

## ARTÍCULO ORIGINAL

### Principales causas de muerte en adultos con hemoglobinopatías

#### Main causes of death in adults with hemoglobin disease

**Dra. Lidia Clara Suárez Beyrías, Lic. Maylin Vargas Vega, Dra. Teresa Isabel Simón Boada, Dra. Meidys María Macías Navarro y Lic. Ariatna Carmenaty Pérez**

Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", Universidad de Ciencias Médicas, Santiago de Cuba, Cuba.

#### RESUMEN

Se efectuó un estudio descriptivo y retrospectivo de los 22 fallecidos con diagnóstico de hemoglobinopatías en el Servicio de Hematología del Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" de Santiago de Cuba, desde enero de 2008 hasta diciembre de 2012, con vistas a identificar las manifestaciones clínicas que ocasionaron complicaciones fatales. En la serie predominaron la intensificación del íctero como causa principal de ingreso y el tromboembolismo pulmonar, las infecciones y la insuficiencia hepática como causas de muerte demostradas por necropsia, aunque esta solo se realizó a 22,7 % de los fallecidos; también se observó que la curva de supervivencia comenzó a declinar a partir de los 20 años en el sexo masculino y de los 30 en el femenino. Las diferentes causas de muerte estuvieron relacionadas con el daño orgánico progresivo, de manera que fueron identificados los órganos más afectados, para poder establecer así pautas preventivas en el seguimiento de los pacientes con esta enfermedad, a fin de minimizar las crisis vasooclusivas que contribuyen a complicaciones y muerte temprana.

**Palabras clave:** hemoglobinopatías, tromboembolismo, daño orgánico, atención secundaria de salud.

#### ABSTRACT

A descriptive and retrospective study of the 22 dead with diagnosis of hemoglobin disease in the Hematology Service of "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" Teaching General Hospital in Santiago de Cuba, was carried out from January, 2008 to December, 2012, aimed at identifying the clinical manifestations that caused fatal complications. In the series the icterus intensification prevailed as main cause of admission and the pulmonary thromboembolism, the infections and the hepatic failure as causes of death demonstrated by autopsy, although this was only carried out to the 22.7% of the dead; it was also observed that the survival curve began to decline starting from the 20 years in the male sex and from the 30 years in the female sex. The different causes of death were related to the progressive organic damage, so that the most affected organs were identified, to be able to establish preventive rules in the follow up of the patients with this disease, in order to minimize the vasoocclusive crises that contribute to complications and early death.

**Key words:** hemoglobin disease, thromboembolism, organic damage, secondary health care.

## INTRODUCCIÓN

El término hemoglobinopatía se emplea para designar los trastornos hereditarios de la molécula de hemoglobina (Hb), que constituyen, a escala mundial, las alteraciones genéticas más frecuentes en la práctica clínica.<sup>1-3</sup>

El primero en identificar las células falciformes fue James Herrick, en un estudiante de medicina. Posteriormente Linus Pauling demostró la movilidad electroforética anormal de la hemoglobina S (HbS), en tanto Vernon Ingram descubrió que la enfermedad se debía a la sustitución de un solo aminoácido en la molécula de la hemoglobina, cuya estructura fue descifrada por Max Perutz, quien también elucidó las bases moleculares de su función. Por otra parte, la observación de Janet Watson de que los síntomas se manifestaban en los lactantes afectados solo después que la concentración de la hemoglobina fetal ha caído, ayuda a entender lo relacionado con la enfermedad.<sup>2-4</sup>

El evento primario de la fisiopatología es la polimerización de la HbS desoxigenada que deforma al hematíe, que a la vez ocluye frecuentemente la microcirculación, provoca hipoxia, polimerización y, por consiguiente, más oclusión vascular.<sup>5-7</sup> Este proceso aparentemente simple, es en realidad muy complejo, pues hay una disminución del óxido nítrico debido a su captación por la Hb liberada en el plasma por la hemólisis intravascular; disminución que ocasiona vasoconstricción, aumento de la expresión de moléculas de adhesión y activación plaquetaria.<sup>8-10</sup>

Las hemoglobinopatías tienen un cuadro clínico muy variable, cuya evolución es interrumpida por la aparición de episodios agudos denominados crisis. Las crisis vasooclusivas o dolorosas son las más comunes y las que determinan en gran medida la gravedad de las manifestaciones clínicas que ocasiona la enfermedad.<sup>11-13</sup>

