

Artículos originales

Evaluación nutricional de pacientes en edad pediátrica con drepanocitosis tratados con hidroxiurea

Nutritional Evaluation of Pediatric Patients with Sickle Cell Disease Treated with Hydroxyurea

Belkis Lázara Rodríguez Jorge¹  Lucía Morejón Díaz¹  Yoandra León Rayas¹  María Santa Cruz¹ ¹ Hospital Pediátrico Universitario Paquito González Cueto, Cienfuegos, Cienfuegos, Cuba

Cómo citar este artículo:

Rodríguez-Jorge B, Morejón-Díaz L, León-Rayas Y, Santa-Cruz M. Evaluación nutricional de pacientes en edad pediátrica con drepanocitosis tratados con hidroxiurea. **Revista Finlay** [revista en Internet]. 2021 [citado 2021 Abr 23]; 11(1):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/976>

Resumen

Fundamento: estudios clínicos en pacientes con drepanocitosis han demostrado que el uso de hidroxiurea se asocia a una reducción de complicaciones agudas y crónicas, incluyendo las relacionadas con el estado nutricional de estos pacientes.

Objetivo: evaluar el estado nutricional en pacientes con drepanocitosis tratados con hidroxiurea en el Hospital Pediátrico Universitario Paquito González Cueto de Cienfuegos.

Métodos: se realiza un estudio descriptivo, analítico y prospectivo de la totalidad de los pacientes con drepanocitosis tratados con hidroxiurea, atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Pediátrico de Cienfuegos en el periodo de enero 2012 a diciembre 2018. Las variables del estudio fueron: edad, sexo, variante de hemoglobina, manifestaciones clínicas y evaluación nutricional, parámetros hematológicos, hospitalizaciones y requerimientos transfusionales. La información se obtuvo de los expedientes clínicos.

Resultados: se estudiaron 15 pacientes, hubo predominio del sexo femenino (60 %) y los adolescentes representaron el 80 % de los pacientes en estudio. Presentaban la forma homocigota 10 pacientes (66,7 %); la variante S β talasemia y SC estuvo representada con 2 y 3 pacientes, respectivamente. No hubo diferencias significativas al comparar los valores hematológicos antes y después del tratamiento. Se observó una disminución en la frecuencia y gravedad de las crisis, en el número de hospitalizaciones y requerimientos transfusionales en la totalidad de los pacientes. La desnutrición estuvo presente en solo 4 pacientes del total.

Conclusiones: el tratamiento con hidroxiurea para los pacientes en estudio resultó en mejoría clínica, reducción del número de ingresos y disminución de los requerimientos transfusionales, lo cual repercutió favorablemente en su estado nutricional.

Palabras clave: estudios clínicos, estado nutricional, hidroxiurea, niños

Abstract

Background: clinical studies in patients with sickle cell disease have shown that the use of hydroxyurea is associated with a reduction in acute and chronic complications, including those related to the nutritional status of these patients.

Objective: to evaluate the nutritional status in patients with sickle cell disease treated with hydroxyurea at the Paquito González Cueto University Pediatric Hospital in Cienfuegos.

Methods: a descriptive, analytical and prospective study was carried out of all the patients with sickle cell disease treated with hydroxyurea, treated at the Hematology Service of the Pediatric Hospital of Cienfuegos in the period from January 2012 to December 2018. The study variables were: age, sex, hemoglobin variant, clinical manifestations and nutritional evaluation, hematological parameters, hospitalizations and transfusion requirements. The information was obtained from the clinical records.

Results: 15 patients were studied, there was a predominance of females (60 %) and adolescents represented 80 % of the patients in the study. 10 patients (66.7 %) presented the homozygous form; the S β thalassemia and SC variant were represented with 2 and 3 patients, respectively. There were no significant differences when comparing hematological values before and after treatment. A decrease was observed in the frequency and severity of the seizures, in the number of hospitalizations and transfusion requirements in all the patients. Malnutrition was present in only 4 patients out of the total.

Conclusions: treatment with hydroxyurea for the study patients resulted in clinical improvement, reduction in the number of admissions and decrease in transfusion requirements, which favorably affected their nutritional status.

