

## Morbilidad y mortalidad de 599 pacientes con drepanocitosis en el Instituto de Hematología e Inmunología

### Morbidity and mortality of 599 sickle cell disease patients in the Institute of Hematology and Immunology

Sergio Arturo Machín García<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8727-5896>

Eva Svarch Guerchicoff<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8727-5896>

Olga Margarita Agramonte Llanes<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0880-9194>

Andrea Menéndez Veitía<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8382-1813>

Rosa María Lam Díaz<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9909-3862>

<sup>1</sup>Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia [rchematologia@infomed.sld.cu](mailto:rchematologia@infomed.sld.cu)

#### RESUMEN

**Introducción:** La drepanocitosis es la anemia hemolítica congénita más común del mundo. Entre el 5 y 15 % de la población mundial es portadora de la hemoglobina S y en Cuba, la frecuencia es de 3,08 %, lo que representa un problema de salud pública.

**Objetivo:** Caracterizar el cuadro clínico, el perfil hematológico y la probabilidad de supervivencia de los pacientes con drepanocitosis en el Instituto de Hematología e Inmunología.

**Método:** Se realizó estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo, que incluyó todos los enfermos seguidos, al menos dos años, en la institución, entre enero de 1973 y diciembre del 2009.

**Resultados:** Se incluyeron 599 pacientes (285 masculinos), 439 SS/SB<sup>0</sup>tal y 160 SC/SB<sup>+</sup>tal. El seguimiento medio fue de 17,6±9,5 años. Predominaron los pacientes entre 20 y 59 años. Los eventos clínicos más frecuentes fueron las crisis vasculares dolorosas, las infecciones, el síndrome torácico agudo y las complicaciones hepáticas. Los valores de reticulocitos, plaquetas, leucocitos y hemoglobina fetal fueron

significativamente mayores en los pacientes SS/SB<sup>0</sup>tal; no así la hemoglobina total que fue mayor en los SC/SB<sup>+</sup>tal. La probabilidad de supervivencia global de los pacientes a los 45 años fue de 69 %. Los accidentes vasculares encefálicos (17,5 %), las complicaciones hepáticas (17,5 %) y las cardíacas (14,28 %) fueron las principales causas de muerte.

**Conclusiones:** La distribución demográfica y por hemoglobinopatías, el cuadro clínico, y el perfil hematológico fueron similares a los encontrados en pacientes de otras regiones geográficas, excepto la frecuencia de complicaciones hepáticas que fue mayor. La probabilidad de supervivencia fue similar con los mejores centros de atención en el mundo.

**Palabras clave:** drepanocitosis; eventos clínicos; mortalidad; hemoglobina S

## ABSTRACT

**Introduction:** Sickle cell disease is the most common congenital hemolytic anemia in the world. Between 5 to 15% of the world population is a carrier of hemoglobin S and in Cuba, the frequency is 3.08%, which represents a public health problem.

**Objective:** To characterize the clinical picture, the hematological profile, and the probability of survival of patients with sickle cell disease at the Institute of Hematology and Immunology. **Method:** A descriptive, longitudinal and retrospective study was carried out, which included all patients followed up for at least two years at the institution between January 1973 and December 2009.

**Results:** 599 patients (285 male), 439 SS/SB<sup>0</sup>tal and 160 SC/SB<sup>+</sup>tal, were included. The mean follow-up was 17.6±9.5 years. Patients between 20 and 59 years old predominated. The most frequent clinical events were painful vasocclusive crises, infections, acute chest syndrome, and liver complications. The reticulocytes, platelets, leukocytes and fetal hemoglobin values were significantly higher in the SS/SB<sup>0</sup>tal patients, but not the total hemoglobin, which was higher in the SC/SB<sup>+</sup>tal. The overall survival probability of patients at 45 years was 70%. Stroke (17.5%), liver complications (17.5%), and cardiac complications (14.28%) were the main causes of death.

**Conclusions:** The demographic distribution and by hemoglobinopathies, the clinical events, and the hematological profile were similar to those found in patients from

other geographic regions, except the frequency of liver complications, which was higher. The probability of survival was comparable with the best care centers in the world.

**Keywords:** sickle cell disease; clinical events; mortality; hemoglobin S

Recibido: 06/07/2021

Aceptado: 29/10/2021

## Introducción

La drepanocitosis comprende un grupo de alteraciones genéticas autosómicas recesivas caracterizadas por una hemoglobina anormal, denominada S. Incluye la anemia drepanocítica (SS), la hemoglobinopatía SC (HSC), la S/B talasemia (S/B<sup>0</sup>tal y S/B<sup>+</sup>tal) y otras.<sup>(1)</sup>

Se estima que cada año nacen en el mundo más de 330 000 niños con hemoglobinopatías (275 000 con drepanocitosis).<sup>(1,2,3)</sup> En Cuba el 3,08 % de la población es portador AS.<sup>(4)</sup>

El cuadro clínico se caracteriza por períodos asintomáticos solo definidos por la palidez de piel y mucosas, ictericia de variada intensidad y visceromegalias; eventos agudos; y manifestaciones clínicas asociadas al daño orgánico crónico con la evolución de la enfermedad.

