

**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**

SISTEMA DE POSGRADO

ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN

DEL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

TEMA:

**Utilidad del tratamiento con quelantes de hierro en niños
politransfundidos con diagnóstico de anemia de células falciformes
atendidos en el Hospital Roberto Gilbert enero 2013 - enero 2018**

AUTOR:

Peñañiel Villacís Carla Gabriela

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de

PEDIATRA

TUTOR:

Ramírez Ruiz Robinson Rolando

Guayaquil, Ecuador

18 de diciembre de 2020



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SISTEMA DE POSGRADO

ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIA DE LA SALUD

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación, fue realizado en su totalidad por **la Dra. Peñafiel Villacís Carla Gabriela**, como requerimiento para la obtención del título de **Especialista en Pediatra**.

TUTOR

f. _____
Dr. Robinson Rolando Ramírez Ruiz

DIRECTOR DEL PROGRAMA

f. _____
Dra. Linna Betzabeth Vines Balanzategui

Guayaquil, a los 18 días del mes de diciembre del año 2020



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SISTEMA DE POSGRADO

ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIA DE LA SALUD

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, Peñafiel Villacís Carla Gabriela

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación, **Utilidad del tratamiento con quelantes de hierro en niños politransfundidos con diagnóstico de anemia de células falciformes atendidos en el Hospital Roberto Gilbert enero 2013 - enero 2018**, previo a la obtención del título de **ESPECIALISTA EN PEDIATRA**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, a los 18 días del mes de Diciembre del año 2020

EL AUTOR

**F. _____
Peñafiel Villacís Carla Gabriela**



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SISTEMA DE POSGRADO

ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIA DE LA SALUD

AUTORIZACIÓN

Yo, Peñafiel Villacís Carla Gabriela

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **Utilidad del tratamiento con quelantes de hierro en niños politransfundidos con diagnóstico de anemia de células falciformes atendidos en el Hospital Roberto Gilbert enero 2013 - enero 2018**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, a los 18 días del mes de Diciembre del año 2020

EL (LA) AUTOR(A):

f. _____
Peñafiel Villacís Carla Gabriela

REPORTE DE URKUND

URKUND

Document Information

Analyzed document tesis completa.doc (D87411518)
Submitted 12/1/2020 5:32:00 PM
Submitted by
Submitter email cargapevi_0307@hotmail.com
Similarity 1%
Analysis address posgrados.medicina.ucsg@analysis.arkund.com

Sources included in the report

W URL: <http://nul.unanleon.edu.ni:8080/jspui/bitstream/123456789/7163/1/240583.pdf>
Fetched: 12/1/2020 6:51:00 PM

W URL: https://www.cochrane.org/es/CD004450/CF_mesilato-de-deferoxamina-desferrioxamina-p
Fetched: 12/1/2020 6:51:00 PM

AGRADECIMIENTO

Gracias a Dios porque cada día bendice mi vida con la maravillosa oportunidad de estar y disfrutar junto a las personas que me aman, por la vida de mis padres, mi hija, mis hermanos, por permitirme concluir esta nueva meta profesional.

Gracias a mis padres por ser los principales promotores de mis sueños, pilares fundamentales, apoyo en mi formación académica, por acompañarme en cada larga y agotadora noche de estudio, por cada consejo y por cada una de sus palabras que me han guiado durante todos estos años de esfuerzo.

Este trabajo debe ser reconocido como una labor en equipo realizada con mi tutor de tesis Dr. Robinson Ramírez, a quien debo gran parte de mi aprendizaje, gracias por la paciencia y apoyo durante el desarrollo de este trabajo de investigación.

A todos los que conforman el Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde quienes de una u otra manera han contribuido a mi formación académica, por el apoyo y la motivación para este trabajo.

DEDICATORIA

Dedico de manera especial este trabajo de investigación a mi hija Isabella por ser mi fuente de inspiración y motivación para poder superarme cada día más y así poder luchar por un futuro mejor.

A mis padres Carlos y Elsy que con sus palabras de aliento no me dejaron decaer para que siguiera adelante, siendo perseverante en cada uno de las metas propuestas.

A mis hermanos Juneslye y Carlos por confiar y creer en mí, por estar siempre a mi lado apoyándome.

A mis amigos de Posgrado quienes sin esperar nada a cambio compartieron su conocimiento, alegrías y tristezas durante cada guardia, asistencial y clase, y a todas aquellas personas que durante estos cuatro años estuvieron junto a mí apoyándome a cumplir este sueño.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

ACF: Anemia de Células Falciformes

AD: Anemia Drepanocítica

DFO: Deferoxamina

FE: Hierro

Hb: Hemoglobina

HBs: Hemoglobina falciforme

HbSS: Anemia falciforme

HbsSC: Enfermedad falciforme- Hemoglobina C

VCM: Volumen Corpuscular medio

HMC: Hemoglobina corpuscular media

CHCM: Concentración de Hemoglobina corpuscular media

NO: Óxido nítrico.

QH: Quelantes de hierro

SmD: Síndrome mielodisplásico

Zn: Zinc

L1: Deferiprona

HT: Hemotransfusiones

ÍNDICE

Índice de Abreviaturas y símbolos.....	VI
Índice general	VII
Resumen.....	VIII
Introducción	2
1. Revisión de la literatura	3
1.1 Definición	3
1.2 Genética y epidemiología	4
1.3 Fisiopatología	5
1.4 Manifestaciones clínicas	6
1.5 Tratamiento.....	7
1.5.1 Deferoxamina	8
1.5.2 Deferiprona	9
1.5.3 Deferasirox	9
2. Objetivo general	10
3. Objetivos específicos	10
4. Diseño y Metodología de la Investigación	11
5. Resultados	13
6. Discusión	24
7. Conclusiones y Recomendaciones	28
8. Referencias bibliográficas	29
9. Anexos	32

RESUMEN

Introducción: La anemia de células falciformes es una patología genética de la hemoglobina que aparece en 2.2 de cada 1000 nacimientos a nivel mundial (16). Se caracteriza por una destrucción acelerada de eritrocitos que conduce a la aparición de anemia, pudiendo requerir de múltiples transfusiones sanguíneas que causan efectos adversos como la sobrecarga férrica. (18). Los quelantes de hierro son el tratamiento de elección. (8) **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio Descriptivo, Observacional, Retrospectivo de corte Longitudinal en un periodo de 5 años en 96 pacientes pediátricos. **Resultados:** Para evaluar la utilidad de la terapia con quelantes de hierro en niños politransfundidos con anemia de células falciformes, se analizaron 96 pacientes pediátricos cuya edad promedio fue de 10 años; con predominio de mujeres 52,08%, al comparar la media de ferritina antes y después de la terapia con quelantes se observó diferencias significativas con p-valor $<0,001$, donde las medias fueron 2983,38 ng/mL antes de la terapia vs 2018,47 ng/mL después de la terapia; el tamaño del efecto en la prueba fue $r = 0,63$, el cual es considerado grande, es decir, hay alta evidencia de la relación de la terapia con quelantes y los cambios en los valores de ferritina en pacientes pediátricos con anemia de células falciformes. **Conclusiones:** Los quelantes de hierro tienen gran utilidad, eficacia y seguridad en el manejo de la sobrecarga férrica ya que disminuyen significativamente los niveles de ferritina sérica en pacientes politransfundidos con diagnóstico de anemia de células falciformes.

Palabras Claves: quelantes de hierro, anemia de células falciformes, sobrecarga férrica, ferritina, transfusiones, órganos vitales.

ABSTRACT

Introduction: Sickle cell anemia is a genetic pathology of hemoglobin that appears in 2.2 out of every 1000 births worldwide (16). It is characterized by an accelerated destruction of erythrocytes that leads to the appearance of anemia, which may require multiple blood transfusions that cause adverse effects such as iron overload. (18) Iron chelators are the treatment of choice. (8) **Materials and methods:** It was performed a Descriptive, Observational, Retrospective study of Longitudinal cut in a period of 5 years in 96 pediatric patients. **Results:** To evaluate the usefulness of iron chelating therapy in polytransfused children with sickle cell anemia, 96 pediatric patients whose mean age was 10 years were analyzed; with a predominance of women 52.08%, when comparing the mean ferritin before and after chelating therapy, significant differences were observed with p-value <0.001, where the means were 2983.38 ng / mL before therapy vs 2018 , 47 ng / mL after therapy; the effect size in the test was $r = 0.63$, which is considered large, that is, there is high evidence of the relationship between chelator therapy and changes in ferritin values in pediatric patients with sickle cell anemia. **Conclusions:** Iron chelators have great utility, efficacy and safety in the management of iron overload since they significantly decrease serum ferritin levels in polytransfused patients diagnosed with sickle cell anemia.

Key Words: iron chelators, sickle cell anemia, iron overload, ferritin, transfusions, vital organs.

INTRODUCCIÓN

Las transfusiones de sangre se realizan con gran frecuencia en pacientes con diagnóstico de anemia de células falciformes, en niños sanos normalmente acumulan 1.5 μg / año de hierro en su cuerpo (1), mientras que en los pacientes que padecen de esta enfermedad tienden a acumular de 2 a 5 gramos y esto puede ser varias veces mayor con Transfusiones de sangre frecuentes (2) (3).

Actualmente, la sobrecarga de hierro sigue siendo una preocupación en pacientes con anemia de células falciformes debido a la acumulación del mismo en el cuerpo, incluso en órganos vitales como hígado, corazón y glándulas endocrinas finalmente conduce a su disfunción y posterior morbilidad y mortalidad (1) (2). Por lo tanto, el diagnóstico rápido y eficaz en conjunto con el manejo de la sobrecarga de hierro en la infancia puede asegurar que los pacientes no alcancen tales complicaciones. (1) (3).

Los efectos de la sobrecarga de hierro en niños con anemia de células falciformes se ven relacionados con: crisis creciente del dolor, tasas de hospitalización, morbilidad y mortalidad orgánicas; además que puede afectar el crecimiento y desarrollo (4) (5).

La necesidad de una terapia eficaz de esta condición secundaria debe iniciarse tan pronto como sea posible con el uso de quelantes de hierro para disminuir de manera efectiva su exceso en el cuerpo. (6) (7).

Los pacientes con Anemia de Células falciformes presentan descompensaciones que requieren de transfusiones sanguíneas constantes, esto causa que las cifras de ferritina se eleven por encima de los valores normales, causando que exista una sobrecarga de hierro que pueda llegar a afectar órganos vitales, por lo tanto para disminuir la morbi-mortalidad se instaura el tratamiento con quelantes de hierro logrando así disminuir estas cifras, a través de este estudio se determinara la utilidad de este tratamiento. (6) (8).

