoles el dolor osteomuscular.

ANTECEDENTES

La enfermedad de células falciformes (ECF) surge como consecuencia de la herencia de ambos padres de una mutación en el gen de la beta globina. Diferentes tipos de enfermedad son causadas por la herencia de diferentes genes alterados de beta globina y pueden diagnosticarse con análisis de sangre o pruebas genéticas. Se denomina de ese modo debido a que los hematíes se distorsionan en formas poco frecuentes al liberar el oxígeno que transportan, debido a la polimerización de la hemoglobina anormal que contienen. Este proceso se ve acelerado por un ciclo de deshidratación de los eritrocitos, que aumenta la concentración intracelular de la hemoglobina falciforme y en consecuencia, la polimerización.

Una de las características distintivas de la anemia de células falciformes es la presencia de estos eritrocitos densos y deshidratados, que se destruyen fácilmente y pueden agruparse para bloquear los vasos sanguíneos (vaso oclusión).¹

La enfermedad se caracteriza por episodios de anemia, crisis vaso oclusivas y daño orgánico, con síntomas impredecibles que difieren entre los individuos. Es más prevalente en poblaciones originarias de África Subsahara y partes de la India; aunque el movimiento de poblaciones lo convirtió en un problema global, con aproximadamente 60 000 afroestadounidenses y 10,000 británicos con la enfermedad.

En muchas personas, el tratamiento clínico se centra en la profilaxis contra la infección, el alivio del dolor, la hidratación y la transfusión de sangre periódica para reducir la concentración de células falciformes en el torrente sanguíneo. Sin

embargo, la mayor parte del tratamiento es sintomático y por eso, a pesar de mejorar enormemente los servicios de atención, muchas personas que padecen la enfermedad todavía mueren en la infancia debido a episodios súbitos de infección, accidente cerebrovascular, síndrome torácico agudo o secuestro esplénico.

Evidentemente, sería preferible adoptar medidas preventivas. En un intento de prevenir la creciente concentración de hemoglobina falciforme (que causa polimerización y deformación del eritrocito), las investigaciones recientes comenzaron a concentrarse en el proceso fisiológico que lleva a la deshidratación del eritrocito para el potencial terapéutico.²

Las transfusiones crónicas reducen la incidencia de un evento del sistema nervioso central en un 50% a 90%. La transfusión sanguínea podría estar asociada con difícil acceso venoso periférico, así como después de 12 a 18 meses, de transfusiones crónicas conlleva con una carga obligada de hemocromatosis transfusional, necesitando la quelación con desferoxamina. La rigurosa demanda de infusión de desferoxamina 10-12 horas en la noche, 5 o 6 noches por semana ejerce una protección para las crisis sin embargo genera daño hepático y cardíaco debido al hierro transfundido.³

La hidroxiurea (HU), un fármaco quimioterapéutico, mejora la Hb Fetal para disminuir los requerimientos transfusionales en los pacientes que tienen anemia de células falciformes, ya que a largo plazo tienen sobrecarga del hierro o hemocromatosis adquirida. La terapia con hidroxiurea reduce la frecuencia de los eventos de dolor y síndrome torácico.¹

Al realizar el uso de hidroxiurea hay un retardo en el proceso de falciformación, una disminución importante del programa de transfusiones, así como evita complicaciones y la duración de hospitalizaciones.

En el hospital del Niño Rodolfo Nieto Padrón no se conoce con exactitud, el universo de la población con anemia de células falciformes, así como los beneficios clínicos del uso de hidroxiurea, por lo que se realizó un estudio de 2 series de casos con anemia de células falciformes con y sin tratamiento de hidroxiurea.

MARCO TEORICO

La hemoglobina es la sustancia dentro de los eritrocitos que transporta oxígeno por todo el cuerpo. La enfermedad de células falciformes es una enfermedad genética hereditaria que produce un trastorno en la hemoglobina. Se forman cristales en el eritrocito, bloqueando el flujo sanguíneo, causando dolor y daño del órgano. El aumento del nivel de hemoglobina fetal en los individuos afectados puede reducir los efectos de la enfermedad. Esto es porque la hemoglobina fetal dificulta la formación de cristales de la hemoglobina falciforme dentro del eritrocito.⁴

LA ANEMIA

La anemia se define como la disminución de la concentración de la hemoglobina de la sangre, y constituye una de las causas más frecuentes de consulta clínica por tres motivos fundamentales:

- 1) Su elevada incidencia en niños, mujeres jóvenes e individuos de edad avanzada, especialmente si existe malnutrición.
- 2) Constituye un signo que suele aparecer en el curso de un elevado número de enfermedades.
- 3) Presenta una frecuencia muy elevada en países del Tercer mundo, debido a los grandes problemas de desnutrición y enfermedades transmisibles.

Los límites de referencia de la concentración de hemoglobina en sangre pueden variar según la población analizada, edad, sexo, las condiciones ambientales y hábitos alimentarios.⁵

MANIFESTACIONES CLINICAS DEL SINDROME ANEMICO

Las manifestaciones incluyen: palidez, astenia, adinamia, disnea, fatiga muscular, taquicardia palpitations, soplo sistólico funcional, alteración de la visión, cefaleas, alteraciones de la conducta, insomnio, amenorrea, edemas, anorexia y constipación.⁶

HEMOGLOBINOPATIAS ESTRUCTURALES

Son defectos de la hemoglobina que, en su gran mayoría, se transmiten con la herencia. Las hemoglobinopatías congénitas obedecen a mutaciones en los genes que codifican la síntesis de cadenas de cadenas de globina y sus consecuencias pueden ser:

- 1.- Síntesis de una hemoglobina anómala, estructuralmente diferente a la hemoglobina normal.
- 2.-Disminución de la síntesis de hemoglobina normal (talasemias).
- 3.-Ambos defectos simultáneamente (hemoglobinopatías talasémicas)
- 4.-Persistencia hereditaria de hemoglobina fetal.⁷

Una hemoglobinopatía estructural obedece a una alteración en la secuencia de los aminoácidos de una de sus cadenas globinicas, cuya consecuencia puede ser una alteración de las propiedades moleculares.

La hemoglobinopatía estructural de mayor importancia clínica es, sin duda, la **HbS**. El mecanismo genético de las hemoglobinopatías estructurales puede ser de cuatro tipos :

- Sustitución de un aminoácido por otro, como sucede con la HbS p HbC
- Delección de un fragmento de la secuencia de aminoácidos
- Alargamiento de una cadena de globina
- Hibridación anómala entre dos cadenas de globina ¹

En 1910 , Herrick describió por vez primera la anemia falciforme en un estudiante de raza negra, y años más tarde , Pauling identificó la hemoglobinopatía S como causa de la misma. ⁸

La prevalencia global de las principales hemoglobinopatías más frecuente en la población mundial es de aproximadamente el 0.2%. Esta cifra tiende a aumentar gracias al progreso de la lucha contra la pobreza, la desnutrición, las enfermedades infecciosas y la mortalidad infantil, lo que puede significar un empeoramiento de la situación generada por estas enfermedades hereditarias en los países del tercer mundo o en vías de desarrollo.²

HEMOGLOBINOPATÍA S (HbS)

Es la primera enfermedad molecular que fue descrita por Pauling en 1949. Se halla muy extendida por todo el mundo, especialmente entre individuos oriundos de África ecuatorial, aunque se observa también con elevada frecuencia en poblaciones del área mediterránea, Oriente Medio, India y EE.UU. En su forma homocigoto (Hb SS), es causante de la drepanocitosis o anemia falciforme, y junto con la Hb C constituye la hemoglobinopatía más frecuente y también la de mayor impacto sanitario.

INCIDENCIA Y DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA

La hemoglobina S debe su dominación al término anglosajón *sickle* que significa —h~~o~~’, y que es la forma característica que adoptan los eritrocitos cuando disminuye la concentración de oxígeno ambiental. Debido a que los eritrocitos portadores de Hb S son resistentes a la infección por *P. Falcifarum* , el agente causal del paludismo o malaria.⁹

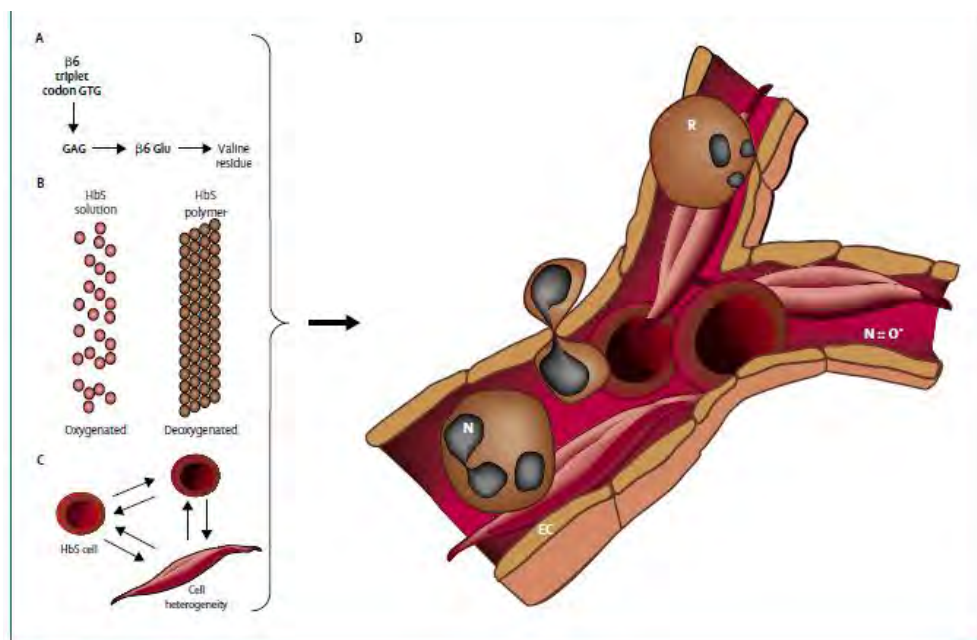
FISIOPATOLOGIA

La HbS es el resultado de la sustitución de la base timina por la adenina en el codón 6 del gen B de globina con sustitución del glutámico por la valina. Como consecuencia de esta mutación, cuando la hemoglobina se desoxigena sufre un proceso espontáneo de polimerización por el que adopta la estructura de un gel paracrystalino conocido como cuerpo tactoide. La estructura de este polímero está formado por 14 tetrámeros de desoxi-hb que se disponen formando haces longitudinales unidos entre sí. (fig. 1) . Esta alteración confiere una estructura

cilíndrica insoluble y rígida que modifica drásticamente la forma del eritrocito, el cual adopta una morfología que recuerda una hoz (sickle).^{1, 4}

El proceso de polimerización (drepanocitosis) no es instantáneo sino que va precedido de un período de latencia durante el cual las moléculas de desoxi-HbS establecen contacto (formación de pequeños agregados o nucleación) para, finalmente, polimerizar de forma explosiva en haces o fibras de cuerpos tactoides insolubles.