Dentro de los eventos agudos, los más frecuentes son las crisis vasoclusivas dolorosas (CVOD), que representan el 90 % de los ingresos en sala de emergencia u hospitalaria.<sup>(5,6)</sup> El síndrome torácico agudo (STA) es la segunda causa de admisiones hospitalarias.<sup>(1,7)</sup> El accidente vascular encefálico (AVE) es más frecuente entre los cinco y 10 años de edad.<sup>(8)</sup> Las infecciones son una de las causas más comunes de hospitalización y de muerte, particularmente en la infancia, aunque la mortalidad por infecciones ha disminuido notablemente en la actualidad.<sup>(9)</sup>

Son múltiples las manifestaciones clínicas que presenta la enfermedad y existe una gran variabilidad clínica tanto entre los pacientes, como en un mismo paciente en diferentes períodos de su vida.<sup>(10,11,12,13,14,15)</sup>

El pronóstico y la expectativa de vida de los pacientes con drepanocitosis se han elevado con el mejor conocimiento y manejo terapéutico de la enfermedad.<sup>(16,17)</sup>

El objetivo de esta investigación fue caracterizar el cuadro clínico, el perfil hematológico, y la probabilidad de supervivencia de los pacientes con drepanocitosis admitidos en el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) durante el período 1973-2009.

## Método

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo. Se incluyeron todos los pacientes atendidos en el IHI con diagnóstico de drepanocitosis seguidos en la institución al menos durante 2 años.

Se respetaron los criterios de confidencialidad y los datos obtenidos se emplearon para beneficio científico de interés institucional y de los pacientes. Dado que el estudio se realizó a partir del análisis de la historia clínica, no fue necesario el consentimiento de los pacientes para participar en la investigación.

Para el estudio se agruparon las hemoglobinopatías en SS y SB<sup>0</sup>tal, y en SC y SB<sup>+</sup>tal por tener cuadros clínicos muy similares.

Se analizaron los resultados de los exámenes complementarios en condiciones basales del paciente, sin crisis, ni transfusiones de masa eritrocitaria en los tres meses previos. Hasta el año 2008, la hemoglobina se determinó por el método de la cianometahemoglobina y el conteo de leucocitos y plaquetas en cámara de Neubauer. A partir de ese año, ambos estudios se realizaron por contador hematológico automatizado (Sysmex XS-1000i). Para el estudio de la hemoglobina fetal (HbF) se

empleó el método de la desnaturalización alcalina (Betke)<sup>(18)</sup> y para los reticulocitos la tinción con azul brillante de crecilo.<sup>(19)</sup>

Como medida de resumen para los datos cualitativos se utilizaron las frecuencias absolutas y porcentajes y para los cuantitativos la media y la desviación estándar. Para determinar la existencia o no de diferencias entre ambos tipos de hemoglobinopatías, el sexo, los grupos de edad, y los eventos clínicos se utilizó la prueba Chi Cuadrado de homogeneidad.

Las variables de laboratorio hematológicas y bioquímicas, así como el promedio de admisiones hospitalarias, consultas y transfusiones se compararon entre los tipos de hemoglobinopatías y entre ambos sexos mediante la prueba t de Student para muestras independientes. Estas mismas variables también se compararon entre los grupos de edad mediante el Análisis de Varianza o ANOVA de un factor. En caso de rechazar la hipótesis se realizaron comparaciones múltiples mediante la prueba de Scheffé.

El tiempo de supervivencia global se determinó desde la fecha de nacimiento hasta la fecha de la muerte o de la última noticia del paciente; el análisis se realizó mediante el método de Kaplan Meier. Para la comparación de las curvas de supervivencia entre los tipos de hemoglobinopatías se utilizó la prueba de Breslow, teniendo en cuenta que para ambas variables las curvas se cruzan.

El nivel de significación para todas las pruebas de hipótesis fue de 0,05

## Resultados

Se estudiaron 599 pacientes con drepanocitosis (439 SS/SB<sup>0</sup>tal y 160 SC/SB<sup>+</sup>tal), 285 del sexo masculino. El tiempo medio de seguimiento fue de 17,6±9,5 años. Predominaron los pacientes entre dos y 59 años (69,5 %) (p=0,012).

El evento clínico más frecuente fue la CVOD (90,2 %), seguido por las infecciones (66,4 %), el STA (53,6 %) y luego las complicaciones hepáticas (30,2 %) (Tabla 1).

**Tabla 1 - Número y porcentaje de eventos clínicos por pacientes y hemoglobinopatías**

Evento	Hemoglobinopatías				Total N=599		P
	SS/SB <sup>0</sup> tal N=439		SC/SB <sup>+</sup> tal N=160		n	%	
	n	%	n	%			
CVOD	395	90,0	145	90,6	540	90,2	0,09
Infecciones	309	70,4	89	55,6	398	66,4	0,000
STA	255	58,1	66	41,3	321	53,6	0,000
Úlcera maleolar	146	33,4	12	7,5	158	26,4	0,000
Litiasis vesicular	136	30,8	12	7,5	148	24,6	0,000
Crisis hepática	109	24,8	7	4,4	116	19,4	0,000
Crisis aplásica	64	14,6	8	5,0	72	12,1	0,003
Secuestro esplénico	59	13,4	7	4,4	66	11,0	0,001
NACF	46	10,5	15	9,4	61	10,2	0,80
AVE	42	9,6	16	10	58	9,7	0,74
Secuestro hepático	34	7,7	0	0	34	5,7	0,000
Crisis hepática mixta	27	6,2	4	2,5	31	5,2	0,27
Priapismo	24	5,5	3	1,9	27	27	0,019
IRC	11	2,5	2	1,3	13	2,2	0,55
CHH	10	2,3	1	0,6	11	1,8	0,21

Nota: CVOD: crisis vasoclusiva dolorosa, STA: síndrome torácico agudo, NACF: necrosis aséptica de la cabeza del fémur, AVE: accidente vascular encefálico, IRC: insuficiencia renal crónica, CHH: crisis hiperhemolítica

Todos los eventos fueron más frecuentes en los pacientes con hemoglobinopatía SS/SB<sup>0</sup>tal, con significación estadística en las infecciones, los STA, las úlceras maleolares, la litiasis vesicular, las crisis hepáticas, las crisis aplásicas, las crisis de secuestro esplénico, y las crisis de secuestro hepático.