Es importante determinar la utilidad de los quelantes de hierro en la disminución de los niveles de ferritina en pacientes con Anemia de Células falciformes politransfundidos, para de esta forma poder establecer este tratamiento y disminuir la disfunción de órganos vitales. (9).

DESARROLLO

1. Revisión de la literatura

1.1 Definición

La Anemia de Células Falciformes son un grupo de alteraciones de tipo crónico que se encuentran caracterizadas por hemólisis y episodios intermitentes de oclusión vascular dando como resultado isquemia tisular y disfunción orgánica que puede ser aguda y crónica. (3)

Los individuos heterocigotos o portadores de HbS tienen el llamado "rasgo falciforme" (fenotipo AS), una condición generalmente benigna y asintomática. (26).

De acuerdo a la Guía de práctica clínica de Anemia de células falciformes de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica SEHOP en el año 2019 menciona los siguientes fenotipos:

*Anemia falciforme (HbSS), que afecta aproximadamente al 75% de los pacientes.

*Enfermedad falciforme- Hemoglobina C (HbsSC, 25% de os pacientes).

*Enfermedad falciforme- Talasemia que representa menos del 1% de los pacientes con 2 subtipos: HbS β Talasemia y HbS β 0 Talasemia.

*Enfermedad falciforme, Otras hemoglobinopatías.

El portador sano de rasgo falciforme, es una entidad benigna generalmente sin manifestaciones hematológicas con morfología, índices corpusculares y reticulocitos normales. La distribución habitual de HbA y Hbs es de una proporción 60:40. El % de HbA2 puede estar elevado en el rasgo falciforme. (25).

1.2 Genética y epidemiología

La ACF es una enfermedad genética autosómica recesiva de alta prevalencia en África, Asia y América (25). Fue descubierta por primera vez en 1910 por Herrick, quien determino el término de falciformes debido a la forma de hoz que presentan los

eritrocitos. (25). En el año de 1945 Pauling acuñó que esta patología se debía a una anomalía de la hemoglobina, a la que denominó Hemoglobina S1 (25).

En América la ACF afecta a 1 de cada 365 nacidos afroamericanos y 1 de cada 16.300 hispanoamericanos. Hay que tomar en cuenta que en los últimos años ha habido un incremento de inmigrantes de zonas con mayor prevalencia de ACF como lo son Haití, República Dominicana, Ecuador, Colombia y Venezuela, la incidencia de esta enfermedad probablemente aumentará en los siguientes años. (1) (3).

La OMS en el año 2006 durante la 59^a Asamblea Mundial de la Salud publicó la prevalencia de la anemia de células falciformes indicando que el 5% de la población es portadora de genes causantes de hemoglobinopatías. A nivel mundial cada año se reportan 300.000 nacimientos de niños que padecen hemoglobinopatías, de los cuales más de 200.000 son africanos que tienen anemia de células falciformes. (18).

Las anemias hemolíticas producen disminución de la vida media del eritrocito menor a 120 días, produciendo aumento de la eritropoyesis a nivel medular, causando incremento de los reticulocitos en sangre periférica (2) (4).

La hemólisis puede ser extravascular o intravascular, cuando es extravascular ocurre cuando el eritrocito cumple su vida media y es atrapado por los macrófagos esplénicos, y es de tipo intravascular cuando los eritrocitos son destruidos en la circulación. (7).

La ACF es la alteración más prevalente identificada en los estudios de cribado neonatal en algunos países. En España, los datos de Registro Español de Hemoglobinopatías reflejan más de 1000 pacientes en el año 2017. (26).

En Estados Unidos tiene una incidencia de 1 por cada 600. La prevalencia del gen portador está presente entre el 3 al 30% de África Subsahariana (18).

La prevalencia de Hbs en la raza negra de América varía según datos en Brasil siendo 6.2%, en Colombia del 11.9%, Costa Rica 8.1%, Cuba 6.1%, México 11.2%, Panamá 16%. Afectando mayoritariamente al sexo masculino. (18).

En Ecuador siendo un país pluricultural y que en los últimos años se ha visto mayor cantidad de migración no existe datos epidemiológicos oficiales actualizados acerca de Anemia de Células Falciformes por parte del Ministerio de Salud Pública, de

acuerdo a datos del INEC en el año 2012 indica una población de 1'041.559 afrodescendientes residentes en las provincias de Guayas, Esmeraldas, Carchi, Imbabura y Napo, lo que constituye 16% sufren de Anemia de Células Falciformes.

1.3 Fisiopatología

Las principales alteraciones en los pacientes que padecen de Anemia de Células Falciformes son producidas por la vasooclusión y la isquemia tisular secundaria. (4).

La sustitución del nucleótido en el codón 6 del gen de la globina β produce un cambio del glutámico original por valina, de esta manera permite a la HbS polimerizarse cuando está desoxigenada, esta polimerización de la HbS distorsiona el eritrocito en forma de hoz característica, y estas células pueden ocluir la circulación microvascular y causar hemólisis. (26)

Los cambios constantes de oxigenación desoxigenación producen lesión en la membrana del eritrocito, alteración de la bomba de iones y deshidratación celular; lo anterior condiciona a destrucción intravascular temprana⁶. Esta hemólisis reduce óxido nítrico y produce vasooclusión y activación plaquetaria. (7).

De igual forma hay ciertos factores que influyen en la vasooclusión e isquemia como la activación del endotelio, el incremento de las propiedades adhesivas de células rojas y leucocitos reducen el flujo sanguíneo. (5).

Las hemotransfusiones (HT) son una opción de tratamiento muy utilizado en pacientes con diagnóstico de anemia de células falciformes, estas transfusiones con concentrados eritrocitarios en un volumen de 120ml/kg pueden causar sobrecarga férrica que se correlaciona con niveles de ferritina sérica igual o mayores de 1.000 (25).

El hierro que se encuentra en la sangre transfundida es procesado por los macrófagos, que digieren los eritrocitos y retornan el hierro a la transferrina del plasma. (7). Esta forma de hierro es tomada rápidamente por las células del hígado. (7). El exceso de hierro que se encuentra en plasma es captado por las células y depositado en forma de ferritina y hemosiderina. (12). La mayoría del hierro depositado se acumula en el hígado (12). El hierro puede ser reducido de férrico a

ferroso, que pueden causar daño oxidativo y afectar tanto a lípidos, como proteínas y las moléculas de ADN. (12).

El resultado es la descomposición de moléculas de lípidos, con el efecto en la integridad de los organelos causando muerte celular. (12).

1.4 Manifestaciones clínicas

El dato clínico más frecuente, es la presencia de anemia crónica con hemoglobina promedio de 8gr/dl, debido al estado de hemólisis continuo que reduce esta cifra además los desechos celulares por los eritrocitos falciformes bloquean capilares de microcirculación. (18). Los signos y síntomas de la enfermedad se deben al fenómeno de vasooclusión y hemólisis que resulta de la deshidratación del eritrocito al pasar los vasos sanguíneos pequeños. (18).

La anemia es la primera complicación que se manifiesta, esta puede ser grave en secuestros esplénicos o hepáticos, incluso debido a anemia crónica, la médula en un intento de producir mayor cantidad de hematíes, termina rápidamente sus recursos y puede complicarse con aplasia medular. (19).

El dolor óseo producido por oclusión e isquemia microvascular afecta a huesos largos y a las articulaciones de estos, en las crisis vasooclusivas con hemólisis se asocia a derrame articular. La necrosis avascular aséptica generalmente se presenta en adolescentes localizado en la cabeza de fémur, humero y en las vértebras. (18).

La esplenomegalia debido a las crisis en la microcirculación esplénica da como resultado una asplenia funcional de esta manera aumenta el riesgo de infecciones por Estreptococo y Haemophilus, además se presenta el secuestro esplénico agudo que empeora la anemia con una disminución hasta el 20% de la Hb basal (14).

1.5 Tratamiento

El diagnóstico temprano permite un mejor manejo en la edad pediátrica y disminuye o evita complicaciones tardías. (3)

Hay ciertos factores que se encuentran asociados a polimerización y vasooclusión tales como el frío, deshidratación, estrés, hipoxia, las infecciones, trauma y medicamentos. (5).

El tratamiento es integral, para el seguimiento del paciente se recomienda estudios en forma periódica. Otras modalidades terapéuticas son las transfusiones, quelantes de hierro, transplante de células progenitoras hematopoyéticas (7).

Tenemos tratamiento basal y de las complicaciones, el basal que consiste en profilaxis infecciosa, vitamina D. (16) (26)

*Penicilina V: Iniciar a partir de los 2 meses de vida y mantener indefinidamente o al menos hasta los 5 años inclusive. En los menores de 3 años: 125mg/12 horas, de 3 a 5 años: 250mg/12 horas, mayores de 6 años 1 capsula cada 12 horas. Algunos centros optan por utilizar Amoxicilina a dosis de 20mg/kg/día en una sola dosis. (23) (26).

* Vitamina D: 800 UI al día. Aumentar o disminuir dosis según controles de niveles cada 6 – 12 meses de 25 D hidroxivitamina D (25(OH) D) y valorarlos del siguiente modo: Deficiencia: 25(OH) D menor de 12ng/dl, Insuficiencia: 25 (OH) entre 12 y 19 ng/dl, nivel óptimo mayor a 20ng/dl. (26).

* Ácido fólico: se recomienda una dieta variada rica en verdura y fruta fresca. Se puede suplementar a dosis de 5mg/diario por un mes cada 3 meses. (7) (26)

* Hidroxiurea: Es un citostático inhibidor de la ribonucleótido reductasa que tiene beneficios importantes en pacientes con HbSS y Sβ0 talasemia. Su mecanismo de acción consiste en: Aumentar la HbF debido a que promueve una eritropoyesis más inmadura. La respuesta hematológica observada es aumento de Hb., HbF y VCM, con disminución de los reticulocitos. (9) Además disminuye los neutrófilos y plaquetas circulantes, con reducción de su interacción con el endotelio y la adhesión de los hematíes al mismo y por último aumentar el óxido nítrico (NO). (15).

Dentro de sus principales efectos clínicos son la disminución de crisis vasooclusivas, síndrome torácico agudo, ingresos hospitalarios y transfusiones. (26). Dosis iniciar a 20mg/kg/día. En mayores de 3 a 5 años incrementar la dosis en 5mg/kg/día cada 8

semanas hasta conseguir alcanzar la dosis máxima de 30-35mg/kg/día o hasta que haya evidencia de toxicidad. (26).

