

# Riesgos y beneficios de la hidroxiurea en la prevención de crisis hemolítica en niños con drepanocitosis.

Dra. Yelitza del Rocío Toala Olivo.  
Pediatria. Hospital General Dr. Enrique Ortega Moreira.  
Md. María Lorena Bustamante Colombo.  
Posgradista del nivel 4 de Pediatria – UCSG.  
Md. Karen Estefanía Guillen Pacheco.  
Posgradista del nivel 4 de Pediatria – UCSG.  
Dra. Jessyca Karina Manner Marcillo.  
Hemato-Oncóloga Pediatra. Hospital del niño Dr. Francisco De Icaza Bustamante.

## RESUMEN

**Objetivo:** Identificar la prevalencia sociodemográfica y determinar los sustentos teóricos metodológicos que servirán de referencia para establecer las complicaciones y evolución clínica de los pacientes tratados de manera preventiva con hidroxiurea en pacientes con diagnóstico de anemia drepanocítica.

**Materiales y métodos:** Estudio de enfoque cuantitativo, transversal, retrospectivo e interpretativo, de pacientes que presentaron crisis hemolíticas que fueron tratados en el Hospital Francisco de Icaza Bustamante en el periodo 2014-2017, se incluyeron en la muestra 120 pacientes que cumplían criterios de inclusión, los datos fueron obtenidos mediante revisión del historial clínico y las variables fueron número de transfusiones sanguíneas, sexo, edad, procedencia, complicaciones y tratamiento con Hidroxiurea y el análisis de resultados se utilizaron estadísticas descriptivas.

**Resultados:** El grupo etario de mayor porcentaje, 53.3 % de sexo masculino y el 46.6% del sexo femenino; las edades entre 4-8 años representaron el 24.2 %; una prevalencia de 68,3% procede de la provincia del Guayas, seguido Esmeralda por 14.2%; dentro de las complicaciones más frecuentes son crisis vaso oclusivas 49.1%, anemia 42,5% y dolor abdominal 8,3%; respecto a la variable transfusiones sanguíneas de <2 meses, paciente que se

transfundieron en un número de 1 a 3 ocasiones 2014 ( 68.5% ), 2015(58,2%) , 2016(75,7%) ,2017(53.3%) , en el periodo > 4 meses número de 1 a 3 ocasiones 2014 ( 84,6% ) , 2015(91,1%) , 2016(100%) ,2017(100%);adherencia al tratamiento con Hidroxiurea en el 2014 (19%) , 2015(42,3%) alcanzando de forma creciente en el 2016( 64,3%) y 2017(73,7%); valor P de las variables de Adherencia al tratamiento y transfusiones sanguínea es inferior a 0.05 (0.000).

**Conclusiones:** Demuestra que Hidroxiurea es efectivo en mejorar la evolución clínica, hematológica y reducir las complicaciones en relación con el tratamiento convencional.

**Palabras clave:** Crisis drepanocítica, anemia falciforme, HBS, Hidroxiurea.

## ABSTRACT

**Objective:** Identify the sociodemographic prevalence and determine the theoretical methodological supports that will serve as a reference to establish the complications and clinical evolution of patients treated preventively with hydroxyurea in patients diagnosed with sickle cell anemia.

**Materials and methods:** A quantitative, cross-sectional, retrospective, and interpretive study of patients who presented hemolytic crises who were treated at the Francisco Icaza

Bustamante hospital in the period 2014-2017, 120 patients who met the inclusion criteria were included in the sample. The data were obtained by reviewing the clinical history. The variables were the number of blood transfusions, sex, age, origin, complications, and treatment with Hydroxyurea, and the analysis of results used descriptive statistics.