Figura 1



Aunque el fenómeno de la falciformación es reversible, entre 5 y 50% de eritrocitos falciformes no pueden recuperar su forma original, por lo que son inmediatamente eliminados de la circulación por el sistema mononuclear fagocítico. La proporción entre drepanocitosis reversibles y drepanocitos irreversibles varía de un paciente a otro, aunque generalmente siempre existe un predominio de drepanocitos

reversible que recuperan su forma normal (disco bicóncavo) en presencia de oxígeno. Los drepanocitos irreversibles no recuperan la forma normal ni en presencia de oxígeno a elevada concentración, y se caracterizan por presentar un gran descenso del VCM (menor de 70 fL) y aumento de la CCHM (mayor de 370 g/L). La alteración de la CCMH pone de manifiesto un grado extremo de deshidratación celular que se explica por las alteraciones que la polimerización irreversible de la desoxi-HbS ejerce sobre la membrana eritrocitaria, una de ellas es la alteración de sus propiedades fisicoquímicas.

Así la formación de cuerpos tactoides intraeritrocitarios va acompañada de la formación de sustancias oxidantes (ion superóxido, peróxido de hidrógeno y radicales libres) que alteran la estructura de la membrana (modificación de la composición y distribución de fosfolípidos en la bicapa), y condicionan el aumento de la permeabilidad pasiva al potasio y el exceso de calcio intraeritrocitario por el efecto Gardos. Otras alteraciones de la membrana del drepanocito son una elevada tendencia a adherirse al endotelio vascular, y una mayor sensibilidad al efecto de los fagocitos. Esta mayor adherencia de los drepanocitos al endotelio vascular resulta facilitada por sustancias como la trombospondina, resultado de la activación plaquetaria y la fibronectina. La trombospondina es un agente de adhesión especialmente activo, debido a su afinidad por el antígeno CD36 presente en la membrana de los reticulocitos, muy abundante en la crisis de anemia falciforme. Esta mayor adhesión de los drepanocitos y reticulocitos al endotelio vascular constituye uno de los principales factores desencadenantes de las crisis vaso oclusivas, característica de la drepanocitosis.

La hemólisis de la anemia falciforme es, intravascular y extravascular. El carácter intravascular resulta de la lisis de drepanocitos por acción del complemento (mayor sensibilidad al complemento) y la pérdida de la deformabilidad por la falciformación (mayor fragilidad al cizallamiento de la circulación sanguínea). El carácter extravascular resulta de la mayor sensibilidad de los drepanocitos al efecto macrofágico de los monocitos.¹⁰

La crisis de vaso oclusión tienen un origen multifactorial, y en su aparición pueden intervenir factores tan diferentes como la polimerización de la desoxi-hbS, la pérdida de deformabilidad y el aumento de la viscosidad sanguínea, la mayor adherencia del endotelio vascular y la activación de la hemostasia, variaciones de la tonicidad vascular, efectos directos de los granulocitos o plaquetas, y también, la presencia de factores facilitadores del entorno ambiental.¹ De todos ellos, el que aparece más importante es la mayor adherencia de los drepanocitos al endotelio vascular. En este proceso, que puede ser desencadenado por un proceso infeccioso o inflamatorio con activación de los granulocitos y plaquetas, se aumenta la adhesión de los eritrocitos al endotelio vascular y, junto a la disminución de deformabilidad, se facilita la obstrucción y la aparición de crisis vaso oclusiva. La vaso oclusión constituye un factor local que amplifica, por efecto de la hipoxia, el proceso de falciformación y enlentecimiento de la circulación sanguínea local.⁷

MANIFESTACIONES CLINICAS

La hemoglobina S se caracteriza por una elevada heterogeneidad clínica, observándose formas graves y otras asintomáticas. Ello obedece a la existencia de moduladores de la expresión clínica, entre los que destacan la concentración de hemoglobina fetal (Hb F), el sexo, y la coexistencia de otras mutaciones.

La forma clínica más frecuente de la hemoglobinopatía S (HbS) es el rasgo falciforme (HbSA), generalmente asintomático, y del que se cree existen en el mundo más de 35 millones de personas afectadas.

RASGO FALCIFORME.- Es el fenotipo de los portadores heterocigotos del gen β_s , y se caracteriza por la ausencia de signos clínicos de la enfermedad. La hemoglobinopatía sólo se pone de manifiesto mediante procedimiento de laboratorios (electroforesis de hemoglobina).El examen morfológico de los eritrocitos no muestra alteración alguna y la concentración de reticulocitos en sangre, así como los índices eritrocitarios son normales.

La enfermedad puede manifestarse en situaciones de estrés, tales como disminuciones importantes de la presión parcial de oxígeno atmosférico o tras la realización de un ejercicio físico intenso. Las manifestaciones clínicas del rasgo heterocigoto, se refieren más a alteraciones vaso oclusivas que a la anemia hemolítica. Así una de ellas es la afectación del riñón (hipostenuria con hematuria).

ANEMIA FALCIFORME O DREPANOCITOSIS. Es la expresividad clínica característica de la forma homocigoto de HbS. Generalmente la anemia se asocia con un conjunto de manifestaciones extra hematológicas que confieren gravedad al defecto genético. Durante el período neonatal, la anemia falciforme es poco

manifiesta debido al efecto protector de la HbF no es hasta pasados los primeros 4 a 6 primeros meses de vida, cuando se inicia el cuadro clínico. Se consideran 3 fases evolutivas con sintomatología:

- 1) fase estacionaria
- 2) fase de expresividad aguda
- 3) fase de expresividad crónica

FASE ESTACIONARIA. Corresponde a los primeros años de vida (1 a 4 años) y sus manifestaciones clínicas son las propias de un síndrome hemolítico crónico moderado o intenso (anemia, palidez cutáneo-mucosa, sub ictericia conjuntival, y retraso del crecimiento óseo y gonadal). En esta fase, es característica una intensa retención eritrocitaria esplénica (hiperesplenismo) con complicaciones vaso oclusivas de carácter local y progresivo que conducen a la pérdida de la función esplénica o auto esplenectomía.

FASE DE EXPRESIVIDAD AGUDA. Se inicia de a partir de los 4^a de edad, con agravamiento del cuadro anémico y aparición de diversas manifestaciones clínicas de carácter agudo debidas a las crisis vaso oclusivas que afectan de forma importante, a diversos órganos, aunque muy especialmente al pulmón, riñón, y tejido óseo (drepanocitosis).¹¹

Las crisis vaso oclusivas constituyen, las manifestaciones clínicas más característica y grave de la anemia falciforme, y muchas veces el primer síntoma, se trata de ataques dolorosos y pasajeros que pueden durar días o semanas. Lo más frecuente es que sean desencadenados por situaciones como hipoxia, fiebre,

infecciones, acidosis, deshidratación, hipotermia, cambios climáticos o estacionales y la menstruación. Obedecen a oclusiones de la microvasculatura que pueden afectar distintos territorios del organismo (huesos, tórax y zonas distales de las extremidades) y generalmente acompañadas de infecciones, que suelen ser recidivantes.

Una de sus manifestaciones más características es el dolor óseo generalizado o limitado a los huesos largos (húmero, fémur y tibias) en sujetos adultos o pequeños de las extremidades superiores o inferiores (dactilitis en los niños). La dactilitis da lugar al síndrome de MANO PIE, consistente en un dolor agudo y muy intenso con tumefacción subcutánea de la superficie dorsal de manos y pies, acompañado de impotencia funcional. Otras regiones que también suelen afectarse en las crisis dolorosas son la condrocostal (dolor torácico), vertebral (dolor dorso-lumbar) y el bazo (cuadro de dolor abdominal). Otro lugar afectado por las crisis vaso oclusivas es el mesenterio, dando lugar a los infartos de los vasos mesentéricos, que son causa de dolor abdominal muy intenso y de carácter agudo (síndrome mesentérico). Igualmente, la oclusión de vasos cerebrales es causa frecuente de accidentes neurológicos agudos, como hemiplejía, monoplejía y convulsiones.

Las infecciones constituyen la complicación más frecuente de la anemia falciforme. La incidencia de infecciones va disminuyendo progresivamente con la edad, ya que en los niños está muy facilitada por la pérdida de la función inmunitaria del bazo como consecuencia de la autoesplenectomía por microinfartos de repetición

(hiposplenía o asplenia). Como infecciones más frecuentes destacan las debidas a *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, aunque también suelen observarse osteomielitis, producida casi siempre por bacterias del género *Salmonella*. La complicación infecciosa más grave del cuadro drepanocítico es la septicemia posmeningitis por *S. pneumoniae* o *H. influenzae* cuyas manifestaciones clínicas suelen asociarse con coagulación intravascular diseminada. Con menor frecuencia pueden aparecer infecciones pulmonares de carácter muy grave, con complicaciones tromboembólicas casi siempre producidas por *M. pneumoniae*.