Key words: clinical studies, nutritional status, hydroxyurea, child

Recibido: 2021-03-29 13:34:24

Aprobado: 2021-03-31 23:40:16

Correspondencia: Belkis Lázara Rodríguez Jorge. Hospital Pediátrico Universitario Paquito González Cueto. Cienfuegos. belkyslazara@jagua.cfg.sld.cu

INTRODUCCIÓN

La drepanocitosis es la forma más frecuente de hemoglobinopatía estructural. Es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la presencia de hemoglobina S (Hb S) en el hematíe, resultado de una mutación en la globina, en la cual el ácido glutámico es sustituido por la valina.^(1,2)

Se presenta en su estado homocigótico como hemoglobinopatía SS o anemia drepanocítica (AD) 60 %, o combinada con otras alteraciones de la hemoglobina (Hb) como la hemoglobinopatía SC (HSC) 30 % y la S/β talasemia (S/βtal) 10 %.^(3,4) Las formas más graves de enfermedad son la Hb SS y S-βtalasemia⁰, mientras que la Hb SC y la S-βtalasemia+ cursan de forma más leve.^(1,2)

En Cuba, la frecuencia del estado de portador es del 3,08 % en la población general por lo que se considera un problema de salud.⁽²⁾

La fisiopatología de la drepanocitosis es muy compleja, la anemia hemolítica, la oclusión vascular y el daño crónico de los órganos son el resultado de una combinación dinámica de alteraciones en la estructura y función de la hemoglobina, de la integridad de la membrana del hematíe, de su densidad y adhesión al endotelio vascular, del tono vascular en la microcirculación, de mediadores de la inflamación y de factores de la coagulación.⁽³⁾

Por tanto, la vaso-oclusión e isquemia tisular, productoras de disfunción orgánica aguda y crónica, la anemia hemolítica y la susceptibilidad a infecciones son los tres problemas que condicionan la clínica de la enfermedad.^(4,5,6)

La enfermedad afecta todos los órganos y sistemas en mayor o menor grado y pueden existir alteraciones cardíacas, pulmonares, renales, hepatobiliares, del sistema nervioso central y periférico, trastornos oculares y óticos, de la piel, deficiencia inmunitaria, alteraciones esqueléticas e impotencia.^(7,8) Una de las manifestaciones más evidentes de la drepanocitosis en su fase crónica es el retraso del crecimiento y desarrollo, puesto de manifiesto por un peso y altura inferiores a lo que corresponde a la edad cronológica.⁽⁹⁾

En los niños con drepanocitosis se ha demostrado una pérdida en el peso más que en la talla cerca de la adolescencia, así como deficiencia en el crecimiento que aumenta con la

edad, más evidente en el sexo masculino que en el femenino. Muchos autores están de acuerdo en que, el grado de afectación del crecimiento y desarrollo está relacionado con la gravedad del cuadro clínico y con los niveles de HbF. Estas alteraciones son más evidentes en la AD que en la HSC y en la SβTalasemia.⁽¹⁰⁾

Los resultados sobre el estudio del crecimiento en estos pacientes siguen siendo contradictorios y los intentos para tratar de describirlos no son del todo concluyentes.

El Programa de Atención Integral al Paciente con Drepanocitosis en Cuba incluye, entre otras, la evaluación periódica y sistemática del estado nutricional; monitorizar el crecimiento y desarrollo, y optimizar la nutrición, con el objetivo de detectar precozmente su afectación y determinar la conducta a seguir.^(1,6)

En los últimos años se han propuesto múltiples tratamientos destinados a reducir la lesión endotelial y los episodios agudos de oclusión vascular. El único que ha probado su eficacia en ensayos clínicos controlados en niños y adultos es la hidroxiurea. El inicio del tratamiento con hidroxiurea en la infancia puede preservar la función esplénica, mejorar el crecimiento y reducir la incidencia del STA.^(6,10)

El tratamiento con hidroxiurea (HXU) disminuye las crisis vasooclusivas dolorosas, las hospitalizaciones, el síndrome torácico agudo y los requerimientos transfusionales, no obstante, del 10 al 20 % de los pacientes no tienen respuesta.⁽¹¹⁾

La dosis recomendada efectiva para el tratamiento con hidroxiurea es de 15mg/kg/día.