**Results:** The age group with the highest percentage, 53.3% male and 46.6% female; ages between 4-8 years represented 24.2%; a prevalence of 68.3% comes from the province of Guayas, followed by Esmeralda with 14.2%; Among the most frequent complications are vaso-occlusive crisis 49.1%, anemia 42.5% and abdominal pain 8.3%; Regarding the variable blood transfusions of <2 months, patients who were transfused on a number of 1 to 3 occasions 2014 (68.5%), 2015(58.2%), 2016(75.7%), 2017(53.3%), in the period > 4 months number of 1 to 3 occasions 2014 (84.6%), 2015(91.1%), 2016(100%), 2017(100%); adherence to treatment with Hydroxyurea in 2014 ( 19%), 2015(42.3%) reaching increasingly in 2016(64.3%) and 2017(73.7%); P value of the variables Adherence to treatment and blood transfusions is less than 0.05 (0.000).

**Conclusions:** It shows that Hydroxyurea is effective in improving clinical and hematological evolution and reducing complications related to conventional treatment.

Keywords: Sick cell crisis, sickle cell disease, HBS, Hydroxyurea.

## INTRODUCCIÓN

La anemia falciforme o drepanocítica es la hemoglobinopatía estructural más frecuente y de distribución mundial, que resulta de una mutación en las bases que codifican el sexto aminoácido de la cadena  $\beta$  de la hemoglobina. Este evento da lugar a una variante mutante de hemoglobina (HbS) con diferentes propiedades que la molécula de hemoglobina de tipo salvaje (HbAS), Bajo condiciones desoxigenadas las moléculas de Hemoglobina S

tienden a agregarse en cadenas rígidas largas que distorsionan la forma de los eritrocitos haciendo que adopte su característica en forma de hoz.

La Organización Mundial de la Salud tiene previsto que el 5% de la población mundial se considera portador de los genes causantes de las hemoglobinopatías, cuyas enfermedades están descritas como anemia falciforme y talasemias, además de cada que cada año nacen 200.000 niños afectados y en el mundo la padecen alrededor de 240 millones de personas.

Esta enfermedad se caracteriza por signos y síntomas propios de una anemia hemolítica crónica grave. Como consecuencia se incrementa la susceptibilidad a las infecciones, desarrollo de crisis dolorosa, cuadro torácico agudo, síndrome de secuestro esplénico, trastornos del sistema nervioso central, crisis aplásicas, siendo entre esta las crisis vaso oclusivas dolorosas de intensidad y duración variable la causa más frecuente de ingresos hospitalarios disminuyendo la calidad de vida y favoreciendo el aumento de la mortalidad en pediatría.

Existe evidencia científica basada en estudios pediátricos, donde incorpora a la Hidroxiurea como tratamiento preventivo en los pacientes con drepanocitosis en relación con el tratamiento convencional con ácido fólico y el uso de terapia transfusional con su complicación.

La hidroxiurea pertenece al grupo de los antimetabolitos, ejerce un efecto citostático en los leucocitos provocando disminución de los mismo en sus valores basales, así como el de las plaquetas, promueve la eritropoyesis con el aumento de la hemoglobina fetal debido a esto disminuye la polimerización de la HBS. Previniendo de esta manera las consecuentes crisis de dolor, ingresos hospitalarios, utilización de analgésicos y terapias transfusionales. El estudio se realizó en el Hospital del Niño "Dr. Francisco de Icaza Bustamante" perteneciente al Ministerio de Salud Pública en la ciudad de Guayaquil, de tercer nivel, el cual es

relacionado como hospital de referencia nacional donde se prestan servicios de especialidades pediátricas de tipo clínico -quirúrgico. La investigación fue dada en los pacientes con drepanocitosis en crisis hemolítica entre las edades 1 a 15 años, específicamente aquellos atendidos en el área de emergencia, hospitalización y consulta externa del Servicio de Hematología.

Con esto se propone una guía metodológica para estos casos en los que los centros de atención de nivel I-II puedan tener una orientación sobre lo que se debe de hacer en estos casos.

