

## Ingesta diaria de líquidos y uso de hidroxiurea en pacientes con enfermedad falciforme de un centro de referencia de Cartagena de Indias, Colombia

Daily fluid intake and use of hydroxyurea in patients with Sickle Cell Disease from a Reference Center in Cartagena de Indias, Colombia.

» Óscar Giovanni Iglesias Jiménez<sup>1</sup>

» Rita Magola Sierra Merlano<sup>1</sup>



<sup>1</sup> Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia

Recibido el 6 de marzo de 2024; aceptado el 15 de octubre de 2024

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.689>

### Resumen

En la enfermedad falciforme (EF) la ingesta de líquidos es determinante porque la deshidratación incrementa la polimerización de la HbS y la aparición de crisis vasooclusivas (CVO). El uso de hidroxiurea (HU) en EF ha demostrado aumento en la supervivencia y reducción de complicaciones. **Objetivos:** comparar la ingesta diaria de líquidos y el uso de HU de manera independiente en una población con EF con las recomendaciones científicas, determinar cumplimiento terapéutico y diferencia entre sexos. **Métodos:** estudio transversal y analítico. **Resultados:** los hombres tuvieron ingesta de líquidos mayor con diferencia cerca de 0.5 L comparado con las mujeres,  $p=0.003$ . El 16 % de la muestra ingirió más de 3 litros al día. El 78.5 % de la muestra tenía indicada la HU y la usaban 42.2 % de las mujeres y 25.8 % hombres,  $p=0.09$ . El promedio de ingesta de líquidos fue de 1.92 L/día, más bajo en 1.5 litros que la recomendación de ingesta para la EF,  $p<0.05$ . El promedio de dosis de 14.86 mg/kg/día de los 35 pacientes con HU no mostró diferencia estadística en comparación con la dosis estándar de inicio recomendada,  $p=0.88$ . **Conclusiones:** la ingesta de líquidos diaria fue subóptima y constituyó el 54.8 % de los requerimientos recomendados. Se determinó que hubo subutilización de HU debido a falta de indicación. La baja ingesta de líquidos o el uso de HU no tuvieron asociación con factores como edad, género, escolaridad y zona de vivienda. Las diferencias de sexo muestran una mayor frecuencia de síndrome torácico agudo (STA) y uso de HU en la población femenina con EF, hallazgos opuestos a lo documentado en otras cohortes.

**Palabras clave:** enfermedad falciforme; deshidratación; hidroxiurea; uso terapéutico; sexo.

\* **Autor para correspondencia:** Oscar Iglesias. Médico especialista en Medicina Interna, Universidad de Cartagena.

**Correo electrónico:** [oiglesiasj@unicartagena.edu.co](mailto:oiglesiasj@unicartagena.edu.co)

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.689>

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

## Abstract

In sickle cell disease (SCD), fluid intake is decisive because dehydration increases the polymerization of HbS and the appearance of vaso-occlusive crisis (VOC). The use of hydroxyurea (HU) in SCD has shown an increase in survival and reduction of complications. **Objectives:** Compare the daily fluid intake and the use of HU independently in a population with FD with scientific recommendations, determine therapeutic compliance and difference between sexes. **Methods:** Cross-sectional and analytical study. **Results:** Men had higher fluid intake by a difference of about 0.5 L compared to women,  $p=0.003$ . 16% of the sample ingested more than 3 liters per day. 78.5% of the sample had HU indicated and 42.2% of women and 25.8% of men used it,  $p=0.09$ . The average fluid intake was 1.92 L/day, 1.5 liters lower than the intake recommendation for PE,  $p<0.05$ . The average dose of 14.86 mg/kg/day of the 35 patients with HU showed no statistical difference compared to the standard recommended starting dose,  $p=0.88$ . **Conclusions:** Daily fluid intake was sub-optimal and constituted 54.8% of the recommended requirements. It was determined that there was underuse of HU due to lack of indication. Low fluid intake or the use of HU had no association with factors such as age, gender, education, and living area. Sex differences show a higher frequency of acute chest syndrome (ACS) and HU use in the female population with SCD, findings opposite to what has been documented in other cohorts.

**Keywords:** Sickle cell disease; dehydration; hydroxyurea; therapeutic use; sex.

## Introducción

La enfermedad falciforme (EF) agrupa desórdenes hereditarios caracterizados por la polimerización de la hemoglobina S (HbS) durante la desoxigenación y el transporte de oxígeno ineficiente de los tejidos afectados.<sup>1</sup> Algunos pacientes con EF presentan genotipos de alto riesgo con anemia falciforme (ACF): homocigotos para hemoglobina S y dobles heterocigotos que combinan la HbS con un subtipo severo de  $\beta$ -talasemia: HbS/ $\beta^0$ . Estos casos presentan anemia hemolítica y crisis de vasooclusión (CVO), dolor, daño orgánico y mortalidad prematura.<sup>2</sup> La variante hemoglobinopatía SC (HbSC) y el subtipo de  $\beta$ -talasemia: HbS/ $\beta^+$  tienen EF leve con menos complicaciones.<sup>3</sup> En la EF, la deshidratación ya sea por disminución de la ingesta o aumento de pérdidas (actividad física intensa, pérdidas insensibles, poliuria, altas temperaturas o baja humedad atmosférica) reduce el volumen plasmático, eleva la viscosidad sanguínea y la polimerización de la HbS con el aumento de las CVO.<sup>4,5</sup> En la EF la muerte súbita se asocia al ejercicio intenso diez a treinta veces más que

en la población general, relacionándose con el grado de deshidratación.<sup>6</sup> La recomendación de los Estándares de Cuidado Clínico del Reino Unido (ECCRU) de líquidos en adultos con EF, es de tres a cuatro litros por día<sup>7</sup> y 1 a 1.5 veces más en CVO.<sup>8</sup>

La diversidad en la expresión clínica de la EF no sólo se explica por la numerosa cantidad de genotipos y haplotipos que la subyacen, puesto que individuos con mutaciones genéticas similares exhiben diferentes grados de severidad,<sup>9</sup> y factores ambientales, diferencias sociales y económicas pueden influenciar las variaciones. En la EF las diferencias de sexo están menos estudiadas. Los estudios muestran que los hombres tienen complicaciones más graves y menor supervivencia; Platt y colaboradores encontraron un promedio de muerte a la edad de 42 años en hombres comparada con 48 años en mujeres.<sup>10</sup> En series más recientes la esperanza de vida es de 80 años en mujeres asociada al apoyo familiar, atención médica y estilo de vida saludable.<sup>11</sup> Este comportamiento es por lo general inverso al de los hombres que consultan tardíamente.<sup>12</sup>