La aparición de fiebre, taquipnea e intenso dolor torácico (síndrome torácico) constituye la causa más frecuente de hospitalización de los pacientes. El síndrome torácico pone de manifiesto una afectación del sistema vascular pulmonar, que casi siempre se acompaña de infección o hipertensión pulmonar que suele cursar con una insuficiencia cardiorrespiratoria grave que puede ser causa de muerte. Las oclusiones vasculares agudas son menos frecuentes dentro de los que destacan la retina, el sistema nervioso central, y los cuerpos cavernosos del pene. La trombosis de la arteria central de la retina puede constituir una causa de amaurosis y la de los cuerpos cavernosos del pene, de priapismo.⁴

- FASE DE EXPRESIVIDAD CRÓNICA. Es característica de la adolescencia y edad adulta.
- Úlceras maleolares
- Necrosis óseas.-Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes
- Complicaciones oculares.-Retinopatía

- Complicaciones pulmonares .-Insuficiencia respiratoria
- Complicaciones cardíacas.-Insuficiencia cardíaca
- Complicaciones renales.- Hipostenuria
- Complicaciones hepatobiliares. Cirrosis difusa nodular
- Complicaciones debida a la hiperbilirrubinemia

El carácter evolutivo crónico de la anemia falciforme afecta de forma importante al crecimiento y desarrollo corporal, al SNC, cardiovascular, pulmonar hepatobiliar y gastrointestinal. Así mismo condiciona lesiones graves de la función renal y trastornos visuales que pueden conducir a la ceguera. Otra complicación relativamente frecuente de la drepanocitosis en su fase crónica son las úlceras maleolares de evolución tórpida.

RETRASO EN CRECIMIENTO Y LESIONES OSTEOARTICULARES

Es una de las manifestaciones más evidentes, el peso y la altura son inferiores a los que corresponden a la edad cronológica. Se acompaña de retraso en el desarrollo gonadal, hipogonadismo y aparición tardía de la pubertad y la menstruación. La cronificación de los episodios agudos de dolor conduce a una destrucción progresiva de los huesos y articulaciones afectadas.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Crisis de apoplejía, retraso psicomotor que explica las dificultades de aprendizaje y el déficit neuropsicológico que suelen presentar estos pacientes durante la edad escolar.

APARATO CIRCULATORIO

La cronicidad suele ir acompañada de cardiomegalia e insuficiencia ventricular izquierda.

SISTEMA PULMONAR

En la fase crónica de la anemia falciforme, es frecuente observar signos de insuficiencia respiratoria obstructiva secundaria a la afectación pulmonar por microinfartos de repetición y sobreinfecciones, que desembocan con el tiempo en una fibrosis pulmonar progresiva.

SISTEMA HEPATOBILIAR

La hepatomegalia constituye un signo clínico prácticamente constante, casi siempre consecuencia del proceso hemolítico crónico y de infecciones. Se encuentran aumento de transaminasas. Otra consecuencia es la hemólisis crónica e hipercatabolismo de la hemoglobina es la litiasis biliar.⁴

FUNCION RENAL

Obedecen a la necrosis papilar que aparece como consecuencia de microtrombos en la región de las asas de Henle. El aumento local del hematocrito, la osmolaridad y la disminución del ph y de la PO₂ hacen de esta región lugar idóneo para la falciformación y microinfartación de las papilas y pirámides de la pelvis renal. La consecuencia fisiopatológica de este trastorno es la pérdida de la capacidad renal para concentrar y diluir la orina (hipostenuria), y la eventual aparición de hematuria macrscópica. Esta última también puede ser consecuencia de una glomerulonefritis estreptocócica, complicación relativamente frecuente de la HbS.

TRASTORNOS OCULARES

Existen los cambios patológicos que aparecen a nivel ocular, con trastornos circulatorios en la conjuntiva y cambios retinianos consistentes en el emblanquecimiento y condensación de vítreo basal, cambios en los vasos periféricos, lesiones coriorretinales pigmentadas en la periferia de la retina. Los cambios en la retina central incluyen tortuosidad y dilatación de la red capilar, con formación de microaneurismas y cicatrices negras en forma de disco, con pigmentación especulada y estrellada (signo de llamas solares negras).

ULCERAS MALEOLARES

Complicación característica de la anemia falciforme, se observa en un 50% de los pacientes, su aparición resulta favorecida por traumatismos y ciertas infecciones.

SINDROMES DREPANOCITICOS MODERADOS

Son formas de anemia falciforme con un cuadro clínico menos llamativo, que el de la drepanocitosis clásica y obedecen a genotipos mixtos, es decir, otras hemoglobinopatías o talasemias.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la drepanocitosis, requiere la realización de las siguientes pruebas:

- a) Biometría hemática con recuento de reticulocitos
- b) Examen de la morfología eritrocitaria
- c) Pruebas de solubilidad o falciformación
- d) Electroforesis de hemoglobinas
- e) Análisis del gen HbS mediante PCR

BIOMETRIA HEMATICA.- Se caracteriza por anemia intensa (hb entre 70 y 90 g/L), moderada leucocitosis neutrofilica ($15-30 \times 10^9$) y trombocitosis. La anemia es normocítica (VCM 83-98 FL) o moderadamente macrocitica (VCM alrededor de 100 fL) debido a la reticulocitosis (mayor de 150×10^9 /L) .La CCMH suele hallarse dentro de los límites normales o algo disminuida (menor de 320 g/L). El VCM es importante ya que inicialmente es normal, aunque no es frecuente que aumente debido a la reticulocitosis. Otra causa que disminuye el VCM es la ferropenia. El déficit de hierro puede obedecer tanto a la malnutrición como a la pérdida urinaria secundaria a las crisis hemolíticas periódicas, y su diagnóstico requiere estudio completo del metabolismo del hierro (ferritina, sideremia y capacidad de saturación de la transferrina).

OBSERVACION DE LA MORFOLOGIA ERITROCITARIA

Permite establecer el diagnóstico al apreciar una proporción variable, pero siempre superior al 10% de eritrocitos intensamente deformados (drepanocitos irreversibles) alargados y algo curvados, que poseen una característica de forma de hoz (sickle cell) o de semiluna. Esta alteración morfológica, debida a la polimerización de la HbS , va acompañada de una pérdida de la deformabilidad eritrocitaria.

PRUEBAS DE SOLUBILIDAD Y FALCIFORMACIÓN

Completan la información aportada por el hemograma y el examen morfológico de los eritrocitos. La prueba de solubilidad consiste en inducir la formación de

eritrocitos falciformes in vitro exponiendo la sangre total a un estado de desoxigenación.

ELECTROFORESIS DE HEMOGLOBINAS

La electroforesis de hemoglobinas a pH alcalino es el procedimiento diagnóstico que, por su simplicidad precisión y bajo costo, ofrece un mayor rendimiento. Empleando esta técnica, los individuos homocigotos (HbSS) muestran una fracción de hemoglobina mayoritaria que migra algo por detrás de la HbF, y ausencia de la HbA.¹²

PRONÓSTICO Y PREVENCIÓN

Depende de factores moduladores de la expresión clínica, entre los que destacan la concentración de HbF y la coexistencia de mutaciones genéticas para otras hemoglobinopatías o talasemias. La concentración de HbF depende, de otros factores, en gran parte constitucionales, como la edad, el sexo, el número de genes α , los haplotipos del gen β y la actividad del locus FCP (F-cell-production). El locus FCP es un gen que regula la producción de Hb F en los pacientes con anemia de células falciforme y se halla situado en el cromosoma sexual X. Debido a ello, la producción de HbF es superior en las mujeres, independientemente de que sean o no portadoras del gen β .^{s.11}

TRATAMIENTO

Debe ser tratada siempre teniendo en cuenta su carácter crónico y la frecuencia de las complicaciones. Una de las mejores opciones para estos enfermos es prevenir, en lo posible, la aparición de crisis agudas vasooclusivas, procurando evitar en lo posible todas aquellas situaciones que favorezcan su aparición, como por ejemplo infecciones, acidosis, hipoxemia y exposición al frío, como las más importantes.

PAUTAS GENERALES DE TRATAMIENTO

- 1.-Tomar ácido fólico (folato) diariamente para garantizar el funcionamiento de eritropoyesis.
- 2.-Administrar penicilina con carácter preventivo hasta los 6 años de edad para evitar, la aparición de infecciones graves.
- 3.-Mantener un buen estado de hidratación mediante la ingesta de 8 a 10 vasos de agua al día.
- 4.-Evitar en lo posible los ambientes excesivamente fríos o calurosos.
- 5.-Evitar el ejercicio intenso y los estados de estrés.
- 6.-Procurar un máximo reposo
- 7.-Realizar controles médicos periódicos.¹³

TRATAMIENTO DE LAS CRISIS VASOOCCLUSIVAS

El tratamiento básico de la anemia falciforme es el de las crisis dolorosas, y consiste principalmente en el empleo de medicamentos y fluidos para reducir el dolor y prevenir las complicaciones. Para ello lo más prudente es la hospitalización

del paciente al objeto de mejorar su estado de oxigenación, evitar la deshidratación y administrar analgésicos y antibióticos.