Estas aseveraciones constituyeron la motivación para evaluar el cumplimiento de las orientaciones establecidas en el Programa Nacional de Atención a Niños y Adolescentes con Drepanocitosis, en relación al uso de la hidroxiurea, sus beneficios y la repercusión sobre el estado nutricional de los pacientes.

El objetivo de este estudio es evaluar el estado nutricional en pacientes con drepanocitosis tratados con hidroxiurea en el Hospital Pediátrico Universitario Paquito González Cueto de Cienfuegos.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, analítico, prospectivo que tuvo como escenario el Hospital Pediátrico Universitario Paquito González Cueto de Cienfuegos en el periodo que abarca: enero 2012 a diciembre 2018. El universo de estudio lo constituyeron los 21 pacientes entre 1-18 años de edad con diagnóstico de drepanocitosis. La muestra quedó conformada por los 15 pacientes del universo definido, tratados con hidroxiurea, muestra a conveniencia.

Se determinaron las características pondo-estaturales, a través de la relación peso/talla (P/T), peso/edad (P/E), talla/edad (T/E), índice de masa corporal (IMC), relacionándolas con la edad y el sexo.

Las mediciones se realizaron por un único experto que fue entrenado para ello. Para la medición precisa del peso se utilizó una báscula calibrada. Para los niños más pequeños la medida del crecimiento lineal es la longitud supina, obtenida con un infantómetro o una cinta métrica. Para los niños mayores la medida de la estatura fue tomada en bipedestación y con un estadiómetro.

A partir de las mensuraciones obtenidas en consulta y reflejadas en las microhistorias de cada paciente se calculó el índice de masa corporal (IMC) de acuerdo a la fórmula; $IMC: \text{Peso (Kg)}/\text{Talla (cm)}$.

Se estableció la relación P/T, P/E, T/E e IMC, empleando las tablas cubanas de evaluación nutricional de acuerdo a edad y sexo, establecidas en el Sistema Nacional de Salud, determinando así el estado nutricional del paciente.⁽¹²⁾

Los resultados obtenidos, al evaluar las características del desarrollo pondo-estatural de los pacientes, se relacionaron con el tipo de variante de hemoglobina S.

En el seguimiento periódico y sistemático en

consulta, se realizó el análisis de los resultados de los parámetros hematológicos, hemoglobina, conteo de reticulocitos, leucocitos y plaquetas; así como la hemoquímica: ALT, creatinina y la hemoglobina fetal (HbF). Se utilizaron las técnicas para su determinación por los métodos habituales de laboratorio y se compararon los resultados antes y después del tratamiento con hidroxiurea.

Se determinaron los eventos clínicos, hospitalizaciones y tratamiento transfusional de los pacientes, comparándolos antes y después del tratamiento con hidroxiurea.

La hidroxiurea se administró en cápsulas de 500mg a dosis de 15mg/kg/día.

La recogida de la información se realizó a través de la revisión de la historia clínica de las consultas de hematología. Los resultados se expresaron en tablas con número y porcentaje. Para el análisis se comparando estadísticamente los valores, antes y después del tratamiento con hidroxiurea.

Para la realización de esta investigación se tuvieron en cuenta las consideraciones éticas basadas en los cuatro principios éticos básicos para la realización del trabajo: el respeto a las personas, la beneficencia, la no maleficencia y la justicia. Se le explicó a los pacientes y familiares, los objetivos de la investigación y se les solicitó que expresaran por escrito su consentimiento para colaborar. Los datos obtenidos fueron solo de manejo profesional y confidencial.

RESULTADOS

Al evaluar el estado nutricional se observó malnutrición por defecto solo en 4 pacientes, siendo el grupo de 10-14 años el más afectado, sin predominio de sexo. Ninguno de los pacientes estuvo en el grupo de edad de 1-4 años ni presentaron malnutrición por exceso. (Tabla 1).