*Sobrecarga férrica: Secundaria a transfusiones repetidas de glóbulos rojos, debido a que el cuerpo humano carece de una forma para eliminar activamente el exceso de hierro, están expuestos a una sobrecarga del mismo, que puede dar lugar a toxicidad en los órganos y la muerte. (10) (11). El tratamiento con quelantes de hierro usados para tratar la sobrecarga de hierro: deferoxamina administrada de forma subcutánea y dos agentes que se administran por vía oral: deferiprona y deferasirox. (12) (11).

Para el tratamiento de la sobrecarga férrica secundaria a transfusiones repetidas y patologías que cursan con hematopoyesis ineficaz y anemia severa el tratamiento de elección son los quelantes de hierro. (14).

Se debe iniciar tratamiento quelantes: Si se han recibido más de 10 – 12 transfusiones en el año, si la ferritina es mayor a 1000 ng/ml en al menos 2 determinaciones, en situación basal o si la cuantificación de hierro por RM hepática es mayor de 3mg/g de peso seco. (17).

Quelantes de Hierro

1.5.1 Deferoxamina: Es un fármaco sideróforo que se obtiene del *Streptomyces pilosus* que se combina con el hierro férrico de los depósitos de ferritina, hemosiderina y con el de la transferrina, formando ferrioxamina, un complejo estable e hidrosoluble. Aproximadamente 1gramo de deferoxamina se combina con 85mg de hierro. (3). Se absorbe mal por vía digestiva; sin embargo la absorción es mayor en intoxicación aguda por hierro, también puede fijarse al aluminio para aumentar su eliminación por riñones y/o por diálisis. (8). Se elimina a través de la orina. (19).

Dentro de sus efectos adversos, la administración intravenosa rápida puede producir eritema, urticaria, hipotensión y shock estas reacciones probablemente se deben a la liberación de histamina que produce la deferoxamina. (9). En tratamientos a largo plazo se pueden producir reacciones alérgicas como prurito, reacción anafiláctica, molestias abdominales, diarreas, calambres musculares, taquicardia y fiebre. (9).

Se ha descrito ocasionalmente toxicidad ocular y ótica, en dosis mayores de 50mg/kg/día, en pacientes con bajos niveles de ferritina o con enfermedad renal

crónica. (12). Con respecto a la toxicidad ocular, se ha producido disminución de la agudeza visual, ceguera nocturna, alteración de la visión de los colores, neuropatía óptica, cambios en la pigmentación de la retina. La ototoxicidad por otra parte incluye tinitus, alteración en el audiograma y en ocasiones sordera, normalmente son reversibles pero se recomienda realizar exámenes visuales y auditivos periódicamente para un mejor control. (20).

1.5.2. Deferiprona: Este quelante de hierro es una hidroxipiridina, de las cuales se necesitan tres moléculas de deferiprona para unirse a un átomo de hierro. (14). Se administra por vía oral, se absorbe de forma rápida y se excreta en orina principalmente como deferiprona glucorónido, pero también unida a hierro o como deferiprona libre. (16). La dosis normal es de 50-100mg/kg/día. (21) La excreción total de hierro inducida por deferiprona es de 0.5mg/kg/día es menor que la alcanzada con deferoxamina que es de 0.9mg/kg/día. (7) Dentro de los efectos adversos el más grave es la agranulocitosis, esto sucede cuando las dosis son altas (100mg/kg/día), algunos casos requieren suspensión del tratamiento, otros simplemente reducción temporal del mismo. Otros efectos adversos son: alteraciones gastrointestinales como anorexia, náuseas además de déficit de Zinc que va a provocar lesiones en la piel. (20).

1.5.3. Deferasirox: Es el quelante de más reciente desarrollo, diseñado con un modelo molecular que forma parte de la familia conocida como bi-hidroxi-fenil-triazoles que se une al hierro en una relación de 2:1 y se absorbe rápidamente con lo que logra alcanzar niveles plasmáticos pico en 1-3 horas, es altamente selectivo para este mineral, sin afectar los niveles de zinc y cobre, la excreción de hierro es por heces. (19). Su vida media en plasma es de 11-19 horas además se ha demostrado que con dosis de 10-40mg/kg se puede conseguir una tasa de excreción de hierro de 0.3mg/kg/día, la cual puede ser suficiente para mantener el equilibrio férrico, además es un fármaco seguro y fácil de administración por vía oral. (22). Dentro de sus efectos adversos se puede presentar cefalea, erupción cutánea, efectos gastrointestinales como náuseas, vómito y dolor abdominal que no requieren reajuste de dosis. (18). Es necesario llevar un control periódico de función renal y hepática, además de valoración oftalmológica y auditiva anual con potenciales evocados. (24).

OBJETIVOS

2. Objetivo general

Evaluar la utilidad de la terapia con quelantes de hierro en niños politransfundidos con Anemia de células falciformes en el Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde durante el periodo Enero 2013- Enero 2018.

3. Objetivos Específicos:

1. Demostrar las diferencias en el nivel de ferritina en pacientes politransfundidos tratados con quelantes de hierro, después de un periodo de tratamiento.
2. Describir la edad de inicio de quelación en los pacientes con Anemia de Células Falciformes.
- 3.-Determinar tiempo de quelación que recibieron los pacientes con Anemia de Células Falciformes.

4. DISEÑO Y METODOLOGIA DE LA INVESTIGACIÓN

Población y Muestra

Pacientes en edad pediátrica con Diagnóstico de Anemia de células falciformes atendidos en el hospital Roberto Gilbert Elizalde durante un periodo de 5 años comprendido entre 2013- 2018.

Técnicas de Investigación

Se realizó un estudio Descriptivo, Observacional, Retrospectivo de corte Longitudinal en un periodo de 5 años. Se solicitará información del departamento de estadística bajo el código CIE 10 correspondiente a ANEMIA FALCIFORME CON CRISIS D570, ANEMIA FALCIFORME SIN CRISIS D571, OTROS TRASTORNOS FALCIFORMES D578, TRASTORNOS FALCIFORMES D57, TRASTORNOS FALCIFORMES HETEROCIGOTOS DOBLES D572 en el periodo de Enero 2013- Enero 2018 y se realizara una búsqueda de los pacientes transfundidos y niveles altos de ferritina para este estudio.

Variables o categorías de análisis

Variable	Indicador	Unidades, Categorías o Valor Final	Tipo/Escala
Edad de inicio de tratamiento	Historia clínica	Rangos de edad	Numérica continua
Edad de diagnóstico de la enfermedad	Historia clínica	Rangos de edad	Numérica continua
Sexo	Fenotipo	Femenino, Masculino	Nominal dicotómica
Raza	Historia clínica	Blanco, Mestizo, Negro, Indígena, Mulato.	Nominal politómica
Procedencia	Historia clínica	Provincias del Ecuador	Nominal politómica
Nivel de ferritina antes del tratamiento	Cifras mayor a 1000	ng/ml	Numérica continua

Niveles de ferritina después del tratamiento	Cifras menor a 1000	ng/ml	Numérica continua
---	----------------------------	--------------	--------------------------

Instrumentos

Después de una rigurosa y exhaustiva recolección de datos estadísticos de los pacientes se obtendrá una muestra de acuerdo a los criterios de inclusión, se diseñará una base de datos en Microsoft Excel donde se incluyan las variables expuestas posteriormente en este plan de trabajo, que sirva como base para elaborar los gráficos y tablas correspondientes a los objetivos específicos y finalmente poder realizar el análisis de sensibilidad, especificidad, valor predictivo y negativo utilizando el programa estadístico SPSS.

Criterios de Inclusión

- 1.- Pacientes en edad pediátrica (0-18 años) con diagnóstico de anemia de células falciformes que requirieron transfusiones sanguíneas y presentaron cifras de ferritina mayor 1000 ng/dl.
- 2.- Paciente en quienes se utilizó quelantes de hierro para disminuir los niveles de ferritina.

Criterios de Exclusión

- 1.- Pacientes con diagnóstico de Anemia de Células Falciformes con registros incompletos de historia clínica.
- 2.- Pacientes en edad pediátrica con Diagnóstico de Anemia de Células falciformes que requirieron transfusiones sanguíneas pero no presentaron niveles de ferritina mayor a 1000 ng/dl
- 3.- Pacientes con otros tipos de hemoglobinopatías.
- 4.-Pacientes con otros tipos de enfermedades hematológicas.

5. RESULTADOS

Los resultados obtenidos del estudio demuestran que de un total de 489 pacientes bajo el diagnóstico de Anemia de Células falciformes que cumplen los criterios de inclusión incluidos en el tratamiento con quelación de hierro son 96 pacientes que corresponden el 19.6% (96 pacientes) de la totalidad de los pacientes (489).

Tabla1

Uso de tratamiento de quelantes de hierro en pacientes politransfundidos con diagnóstico de Anemia de Células falciformes.

	PACIENTES	PORCENTAJE
USO DE QUELANTES DE HIERRO	96	19.6%
NO TRATAMIENTO CON QUELANTES DE HIERRO	393	80.4%
TOTAL	489	100%

Fuente: Elaboración del autor

En cuanto al género el número de pacientes incluidos en el estudio se presenta con mayor frecuencia en el género femenino con el 52% (50 pacientes) y el género masculino el 48% (46 pacientes) del total de pacientes.

Tabla 2.

Género de pacientes con Anemia de células falciforme politransfundidos con quelación de hierro en pacientes con Anemia de células falciformes.

GENERO	PORCENTAJE	PACIENTES
MASCULINO	48%	46
FEMENINO	52%	50
TOTAL	100%	96

Fuente: Elaboración del autor

De acuerdo a la raza se demostró que el 79.82% (79 pacientes) son mestizos y el 17.18% (17 pacientes).

Tabla 3.

Raza más frecuente en pacientes con Anemia de Células falciforme.

RAZA	PACIENTES	PORCENTAJES
MESTIZO	79	79.82%
NEGRO	17	17.18%
TOTAL	96	100%

Fuente: Elaboración del autor

En cuanto a la procedencia el mayor porcentaje de ellos son de la provincia del Guayas correspondiendo el 82.2 (79 pacientes), el 7.2% de ellos son de Manabí (7 pacientes) y tanto en Los Ríos como Esmeraldas se encontraron 5 pacientes cada uno correspondiendo al 5.3%.

Tabla 4.