Como analgésicos pueden usarse, en caso de dolores muy intensos, los opiáceos (morfina, meperidina o hidromorfina) por vía parenteral en dosis terapéuticas a intervalos fijos de 3 horas u otros fármacos, como la hidroxizina, difenhidramina, prometazina, asociados con antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Cuando mejora el dolor, puede ir reduciéndose la administración parenteral de analgésicos y optar por el empleo de analgésicos por vía oral. Una vez de alta estos pacientes deben mantener tabletas de acetaminofen con codeína, por si aparece un nuevo episodio de dolor agudo. En caso de deshidratación o para prevenirla, debe administrarse, por vía parenteral o digestiva hidratación en cantidad de 2-4 L/m² cada 24hrs.⁴

TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES

La elevada frecuencia de infecciones neumocócicas, especialmente en niños de corta edad, obliga a establecer pautas de inmunización preventiva (vacunación) frente a *S.pneumoniae* y *H. influenzae*, o administración profiláctica de penicilina por vía parenteral cada 3 semanas.¹⁴

Es recomendable que los niños entre 3 y 5 a de edad con anemia falciforme sean vacunados frente al neumococo (PVC-7) y tomen penicilina dos veces al día, comenzando a los 2m de edad, y continuando hasta los 5 a.¹⁵

TRANSFUSIONES

Los pacientes con anemia falciforme presentan una buena adaptación a la anemia, incluso para valores tan bajos como 50 g/L de hemoglobina en sangre, por lo que siempre que sea posible debe evitarse la transfusión, limitándola a aquellos casos en los que sea estrictamente imprescindible. Las transfusiones no son inocuas, ya que pueden ser, en sí mismas, causa de complicaciones graves, como la inmunización alogénica, hemosiderosis y eventual vía para la transmisión de enfermedades. En general consisten en la administración de concentrados eritrocitarios hasta conseguir valores de concentración de hemoglobina en sangre de entre 100 a 120 g/L. Es muy importante no superar este límite, ya que podrían aparecer complicaciones por hiperviscosidad sanguínea y aumento brusco de la volemia.¹⁶

HIDROXIUREA

Es un hecho bien demostrado que una concentración elevada de HbF reduce la tendencia de la HbS a formar polímeros y, por lo tanto la falciformación. Por ello una de las opciones terapéuticas más eficaces es el empleo de hidroxurea (HU), un agente alquilante (inhibidor de la fase S del ciclo celular) muy empleado en el tratamiento de los síndromes mieloproliferativos crónicos y que han demostrado ser un eficaz inductor de la síntesis de Hemoglobina fetal.¹⁷ Ensayos clínicos han demostrado que el tratamiento con HU de pacientes con anemia de células falciformes reduce significativamente la frecuencia de las crisis vasooclusivas, el síndrome agudo de dolor torácico, el requerimiento transfusional y, por ende, la frecuencia de hospitalizaciones.

Desde el punto de vista hematológico, la administración de HU disminuye el número de eritrocitos falciformes circulantes y la intensidad de la hemólisis, y aumenta la concentración de Hemoglobina fetal. Ello redundará en un aumento de la concentración de hemoglobina (disminución de la anemia) y en un descenso del número de neutrófilos y monocitos (disminución del riesgo trombótico). La HU disminuye también la adherencia de los eritrocitos falciformes al endotelio, a la vez que disminuye la velocidad de polimerización.¹⁸

Con todo, y a pesar de su efecto beneficioso en el tratamiento de la anemia falciforme, la HU debe administrarse con precaución, ya que se trata de un agente alquilante y potencialmente mutagénico, aunque sus efectos a largo plazo en pacientes con hemoglobinopatías S están aún por ver, especialmente cuando su administración se inicia a edades tempranas.¹⁹ La realidad es que, hasta el momento, no se han descrito roturas cromosómicas, recombinaciones genéticas o

mutaciones de los genes p53, N-ras, K-ras en pacientes con anemia falciforme y tratados con HU. Esto contrasta con el hecho de que el tratamiento con HU de pacientes con policitemia vera (PV) muestra una frecuencia de transformación leucémica que oscila entre el 5 y 10%.

La dosis inicial es de 10 a 15mg/día con niños menores de 30kg y mayores 500mg/día. La toma debe realizarse por la mañana, durante 6-8 semanas. A partir de la 6-8 semanas, la dosis puede incrementarse a razón de 1 g/día hasta un máximo de 1,500-2,000 mg/día, siempre que se aprecie una biometría hemática estable.

Cuando se observe intolerancia, la dosis debe reducirse a menos de 10 mg/kg/día. Se han realizado protocolos en los cuales se administra hidroxiurea a dosis de 500mg. En niños pequeños se calculó la dosis total semanal la que se distribuyó en algunos días²⁰. La dosis de hidroxiurea no debe reajustarse por peso ideal del paciente, porque la obesidad no se presenta en pacientes con anemia de células falciformes.²¹ El tratamiento mediante HU va acompañado de un aumento del VCM, cuyo valor guarda relación directa con el de la HbF, de manera que es un índice fiable del mismo. Si después de unos días de tratamiento no se observa aumento del VCM, es que no existe una buena respuesta o que el tratamiento no se está realizando correctamente⁶

HYDREA (Hidroxicarbamida o Hidroxiurea).

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Indicaciones terapéuticas

HYDREA está indicado en el tratamiento de:

- *Síndromes mieloproliferativos:* Esplenomegalia mieloide/mielofibrosa (mielofibrosis idiopática), Trombocitemia esencial, Policitemia vera (poliglobulia primitiva), cuando la flebotomía sola no controla la enfermedad. Leucemias mieloides crónicas y síndromes relacionados:

Reacciones adversas

Hematológicas: Mielosupresión (leucopenia, anemia, trombocitopenia), leucemia secundaria .

Gastrointestinales: Estomatitis, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento.

Dermatológicas: úlceras cutáneas, en pacientes con trastornos mieloproliferativos en tratamiento con hidroxiurea. Con menor frecuencia, ulceraciones vasculíticas y gangrena. Rash maculopapular, eritema facial y periférico y alteraciones cutáneas del tipo de la dermatomiositis.

En pacientes tratados con HYDREA en tratamientos prolongados de mantenimiento durante varios años, se ha observado hiperpigmentación, eritema, atrofia cutánea y ungueal, descamación cutánea, pápulas violáceas y con muy poca frecuencia, alopecia. Con poca frecuencia, se ha notificado cáncer de piel.

Neurológicas: Somnolencia; excepcionalmente se presenta: cefaleas, mareos, desorientación, alucinaciones y convulsiones.

Renales: Elevaciones del ácido úrico, de la urea y la creatinina; disuria.

Otros: fiebre, escalofríos, malestar, astenia, elevación de enzimas hepáticas.²²

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

La hidroxiurea es un citostático antineoplásico causa una inhibición inmediata de la síntesis del ADN, actuando como un inhibidor de la ribonucleótido reductasa, sin interferir con la síntesis del ácido ribonucleico o de las proteínas.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

Hidroxiurea se absorbe rápidamente tras su administración oral. Los picos de niveles plasmáticos se alcanzan dentro de 1 a 4 horas tras una dosis oral.

Distribución:

Hidroxiurea se distribuye rápida y ampliamente en el organismo con un volumen de distribución estimado de aproximadamente el agua corporal total. Hidroxiurea se concentra en los leucocitos y en los eritrocitos y atraviesa la barrera hematoencefálica.

Metabolismo:

Hasta un 50% de la dosis administrada sufre conversión a través de una ruta metabólica que no está completamente caracterizada. Una ruta es probablemente el metabolismo hepático saturable. Otro cambio menor puede ser la degradación a ácido acetohidroxámico por la ureasa encontrada en las bacterias intestinales.

Excreción:

La excreción de hidroxiurea en humanos se realiza probablemente mediante un proceso renal de primer orden.

Insuficiencia renal:

Ya que la excreción renal es la vía de eliminación, debe considerarse una reducción de la dosis en esta población.²³

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El tratamiento con hidroxiurea en paciente pediátrico con anemia de células falciformes, es muy relevante, sin embargo hay poca experiencia en el uso de la misma. En el último año en el Hospital del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón se reportaron 45 pacientes con anemia de células falciformes. El tratamiento para dichos pacientes es sintomático y por eso, a pesar de mejorar enormemente los servicios de atención, muchas personas que padecen la enfermedad todavía mueren en la infancia debido a episodios súbitos de infección, accidente cerebrovascular, síndrome torácico agudo o secuestro esplénico. Por lo que se han realizado investigaciones para mejorar la terapéutica de los pacientes con anemia de células falciformes y poder disminuir las transfusiones. Al realizar el uso de hidroxiurea hay un retardo en el proceso de falciformación, una disminución de transfusiones, así como evita complicaciones y la duración de hospitalizaciones.

Se tiene el antecedente que durante el manejo de pacientes con anemia de células falciformes y dosis altas de hidroxiurea, se ha obtenido beneficios con respecto al cuadro clínico, sin embargo estas dosis han desencadenado cambios en órganos blanco como hígado, riñón y hueso (retardo en crecimiento). Se pretende el uso del medicamento a dosis seguras según la experiencia del servicio de hematología del Hospital del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón. Por lo anterior nos planteamos lo siguiente:

¿Cuál es el efecto clínico terapéutico de la hidroxiurea (modificado) en niños con anemias de células falciformes?

JUSTIFICACIÓN

La enfermedad de células falciformes es un trastorno de la hemoglobina, el cual produce eritrocitos anormales. Éstos pueden deformarse y causar bloqueos en los vasos sanguíneos, produciendo crisis agudas con dolor; accidente cerebro vascular, secuestro esplénico; y daño crónico orgánico y tisular.² A nivel estatal la incidencia de la anemia de células falciformes es de 1/9534, con una tasa de 1.04 por 10, 000 nacidos vivos durante 2007-2008.

La anemia en el Hospital del Niño Rodolfo Nieto Padrón ha tenido un lugar muy importante, ocupó el lugar 41 de las causas de morbilidad durante el año 2007, con un total de 66 egresos y una tasa de 76.2 x 10,000 egresos.²⁴ Los casos hospitalizados en el mismo periodo con el diagnóstico de células falciformes fue de 15, que aunados a los 30 pacientes vistos en forma ambulatoria hicieron un total de 45 pacientes en ese año.

Recientemente, la investigación ha empezado a centrarse en los tratamientos que evitan la deformidad de los eritrocitos, incremento de hemoglobina fetal y otros. Sin embargo, se conoce poco en la población pediátrica acerca de la efectividad y la seguridad de tales fármacos.

Realizar en el hospital una línea de manejo en los pacientes con anemia de células falciformes, sería adecuado ya que previo al presenta estudio, el manejo principal ha sido sintomático, hidratación y transfusiones; soslayando la base

fundamental como es, la ausencia de hemoglobina fetal. Los beneficios que se adquieren en el manejo con hidroxiurea son el aumento de la hemoglobina y por consecuencia reduce la sintomatología del paciente al disminuir las crisis vaso oclusivas.