La hidroxiurea (HU) se usa hace 40 años en la inducción farmacológica de hemoglobina fetal (HbF) e inhibición de la polimerización intracelular de HbS.<sup>13</sup> Hay evidencia de la eficacia y seguridad de la HU en EF con reducción de complicaciones como: CVO, dolor y síndrome torácico agudo (STA).<sup>14</sup> La HU fue aprobada por la Federación de Drogas Americana (FDA por sus siglas en inglés) en 1998 para el tratamiento de adultos con ACF con crisis moderadas a severas<sup>15</sup> y en 2007 por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), para el uso en niños y adultos con síndromes falciformes.<sup>16</sup> El uso de la HU en EF mostró aumento en la supervivencia y disminución en las hospitalizaciones y transfusiones.<sup>17</sup>

La HU en EF mostró seguridad en dosis máxima tolerada (MDT) hasta 25-30 mg/kg/día en los estudios REACH (2018) y NOHARM MTD (2020), con disminución significativa de mortalidad en África Subsahariana, al compararse con la dosis de 15-20 mg/kg/día.<sup>18,19</sup> La HU en EF fue costo-efectiva en países de altos y bajos recursos,<sup>20</sup> informando baja utilización y adherencia al tratamiento, posiblemente multicausal por falta de conocimiento de los beneficios por prescriptores y pacientes.<sup>21</sup> El Panel de Expertos del Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones, y la Sangre (NHLBI, sigla en inglés) del 2014 recomendó el uso de HU en adultos con EF y CVO, anemia sintomática, STA o accidente cerebrovascular (ACV). Al igual que en la ACF, en los genotipos de menor riesgo como la HbSC, con evidencia baja, la indicación es a criterio médico de compromiso en la calidad de vida.<sup>22</sup>

El objetivo de este estudio de vida real es comparar en una población con EF de un centro hospitalario del Caribe colombiano, dos recomendaciones basadas en la evidencia de manera independiente: ingesta diaria de líquidos y uso de HU, evaluando diferencias en sexos y el cumplimiento y factores sociodemográficos asociados.

## Materiales y métodos

Estudio unicéntrico, transversal de 107 participantes, 62 hombres y 45 mujeres mayores de 18 años con diagnóstico EF por clínica y electroforesis de hemoglobina, atendidos en un centro hospitalario de Cartagena, Colombia, entre enero de 2016 a enero de 2022. Por búsqueda de diagnóstico de la EF identificado por los códigos en el archivo de la institución, se seleccionaron las historias clínicas, seguido del diligenciamiento del formato de recolección con información sociodemográfica y clínica de interés para la investigación: fecha y lugar de nacimiento, sexo y subtipo de EF. A partir de estos datos, se incluyeron los participantes con indicación de HU y se excluyeron los subtipos de EF sin indicación para este tratamiento.

Posteriormente, se realizó una entrevista telefónica o presencial para cuantificar el número total de vasos o platos con fluidos ingeridos en 24 horas (un día) que incluyó: agua, jugos de fruta, café, leche, té, sopas, y otros líquidos. El volumen de un vaso se consideró en 240 mililitros (ml) y el plato hondo en 440 ml. El volumen diario de líquidos ingerido se estimó en litros y corresponde al 80 % de la ingesta de agua total. En esta investigación no se evaluó el 20 % del agua que proviene de la ingesta de sólidos.<sup>23</sup> La dosis de HU formulada se expresó en gramos totales y en mg/kg/día. Adicionalmente, se interrogó al paciente y familiares convivientes (padres, hermanos) sobre las medidas antropométricas, frecuencia de complicaciones agudas y el requerimiento transfusional anual.

Las indicaciones de HU en el tratamiento de la EF que se usaron como referencia para evaluar la adecuada prescripción fueron las del Panel de Expertos de la NHLBI, y la Sociedad Americana de Hematología (ASH, siglas en inglés) de 2014.<sup>15,22</sup> En adultos con ACF y más de tres CVO de dolor moderado a severo en doce meses, se recomienda HU (1A). En adultos con

ACF e historia de STA o anemia sintomática, se recomienda HU (1B). En pacientes con EF, historia de ACV y contraindicación para transfusión crónica se sugiere uso de HU (2B). En adultos con HbS/B+ con tres o más CVO moderadas a severas de dolor en doce meses, se sugiere el uso de HU (2C). En pacientes con HbSC, para la SAH existe evidencia insuficiente para recomendar el uso de HU, mientras la NHBLI considera su uso según criterio médico y dependerá del deterioro de la calidad de vida o la incapacidad para la actividad física por las CVO de dolor.

El promedio de agua total ingerido y la dosis de HU tomada por cada paciente con EF, se comparó con el promedio calculado para el intervalo de volumen de líquidos total ingerido recomendado en los Estándares de Cuidado Clínico del Reino Unido (ECCRU) en la población adulta con EF (3.5 L), y de dosis mínima de inicio (15 mg/kg/día) propuesto por la SAH para un adulto de la misma edad y constitución, por la diferencia de medias se comprobó el cumplimiento terapéutico. La adherencia a HU se evaluó en los participantes con indicación y los subtipos de EF sin indicación fueron excluidos.

### Análisis Estadístico

Utilizando el programa IBM® SPSS® <sup>21</sup>, se estimaron frecuencias relativas y absolutas para cada variable categórica. Se evaluó el comportamiento de los datos luego de aplicar la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar el supuesto de normalidad. En el caso de las variables cuantitativas con distribución normal se estimó media y desviación estándar (DE), y mediana y rango intercuartílico (RIC) cuando no se cumplió el supuesto. Para el análisis bivariado, se estimaron las diferencias entre las variables del estudio. Dependiendo de su naturaleza, los cálculos para las variables cuantitativas se realizaron con la prueba t de

Student o U-Mann-Whitney, si cumplían con el supuesto de normalidad o no, respectivamente. En las variables categóricas, se estimaron las diferencias de medias utilizando la prueba de Chi cuadrado. Los resultados se expresaron en OR con un intervalo de confianza al 95 % y un valor p significativo por debajo de 0.05.