La CVOD ocurrió fundamentalmente en los grupos de edades entre 2 - 19 y 20 - 39 años, con significación estadística para el primer grupo; las infecciones disminuyeron con la edad; la litiasis vesicular y la úlcera maleolar se presentaron principalmente en los grupos de edades intermedia. El STA fue más frecuente en los pacientes entre 2 - 19 años de edad. El priapismo predominó en los dos primeros grupos etarios. La necrosis aséptica de la cabeza del fémur (NACF) fue mayor en los pacientes entre 40 y 59 años, con significación estadística. El resto de los eventos estudiados no tuvieron relación con la edad (Tabla 2).

**Tabla 2 - . Número y porcentaje de eventos clínicos por grupos de edad**

Evento	Grupos etarios (años)								P
	2 - 19		20 - 39		40 - 59		60 y más		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
CVOD	2652	40,7	2921	44,9	907	13,9	31	0,5	0,01
Infecciones	723	43,7	754	45,6	173	10,5	4	0,2	0,01
STA	552	60,3	273	29,8	84	9,2	6	0,7	0,00
Crisis hepática	54	30,0	101	56,1	25	13,9	0	0,0	0,48
AVE	40	51,3	26	33,3	12	15,4	0	0,0	0,18
Úlcera maleolar	20	11,3	62	28,8	70	30,0	5	27,3	0,01
Litiasis vesicular	30	16,9	53	24,4	57	31,0	8	36,4	0,01
Crisis aplásica	27	15,3	19	8,8	26	14,1	0	0,0	0,06
Priapismo	24	52,2	20	43,5	2	4,3	0	0,0	0,03
Secuestro hepático	14	33,3	22	52,4	6	14,3	0	0,0	0,63
Crisis hepática mixta	12	36,4	15	45,6	6	18,0	0	0,0	0,85
NACF	9	5,1	17	7,9	34	18,5	1	4,5	0,01
CHH	6	42,9	5	35,7	3	21,4	0	0,0	0,82
IRC	1	0,6	4	1,8	8	4,4	0	0,0	0,07

Nota: CVOD: crisis vasoclusiva dolorosa, STA: síndrome torácico agudo, AVE: accidente vascular encefálico, NACF: necrosis aséptica de la cabeza del fémur, CHH: crisis hiperhemolítica, IRC: insuficiencia renal crónica

Los valores de reticulocitos, plaquetas, leucocitos y HbF fueron significativamente mayores en los pacientes con hemoglobinopatía SS/SB<sup>0</sup>tal, no así la hemoglobina total que fue más elevada en los SC/SB<sup>+</sup>tal, los valores de la creatinina y la ALT estuvieron dentro del intervalo de referencia, pero se evidenció un valor superior de la creatinina en los SC/SB<sup>+</sup>tal (Tabla 3).

**Tabla 3** -. Promedio anual de las variables hematológicas y bioquímicas por hemoglobinopatía

Variables hematológicas y bioquímicas	Hemoglobinopatía		P
	SS/SB <sup>0</sup> tal (Media±DE)	SC/SB <sup>+</sup> tal (Media±DE)	
Hemoglobina (g/L)	80,6±14,0	109,9±27,0	0,000
Reticulocitos (X 10 <sup>-3</sup> )	133±54	67±41	0,000
Leucocitos (X 10 <sup>9</sup> /L)	11,1±5,1	9,2±4,1	0,000
Plaquetas (X 10 <sup>9</sup> /L)	346,7±87,8	296,8±80,4	0,000
Hemoglobina fetal (%)	7,38±6,0	3,9±3,5	0,000
Creatinina (μmol/L)	67,1±37	73,5±26,6	0,006
Alanino amino transferasa (UI)	12,3±13,5	12,4±16,3	0,816

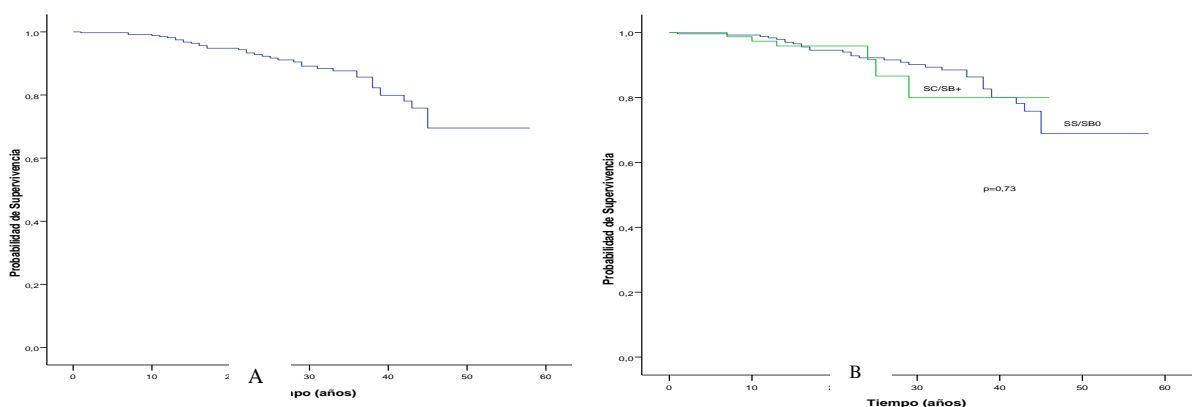
Nota: DE: desviación estándar

Se observó una elevación de los valores de la creatinina (p=0,000) y ALT (p=0,000) con el aumento de la edad, aunque siempre estuvieron dentro de los rangos normales de referencia en todos los grupos etarios.