Así, la oclusión vascular, constante y subclínica, conduce al daño crónico de los órganos: insuficiencia renal aguda, alteraciones hepáticas, pulmonares, cardiovasculares, óseas y oftalmológicas. Los desórdenes hepatobiliares, aunque no están relacionados específicamente con la enfermedad, también se presentan frecuentemente. Tal es el caso de la litiasis vesicular, la cual es una afección crónica común en estos pacientes, que provoca múltiples complicaciones que pueden conducir a la muerte.<sup>14,15</sup>

El diagnóstico de las alteraciones orgánicas en estos pacientes y el tratamiento oportuno, pueden contribuir a mejorar la sobrevida, pues cuando dichas alteraciones son controladas, se reducen los daños que aparecen con la edad. Al respecto, en algunos estudios se señala que la causa de muerte depende de la edad y de la afectación orgánica que se va instalando progresivamente.<sup>16,17</sup>

Actualmente, el diagnóstico de hemoglobinopatía no ha dejado de ser un problema de salud. En la provincia de Santiago de Cuba se ha podido identificar en 8 % de sus habitantes, agrupado en los fenotipos SS, SC y Sβtal, y aunque el programa nacional ya muestra resultados satisfactorios, existen más de 800 pacientes que requieren de una esmerada atención para incrementar la calidad de vida y mejorar la supervivencia, por lo cual los propósitos deben estar encaminados a prevenir las manifestaciones clínicas que ocasionan complicaciones fatales.<sup>18,19</sup>

## MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo de los fallecidos con diagnóstico de hemoglobinopatías en el Servicio de Hematología del General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" de Santiago de Cuba, desde enero de 2008 hasta diciembre de 2012.

El universo estuvo constituido por los 39 pacientes fallecidos con dicho diagnóstico en Santiago de Cuba, de los cuales se escogió como muestra los 22 que ingresaron y fallecieron en el mencionado centro hospitalario.

Entre las principales variables analizadas figuraron: edad, sexo, antecedentes patológicos personales asociados, tipo de hemoglobinopatía, causa clínica de muerte y resultado de la necropsia.

Para el procesamiento se utilizó el paquete estadístico SPSS, versión 20. La información se organizó en distribuciones de frecuencias. Se empleó el porcentaje como medida de resumen para variables cualitativas, así como la media y desviación estándar para las cuantitativas. Para el análisis de supervivencia se aplicó el test de log-rank.

## RESULTADOS

En la serie, al identificar el tipo de hemoglobinopatía, se encontró que solo un paciente fue S $\beta$ +talasémico (4,5 %) y los demás correspondieron al tipo de hemoglobina SS (95,4 %).

Al agrupar a los fallecidos en diferentes grupos de edades, se observó que 22,7 % correspondió al grupo de 19- 34 años; 31,8 % al de 35- 49 y 45,4 % al de 50 y más años, con mayor frecuencia del sexo masculino.

En relación con la edad promedio y el sexo (tabla 1) se muestra una media de 49,8 para el sexo femenino y de 41,7 para el masculino.

**Tabla 1.** Relación entre sexo y edad

Sexo	Media	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
Femenino	49,8	42,931	56,819
Masculino	41,7	34,868	48,561
Total	44,6	39,473	49,891

En cuanto a los antecedentes patológicos personales, no se obtuvo información que pudiera incrementar el riesgo de complicaciones, es decir, 2 fallecidos tenían antecedentes de enfermedad hepática demostrada y cardiopatía; 13,6 % consumía alcohol de forma habitual y 59,1 % presentaba litiasis vesicular.