Tabla 3. Parámetros hemoquímicos antes y después del tratamiento con hidroxiurea

Parámetros	Antes	Después	Diferencias	Valor de t, p e intervalo
Hb	76,7	86,2	11,6	t=15,08 gl=14 p= 0,0000 [9,95; 13,25]
Retículos	221,8	181	23,7	t=23,70 gl=14 p= 0,0000 [21,96; 25,43]
Leucocitos	12,5	12,0	0,5	t=12,90 gl=14 p= 0,0000 [0,417; 0,583]
Plaquetas	262,7	241,3	37	t=716,50 gl=14 p= 0,0000 [36,89; 37,1]
Creatinina	54,2	58,2	6,6	t=12,23 gl=14 p= 0,0000 [5,44; 7,76]
TGP	34,3	36,6	3,7	t=11,19 gl=14 p= 0,0000 [2,99; 4,41]
Hb fetal	4,1	13,4	9,33	t=9,123 gl=14 p= 0,0000 [7,19; 11,6]

Al analizar el comportamiento de las manifestaciones más relevantes en los pacientes, se evidenció claramente la mejoría clínica, con

disminución del número y severidad de las crisis después del tratamiento con hidroxiurea. (Tabla 4).

Tabla 4. Comportamiento de las manifestaciones más relevantes en los pacientes

Eventos clínicos	Antes		Después	
	No.	%	No.	%
Crisis vasooclusivas dolorosas	48	35,8	12	29,3
Infecciones	46	34,3	20	48,8
Crisis de secuestro esplénico	7	5,2	-	-
Síndrome torácico agudo	6	4,5	1	2,4
Crisis aplásicas	3	2,2	-	-
Accidente vascular encefálico	1	0,8	1	2,4
Otras	23	17,2	7	17,1
Total	134	100	41	100

Fue considerable la disminución del número de hospitalizaciones después del tratamiento con hidroxiurea, aproximadamente en una razón de

2,01 (109/54). Igualmente fue notable el descenso en los requerimientos transfusionales de los pacientes, en una razón de 3,2 (79/25). (Tabla 5).

Tabla 5. Hospitalizaciones y transfusiones recibidas, antes y después del tratamiento con hidroxiurea

Variable	Antes	Después
Hospitalizaciones	109	54
Transfusiones	79	25

DISCUSIÓN

Antes del tratamiento con hidroxurea en los pacientes en estudio existían 12 niños con malnutrición por defecto. Al evaluar el estado nutricional posterior al tratamiento se refleja una evidente disminución del número de desnutridos, solo 4, correspondiendo la mayoría a las formas más severas de la enfermedad, la variante SS y S β talasemia, fue el sexo femenino el más afectado, antes del tratamiento, no existió predominio después de ser tratados.

El estudio HUG-KIDS demostró que no hubo afectación en la velocidad de crecimiento, al igual que en el estudio BABY HUG, siendo esta una de las principales preocupaciones al instaurar el uso de hidroxurea en la población pediátrica, queda demostrado entonces que el tratamiento es seguro y no interfiere con el crecimiento pondero-estatural de los niños.^(12,13)

La eficacia clínica del uso de hidroxurea en los pacientes estudiados quedó demostrada al existir un descenso significativo de las CVO dolorosas, infecciones, STA, crisis de secuestro esplénico, crisis aplásicas y otros eventos clínicos, resultados similares a lo planteado en la literatura.^(14,15,16,17)

La respuesta de laboratorio que se obtuvo en los pacientes, fueron similares a las reportadas por otros autores.^(15,17,18)

Similar comportamiento se presentó al comparar la necesidad de hospitalización y el requerimiento transfusional en los pacientes, antes y después de ser tratados con hidroxurea, proporcional al beneficio clínico que conllevó el uso del medicamento. Se puede resaltar que algunos ingresos hospitalarios estuvieron relacionados con intervenciones quirúrgicas, como colecistectomía por litiasis vesicular frecuente en estos pacientes; por otra parte, fueron motivo de hospitalización, en no pocos casos, los aspectos sociales del paciente y no la gravedad de la crisis.