### Consideración ética

Prevía inclusión en el estudio y recolección de la información se obtuvo autorización del Comité de Investigaciones de la institución, con el compromiso de los autores de considerar la normativa del control ético para la investigación biomédica con seres humanos expresados como Pautas Éticas del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas-UNESCO (CIOMS) 2016 y amparado en motivaciones e interés puro de la especialidad médica y científica.

Este estudio fue avalado por el comité de bioética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena y, para efectos del reglamento científico de la investigación en salud colombiano (Ley 29 de 1990 y Resolución 008430 de 1993), se clasifica como sin riesgo, pues la revisión de historia clínica y entrevista fueron las fuentes de información utilizadas y no se realizó ninguna intervención sobre las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los participantes.

## Resultados

En el periodo de estudio se registraron 107 participantes con diagnóstico de EF. Las características generales de la muestra se presentan en la Tabla 1. La mediana de edad fue de 28 años (RIC: 23-35). El promedio del peso fue de 59.6 kg (DE: 9.99), con una diferencia de 1.4 kg entre hombres y mujeres,  $p=0.052$ . El IMC estuvo en el intervalo de normalidad en 68.2 %, con diferencia estadística entre sexos,  $p=$

0.047 y la media de ambos grupos correspondió al intervalo de normalidad de la clasificación de la OMS.<sup>24</sup> El 87.1 % era del departamento de Bolívar y 9.7 % migrantes de Venezuela. El 81.3 % procedió de zona urbanas. El 38 % tenía escolaridad superior a bachillerato. El subtipo de EF más común en hombres y mujeres fue el homocigoto (67.7 % y 71.1 %, respectivamente), seguido por la hemoglobinopatía SC (11.2 %) y las formas dobles heterocigotas de la  $\beta$ -talasemia con subtipo leve “s $\beta$ +\betao” (4.7 %). La asociación de la HbS con la persistencia hereditaria de hemoglobina fetal se reportó en el 2.8 % de los pacientes con EF (Tabla 1).

Los hombres tuvieron ingesta de líquidos mayor con diferencia cerca de 0.5 L comparado con las mujeres,  $p=0.003$ . El 16 % de la muestra ingirió más de 3 litros al día. La HU la usaban 42.2 % de las mujeres y 25.8 % hombres,  $p=0.09$ . Las principales complicaciones informadas fueron el STA en 65.9 % de las mujeres y 37.1 % de los hombres,  $p=0.006$ , el priapismo (25.8 %), la necrosis ósea avascular (24.5 %), el ACV (12.3 %), y las úlceras en miembros inferiores (5.6 %). El 12.1 % de los pacientes tuvo una tasa de transfusión anual mayor a cinco unidades de glóbulos rojos empacados por año y el 48.1 % tuvo un promedio de crisis entre tres a cinco episodios anuales (Tabla 1).

**Tabla 1.**

Características basales de la muestra de estudio

| Características             | Hombres<br>(n=62) | Mujeres<br>(n=45) | P     | Total<br>(n=107) |
|-----------------------------|-------------------|-------------------|-------|------------------|
| Edad, años                  |                   |                   |       |                  |
| Me (RIC)                    | 27 (22-33)        | 30 (25-40.5)      | 0.052 | 28 (23-35)       |
| Peso, Kg                    |                   |                   |       |                  |
| Me (DE)                     | 60.2 (9.6)        | 58.8 (10.47)      | 0.478 | 59.6 (9.99)      |
| IMC                         |                   |                   |       |                  |
| Me (DE)                     | 22.6 (4)          | 21.1 (2.57)       | 0.026 | 21.7 (3.35)      |
| Clasificación de IMC, n (%) |                   |                   |       |                  |
| Delgadez extrema            | 1 (2.2)           | 2 (3.2)           | 0.104 | 3 (5.4)          |
| Delgadez aceptable          | 5 (11.1)          | 7 (11.3)          |       | 12 (11.2)        |
| Peso normal                 | 26 (57.8)         | 47 (75.8)         |       | 73 (68.2)        |
| Sobrepeso                   | 11 (24.4)         | 6 (9.7)           |       | 17 (15.9)        |
| Obesidad grado 1            | 2 (4.4)           | 0 (0)             |       | 2 (1.9)          |
| Lugar de Nacimiento, n (%)  |                   |                   |       |                  |
| Cartagena, Bolívar          | 37 (61.7)         | 25 (55.6)         | 0.504 | 63 (60)          |
| Otros municipios de Bolívar | 15 (22.2)         | 13 (28.8)         |       | 28 (27.1)        |
| La Guajira                  | 2 (3.2)           | 1 (2.2)           |       | 2 (1.9)          |
| Sucre                       | 2 (3.2)           | 0 (0)             |       | 2 (1.9)          |
| Córdoba                     | 1 (1.6)           | 0 (0)             |       | 1 (1)            |
| Antioquia                   | 1 (1.6)           | 0 (0)             |       | 1 (1)            |
| Venezuela                   | 4 (6.5)           | 6 (13.3)          |       | 10 (9.7)         |
| Zona de residencia, n (%)   |                   |                   |       |                  |
| Urbana                      | 53 (85.5)         | 34 (75.6)         |       | 87 (81.3)        |