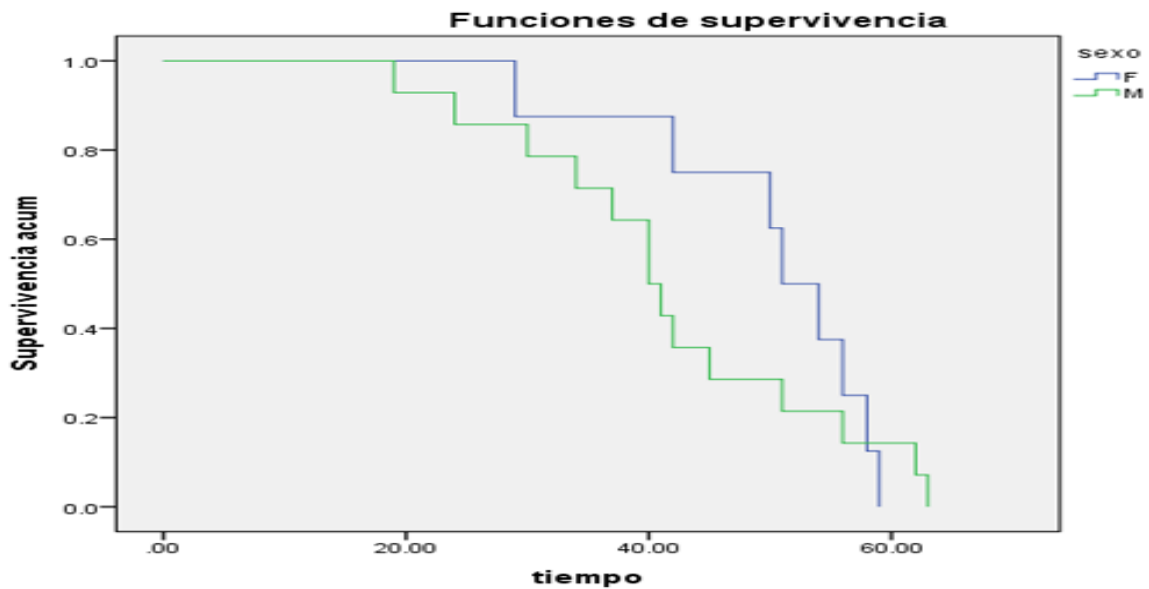
Se realizó la necropsia a 22,7 % de los fallecidos y para analizar la causa de muerte se consideró el diagnóstico clínico al ingreso y la evolución desfavorable. Entre las causas demostradas por la necropsia predominaron el tromboembolismo pulmonar, las infecciones y la insuficiencia hepática.

Como se muestra en la tabla 2, como principales causas de muerte según la evolución clínica prevalecieron la insuficiencia hepática (10, para 45,5 %), seguida por la cardíaca (5, para el 22,7 %) y por la infección respiratoria (3, para 13,6 %); también se describen otras causas, aunque con menor porcentaje.

**Tabla 2.** Relación entre causa de muerte y sexo

Causas de muerte	Sexo				Tota	
	Masculino		Femenino		No.	%
Infección respiratoria	2	9,1	1	4,5	3	13,6
Insuficiencia hepática	8	36,4	2	9,1	10	45,5
Insuficiencia cardíaca	3	13,6	2	9,1	5	22,7
Reacción hemolítica postransfusional tardía			1	4,5	1	4,5
Tromboembolismo pulmonar			2	9,1	2	9,1
Insuficiencia renal	1	4,5			1	4,5
Total	14	63,6	8	36,4	22	100,0

Estos pacientes mueren en edades tempranas y sus causas están relacionadas con las infecciones y el daño orgánico progresivo. Según las curvas de supervivencia se observa que esta comienza a declinar a partir de los 20 años para el sexo masculino y de los 30 para el femenino (figura).



**Fig.** Curvas de supervivencia según sexo

## DISCUSIÓN

Las hemoglobinopatías como trastorno hereditario, con alteración en la hemoglobina, provocan afectación progresiva en todos los órganos, lo cual se incrementa con la edad y está asociada con manifestaciones clínicas agudas y disfunción orgánica, que comienzan en la primera etapa de la vida y conducen a la muerte temprana.<sup>7</sup>

En el período estudiado, hubo en Santiago de Cuba 39 fallecidos con este diagnóstico, de los cuales 22 ingresaron con complicaciones graves y el tipo de hemoglobinopatía más frecuente correspondió a la SS.