Es preciso señalar que dos pacientes recibieron régimen de hipertransfusión durante un año, posterior a episodios de accidente vascular encefálico (AVE), conjuntamente con el uso de hidroxurea, como tratamiento preventivo de las recurrencias, según lo establecido.⁽⁶⁾

Inicialmente el uso de la hidroxurea se limitaba a pacientes adultos con drepanocitosis, basado en los posibles efectos secundarios de la droga sobre el crecimiento y desarrollo, así como sus efectos teratogénicos y carcinogénicos a largo plazo.^(14,15,19)

El uso de hidroxurea en niños ha sido un aspecto muy debatido, entre otras cosas, porque se sostenía la afectación que sobre el crecimiento y desarrollo producía el medicamento. Son muchas las investigaciones que demuestran la eficacia de este tratamiento y se ha demostrado que no tiene afectación del estado nutricional, incluso, su uso resulta en beneficio, de manera directa o indirecta.^(13,14,15,16,17) Los resultados de esta investigación demuestran que el tratamiento con hidroxurea en los pacientes con drepanocitosis resultó en evidente mejoría clínica y cambios positivos en los parámetros de laboratorio, con disminución del número y severidad de las crisis, que finalmente resultó en menor número de hospitalizaciones y de la necesidad de terapia transfusional, lo que repercutió positivamente en el estado nutricional de la mayoría de los pacientes.

La respuesta al tratamiento es variable entre un paciente y otro y se sugiere la posibilidad de modulación genética^(11,14) lo cual podría justificar la afectación del estado nutricional que presentaron algunos pacientes a pesar del tratamiento; pudiendo además estar relacionado con la mayor o menor expresividad clínica de la enfermedad, dinámica familiar que determina la diferencia en el adecuado manejo de los pacientes, el nivel socioeconómico, la respuesta a la dosis establecidas, por mencionar algunos determinantes que influyen en el comportamiento nutricional de los niños.

El tratamiento con hidroxurea para los pacientes en estudio resultó en mejoría clínica, reducción del número de ingresos y disminución de los requerimientos transfusionales, lo cual repercutió favorablemente en su estado nutricional.

Realizar estudios multicéntricos que abarquen un mayor número de casos, incluyendo en la evaluación todos los factores que influyen o determinan el estado nutricional en este grupo de pacientes, permitirá resultados más concluyentes y una mayor certeza científica de los beneficios del uso de hidroxurea.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran la no existencia de conflicto de intereses relacionados con el estudio.

Los roles de autoría:

1. Conceptualización: Belkis Lázara Rodríguez Jorge.
2. Curación de datos: Belkis Lázara Rodríguez Jorge.
3. Análisis formal: Belkis Lázara Rodríguez Jorge, Lucía Morejón Díaz.
4. Adquisición de fondos: Esta investigación no contó con la adquisición de fondos.
5. Investigación: Belkis Lázara Rodríguez Jorge, Lucía Morejón Díaz, Yoandra León Rayas, María Santa Cruz.
6. Metodología: Belkis Lázara Rodríguez Jorge, Lucía Morejón Díaz.
7. Administración del proyecto: Belkis Lázara Rodríguez Jorge.
8. Recursos: Yoandra León Rayas, María Santa Cruz.
9. Software: Yoandra León Rayas, María Santa Cruz.
10. Supervisión: Belkis Lázara Rodríguez Jorge.
11. Validación: Belkis Lázara Rodríguez Jorge, Lucía Morejón Díaz.
12. Visualización: Yoandra León Rayas, María Santa Cruz.
13. Redacción del borrador original: Belkis Lázara Rodríguez Jorge.
14. Redacción revisión y edición: Lucía Morejón Díaz.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cervera A, Cela ME. Anemia falciforme. Manejo en Atención Primaria. Rev Pediatr Aten Primaria [revista en Internet]. 2007 [citado 12 Feb 2019];9(36):[aprox. 10p]. Disponible en:

<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2523886>

2. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2013 [Internet]. La Habana: Dirección Nacional de Estadísticas; 2014 [citado 15 Ene 2021]. Disponible en: <https://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/>

3. Mugabure B, González S, Uría A, Osorio A. Fisiopatología clínica en pacientes con enfermedad de células falciformes: la transición del dolor agudo al crónico. Rev Soc Esp Dolor [revista en Internet]. 2020 [citado 1 Ene 2021];27(4):[aprox. 10p]. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462020000400008&lng=es