|                                       |             |             |       |             |
|---------------------------------------|-------------|-------------|-------|-------------|
| Rural                                 | 9 (14.5)    | 11 (24.4)   | 0.217 | 20 (18.7)   |
| Escolaridad, n (%)                    |             |             |       |             |
| Nula                                  | 1 (1.6)     | 1 (2.2)     |       | 2 (1.9)     |
| Primaria incompleta                   | 0 (0)       | 1 (2.2)     |       | 1 (0.9)     |
| Primaria                              | 3 (6.7)     | 3 (6.7)     |       | 7 (6.5)     |
| Bachillerato incompleto               | 13 (21)     | 8 (17.8)    | 0.845 | 22 (20.4)   |
| Bachiller                             | 22 (35.5)   | 13 (28.9)   |       | 35 (32.4)   |
| Técnico                               | 14 (22.6)   | 14 (31.1)   |       | 28 (25.9)   |
| Profesional                           | 8 (12.9)    | 5 (11.1)    |       | 13 (12)     |
| Subtipo, n (%)                        |             |             |       |             |
| HbSS                                  | 42 (67.7)   | 32 (71.1)   |       | 74 (69.2)   |
| HbSC                                  | 8 (12.9)    | 4 (8.9)     |       | 12 (11.2)   |
| HbS/S $\beta^0$                       | 2 (3.2)     | 3 (6.7)     | 0.906 | 5 (4.7)     |
| HbS/S $\beta^+$                       | 6 (9.7)     | 3 (6.7)     |       | 9 (8.4)     |
| HbS/PHHF                              | 2 (3.2)     | 1 (2.2)     |       | 3 (2.8)     |
| HbAS                                  | 2 (3.2)     | 2 (4.4)     |       | 4 (3.7)     |
| Ingesta de líquidos/día (n=106)       |             |             |       |             |
| L/día, Media (DE)                     | 2.13 (0.82) | 1.65 (0.78) | 0.003 | 1.92 (0.83) |
| < 3 L/día n (%)                       | 48 (78.7)   | 41 (91.1)   |       | 89 (84)     |
| > 3 L/día n (%)                       | 13 (21.3)   | 4 (8.9)     | 0.110 | 17 (16)     |
| Uso de HU n (%)                       |             |             |       |             |
| Si                                    | 16 (25.8)   | 19 (42.2)   |       | 35 (32.7)   |
| No                                    | 46 (74.2)   | 26 (57.8)   | 0.096 | 62 (67.3)   |
| Dosis formulada en mg/kg/día, Me (DE) | 15.72 (6.6) | 14.14 (4)   | 0.395 | 14.86 (5.3) |
| < 15 mg/kg/día                        | 7 (43.8)    | 8 (42.1)    |       | 15 (42.9)   |
| 15-20 mg/kg/día                       | 6 (9.7)     | 9 (20)      | 0.736 | 15 (42.9)   |
| >20 mg/kg/día                         | 3 (4.8)     | 2 (4.4)     |       | 5 (14.3)    |
| Uso de ácido fólico, n (%)            |             |             |       |             |
| Si                                    | 49 (79)     | 42 (93)     |       | 91 (85)     |
| No                                    | 13 (21)     | 3 (6.7)     | 0.054 | 16 (15)     |
| Complicaciones previas, n (%) (n=106) |             |             |       |             |
| ACV                                   |             |             |       |             |
| Si                                    | 7 (11.3)    | 6 (13.6)    |       | 13 (12.3)   |
| No                                    | 55 (88.7)   | 38 (86.4)   | 0.769 | 93 (87.7)   |
| STA, n (%)                            |             |             |       |             |
| Si                                    | 23 (37.1)   | 29 (65.9)   |       | 52 (49.1)   |
| No                                    | 39 (62.9)   | 15 (34.1)   | 0.006 | 54 (50.9)   |
| Necrosis avascular ósea, n (%)        |             |             |       |             |
| Si                                    | 15 (24.2)   | 11 (25)     |       | 26 (24.5)   |
| No                                    | 47 (75.8)   | 33 (75)     |       | 80 (75.5)   |

|                                       |                                 |               |       |              |
|---------------------------------------|---------------------------------|---------------|-------|--------------|
| Priapismo n (%) (n=62)                |                                 |               |       |              |
| Si                                    | 16 (25.8)                       | -             |       | 16 (25.8)    |
| No                                    | 46 (74.2)                       | -             | N/A   | 46 (74.2)    |
| Úlceras en miembros inferiores, n (%) |                                 |               |       |              |
| Si                                    | 3 (4.8)                         | 3 (6.7)       |       | 6 (5.6)      |
| No                                    | 59 (95.2)                       | 42 (93.3)     | 0.694 | 101 (94.4)   |
| Promedio de crisis persona/año        |                                 |               |       |              |
| Me (RIC)                              | 3 (1-5)                         | 2.45 (1-4.49) | 0.379 | 2.5(1-5)     |
| 0-3, n (%)                            | 39 (62.9)                       | 26 (59.1)     |       | 31 (29.2)    |
| >3-5, n (%)                           | 9 (14.5)                        | 8 (18.2)      | 0.871 | 51 (48.1)    |
| >5, n (%)                             | 14 (22.6)                       | 10 (22.7)     |       | 24 (22.6)    |
| Transfusión sanguínea, persona/año    |                                 |               |       |              |
| Me (RIC)                              | 0 . 2 5 1.47 (0.02-0.05-2) 3.7) |               | 0.134 | 0.57(0.04-2) |
| < 5 UGRE-año, n (%)                   | 57 (91.9)                       | 36 (81.8)     |       | 93 (86.9)    |
| > 5 UGRE-año, n (%)                   | 5 (8.1)                         | 8 (18.2)      | 0.141 | 13 (12.1)    |

Nota: Me= media, DE= desviación estándar, RIC= rango intercuartílico, ACV= accidente cerebrovascular, EF= enfermedad falciforme, HbSS= subtipo homocigoto de la anemia falciforme, HbSC= hemoglobinopatía SC, HbS $\beta$ o= subtipo severo de la  $\beta$ -talasemia, HbS $\beta$ + subtipo leve de la  $\beta$ -talasemia, HU: hidroxiurea, IMC= índice de masa corporal. PHHF= persistencia hereditaria de hemoglobina Fetal, STA= síndrome torácico agudo, UGRE= unidades de glóbulos rojos empacados.

El 73.8 % tuvo genotipos de alto riesgo e indicación absoluta de HU; el 4.5 % en bajo riesgo presentó alguna indicación de uso, es decir, el 78.5 % de la muestra tenía indicada la

HU. Adicionalmente, un caso con HbSC, y otro con rasgo falciforme (HbAS) estaban recibiendo HU sin indicación (Tabla 2).