Procedencia de pacientes con diagnóstico de Anemia de Células falciformes quienes reciben tratamiento con quelación de hierro

PROCEDENCIA	TOTAL	PORCENTAJE
ESMERALDAS	5	5.3%
GUAYAS	79	82.2%
LOS RIOS	5	5.3%
MANABI	7	7.2%
TOTAL	96	100%

Fuente: Elaboración del autor

Para evaluar la utilidad de la terapia con quelantes de hierro en niños politransfundidos con anemia de células falciformes, se analizaron 96 pacientes pediátricos cuya edad promedio fue de 10 años; con predominio de mujeres 52,08%; la edad promedio de diagnóstico de la anemia de células falciformes se ubicó dos (2) años, mientras que la mediana en 1 año y seis meses; sobre los efectos adversos por excesos de hierro se observó con mayor frecuencia el dolor abdominal 73,96%, seguido de dolor articular 21,88%, dolor lumbar 8,33%, síndrome anémico 5,21%, palidez 5,21% entre otros; el tiempo de tratamiento promedio fue 3,36 años; mientras que la media de transfusiones se ubicó en 18. (Ver tabla 5)

Tabla 5. Características clínicas de pacientes pediátricos con anemia de células falciformes.

Características clínicas	Valores
Edad (Media (DE)) años	10 (4,00)
Edad de diagnóstico (Media (DE)) años	2 (1,84)
Edad de diagnóstico (Mediana) años	1 año y 6 meses
Sexo (n (%))	
Hombre	46 (47,92)
Mujer	50 (52,08)
Efectos adversos (n (%))	
Dolor Abdominal	71 (73,96)
Dolor articular	21 (21,88)
Dolor lumbar	8 (8,33)
Síndrome anémico	5 (5,21)
Palidez	5 (5,21)
Tiempo de tratamiento (Media (DE)) años	3,36 (1,74)
Transfusiones (Media (DE))	18 (6,36)

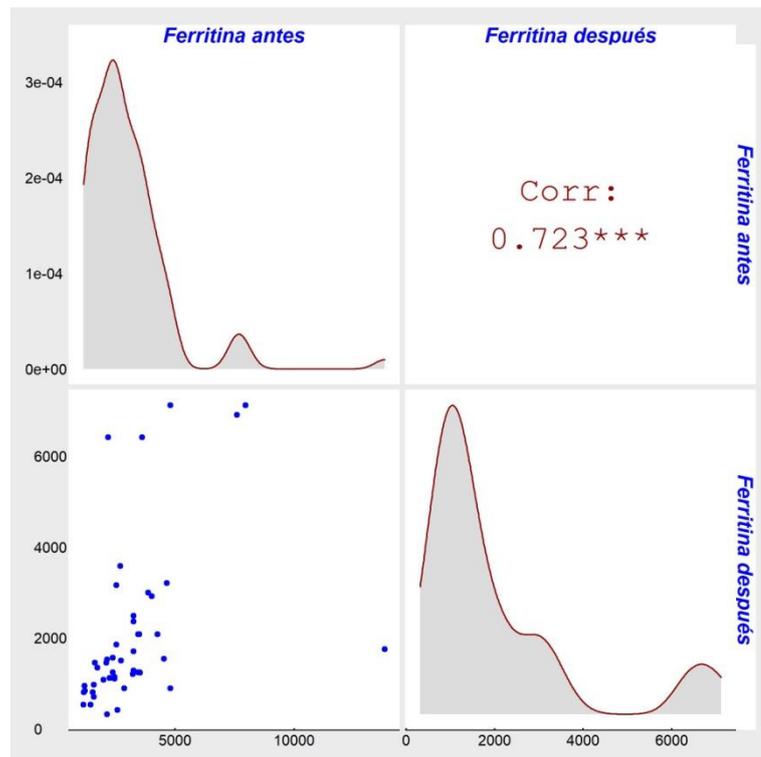
Nota: DE=Desviación Estándar

Fuente: Elaboración del autor

Para evaluar la utilidad de la terapia con quelantes en pacientes pediátricos con anemia de células falciformes, se comparó la ferritina antes y después del tratamiento. Por tratarse de una muestra pareada se corroboró que las ferritinas inicial y final estuvieran correlacionadas, en este sentido se observó una correlación significativa con rho de Spearman de 0,723, lo que indica que las pruebas de

muestras pareadas o relacionadas es apropiada para comparar los valores de ferritina; por otra parte los supuestos de normalidad de la ferritina no se cumplieron por lo que se empleará pruebas no paramétricas, específicamente la prueba de Wilcoxon para las comparaciones de ferritina antes y después, y la prueba de Mann Whitney para comparar entre grupos como el sexo, la edad, edad de diagnóstico y tiempo de tratamiento. (Ver figura 5)

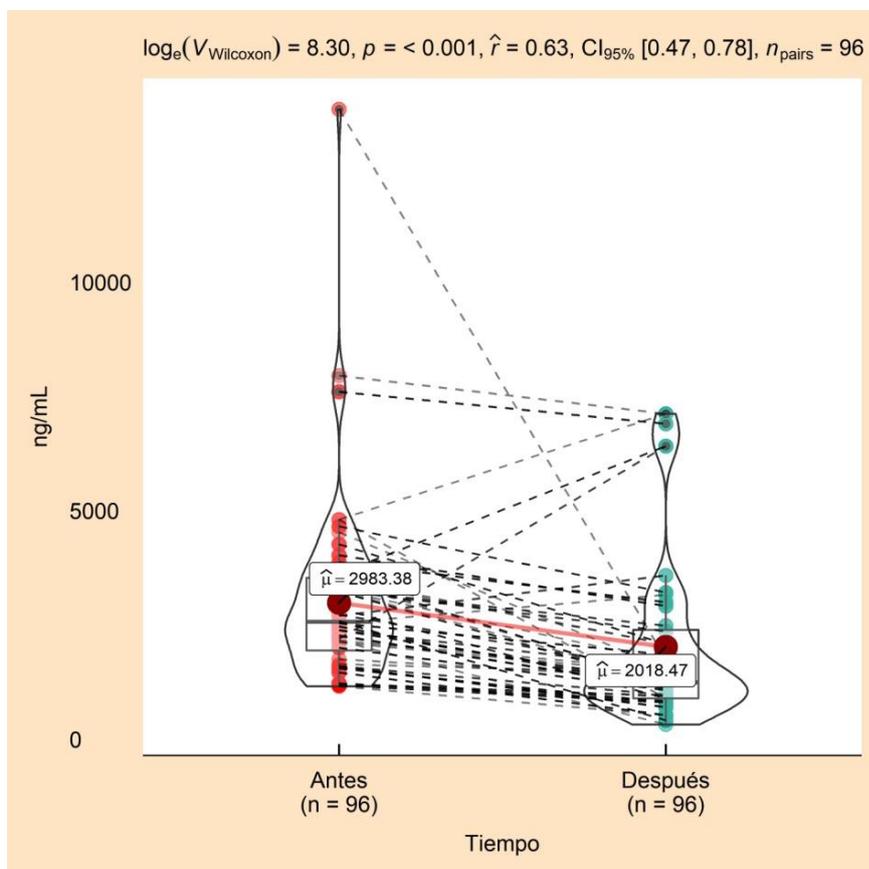
Figura 5. Correlación, curva de normalidad y dispersión de la ferritina



Fuente: Elaboración del autor

Al comparar la media de ferritina antes y después de la terapia con quelantes se observó diferencias significativas con p -valor $<0,001$, donde las medias fueron 2983,38 ng/mL antes de la terapia vs 2018,47 ng/mL después de la terapia; el tamaño del efecto en la prueba fue $r = 0,63$, el cual es considerado grande, es decir, hay alta evidencia de la relación de la terapia con quelantes y los cambios en los valores de ferritina en pacientes pediátricos con anemia de células falciformes. (Ver figura 6)

Figura 6. Comparación de la Ferritina antes y después de la terapia con quelantes en pacientes pediátricos con anemia de células falciformes.



Fuente: Elaboración del autor

En la tabla 6 y figura 6 se presentan las comparaciones de ferritina antes y después de la terapia con quelantes por sexo de los pacientes pediátricos; la media de ferritina antes de la terapia no presentó diferencias significativas por sexo; sin embargo, después de la terapia se observaron diferencias significativas con p-valor 0,007, siendo las medias 1669,45 ng/dl en hombres vs 2339,58 ng/dl en mujeres.

Por otra parte, al comparar en los hombres la ferritina antes y después de la terapia con quelantes se observó diferencias significativas con p-valor 0,000, siendo las medias de 2659,57 ng/dl antes de la terapia vs 1669,45 ng/dl después de la terapia. En las mujeres también se observó diferencias significativas en la ferritina antes y después de la terapia con quelantes p-valor 0,000, donde las medias fueron 3281,28 ng/dl antes de la terapia vs 2339,58 ng/dl después de la terapia.

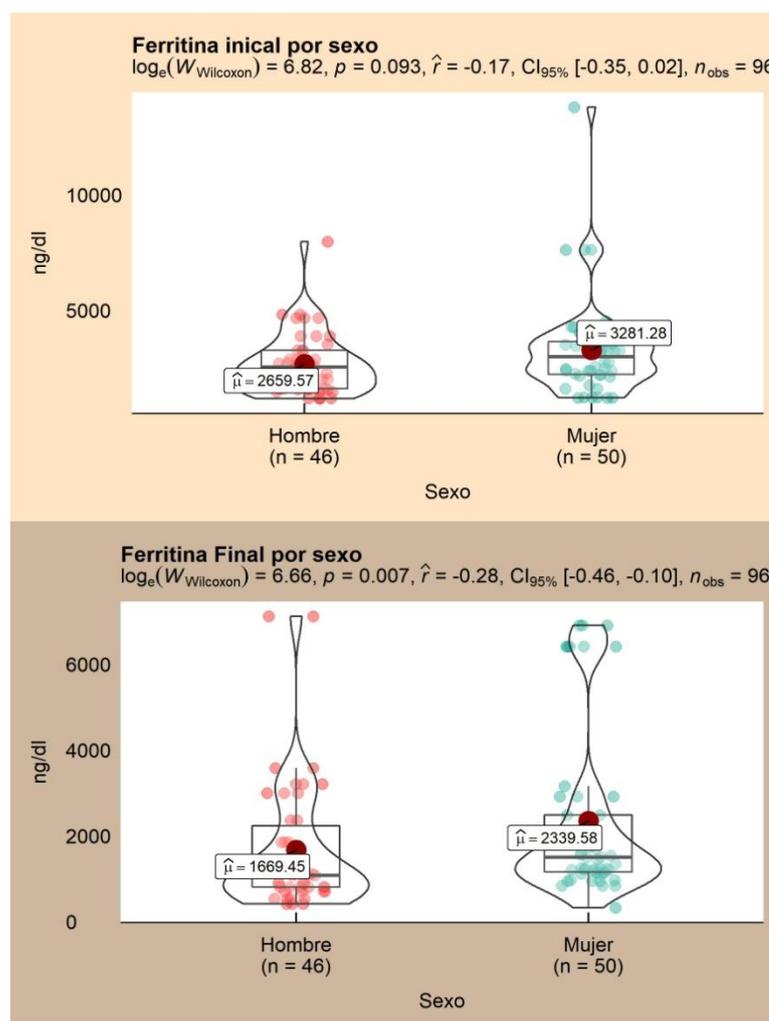
Tabla 6. Comparación de ferritina antes y después de terapia con quelantes por sexo en pacientes pediátricos con anemia de células falciformes.

