

**UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO HENRÍQUEZ UREÑA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE MEDICINA**

Toxicidad Inducida por el Tratamiento con Hidroxiurea en pacientes con anemia de células falciformes en niños entre 1-18 años en el Hospital Pediátrico Robert Reid Cabral durante el periodo 2016-2021



Trabajo de grado para optar por el título de:

DOCTOR EN MEDICINA

Sustentantes:

**Neuton Angel Paniagua de Luna
Adonis Bernard Contreras Tejeda**

Asesores:

Dra. Dominga Reyes (Clínico)

Dra. Edelmira Espailat (Metodológico)

Santo Domingo, D.N. 2023

CONTENIDO

Agradecimientos	5
Dedicatorias	8
Resumen	10
Abstract	11
I. Introducción:	12
I.1 Antecedentes:	13
I.1.1 Internacionales	13
I.1.2 Nacionales	14
I.2 Justificación:	15
II. Planteamiento del problema:	16
III. Objetivos:	17
III.1. General:	17
III.2. Específicos:	17
IV. Marco Teórico:	18
IV.1 Historia	18
IV.2. Definición	18
IV.3. Manifestaciones agudas	20
IV.3.1. Crisis oclusivas:	21
IV.3.2. Dolor vaso oclusivo:	21
IV.3.3. Crisis cerebrales:	21
IV.3.4. Crisis pulmonares:	21
IV.3.5. Crisis abdominales:	21
IV.3.6. Crisis aplásicas:	22
IV.3.7. Crisis de secuestro esplénico:	22
IV.3.8. Crisis hiper hemolíticas:	22
IV.3.9. Infecciones:	22
IV.3.10. Priapismo:	23
IV.4 Manifestaciones crónicas	23
IV.4.1. Crecimiento y desarrollo:	23
IV.4.2. Complicaciones esqueléticas:	23
IV.4.4. Úlceras en las piernas:	24
IV.5. Pruebas Diagnósticas	24
IV.5.1. Datos de laboratorio	24
IV.6. Tratamiento:	24

IV.6.1. Penicilina V:	25
IV.6.2. Vitamina D:	25
IV.6.3. Hemoterapia:	26
IV.6.3.1 Complicaciones de la Hemoterapia	26
IV.6.3.2. Requisitos para la transfusión	26
IV.6.3.3. Exanguinotransfusión	27
IV.6.4. Manejo con Hidroxiurea	27
IV.6.4.1. Toxicidad de la HU	28
IV.6.4.1.1 Fertilidad:	29
IV.6.4.1.2. Teratogenicidad:	29
IV.6.4.1.3. Mutagénesis:	29
IV.6.4.2. Indicaciones de la HU	29
IV.6.4.3. Dosificación y forma de administración	30
IV.6.4.3.1 Antes de iniciar tratamiento:	30
IV.6.4.3.2 Dosis:	31
IV.6.5. Monitorización:	31
V. Operacionalización de las Variables:	32
VI. Material y Métodos:	34
VI.1. Tipo de Estudio:	34
VI.2. Área de estudio:	34
VI.3. Universo:	34
VI.4. Muestra:	34
VI.5. Criterios:	35
VI.5.1. Inclusión:	35
VI.5.2. Exclusión:	35
VI.6. Instrumento de recolección de datos:	36
VI.7. Procedimientos:	36
VI.8. Tabulación:	36
VI.9. Análisis:	36
VI.10. Aspectos éticos	37
VII.Resultados	37
VIII. Discusión	50
IX. Conclusiones	51
X. Recomendaciones	53
XI. Referencias bibliográficas:	54
XII. Anexos:	56

XII.1. Cronograma:	56
XII.2. Instrumento de recolección de datos:	57
XII.3. Costos y recursos:	59
XII 3.1. Humanos	59
XII 3.2. Equipos y materiales	59
XIII. Evaluación:	60

Agradecimientos

A Dios: Por permitirme estar aquí hoy presente, a pesar de todos los retos y circunstancias que la vida me ha presentado.

A mis padres: Neuton Paniagua Jiménez y Evelyn de Luna Castellano, por ser tan buenos padres, ayudarme en todo lo que necesité durante estos años de carrera, por no dudar de mi decisión de estudiar esta carrera sino más bien darme ánimos, aconsejarme y estar ahí en todo momento. Gracias por formar parte de todo este proceso, por darme educación, convertirme en un buen hombre y por darme la fuerza y motivación para ser mejor cada día más. Los amo y los adoro.

A mis hermanos: Angel Neuton Paniagua de Luna y Evelyn Natalia Paniagua de Luna, por estar presentes siempre que los necesitaba, por esos despertares de madrugada porque tenía que estar a primera hora en la universidad, por todo su apoyo y confianza en mí, y muchas cosas más que lo más que seguro estoy olvidando, pero gracias por todo.

A mis familiares: Gustavo Paniagua Jiménez, Rosa Dilia Mateo, Marisol de Luna Castellano, Ingrid de Luna Castellano, Gustavo Paniagua, Pablo de Luna, Martha herrera, Carolina herrera por apoyarme y siempre estar pendiente de mis estudios y todas las cosas que han hecho por mí.

A mis compañeros: que de alguna manera directa o indirecta han formado parte de todo este camino, Felisa Massih, Adonis Contreras, Estefany veras, Gabriel Sánchez, Isabella pelletier, Valentina Pelletier, Karla Mendoza, Luis José Japa, Caroline Lorenzo y muchos más que si continuo no acabaría hoy. Gracias por su amistad y todo el apoyo que me han brindado en estos años, no estaría aquí ahora si no fuera por ustedes.

A mis amigos : Mariajosé Rodriguez , Vannesa Castro, Cipriani Nivar , Tiana Mabel, Daniel Jiménez, Jennifer George, Michael Ferreras, Julio Rivera, José Javier García Velez. Solo tus buenos amigos están a tu lado en las alegrías y en las tristezas, ustedes han estado siempre presente para mí en todo momento. Gracias por su apoyo y su ayuda, me siento bendecido porque tengo a mi alrededor buenas personas y entre ellas se encuentran ustedes, que forman parte de mi vida y los quiero con todo mi corazón.

A Etni Rivera Mata: Sabes todo lo que significas para mí, gracias por estar en los días buenos, en los días malos, por soportar mis malos ratos, por ayudarme cada vez que te necesité, por estar siempre presente dándome ánimo y apoyándome para que nunca me rindiera. No estaría aquí sin ti, tienes un lugar especial en mi corazón.

A mis Asesores: La Dra. Dominga Reyes, la Dra. Edelmira Espaillat y el Dr. Rojas, gracias por aceptar trabajar conmigo y mi compañero: Adonis Contreras. Sin su apoyo, guía y tiempo dedicado a nosotros no estaríamos aquí hoy.

Gracias a todos los que están aquí presentes, sé que es muy probable que de alguien me haya olvidado, pero quiero que sepan que sin su ayuda yo no estaría aquí hoy presente. Gracias por todo su amor y sacrificio.

Neuton Angel Paniagua de Luna

A Dios las gracias, por concederme a mí y a los míos con la bendición de gozar de salud y vida para culminar este capítulo de mi vida y seguir en pie hacia adelante.

A mis padres, Ingrid Tejeda y Dionisio Contreras, por inculcar en mí hábitos de vida que sirvieron como la piedra angular que me permitió superar todos los desafíos presentados a lo largo de toda la carrera. Gracias a ustedes cuento con una brújula ética y moral que me servirá de guía para toda la vida.

A la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña, mi alma máter. Por darme las herramientas necesarias para cultivar los principios y valores que me ayudarán a regirme como un profesional íntegro.

A mis docentes, Dra. Cindy Rodríguez, Dr. Marino Estrella, Dr. Jaime Jorge Manzur, y Dra. Mireya Gómez. Por ser mi amparo en el trayecto de mi aprendizaje, por siempre estar dispuestos a resolver mis inquietudes y ser un ejemplo a seguir.

A mis asesores, Dra. Edelmira Espaillat, Dra. Dominga Reyes y Dr. Rojas, por aceptar trabajar conmigo y con mi compañero, Neuton Paniagua. Gracias por recorrer este camino con nosotros, apoyando y guiándonos en cada paso. Sin ustedes, esto no sería posible.

Al Hospital Pediátrico Dr. Robert Reid Cabral, por aceptar ser nuestra sede de investigación. Gracias a cada persona involucrada por acogernos en su espacio como uno más de ustedes y proporcionarnos la oportunidad de recolectar la información necesaria para nuestro trabajo de grado.

Por último, pero no menos importante, gracias a todas aquellas personas que de manera directa o indirecta, bondadosamente jugaron un rol en la elaboración de este trabajo de grado, que marca un antes y un después en este y el próximo capítulo de mi vida. Gracias nuevamente por su generosidad desinteresada.

Adonis Bernard Contreras Tejeda

Dedicatorias

A mi padre Neuton Paniagua Jiménez: Gracias por el arduo trabajo que me ha dado la educación que necesito para convertirme en una persona exitosa. Por su ayuda financiera incondicional.

A mi madre Evelyn de Luna Castellano: Por hacer lo imposible para que este momento llegara, por tu arduo trabajo y sacrificio que hiciste para darme la educación que me ha convertido en un buen hombre. Cúdame siempre, guíame y dame todo tu amor en todo momento.

A mi Abuela Noris Jiménez: Por cuidarme siempre desde el cielo, por darme la motivación para seguir adelante y nunca rendirme, aún en mi sueños locos como convertirme en astronauta, tú siempre me dijiste que podías y que nunca me rindiera, gracias por todo el amor que me diste en los años que compartimos juntos, nunca te olvidaré.

A mi Abuela Cristalía Castellano: Por cuidarme y verme crecer, por siempre apoyarme en mi carrera y siempre estar pendiente de mí, gracias por la confianza que me brindaste, cada vez que te sentías mal, cada vez que necesitabas ir al médico, desde el día 1 me consideraste tu Doctor y siempre confiaste en mi criterio, sé que ahora me cuidas desde el cielo, me hubiera gustado tenerte aquí presente el día de mi graduación; lamentablemente la vida tenía otros planes, pero esto es por ti.

Esto se lo dedico a ustedes, son mi fuente de inspiración y amor, no estaría donde estoy sin su amor y apoyo, los haré sentir orgullosos.

Neuton Angel Paniagua de luna

A mis padres, por darme su apoyo incondicional desde mi primer día en esta Tierra. Se han sacrificado en pro de mi beneficio, para asegurarse de que nunca me haya faltado nada y siempre haya tenido acceso a una vida de calidad. Desde el fondo de mi corazón, espero lograr hacerlos sentir orgullosos. No me quedan años suficientes para pagarles de vuelta.

A mis hermanos, Dionisio Bernard Contreras Tejeda y Beyland Pamela Contreras Tejeda, por contribuir juntos, sabiéndolo y sin saber, a formar parte de mis más cálidos recuerdos. Todos y cada uno de ellos me llevaron hasta este punto de mi vida y sé que puedo contar con ustedes. Las noches de poco sueño, las mañanas madrugadoras, las ayudas incontables para sacarme de apuros. No estaría donde estoy sin ustedes. Gracias de verdad.

A mi abuelo, Héctor Cordero, por cubrirme con su amor desde el primer momento de mi vida. Siempre te alegraste de mis logros como si fuesen tuyos y me enseñaste tantas cosas que hoy aún recuerdo. Me hubiese encantado que me veas graduarme como tanto quisiste, pero sé que cuando digan mi nombre, tú vas a aplaudir desde el cielo. Esto es para ti.

A mis amigos, compañeros y colegas, Freddy Soto, Jean Moquete y Jorge González, por siempre estar presentes para darme una mano y ayudarme en todo momento sin importar las circunstancias. En esta etapa de mi vida es cierto que conocí a quienes me encantaría compartir el camino que quiero seguir recorriendo. Han formado parte de mi pasado y presente, espero con ansias que formen parte de mi futuro.

A Mario Rivas, por ser siempre un amigo incondicional para mi familia. Siempre estuvo atento al bienestar de todos y el mío, moviendo cielo y tierra para ayudarme a llegar hasta aquí hoy. Esto también es por y para usted.

A Lismary Liriano, por estar en cuerpo y alma desde el momento en que pusiste un pie en mi vida. Por apoyarme y alentarme a convertirme en la mejor versión de mí mismo. Te has convertido en poco tiempo en una persona indispensable para mi día a día. Juegas un rol muy importante en mi vida y me has demostrado el verdadero significado de amor incondicional. Los recuerdos y experiencias vividas son invaluable para mi porvenir y muero de ansias por saber qué nos depara lo que sigue. Mi presente es más hermoso gracias a ti y mi futuro también. Estoy orgulloso de ti y espero hacerte sentir orgulloso también. Gracias por tanto.

En un principio pensé que esto era mío, pero estaba equivocado. Esto es de, por y para ustedes, porque son el pilar de en quien me he convertido hoy. Porque siempre creyeron en mi potencial y en lo lejos que podía y puedo llegar, porque apostaron a mí en todo momento. Se lo merecen.

Adonis Bernard Contreras Tejeda

Resumen

La Anemia de células falciforme es una Hemoglobinopatía que produce una anemia hemolítica crónica que afecta la vida de los pacientes, la medicación con Hidroxiurea es uno de los pilares del tratamiento que evita un sin número de complicaciones como crisis de dolor, crisis aplásicas, síndrome torácico agudo, crisis de secuestro esplénico y hepático. La Hidroxiurea es un antineoplásico que ayuda a la disminución de todas estas complicaciones, sin embargo, por su naturaleza antineoplásica este fármaco produce algunos efectos secundarios que podrían ser fatales para los pacientes.

Objetivo: Determinar los efectos tóxicos inducidos por el tratamiento con Hidroxiurea en pacientes con anemia de células falciformes en niños entre 1-18 años tratados en el Hospital Robert Reid Cabral en el periodo 2016-2021.

Método: Se realizó un estudio Observacional, Descriptivo y Transversal de recolección de datos retrospectivo con el propósito de Determinar los efectos tóxicos secundarios provocados por el tratamiento con Hidroxiurea en pacientes con enfermedad de células falciformes de los pacientes tratados en el Hospital Robert Reid Cabral en el periodo 2016-2021.