**Tabla 2.**

Distribución de la muestra de pacientes con EF e indicación de HU según las recomendaciones de la SAH y el NHBLI (2014)

| Características  | Si<br>n (%) | No<br>(n / %) | Total |
|--|-------------|---------------|-------|
| Pacientes con EF e Indicación de HU por fenotipo de alto riesgo (HbSS/HbS $\beta$ o)   | 79 (73.8)   | 28 (33.2)     | 107   |
| Pacientes con EF e indicación por frecuencia de crisis o evento de alto riesgo en fenotipo de bajo riesgo (HbS $\beta$ + / HbSC) | 5 (4.5)     | 102 (91)      | 107   |
| Total de pacientes con EF e indicación de HU   | 84 (78.5)   | 23 (21.5)     | 107   |
| Pacientes con EF y uso actual de HU  | 35 (41.6)   | 49 (58.3)     | 84    |
| Pacientes en uso de HU sin indicación (HbSC/HbAS)  | 2 (1.8)     |               | 107   |

Nota: HU= hidroxiurea, HbAS= rasgo falciforme, HbSC= hemoglobinopatía SC, HbSS= subtipo homo-cigoto de la anemia falciforme, HbS $\beta$ o= subtipo severo de la  $\beta$ -talasemia, HbS $\beta$ + subtipo leve de la  $\beta$ -talasemia.

El promedio de ingesta de líquidos fue de 1.92 L/día, más bajo en 1.5 litros que la recomendación de los ECCRU,  $p < 0.05$ . La diferencia persiste al hacer el análisis por sexo, mayor en las mujeres  $\bar{x}$ : 1.67 (IC95 % -2.05-(-1.59),  $p < 0.05$ ) (Tabla 3).

Al comparar el promedio de dosis en los 35 pacientes en tratamiento con HU, con la dosis estándar de inicio no hubo diferencia estadística en la dosis calculada en mg/kg, ni en el total de gramos tomado diariamente. Las mujeres en

**Tabla 3.**

Análisis bivariado del volumen de agua ingerido por hombres y mujeres comparado con el volumen recomendado

| Características                  | Ingesta total de líquidos en pacientes con EF Me (DE) | Estándar de ingesta total de líquidos | Diferencia de medias | IC 95 %       | p     |
|----------------------------------|---|---------------------------------------|----------------------|---------------|-------|
| Ingesta total de fluidos (L/día) | 1.92 (0.83)   | 3.5                                   | -1.57                | -1.53-(-1.41) | <0.05 |
| Sexo                             |   |                                       |                      |               |       |
| Hombres                          | 2.13 (0.82)   | 3.5                                   | -1.36                | -1.57-(-1.15) | <0.05 |
| Mujeres                          | 1.67 (0.77)   | 3.5                                   | -1.82                | -2.05-(-1.59) | <0.05 |

Nota: Me= media, DE= desviación estándar, IC= intervalo de confianza.

**Tabla 4.**

Análisis bivariado del volumen de agua ingerido comparado con el volumen recomendado

| Características    | No alcanzaron la ingesta total de líquidos diaria recomendada | Alcanzaron la ingesta total de líquidos diaria recomendada | OR   | IC 95 %   | p    |
|--------------------|---|--|------|-----------|------|
| Edad               |   |  |      |           |      |
| <30 años           | 55 (61.8 %)   | 12 (70.6 %)  | 0.67 | 0.218-2   | 0.59 |
| >30 años           | 34 (38.2 %)   | 5 (29.4 %)   |      |           |      |
| Sexo, n (%)        |   |  |      |           |      |
| Hombre             | 48 (53.9 %)   | 13 (76.5 %)  | 2.7  | 0.84-9.17 | 0.11 |
| Mujer              | 41 (46.1 %)   | 4 (23.5 %)   |      |           |      |
| Escolaridad, n (%) |   |  |      |           |      |
| Básica y media     | 77 (86.5 %)   | 16 (94.1 %)  | 0.4  | 0.04-3.3  | 0.68 |
| Superior           | 12 (13.5 %)   | 1 (5.9 %)  |      |           |      |
| Vivienda, n (%)    |   |  |      |           |      |
| Rural              | 14 (15.7 %)   | 5 (29.4 %)   | 2.2  | 0.68-7.33 | 0.18 |
| Urbana             | 75 (84.3 %)   | 12 (70.6 %)  |      |           |      |

Nota: OR= razón de probabilidad, IC= intervalo de confianza.



promedio fueron numéricamente inferiores en comparación con la dosis mínima estándar de inicio en 0.85 mg/kg, sin significancia estadística,  $p= 0.367$  (Tabla 5).

Al comparar los pacientes subdosificados con los que se alcanzó la dosis estándar mínima recomendada por la SAH, se encontró que factores como la edad, el género, la escolaridad o la zona de vivienda no tuvieron influencia sobre una mejor dosificación de la HU (Tabla 6).

**Tabla 5.**

Análisis bivariado de la dosis de HU recibida por hombres y mujeres comparada con el mínimo de dosis estándar de inicio

| Características                | Pacientes con EF tratados con HU Me (DE) | Dosis estándar (Me) | Diferencia de medias | IC 95 %    | p     |
|--------------------------------|--|---------------------|----------------------|------------|-------|
| Dosis HU formulada (mg/kg/día) | 14.86 (5.36)                             | 15                  | -0.13                | -1.94-1.6  | 0.88  |
| Dosis de HU en gramos/día      | 0.89                                     | 0.90                | -0.01                | -0.12-0.09 | 0.81  |
| Sexo                           |  |                     |                      |            |       |
| Hombres                        | 15.72                                    | 15                  | 0.72                 | -2.6-4.1   | 0.667 |
| Mujeres                        | 14.14                                    | 15                  | -0.85                | -2.74-1    | 0.367 |

Nota: HU= hidroxiurea, Me= media, IC: intervalo de confianza.