Durante el período estudiado fallecieron 63 pacientes (10,5 %), con una media de edad de 34,4±19.8 años. Ellos incluyeron 53 con hemoglobinopatías SS/SB<sup>0</sup>tal (12,1 %), y 10 del grupo SC/SB<sup>+</sup>tal (6,2 %).

Se encontró una probabilidad de supervivencia a los 45 años del 70 % (Fig. 1A).

La probabilidad de supervivencia a los 45 años de los pacientes con SS/SB<sup>0</sup>tal fue del 69 %, ligeramente menor que el grupo con SC/SB<sup>+</sup>tal (p=0.73) (Fig. 1B).



**Fig. 1** - Probabilidad de supervivencia global (A) de los pacientes estudiados con drepanocitosis, y según hemoglobinopatía (B).

El AVE y las complicaciones hepáticas fueron las causas más frecuentes de muerte, seguidas por las complicaciones cardíacas (Tabla 4).



**Tabla 4 - . Causas de muerte**

Causas de muerte (n=63)	n	%
Accidente vascular encefálico	11	17,50
Hepáticas	11	17,50
Crisis hepática	3	4,8
Insuficiencia hepática	3	4,8
Crisis de secuestro hepático	2	3,2
Crisis hepática mixta	1	1,6
Síndrome hepato-renal agudo	1	1,6
Coma hepático	1	1,6
Cardiacas	9	14,28
Insuficiencia cardíaca	5	7,9
Edema agudo del pulmón	2	3,2
Miocarditis intersticial difusa	1	1,6
COR pulmonar agudo	1	1,6
Infecciosas	5	7,93
Dengue hemorrágico	1	1,6
Sepsis	1	1,6
Peritonitis fibropurulenta generalizada	1	1,6
Enterocolitis aguda pseudomembranosa	1	1,6
Meningoencefalitis bacteriana	1	1,6
Pulmonares	4	6,34
Síndrome torácico agudo	2	3,2
Tromboembolismo pulmonar	2	3,2
Hemolíticas	3	4,76
Síndrome hiperhemolítico	2	3,2
Reacción hemolítica postransfusional	1	1,6
Otras	11	17,50
Insuficiencia renal crónica	3	4,8
Muerte súbita	2	3,2
Secuestro masivo	2	3,2
Obstrucción abdominal	1	1,6
Fallo multiorgánico	1	1,6
Sangramiento masivo	1	1,6
Crisis aplásica	1	1,6
Desconocidas	9	14,28

## Discusión

Predominaron los pacientes con hemoglobinopatía SS/SB<sup>0</sup>tal, en correspondencia con la incidencia de las hemoglobinas S y C en la población cubana.<sup>(4)</sup> Contrario a lo esperado por el carácter autosómico de la enfermedad, hubo un ligero predominio del sexo femenino. En la población cubana existe un discreto predominio de las mujeres,<sup>(20)</sup> pero también pudiera relacionarse con que todas las mujeres con

drepanocitosis embarazadas son enviadas al IHI para la atención multidisciplinaria del embarazo y una parte de ellas continúan su seguimiento en la institución.

La distribución por grupos de edad se justifica por las características del estudio que incluyó fundamentalmente adultos con un tiempo prolongado de seguimiento, comparable con la población general normal,<sup>(20)</sup> y la expectativa de vida referida de la enfermedad.<sup>(16,17)</sup> Además, mediante la implementación del Programa Nacional de Atención Integral de la drepanocitosis dirigido a la prevención, control prenatal, tratamiento protocolizado y educación de los enfermos y familiares, ha disminuido la frecuencia de la enfermedad y la mortalidad en las primeras edades de la vida.<sup>(20,21)</sup>

La CVOD es el evento clínico más frecuente en la drepanocitosis, como se demostró en este estudio. En general no existen factores desencadenantes bien definidos, pero la hipoxia por cualquier causa, la acidosis, la deshidratación, una infección, la menstruación, el embarazo, o la exposición al frío pueden precederla.<sup>(1,22)</sup>

Los resultados del número de pacientes con CVOD se corresponden con la gran variabilidad clínica que tiene la drepanocitosis, entre pacientes y en el mismo enfermo en diferentes momentos de su vida. Esta característica de la enfermedad se considera que es el resultado de su compleja fisiopatología.<sup>(23,24)</sup>

Los enfermos SS/SB<sup>0</sup>tal tienen más manifestaciones clínicas, lo que justifica el predominio de las CVOD en estos pacientes.<sup>(1,25,26)</sup>

Las infecciones bacterianas son muy frecuentes en pacientes con drepanocitosis. La pérdida temprana de la función esplénica los hace muy sensibles a las infecciones bacterianas. En el niño pequeño predomina la infección por neumococos,<sup>(27)</sup> y en el niño mayor y adultos aparecen infecciones por microorganismos entéricos gram negativos. En este estudio el número de procesos infecciosos fue similar a lo comunicado en otros estudios.<sup>(1,9,27,28)</sup> Fueron más frecuentes en los SS/SB<sup>0</sup>tal, igual que en publicaciones anteriores, porque el grado de inmunodeficiencia descrito es mayor.<sup>(29)</sup>