Ferritina (ng/ml)	Sexo		p-valor ^{1/}
	Hombre	Mujer	
	Media (DE)	Media (DE)	
Antes	2659,57 (1333,72)	3281,28 (2118,7)	0,093
Después	1669,45 (1513,7)	2339,58 (1973)	0,007*
p-valor^{2/}	0,000*	0,000*	

Nota: DE=Desviación estándar, 1/ comparación ferritina entre sexo basada en la prueba de Mann Whitney; 2/ comparación antes y después de la ferritina a lo interno de cada sexo basada en la prueba de Wilcoxon; * diferencias significativas en la media p-valor<0,05

Fuente: Elaboración del autor

Figura 6. Comparación de ferritina por sexo según tiempo de evaluación.



Fuente: Elaboración del autor

En la tabla 7 y figura 7 se presentan las comparaciones de ferritina antes y después de la terapia con quelantes por grupo de edad de los pacientes pediátricos; la media de ferritina antes y después de la terapia no presentó diferencias significativas por grupo de edad.

Por otra parte, al comparar en los <10 años la ferritina antes y después de la terapia con quelantes se observó diferencias significativas con p-valor 0,004, siendo las medias de 2796,91 ng/dl antes de la terapia vs 2338,89 ng/dl después de la terapia. En el grupo de edad 10 a 18 años se observó diferencias significativas en la ferritina antes y después de la terapia con quelantes p-valor 0,000, donde las medias fueron 3147,90 ng/dl antes de la terapia vs 1735,75 ng/dl después de la terapia. Un aspecto importante a resaltar es que en los <10 años la ferritina disminuyó en 16,37% mientras que entre los 10 a 18 años la disminución fue del 44,86%.

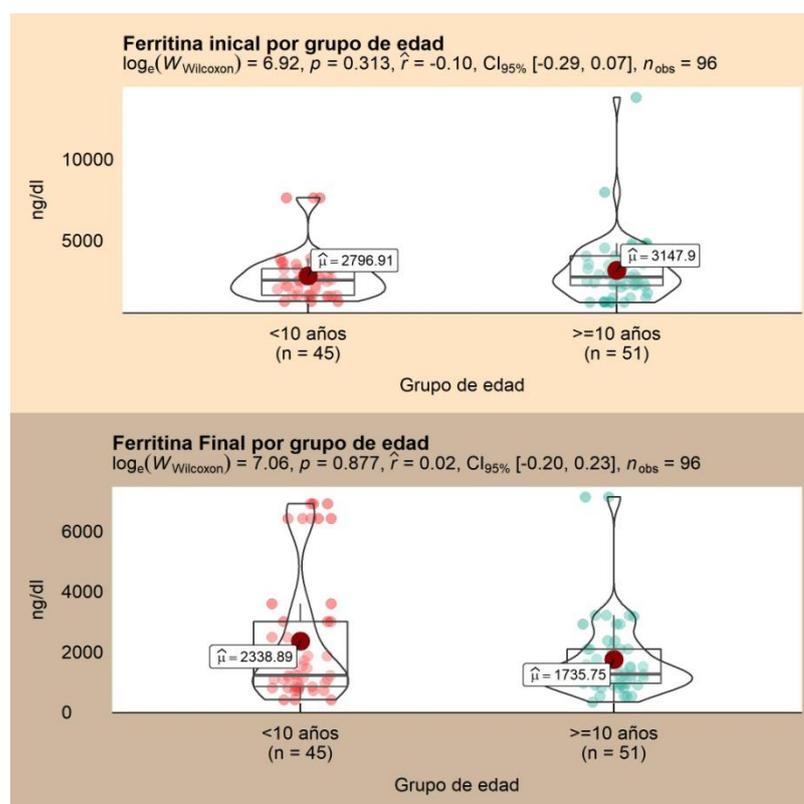
Tabla 7. Comparación de ferritina antes y después de terapia con quelantes por grupo de edad en pacientes pediátricos con anemia de células falciformes.

Ferritina (ng/dl)	Grupo de edad		p-valor ^{1/}
	<10 años Media (DE)	10-18 años Media (DE)	
Antes	2796,91 (1524,14)	3147,9 (2020,42)	0,313
Después	2338,89 (2156,77)	1735,75 (1350,86)	0,877
p-valor^{2/}	0,004*	0,000*	

Nota: DE=Desviación estándar, 1/ comparación ferritina entre sexo basada en la prueba de Mann Whitney; 2/ comparación antes y después de la ferritina a lo interno de cada grupo de edad basada en la prueba de Wilcoxon; * diferencias significativas en la media p-valor<0,05

Fuente: Elaboración del autor

Figura 7. Comparación de ferritina por grupo de edad según tiempo de evaluación.



Fuente: Elaboración del autor

En la tabla 8 y figura 8 se presentan las comparaciones de ferritina antes y después de la terapia con quelantes por edad de diagnóstico de los pacientes pediátricos; la media de ferritina antes y después de la terapia no presentó diferencias significativas edad de diagnóstico.

Por otra parte, al comparar en los pacientes con edad de diagnóstico ≤ 1 año y 6 meses los valores ferritina antes y después de la terapia con quelantes se observó diferencias significativas con p-valor 0,001, siendo las medias de 3082,25 ng/dl antes de la terapia vs 2418,48 ng/dl después de la terapia. En pacientes con edad de diagnóstico > 1 año y 6 meses se observó diferencias significativas en la ferritina antes y después de la terapia con quelantes p-valor 0,000, donde las medias fueron 2861,51 ng/dl antes de la terapia vs 1525,44 ng/dl después de la terapia. Un aspecto importante a resaltar es que en los pacientes con edad de diagnóstico ≤ 1 año y 6 meses la ferritina disminuyó en 21,54% mientras que en pacientes con edad de diagnóstico > 1 año y 6 meses la disminución fue del 46,69%.

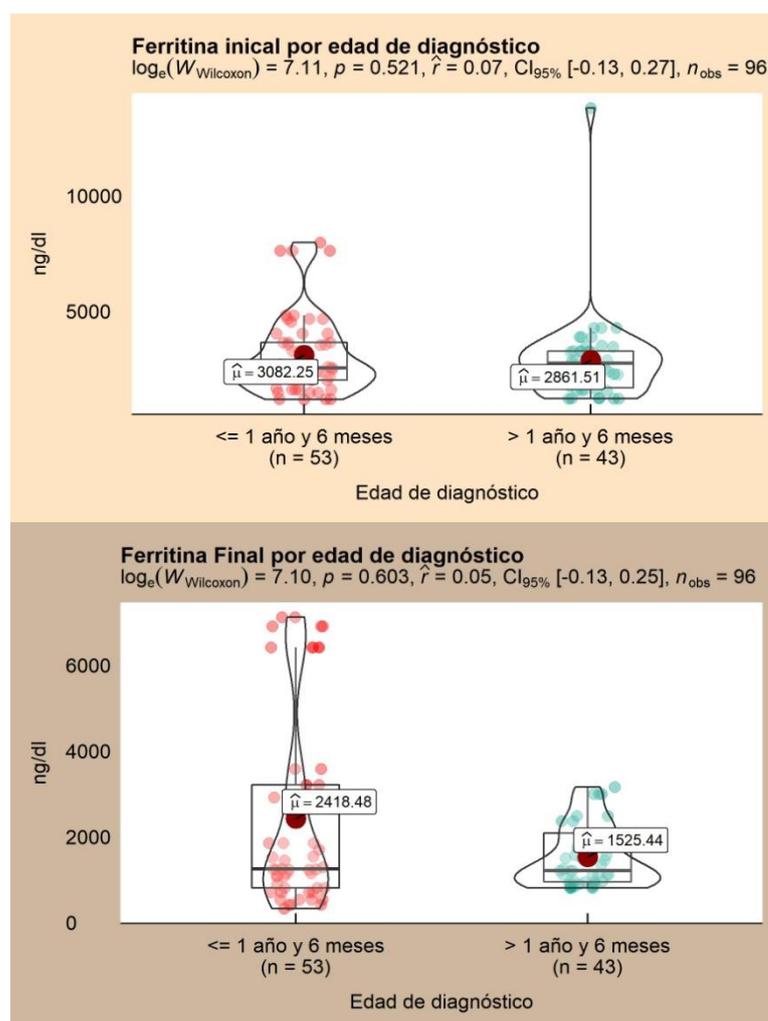
Tabla 8. Comparación de ferritina antes y después de terapia con quelantes por edad de diagnóstico de anemia de células falciformes.

Ferritina (ng/dl)	Edad diagnóstico		p-valor ^{1/}
	≤ 1 año y 6 meses	> 1 año y 6 meses	
	Media (DE)	Media (DE)	
Antes	3082,25 (1693,16)	2861,51 (1945,89)	0,521
Después	2418,48 (2255,77)	1525,44 (708,4)	0,603
p-valor^{2/}	0,001*	0,000*	

Nota: DE=Desviación estándar, 1/ comparación ferritina entre sexo basada en la prueba de Mann Whitney; 2/ comparación antes y después de la ferritina a lo interno de cada edad de diagnóstico basada en la prueba de Wilcoxon; * diferencias significativas en la media p-valor<0,05

Fuente: Elaboración del autor

Figura 8. Comparación de ferritina por edad de diagnóstico de anemia de células falciformes según tiempo de evaluación.



Fuente: Elaboración del autor

En la tabla 9 y figura 9 se presentan las comparaciones de ferritina antes y después de la terapia con quelantes por tiempo de tratamiento de los pacientes pediátricos; la media de ferritina antes de la terapia presentó diferencias significativas con p-valor 0,000, donde las medias fueron 2562,18/ ng/dl con tratamiento ≤ 3 años vs 3751,44 ng/dl con tratamiento >3 años. La ferritina después de la terapia también presentó diferencias significativas con p-valor 0,000, siendo las medias 1364,62 ng/dl con tratamiento ≤ 3 años vs 3210,79 ng/dl con tratamiento >3 años.