Resultados: se investigaron un total de 75 pacientes de los cuales 8 pacientes (10.6 por ciento) presentaron algún tipo de efecto secundario tóxico que llevó a detener la medicación, 5 hombres (62.5 por ciento), y 3 mujeres (37.5 por ciento), el promedio de edad fue de 11-15 años (75 por ciento), el tipo de anemia más común fue anemia de células falciformes homocigota SS (100 por ciento) , la dosis más frecuente fue de 15-24 mg/kg (100 por ciento), el tiempo de uso más frecuente del medicamento fue de más de 3 años con 6 pacientes (75 por ciento) y 2 pacientes de 2-3 años (25 por ciento), 3 pacientes (37.5 por ciento) presentaron falla hepática, 3 pacientes presentaron falla renal (37.5 por ciento), 1 paciente presentó falla hepática y falla renal (12.5 por ciento) y 1 paciente presentó falla renal y mielosupresión (12.5 por ciento).

Conclusión: Se evidenció que los pacientes que llevan más de 3 años en tratamiento con la Hidroxiurea a una dosis de 15/24 mg/kg son más propensos a desarrollar algún tipo de efecto secundario tóxico como falla renal y falla hepática, mientras que los pacientes que llevan de 2-3 años en tratamiento son más propensos a desarrollar efectos secundarios tóxicos como mielosupresión, sin embargo el riesgo de complicaciones mayores que podrían ocasionar el uso de la Hidroxiurea es demasiado bajo y no supera los beneficios que esta ofrece a los pacientes mejorando significativamente su calidad de vida.

Abstract

Sickle cell anemia is a hemoglobinopathy that produces a chronic hemolytic anemia that affects the life of patients, medication with Hydroxyurea is one of the pillars of treatment that prevents a number of complications such as pain crises, aplastic crises, acute chest syndrome, splenic and hepatic sequestration crisis. Hydroxyurea is an antineoplastic that helps to reduce all these complications; however, due to its antineoplastic nature, this drug produces some side effects that could be fatal for patients.

Objective: To determine the toxic effects induced by treatment with Hydroxyurea in patients with sickle cell anemia in children between 1-18 years of age treated at the Robert Reid Cabral Hospital in the period 2016-2021.

Method: An Observational, Descriptive and Cross-sectional prospective data collection study was conducted with the purpose of Determining the toxic side effects caused by treatment with Hydroxyurea in patients with sickle cell disease of patients treated at the Hospital Robert Reid Cabral in the period 2016-2021.

Results: A total of 75 patients were investigated of which 8 patients (10.6 percent) presented some type of toxic side effect that led to stop medication, 5 men (62.5 percent), and 3 women (37. 5 percent), the average age was 11-15 years (75 percent), the most common type of anemia was SS homozygous sickle cell anemia (100 percent) , the most frequent dose was 15-24 mg/kg (100 percent) , the most frequent time of medication use was more than 3 years with 6 patients (75 percent) and 2 patients 2-3 years (25 percent) , 3 patients (37. 5 percent) presented hepatic failure, 3 patients presented renal failure (37.5 percent), 1 patient presented hepatic failure and renal failure (12.5 percent) and 1 patient presented renal failure and myelosuppression (12.5 percent).

Conclusion: it was evidenced that patients who have been treated for more than 3 years with Hydroxyurea at a dose of 15/24 mg/kg are more prone to develop some type of toxic side effects such as renal failure and liver failure, while patients who have been treated for 2-3 years are more prone to develop toxic side effects such as myelosuppression, however the risk of major complications that could cause the use of Hydroxyurea is too low and does not exceed the benefits that it offers to patients significantly improving their quality of life.

I. Introducción:

La Enfermedad de células falciformes (ECF) es uno de los trastornos genéticos más comunes que afecta a 1/400 personas de ascendencia africana, así como árabes, indios e hispanos.¹

La anemia de células falciformes es un desorden hereditario caracterizado por células sanguíneas anormales, rígidas, constituye un 3.4% de mortalidad en niños menores de 5 años a nivel mundial, fue originalmente encontrada en trópicos y subtrópicos, la prevalencia en Nigeria es de aproximadamente 3%, afectando cerca de 20 de cada mil recién nacidos, 85% de las anemias de células falciformes ocurre en África y al menos 5.2% de la población mundial sufre de este trastorno.²

De acuerdo a la OMS en el 2019, es estimado que el 7% de la población mundial tiene alguna hemoglobinopatía, de las cuales el 50% de ellas, tienen anemia de células falciforme, cerca de 300000 niños con anemia drepanocítica nacen anualmente, la prevalencia de esta enfermedad es de 0.1 /1000 en países no endémicos para malaria, y de 20/1000 en países del continente africano.³

La mayoría de los trastornos, ocurren en población de raza negra, siendo más común en África central; la alta prevalencia de HbS en África y Asia .⁴

En la República Dominicana desde el año 2020, Cuenta con un programa integral centrado en la prevención y el manejo de las complicaciones de la enfermedad de células falciformes y cuenta con 2.850 pacientes ambulatorios inscritos con la enfermedad.⁴

En la actualidad en el Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral, 360 pacientes con enfermedad de anemia de células falciformes han recibido terapia transfusional, 100 medicados con la deferasirox, y 345 con la hidroxiurea, estas terapias y medicamentos ayudan al manejo de las complicaciones, sobre todo, para el dolor que padecen los pacientes de Anemia Falciforme.⁴

En nuestro país se estima que, del 7 al 10% de la población es "portadora de la enfermedad de anemia de células falciformes ".⁴

El avance más importante en el tratamiento de la enfermedad de células falciformes fue la introducción de la hidroxiurea como piedra angular en el tratamiento de pacientes críticos. La hidroxiurea aumenta el nivel de hemoglobina del feto y puede tener un efecto beneficioso sobre la hidratación de los glóbulos rojos, la adhesión a las paredes de los vasos sanguíneos y la supresión del número de granulocitos y reticulocitos; este medicamento se está estudiando para reducir la incidencia de otras complicaciones y su efecto secundario de efectos secundarios a largo plazo. Sin embargo, hasta ahora se ha documentado el riesgo de discrasia de la médula ósea, anemia megaloblástica, etc.⁵

I.1 Antecedentes:

I.1.1 Internacionales

Pedro Aurio, Jamilly Florencio, Tarcisio paulo de cavalcanti, Bruno Coelho, Juliana codeiro, Romelia pinheiro (2019) BRAZIL, estudio cometa, transversal con 77 pacientes que asistieron a un hospital de referencia en Brasil donde se buscó analizar el índice de daño (DI) del ácido desoxirribonucleico (ADN) y el daño cromosómico a la médula ósea que llevaba una disminución de los leucositos y los eritrocitos. El grupo de control (GC) constaba de 58 individuos aparentemente sanos. Las comparaciones de medias se realizaron mediante análisis de varianza y postest de Tukey. Los valores de $P < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos. Los pacientes con SCA-No HU tenían valores de DI estadísticamente más altos y una frecuencia de micronúcleos estadísticamente significativamente más alta en comparación con el GC. Además, el tratamiento con HU acentuó las lesiones del ADN al aumentar significativamente ambos parámetros en los pacientes tratados (SCA-HU). La HU potencia el daño del ADN y la aparición de daño cromosómico, lo que puede promover la inestabilidad genómica, la aparición de mutaciones, la carcinogénesis y el daño a la médula ósea que lleva a tener efectos secundarios como pancitopenia.¹⁴

Lira SS, Lopes CMI, Veras GAR, Menezes VA (2020) Brasil, Estudio transversal de 80 pacientes con enfermedad de células falciformes de 6 a 18 años atendidos en un centro de hematología en Pernambuco, Brasil. El dolor se evaluó utilizando una escala visual adaptada de la forma corta del Dental Pain Fear Questionnaire. Se utilizó la prueba exacta de Fisher para evaluar la asociación entre el uso de analgésicos y la hidroxiurea. El 68,7% de los pacientes refirieron dolor, el 52,7% de ellos refirieron dolor intenso que eventualmente afectó su vida diaria. El más alto fue el indicador de activación física (78,2%). Los sitios más comunes de dolor fueron el tronco (80%) y las extremidades inferiores (54,5%), y los calambres (40%) y el dolor profundo (40%) fueron los más comunes. El treinta por ciento de los pacientes informaron recibir hidroxiurea para prevenir episodios de dolor. El estudio encontró que las personas con enfermedad de células falciformes tenían una gran cantidad de eventos preocupantes, siendo los factores físicos como resfriados, traumatismos y ejercicio los más comunes. No hubo correlación entre el uso de hidroxiurea y el alivio del dolor. El estudio encontró que las personas con enfermedad de células falciformes tenían una gran cantidad de eventos angustiosos, siendo los factores físicos como resfriados, traumatismos y ejercicio los más comunes.¹⁵

I.1.2 Nacionales

Urcullo y Sánchez (2018) República Dominicana- santo domingo, En un estudio de 92 pacientes con enfermedad de células falciformes durante la terapia con hidroxiurea que investigó el efecto clínico de la hidroxiurea, el 87 % eran pacientes con enfermedad de células falciformes HbSS que tenían tres (3) nueve (9) años (60 %) con una media de 5 años de seguimiento y visitas 1-2 años durante el tratamiento. Después del tratamiento con hidroxiurea, el número total de convulsiones se redujo significativamente en un cincuenta y uno por ciento (51 %), las hospitalizaciones en un 57 % (57 %) y las transfusiones de sangre en un 87 %. 4% (84%). los pacientes con la duración más prolongada del tratamiento tenían niveles elevados de Hb y MCV, leucocitos y trombocitopenia, y cambios hepáticos y renales.¹⁶

Fernandez luciano (2020) Republica Dominicana-santo domingo , Se realizó un estudio sobre la eficacia de la hidroxiurea para reducir las crisis de dolor en pacientes con anemia falciforme en 25 pacientes con anemia falciforme que fueron tratados con hidroxiurea y asistieron a consulta hepática en el Hospital Médico de El Salvador. Bienvenidos a Gauthier 2018 a junio de 2020. El 48% de los pacientes tenían entre 17 y 25 años de edad, el 56% eran mujeres, el 80% tenían hábito tóxico del café, el 100% fueron diagnosticados con anemia falciforme, el 88% de los pacientes recibieron dosis de 1 a 1.5 g de hidroxiurea, 40 % de pacientes después de 1 año menos de uso, 32 % de pacientes a 1 año, 36 % de pacientes % hbs en electroforesis de hemoglobina capilar Entre el 90 % y el 99 % de los pacientes, el nivel medio de hemoglobina fue del 13,0 %. el hematocrito medio es del 27,0 % y el VCM medio es del 88,9 %.¹⁷

I.2 Justificación:

La enfermedad de anemias de células falciformes es un problema de salud a nivel mundial, en el cual se han invertido millones de dólares desarrollando programas de cribado neonatal para poder identificar, clasificar y proporcionar el tratamiento oportuno cuando este sea necesario, Según datos de la OMS, cerca del 5 por ciento de la población mundial es portadora de genes causantes de hemoglobinopatías. En nuestro país se estima que del 7 a 10 por ciento de la población es portadora de anemia de células falciformes siendo la gran mayoría niños, que sufren de las peores complicaciones de la enfermedad la cual afecta el aprendizaje del paciente, la economía de la familia reduce la calidad de vida y aumenta el riesgo de muerte prematura en niños y niñas de nuestro país y el mundo.

La administración de hidroxiurea en pacientes con la enfermedad de células falciformes es uno de los pilares del tratamiento para evitar las crisis vasooclusivas y el síndrome torácico agudo. en el hospital pediátrico Robert Reid Cabral no hay estudios sobre la toxicidad de este fármaco en los pacientes pediátricos, dado que este fármaco es utilizado de manera habitual en los pacientes con enfermedad de células falciformes es de vital importancia tener datos precisos sobre los efectos que este puede causar para poder tratar los efectos no deseados con anticipación y mejorar la calidad de vida de los pacientes ya que esta es una enfermedad crónica.

II. Planteamiento del problema:

La enfermedad de células falciformes es uno de los trastornos hematológicos más comunes en el mundo y en nuestro país. A pesar de todos los esfuerzos, estudios y programas de cribado neonatal desarrollados para prevenir las complicaciones de la enfermedad como crisis vasooclusivas, infecciones, etc. No se han logrado grandes avances para prevenir dichas complicaciones.

Esto lleva a los médicos a utilizar fármacos quimioterapéuticos como la hidroxiurea que aunque ayudan a manejar las complicaciones por su acción como fármaco antineoplásico usado en el tratamiento de las leucemias mielógenas crónica y aguda, la hidroxiurea puede producir efectos secundarios tanto en niños como en adultos.⁶

En la unidad de hematología pediátrica del Hospital Pediátrico Robert Reid Cabral, El tratamiento de primera línea para este padecimiento es la administración de la Hidroxiurea en varios ciclos, este fármaco quimioterapéutico tiene efectos tóxicos que no han sido bien estudiados, por esta razón nos hemos planteado la siguiente pregunta : ¿ cuál es la Toxicidad Inducida por el Tratamiento con Hidroxiurea en pacientes con anemia de células falciformes en niños entre 1-18 años de edad del Hospital Pediátrico Robert Reid Cabral?

III. Objetivos:

III.1. General:

Determinar los efectos tóxicos inducidos por el tratamiento con Hidroxiurea en pacientes con anemia de células falciformes en niños entre 1-18 años de edad tratados en el Hospital Robert Reid Cabral en el periodo 2016-2021.

III.2. Específicos:

1. Describir las características sociodemográficas de los pacientes en estudio.
2. Identificar el tipo de anemia que presentan dichos pacientes.
3. Establecer el tiempo de uso de los medicamentos en los pacientes.
4. Identificar los efectos secundarios debido al tratamiento con hidroxiurea.
5. Identificar los efectos tóxicos que conllevan a suprimir el tratamiento.
6. Determinar las dosis que produjeron toxicidad en el tratamiento con hidroxiurea.