**Tabla 6.**

Análisis bivariado de las variables sociodemográficas sobre la dosis de HU

| Caraterísticas     | Subdosificados | Dosis estándar mínima de HU | OR  | IC 95 %    | p     |
|--------------------|----------------|-----------------------------|-----|------------|-------|
| Edad               |                |                             |     |            |       |
| <30 años           | 12 (80 %)      | 17 (85 %)                   | 0.7 | 0.121-4.1  | 1     |
| >30 años           | 3 (20 %)       | 3 (15 %)                    |     |            |       |
| Sexo, n (%)        |                |                             |     |            |       |
| Hombre             | 7 (46.7 %)     | 9 (45 %)                    | 0.9 | 0.24-3.58  | 1     |
| Mujer              | 8 (53.3 %)     | 11 (55 %)                   |     |            |       |
| Escolaridad, n (%) |                |                             |     |            |       |
| Básica y media     | 14 (93.3 %)    | 14 (70 %)                   | 6   | 0.6-56     | 0.199 |
| Superior           | 1 (6.7 %)      | 6 (30 %)                    |     |            |       |
| Vivienda, n (%)    |                |                             |     |            |       |
| Rural              | 2 (13.3 %)     | 6 (30 %)                    | 2.7 | 0.47-16.34 | 0.419 |
| Urbana             | 13 (86.7 %)    | 14 (70 %)                   |     |            |       |

## Discusión

En este estudio unicéntrico de 107 pacientes con EF en un centro hospitalario de referencia del Caribe colombiano, la ingesta de líquidos diaria fue adecuada en 21.3 % de hombres y 8.9 % de mujeres. En la revisión bibliográfica no encontramos publicaciones en Colombia o Latinoamérica que hubieran estudiado la ingesta de líquidos en población con EF. La indicación de HU fue informada por 78.5 % de los participantes y formulada en 41.6 %; hubo inferioridad frente a lo reportado por Madkhali y colaboradores, quienes encontraron un estatus de 57.6 % de uso de HU en una muestra de 217 participantes con EF en Arabia Saudita.<sup>25</sup>

El volumen promedio de ingesta total de líquidos calculado fue de 1.92 L/día, inferior al promedio de 2.39 L/día obtenido por Hatch et al. (1965)<sup>26</sup> y es el 54.8 % de la recomendación diaria de ingesta adecuada de 3.5 L propuesta para la EF, siendo significativamente inferior con  $p < 0.005$ .<sup>27</sup> Como lo anotamos arriba, las manifestaciones de un balance hídrico negativo son mal toleradas en la EF, llevan a pérdida de peso y deshidratación, y es frecuente encontrar en una CVO que en su mayoría revierten con la hidratación parenteral vigorosa.<sup>28</sup>

La reducción de la mortalidad con el uso de la HU incrementó la supervivencia en EF. En el LaSHS, un estudio prospectivo que comparó 131 casos de EF en adultos tratados con HU con 199 con tratamiento convencional, se comprobó que la administración de HU por 17 años redujo las complicaciones agudas y crónicas. A pesar de que el grupo con HU tenía subtipos más graves de la enfermedad, mayor número de CVO por año y un fenotipo hemolítico severo, alcanzó supervivencia del 86 % comparado con un 65 % del tratamiento convencional ( $p = 0.001$ ). El subtipo HbSS del grupo con HU tuvo supervivencia del 100 % comparado con 10 % del grupo con tratamiento convencional. En el LaSHS los efectos tóxicos de la HU fueron predecibles, leves y de fácil manejo.<sup>29</sup> En este estudio el 78.5

% tuvo al menos una indicación recibir HU y sólo en el 41.6 % se usó, y 2.8 % tomaron HU sin indicación de acuerdo con las recomendaciones de referencia.

Los resultados permiten establecer que en el 85.8 % de los participantes con HU la dosis fue de 15 a 20 mg/kg/día, cinco (14.2 %) escalaron a 20 mg/kg/día, y uno alcanzó 30 mg/kg/día. El  $\bar{x}$  global de dosis de HU en nuestra población fue 14.86 mg/kg/día, sin una diferencia significativa con la dosis inicial estándar recomendada, superior a 13.49 mg/kg/día informado por Adewoyin en Uganda,<sup>30</sup> e inferior al  $\bar{x}$ :16.3 mg/kg/día al año de seguimiento en 930 adultos con EF en ESCORT-HU.<sup>31</sup>

En el análisis bivariado la edad, el sexo, el IMC, la escolaridad y la zona de vivienda no se asociaron con la ingesta de líquidos o el uso de HU, similar a lo documentado por Fowler y colaboradores.<sup>27</sup>

Al hacer el análisis por diferencias de sexo, en este estudio no hubo diferencia estadística en la frecuencia de CVO de dolor entre hombres y mujeres. El hallazgo de STA mayor en las mujeres es excepcional (65.9 % vs. 37.1 %,  $p = 0.006$ ); en la mayoría de investigaciones sugieren más complicaciones en los hombres explicadas por mayor trauma y la actividad física.<sup>32</sup> Nuestro hallazgo es congruente con la mayor frecuencia de uso de HU en mujeres (42.2 % vs. 25.8 %,  $p = 0.09$ ) y difiere a lo informado por Masese et al. con mayoría de hombres (55.4 % vs. 44.6 %,  $p < 0.0001$ ).<sup>33</sup>

El promedio de ingesta de líquidos fue mayor en hombres (2.13 L vs. 1.62 L,  $p = 0.003$ ), similar al cálculo inferido de la cohorte de Hatch (2,61 DE: 0.47 vs. 2.14 DE: 0.47)<sup>26</sup> y es debido a la diferencia constitucional entre géneros tenida en cuenta en las recomendaciones de ingesta adecuada del Instituto de Medicina de Estados Unidos (IOM, siglas en inglés) y de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA, siglas en inglés) para población sana, con una diferencia

de 0.5 a 1 litro entre hombres y mujeres.<sup>23</sup> Pero no en la recomendación del ECCRU que sugiere la ingesta superior a los 3 litros de agua de manera global en la población con EF. Es así como, al comparar la ingesta de líquidos para cada género con el estándar, el déficit se presentó en ambos grupos, y fue mayor para las mujeres (diferencia de  $\bar{x}$ : -1.82 L,  $p < 0.05$ ) estimándose un cumplimiento del 47.7 % de la ingesta adecuada para este sexo. En la evaluación del riesgo, el predominio numérico reportado para el género masculino mostró una mayor oportunidad de lograr una ingesta adecuada que no alcanzó el significado estadístico OR: 2.7 (IC95 % 0.84-9.17,  $p = 0.1$ ).

Una dosis inferior a 15 mg/kg/día se registró en el 43.8 % de los hombres, y 42 % de las mujeres,  $p = 0.736$ . Al comparar el promedio de dosis, la diferencia fue mayor para las mujeres (14.14 mg/kg/día) sin alcanzar significado estadístico (diferencia de  $\bar{x}$ : -0.85 mg/kg,  $p = 0.365$ ). Esta inferioridad numérica podría deberse a la variabilidad ponderal en el tiempo o a las limitadas formas de presentación del medicamento en nuestro medio, que dificultan la administración de dosis exactas; sin embargo, debido a la naturaleza transversal de este estudio no es posible tener certeza sobre esta inferencia.