Un paciente que usa hidroxiurea, tiene varias ganancias como un retardo en el proceso de falciformación, una disminución importante del programa de transfusiones, así como evitaría complicaciones y la duración de las hospitalizaciones.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto clínico de hidroxurea en pacientes pediátricos con anemia de células falciformes

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Comparar el efecto de la hidroxurea en el tratamiento de los pacientes con anemia de células falciformes y el tratamiento tradicional.
2. Describir el comportamiento clínico y el efecto bioquímico en los pacientes con anemia de células falciformes tratados con hidroxurea.

HIPOTESIS

H_0 : El efecto de la hidroxurea en el tratamiento de los pacientes con anemia de células falciformes es semejante a la eficacia con el tratamiento tradicional.

H_{i1} : El efecto de la hidroxurea en el tratamiento de los pacientes con anemia de células falciformes mejora clínicamente al paciente y la hemoglobina total y fetal, que eficiencia con el tratamiento tradicional.

METODOLOGIA

Diseño del experimento:

Se estudiaron 2 series de casos con anemia de células falciformes con y sin tratamiento de hidroxiurea.

Tipo del estudio:

Es un ensayo clínico, transversal, retrospectivo–prospectivo y analítico.

La asignación del uso de la hidroxiurea se consideró aleatoria debido a que se desconoce a quién se le va a asignar la terapéutica y dependió de la aceptación de los padres. Con clasificación de estudios en función del momento del desarrollo clínico del fármaco fase IV. El periodo comprende de Enero del 2007 a julio del 2009.

Universo de trabajo:

Son todos los pacientes con diagnóstico confirmado de anemia de células falciformes los cuales son 28 pacientes, la muestra son 16 pacientes quienes son los que acudieron regularmente a consulta externa durante el año 2007 al 2009.

Unidad de observación:

Se estudiaron dos poblaciones, un grupo de 7 personas sin hidroxiurea y 9 con hidroxiurea.

VARIABLES

Variable Independiente

- 1.-Peso (kg).- Peso que se registra al momento de estudio, se medirá en kg.
- 2.-Edad.- Valoración de la edad al momento del estudio en base a datos clínicos al inicio y al final del estudio.
- 3.-Sexo.- Genero del paciente
- 4.-Dosis de hidroxiurea.- 500 miligramos dosis diaria de hidroxiurea independientemente del peso o IMC, excepto en paciente menor de 15 kg se ajustará dosis semanal, manejándose 500mg cada tercer día.
- 5.- Tiempo de administración de hidroxiurea.- Número de meses con hidroxiurea
- 6.- Nivel de hemoglobina: Cantidad de hematíes en la sangre
- 7.- Cinética de hierro: Niveles de hierro en sangre
- 8.-Electroforesis: método de laboratorio en el que se utiliza una corriente eléctrica controlada con la finalidad de separar biomoléculas según su tamaño y carga eléctrica a través de una matriz gelatinosa
- 9.-Frotis de sangre periférica: Extensión sanguínea sobre un porta objetos que brinda información acerca del número y forma de las células sanguíneas
- 10.-Crisis vaso-oclusivas: Episodio agudo de dolor en paciente con anemia falciforme
- 12.-Hospitalización: Ingreso a estancia intrahospitalaria
- 13.-Transfusiones: Cantidad de hematíes administrados en un tiempo

Variable dependiente

- 1.-Anemia de Células falciformes
- 2.-Efecto bioquímico de la hidroxiurea

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Variables	Definición conceptual	indicador	tipo de variable	Instrumento	
Efecto bioquímico de la hidroxiurea en pacientes con anemia de Células falciformes	Aumento de la concentración de hemoglobina F, hemoglobina central	si	cualitativa	electroforesis	
		no			
		si	cualitativa		biometría hemática
		no			
efectos clínicos	1.-disminución de crisis vaso oclusivas	si	cuantitativa	expediente clínico	
		no			
	2.-hospitalizaciones	si			
		no			
	3.-transfusiones	si			
		no			

Estrategia de trabajo:

Valoración integral del paciente con anemia de células falciformes, con exploración física detallada, y control hemático al inicio y al final del estudio. La fuente de revisión fue el paciente, el expediente clínico, frotis de sangre periférica al inicio y al final del tratamiento, electroforesis de hemoglobina pre tratamiento y al término del mismo, biometría hemática, ferritina pre tratamiento y al final, dosis de hidroxiurea estandarizada de los protocolos internacionales. 500 miligramos dosis diaria de hidroxiurea independientemente del peso o IMC, excepto en paciente menor de 15 kg se ajustará dosis semanal, manejándose 500mg cada tercer día.

Tabla de dosis de hidroxiurea

EDAD	PESO/KG	DOSIS DIARIA mg/kg
2	12	18
3	13	17
4	21	24
9	24	21
10	20	25
10	22.5	22
10	25	20
12	27	19
12	26.7	19

Tabla que muestra el peso del paciente y la relación con dosis de hidroxiurea, donde se observa la dosis diaria administrada.

Criterios de inclusión

- 1.- Todos los pacientes diagnosticados con anemia de células falciformes que acudieron a la consulta externa de hematología pediátrica.
- 2.- Pacientes con datos bioquímicos completos.
- 3.- Paciente que se administró hidroxiurea y pacientes a los que no.
- 4.- Los pacientes que acudieron a las consultas de seguimiento.
- 5.- Pacientes con consentimiento informado de los padres.

Criterios de exclusión

Por datos generados por el ensayo clínico:

Número muy alto de efectos colaterales, es decir pacientes que presentaron toxicidad por hidroxiurea.

Pacientes que hayan abandonado el tratamiento con hidroxiurea.

Muerte durante la administración

Criterios de eliminación

Pacientes con enfermedad renal, hepática o hematológica

Pacientes que no acepten el estudio

MÉTODOS DE RECOLECCIÓN

Hoja de recolección de datos (anexo 1), consentimiento informado (anexo 2).

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó el análisis por medio del paquete estadístico SPSS gráficas y se utilizaron las pruebas de correlación r de Pearson y la prueba de hipótesis "t" de student.

CONSDIERACIONES ÉTICAS

Se explicó ampliamente a los padres el uso de hidroxurea como tratamiento de la drepanocitosis, el cual se basa en que este medicamento aumenta la producción de hemoglobina F, atenúa la gravedad de esta enfermedad disminuyendo el número de episodios dolorosos entre un 30 y 50%. Se explicó que éste tratamiento ha sido aceptado para su uso en adultos, existiendo varios estudios en curso para su utilización en niños. Se explicó antes del inicio del estudio los efectos adversos que podían presentarse

RESULTADOS

En los siguientes gráficos se muestra los resultados del estudio de los dos grupos de pacientes con anemia de células falciformes.

Tabla 1.-Distribución de resultados por sexo y edad, en el cual el sexo masculino es el más frecuente en un 62%

SEXO		
	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	6	38
Masculino	10	62
Total	16	100.0

No hay predominio en la edad, sin embargo se reportaron más casos de 10 años, con un 18.8%; el paciente con menor edad fue de 7 meses y el de mayor edad de 14 años.

Tabla 2 EDAD DE LOS PACIENTES CON ANEMIA DE CELULAS FALCIFORMES		
Edad	Frecuencia	Porcentaje
1	1	6.3
2	1	6.3
3	1	6.3
4	1	6.3
5	1	6.3
7	2	12.5
9	2	12.5
10	3	18.8
12	2	12.5
13	1	6.3
14	1	6.3
Total	16	100.0

Grafico 1
Edad y sexo de pacientes con
Anemia de Células Falciformes

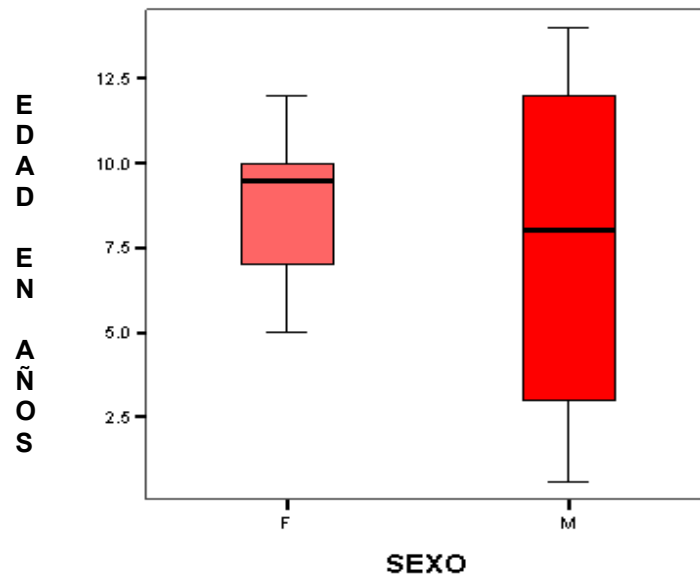


Grafico 1 y tabla 2.-La edad más alta en el sexo masculino fue de 14 años y la menor 7 meses, a diferencia del femenino que representa una edad mayor de 12 años con una menor de 5 años.

Grafico 2

GRAFICA DE DISTRIBUCIÓN POR MUNICIPIO

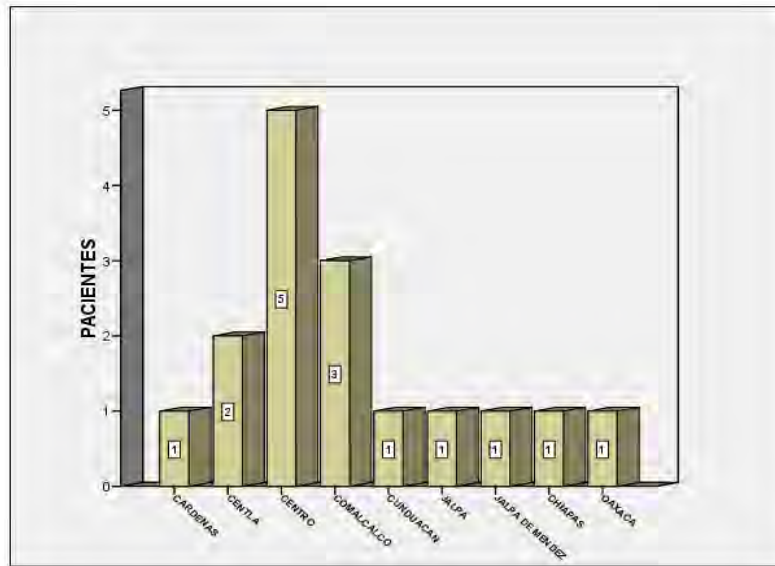


Gráfico 2.-Se reportó mayor incidencia de anemia de Células falciformes en el municipio de centro en el estado de Tabasco , con un reporte de 5 pacientes; así como un paciente de Chiapas y uno de Oaxaca.