IV. Marco Teórico:

IV.1 Historia

En 1904, el cardiólogo y profesor de medicina de Chicago James B. Herrick y su interno Ernest Edward Iron fueron los primeros en observar las células falciformes. Encontraron "una célula falciforme delgada y peculiar" en un joven estudiante llamado Noel, un joven de 20 años. Africano con síndrome de anemia que murió 12 años después del diagnóstico.⁴

El segundo caso Ellen Anthony de 25 años de edad, estuvo en observación en el hospital de Virginia en 1907 encontrándose extrañas formas sanguíneas por los patólogos en el hospital de la Universidad Johns Hopkins, se consideró un caso inusual de anemia perniciosa, el cual se aclaró después, gracias a la publicación del Dr. James Herrick en 1910, reportándose el caso tres meses después en 1911.⁴

IV.2. Definición

La enfermedad de células falciformes surge como consecuencia de la herencia de ambos padres de una mutación en el gen de la beta globina. Diferentes tipos de enfermedades 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.

La hidroxiurea, un fármaco quimioterapéutico, mejora la Hemoglobina 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.⁵

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.

La anemia se define como una concentración de hemoglobina o un volumen de glóbulos rojos inferior al de una persona sana. Los valores "normales" de hemoglobina y hematocrito (el volumen de glóbulos rojos concentrados) varían según la edad y el sexo. (ver anexo VIII.5. Tabla 474.1) También existen disparidades raciales, ya que los niños afroamericanos tienen valores significativamente más bajos que los niños

blancos no hispanos de la misma edad. La anemia es un grave problema de salud mundial para los niños y las mujeres en edad reproductiva.⁷

Las adaptaciones fisiológicas a la anemia incluyen aumento del gasto cardíaco, aumento de la extracción de oxígeno (aumento de la diferencia arteriovenosa de oxígeno) y derivación del flujo sanguíneo a órganos y tejidos vitales. Además, aumenta la concentración de 2,3-bisfosfoglicerato en los glóbulos rojos. La curva de disociación de oxígeno resultante "se desplaza hacia la derecha" y la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno disminuye, lo que permite una transferencia más completa de oxígeno a los tejidos. La misma desviación de la curva de disociación de oxígeno también se puede observar a gran altura. Una mayor concentración de eritropoyetina (EPO) y un aumento correspondiente en la producción de glóbulos rojos en la médula ósea también ayudan al cuerpo a adaptarse.⁷

La anemia hemolítica es un grupo de enfermedades en las que los glóbulos rojos se destruyen más rápido de lo que la médula ósea puede producirlos.

La hemólisis se define como la destrucción prematura de los glóbulos rojos. Cuando la tasa de destrucción supera la capacidad de la médula ósea para producir glóbulos rojos adicionales, se produce anemia. Los glóbulos rojos tienen una vida media de 110 a 120 días (vida media de 55 a 60 días), y alrededor del 0,85 % (los más antiguos) se eliminan y reemplazan cada día. Cuando se produce hemólisis, se acorta la vida media de los eritrocitos, disminuye el número de eritrocitos y aumenta el nivel de eritropoyetina, lo que estimula la actividad eritropoyética en la médula ósea. Esta secuencia da lugar a hiperplasia eritroide compensadora con elevación de la producción de eritrocitos, que se refleja en el aumento del recuento reticulocitario.⁷

Las anemias hemolíticas pueden clasificarse de diferentes formas. Pueden clasificarse dependiendo de que haya una alteración celular del eritrocito (intrínsecas o intracorpúsculares) o una alteración extracelular del eritrocito (extrínsecas o extracorpúsculares), secundarias a anticuerpos, factores mecánicos o factores plasmáticos. La anemia hemolítica puede clasificarse también dependiendo de que sea hereditaria o adquirida; de que la hemólisis se deba a un mecanismo inmunitario o no inmunitario; de que la hemólisis sea aguda o crónica, o de que la hemólisis se produzca en la vasculatura (intravascular) o en el sistema reticuloendotelial (extravascular). La mayor parte de los defectos intrínsecos son hereditarios, como los trastornos hereditarios de la membrana eritrocitaria, los defectos metabólicos del eritrocito y los trastornos de la hemoglobina (aunque la hemoglobinuria paroxística nocturna es adquirida).⁷

La mayor parte de los defectos extrínsecos son adquiridos; los ejemplos incluyen los trastornos de mecanismo inmunitario como la hemólisis por aglutininas calientes y frías, y otros de mecanismo no inmunitario como enfermedades sistémicas, efectos mediados por fármacos o toxinas, y destrucción mecánica de los eritrocitos (aunque la abetalipoproteinemia con acantocitosis es hereditaria).⁷

La enfermedad de células falciformes describe un grupo de trastornos crónicos caracterizados por hemólisis y obstrucción vascular intermitente que conduce a isquemia tisular y disfunción orgánica aguda y crónica.⁸

La anemia de células falciformes es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por la presencia de hemoglobina de células falciformes (Hb) (HbS) en los glóbulos rojos. Los heterocigotos o portadores de HbS comparten el llamado "rasgo de células falciformes" (fenotipo AS). Los individuos homocigotos o heterocigotos compuestos (o diheterocigotos) tienen una enfermedad sintomática con 5 fenotipos posibles:

- Anemia de células falciformes (HbSS), que afecta aproximadamente al 75% de los pacientes.
- Enfermedad de células falciformes - hemoglobina C (HbSC, 25 % de los pacientes)
- Enfermedad de células falciformes - talasemia (menos del 1% de los pacientes), con 2 subtipos:
 - HbS β + talasemia
 - HbS β 0+ talasemia
- Enfermedad de células falciformes - otras hemoglobinopatías (Hb Punjab, Hb O'Arab u otras).

Una sustitución de un solo nucleótido en el codón 6 del gen de la globina β da como resultado la conversión del ácido glutámico original en valina. Este cambio permite que la HbS pueda polimerizarse con la desoxigenación, una característica importante de la enfermedad de células falciformes. La polimerización de HbS tuerce los glóbulos rojos en su forma de hoz característica, y estas células bloquean la circulación microvascular (oclusión vascular) y provocan hemólisis.⁸

La presentación clínica de estos pacientes es variable y heterogénea, y su gravedad puede variar entre pacientes con el mismo genotipo. En general, las personas con talasemia homocigota (S/S) y S/ β 0 tienen un fenotipo más grave que las personas con talasemia S/C o β /S. Los principales síntomas son el resultado de fenómenos de hemólisis y vasooclusión, que provocan dolor agudo y crónico, isquemia tisular e infartos. Los síndromes anémicos son moderados y suelen compensarse bien porque la Hb S libera oxígeno en los tejidos con mayor facilidad que la Hb A. Se agrupan diferentes síntomas para estudiar fenómenos agudos en forma de crisis y cuadros crónicos.⁹

IV.3. Manifestaciones agudas

Pueden aparecer después de unos 4 meses, pero más a menudo después de 4 años. Estos son eventos muy graves que pueden poner en peligro la vida y requieren atención médica inmediata.⁹

IV.3.1. Crisis oclusivas:

Son los más comunes y pueden afectar a todos los órganos del paciente. En los niños suelen estar provocadas por una infección, mientras que la primera causa no siempre aparece en los adultos, que en ocasiones la atribuyen al frío, el viento o la humedad.⁹

IV.3.2. Dolor vaso oclusivo:

Su inicio es repentino y puede atribuirse al bloqueo de la microcirculación de células falciformes. Muy a menudo, las oclusiones vasculares se producen a nivel de los huesos y las articulaciones, lo que provoca un dolor intenso y síntomas inflamatorios similares a la fiebre reumática o la artritis séptica. Una vez resuelta la crisis, aparecen signos radiológicos de isquemia e infarto que conducen al daño óseo. La localización puede ser muy diferente, un síndrome mano-pie (dactilitis) muy típico por oclusión de los pequeños vasos de la mano y el pie, que se observa sólo en niños pequeños hasta los 4 años. El dolor debe evaluarse de inmediato y el inicio de la analgesia no debe demorarse.⁹

IV.3.3. Crisis cerebrales:

El riesgo de accidente cerebrovascular es alto. Sin tratamiento, hasta el 11 % de las personas con enfermedad de células falciformes pueden experimentar un accidente cerebrovascular a los 20 años y el 25 por ciento a los 40 años.⁹

IV.3.4. Crisis pulmonares:

La circulación a través de las arterias pulmonares, con su baja presión de oxígeno y flujo lento, contribuye a la formación de células falciformes. Se han reportado una variedad de complicaciones agudas y crónicas, siendo la más importante el síndrome torácico agudo, cuya gravedad a menudo requiere hospitalización y puede incluir fiebre, disnea, dolor torácico y leucocitosis con demanda, insuficiencia respiratoria e infiltrados pulmonares.⁹

IV.3.5. Crisis abdominales:

Los cuadros de abdomen agudo por infarto mesentérico a veces son difíciles de distinguir de los cólicos biliares.⁹

Los pacientes con enfermedad de células falciformes tienen anemia hemolítica crónica compensada, que puede estar influenciada por otros factores, como la producción insuficiente de eritropoyetina debido a enfermedad renal, deficiencia de folato u otras deficiencias. Sin embargo, a veces el nivel de Hemoglobina cae rápidamente, posiblemente porque los pacientes presentan :

IV.3.6. Crisis aplásicas:

Son más comunes en la niñez debido a infecciones virales, fundamentalmente parvovirus B19, o exposición a fármacos. Estos pacientes tienen un descenso brusco de la Hemoglobina y una reducción del número de reticulocitos.⁹

IV.3.7. Crisis de secuestro esplénico:

Se produce cuando los vasos sanguíneos del bazo se obstruyen y se acumulan en él una gran cantidad de glóbulos rojos. Se manifiestan como agrandamiento repentino del bazo, dolor abdominal intenso y shock hipovolémico. La Hemoglobina cae por debajo de 3 g/dl donde continúa la reticulocitosis.⁹

IV.3.8. Crisis hiper hemolíticas:

Esta es una aceleración brusca de la hemólisis con etiología variable y fisiopatología poco clara, que exacerba la anemia con reticulocitosis persistente.⁹

IV.3.9. Infecciones:

Es la complicación más común en la niñez y la principal causa de decesos en la mayoría de las edades. Las causas incluyen disfunción esplénica secundaria a infarto esplénico recurrente, perfusión tisular disminuida, uso de catéteres y ventilación inadecuada. Las infecciones virales (parvovirus, influenza H1N1 y virus Zika) también fueron más virulentas en estos pacientes, posiblemente debido a una mayor producción de células falciformes y una mayor respuesta inflamatoria.⁹

Las infecciones más comunes son la bacteriemia, la meningitis y las infecciones pulmonares causadas por bacterias encapsuladas. Estos incluyen osteomielitis inducida por salmonella y neumonía y sepsis causada por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* o *Neisseria meningitidis*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*.⁹

IV.3.10. Priapismo:

Las erecciones espontáneas que duran más de 2 a 4 horas son comunes y pueden ser una emergencia médica que requiera atención inmediata. Para prevenirla, se debe informar a los pacientes de esta posible complicación.⁹

IV.4 Manifestaciones crónicas

Las tasas de supervivencia han mejorado a medida que ha mejorado la calidad de la atención, pero también ha aumentado la probabilidad de que los adolescentes y adultos que sobreviven a episodios agudos desarrollen complicaciones crónicas. Son el resultado de la isquemia crónica del órgano afectado, sin mencionar las toxicidades de varios tratamientos.⁹

IV.4.1. Crecimiento y desarrollo:

La falla del crecimiento y la pubertad retrasada son comunes, y la patogenia puede incluir hipogonadismo, hipopituitarismo y falla hipotalámica, por lo que se recomienda monitorear el crecimiento en estos pacientes.⁹

IV.4.2. Complicaciones esqueléticas:

Estos van desde dactilitis en niños hasta osteoporosis y necrosis avascular y osteomielitis en adultos. La osteomielitis afecta principalmente a múltiples huesos largos y puede ser indistinguible de un infarto óseo infeccioso. El microorganismo más común es la salmonela. La osteoporosis es una enfermedad muy frecuente debida a la hipertrofia hematopoyética de la médula ósea y al déficit de vitamina D. Además de medir la densidad ósea, es importante controlar y regular los niveles de calcio y vitamina D.⁹

IV.4.3. Retinopatía:

En la enfermedad de células falciformes, la retinopatía a menudo se observa como resultado de isquemia y oclusión de la arteria retiniana con retinopatía proliferativa asociada, hemorragia vítrea y desprendimiento de retina. Fácil de evaluar para niños mayores de 10 años.⁹

IV.4.4. Úlceras en las piernas:

Suelen estar infectados por *Staphylococcus aureus* o *Pseudomonas*, son dolorosos y suelen presentarse espontáneamente o después de un traumatismo después de 10 años.⁹

Riesgo de trombosis: las personas con enfermedad de células falciformes tienen un estado de hipercoagulabilidad y tienen un mayor riesgo de tromboembolismo venoso, especialmente en adultos, mujeres embarazadas y aquellas que se han sometido a una esplenectomía.⁹

IV.5. Pruebas Diagnósticas

IV.5.1. Datos de laboratorio

La anemia es normocítica, normocrómica y regenerativa. Moderada y persistente en los primeros 6 meses de vida, más severa pero persistente durante toda la vida. La concentración de Hb varía entre 5 y 10 g/dl.⁹

En un frotis de sangre periférica se observa un número variable de glóbulos rojos falciformes, junto con otros cambios como punteado basófilo y glóbulos rojos circulantes y cuerpos de Howell-Jolly (reflejos esplénicos atróficos). Alto recuento de reticulocitos. Son frecuentes la leucocitosis y la trombocitosis leve. Los niveles elevados de lactato deshidrogenasa (LDH) reflejan hemólisis crónica.⁹

Para el diagnóstico se utilizaron electroforesis y cromatografía de alta resolución (HPLC). La electroforesis de Hb muestra que la banda de Hb S migra más lentamente que la banda de Hb F, representando el 75-95%. Los niveles de Hb A2 son normales o ligeramente elevados. La Hemoglobina Fetal es variable. Sin Hemoglobina A.