Por otra parte, al comparar en los pacientes con tratamiento ≤ 3 años la media de ferritina antes y después de la terapia con quelantes, se observó diferencias significativas con p-valor 0,000, siendo las medias de 2562,18 ng/dl antes de la terapia vs 1364,62 ng/dl después de la terapia. En los pacientes con tratamiento >3 años el p-valor 0,054 indica no significancia, sin embargo por estar cerca del área de rechazo los resultados no son concluyentes, las medias de de ferritina fueron 3751,44 ng/dl antes de la terapia vs 3210,79 ng/dl después de la terapia. Un aspecto importante a resaltar es que en pacientes con tratamiento ≤ 3 años la ferritina disminuyó en 46,74% mientras que en pacientes con tratamiento >3 años la disminución fue del 14,41%.

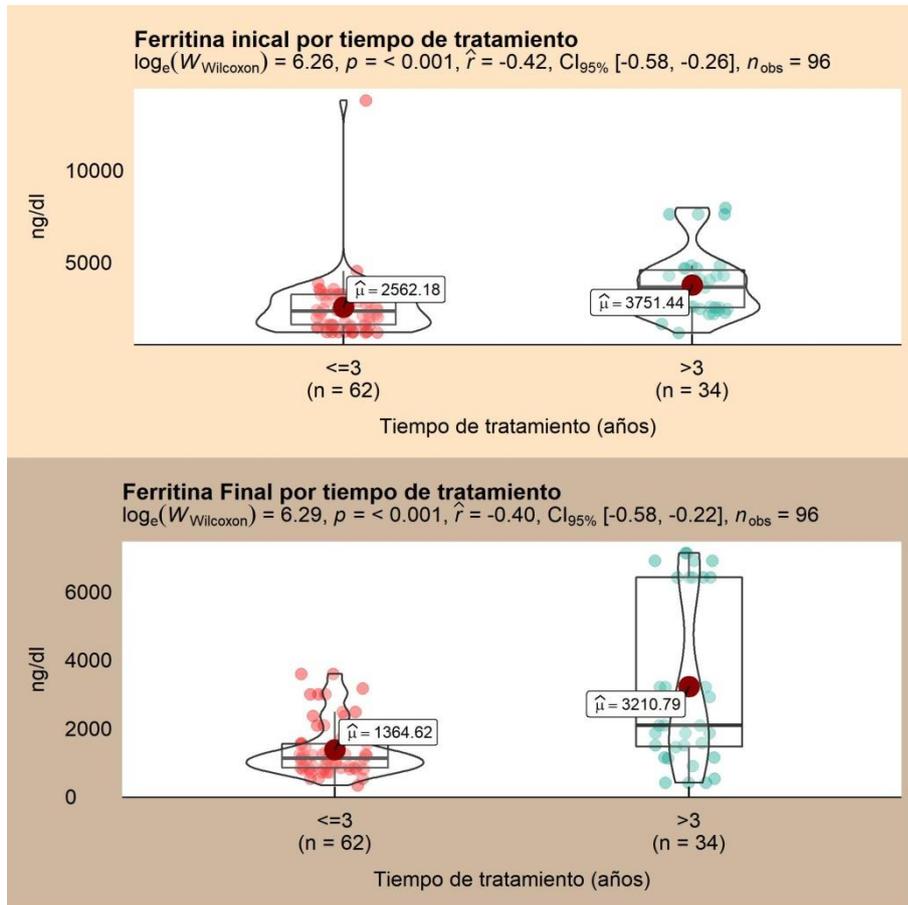
Tabla 9. Comparación de ferritina antes y después de terapia con quelantes por tiempo de tratamiento en pacientes pediátricos con anemia de células falciformes.

Ferritina (UFC/ml)	Tiempo de tratamiento		p-valor ^{1/}
	≤ 3 años	>3 años	
	Media (DE)	Media (DE)	
Antes	2562,18 (1699,9)	3751,44 (1757,56)	0,000*
Después	1364,62 (776,6)	3210,79 (2418,24)	0,000*
p-valor^{2/}	0,000*	0,054	

Nota: DE=Desviación estándar, 1/ comparación ferritina entre sexo basada en la prueba de Mann Whitney; 2/ comparación antes y después de la ferritina a lo interno de cada tiempo de tratamiento basada en la prueba de Wilcoxon; * diferencias significativas en la media p-valor $<0,05$

Fuente: Elaboración del autor

Figura 9. Comparación de ferritina por tiempo de tratamiento según tiempo de evaluación.



6. DISCUSIÓN

La anemia de células falciformes es una hemoglobinopatía frecuente que da a lugar a complicaciones agudas y progresión a falla multiorgánica. (10). La terapia de transfusión reduce el número de eritrocitos que contienen hemoglobina falciforme y reduce las complicaciones asociadas con la enfermedad, sin embargo a pesar de los importantes beneficios que estas transfusiones pueden traer dan como resultado una sobrecarga de hierro que está claramente asociada a morbi- mortalidad, así como se concluyó en el estudio conocido como "Registro de pacientes en América Latina con Hemosiderosis transfusional (RELATH), en el cual participaron nueve países donde quienes recibieron transfusiones frecuentes y presentaron valores elevados de ferritina correspondió a aquellos con diagnóstico de anemia de células falciformes en un 48.3% de los casos. (10).

Con los registros electrónicos recabados para la realización de este estudio se observaron cómo resultados de acuerdo a la distribución por sexo que el grupo femenino (52%) reporta una mayor presencia respecto al sexo masculino(48%), en comparación con estudios hechos por García (2014), Douamba (2018) y Savlov (2014) quienes reportan una frecuencia mayor del sexo masculino sobre el femenino. (10). Al igual que en un estudio realizado en una provincia cercana de Mosul entre 2001 y 2002 hubo una ligera proporción de hombres a mujeres.(24). En el análisis comparativo de este estudio se puede concluir que no existe concordancia con los resultados de este trabajo.

En cuanto a la distribución por etnia el presente trabajo revela que el 79.82% de la población de estudio corresponde a pacientes de raza mestiza, mientras que el 17.18% son de raza negra, así como se reportó en un trabajo comparativo realizado en el año 2016 por Maya en el cual los mestizos representan el 70%, los afrodescendientes el 26%, los blancos 1.8% y negros 4.5%, otro estudio realizado en el 2017 por Douamba concluyo que todos los niños fueron afrodescendientes, mientras que en los estudios realizados por Gutiérrez en el año 2015, García en el 2014 no reportaron datos sobre etnia. (4). Al análisis comparativo se ve concordancia con nuestro estudio ya que la raza mestiza tiene ventaja sobre los afrodescendientes, coincidiendo con la literatura que indica de la no exclusividad de la raza afrodescendiente y raza negra debido a las migraciones y la mezcla de razas de pacientes portadoras de la enfermedad.

De acuerdo a la procedencia de pacientes bajo el diagnóstico de anemia de células falciformes se observó que el mayor porcentaje se encuentra en la provincia del Guayas con un 82.2% de la totalidad de la población de estudio tomando en cuenta la localización de nuestro hospital, además de ser una entidad de referencia nacional por lo que también se observó que un 7.2% corresponden a la provincia de Manabí, y un 5% a provincias como Esmeraldas y Los Ríos.

En el ensayo STOP según Adams et al, 1998, que reclutó a niños con diagnóstico de anemia de célula falciformes en riesgo de infarto cerebral, las transfusiones redujeron la tasa de accidente cerebrovascular en un 90%, otro estudio según Vichinsky et al, 2005 demostró que las transfusiones sanguíneas disminuyen la frecuencia de hospitalizaciones y eventos vasooclusivos agudos. (10). En el año 2002 los Institutos Nacionales de Salud mediante un estudio similar con población pediátrica y anemia de células falciformes determinó que la terapia transfusional logró disminuir la morbilidad de la insuficiencia de órganos diana asociada con enfermedad cardíaca, pulmonar y renal, sin embargo, a pesar de los importantes beneficios, los pacientes al ser politransfundidos dan como resultado sobrecarga de hierro que está asociada a morbilidad y mortalidad. (10).

Los efectos de la sobrecarga de hierro en niños con anemia de células falciformes están relacionados con crisis de dolor, tasas de hospitalización, morbilidad, además de afectar el crecimiento y desarrollo de los niños. (4). Por tanto la necesidad de una terapia eficaz de esta condición secundaria debe iniciarse tan pronto sea posible con el uso de quelantes de hierro para así disminuir de manera efectiva su exceso en el cuerpo. (7).

Dentro de las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de anemia de células falciformes tenemos que los síntomas más frecuentes por sobrecarga férrica fueron el dolor abdominal con un 73.96%, dolor articular 21%, dolor lumbar 8%, palidez 5%. En cuanto al análisis comparativo con el estudio realizado en el año 2014 por Savlov presenta mayor prevalencia con síntomas de infección por tanto no concuerda con lo observado en nuestro estudio. No así con el estudio de Douamba en el año 2017 donde reporta dentro de las características clínicas con mayor frecuencia el dolor abdominal coincidiendo con el presente estudio realizado. (8).

Para poder evaluar la utilidad del tratamiento con quelantes de hierro, se realizó el presente estudio tomando en cuenta una población pediátrica de 96 pacientes, cuya edad promedio fue de 10 años, en quienes dentro de su tratamiento se utilizó quelantes de hierro, similar a un estudio realizado en Turquía (REACH- THEM) en el año 2019, de cohorte prospectivo multicéntrico en la que tomaron en cuenta pacientes de 2 a 18 años con sobrecarga de hierro y ferritina sérica elevada para iniciar tratamiento con quelantes de hierro (2).

Al realizar la comparación de los niveles de ferritina antes y después del tratamiento con quelantes de hierro se observó diferencias significativas con un p- valor $<0,001$ con una media de 2983,38ng/ml antes de la terapia y 2018,47ng/ml después de la misma con un tamaño del efecto de la prueba de $r = 0,63$ con lo que nos indica que hay una alta evidencia de la relación de usar como tratamiento de sobrecarga férrica con quelantes de hierro y los cambios en los valores de ferritina en los pacientes pediátricos con el diagnóstico de anemia de células falciformes. De una manera similar se reporta en el estudio de Turquía (REACH-THEM) del año 2019 en el cual los niveles de ferritina disminuyeron de manera significativa después de un periodo de 3 años de tratamiento con quelantes de hierro con un p-valor $<0,001$ coincidiendo así con el presente estudio. (2).