El tercer evento clínico más frecuente fue el STA en los pacientes estudiados, superior a lo descrito en otros estudios.<sup>(7,30)</sup> La causa puede ser que todos los pacientes con sintomatología respiratoria acuden precozmente al médico y es mayor el número de diagnósticos. En la literatura se señala que representa el 25 % de los fallecidos en la drepanocitosis.<sup>(31,32)</sup> Fue más frecuente en los pacientes SS/SB<sup>0</sup>tal, como está descrito en otros estudios.<sup>(7,30)</sup>

Las lesiones hepáticas en la drepanocitosis son multifactoriales; se describen lesiones hepáticas producidas por la falciformación crónica en los sinusoides, sobrecarga de hierro, hepatitis viral o una combinación de estos factores, pero la mayoría de la literatura médica casi no menciona las complicaciones agudas, sin embargo, en este estudio, su frecuencia fue superior a lo comunicado en los estudios revisados.<sup>(10,28,30)</sup> La causa de este hallazgo no está clara. La frecuencia de Hepatitis C referida en pacientes con drepanocitosis en el IHI es de 14,1%,<sup>(33)</sup> superior a la descrita en algunas investigaciones,<sup>(34,35)</sup> pero similar a la de otros grupos de trabajo.<sup>(36,37)</sup> En Cuba se utiliza desde hace 25 años la inmunización contra la Hepatitis B, y no representa un problema de salud en la población general. Por lo que las infecciones virales más frecuentes no parecen estar asociadas a la mayor cantidad de eventos hepáticos encontrados en esta serie de pacientes. En estudios histopatológicos del hígado de enfermos con drepanocitosis en estado basal de la enfermedad tampoco se demostraron alteraciones que justificaran la elevada frecuencia de complicaciones hepáticas.<sup>(38)</sup>

Las úlceras maleolares se presentaron fundamentalmente en los SS/SB<sup>0</sup>tal, con menor frecuencia que la descrita por otros estudios realizados en países con bajos recursos económicos, pero superior a poblaciones estudiadas en países desarrollados.<sup>(11,30)</sup> En las consultas se realiza la profilaxis de esta complicación mediante la educación del paciente en cuanto el cuidado de la higiene de la piel, uso de medias y calzado adecuado, y reposo.

La litiasis vesicular tuvo una frecuencia similar a la que comunican otros trabajos, también mayor en los pacientes SS/SB<sup>0</sup>tal, igual a lo descrito en otras investigaciones.<sup>(10,12)</sup>

El diagnóstico de crisis aplásica fue comparable con lo comunicado por otros autores,<sup>(39)</sup> pero llamó la atención que fue superior en los SS/SB<sup>0</sup>tal, lo que debe estar relacionado con los mayores valores de hemoglobina basal que tienen los pacientes SC/SB<sup>+</sup>tal por lo que la disminución de la hemoglobina durante la infección por el parvovirus no es importante y exista un subdiagnóstico de la crisis.

El AVE se presenta entre el 6-12 % de los pacientes con drepanocitosis,<sup>(8,30,40)</sup> y en el grupo estudiado se observó un porcentaje similar.

La frecuencia de NACF fue similar a lo encontrado por otros investigadores.<sup>(13,28)</sup>

El diagnóstico de la insuficiencia renal crónica (IRC) en la drepanocitosis se realiza entre el 4 -18 % de los pacientes, casi exclusivamente en el adulto. En este estudio fue inferior a lo encontrado por otros grupos de trabajo<sup>(15,41)</sup>. La utilización de la hidroxiurea y de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina en los niños con microalbuminuria, junto al adecuado manejo de la enfermedad y sus complicaciones, pudieron influir en la menor frecuencia de afectación renal en el estudio.

El número de hombres con algún cuadro de priapismo referido fue inferior a lo encontrado en otros estudios,<sup>(14)</sup> por la asociación con la sexualidad de este evento, el individuo no siempre ofrece información, lo cual produce un subregistro de su diagnóstico. Se presentó fundamentalmente en los enfermos con SS/SB<sup>0</sup>tal.

La frecuencia de crisis hiperhemolítica fue parecida a la observada en otros grupos de trabajo.<sup>(42)</sup> El predominio en las hemoglobinopatías SS/SB<sup>0</sup>tal es debido a la mayor frecuencia de transfusiones que reciben estos pacientes.

El predominio significativo de las CVOD en las primeras décadas de la vida coincide con lo encontrado por otros investigadores,<sup>(43)</sup> y está asociado con la mayor actividad física desarrollada por los niños y adolescentes, y el menor cuidado en evitar posibles factores desencadenantes. La disminución de las infecciones con la edad, es similar a la población normal donde el número de eventos infecciosos es mayor en las edades

tempranas de la vida por la inmadurez del sistema inmune. El diagnóstico de litiasis vesicular y úlcera maleolar según los grupos de edad fue similar a lo que se comunica en la literatura.<sup>(10,12,30)</sup> El STA fue más frecuente en el primer grupo etario, en correspondencia con la mayor frecuencia de las infecciones respiratorias secundarias a la inmunodeficiencia característica de los niños.<sup>(31)</sup> Aunque se describe una mayor frecuencia del AVE en los niños entre cinco y 10 años,<sup>(8,30,40)</sup> no se encontró diferencia entre los grupos de edad. Esto puede estar determinado por las características de la muestra con una gran mayoría de adultos. El priapismo predominó en adolescentes y adultos jóvenes, coincidente con el inicio de la sexualidad, posiblemente por brindar mayor información.<sup>(14)</sup> La NACF fue más frecuente en los pacientes entre 40 y 59 años, contrario a lo que se describe en otros trabajos en los que predomina en la adolescencia tardía y adultos jóvenes.<sup>(13)</sup> Este resultado quizás esté relacionado con pacientes con edad más avanzada que llegan a la institución con diagnóstico de NACF de tiempo de evolución para recibir tratamiento especializado por ortopedia, y permanecen en las consultas de la institución definitivamente.