La prueba del sello, descrita por Emmel en 1917 al agregar un agente reductor a una gota de sangre de un paciente, todavía ayuda a confirmar los resultados de la electroforesis.⁹

Los métodos fundamentados en el ADN (cribado de recién nacidos) se utilizan para el diagnóstico prenatal.

IV.6. Tratamiento:

Los pacientes con enfermedad de células falciformes tienen una tasa de supervivencia más baja que la población general, pero el diagnóstico temprano y los

nuevos tratamientos han mejorado el pronóstico, permitiendo que los pacientes vivan más de 60 años. El manejo desde el nacimiento debe incluir un hematólogo, un pediatra, un médico de familia y un equipo de emergencia que vigile al paciente periódicamente.¹⁰

La prevención de complicaciones (profilaxis con penicilina, inmunización, hidroxiurea y transfusión de sangre) es el pilar del tratamiento general de los pacientes con enfermedad de células falciformes. A continuación se muestra una breve descripción de cada opción de tratamiento:

IV.6.1. Penicilina V:

(Penilevel®, sobres de 250 mg y cápsulas de 400 mg o Benoral® solución 50.000 UI/ml, 1 mg = 1600 UI, 100 ml). Comienza con 2 meses de vida útil y se mantiene indefinidamente o al menos hasta 5 años inclusive. El fármaco no debe suspenderse si se ha realizado una esplenectomía quirúrgica o si hay antecedentes de enfermedad neumocócica invasiva o trasplante de los padres. Considere una moratoria de 5 años en CS. Niños menores de 3 años: 125 mg/12 horas (preparar 1 bolsita de Penilevel en jeringa, hasta 10 ml de agua, mitad por la mañana, mitad por la noche o 4 ml de Benoral/12 horas).¹⁰

– 3 a 5 años: 250 mg (1 sobre de Penilevel o 8 ml de Benoral)/12 horas.

– Mayores de 6 años: 1 cápsula Penilevel/12 horas.

Algunos centros eligieron una dosis única de amoxicilina de 20 mg/kg/día para mejorar el cumplimiento, pero los estudios no respaldaron esto. En caso de alergia a la penicilina, sustituir por eritromicina (20 mg/kg repartidos en 2 tomas o 125 mg cada 12 horas durante <5 años o 250 mg cada 12 horas durante >5 años).¹⁰

IV.6.2. Vitamina D:

800 UI por día. Aumente o disminuya la dosis de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) cada 6-12 días, por mes basado en el control de nivel y estimación de la siguiente manera:

– Deficiencia: 25(OH)D < 12 ng/ml

– insuficiencia: 25(OH)D de 12 a 19 ng/ml.

– Nivel óptimo: >20 ng/ml a finales de invierno.

IV.6.3. Hemoterapia:

Las indicaciones transfusionales están relacionadas no solo con la corrección del grado de anemia, sino también con el tratamiento o prevención de complicaciones agudas o crónicas de la enfermedad, reduciendo el porcentaje de glóbulos rojos a HbS (excepto HbS o HbS β 0 RBC-S= pacientes homocigóticos). Las transfusiones de sangre aumentan la viscosidad de la sangre, aumentando el riesgo de oclusión vascular.¹⁰ Por tanto, el límite de 10-11 g/dL Hb (o Htc 30-33%) no debe superarse a menos que el porcentaje de S eritrocitaria sea <50%. Los valores límite de Hb 12,5-13 g/dL o Htc 38% no deben superarse en ningún caso.

La anemia crónica se tolera muy bien y la curva de Hb se desplaza hacia la derecha (lo que ayuda a liberar O₂ en los tejidos). Aunque se ha establecido que un mayor grado de anemia puede contribuir al desarrollo de infarto cerebral asintomático, la recomendación de transfusión de sangre en anemia asintomática no está clara y está contraindicada a menos que haya daño orgánico o una arteria cerebral estenótica. el cerebro.¹¹

IV.6.3.1 Complicaciones de la Hemoterapia

Se debe evaluar con la familia una relación riesgo/beneficio antes de la transfusión de sangre, para que el formulario de consentimiento contenga toda la información:

- Hiperviscosidad (puede causar crisis vaso-oclusiva).
- Inmunidad alogénica (más común que otras anemias causadas por diferencias en los antígenos raciales entre el donante y el receptor), lo que puede dificultar la búsqueda de sangre compatible y también puede causar reacciones transfusionales hemolíticas tardías.
- Síndrome de hiperhemólisis de los glóbulos rojos del donante y del receptor (hiperhemólisis después de la transfusión).
- Hemólisis.
- Sobrecarga férrica.
- Infecciones.

IV.6.3.2. Requisitos para la transfusión

- Realizar un fenotipado completo de glóbulos rojos y grupos sanguíneos antes de la primera transfusión.¹¹
- Elija unidades compatibles con al menos los grupos ABO, Rh (D, C, c, E, e) y Kell. La selección de estos dispositivos reduce el riesgo de aloinmunización. Sin embargo, un pequeño número de pacientes puede desarrollar anticuerpos en estos sistemas debido a mutaciones genéticas que no son detectables mediante pruebas serológicas. En tales casos, el genotipo de los eritrocitos debe analizarse en busca de estas mutaciones para garantizar un suministro de sangre adecuado.
 - Sugerencia: Supervise la compatibilidad de los sistemas Kidd, Duffy y MNS en el mismo orden.
- Si los materiales lo permiten, complicaciones agudas, especialmente síndrome torácico agudo y ataques tromboembólicos (la inflamación aumenta el riesgo de aloinmunidad).
- Si aparecen los primeros aloanticuerpos, ya que este caso es un paciente especialmente susceptible.
- La sangre transfundida debe ser HbS negativa y libre de leucocitos (estos últimos están presentes en todas las unidades de RBC [RC] recolectadas en nuestro país). Introducido con filtros de transfusión estándar. La irradiación es obligatoria si se transfunde sangre de un familiar o trasplante de células madre hematopoyéticas o un recién nacido que pesa menos de 1500 g.¹¹
- En caso de transfusión de sangre crónica, las pruebas serológicas se realizan inicialmente y de forma continua.

IV.6.3.3. Exanguinotransfusión

Los glóbulos rojos del paciente se reemplazan manual o automáticamente con glóbulos rojos normales. La principal ventaja sobre la transfusión simple es que el objetivo de reducción de HbS se puede lograr de manera más rápida y efectiva; por lo tanto, no provoca aumentos nocivos del Htc ni del volumen circulante en indicaciones agudas que requieran 20% o 30% de HbS. En los programas de transfusión a largo plazo, una extracción de sangre realizada junto con el procedimiento de transfusión previene la sobrecarga de hierro y mejora la calidad de vida a través de menos visitas. Se requiere una mayor cantidad de glóbulos rojos en comparación con la transfusión simple, pero esto no parece aumentar el riesgo de aloinmunización.¹¹

IV.6.4. Manejo con Hidroxiurea

La hidroxiurea (HU), un inhibidor citostático de la ribonucleótido reductasa, ha mostrado un beneficio significativo en pacientes con HbSS y talasemia S β 0.¹¹ Su mecanismo de acción en la Enfermedad de Células Falciforme incluye:

- Aumenta la HbF ya que favorece la eritropoyesis inmadura. Un aumento de HbF disminuye la agregación de HbS. La respuesta hematológica observada fue un aumento de Hb, HbF y MCV y una disminución del recuento de reticulocitos.¹¹
- Reduce el número de neutrófilos y plaquetas circulantes, su interacción con el endotelio y la adhesión de los eritrocitos al mismo.
- Aumenta los niveles de óxido nítrico (NO), que es un potente vasodilatador.¹¹

Efectos clínicos beneficiosos:

- Reducción de crisis vaso-oclusivas, síndrome torácico agudo, hospitalización y transfusión de sangre.¹¹
- En los estudios HUSOFT y BABY-HUG (aleatorizados), también se encontraron en niños de 9 meses que recibieron HU a dosis de 20 mg/kg/día sin selección por criterios de gravedad, bien tolerados y sin alteraciones del crecimiento . Se logró una respuesta hematológica, aunque no se pudo demostrar la protección de la función del bazo o el riñón, la mejora de los parámetros hematológicos y la reducción de las crisis vasooclusivas y las hospitalizaciones con esta dosis y seguimiento a corto plazo.¹¹
- No se ha demostrado que el uso de HU en lugar de transfusiones de sangre crónicas para la prevención secundaria de accidentes cerebrovasculares sea seguro. En un ensayo aleatorizado (SWITCH) que comparó transfusiones de sangre a largo plazo con agentes quelantes de hierro con hidroxiurea y gasto sanguíneo, se produjeron nuevos accidentes cerebrovasculares en el 10 % de los pacientes del grupo de hidroxiurea, pero no en el grupo de transfusión.¹¹

IV.6.4.1. Toxicidad de la HU

En general, las dosis utilizadas para la enfermedad de células falciformes son generalmente muy bien toleradas. Los efectos tóxicos más comunes a tener en cuenta son la mielosupresión en forma de trombocitopenia y leucopenia reversibles.¹¹ Otros efectos secundarios raros y muy raros descritos incluyen:

- Trastornos digestivos, especialmente al inicio del tratamiento (náuseas, diarrea).
- Pérdida de cabello. • Úlceras de tobillo.

Los efectos secundarios estudiados carecen de información, Sin embargo, se debe advertir a los pacientes y/o familiares que en caso de problemas reproductivos:

IV.6.4.1.1 Fertilidad:

HU está siendo estudiado para posiblemente alterar la fertilidad en pacientes masculinos con Enfermedad de Células Falciforme que lo toman por más de 6 meses. Se puede producir oligospermia durante el tratamiento, que suele ser reversible en adultos, pero no siempre tras la suspensión del fármaco.¹¹

IV.6.4.1.2. Teratogenicidad:

HU fue teratogénico en estudios con ratones. Estos efectos hacen que los hombres y las mujeres en edad fértil sean conscientes de la importancia de utilizar un método anticonceptivo seguro mientras toman HU.¹¹

IV.6.4.1.3. Mutagénesis:

La HU se ha utilizado para tratar la anemia de células falciformes durante más de 20 años y no hay evidencia de un aumento en la incidencia de tumores asociados con este fármaco. Se han descrito casos de leucemia y otros cánceres en pacientes con esta enfermedad tratados con HU, pero no pueden atribuirse a su uso.¹¹

IV.6.4.2. Indicaciones de la HU

En los últimos años, la designación de Hidroxiurea se ha incrementado. Esto se debe a la demostración gradual de los efectos beneficiosos del tratamiento con Hidroxiurea y la falta de confirmación de los principales efectos adversos de los agentes citostáticos. Por lo tanto, se pasa de restringir la HU a los pacientes con comorbilidades graves, para quienes la HU ha mostrado un claro beneficio, a recomendar a los pacientes de 9 meses de edad con SS o enfermedad de células falciformes S β 0, discutió los riesgos a fondo. .y beneficios.¹¹

Los criterios de exclusión fueron embarazo, imposibilidad de anticoncepción segura e imposibilidad de seguimiento clínico analítico.

- Indicaciones de evidencia moderada o fuerte:

- 3 o más hospitalizaciones por dolor vaso oclusivo al año. - 2 o más hospitalizaciones por síndrome torácico agudo en los últimos 2 años.

- Cualquier combinación de 3 o más crisis de dolor o episodios de síndrome torácico agudo (SCA) por año. - 1 episodio de STA grave, priapismo, necrosis vascular de la cabeza femoral o de la cabeza humeral, ictus (si no es posible la transfusión crónica) u otras complicaciones graves de confinamiento vascular.

• indicaciones relativas pero recomendadas por los autores:

-Los niños de 9 meses, incluso asintomáticos, reducen la incidencia de complicaciones de la enfermedad de células falciformes (adenitis, ATS, crisis de dolor, anemia) y pueden brindar protección contra complicaciones a largo plazo y mortalidad.¹¹

– Pacientes con anemia crónica importante que pueda interferir en su actividad diaria.

- Debido al DTC por eco patológico, los regímenes de transfusión sanguínea crónica se aceptan como la principal profilaxis de la ACVA. Si esto es normal, siempre que el eco DTC se pueda usar con cuidado y devolver la esencia.¹¹

– En pacientes en profilaxis secundaria con ACVA (pacientes que ya han padecido ACVA), no es seguro utilizar transfusión sanguínea crónica en HU. Sin embargo, los pacientes que no pueden optar por una transfusión de sangre crónica y no han recibido un trasplante de células madre hematopoyéticas pueden considerar su uso.¹¹

IV.6.4.3. Dosificación y forma de administración

Hydrea®, cápsulas de 500 mg.¹²
Siklos®: comprimidos de 100 mg.¹²

IV.6.4.3.1 Antes de iniciar tratamiento:

– Brindar información al paciente y familia de indicación, riesgo y beneficios.¹²

– Control analítico de base (hemograma, reticulocitos, creatinina, bilirrubina y transaminasas, % de HbF, orina).¹²

– proponer la posibilidad de criopreservación de semen antes del inicio de hidroxiurea en varones de edad fértil.¹²

IV.6.4.3.2 Dosis:

A partir de 20 mg/kg/día (el adulto es de 15 mg/kg/día) por vía oral. Entre los niños mayores de 3-5 años, la dosis aumenta en 5 mg/kg/d cada 8 semanas hasta la dosis máxima o evidencia tóxica de 30-35 mg/kg/día. Se puede considerar dejar de aumentar la dosis por debajo de la dosis máxima de tolerancia, en esta dosis se ha alcanzado beneficio clínico (difícil de evaluar) o mejor, HbF > 20%. Sin embargo, el aumento de las dosis de tolerancia máxima puede mejorar su efecto en la medida de lo posible para prevenir daños en los órganos a largo plazo.¹²

IV.6.5. Monitorización:

Cuando se aumenta la dosis, se debe realizar un análisis del hemograma total cada 4 semanas, cuando se alcanza la dosis objetivo y el recuento se estabiliza, se puede separar el control cada 3 meses.¹³ Criterios de toxicidad para la suspensión del tratamiento hasta la resolución:

- Neutrófilos totales < 1.500/mm³ (para lactantes el límite se puede considerar de 1.250/mm³), plaquetas < 80.000/mm³, reticulocitos < 100.000/mm³.¹³
- Indigestión severa, erupciones cutáneas severas, úlceras en los tobillos. Una vez corregida la toxicidad, se continuó con la HU con reducciones de dosis de 5 mg/kg/día. Si la toxicidad no regresa después de 12 semanas de reducción de la dosis, intente aumentar la dosis en 5 mg/Kg/día cada 8 semanas. Aumentar hasta alcanzar una mielosupresión leve (neutrófilos >1.500/mm³ y plaquetas >80.000/mm³) o una dosis máxima de 30-35 mg/kg/día.¹³

Aunque no es necesario suspenderlo, algunos de los efectos secundarios aceptables recomendados para reducir la dosis son náuseas, vómitos, mucositis, diarrea, pérdida de cabello o sarpullido.¹³

V. Operacionalización de las Variables:

Variables	Concepto	Indicador	Escala
Edad	Tiempo desde el nacimiento hasta la finalización del estudio.	Años cumplidos	Numérica
Sexo	El estado fenotípico de las condiciones genéticas que determina el sexo de un individuo.	Masculino y femenino	Nominal
Ocupación	Conjunto de tareas laborales determinadas por el desarrollo de la técnica, la tecnología y la división del trabajo	Trabajo que realiza y/o estudio en el tiempo de la consulta	Nominal
Procedencia	Es el lugar de origen del individuo en cuestión	Provincia	Nominal
Efectos Tóxicos	Estos son cambios negativos en el metabolismo o en las propiedades bioquímicas que experimenta el cuerpo como resultado de la exposición a una o más sustancias.	Manifestaciones clínicas	Nominal
Medicamento	Cualquier preparación o producto farmacéutico destinado para prevenir, diagnosticar y/o tratar una enfermedad o condición	Dosis administradas	Numérica

	patológica o modificar un sistema fisiológico en beneficio de un paciente.		