Es importante tener conocimiento sobre el uso de Hidroxiurea ya que esta terapéutica pretende mejorar la calidad de vida de los pacientes, al mismo tiempo disminuir el número de ingresos hospitalarios y transfusiones sanguíneas con sus complicaciones.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Es un estudio de enfoque cuantitativo, no experimental, de corte transversal, retrospectivo e interpretativo, la población fue de 270 pacientes que presentaron crisis hemolíticas que fueron tratados en el hospital Francisco Icaza Bustamante en el periodo 2014-2017. De estos, se incluyeron en la muestra 120 pacientes que cumplían criterios de inclusión: historia clínica completa, pacientes con anemia drepanocítica que cumplían con los controles periódicos por la consulta externa y compromiso con el tratamiento preventivo, tratados con Hidroxiurea y atendidos en la institución.

La obtención de los datos fue mediante revisión del historial clínico de los 120 pacientes, las variables fueron número de transfusiones sanguíneas, sexo, edad, procedencia, complicaciones y tratamiento con Hidroxiurea cada paciente incluido fue estudiado solamente una vez y adoptó un código único para su identificación dentro del estudio.

En cuanto a los análisis de resultados se utilizaron estadísticas descriptivas como: indicador de proporción (%), para el análisis riesgos

y los beneficios de Hidroxiurea se usó la prueba de Chi 2 de Pearson con un nivel de significancia estadística de  $p < 0.05$  y para la correlación de estas se utilizó el coeficiente de Spearman con un nivel de significancia de  $p < 0.10$ . Para establecer la relación entre las variables cualitativas se realizaron tablas de contingencia utilizando la prueba  $\chi^2$ . Para todos los cálculos el intervalo de confianza fue del 95% ( $p < 0.05$ ).

## RESULTADOS

Del total de 120 pacientes, 64 de ellos (53.3%) fueron de sexo masculino, mientras que 56 (46.6%) son del sexo femenino. La mayoría de los casos comprendían en edades entre 4 y 8 años, que representaron el 24.2% del total, con una media de  $17,36 \pm 5$  a 9 años.

Prevalencia en cuanto a la procedencia de los pacientes se obtiene que el 68,3% son del Guayas, seguido por un 14,2% de Esmeraldas y 8,3% de Los Ríos. Tenemos como resultado que el 28.3% son del sexo masculino y 40% femenino son de mayor predominio de la provincia del Guayas.

En relación de los motivos de ingresos hospitalarios las complicaciones más frecuentes que se presentaron 57,4% fueron crisis vaso oclusiva y anemia con un 42,6%.

Respecto al requerimiento transfusional en este estudio se determinó periodo de menor de 2 meses y mayor de 4 meses. En el 2014-2015 el número de ocasiones que se transfundieron en el mayor de los casos fueron 6 ocasiones por año las cuales representaron en el periodo de menor de 2 meses de 9,2% y 16,3% del total de los casos por año y en 2016 -2017 hubo un porcentaje de 0% del total de pacientes por año y los pacientes que se transfundieron en un número de 1 a 3 ocasiones por el periodo de tiempo menor de 2 meses 2014-2015 fueron 68.5% y 58,2% y entre los años 2016 -2017 un 75,7% y 53,3% del total de los casos. En el periodo mayor a 4 meses los pacientes se transfundieron en un número de 6

ocasiones por año 2014-2015 presentaron un porcentaje de 7,7% a 2,9% y 2016-2017 dieron como resultados 0% del total de casos y los pacientes que se transfundieron 1 a 3 ocasiones por año entre 2014 - 2015 estuvo entre el 84,6% a 91,1% y los años 2016-2017 fueron un total 100% de los casos que nos demuestran que estos pacientes cumplieron la meta propuesta estuvieron en el rango de periodo de hemolisis propia de la enfermedad donde se implementó el tratamiento de Hidroxiurea. Gráfico 1-2.

En relación con la adherencia al tratamiento preventivo de Hidroxiurea indica los resultados en el 2014 resultó que el 72,4% no tomaba el tratamiento en comparación a un 19% que, si tomaban, mostrando una creciente aceptación en el 2016 SI (64,3%) NO (28,7%) y hasta junio 2017 registraba SI (53,7) y NO (20.9%), además que todos los pacientes del presente estudio ninguno presentaron complicaciones descritas en la literatura de Hidroxiurea.