El resto de los eventos clínicos no tuvieron relación con la edad.

Los valores de reticulocitos, plaquetas, leucocitos y HbF fueron mayores en los pacientes con hemoglobinopatías SS/SB<sup>0</sup>tal y de la hemoglobina total en los SC/SB<sup>+</sup>tal, igual a los resultados de otros investigadores.<sup>(27,28,30)</sup> El valor superior de la creatinina en los SC/SB<sup>+</sup>tal, contrario a lo descrito en la literatura, pudiera estar determinado por el menor número de pacientes incluidos en este grupo y a que no todos los resultados de los estudios bioquímicos se encontraron en las historias clínicas.

Se observó un aumento con significado estadístico de los valores de la creatinina y la ALT con la edad, lo cual debe estar en relación con el daño orgánico crónico que se describe en la enfermedad.<sup>(10,41,30)</sup>

La probabilidad de supervivencia alcanzada por los pacientes incluidos en este estudio es comparable con la obtenida en países o grupos de trabajo con mucha experiencia en la enfermedad,<sup>(32,44)</sup> y superior a países con similares condiciones socioeconómicas que Cuba.<sup>(45,46)</sup>

La morbilidad, las complicaciones graves, y el daño orgánico crónico son mucho más frecuentes en los enfermos SS/SB<sup>0</sup>tal, <sup>(1,23,25,30)</sup> lo que justifica la mayor mortalidad en este grupo.

El STA, la IRC, las infecciones y los AVE son las causas de muerte más frecuentes descritas en la literatura. <sup>(32,45,46)</sup> Los AVE y las complicaciones hepáticas fueron la causa más frecuente de muerte, seguidas por las cardíacas. La elevada frecuencia de fallecidos por complicaciones hepáticas debe relacionarse con la mayor incidencia de los eventos hepáticos en la muestra estudiada, que como se explicó anteriormente no se encontró una explicación en la bibliografía revisada. <sup>(10,21,30,37,46)</sup> Un resultado similar fue encontrado en Santiago de Cuba, <sup>(47)</sup> lo que sugiere que este hallazgo puede ser general en el país y no exclusivo del IHI.

Una posible causa, no estudiada hasta la fecha en la institución, es la enfermedad autoinmune hepática, que se describe en un 17 % de las complicaciones del hígado en la drepanocitosis, <sup>(48)</sup> aunque su frecuencia en la población general es de 1,5-3 casos por 100 000 individuos/año. <sup>(49)</sup>

El STA fue la quinta causa de muerte en los pacientes incluidos en este estudio, contrario a lo comunicado en la literatura. <sup>(32,45,46)</sup> Esto es el resultado de la educación continuada de pacientes y familiares, que asisten rápidamente al servicio de urgencias ante cualquier cuadro agudo respiratorio, y la administración rápida del tratamiento adecuado.

Los resultados de este estudio, son la experiencia de un único centro y no deben extrapolarse directamente a todo el país, sin embargo, según el departamento de estadística del Ministerio de Salud Pública, el promedio de edad al morir de los pacientes con drepanocitosis en Cuba en el 2009 (34,5±16,5 años) fue similar al encontrado en este trabajo.

La distribución demográfica y por tipos de hemoglobinopatías, el cuadro clínico, y el perfil hematológico fueron similares a los encontrados en pacientes de otras regiones geográficas, excepto la frecuencia de complicaciones hepáticas que fue mayor. La

probabilidad de supervivencia fue alta, comparable con los resultados de grupos de trabajo de mucha experiencia en el seguimiento de la enfermedad.

## Referencias bibliográficas

1. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1561-73. DOI: <https://10.1056/NEJMra1510865>
2. Saraf SI, Malokie RE, Nourai M, Sable CA, Luchtman-Jones L, Ensing GL, *et al*. Differences in the clinical and genotypic presentation of sickle cell disease around the world. *Pediatric Respire Rev*. 2014 Mar;15(1):4-12. DOI: <https://10.1016/j.prrv.2013.11.003>
3. Mburu J, Odame I. Sickle cell disease: Reducing the global disease burden. *Int J Lab Hematol*. 2019 May;41(Suppl 1):82-8. DOI: <https://10.1111/ijlh.13023>
4. Colombo B, Martinez G. Haemoglobin variants in Cuba. *Haemoglobin*. 1985;(9):415-22. Dean E. Sickle cell disease. *Nurs Stand*. 2016 Aug;30(49):17. DOI: <https://10.7748/ns.30.49.17.s20>
5. Lentz MB, Kautz DD. Acute vaso-occlusive crisis in patients with sickle cell disease. *Nursing*. 2017 Jan;47(1):67-8. DOI: <https://10.1097/01.NURSE.0000510745.32219.dd>
6. Pincez T, Calamy L, Germont Z, Lemoine A, Lopes AA, Massiot A, *et al*. Pulmonary complications of sickle cell disease in children. *Arch Pediatr*. Oct 23, 2016;(10):1094-106. DOI: <https://10.1016/j.arcped.2016.06.014>
7. De Baun MR, Kirkham FJ. Central nervous system complications and management in sickle cell disease. *Blood*. Feb 2016;127(7):829-38. DOI: <https://10.1182/blood-2015-09-618579>
8. Oligbu G, Fallaha M, Pay L, Ladhani S. Risk of invasive pneumococcal disease in children with sickle cell disease in the era of conjugate vaccines: a systematic review of the literature. *Br J Haematol*. May 2019;185(4):743-51. DOI: <https://10.1111/bjh.15846>
9. Shah R, Taborda C, Chawla S. Acute and chronic hepatobiliary manifestations of sickle cell disease: A review. *WJGP*. Aug 8, 2017(3):108-16. DOI: <https://10.4291/wjgp.v8.i3.108>
10. AlDallal SM. Minireview: leg ulcers - a secondary complication of sickle cell disease. *Int J Gen Med*. 2019 Aug;12:279-82. DOI: <https://10.2147/IJGM.S217369>