VI. Material y Métodos:

VI.1. Tipo de Estudio:

Se realizó un estudio Observacional, Descriptivo y Transversal de recolección de datos Retrospectivo con el propósito de Determinar los efectos tóxicos secundarios provocados por el tratamiento con Hidroxiurea en pacientes con enfermedad de células falciformes de los pacientes tratados en el Hospital Robert Reid Cabral en el periodo 2016-2021.

VI.2. Área de estudio:

El estudio se realizó en el Hospital Pediátrico Robert Reid Cabral. ubicado en la av. Independencia Num. 2 esquina Abraham Lincoln, Centro de los Héroes, Distrito Nacional, República Dominicana, delimitado, al Norte, por la av. Independencia; al este, por la av. Abraham Lincoln; al oeste, por la av. Enríquez Jimenez moya; y al sur, por la av. George Washington. (Ver mapa cartográfico y vista aérea)



Vista

Mapa cartográfico



aérea

VI.3. Universo:

El universo estuvo conformado por todos los pacientes que se atendieron en el área de Hematología Pediátrica en el Hospital Pediátrico Robert Reid Cabral en el periodo 2016-2021.

VI.4. Muestra:

La muestra estuvo constituida por los pacientes que acudieron al área de Hematología Pediátrica con diagnóstico de Anemia de Células Falciformes en tratamiento con Hidroxiurea en el Hospital Pediátrico Rober Reid Cabral en el intervalo de tiempo de la investigación (2016-2021) y que cumplan con los criterios de inclusión que se detallarán más adelante.

VI.5. Criterios:

VI.5.1. Inclusión:

1. Pacientes con anemia de células falciformes en terapia con hidroxiurea.
2. Pacientes (>1 año<18).
3. Ambos sexos.
4. Pacientes con manejo terapéutico en el Hospital Robert Reid Cabral.

VI.5.2. Exclusión:

1. Pacientes que no estuvieron presente durante el periodo de estudio.
2. Expediente incompleto.
3. Barrera Idiomática.

VI.6. Instrumento de recolección de datos:

Para la recolección de datos se desarrolló un instrumento confeccionado por los sustentantes y revisado por los asesores clínicos y metodológicos, este formulario está compuesto por 36 acápites abiertos y cerrados, divididos en cinco (5) secciones, con el fin de recolectar los datos de la investigación a realizar. Contiene datos demográficos tales como edad, sexo, procedencia, escolaridad; como también la dosis de hidroxiurea utilizada, su tiempo de uso, evaluaciones analíticas y efectos secundarios. (Ver **anexo VIII.3. Instrumento de recolección de datos**).

VI.7. Procedimientos:

Luego de ser aprobado el anteproyecto de tesis por la unidad de investigación de la facultad de Medicina de la Universidad Nacional Pedro Henriquez Ureña (UNPHU); se procederá a someter al departamento de Investigación del Hospital Robert Reid Cabral para su revisión y aprobación, con el fin de obtener los permisos para la recolección de datos de la investigación.

Los pacientes serán seleccionados a través de los criterios de inclusión mencionados anteriormente.

De los mismos se requiere acceso a su historial médico completo que se encuentra en el departamento de Hematología Pediátrica del Hospital infantil Robert Reid Cabral donde serán extraídos los datos requeridos para llevar a cabo la investigación.

VI.8. Tabulación:

Los datos e información que se recolectaron fueron representados en números enteros y porcentajes y fueron representados mediante cuadros y gráficos que se realizaron utilizando Microsoft Excel.

VI.9. Análisis:

La información que se obtuvo en el trabajo de investigación fue analizada mediante frecuencia simple.

VI.10. Aspectos éticos

Este estudio se llevará a cabo de acuerdo con las normas éticas internacionales, incluidos los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki y las directrices del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). El protocolo de estudio y los instrumentos diseñados para el mismo serán sometidos a revisión de los asesores clínicos y metodológicos, a través de la Escuela de Medicina y de la coordinación de la unidad de investigación de la universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU), así como la unidad de enseñanza del Hospital Robert Reid Cabral.

Este estudio implica manejo de datos que serán identificados y ofrecidos por el personal que labora en el centro, los cuales serán manejados con suma y cautela, e introducidos en una base de datos creada con esta información y protegida por una clave asignada y manejada únicamente por los investigadores.

Todos los datos que sean recopilados serán manejados con estricto apego a la confidencialidad. A la vez la identidad contenida en los expedientes clínicos que también serán protegida en todo momento.

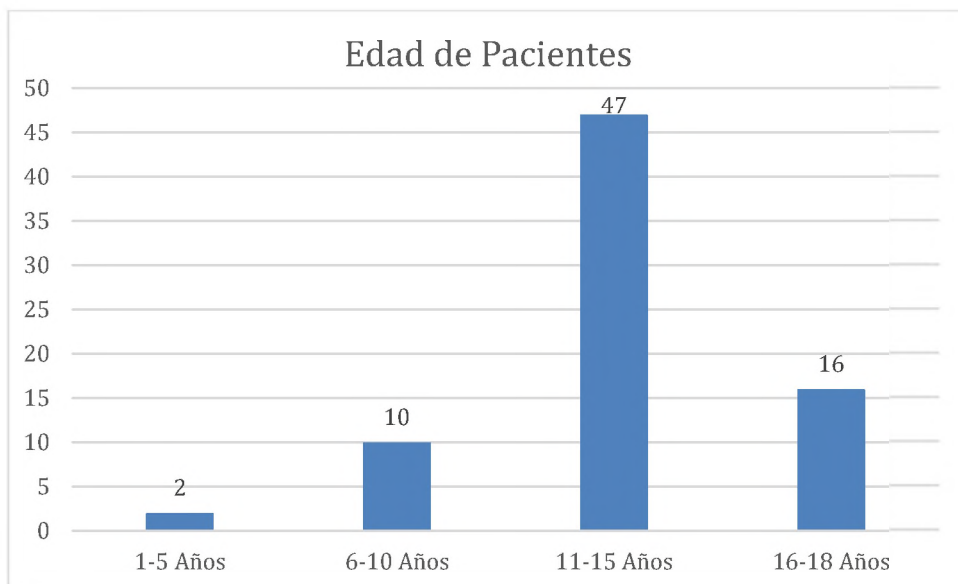
VII. Resultados

Cuadro 1. Toxicidad Inducida por el Tratamiento con Hidroxiurea en pacientes con anemia de células falciformes en niños entre 1-18 años en el Hospital Pediátrico Robert Reid Cabral durante el periodo 2016-2021. Según Edad :

Edad	Frecuencia	%
1-5 Años	2	2.67
6-10 Años	10	13.33
11-15 Años	47	62.67
16-18 Años	16	21.33
Total	75	100

Fuente : Instrumento de recolección de datos

Gráfico 1. Toxicidad Inducida por el Tratamiento con Hidroxiurea en pacientes con anemia de células falciformes en niños entre 1-18 años en el Hospital Pediátrico Robert Reid Cabral durante el periodo 2016-2021. según Edad:

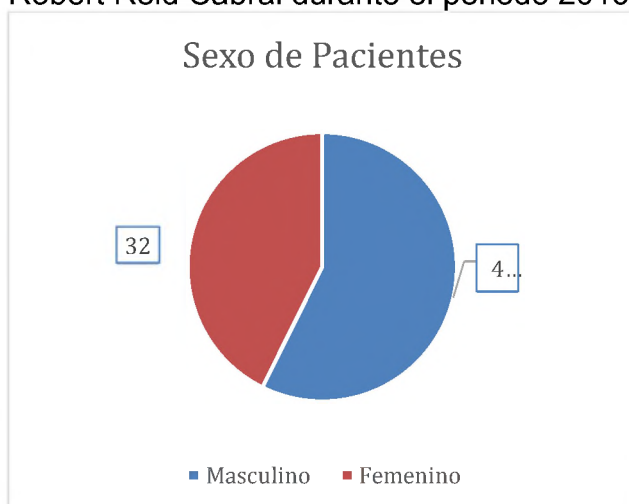


Cuadro 2. Toxicidad Inducida por el Tratamiento con Hidroxiurea en pacientes con anemia de células falciformes en niños entre 1-18 años en el Hospital Pediátrico Robert Reid Cabral durante el periodo 2016-2021. según sexo:

Sexo	Frecuencia	%
Masculino	43	57.33
Femenino	32	42.67
Total	75	100

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Gráfico 2. Toxicidad Inducida por el Tratamiento con Hidroxiurea en pacientes con anemia de células falciformes en niños entre 1-18 años en el Hospital Pediátrico Robert Reid Cabral durante el periodo 2016-2021. según Sexo:

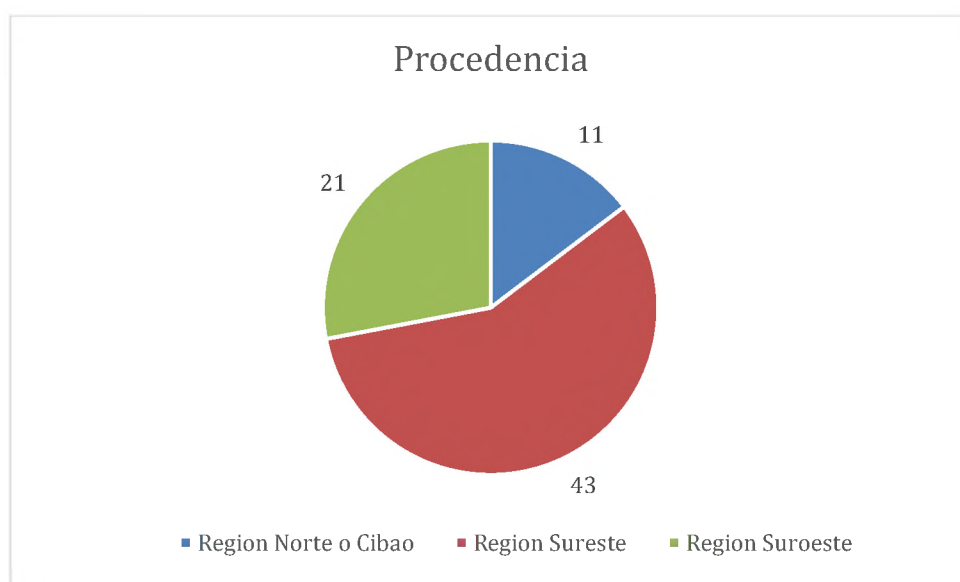


Cuadro 3. Toxicidad Inducida por el Tratamiento con Hidroxiurea en pacientes con anemia de células falciformes en niños entre 1-18 años en el Hospital Pediátrico Robert Reid Cabral durante el periodo 2016-2021. Según Procedencia:

Procedencia	Frecuencia	Por ciento
Región Norte o Cibao	11	14.7
Región Sureste	43	57.3
Región Suroeste	21	28
Total	75	100

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Gráfico 3. Toxicidad Inducida por el Tratamiento con Hidroxiurea en pacientes con anemia de células falciformes en niños entre 1-18 años en el Hospital Pediátrico Robert Reid Cabral durante el periodo 2016-2021. según Procedencia:

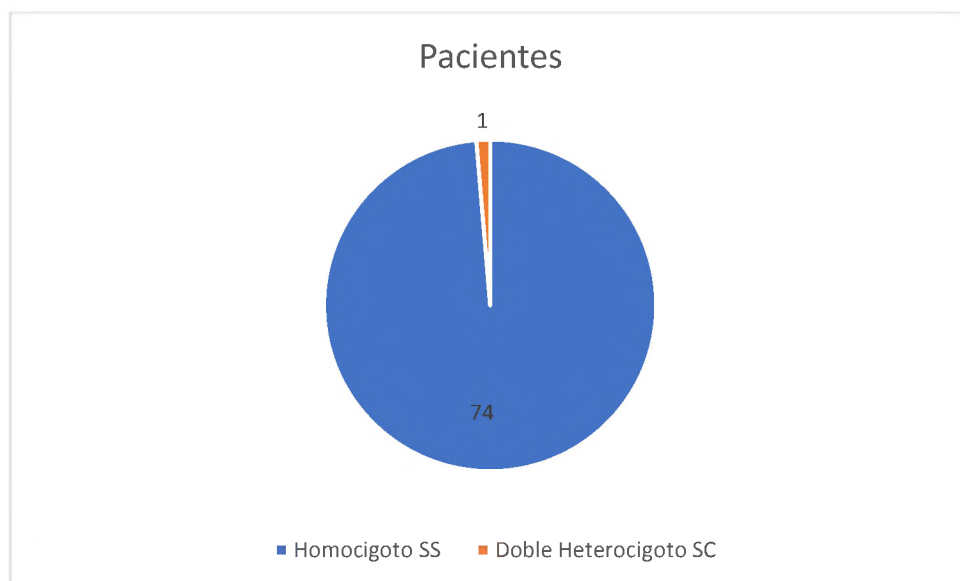


Cuadro 4. Toxicidad Inducida por el Tratamiento con Hidroxiurea en pacientes con anemia de células falciformes en niños entre 1-18 años en el Hospital Pediátrico Robert Reid Cabral durante el periodo 2016-2021. según tipo de Anemia:

Anemia	Pacientes	%
Homocigota SS	74	98.7
Doble Heterocigoto SC	1	1.3
Total	75	100

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Gráfico 4. Toxicidad Inducida por el Tratamiento con Hidroxiurea en pacientes con anemia de células falciformes en niños entre 1-18 años en el Hospital Pediátrico Robert Reid Cabral durante el periodo 2016-2021. Según tipo de anemia:

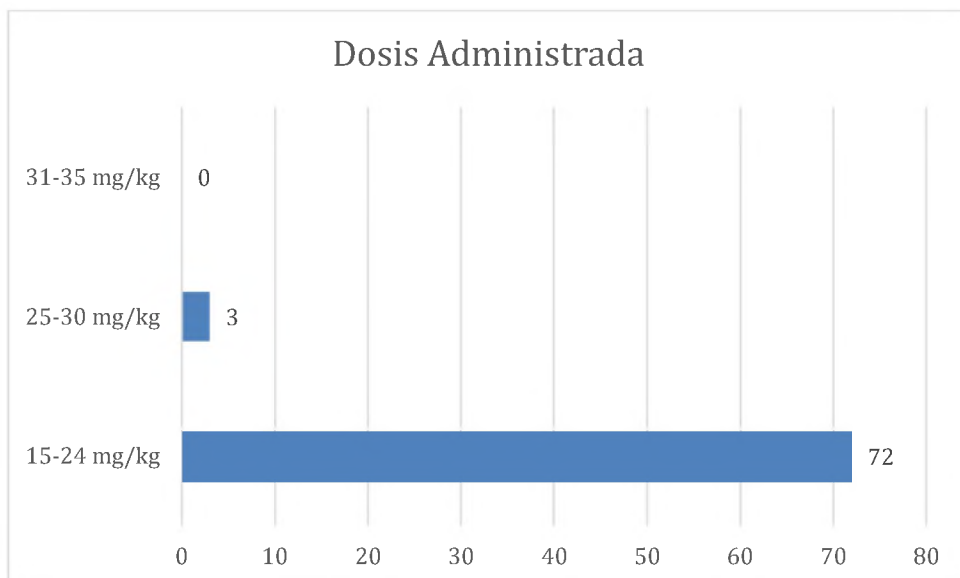


Cuadro 5. Toxicidad Inducida por el Tratamiento con Hidroxiurea en pacientes con anemia de células falciformes en niños entre 1-18 años en el Hospital Pediátrico Robert Reid Cabral durante el periodo 2016-2021. según Dosis de Hidroxiurea:

Dosis de Hidroxiurea	Frecuencia	%
15-24 mg/kg	72	96
25-30 mg/kg	3	4
31-35 mg/kg	0	0
Total	75	100

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Gráfico 5. Toxicidad Inducida por el Tratamiento con Hidroxiurea en pacientes con anemia de células falciformes en niños entre 1-18 años en el Hospital Pediátrico Robert Reid Cabral durante el periodo 2016-2021. según Dosis :

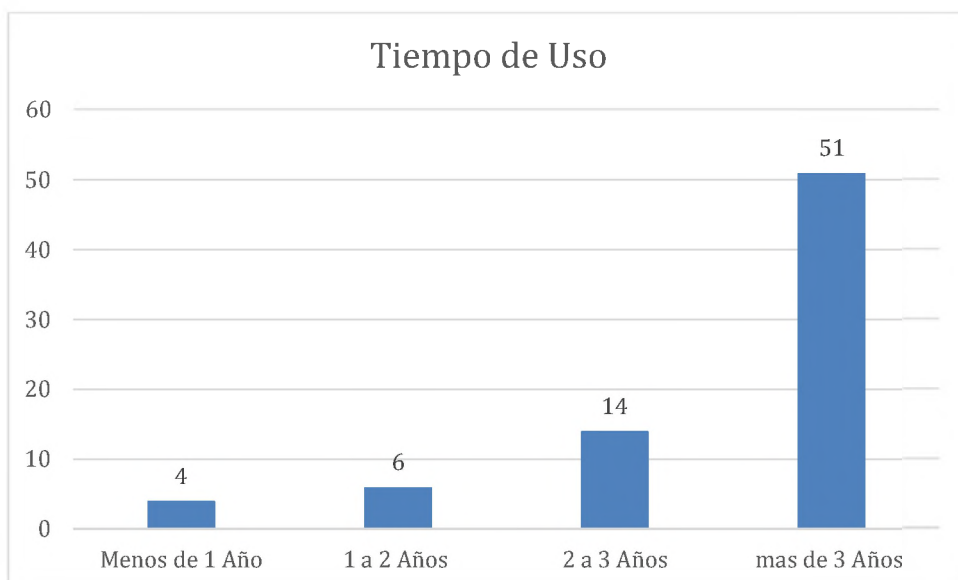


Cuadro 6. Toxicidad Inducida por el Tratamiento con Hidroxiurea en pacientes con anemia de células falciformes en niños entre 1-18 años en el Hospital Pediátrico Robert Reid Cabral durante el periodo 2016-2021. según Tiempo de uso de Hidroxiurea :

Tiempo de uso de Hidroxiurea	Frecuencia	%
Menos de 1 año	4	5.3
1 a 2 Años	6	8
2 a 3 Años	14	18.7
Más de 3 Años	51	68
Total	75	100

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Gráfico 6. Toxicidad Inducida por el Tratamiento con Hidroxiurea en pacientes con anemia de células falciformes en niños entre 1-18 años en el Hospital Pediátrico Robert Reid Cabral durante el periodo 2016-2021. según Tiempo de uso :

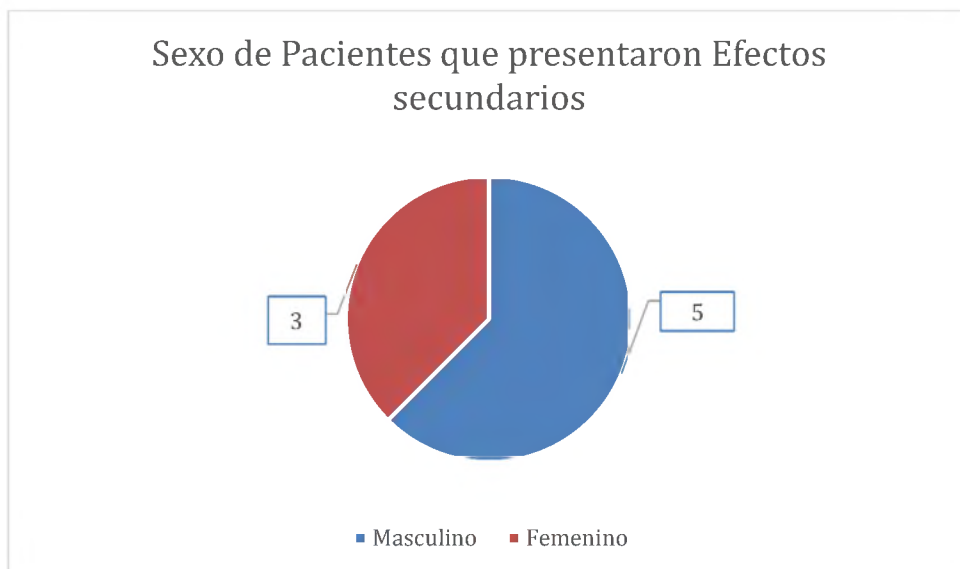


Cuadro 7. Toxicidad Inducida por el Tratamiento con Hidroxiurea en pacientes con anemia de células falciformes en niños entre 1-18 años en el Hospital Pediátrico Robert Reid Cabral durante el periodo 2016-2021. pacientes que presentaron efectos secundarios tóxicos con el tratamiento con Hidroxiurea según sexo:

Sexo	Frecuencia de pacientes que presentaron efectos secundarios	%
Masculino	5	62.5
Femenino	3	37.5
Total	8	100

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Gráfico 7. Toxicidad Inducida por el Tratamiento con Hidroxiurea en pacientes con anemia de células falciformes en niños entre 1-18 años en el Hospital Pediátrico Robert Reid Cabral durante el periodo 2016-2021. pacientes que presentaron efectos secundarios tóxicos con el tratamiento con Hidroxiurea según sexo:

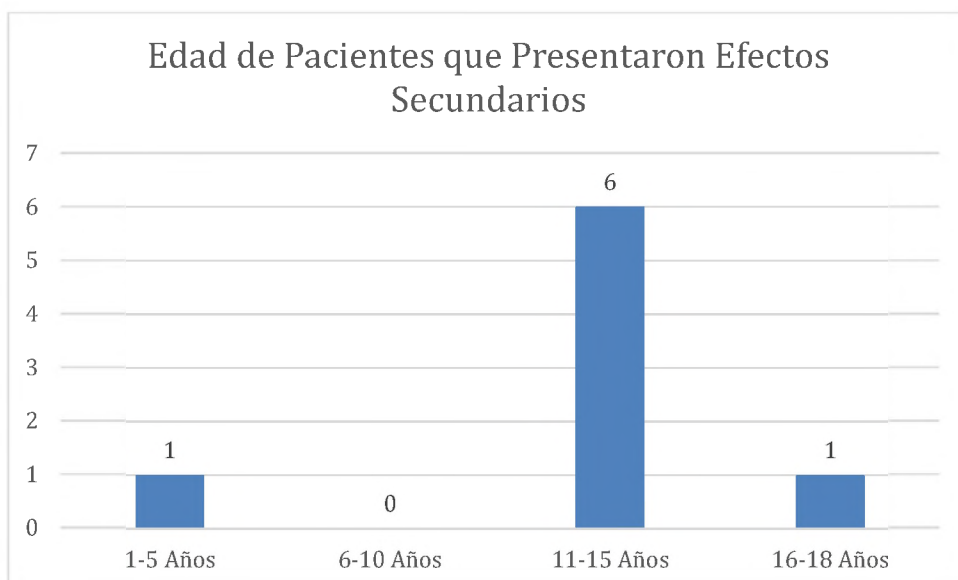


Cuadro 8. Toxicidad Inducida por el Tratamiento con Hidroxiurea en pacientes con anemia de células falciformes en niños entre 1-18 años en el Hospital Pediátrico Robert Reid Cabral durante el periodo 2016-2021. pacientes que presentaron efectos secundarios tóxicos con el tratamiento con Hidroxiurea según edad:

Edad (años)	Frecuencia de pacientes que presentaron efectos secundarios	%
1-5	1	12.50
6-10	0	0
11-15	6	75
16-18	1	12.50
Total	8	100

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Gráfica 8. Toxicidad Inducida por el Tratamiento con Hidroxiurea en pacientes con anemia de células falciformes en niños entre 1-18 años en el Hospital Pediátrico Robert Reid Cabral durante el periodo 2016-2021. pacientes que presentaron efectos secundarios tóxicos con el tratamiento con Hidroxiurea según edad:

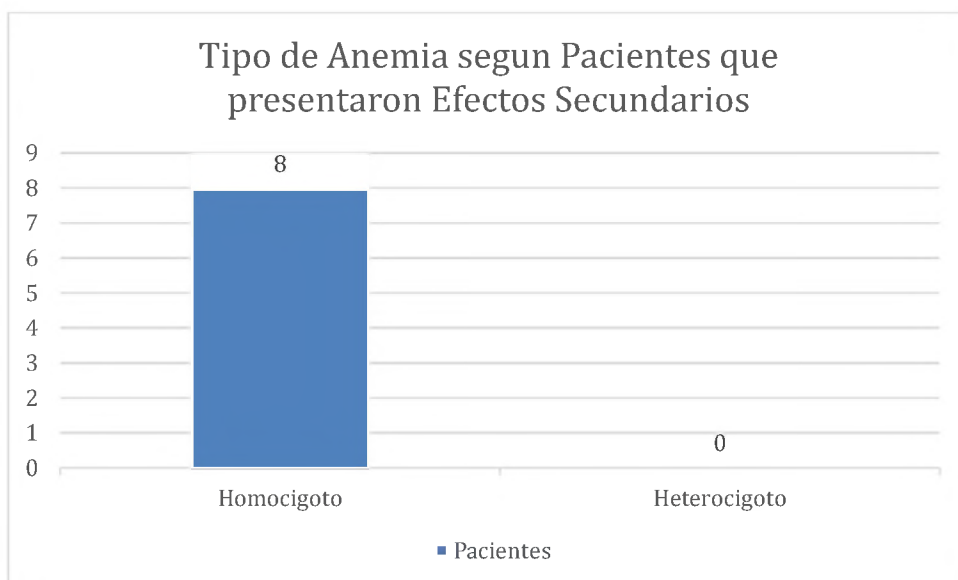


Cuadro 9. Toxicidad Inducida por el Tratamiento con Hidroxiurea en pacientes con anemia de células falciformes en niños entre 1-18 años en el Hospital Pediátrico Robert Reid Cabral durante el periodo 2016-2021. Pacientes que presentaron efectos secundarios tóxicos con el tratamiento con Hidroxiurea según tipo de anemia:

Tipo de anemia	Pacientes	%
Homocigota	8	100
Heterocigota	0	0
Total	8	100

Fuente: instrumento de recolección de datos

Gráfica 9. Toxicidad Inducida por el Tratamiento con Hidroxiurea en pacientes con anemia de células falciformes en niños entre 1-18 años en el Hospital Pediátrico Robert Reid Cabral durante el periodo 2016-2021. Pacientes que presentaron efectos secundarios tóxicos con el tratamiento con Hidroxiurea según tipo de anemia:

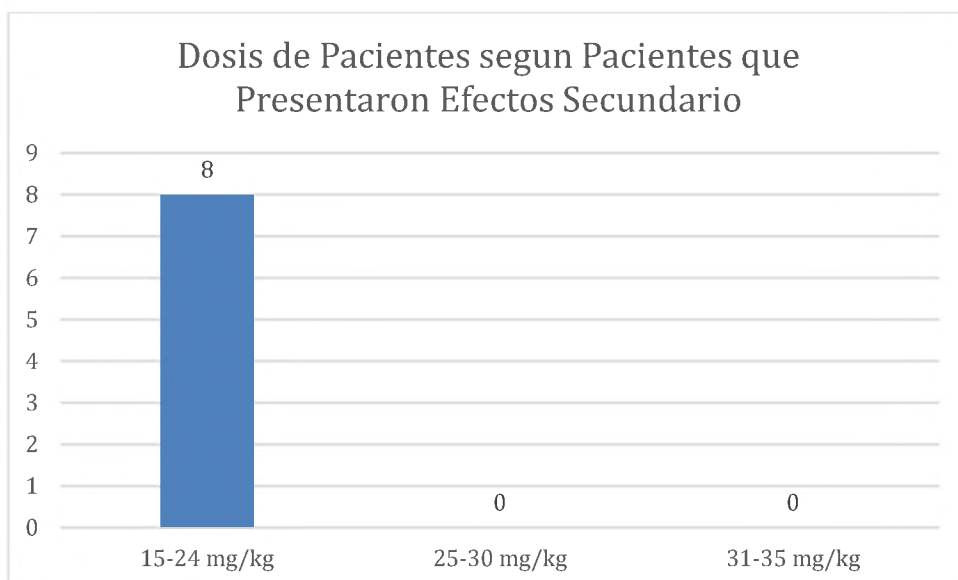


Cuadro 10. Toxicidad Inducida por el Tratamiento con Hidroxiurea en pacientes con anemia de células falciformes en niños entre 1-18 años en el Hospital Pediátrico Robert Reid Cabral durante el periodo 2016-2021. pacientes que presentaron efectos secundarios tóxicos con el tratamiento con Hidroxiurea según la dosis administrada:

Dosis (mg/kg)	Frecuencia de pacientes que presentaron efectos secundarios	%
15-24	8	100
25-30	0	0
30-35	0	0
Total	8	100

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Gráfica 10. Toxicidad Inducida por el Tratamiento con Hidroxiurea en pacientes con anemia de células falciformes en niños entre 1-18 años en el Hospital Pediátrico Robert Reid Cabral durante el periodo 2016-2021. pacientes que presentaron efectos secundarios tóxicos con el tratamiento con Hidroxiurea según la dosis administrada:

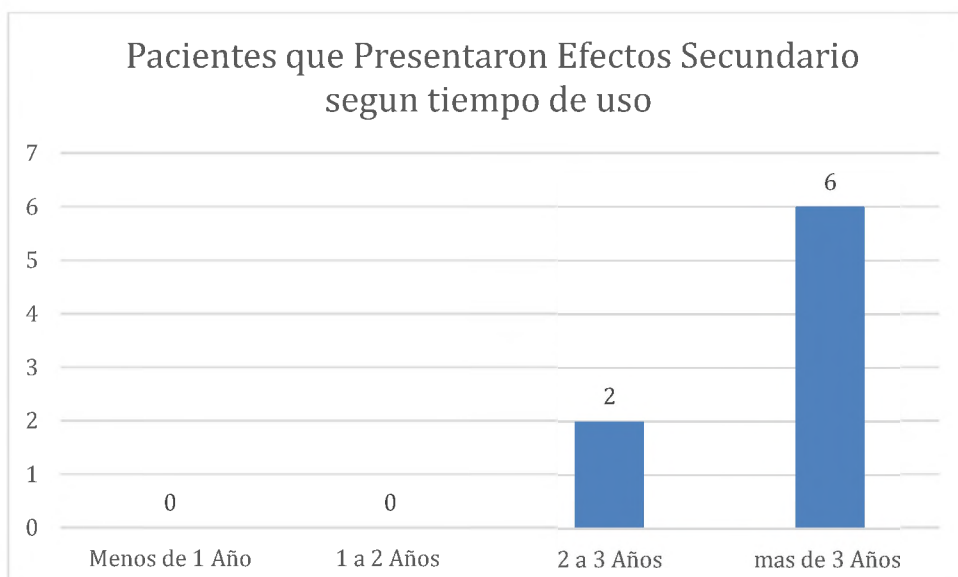


Cuadro 11. Toxicidad Inducida por el Tratamiento con Hidroxiurea en pacientes con anemia de células falciformes en niños entre 1-18 años en el Hospital Pediátrico Robert Reid Cabral durante el periodo 2016-2021. pacientes que presentaron efectos secundarios tóxicos con el tratamiento con Hidroxiurea según tiempo de uso:

Tiempo de uso (Años)	Pacientes	%
Menos de 1 año	0	0
1 a 2 años	0	0
2 a 3 años	2	25
Más de 3 años	6	75
Total	8	100

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Gráfico 11. Toxicidad Inducida por el Tratamiento con Hidroxiurea en pacientes con anemia de células falciformes en niños entre 1-18 años en el Hospital Pediátrico Robert Reid Cabral durante el periodo 2016-2021. pacientes que presentaron efectos secundarios tóxicos con el tratamiento con Hidroxiurea según tiempo de uso:

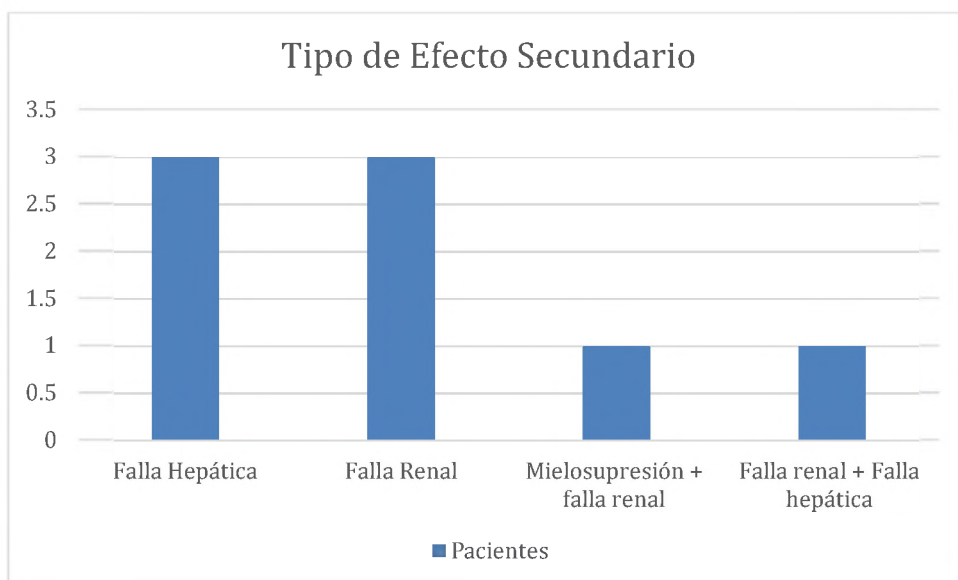


Cuadro 12. Toxicidad Inducida por el Tratamiento con Hidroxiurea en pacientes con anemia de células falciformes en niños entre 1-18 años en el Hospital Pediátrico Robert Reid Cabral durante el periodo 2016-2021. según efectos secundarios encontrados en los pacientes que presentaron efectos secundarios tóxicos con el tratamiento con Hidroxiurea :

Tipo de efecto secundario	Frecuencia de pacientes que presentaron efectos secundarios	%
Falla Hepática	3	37.5
Falla Renal	3	37.5
Mielosupresión + falla renal	1	12.5
Falla renal + Falla hepática	1	12.5

Fuente: instrumento de recolección de datos.

Gráfica 12. Toxicidad Inducida por el Tratamiento con Hidroxiurea en pacientes con anemia de células falciformes en niños entre 1-18 años en el Hospital Pediátrico Robert Reid Cabral durante el periodo 2016-2021. según efectos secundarios encontrados en los pacientes que presentaron efectos secundarios tóxicos con el tratamiento con Hidroxiurea

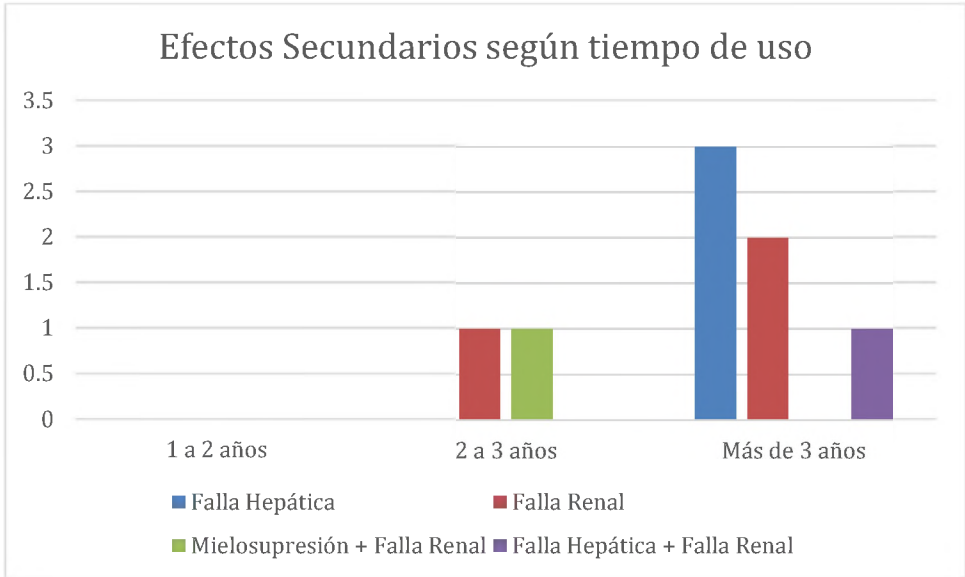


Cuadro 13 .Toxicidad Inducida por el Tratamiento con Hidroxiurea en pacientes con anemia de células falciformes en niños entre 1-18 años en el Hospital Pediátrico Robert Reid Cabral durante el periodo 2016-2021. según el tipo de efecto secundario por el tiempo de uso en los pacientes que presentaron efectos secundarios tóxicos al tratamiento con Hidroxiurea:

Tiempo de uso	Falla Hepática	Falla Renal	Mielosupresión + Falla Renal	Falla Hepática + Falla Renal	%
Menos de 1 año	0	0	0	0	0
1 a 2 años	0	0	0	0	0
2 a 3 años	0	1	1	0	25
Más de 3 años	3	2	0	1	75
Total	3	3	1	1	100

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Gráfico 13. Toxicidad Inducida por el Tratamiento con Hidroxiurea en pacientes con anemia de células falciformes en niños entre 1-18 años en el Hospital Pediátrico Robert Reid Cabral durante el periodo 2016-2021. según el tipo de efecto secundario por el tiempo de uso en los pacientes que presentaron efectos secundarios tóxicos con el tratamiento con Hidroxiurea :



VIII. Discusión

En este trabajo de investigación el objetivo principal fue identificar y describir la Toxicidad Inducida por el Tratamiento con Hidroxiurea en pacientes con anemia de células falciformes en niños entre 1-18 años en el Hospital Pediátrico Robert Reid Cabral durante el periodo 2016-2021. Se tomó una muestra de 75 pacientes registrados en el departamento de hematología pediátrica del hospital pediátrico Robert Reid Cabral.

Los efectos secundarios tóxicos que obligaron a detener el tratamiento con Hidroxiurea solo se presentaron en 8 pacientes de los 75 pacientes en nuestro estudio, representando el 10.6 por ciento de los pacientes; siendo el 85 por ciento restante no presento ningún tipo de efecto; estos resultados coinciden con la investigación realizada por Lirass, Lopes CMI, Veras GAR, Menezes VA que realizaron un estudio cuyo resultado fue una tasa de activación física más alta (78,2 por ciento) hablando así de que los pacientes en tratamiento con Hidroxiurea tienen un alivio significativo de los episodios de dolor y no presentan efectos secundarios tóxicos que puedan interferir con su calidad de vida.

Los efectos secundarios tóxicos encontrados en este estudio fueron falla hepática en un 37.5 por ciento, falla renal en un 37.5 por ciento, Mielosupresión en combinación con falla renal en un 12.5 por ciento y falla hepática más falla renal simultáneamente en un 12.5 por ciento estando en concordancia con los datos encontrados Pedro Aurio, Jamilly Florencio, Tarcisio paulo de cavalcanti, Bruno Coelho, Juliana codeiro, Romelia pinheiro (2019) donde se realizó un estudio cometa, transversal con 77 pacientes que asistieron a un hospital de referencia en brasil donde se buscó analizar el índice de daño(DI) del ácido desoxirribunucleico (ADN) y el daño cromosómico a la medula ósea que llevaba una disminución de los leucocitos y los eritrocitos produciendo una pancitopenia en comparación con el grupo control que no estaba en tratamiento con el fármaco.

En este estudio se evidenció que los 8 pacientes que presentaron efectos secundarios tóxicos que obligaron a detener el tratamiento con Hidroxiurea, dos de los pacientes (25 por ciento) llevan con el tratamiento alrededor de dos a tres años mientras que seis de los pacientes (75 por ciento) llevaba en tratamiento más de tres años, concordando estos datos con el estudio realizado por Urcullo y Sánchez que detalla la observación de que los pacientes con la duración más prolongada del tratamiento tenían niveles elevados de hemoglobina y volumen corpuscular medio, leucocitosis y trombocitopenia, cambios hepáticos y renales sugiriendo así fallas hepáticas, renales y mielosupresión.