Grafico 3

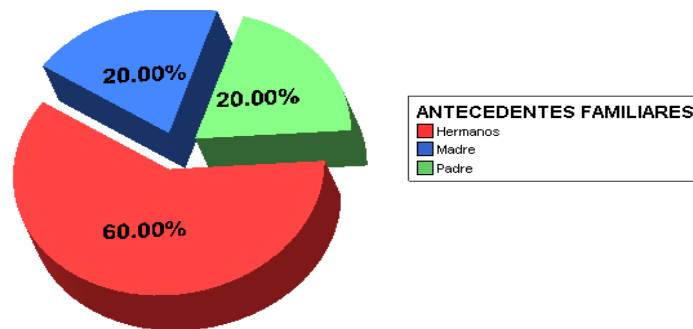
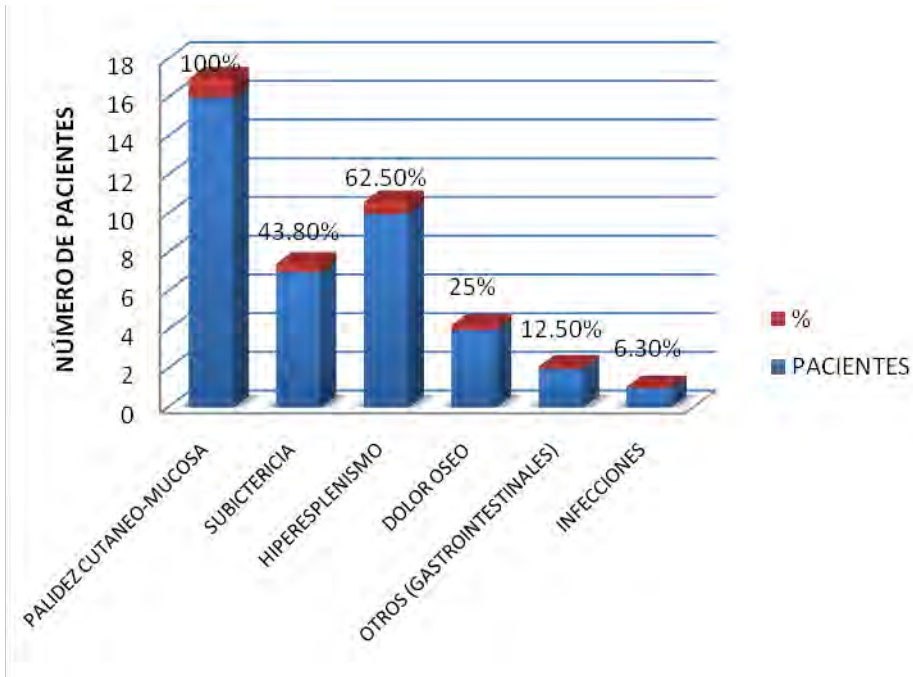


Gráfico 3.-En la anemia de células falciformes hay un componente heredofamiliar, sin embargo en nuestro estudio, se reportó únicamente 5/16 pacientes con componente familiar, dentro de los cuales el 60% presenta hermanos con dicho padecimiento y el 40% padre o madre.

Gráfico 4

**MANIFESTACIONES CLINICAS INICIALES EN PACIENTES
CON ANEMIA DE CELULAS FALCIFORMES**



La anemia de células falciformes presenta diversos cuadros clínicos, sin embargo en nuestro estudio la manifestación más frecuente fue la palidez cutáneo-mucosa siendo el 100% de los casos, y la menos frecuente infecciones en tan solo 6.30%

Gráfico 5.-Crisis vaso oclusiva

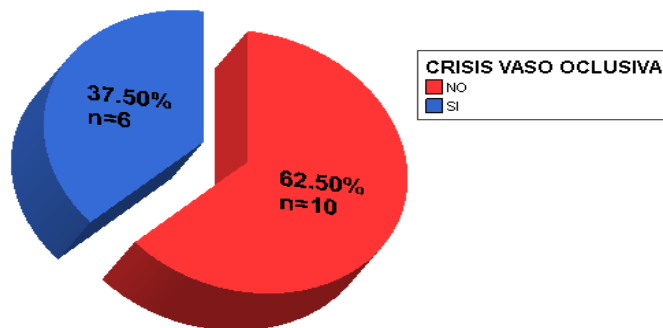


Gráfico 5.-De los 16 pacientes que se estudiaron el 62.5% presentó crisis vaso oclusiva.

Tabla 3 Distribución de pacientes con y sin hidroxiurea

HIDROXIUREA		
	Frecuencia	Porcentaje
NO	7	44
SI	9	56
Total	16	100.0

Pacientes con anemia de células falciformes de un total de 16 pacientes , el 56% tomó hidroxiurea y el 44% continuo con manejo convencional.

Tabla 4.Pacientes con y sin hidroxiurea

	<i>CON HIDROXIUREA</i>	<i>%</i>	<i>SIN HIDROXIUREA</i>	<i>%</i>
CRISIS VASO OCLUSIVA	2/9	22%	4/7	57%
TRANSFUSIONES	2/9	22%	6/7	85%
HOSPITALIZACIONES	2/9	22%	4/7	57%

Se muestra la diferencia de hospitalizaciones sin hidroxiurea 57% vs hidroxiurea 22%. Así como una disminución en crisis vaso oclusivas y en transfusiones en pacientes manejados con hidroxiurea.

Tabla 5.-
HEMOGLOBINA EN PACIENTES CON
ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES

<i>Hb inicial sin HU (HG C1)</i>	<i>Hb inicial con HU (HBP1)</i>	<i>Hb final sin HU (HBC2)</i>	<i>Hb final con HU (HBP2)</i>	
7.50	6.80	6.40	10.50	
7.50	6.50	7.60	7.00	
6.90	5.70	5.20	6.90	
7.90	8.80	6.50	8.80	
9.90	5.40	9.70	10.10	
9.30	7.70	8.80	9.00	
4.70	7.50	5.40	8.90	
	6.00		7.20	
	5.70		3.50	
7.67	6.68	7.09	7.99	MEDIA HB DS
1.69	1.13	1.70	2.13	

Tabla 5.- Cifras de hemoglobina de pacientes con anemia de células falciformes. Se muestra la media de Hb inicial sin HU de 7.67 en comparación con Hb final sin HU de 7.09; con Hb inicial con HU de 6.68 versus Hb final con HU de 7.99.

Tabla 6

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	HG C- 1	7.671	7	1.6909	.6391
	HBC-2	7.086	7	1.6955	.6408
Par 2	HB -P1	6.678	9	1.1333	.3778
	HB-P2	7.989	9	2.1275	.7092

Tabla 6B

Correlaciones de muestras relacionadas

	N	Correlación	Sig.
Par 1 HG C- 1 y HBC-2	7	.871	.011
Par 2 HB -P1 y HB-P2	9	.377	.317

Tabla 6 , 6B.-Al comparar la Hemoglobina de los pacientes con Anemia de Células Falciformes sin tratamiento encontramos una $r=0.0871$ con una $p < 0.05$ lo que se considera significativa su relación. Se considera que este beneficio fue secundario a las politransfusiones que recibieron este grupo de pacientes. Así mismo la hemoglobina de los pacientes con Anemia de Células Falciformes que recibieron tratamiento con hidroxiurea se encontró una $r=0.377$ con una $p > 0.05$ lo que indica que no hubo relación o que son iguales antes y después del tratamiento.

Se realizó la prueba de hipótesis de t-Student entre hemoglobina en la anemia de células falciformes sin hidroxiurea encontrando una $t=1.80$ con 6 gl, y una $p > 0.05$ (0.084) , así mismo se realizó t-student con los pacientes de anemia de células falciformes que si recibieron hidroxiurea encontrando una $t= -1.969$ con 8 gl y una $p > 0.05$ (0.084). Lo anterior refleja que no hubo un efecto benefico con el tratamiento tadicional y el uso de hidroxiurea con respecto a la hemoglobina total.

Por lo anterior encotramos que tanto el grupo que no recibió tratamiento de hidroxiurea con el que si , no hubo diferencia significativa en cuanto a la hemoglobina de la biometria hemática.

Tabla 7.-HEMOGLOBINA FETAL

CON HU

HBF1	HBF2
0.10	8
1.00	7.00
0.00	7
0.10	5.00
4.20	26.6
3.20	20.30
0.50	17.2
0.20	1.50
0.40	0.40
1.08	11.58
1.54	8.73

Promedio
DS

Tabla 7 .-Cuadro comparativo de hemoglobina fetal con y sin hidroxuiurea.

Grafico 6

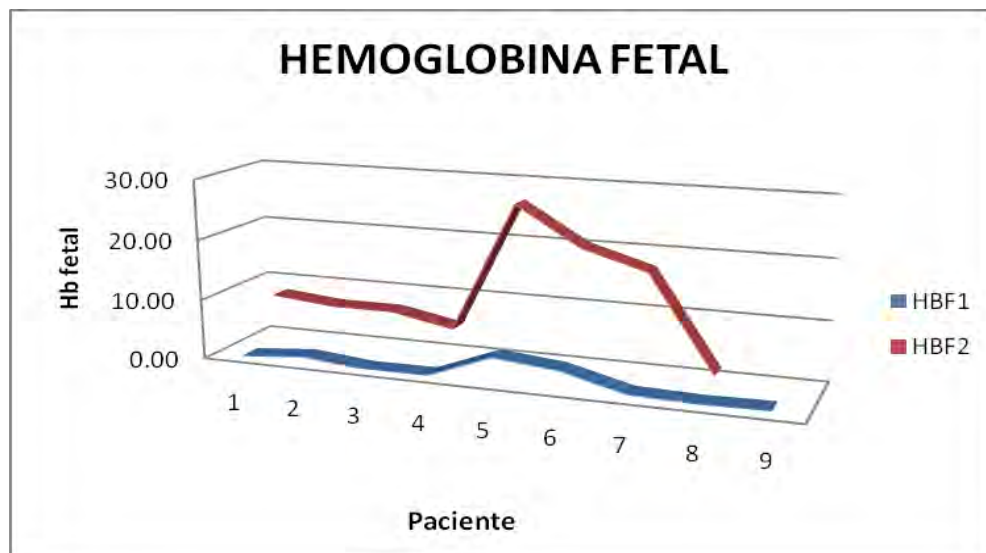


Grafico 6.- El gráfico muestra la comparación de hemoglobina fetal en los pacientes manejados con hidroxuiurea.