Las causas de muerte en estos pacientes están relacionadas con la edad y la evolución de la enfermedad. Al respecto se plantea que en la infancia las infecciones constituyen la primera causa de defunción, pues están relacionadas con los diferentes momentos de hospitalización, según la gravedad del proceso infeccioso, y que conducen a muerte temprana en diferentes partes del mundo.<sup>10,11,13</sup>

Aparte de la edad, las afectaciones reiteradas por crisis vasooclusivas, la presencia de litiasis vesicular y el daño multiorgánico progresivo son elementos suficientes para la aparición de complicaciones, con el consecuente incremento de la morbilidad y la mortalidad.<sup>11,12,14</sup>

En algunos estudios se señala que la causa más frecuente de muerte continúan siendo las infecciones, para todas las variantes de hemoglobinopatías y en todos los grupos de edades, las cuales corresponden con más frecuencia al tracto respiratorio superior. En los adultos también puede estar relacionada con el daño orgánico crónico, de manera que se debe seguir insistiendo en el uso oportuno de la antibioticoterapia, así como en la detección precoz y el control de dichos daños, lo que pudiera disminuir la incidencia de esta complicación.<sup>12,14</sup>

En el presente estudio predominaron las complicaciones hepáticas como principal causa de muerte, para lo cual no se encontró una explicación clara, lo cual difiere de lo encontrado en series similares, donde se hace referencia al síndrome torácico agudo, a la insuficiencia renal crónica, a las infecciones y a los accidentes cerebrovasculares.<sup>2,3,17</sup> Otros consideran que dichas causas están relacionadas con los procesos sépticos respiratorios y septicémicos. Entre los procesos no sépticos más importantes se destacan los accidentes vasculares encefálicos, el tromboembolismo pulmonar y el infarto agudo del miocardio, sobre todo pacientes mayores de 40 años.<sup>14</sup>

Los esfuerzos actuales y futuros deben de estar encaminados a la prevención de estas infecciones desde la niñez, con el seguimiento sistemático, para poder indicar así el tratamiento oportuno en caso de disfunciones orgánicas.<sup>12,15</sup>

Para los adultos, las principales causas de morbilidad y mortalidad están relacionadas también con la afectación progresiva de los diferentes órganos, con las frecuentes oclusiones vasculares que limitan las funciones vitales y con la anemia habitual, como consecuencia de los episodios hemolíticos.<sup>16,17</sup> Se describen lesiones hepáticas producidas por falciformación crónica en los sinusoides, hepatitis viral, sobrecarga de hierro o la combinación de estos factores. Muchas veces, las crisis vasooclusivas se acompañan de infecciones y se localizan en los pulmones, el hígado y en el sistema nervioso, con la gravedad que las caracteriza, de modo que requieren exanguinotransfusión para evitar la muerte por esta causa.<sup>13-18</sup>

En esta casuística no se recogió el antecedente de afectación orgánica antes del ingreso, a pesar de que para estos pacientes existe una consulta especializada en el territorio, donde se evalúa sistemáticamente el avance de la enfermedad, para de esta forma aplicar el tratamiento oportuno y reducir las complicaciones.

Aunque a la mayoría de los fallecidos no se le realizó necropsia por negativa de sus familiares, entre las causas de muerte demostradas mediante este proceder estuvieron el tromboembolismo pulmonar, las infecciones y la insuficiencia hepática.<sup>12,15</sup>

Por otra parte, en las curvas de supervivencia realizadas se evidencia que esta comienza a declinar a partir de los 20 años para el sexo masculino y de los 30 para el femenino, lo cual demuestra que las muertes han ocurrido en edades muy tempranas, a pesar de las actuales tendencias terapéuticas, que han hecho posible que en Cuba la supervivencia sea cada vez más prolongada para estos pacientes.<sup>3,15,18</sup>