IX. Conclusiones

Luego de analizar y discutir los datos obtenidos en nuestra investigación llegamos a las siguientes conclusiones:

1. De 75 pacientes investigados, dos pacientes (2.67 por ciento) estaban en edad de 1-5 años, 10 pacientes (13.33 por ciento) estaban en edad de 6-10 años, 47 pacientes (62.67 por ciento) estaban en edad de 11-15 años, 16 pacientes (21.33 por ciento) estaban en edad de 16-18 años.
2. En cuanto al sexo de los pacientes investigados, 43 pacientes (57.33 por ciento) fueron masculinos y 32 pacientes (42.67 por ciento) fueron femeninas.
3. De los 75 pacientes investigados, 43 pacientes (57.3 por ciento) residían en la región Sureste siendo esta la región con más pacientes, seguido por la región suroeste con 21 pacientes (28 por ciento) y la región norte o Cibao con 11 pacientes (14.7 por ciento).
4. En cuanto al tipo de anemia que presentaron, 74 pacientes (98.7 por ciento) presentaban una anemia homocigota SS y 1 paciente (1.3 por ciento) presentaba una anemia heterocigota SA.
5. Del total de pacientes investigados, 72 pacientes (96 por ciento) estaban siendo medicados con una dosis de Hidroxiurea de 15-24 mg/kg mientras que 3 pacientes (4 por ciento) estaba siendo medicado con una dosis de 25-30 mg/kg.
6. Según el tiempo de uso del tratamiento de los pacientes investigados, cuatro pacientes (5.3 por ciento) tenían menos de 1 año en tratamiento con la Hidroxiurea, seis pacientes (8 por ciento) tenían entre 1 a 2 años en tratamiento con la Hidroxiurea, 14 pacientes (18.7 por ciento) tenían de 2 a 3 años en tratamiento con la Hidroxiurea y 51 pacientes (68 por ciento) tenían más de tres años con el tratamiento con Hidroxiurea.
7. De los 75 pacientes investigados, ocho pacientes (10.6 por ciento) presentaron efectos secundarios tóxicos que llevaron a detener el tratamiento con Hidroxiurea.
8. De los ocho pacientes con efectos secundarios tóxicos que llevaron a detener el tratamiento con Hidroxiurea, cinco pacientes (62.5 por ciento) fueron masculinos y tres pacientes (37.5 por ciento) fueron femeninas.
9. De los ocho pacientes con efectos secundarios tóxicos que llevaron a detener el tratamiento con Hidroxiurea, un (1) paciente (12.5 por ciento) se encontraba en edad de 1-5 años, seis pacientes (75 por ciento) se encontraban en edad de 11-15 años y un (1) paciente (12.5 por ciento) se encontraba en edad de 16-18 años.

10. En los ocho pacientes que presentaron efectos secundarios tóxicos que llevaron a detener el tratamiento con Hidroxiurea, se observó una anemia Homocigota SS.

11. La dosis de 15-24 mg/kg se evidenció en los ocho pacientes que presentaron efectos secundarios tóxicos que llevaron a detener el tratamiento con Hidroxiurea.

12. Se evidenció que los pacientes que llevan más de tres años con el tratamiento de Hidroxiurea son más propensos a presentar efectos secundarios tóxicos que obliguen a detener el tratamiento.

13. Los pacientes que presentan falla hepática debido al tratamiento con hidroxiurea fueron tres, estos representan un tercio (37.5 por ciento) de los pacientes investigados de un total de 8.

14. Los pacientes que presentan falla renal debido al tratamiento con hidroxiurea fueron tres, 2 masculinos y 1 femenina, esto representa un 37.5 por ciento de los pacientes con efectos secundarios tóxicos.

15. Los pacientes con falla renal más falla hepática representan un 12.5 por ciento (1 paciente) de los ocho pacientes que presentaron efectos secundarios tóxicos por la hidroxiurea.

16. Los pacientes con mielosupresión más falla renal representan un 12.5 por ciento (1 paciente) de los ocho pacientes que presentaron efectos secundarios tóxicos por la Hidroxiurea.

17. Se evidenció que los pacientes con más de tres años de tratamiento son más propensos a desarrollar efectos secundarios tóxicos como falla renal y falla hepática, mientras que los pacientes que llevan en tratamiento de dos a tres años son más propensos a desarrollar efectos secundarios como falla renal y mielosupresión.

X. Recomendaciones

1. Se recomienda realizar nuevas investigaciones con una mayor cantidad de pacientes donde se pueda analizar los efectos secundarios tóxicos de la hidroxiurea a más largo plazo.
2. Sugerimos realizar jornadas con concientización a los padres y familiares sobre el uso correcto del medicamento y los efectos que este podría tener.
3. Se recomienda la creación de una clasificación o escala para poder evaluar o determinar de forma precisa y concisa los efectos secundarios tóxicos que estos pacientes puedan llegar a presentar.
4. Se recomienda estandarizar las evaluaciones de control de estos pacientes para poder identificar si estos presentan algún tipo de efecto a la medicación lo más prematuro posible.
5. Se recomienda realizar nuevas investigaciones con un mayor alcance en la diversidad de las dosificaciones, de modo que se pueda obtener un mejor entendimiento del comportamiento de la hidroxiurea en sus diferentes dosis.
6. Se sugiere llevar a cabo nuevas investigaciones, cuya naturaleza del estudio permita tomar en cuenta variables como el estilo de vida y dieta de los pacientes, cuestión que se permita a la comunidad científica discernir entre los factores que precipitan y/o retrasan la aparición de los efectos secundarios tóxicos de la hidroxiurea, o bien jueguen un rol de mayor protagonismo en la manifestación de los efectos secundarios tóxicos que lleven a la suspensión del tratamiento con hidroxiurea.

XI. Referencias bibliográficas:

1. Alexy T, Sangkatumvongb S, Connesd P, Paisa E, Tripetted J, Barthelemyf J, et al. Sickle cell disease: Selected aspects of pathophysiology. Clin Hemorheol Microcirc. 2010; 44(3): 155-66.
2. Chinawa J, Emodi I, Ikefuna A, Ocheni S, Uwaezuoke S. Steady state, Gender comparison of hemoglobin concentration and vital signs of children with Sickle Cell anemia in Crises and Steady State at attending UNTH Ituku_ Ozalla Enugu, Nigeria. Curr Pediatr Res 2012; 16 (2): 137-141.
3. Rusanova Iryna, Acuña-Castroviejo D. Sickle Cell Disease. A New Visión for an Old Problem. Vol 1. 1º Ed. España: Nova Science Publishers, Inc. 2013
4. St Geme Iii Nathan J. Blumsamir S. Shahrobert C. Taskerkaren M. Wilson Robert M Kliegman Joseph W. Nelson; tratado de pediatría, 21a edición. Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1.º, 08029, Barcelona, España: ELSEVIER; 2020. 209 p.
5. Graham R. Serjeant. The emerging understanding of sickle cell disease. Br JHaematol 2001; 112 (1): 3-18.
6. Bertram G.KATZUNG, Susan B. MASTERS, Anthony J. TREVOR. Farmacología Básica y Clínica - Katzung - 12ed. McGraw-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V; 2013. 582 p.
7. Stuart M, Nagel R. Sickle-cell Disease, Lancet Seminar, 2004; 364: 1343-1360
8. St Geme Iii Nathan J. Blumsamir S. Shahrobert C. Taskerkaren M. Wilson Robert M Kliegman Joseph W. Nelson; tratado de pediatría, 21a edición. Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1.º, 08029, Barcelona, España: ELSEVIER; 2020. 2548-2550 p.
9. St Geme Iii Nathan J. Blumsamir S. Shahrobert C. Taskerkaren M. Wilson Robert M Kliegman Joseph W. Nelson; tratado de pediatría, 21a edición. Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1.º, 08029, Barcelona, España: ELSEVIER; 2020. 2560-2563 p.
10. de Hematología Y Oncología Pediátricas SE. ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA. 2019.10-11 p.
11. Moraleda Jiménez JM. pregrado de hematología 4ta edición. Pasaje de la Virgen de la Alegría, 14 28027 Madrid: LUZÁN 5, S. A; 2017. 134-140 p.
12. de Hematología Y Oncología Pediátricas SE. ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA. 2019.48-50 p.
13. de Hematología Y Oncología Pediátricas SE. ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA. 2019.51-54 p.

14. Izquierdo J, Moreno C. Efectos secundarios cutaneomucosos del tratamiento con hidroxurea [Internet]. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2000 [cited 2022]. Available from: <https://www.actasdermo.org/es-efectos-secundarios-cutaneomucosos-del-tratamiento-articulo-10017226>
15. Lira SS, Lopes CMI, Veras GAR, Menezes VA de. Relationship between painful manifestations and the use of hydroxyurea in children and adolescents with sickle cell disease. *RSD* [Internet]. 2020 Oct.14 [cited 2022];9(10):e6949109046. Available from: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/9046>
16. Urcuyo G, Sánchez L. Efectos clínicos del tratamiento con hidroxurea en pacientes de 3 a 17 años, con diagnóstico de anemia falciforme Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral, período septiembre 2009-2015 Santo Domingo, República Dominicana. Santo Domingo, Dominican Republic: Intec; 2018.
17. Fernández E. EFICACIA DE LA HIDROXIUREA EN LA DISMINUCIÓN DE CRISIS DOLOROSA EN PACIENTES CON ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORME ASISTIDO A LA CONSULTA DE HEMATOLOGÍA EN EL HOSPITAL DR. SALVADOR BIENVENIDO GAUTIER EN LOS AÑOS 2018-JUNIO 2020. [thesis]. [Santo Domingo, Dominican Republic]: UNPHU; 2020. p. 47–54.
18. Maia Filho PA, Pereira JF, Almeida Filho TP de, Cavalcanti BC, Sousa JC de, Lemes RPG. Is chronic use of hydroxyurea safe for patients with sickle cell anemia? An account of genotoxicity and mutagenicity. *Environmental & Molecular Mutagenesis* [Internet]. 2019 Apr [cited 2023 Jan 6];60(3):302–4. Available from: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=sso&db=eih&AN=135187625&lang=es&site=ehost-live>

XII. Anexos:

XII.1. Cronograma:

Eventos	Tiempo
Selección de tema	Noviembre 2021
Búsqueda de referencias	Diciembre 2021
Elaboración de anteproyecto	Diciembre 2021
Sometimiento y aprobación	Mayo 2022
Ejecución de recolección de datos	Junio-noviembre 2022
Tabulación y análisis de la información	Noviembre 2022
Redacción del informe	Enero 2023
Revisión del informe	Enero 2023
Encuadernación	14 febrero 2023
Presentación	17 Febrero 2023

XII.2. Instrumento de recolección de datos:

Formulario de recolección de datos

Toxicidad Inducida por el Tratamiento con Hidroxiurea en pacientes con anemia de células falciformes en niños entre 1-18 años en el Hospital Pediátrico Robert Reid Cabral en el periodo 2016-2021

1. No. Expediente: _____
2. Edad: _____ años.
3. Sexo: Masculino____ Femenino____
4. Procedencia: _____
5. Escolaridad: _____
6. Anemia: Homocigota ____ Heterocigota ____

7. Dosis de Hidroxiurea utilizada:

- a) 15-20 mg/kg
- b) 25-30 mg/kg
- c) 30-35 mg/kg

8. tiempo de uso:

- a) menos de 1 año
- b) 1 año
- c) más de 2 años
- d) más de 3 años

9. Evaluación Hematológica:

LEU _____ MONO _____ GRAN% _____ LINF _____
ERI _____ HCM _____ PTC _____ HB _____ CHCM _____
HTC _____ PLAQ _____ VCM _____ VPM _____

10. Evaluación Hepática:

Albúmina _____ Globulina _____ Glucosa _____

11. Evaluación Renal:

Creatinina _____ Urea _____ BUN _____ TGO _____ TGP _____

otros:

Efectos adversos encontrados:

Mielosupresión :

- a) si
- b) no

Falla hepática:

- a) si
- b) no

Falla renal:

- a) si
- b) no

Gastrointestinales:

- a) si
- b) no

Cutáneo:

- a) si
- b) no

otros:

- a) si
- b) no

XII.3. Costos y recursos:

XII 3.1. Humanos

- Dos sustentantes
- Dos Asesores (clínico y metodológico)
- Personas que participaron en el estudio

XII 3.2. Equipos y materiales	Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 ½ x 11)	1 resma	80.00	80.00
Lapiceros	2 unidades	10.00	20.00
Lápiz	2 unidades	5.00	10.00
Borras	2 unidades	5.00	10.00
Sacapuntas	1 unidad	15.00	15.00
Computadora de Hardware: inspiron 14 3000 core I5 10th Gen 160 GB HD C.D-ROM 52x Impresora HP LaserJet p1102w Software: Microsoft Windows 10 Microsoft office 10	2 unidades	600.00	1,200.00
Cartuchos Hp laserjet 50 A calculadoras	1 unidad	75.00	75.00
Medio de transporte hacia y desde la locación	28 viajes	200.00	5,600.00
Refrigerios	28 empanadas, 28 refrescos	60.00	1,680

XIII. Evaluación:

Sustentantes

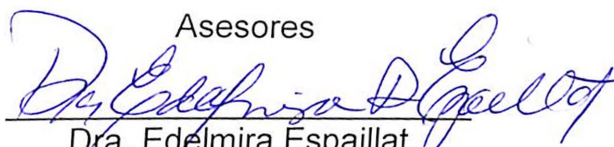


Neuton Paniagua de Luna

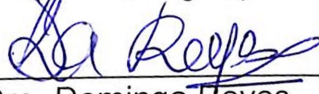


Adonis Contreras

Asesores



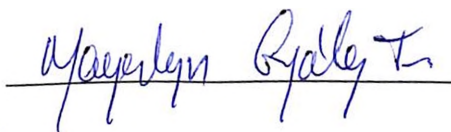
Dra. Edelmira Espaillat
(Metodológico)



Dra. Dominga Reyes
(Clínico)


Jurado







Autoridades



Dr. William Duke
Decano facultad ciencias de la salud



Dra. Claudia Scharf
Directora Escuela de Medicina

UNPHU
MEDICINA

Fecha de entrega: 17/02/2023

Evaluación: 99-A