11. Bender MA. Sickle Cell Disease. Sep 15, 2003 [Updated 17/08/2017]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, *et al.*, eds. Gene Reviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. [acceso 21/11/2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1377/>
12. Vanderhave KL, Perkins CA, Scannell B, Brighton BK. Orthopaedic Manifestations of Sickle Cell Disease. J Am Acad Orthop Surg. Feb26, 2018(3):94-101. DOI: <https://10.5435/JAAOS-D-16-00255>
13. Arduini GAO, Trovó de Marqui AB. Prevalence and Characteristics of Priapism in Sickle Cell Disease. Hemoglobin. Mar 2018;42(2):73-7. DOI: <https://10.1080/03630269.2018.1452760>
14. Hariri E, Mansour A, El Alam A, Daaboul Y, Korjian S, AounBahous S. Sickle cell nephropathy: an update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. Int Urol Nephrol. Jun 2018;50(6):1075-83. DOI: <https://10.1007/s11255-018-1803-3>
15. Machín García S, Guerra Alfonso T, Svarch E, Espinosa Martínez E, Mesa Cuervo J R, Dorticós Balea E, *et al.* Morbiletalidad en pacientes adultos con drepanocitosis. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet] Ago 2004 [acceso 21/11/2019];20(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892004000200004&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892004000200004&lng=es)
16. Platt OS, Brambilla BJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, *et al.* Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. N Engl J Med. Jun 1994; 330(23):1639-44.
17. Kleihauer E, Braun H, Betke K. Demonstration of fetal hemoglobin in erythrocytes of a blood smear. KlinWochenschr. Jun 1957;35(12):637-8.
18. Rodríguez F. Tinción de reticulocitos. Blog de Laboratorio clínico y biomédico. 21/06/2017. [acceso 10/04/2020]. Disponible en: <https://www.franzmn.com/tincion-de-reticulocitos/>
19. Datosmacro.com. Cuba. [acceso 01/06/2021]. Disponible en: <https://datosmacro.expansion.com/demografia/poblacion/cuba>
20. Hamideh D, Alvarez O. Sickle cell disease related mortality in the United States (1999-2009). Pediatr Blood Cancer. Sep 2013;60(9):1482-6.



21. Aloni MN, Kadima BT, Ekulu PM, Budiongo AN, Ngiyulu RM, Gini-Ehungu JL. Acute Crises and Complications of Sickle Cell Anemia Among Patients Attending a Pediatric Tertiary Unit in Kinshasa, Democratic Republic Of Congo. Hematol Rep. Jun 9, 2017;(2):6952. DOI: <https://10.4081/hr.2017.6952>
22. Serjeant GR, Vichinsky E. Variability of homozygous sickle cell disease: The role of alpha and beta globin chain variation and other factors. Blood Cells Mol Dis. May 2018;70:66-77. DOI: <https://10.1016/j.bcmed.2017.06.004>
23. Asnani MR, Knight Madden J, Reid M, Greene LG, Lyew-Ayee P. Socio-environmental exposures and health outcomes among persons with sickle cell disease. PLoS One. Apr 2017;12(4):e0175260. DOI: <https://10.1371/journal.pone.0175260>
24. Aleluia MM, Fonseca TCC, Souza RQ, Neves FI, da Guarda CC, Santiago RP, et al. Comparative study of sickle cell anemia and hemoglobin SC disease: clinical characterization, laboratory biomarkers and genetic profiles. BMC Hematol. Sep 2017;17:15. DOI: <https://10.1186/s12878-017-0087-7>
25. Gualandro SF, Fonseca GH, Yokomizo IK, Gualandro DM, Suganuma LM. Cohort study of adult patients with haemoglobin SC disease: clinical characteristics and predictors of mortality. Br J Haematol. 2015 Nov;171(4):631-7. DOI: <https://10.1111/bjh.13625>
26. Heeney MM, Ware RE. Sickle cell disease. In: Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, Look T, Lux SE, Nathan DG. Nathan and Oski's. Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p. 675.
27. Natrajan K, Kutlar A. Disorders of hemoglobin structure: Sickle cell anemia and related abnormalities in: Kaushansky K, Prchal JT, Press OW, Lichtman MA, M Levi, Burns LJ, et al. Williams Hematology. 9th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016. p. 762.
28. El Hoss S, Brousse V. Considering the spleen in sickle cell disease. Expert Rev Hematol. 2019 Jul;12(7):563-73. DOI: <https://10.1080/17474086.2019.1627192>
29. Serjeant GR. The Natural History of Sickle Cell Disease. Cold Spring Harb Perspect Med. 2013;3:a011783. DOI: <https://10.1101/cshperspect.a011783>
30. Farooq S, Abu Omar M, Salzman GA. Acute chest syndrome in sickle cell disease. Hosp Pract. 2018 Aug;46(3):144-51. DOI: <https://10.1080/21548331.2018.1464363>