A pesar del seguimiento sistemático a los pacientes con hemoglobinopatías y a la aplicación de la hidroxiurea (medicamento que disminuye la frecuencia de crisis vasooclusivas de mayor gravedad), las admisiones en los servicios de urgencias, la estancia hospitalaria, la necesidad de transfusiones sanguíneas y las complicaciones que se presentan, conducen al deterioro del estado general, lo cual compromete la vida del paciente y ocasiona mortalidad temprana.<sup>19,20</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Smith WR, Scherer M. Sickle-cell pain: advances in epidemiology and etiology. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:409-15.
2. Sarduy Sáez S, Losada Buchillón R, Espinosa Estrada E, Hernández Padrón C, Ávila Cabrera O, Cano Izquierdo L, et al. Caracterización de pacientes con anenia drepanocítica (ad). *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2009 [citado 2 May 2015];25(4).
3. Macías Abraham C, Villaescusa Blanco R, Hernández Ramírez P, Ballester Santovenia JM. Experiencia en el desarrollo y la aplicación de la inmunología en los últimos 10 años. *Rev Cubana Hematol, Inmunol Hemoter*. 2011 [citado 2 May 2015];27(1).
4. Svarch E, Marcheco Teruel B, Machín García S, Menéndez Veitía A, Nordet Carrera I, Arencibia Núñez A, et al. La drepanocitosis en Cuba. Estudio en niños. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2011 [citado 2 May 2015];27(1).
5. Palacios Ruiz H. Papel de los factores endoteliales en la drepanocitosis. México, DF: Instituto Politécnico Nacional; 2010.
6. Campo Díaz MC, Fortún Prieto A, Fortún Campo A, Hernández González JL. Fisiopatología de la vaso-oclusión en la drepanocitosis. *Rev Ciencias Médicas Pinar del Río*. 2009 [citado 2 May 2015];13(1).
7. da Silva GB, Liborio AB, Daré Ede F. New insights on pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis, and treatment of sickle cell nephropathy. *Ann Hematol*. 2011;90(12):1371-9.

8. Toirac Lamarque AS, Blanco Román G, Pascual López V, Plasencia Asorey C, Ibarra Madrazo M, Losada Gómez J. Hemoglobinopatías de tipo S y embarazo. Resultados en la atención al perinato. MEDISAN. 2011 [citado 2 May 2015];15(1).
9. Johnson MC, Kirkham FJ, Redline S, Rosen CL, Yan Y, Roberts I, *et al.* Left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in children with sickle cell disease are related to asleep and waking oxygen desaturation. *Blood*. 2010;116(1):16-21.
10. Brandow AM, Brousseau DC, Pajewski NM, Panepinto JA. Vaso-occlusive painful events in sickle cell disease: impact on child well-being. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 54(1):92-7.
11. Brousseau DC, Owens PL, Mosso AL, Panepinto JA, Steiner CA. Acute care utilization and rehospitalizations for sickle cell disease. *JAMA*. 2010; 303(13): 1288-94.
12. Hassell KL. Population estimates of sickle cell disease in the US. *Am J Prev Med*. 2010;38(Suppl 4):512-21.
13. Steinberg MH. Sickle cell disease and associated hemoglobinopathies. In: Goldman L, Schafer AI. *Cecil Medicine*. 24<sup>th</sup>. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011.
14. Pila Pérez R, Pila Peláez R, Owen Osbert G, Herere R, Kafui T. Anemia de células falciformes: estudio comparativo en Cuba y Santa Lucía. *AMC*. 2002 [citado 2 May 2015]; 6(supl 3).
15. Prabhakar H, Haywood C, Malokie R. Sickle cell disease in the United States: Looking back and forward at 100 years of progress in management and survival. *Am J Hematol*. 2010;85(5):346-53.
16. Machín García S, Guerra Alfonso T, Svarch E, Espinosa Martínez E, Mesa Cuervo JR, Dorticós Balea E, *et al.* Morbiletalidad en pacientes adultos con drepanocitosis. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2004 [citado 2 May 2015];20(2).
17. Machín García S, Cutiño Martínez M, Svarch E, Arencibia Núñez A, Menéndez Veitía A, Hernández Padrón C. Morbilidad y mortalidad de la hemoglobinopatía SC en el Instituto de Hematología e Inmunología. Experiencia de 36 años. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2014 [2 May 2015];30(2).
18. Wilber A, Nienhuis AW, Persons DA. Transcriptional regulation of fetal to adult hemoglobin switching: new therapeutic opportunities. *Blood*. 2011;117(15):3945-53.
19. Wang WC, Ware RE, Miller ST, Iyer RV, Casella JF, Minniti CP, *et al.* Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial (BABY HU). *Lancet*. 2011; 377(9778):1663-72.

Recibido: 24 de junio de 2015.  
Aprobado: 26 de noviembre de 2015.

*Lidia Clara Suárez Beyrés.* Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso",  
avenida Cebreco, km 1½, reparto Pastorita, Santiago de Cuba, Cuba. Correo  
electrónico: [lidia@hospclin.scu.sld.cu](mailto:lidia@hospclin.scu.sld.cu)