4. Kaul DK, Hebbel RP. Hypoxia/reoxygenation causes inflammatory response in transgenic sickle mice but not in normal mice. J Clin Invest. 2000;106(3):411-20

5. Stuart MJ, Nagel RL. Sickle cell disease. Lancet. 2004;364(942):1343-60

6. Instituto de Hematología e Inmunología. Normas para el tratamiento de la Drepanocitosis [Internet]. La Habana: IHI; 2009 [citado 18 May 2019]. Disponible en: https://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/hematologia/normas_drepanocitosis2009.pdf

7. González GR, Masa BM, Oliva LY, Méndez GR. Resultados del Programa de Hemoglobinopatías. Rev Ciencias Médicas Pinar del Río [revista en Internet]. 2013 [citado 10 Mar 2019];17(4):[aprox. 10p]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=43867>

8. Organización Mundial de la Salud. Anemia falciforme: informe de la Secretaría [Internet]. Ginebra: OMS; 2006 [citado 11 Sep 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/24412>

9. Cruz M, Vela E. Anemias. Cruz M. En: Tratado de Pediatría. 8va. ed. Amsterdam: ERGON; 2001: p. 1415-6

10. De Baun MR, Frei MJ, Vichinsky EP. Drepanocitosis. En: Kliegman RM, Stanton BF, Gem JW, Schor NF, Behrman RE. Drepanocitosis. Nelson. Tratado de Pediatría. 20 ed. España: Elsevier; 2016: p. 2443-52

11. González P. Crecimiento y desarrollo en la drepanocitosis. Rev Cubana Endocrinol [revista en Internet]. 2006 [citado 6 Jun 2019];17(1):[aprox. 3p]. Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532006000100006
12. González JO, Quintana A, González N, Acosta A, González B. Caracterización del estado nutricional de niños menores de 5 años con cardiopatías congénitas. Finlay [revista en Internet]. 2017 [citado 8 Nov 2020];7(3):[aprox. 10p]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/finlay/fi-2017/fi173f.pdf>
13. Wang WC, Helms RW, Redding R, Gee B, Ohene K, Smith K, et al. Effect of hydroxyurea on growth in children with sickle cell anemia: results of the HUG-KIDS study. J Pediatr. 2002;140(2):225-9
14. Rendón DS, Velasco CA, Portilla CA, Bolaños MV, Jurado DM. Estado nutricional en niños con drepanocitosis de un hospital universitario de tercer nivel de atención de Cali, Colombia y posibles factores de riesgo sociodemográficos. Rev GastroHnup [revista en Internet]. 2013 [citado 29 Jun 2020];15(3):[aprox. 5p]. Disponible en: <https://revistas.univalle.edu.co/index.php/gastrohnup/article/view/1341>
15. Maitland RR, Valverde MK. Análisis de pacientes drepanocíticos tratados con hidroxiurea en el Hospital Nacional de Niños. Acta méd costarric [revista en Internet]. 2014 [citado 17 Dic 2019];56(2):[aprox. 12p]. Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022014000200003
16. Hankins JS, Ware RE, Rogers ZR, Wynn LW, Lane PA, Scott JP, et al. Long-term hydroxyurea therapy for infants with sickle cell anemia: the HUSOFT extension study. Blood. 2005;106(7):2269-75
17. Machín S, Svarch E, Agramonte O, Núñez A, Menéndez A, Hernández C, et al. Tratamiento con dosis moderada de hidroxiurea en la drepanocitosis. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [revista en Internet]. 2019;24(2):[aprox. 8p]. Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892008000200008
18. Feliu A, Eandi S, Sciuccati G, Bonduel M. Efecto de la hidroxiurea en hemoglobina S. Medicina [revista en Internet]. 2003 [citado 29 May 2020];63(2):[aprox. 6p]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/262591794_Efecto_de_la_hidroxiurea_en_hemoglobina_S
19. González P, Svarch E, Garriga E. Crecimiento y desarrollo en las Hemoglobinopatías S. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [revista en Internet]. 1992 [citado 11 Mar 2019];8(1):[aprox. 8p]. Disponible en: <https://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=ADOLEC&lang=p&nextAction=Ink&exprSearch=112186&indexSearch=ID>