Por otra parte al realizar una comparación de acuerdo a la edad se dividió en dos grupos para su estudio en pacientes menores de 10 años y aquellos entre 10 y 18 años, en el primer grupo se observó diferencias significativas entre los valores de ferritina antes y después del tratamiento con p-valor de 0,004 siendo las medias de 2796,91ng/dl antes de la terapia y 2338,89ng/dl después de la terapia, por el contrario en el segundo grupo se observaron diferencias significativas en los valores de ferritina antes y después del tratamiento con un p- valor 0,000, con una media de 3147,90ng/dl antes de la terapia y 1735,75ng/dl después de la misma, por tanto es importante destacar que en esta parte del estudio en el primer grupo de pacientes es decir en los menores de 10 años la ferritina disminuyo en un 16,37% mientras que en el segundo grupo es decir pacientes de 10 a 18 años la disminución fue más significativa en un 44,86%.

Para determinar la utilidad de los quelantes de hierro en pacientes politransfundidos con anemia de células falciformes en relación al tiempo de tratamiento se dividió así mismo en dos grupos en aquellos que tuvieron tratamiento por menos de 3 años y en quienes tuvieron tratamiento por más de 3 años.

En el primer grupo se observaron diferencias significativas con un p-valor 0,000 siendo las media de 2562,18 ng/d antes de la terapia y 1364,62ng/dl después del tratamiento, en aquellos pacientes que mantuvieron el tratamiento por más de 3 años el p-valor fue de 0,054 indicando no significancia, la media del valor de ferritina fue de 3751,44ng/dl antes del tratamiento y 3210,79ng/dl después del mismo.

Es importante recalcar en esta parte del estudio que en aquellos pacientes con tratamiento menor a 3 años los valores de ferritina sérica disminuyó en un 46.74% mientras que en aquellos pacientes en cuyo tratamiento fue por más de 3 años la disminución fue del 14,41%. En comparación con el estudio realizado en Turquía en el año 2019, el tiempo de tratamiento en todos los pacientes fue de 3 años en el cual se obtuvieron como resultados una mediana de los valores de ferritina sérica de 1775,5ng/dl siendo esta menor que nuestro estudio.(2).

Es importante identificar cuando un paciente tiene altos requerimientos transfusionales, al momento en que se presenta la sobrecarga de hierro e iniciar oportunamente el tratamiento con quelantes de hierro, posteriormente es necesario mantener una estricta vigilancia de la respuesta a este tratamiento, así como también identificar los efectos no deseados de las drogas quelantes y el momento en que se debe discontinuar al tener niveles de ferritina sérica menores de 1000ng/dl. (13).

La principal limitación del presente estudio fue la incapacidad de evaluar la adherencia al tratamiento que desempeña un papel importante en los resultados del tratamiento, incluyendo la reducción de los niveles de ferritina sérica, además no se pudo recolectar información como los niveles de hierro hepático ya que este estudio no se realiza en nuestra unidad hospitalaria, sin embargo la medición en serie de la ferritina sérica sigue siendo valiosa y recomendada para poder controlar la eficacia de la terapia con quelantes de hierro en pacientes con diagnóstico de anemia de células falciformes.

7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1.- Las transfusiones sanguíneas son una alternativa de tratamiento muy utilizada en los pacientes pediátricos con diagnóstico de anemia de células falciformes, si bien tienen grandes beneficios aumenta la sobrecarga férrica causando morbilidad y mortalidad.

2.- Cuando la sobrecarga de hierro esta ya instaurada es necesario iniciar tratamiento con quelantes de hierro para eliminar el exceso del mismo. Se debe iniciar tratamiento en aquellos pacientes politransfundidos es decir aquellos pacientes que reciben más de 10 transfusiones en el año y niveles de ferritina superiores a 1000ng/dl en más de 3 determinaciones.

3.- La determinación de ferritina sérica es un método diagnóstico confiable para evaluar la sobrecarga férrica y la utilidad de la terapia con los quelantes de hierro, este debe ser medido en un período mínimo de 3 meses para decidir aumento, disminución de dosis o suspensión de la terapia.

4.- Los quelantes de hierro tienen gran utilidad, eficacia y seguridad en el manejo de la sobrecarga férrica ya que disminuyen significativamente los niveles de ferritina sérica en pacientes politransfundidos con diagnóstico de anemia de células falciformes así como se pudo demostrar en el presente estudio.

8. REFERENCIAS

- 1.- Almadany, T., Mahmoud, A. Combined Deferoxamine - Deferasirox In Treatment Of Thalassemia Major With Iron Overload. *Journal of Kufa for Nursing Science*. 2014, Vol. (4) No.(1), pp. 1-8.
- 2.-Antmen, B. Deferasirox in children with transfusion-dependent thalassemia or sickle cell anemia: a large cohort real-life experience from Turkey (REACH-THEM). *Eur J Haematol*. 2009, 102(2): pp. 23-130.
- 3.-Argawal, M. Deferasirox: Oral, Once Daily Iron Chelator - An Expert Opinion. *Indian Journal of Pediatrics*. 2010 77 (2): pp. 185-191.
- 4.-Ayala, A., González, H., Tarud, G. Anemia de células falciformes: una revisión. *Salud Uninorte*. 2016, 32 (3): pp. 513-527.
- 5.-Bello, A. Anemia de células falciformes. Guía de manejo pediátrico *Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría*. 2012, vol. 75, núm. 2, pp. 52-58.
- 6.-Cancado, R Et al. Two-Year Analysis of Efficacy and Safety of Deferasirox Treatment for Transfusional Iron Overload in Sickle Cell Anemia Patients. *Acta Haematol*. 2012, 128: pp. 113–118.
- 7.-Cano C, López S, Piedras J. Sobrecarga de hierro en pacientes pediátricos. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2009, Vol. 66, pp. 481-491.
- 8.-Chalmers, A., Shammo, J. Evaluation of a new tablet formulation of deferasirox to reduce chronic iron overload after long-term blood transfusions. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2016, 12, pp. 201–208.
- 9.-Chaudhary. P., Pullarkat, V. Deferasirox: appraisal of safety and efficacy in long-term therapy. *Journal of Blood Medicine*. 2013, 4: pp. 101–110.
- 10.E. Vichinsky Et al. A randomised comparison of deferasirox versus deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell. *British Journal of Haematology*, 136, pp. 501–508.
- 11.- E. Vichinsky Et al. Efficacy and safety of deferasirox compared with deferoxamine in sickle cell disease: Two-year results including pharmacokinetics and concomitant hydroxyurea. 2013, 88: pp. 1068–1073.
- 12.- E. Vichinsky Et al. Long-term safety and efficacy of deferasirox (Exjade®) for up to 5 years in transfusional iron-overloaded patients with sickle cell disease. *British Journal of Haematology*. 2011, 154, pp. 387–397.

- 13.-López, S. Indicaciones de terapia quelante de hierro. *Rev Mex Med Tran.* 2009, Vol. 2, Supl. 1, pp. S75-S78.
- 14.-Maldonado, A., San Román. Sobrecarga de hierro en la β -talasemia. Una revisión de los antiguos y nuevos quelantes con aplicación clínica. *Revista Recursos Educativos Serie Congresos Alumnos.* 2014, 6, (1) pp. 63-68.
- 15.-Marsella, M., Borgna-Pignatt, C. Transfusional Iron Overload and Iron Chelation Therapy in Thalassemia Major and Sickle Cell Disease. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2014, 28 pp.703–727.
- 16.-Meerpohl, J. Et al. Deferasirox for managing transfusional iron overload in people with sickle cell disease (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013, pp. 1-64.
- 17.-Quintero, E., Hernández, A. El lugar en terapéutica de... Quelantes del hierro. Desferroxiamina y nuevos quelantes. *Gh continuada.* 2009, vol. 8 No 6, pp. 318-321.
- 18.-Ruiz, A Et al. Anemia hemolítica hereditaria y sobrecarga de hierro. *Academia Biomédica Digital.* 2013, 53: pp. 1-8.
- 19.-Sridharan, K., Sivaramakrishnan, G. Efficacy and safety of iron chelators in thalassemia and sickle cell disease: A multiple treatment comparison network meta-analysis and trial sequential analysis. *Expert Review of Clinical Pharmacology.* 2018, Vol 11, pp. 1-37.
- 20.-Taher, A Et al. Efficacy and safety of deferasirox doses of >30 mg/kg per d in patients with transfusion-dependent anaemia and iron overload. *British Journal of Haematology.* 2009, 147, pp. 752–759.
- 21.-Vlachaki, E. Safety and efficacy of 4 years of deferasirox treatment for sickle cell disease patients. *Hemoglobin.* 2013, 37(1): 94–100.
- 22.-Yang, L., Keam,S., Keating,G. Deferasirox, A Review of its Use in the Management of Transfusional Chronic Iron Overload. *Drugs.* 2007; 67 (15): pp. 2211-2230.
- 23.-Yesmin, A Et al. Observational study comparing long-term safety and efficacy of Deferasirox with Desferrioxamine therapy in chelation- naïve children with transfusional iron overload. *European Journal of Haematology.* 2013, 88, pp. 431–438.
- 24.-Weli, J., Mohammed, M. Deferoxamine vs. Deferasirox in the Treatment of Thalassemia Major with Iron Overload: Retrospective Study in Thalassemia

Center, Kirkuk, Iraq. Journal of Kirkuk Medical College. 2013, Vol. 1, No. 2, pp. 30-36.

25.-Zúñiga C. Et al. Enfermedad de células falciformes: Un diagnóstico para tener presente. Rev Chil Pediatr. 2018, 89, (4), pp. 1-5.

26.-SEHOP, S. E. Enfermedad de Células Falciformes Guia de Práctica Clínica.CeGe. 2019.pp 47-71.

9. ANEXOS

Uso de tratamiento de quelantes de hierro en pacientes politransfundidos con diagnóstico de Anemia de Células falciformes.

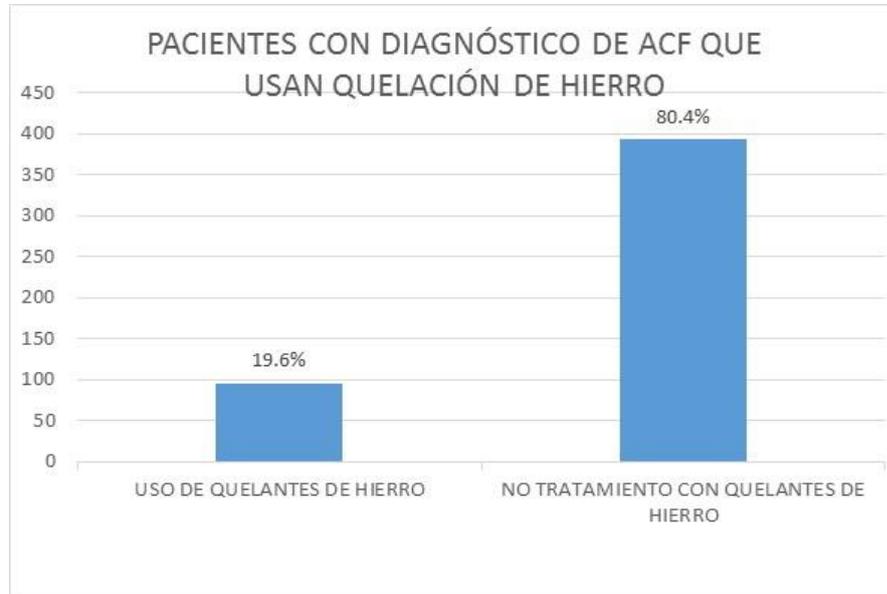


Grafico 1.- Fuente Sistema Servinte HRGE.