En cuanto a los beneficios se desarrolló mediante el cálculo de Chi cuadrado, de las variables “adherencia al tratamiento y transfusiones sanguíneas”, se pudo evidenciar que el valor P es inferior a 0.05 (0.000), donde el nivel de confianza fue el 95%, en relación con lo mencionado se define que las 2 variables estudiadas se encuentran vinculadas en demostrar su efectividad.

Gráficos 1: Distribución de las transfusiones sanguíneas por año en menos de 2 meses.



Elaborado por las autoras. Fuente: Departamento de Estadística del Hospital Del Niño Francisco de Icaza Bustamante.

Gráficos 2: Distribución de las transfusiones sanguíneas por año en mayores de 4 meses.



Elaborado por las autoras. Fuente: Base de datos del Hospital Francisco Icaza Bustamante.

## DISCUSIÓN

En las características sociodemográficas tenemos como grupo etario de mayor riesgo las edades de 4 a 8 años con un porcentaje de 24.2%. La prevalencia es mayor en la provincia del Guayas con 71% y Esmeraldas 14,5%, en cuanto al sexo revela que predomino el masculino 53.3% (64), el estudio realizado en el 2011 por Willy R. Smith, MD, Samir K Ballas, llamado The Association Between Hidroxiurea treatment and Pain Intensity, Analgesic Use, and Utilization in ambulatory Sick cell Anemia reporto un 50.7% de los pacientes tratados con Hidroxiurea era de sexo femenino de un total de 111 pacientes el resto eran de sexo masculino, sin embargo correlacionado con los estudios realizados 2003 por BABY HUG de 193 pacientes de su estudio la edades que con mayor frecuencia se presentaron fueron entre 1 a 3 años con un 96% de total de los pacientes que indica que la primera detención se realiza en la primera infancia.

Los ingresos hospitalarios para transfusiones sanguíneas en el periodo menor de 2 meses demostró en el 2014-2015 el número de transfusión fueron 6 ocasiones por año las cuales representaron 9,2% y 16,3% del total de los casos por año y en 2016 -2017 hubo un porcentaje de 0% del total de pacientes por año y mayor a 4 meses los pacientes se transfundieron en un número de 6 ocasiones por año 2014-2015 presentaron un porcentaje de 7,7% a 2,9% y 2016-2017 dieron como resultados 0% del total de casos, un análisis que fue realizado en Costa Rica en el hospital nacional de niños en el 2014 con 30 pacientes tratados de manera preventiva con Hidroxiurea 11 de sus pacientes tuvieron entre 1 a 2 transfusiones por año al inicio del tratamiento, otro comparativo realizado 2012 en India titulado Low Fixed-Dose Hidroxiurea In Severely Affected Indian Children With Sick Cell Disease presento una reducción del número de transfusiones de 2.43±0.69 al inicio del estudio y después de 18 meses de tratamiento 0.13±0.43 en el grupo tratado con Hidroxiurea.

Entre las complicaciones más frecuentes de la enfermedad tenemos la crisis vasooclusivas 49,1% del total de los casos con un predominio de un 27,5% del sexo femenino y masculino 21.7% comparado con los estudios de Fixed-Dose Hidroxiurea In Severely Affected Indian Children With Sick Cell Disease realizado por Dipty L. Jain, Vijaya Sarathi 2011, donde obtuvieron como resultados inversos a presente trabajo el grupo etario de mayor porcentaje, 53% de sexo masculino el 47% del sexo femenino. Correlacionando un estudio realizado hospital Infantil Sur de Santiago de Cuba desde septiembre de 2009-2010 donde selecciono de 22 pacientes donde se constató que la Hidroxiurea había disminuido la aparición de eventos clínicos, entre los cuales se encontraban: crisis vasooclusivas y del sistema nervioso central, síndrome torácico agudo e infecciones.

Finalmente, haciendo comparaciones de este

trabajo con el estudio de Garratty (2010), este demuestra que, por más de 30 años de investigación prospectiva, la hidroxiurea tiene eficacia clínica.