Aunque la eficacia clínica de estas recomendaciones de tratamiento ha sido demostrada, la pobre adherencia y la falta de protocolos de manejo sigue siendo un común denominador en muchas publicaciones de países tercermundistas.<sup>34</sup> Según Acuña et al., en Colombia el poco conocimiento epidemiológico que existe de la EF es el principal obstáculo para la atención oportuna y la intervención efectiva de los afectados. En nuestro país tampoco se cuenta con acciones gubernamentales definidas para la educación y control de esta patología. La atención de la EF en Colombia es considerada dispersa, se realiza principalmente por médicos generales, en ocasiones con escasa adherencia a recomendaciones científicas y no cuenta con un seguimiento apropiado para los pacientes.<sup>35</sup> La

mejor estrategia será la educación de médicos y pacientes con EF en la adopción de estilos de vida, el uso temprano de HU, el escalonamiento de dosis y el seguimiento oportuno.

## Conclusiones

En esta población de pacientes con EF se encontró que la ingesta de líquidos fue subóptima, representando solo el 54.8 % de los requerimientos recomendados. Se determinó que hubo subutilización de HU debido a falta de indicación. La baja ingesta de líquidos o el uso de HU no tuvieron asociación con factores como edad, género, escolaridad y zona de vivienda. La dosis promedio de HU obtenida en los resultados fue ligeramente inferior a la dosis estándar de inicio recomendada, sin diferencia estadística y el escalonamiento a dosis superiores ocurrió en menos del 15 % de los medicados. Las diferencias de sexo muestran una mayor frecuencia de STA y uso de HU en la población femenina con EF, siendo hallazgos opuestos a lo documentado en otras publicaciones.

Los médicos deben ser entrenados en la implementación de estrategias que aseguren la indicación y escalonamiento oportunos de la HU, y deberán garantizar la instrucción de sus pacientes con EF en seguir recomendaciones básicas como una adecuada ingesta de líquidos diaria para la prevención de CVO.

## Limitaciones

Una limitante es que el uso de la evaluación de 24 horas para promediar la ingesta de agua podría ser impreciso para representar la ingesta de agua actual, porque deja de lado cantidades de comidas y bebidas específicas que también pueden aportar un volumen significativo. Otra limitación es ser unicéntrico, lo que limita la generalización de los resultados, aunque esta muestra permitió presentar las diferencias entre grupos y sexos.

## Conflictos de Interés

Los autores del artículo declaran no tener ningún conflicto de interés comercial o personal dentro del marco de la investigación que condujo a la producción del manuscrito y su publicación.

## Colaboraciones

Ambos autores contribuyeron en la adquisición de información, el diseño del artículo y el análisis de los resultados de este estudio.

## Biografía de autores

Óscar Giovanni Iglesias, Médico, Especialista en Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena.

Rita Magola Sierra, Médica, Especialista en Medicina Interna y Reumatología, PhD Ciencias de la Educación, Universidad de Cartagena, Facultad de Medicina.

## Referencias

1. Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. Sick cell disease. *Lancet* [Internet]. 2017;390(10091):311-23. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30193-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30193-9)
2. Darbari DS, Sheehan VA, Ballas SK. The vaso-occlusive pain crisis in sick cell disease: Definition, pathophysiology, and management. *Eur J Haematol* [Internet]. 2020 Sep 1;105(3):237-46. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ejh.13430>
3. Ballas S, Kesen M, Goldberg M, Luty G, Dampier C, Osunkwo I, et al. Beyond the Definitions of the Phenotypic Complications of Sick Cell Disease: An Update on Management. *ScientificWorldJournal* [Internet]. 2013 Feb 14;2013:861251. Disponible en: <https://doi.org/10.1100/2012/949535>
4. Sanjay Tewari, Valentine Brousse, Frédéric B. Piel, Stephan Menzel, David C. Rees. Environmental determinants of severity in sick cell disease. *Haematologica* [Internet]. 2015 Sep 1;100(9 SE-Review Articles):1108-16. Disponible en: <https://doi.org/10.3324/haematol.2014.120030>
5. Nath KA, Hebbel RP. Sick cell disease: renal manifestations and mechanisms. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2015;11(3):161-71. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.8>
6. Mitchell BL. Sick Cell Trait and Sudden Death. *Sport Med - Open* [Internet]. 2018;4(1):19. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40798-018-0131-6>
7. Sick Cell Society. Sick Cell Society Standards for the Clinical Care of Adults with Sick Cell Disease in the UK [Internet]. 2nd ed. Howard, Jo; Kofie, Anie; Atkin K, editor; 2018, 310 p. Disponible en: <https://www.sickcellscellsociety.org/wp-content/>
8. Okomo U, Meremikwu M. Fluid replacement therapy for acute episodes of pain in people with sick cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012 Jun 14;6:CD005406. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005406.pub5>
9. da Guarda CC, Yahouédéhou SCMA, Santiago RP, Neres JS dos S, Fernandes CF de L, Aleluia MM, et al. Sick cell disease: A distinction of two most frequent genotypes (HbSS and HbSC). *PLoS One* [Internet]. 2020 Jan 29;15(1):e0228399. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228399>
10. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality In Sick Cell Disease: Life Expectancy and Risk Factors for Early Death. *N Engl J Med* [Internet]. 1994 Jun 9;330(23):1639-44. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJM199406093302303>
11. Ballas SK, Pulte ED, Lobo C, Riddick-Burden G. Case series of octogenarians with sick cell disease. *Blood* [Internet]. 2016 Nov 10;128(19):2367-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-05-715946>