Tabla 8

Correlaciones de muestras relacionadas

		N	Correlación	Sig.
Par 1	HBF1 y HBF2	8	.871	.005

Tabla 8.-Se realizó coeficiente de correlación entre hemoglobina fetal inicial de los pacientes que recibieron hidroxiurea y la final encontrando una $r=0.871$ con una $p<0.05$ (.005).

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior	Superior			
Par 1	HBF1 - HBF2	-10.413	7.3563	2.6009	-16.5625	-4.2625	-4.003	7	.005

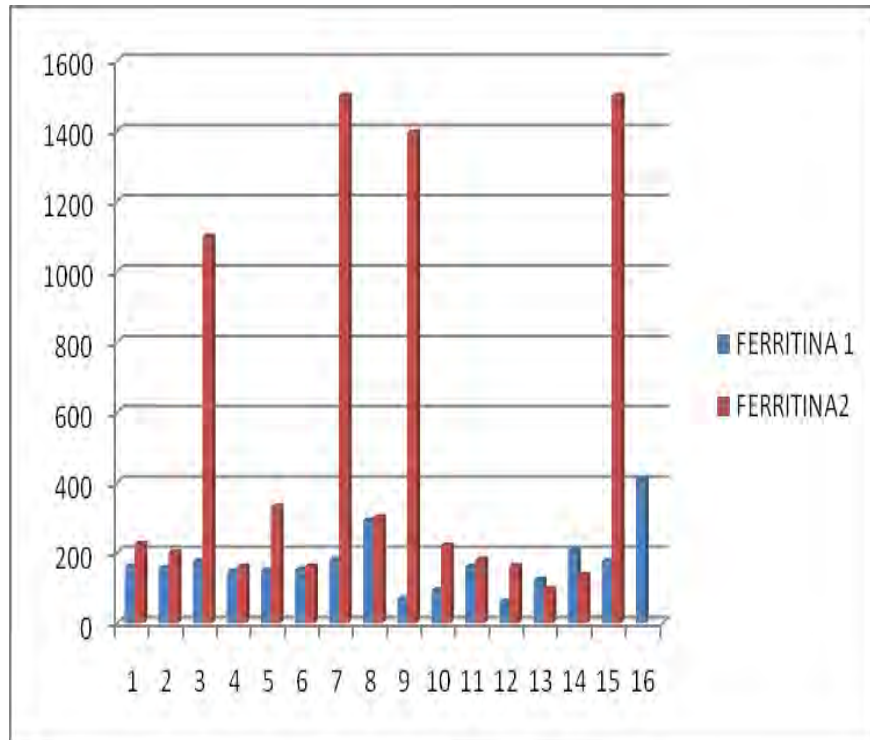
Se realizó una t-student de las hemoglobina antes y después del tratamiento encontrando una $t=-4.003$ con 7 gl y una significancia estadística $p<0.005$, por lo tanto en este grupo de pacientes se encontró que hubo diferencia significativa antes y después del tratamiento, es decir una respuesta favorable al tratamiento con hidroxiurea.

Tabla 9.-VALORES DE FERRITINA

	FERRITINA	FERRITINA2
	1	
Sin	160	225
hidroxiurea	156	200
	175	1100
	146	160
	149	330
	151	160
	180	1500
con	291	300
Hidroxiurea	68	1396
	93	220
	160	180
	60	161

Tabla 9.-Tabla en la que se muestra la cantidad de ferritina en los dos grupos de pacientes reportando 4 pacientes con hemosiderosis, 2 pacientes sin hidroxiurea y 2 con hidroxiurea.

Gráfico 7



Gráfica comparativa de niveles de ferritina en ambos grupos de pacientes, donde se observó que no hay específicamente diferencia entre pacientes con manejo de hidroxiurea y pacientes hemotransfundidos.

DISCUSIÓN

En un estudio de 69 pacientes se encontró que el 66.6% tenían entre 6 a 11 años de edad 21.7%, entre 2 a 5 años con una media de edad de 6.6 años, máxima de 7 años. Hubo predominancia masculina con 62.3% y una relación 1,7:1²⁵. De manera semejante en nuestro estudio que se realizó con pacientes del Hospital del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón en el Estado de Tabasco de dos series de casos, con un total de 16 pacientes, se reporta un mayor índice en el sexo masculino con 62%, no hubo predominio de un grupo de edad. El mayor número de casos fue Centro de Tabasco y unicamente dos casos externos los cuales provenian de Chiapas y Oaxaca.

La enfermedad de células falciformes es una enfermedad hereditaria recesiva más frecuente en el mundo, asociándose a morbilidad y reducción de la esperanza de vida, dentro del estudio que se realizó se presentaron 5 pacientes con antecedentes familiares, el 60% tenía antecedente de algún hermano. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron palidez cutáneo-mucosa, subictericia, hiperesplenismo, dolor ósea, alteraciones gastrointestinales e infecciones.¹⁸

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. 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. Estas acciones interfieren con la polimerización de la hemoglobina S y mejora la reología de los hematíes. En la mayor parte de

ensayos clínicos realizados, la hidroxiurea se ha administrado a la dosis máxima tolerada con el peligro de inmunosupresión y mielosupresión.²⁰

En ciertos ensayos tras la administración de hidroxiurea el número de crisis vasooclusivas, síndrome torácico, transfusiones, ingresos, disminuyeron significativamente y el aumento de la Hb Fetal concuerda con los datos de la literatura.²⁰ En nuestro estudio se manejó dosis de 500mg diarios como dosis diaria en pacientes mayores de 15kg, y en pacientes menores de 15kg se manejó dosis semanal (cada tercer día); a diferencia de otros estudios el cual manejan a 15mg/kg/día o 500mg al día por 24 meses. Se han realizado estudios en Bélgica con niños con anemia de células falciformes con hidroxiurea los cuales han examinado el impacto en los eventos de dolor, hospitalización y reactivación de hemoglobina fetal, durante 24 meses, sin embargo se suspendió a los 21 meses debido a los efectos benéficos observados¹⁷. En nuestro estudio se manejó la dosis de 500mg diaria y en dos pacientes 500mg cada tercer día, durante un año, el 56% se le administró la hidroxiurea, mostrando menor número de hospitalización en el grupo de hidroxiurea. No hubo cambio importante en las cifras totales de hemoglobina, con una $r=0.377$ y una $p>0.05$, una t-student de -1.969 con 8 gl y una $p>0.05$, corroborando que no hubo diferencia significativa. Es decir que los niveles de hemoglobina en el grupo estudiado no mejoraron con el tratamiento de la hidroxiurea. Por su parte en un estudio de 16 niños en Puerto Rico donde se administró cápsulas de 500mg a 15mg/kg/día durante 24 meses. En los niños pequeños se calculó la dosis total semanal la que se distribuyó en algunos días de la semana; se observó que cuando se utilizan dosis más altas de hidroxiurea aumentan las cifras de hemoglobina total disminuyen los leucocitos,

que pueden modificar el cuadro de la enfermedad. Esto puede explicarse porque la elevación de las cifras de hemoglobina total, que se describe en otros ensayos clínicos, produce aumento de la viscosidad sanguínea, lo que agrava el cuadro .

19,20

Con respecto a la hemoglobina fetal si se presentó incremento significativo con una $r=0.0871$ y una $p<0.05$, t-student de -4.003 con 7 gl por lo que se considera que en este rubro si hay una respuesta favorable. De igual forma se presentó en un estudio de Belgica, donde se muestra que el uso de hidroxiurea mejoró la hemoglobina fetal con un incremento significativo DMP 3,9 (IC 95% 2,54-5,26)¹⁸.

Con respecto a la ferritina se reportaron casos de hemosiderosis, sin embargo no hubo relación alguna con manejo de hidroxiurea, ya que en ambos grupos hay dos pacientes, los cuales ya tenían historia de transfusiones, por lo que requirieron manejo de desferoxamina. A diferencia del estudio reportado con 38 pacientes con anemia de células falciformes que a pesar de ser multitransfundidos no se encontró una baja correlación con el aumento de ferritina sérica²⁶

Se excluyó un paciente de 2 años de edad, con mala evolución a pesar del manejo de hidroxiurea , reportando una pancitopenia.

La dosis utilizada de 500mg no resultó intolerada ni con complicaciones de órganos blanco, a diferencia de las dosis prescritas por 30 mg/kg/día que usualmente se utiliza para tratar a estos pacientes.

CONCLUSIONES

La enfermedad de Anemia de células falciformes es un trastorno hereditario recesivo de la hemoglobina que es responsable del transporte de oxígeno de los eritrocitos por el organismo. El tratamiento actual de la anemia de células falciformes apunta a la prevención (incluida la profilaxis neumocócica) y evitar los factores que precipitan las crisis, dentro de los cuales podemos mencionar deshidratación e infecciones; con tratamientos sintomáticos de la crisis de dolor, cierta analgesia adecuada, antibióticos apropiados, rehidratación y el uso de transfusión sanguínea.