Género de pacientes con Anemia de células falciforme politransfundidos con quelación de hierro en pacientes con Anemia de células falciformes.

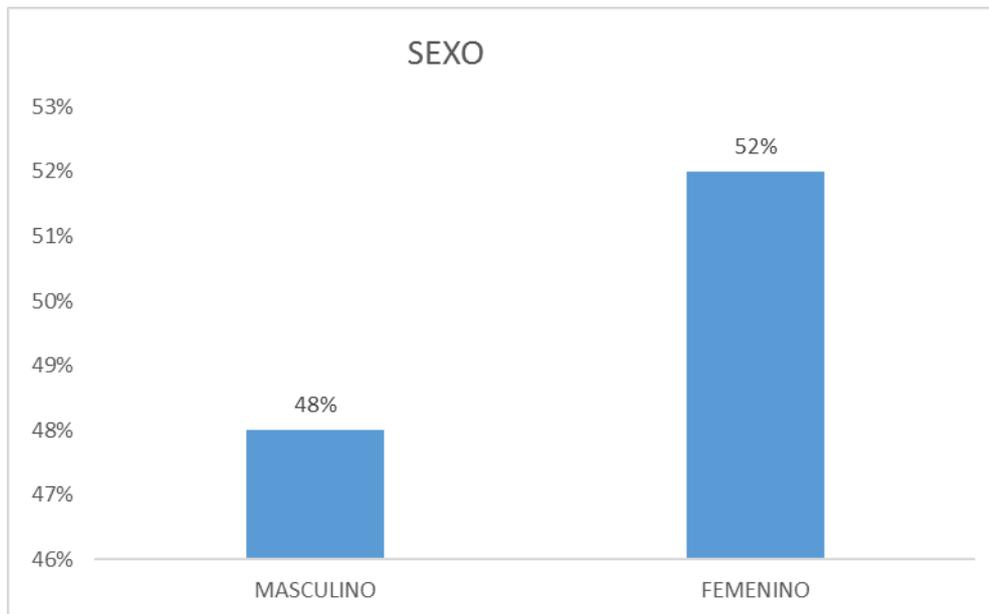


Grafico 2.- Fuente Sistema Servinte HRGE

Raza más frecuente en pacientes con Anemia de Células falciforme.

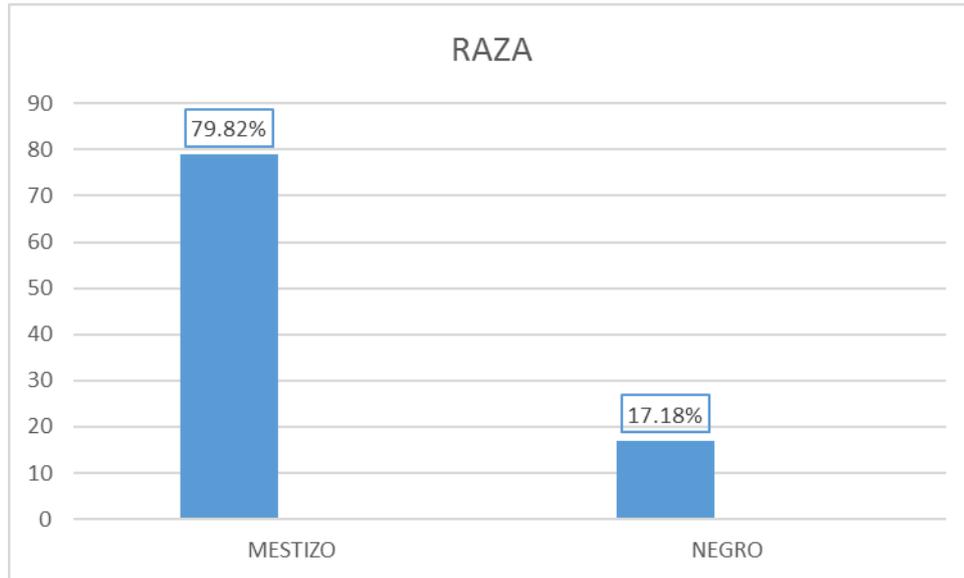


Gráfico.-3 Fuente Sistema Servinte HRGE.

Procedencia de pacientes con diagnóstico de Anemia de Células falciformes quienes reciben tratamiento con quelación de hierro

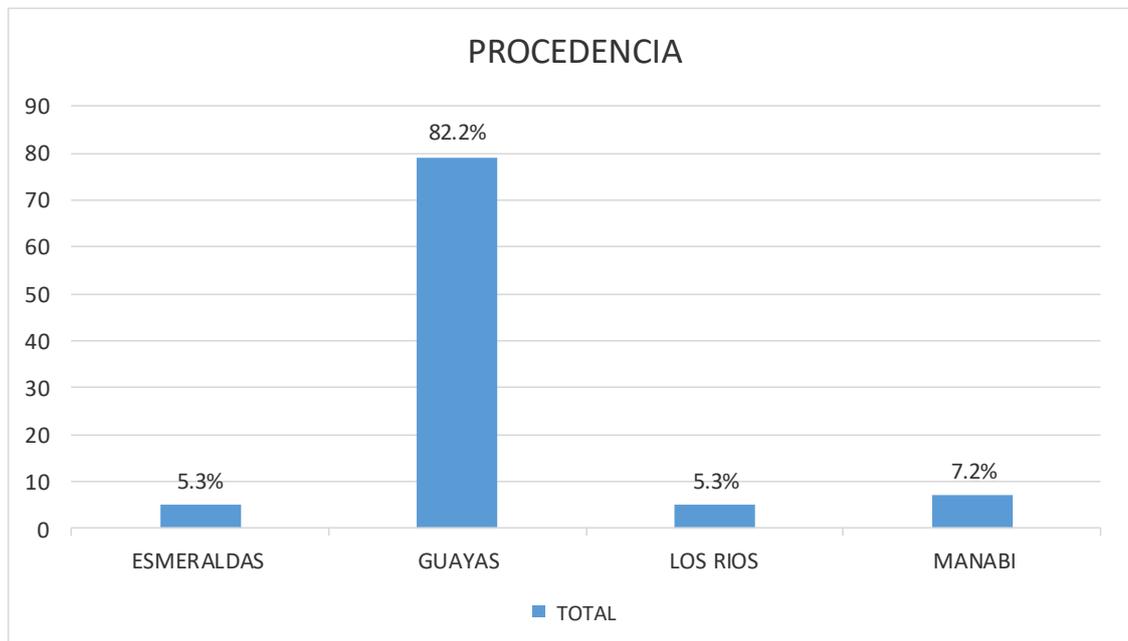


Gráfico 4.- Fuente Sistema Servinte HRGE.

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Peñañiel Villacís Carla Gabriela**, con C.C: # 0926267824 autor/a del trabajo de titulación: **Utilidad del tratamiento con quelantes de hierro en niños politransfundidos con diagnóstico de anemia de células falciformes atendidos en el Hospital Roberto Gilbert enero 2013 - enero 2018**, previo a la obtención del título de **Especialista en Pediatra** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 18 de diciembre del 2020

f. _____

Peñañiel Villacís Carla Gabriela

C.C: 0926267824



REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TEMA Y SUBTEMA:	Utilidad del tratamiento con quelantes de hierro en niños politransfundidos con diagnóstico de anemia de células falciformes atendidos en el Hospital Roberto Gilbert enero 2013 - enero 2018		
AUTOR(ES)	Carla Gabriela Peñafiel Villacís		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES)	Robinson Rolando Ramírez Ruiz		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Ciencias Médicas		
CARRERA:	Medicina		
TÍTULO OBTENIDO:	Especialista en Pediatra		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	18 de diciembre del 2020	No. DE PÁGINAS:	33
ÁREAS TEMÁTICAS:	Pediatría, Medicina Interna, Hematología		
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	quelantes de hierro, anemia de células falciformes, sobrecarga férrica, ferritina, transfusiones, órganos vitales		
RESUMEN/ABSTRACT:	<p>Introducción: La anemia de células falciformes es una patología genética de la hemoglobina que aparece en 2.2 de cada 1000 nacimientos a nivel mundial (16) Se caracteriza por una destrucción acelerada de eritrocitos que conduce a la aparición de anemia, pudiendo requerir de múltiples transfusiones sanguíneas que causan efectos adversos como la sobrecarga férrica. (18) Los quelantes de hierro son el tratamiento de elección. (8) Materiales y métodos: Se realizó un estudio Descriptivo, Observacional, Retrospectivo de corte Longitudinal en un periodo de 5 años en 96 pacientes pediátricos. Resultados: Para evaluar la utilidad de la terapia con quelantes de hierro en niños politransfundidos con anemia de células falciformes, se analizaron 96 pacientes pediátricos cuya edad promedio fue de 10 años; con predominio de mujeres 52,08%, al comparar la media de ferritina antes y después de la terapia con quelantes se observó diferencias significativas con p-valor <0,001, donde las medias fueron 2983,38 ng/mL antes de la terapia vs 2018,47 ng/mL después de la terapia; el tamaño del efecto en la prueba fue $r = 0,63$, el cual es considerado grande, es decir, hay alta evidencia de la relación de la terapia con quelantes y los cambios en los valores de ferritina en pacientes pediátricos con anemia de células falciformes. Conclusiones: Los quelantes de hierro tienen gran utilidad, eficacia y seguridad en el manejo de la sobrecarga férrica ya que disminuyen significativamente los niveles de ferritina sérica en pacientes politransfundidos con diagnóstico de anemia de células falciformes.</p>		
ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: 0980246580-2070148	E-mail: cargapevi_0307@hotmail.com	
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE)::	Nombre: Dra Linna Vinces Balanzategui		
	Teléfono: +593 987165741		
	E-mail: lvinces@jbgue.org.ec		
SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA			
Nº. DE REGISTRO (en base a datos):			
Nº. DE CLASIFICACIÓN:			
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):			