31. Gardner K, Douiri A, Drasar E, Allman M, Mwirigi A, Awogbade M, *et al.* Survival in adults with sickle cell disease in a high-income setting. *Blood*. Sept 2016;128(10):1436-8. DOI: <https://10.1182/blood-2016-05-716910>
32. Leyva Rodríguez A, Guerreiro Hernández AM, Merlin Linares JC, Villaescusa Blanco R, Arce Hernández AA. Hepatitis C en pacientes con drepanocitosis. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [revista en Internet]. 2014 [acceso 07/12/2019];31(1):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/247>
33. Kissou SA, Koura M, Sawadogo A, Ouédraogo A, Traoré H, Kamboulé E, *et al.* Serological markers of viral hepatitis B and C in children with sickle cell disease monitored in the Pediatrics Department at the University Hospital of Bobo-Dioulasso (Burkina Faso). *Bull Soc Pathol Exot*. Aug 2017;110(3):160-4. DOI: <https://10.1007/s13149-017-0555-4>
34. Blatyta PF, Kelly S, Sabino E, Preiss L, Mendes F, Carneiro-Proietti AB, *et al.* Prevalence of serologic markers of transfusion and sexually transmitted infections and their correlation with clinical features in a large cohort of Brazilian patients with sickle cell disease. *Transfusion*. Feb 2020;60(2):343-50. DOI: <https://10.1111/trf.15619>
35. Alkindi S, Al-Umairi N, Jaju S, Pathare A. Prevalence of Hepatitis B, Hepatitis C, and HIV in Multiply Transfused Sickle Cell Disease Patients from Oman. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. Nov 2019;11(1):e2019058. DOI: <https://10.4084/MJHID.2019.058>
36. Theocharidou E, Suddle AR. The Liver in Sickle Cell Disease. *Clin Liver Dis*. May 2019;23(2):177-89. DOI: <https://10.1016/j.cld.2018.12.002>
37. Espinosa Martínez E, Svarch Guerchicoff E, Martínez Antuña G, Hernández Ramírez P. La anemia drepanocítica en Cuba. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 1996;12(2):97-105.
38. dos Santos Brito Silva Furtado M, Viana MB, HicksonRrios JS, Gontijo RL, Silva CM, do Val Rezende P, *et al.* Prevalence and incidence of erythrovirus B19 infection in children with sickle cell disease: The impact of viral infection in acute clinical events. *J Med Virol*. Apr 2016;88(4):588-95. DOI: <https://10.1002/jmv.24378>
39. Noubiap JJ, Mengnjo MK, Nicastro N, Kamtchum-Tatuene J. Neurologic complications of sickle cell disease in Africa: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. Oct 3, 2017;89(14):1516-24. DOI: <https://10.1212/WNL.0000000000004537>

41. Vichinsky E. Chronic organ failure in adult sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. Dec 2017;2017(1):435-9. DOI: <https://10.1182/asheducation-2017.1.435>
42. Fasano RM, Miller MJ, Chonat S, Stowell SR. Clinical Presentation of Delayed Hemolytic Transfusion Reactions and Hyperhemolysis in Sickle Cell Disease. *Transfus Clin Biol*. May 2019;26(2);94-8. DOI: <https://10.1016/j.tracli.2019.02.002>
43. Macharia AW, Mochamah G, Uyoga S, Ndila CM, Nyutu G, Makale J. The clinical epidemiology of sickle cell anemia in Africa. *Am J Hematol*. Mar 2018;93(3):363-70. DOI: <https://10.1002/ajh.24986>
44. Hulihan M; Hassell KL; Raphael JL; Smith-Whitley K; Thorpe P. CDC Grand Rounds: Improving the Lives of Persons with Sickle Cell Disease. *MMWR*. Nov 2017;66(46):1269-71. DOI: <https://10.15585/mmwr.mm6646a2>
45. Arduini GA, Rodrigues LP, Trovó de Marqui AB. Mortality by sickle cell disease in Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. Jan-Mar 2017;39(1):52-6. DOI: <https://10.1016/j.bjhh.2016.09.008>
46. Serjeant GR, Chin N, Asnani MR, Serjeant BE, Mason KP, Hambleton IR, *et al*. Causes of death and early life determinants of survival in homozygous sickle cell disease: The Jamaican cohort study from birth. *PLoS One*. Mar 13,2018(3):e0192710. DOI: <https://10.1371/journal.pone.0192710>
47. Suárez Beyrías LC, Vargas Vega M, Simón Boada TI, Macías Navarro MM, Carmenaty Pérez A. Principales causas de muerte en adultos con hemoglobinopatías. *MEDISAN*. 2016;20(2):168-75.
48. Jitraruch S, Fitzpatrick E, Deheragoda M, Deganello A, Mieli-Vergani G, Height S. Autoimmune Liver Disease in Children with Sickle Cell Disease. *J Pediatr*. Oct 2017;189:79-85. e2. DOI: <https://10.1016/j.jpeds.2017.06.035>
49. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Primers*. Apr 2018;4:18018. DOI: <https://10.1038/nrdp.2018.18>

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### Contribuciones de los autores

*Sergio Arturo Machín García:* Confección del proyecto, recolección y procesamiento de los datos, análisis de los resultados y confección del manuscrito.

*Eva Svarch Guerchicoff:* Confección del proyecto, análisis de los resultados y revisión del manuscrito.

*Olga Margarita Agramonte Llanes:* Recolección de datos.

*Andrea Menéndez Veitía:* Recolección de datos.

*Rosa María Lam Díaz:* Realizó el procesamiento estadístico.