## CONCLUSIONES

En el Hospital Francisco Icaza Bustamante en el presente trabajo de investigación se describieron las características sociodemográficas de los pacientes con crisis hemolítica en niños con diagnóstico de drepanocitosis la cual se determinó que los grupos etarios críticos que con mayor frecuencia se presentaron fue entre las edades de 4 (43-48 meses de edad) y de 8 años (91-96 meses de edad), siendo de mayor porcentaje de la provincia del Guayas con 71% y 14.5% pacientes de la provincia de Esmeraldas.

La evolución de los pacientes con el tratamiento preventivo de hidroxiurea en su mayoría fue estable y libre de complicaciones, se prolongó los ingresos hospitalarios por transfusiones sanguíneas en menor de 2 meses a mayor de 4 meses disminuyendo riesgo de complicaciones de esta. La dosis de hidroxiurea que con mayor frecuencia de inicio se utilizó de manera preventiva fue de 20mg/kg/día. Se concluye que el tratamiento con hidroxiurea podría ser efectivo en mejorar la evolución clínica, hematológica y reducir las complicaciones siempre y cuando exista cumplimiento estricto de la terapia y no presente reacciones adversas al fármaco.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Feliu, A., Eandi, S., Sciuccati, G., & Bonduel M. (2003). EFECTO DE LA HIDROXIUREA EN HEMOGLOBINA S. Medicina, 140-142.
2. Fernández, Q. (2017). Estrategias Terapéuticas en la Anemia Falciforme: El Presente Pasado y futuro. Life Sciences, 100-108.

3. García, T., Nordet, I., Machín, S., González, A., Muñiz, A., & Martínez, G. (2010). APORTES AL ESTUDIO DE LA DREPANOCITOSIS. ANÁLISIS CLÍNICO Y HEMATOLÓGICO EN LOS PRIMEROS 5 AÑOS DE LA VIDA. Rev cubana Hematol Inmunol Hemoter, 200.
4. González, L., Sánchez, M. A., & Insausti, C. (2012). Tratamiento con hidroxiurea en niños con drepanocitosis. Resultados preliminares. Rev Hematol Mex, 300.
5. Quintero, M., & Jiménez, A. (2013). Anemia de Células Falciformes. ScienceDirect , 50.
6. Svarch, E., Marcheco, B., Machín, S., & Menéndez, A. (2011). La drepanocitosis en Cuba. Estudio en niños. Rev Cubana de Hematología Inmunología y Hemoterapia, 20.
7. Martín, G., Saldaña, L., & Ruiz, C. (2013). Estudiantes de Medicina de la Facultad de Medicina de la UAMex, Pro-Investigación A.C. Hemólisis aguda como complicación postransfusional. Revista de Medicina e Investigación, 40.
8. Rosell, I., Marco, L. J., & Rafeccas, J. (2013) ANEMIAS. Rev. Hematología H. U., 105.
9. Schwartz, R. (2010). Autoinmunes y anemias hemolíticas intravasculares. En: Goldman L, 164.
10. Mónica, A., Nora, B., Alejandra, D., Silvia, D., & Hugo, D. (2014). Anemias. SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA, 60.
11. Hernández, Fernández, & Baptista. (2012). Metodología de la Investigación. México D.F.: Mc Graw Hill.
12. Hidalgo, A. (2010). Hematología. Revista médica de Costa Rica Y Centroamérica, 90.
13. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. (mayo de 2016). Ecuador en Cifras. Obtenido de <http://aplicaciones2.ecuadorencifras.gob.ec/SIN/metodologias/-CIU%204.0.pdf>
14. Guía Práctica Clínica Enfermedad de Células Falciforme. Sociedad de Hematología y Oncología pediátrica. abril 2019 ISBN: 978-84-944935-5-3
15. Guía de enfermedad de Células Falciforme. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. 2021 Medea, Medical Education Agency S. L. ISBN: 978-84-09-34321-8. Depósito legal: M-27732-2021.