Durante mucho tiempo se conoce que los niveles de hemoglobina fetal pueden mejorar los efectos clínicos de la anemia de células falciformes; esto es porque la hemoglobina fetal dificulta la formación de cristales de la hemoglobina falciforme dentro del eritrocito, demostrándose que la hidroxiurea un quimioterapéutico que bloquea la síntesis del ADN, sin embargo hay pocos estudios en la práctica pediátrica, los cuales no son concluyentes de su manejo, se ha corroborado en diversos estudios que el uso de hidroxiurea puede disminuir cuadros de crisis vasooclusivas, síndrome torácico y hospitalizaciones, sin embargo no hay modificación significativa en la hemoglobina a dosis bajas de hidroxiurea, sin embargo dosis altas podrían modificar dicha hemoglobina a expensas de efectos adversos y agravación de cuadro clínico.

En presente estudio se corroborará el incremento significativo de hemoglobina fetal por medio de la hidroxiurea, la cual es un factor importante predictor para una morbilidad de los pacientes con anemia de células falciformes.

Algunos pacientes tuvieron terapia convencional para manejo de la anemia de células falciformes, a base de medidas generales para analgesia, hidratación, transfusiones, lo que originó exacerbación de la sintomatología y mayor número de ingresos.

La hidroxiurea mostró ser benéfica en diferente grado para cada uno de los usuarios, el principal efecto es el incremento de la hemoglobina fetal y no mostró cambios significativos a nivel de hemoglobina total. Así mismo contribuyó a la adaptación familiar de los pacientes disminuyéndoles el dolor osteomuscular.

BIBLIOGRAFIA

-
- 1.- Stuart M, Nagel R. Sickle-cell Disease, Lancet Seminar, 2004; 364: 1343-1360
 - 2.- Ballas Singh. Fármacos para la prevención de la deshidratación de los eritrocitos en personas con enfermedad de células falciformes. En: La Biblioteca Cochrane Plus Oxford:, 2008;2: 2-10
 - 3.-. Rogers Zora R, MD;Buchanan, George. Expanding the role of the Hidroxyurea in Children with Sickle Cell Disease. J. Pediatrics, 2004; 145: 287-288
 - 4.-Perrine RP, Pembrey ME, John P, Perrine S, Shoup F. Natural history of sickle cell anaemia in Saudi Arabs: a study of 270 subjects. A. of Internal Medicine 1978; 88:1-6.
 - 5.-J. Sans-Sabrafen, C. Besses Raebel, J.L. Vives Corrons Hematología clínica 5ta edición Elseiver. 2006: 223-32
 - 6.-Ruiz Arguelles .Fundamentos de Hematología España: Edit Panamericana; 1998; 3:134-1140
 - 7.-Berliner Nancy, Linker Charles. Sickle cell anemia, American Society of Hematology. Orlando Florida ,December 2006; 9: 48-51
 - 8.- Ohene-Frempong K. Stroke in sickle cell disease: demographic, clinical, and therapeutic considerations, Semin Hematol 1991; 28: 213-219.
 - 9.- Becker PS, Disorders of the red cell membrane. En Nathan DG, Oski FA, ed hematology of infancy and childhood.Philadelphia; 2009,4: 25
 - 10.- Khushnooma, Dipty Jain cols , Hydrea in sickle cell disease—A study of clinico-pharmacological efficacy in the Indian haplotype., Blood Cells, Molecules, and Diseases , 2009; 42: 25–31
 - 11.-Olney S. Preventing morbidity and mortality from sickle cell disease, a public Health perspective. Am J Prev Med, 1999; 16: 116-121
 - 12.- Smith LA, Oyeku, Sickle cell Disease: a question of equity and quality. Pediatrics 2006; 117: (1763-70)
 - 13.- Bonds DR. Three decades of innovation in the Management of sickle cell disease: the road to understanding the sickle cell disease clinical phenotype. Blood Rev 2005; 19: (99-110)

-
- 14.- Gaston MH, Verter JI. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia: a randomized trial. *N Engl J Med* 1986; 314: (1593-9).
 - 15.-Centers for Disease Control.: Pneumococcal polysaccharide vaccine usage—United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* ,1984; 33(:273-6, 281).
 - 16.- Pegelow CH, Adams RJ, et al. Risk of recurrent stroke in patients with sickle cell disease treated with erythrocyte transfusions. *J Pediatr* 1995; 126:(896-9).
 - 17.-Charache S, Terrin ML, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med* 1995;332: (1317-22)
 - 18.- Davies S, Olujuhungebe A, Jones AP. Hidroxiurea para la enfermedad de células falciformes. En: *La Biblioteca Cochrane Plus Oxford*, 2008; 2: 2-5
 - 19.- Ferster A, Vermeylen C. Hydroxyurea for treatment of severe sickle cell anemia: a pediatric clinical trial. *Blood* ,1996; 88: (1960-4).
 - 20.- Dr. Sergio Machin Garcia, Dra. Eva Svarch. Treatment with moderate doses of hydroxyurea in drepanocytosis, *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2008; 24(1-4)
 - 21 .-Matthew M. Heeney MD. Hydroxyurea for children with Sickle Cell Disease.*Pediatric Clinics of North America*.Elsevier.2008; 55:(483-501)
 - 22.- Hoffman: *Hematology: Basic Principles and Practice.- Pharmacology and Molecular Mechanisms of Antineoplastic Agents for Hematologic Malignancies* >> clinical pharmacology of antimetabolites. Elsevier. 2008;56 (3-6)
 - 23 .-Hydroxyurea Drug Information Provided by Gold Standard Inc. © 2009 <http://www.mdconsult.com.pbidi.unam.mx>:
 - 24 .-Fuente Reporte del sistema Automatizado de egresos hospitalarios 2007 (HNRNP).
 - 25 .-Andy Rosales-Sánchez, Ligia Fu-Carrasco, Ricardo López-Urquía. Perfil clínico y epidemiológico de pacientes con enfermedad de células falciformes. *Rev Med Post UNAH* 2001; 6(3); 311-319.
 - 26.- Karam, Lina B.; Disco, Deborah; Jackson, Sherron M.; et al. Liver biopsy results in patients with sickle cell disease on chronic transfusions: Poor correlation with ferritin levels. *Pediatric Blood & Cancer*. 2008;50(1): 62-65

ORGANIZACIÓN.

Investigador Responsable:

Dr. Efrain Zurita Zarracino

Investigadores Asociados:

Dra. Leova Pacheco Gil

Dr. Manuel E. Borbolla Sala

Tesista:

DRA. BERENICE HURTADO OBISPO

EXTENSION

Publicación en revistas médicas de circulación nacional.

CRONOGRAMA

Cronograma de actividades

Actividad	Ene-07	ene-09	feb-09	mar-09	abr-09	may-09	jun-09	jul-09
diseño del protocolo								
presentación del proyecto								
recoleccion de la muestra								
analisis de resultados								
discusion y conclusiones								
presentacion del documento final								
edicion del documento								

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE: _____

EDAD _____ SEXO F M PESO _____ EXP _____

ESTADO _____ MUNICIPIO _____ fecha de nacimiento _____

FECHA DE DX _____

AHF con células falciformes: Padre Madre hermano (a)

HIDROXIUREA : SI NO FECHA DE INICIO DE TX _____

DOSIS _____

DATOS DE EXPLORACIÓN FISICA :

palidez cutáneo-mucosa subictericia conjuntival hiperesplenismo

dolor oseó : hueso largo , pequeño , condrocostal , vertebral sx mano pie retraso en crecimiento óseo necrosis ósea

dolor abdominal dolor torácico alteraciones neurológicas infecciones (neumonía, osteomielitis)

retinopatía alteraciones cardiovasculares alteraciones renales

VALORES	FECHA DE INICIO DE TX	FECHA	FECHA
HB			
VCM			
ELECTROFORESIS			
HB fetal			
CINETICA DE Fe			
FROTIS DE SANGRE PERIFERICA			
DOSIS DE HU			

FECHA	HOSPITALIZACIÓN	crisis		TRANSFUSIONES	EFECTOS ADVERSOS
		vasooclusiva	otra causa		

TIEMPO DE TRATAMIENTO _____

MOTIVO DE SUSPENSIÓN _____

ANEXO 2

CONSENTIMIENTO INFORMATIVO DE TRATAMIENTO CON HIDROXIUREA

EL DR./DRA. _____ del Servicio de Hematología pediátrica del Hospital del Niño Rodolfo Nieto Padrón, informa al padre/madre/ tutor del niño/a _____ que su hijo/a padece enfermedad de células falciformes. El uso de HIDROXIUREA (HU) como tratamiento de la drepanocitosis se basa en que este medicamento aumenta la producción de hemoglobina F, lo cual atenúa la gravedad de esta enfermedad disminuyendo el número de episodios dolorosos entre un 30 y 50%.

Se me ha explicado en forma que **yo puedo entender**, que éste tratamiento ha sido aceptado para su uso en adultos, existiendo varios estudios en curso para su utilización en niños. Que los efectos secundarios pueden ser: mielosupresión, carcinogénesis, teratogenicidad, aplanamiento de curva de crecimiento, rash, molestias digestivas, alopecia, trastornos neurológicos, genitourinarios, hepáticos y aftas. Sin embargo, se desconocen los efectos secundarios a muy largo plazo, pero se cuenta con la experiencia del tratamiento en niños durante más de 5 años, el cual ha sido bien tolerado sin apenas toxicidad. No hay evidencia de carcinogénesis en niños hasta el momento.

Yo padre /madre/tutor, he comprendido el contenido de este documento y acepto la puesta en práctica de este tratamiento. Puedo retirar este consentimiento en el momento en que lo desee y se me garantiza la confidencialidad de todo lo relacionado con los resultados.

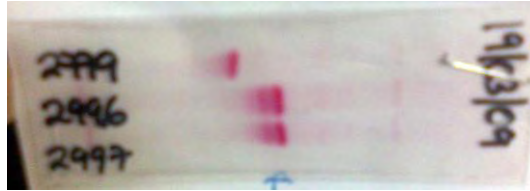
En Villahermosa Tabasco, el _____ de _____ de _____

Firma del padre/madre/tutor

Firma del médico

Firma de Testigo

ANEXO 3



Muestra de electroforesis, donde se observa banda de hb fetal (2799)