12. Vlassoff C. Gender Differences in Determinants and Consequences of Health and Illness. *J Health Popul Nutr* [Internet]. 2007 Apr 1;25:47-61. Disponible en: <https://www.jstor.org/stable/23499451>
13. Platt OS, Orkin SH, Dover G, Beardsley GP, Miller B, Nathan DG. Hydroxyurea enhances fetal hemoglobin production in sickle cell anemia. *J Clin Invest* [Internet]. 1984;74(2):652-656. Disponible en: <https://europepmc.org/articles/PMC370519>
14. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert S V., et al. Effect of Hydroxyurea on the Frequency of Painful Crises in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med* [Internet]. 1995;332(20):1317-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJM199505183322001>
15. Wong TE, Brandow AM, Lim W, Lottenberg R. Update on the use of hydroxyurea therapy in sickle cell disease. *Blood* [Internet]. 2014 Dec 18;124(26):3850-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-08-435768>
16. Medicines Agency E. Committee for Orphan Medicinal Products Public Summary of Positive Opinion for Orphan Designation of Hydroxyurea for the treatment of Sickle Cell Syndrome [Internet]. Vol. 000. London; 2008. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu>
17. Charache S, Terrin ML, Moore RD, Dover GJ, Barton FB, Eckert S V., et al. Effect of Hydroxyurea on the Frequency of Painful Crises in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med* [Internet]. 1995 May 18;332(20):1317-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJM199505183322001>
18. Tshilolo L, Tomlinson G, Williams TN, Santos B, Olupot-Olupot P, Lane A, et al. Hydroxyurea for Children with Sickle Cell Anemia in Sub-Saharan Africa. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Dec 1;380(2):121-31. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1813598>
19. John CC, Opoka RO, Latham TS, Hume HA, Nabaggala C, Kasirye P, et al. Hydroxyurea Dose Escalation for Sickle Cell Anemia in Sub-Saharan Africa. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Jun 24;382(26):2524-33. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoA2000146>
20. Teigen D, Opoka RO, Kasirye P, Nabaggala C, Hume HA, Blomberg B, et al. Cost-Effectiveness of Hydroxyurea for Sickle Cell Anemia in a Low-Income African Setting: A Model-Based Evaluation of Two Dosing Regimens. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2023;41(12):1603-15. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40273-023-01294-3>
21. Treadwell MJ, Du L, Bhasin N, Marsh AM, Wun T, Bender MA, et al. Barriers to hydroxyurea use from the perspectives of providers, individuals with sickle cell disease, and families: Report from a U.S. regional collaborative. *Front Genet* [Internet]. 2022;13. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.921432>
22. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, et al. Management of Sickle Cell Disease: Summary of the 2014 Evidence-Based Report by Expert Panel Members. *JAMA* [Internet]. 2014 Sep 10;312(10):1033-48. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2014.10517>
23. Salas-Salvado J et al. Importancia del consumo de agua en la salud y la prevención de la enfermedad: situación actual. *Nutr Hosp* [Internet]. 2020;37:1072-86. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112020000700026&nrm=iso](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112020000700026&nrm=iso)
24. Jan A, Weir C. BMI Classification Percentile And Cut Off Points. *StatPearls Publ* [Internet]. 2021 Nov 10;Treasure I:1-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541070>
25. Madkhali MA, Abusageah F, Hakami F, Zogel B, Hakami KM, Alfaifi S, et al. Adherence to Hydroxyurea and Patients' Perceptions of Sickle Cell Disease and Hydroxyurea: A Cross-Sectional Study. *Medicina*. 2024 Jan 10;60(1):124. doi: 10.3390/medicina60010124.
26. Hatch FE, Diggs LW. Fluid Balance in Sickle-Cell Disease. *Arch Intern Med* [Internet]. 1965 Jul 1;116(1):10-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/archinte.116.1.10>



- org/10.1001/archinte.1965.03870010012003
27. Fowler KT, Williams R, Mitchell CO, Levy MC, Pope LF, Smeltzer MP, et al. Dietary Water and Sodium Intake of Children and Adolescents With Sickle Cell Anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2010;32(5). Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MPH.ob013e3181df615f>
28. Hatch FE, Culbertson JW, Diggs LW. Nature of the Renal Concentrating Defect in Sickle Cell Disease. *J Clin Invest*. 1967;46(3):336-45.
29. Voskaridou E, Christoulas D, Bilalis A, Plata E, Varvagiannis K, Stamatopoulos G, et al. The effect of prolonged administration of hydroxyurea on morbidity and mortality in adult patients with sickle cell syndromes: results of a 17-year, single-center trial (LaSHS). *Blood* [Internet]. 2010 Mar 25;115(12):2354-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2009-05-221333>
30. Oghuvwu OS, Adewoyin AS. Hydroxyurea Therapy in Adult Nigerian Sickle Cell Disease: A Monocentric Pilot Survey on Pattern of Use, Clinical Effects and Patient's Compliance. In: C45 Dyspnea: Takes your breath away [Internet]. American Thoracic Society International Conference Abstracts. American Thoracic Society. 2016:A5159-A5159. Disponible en: [https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2016.193.1\\_MeetingAbstracts.A5159](https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2016.193.1_MeetingAbstracts.A5159)
31. de Montalembert M, Voskaridou E, Oevermann L, Cannas G, Habibi A, Loko G, et al. Real-Life experience with hydroxyurea in patients with sickle cell disease: Results from the prospective ESCORT-HU cohort study. *Am J Hematol* [Internet]. 2021 Oct 1;96(10):1223-31. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajh.26286>
32. Ugwu A. Gender differences in the complications of sickle cell anemia. *Int J Med Heal Dev* [Internet]. 2022 Jan 1;27:38. Disponible en: [https://doi.org/10.4103/ijmh.IJMH\\_13\\_21](https://doi.org/10.4103/ijmh.IJMH_13_21)
33. Masese R V, Bulgin D, Knisely MR, Preiss L, Stevenson E, Hankins JS, et al. Sex-based differences in the manifestations and complications of sickle cell disease: Report from the Sickle Cell Disease Implementation Consortium. *PLoS One* [Internet]. 2021 Oct 29;16(10):e0258638. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258638>
34. Agrawal R, Patel R, Shah V, Nainiwal L, Trivedi B. Hydroxyurea in Sickle Cell Disease: Drug Review. *Indian J Hematol Blood Transfus* [Internet]. 2014 Jun 1;30. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12288-013-0261-4>
35. Acuña C, Cuero K, Espitia K, Rojas R, Torres R. Anemia drepanocítica y situación en Colombia: Revisión. *Biociencias (UNAD)* [Internet]. 2018 Mar 14;1(3 SE-Artículos). Disponible en: <https://hemeroteca.unad.edu.co/index.php/Biociencias/article/view/2242>