Descargado el: 7-10-2026 ISSN 1727-897X

ARTÍCULO ORIGINAL

Caracterización de los niños con drepanocitosis de la provincia de Cienfuegos. 2007-2017

Characterization of children with Sickle-cell anemia in the Cienfuegos Province.2007-2017

Ariel Efrén Uriarte Méndez[1] Elizabeth Ranzola Fuentes[1] Dumeivy García Sánchez[1] Lucía Díaz Morejón[1]

[1] Hospital Pediátrico Universitario Paquito González Cueto, Cienfuegos, Cienfuegos, Cuba

Cómo citar este artículo:
Uriarte-Méndez A, Ranzola-Fuentes E, García-Sánchez D, Díaz-Morejón L. Caracterización de los niños con drepanocitosis de la provincia de Cienfuegos. 2007-2017. **Medisur** [revista en Internet]. 2019 [citado 2026 Oct 7]; 17(5):[aprox. 13 p.]. Disponible en: https://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/4278

Resumen

Fundamento: la drepanocitosis es una afección con una prevalencia relativamente elevada y morbimortalidad importante. Profundizar en su comportamiento permite trazar estrategias de salud que garanticen una asistencia médica integral.
Objetivo: determinar las características clínico-epidemiológicas de los niños con drepanocitosis de la provincia de Cienfuegos.
Métodos: estudio descriptivo, de corte transversal, que incluyó a la totalidad de los niños con drepanocitosis en el Hospital Pediátrico Paquito González Cueto, de Cienfuegos, diagnosticados entre enero de 2007 y diciembre de 2017. Las variables fueron: presencia de diagnóstico prenatal, edad actual, edad al diagnóstico, municipio de procedencia, variante genotípica de hemoglobina, parámetros hematológicos al comienzo, manifestaciones clínicas, presencia de daño orgánico crónico y causas de muerte. Fue determinada la frecuencia de las variables y se relacionaron con la variante de la hemoglobina. Los datos fueron recogidos de las historias clínicas a través de un formulario y procesados en el programa SPSS versión 15.0.
Resultados: se realizó diagnóstico prenatal en el 23 % de los casos. Los valores medios de los parámetros hematológicos coincidieron con la literatura revisada. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron las infecciones. El 65,4 % mostró daño orgánico crónico.
Conclusiones: las características clínicas y epidemiológicas encontradas son similares a las descritas por autores nacionales, y extranjeros de países desarrollados. Es un hecho que los niños drepanocíticos padecen de forma importante del carácter mórbido de esta enfermedad, sufren crisis vasoclusivas graves, infecciones severas y daño orgánico crónico.

Palabras clave: anemia de células falciformes, niño, epidemiologia descriptiva, Cuba

Abstract

Foundation: sickle-cell anemia is a medical condition with a relatively high prevalence and an important morbidity. Deepening in its behavior allows designing health strategies which guaranty a comprehensive medical care.
Objective: To determine the clinical-epidemiological characteristics of children with sickle cell disease in the province of Cienfuegos.
Methods: descriptive, cross-sectional study, which included all children with sickle cell disease at Paquito González Cueto Pediatric Hospital, in Cienfuegos, diagnosed between January 2007 and December 2017. The variables were: prenatal diagnosis, current age, age at diagnosis, municipality of origin, genotypic variant of hemoglobin, haematological parameters at the beginning, clinical manifestations, and presence of chronic organic damage and causes of death. The frequency of variables was determined and they were related to the variant of hemoglobin. Data was collected from medical records through a form and processed in the SPSS program version 15.0.
Results: prenatal diagnosis was made in 23% of the cases. The mean values of the hematological parameters coincided with the literature reviewed. The most frequent clinical manifestations were infections 65.4% showed chronic organic damage.
Conclusions: clinical and epidemiological characteristics found are similar to those described by national authors, and foreigners from developed countries. It is a fact that children diagnosed sickle-cell suffer greatly from the morbid nature of this disease, suffer from severe vaso-occlusive crises, severe infections and chronic organ damage.

Key words: anemia, sickle cell, child, epidemiology, descriptive, Cuba

Aprobado: 2019-07-03 09:43:58

Correspondencia: Ariel Efrén Uriarte Méndez. Hospital Pediátrico Universitario Paquito González Cueto. Cienfuegos. arieluriarte@hosped.cfg.sld.cu

INTRODUCCIÓN

La drepanocitosis hace referencia no solo a los pacientes con anemia falciforme (Hb S homocigótica), sino también a los heterocigotos compuestos en los que una mutación de un gen de la globina β incluye la mutación falciforme y en el gen de la globina β de la segunda globina β existe una mutación distinta, como las mutaciones asociadas con la hemoglobina C, la talasemia β y la hemoglobina D. En la anemia falciforme, la Hb S con frecuencia representa hasta el 90% de la hemoglobina total. En la drepanocitosis, la Hb S representa >50% de la hemoglobina total.[1-3]

Es una de las hemoglobinopatías estructurales más comunes en el mundo. La HbS tiende a polimerizarse cuando está desoxigenada, lo que constituye el hecho primario de la patología de la célula falciforme. La polimerización de la HbS distorsiona el glóbulo rojo en la forma de hoz característica, y así estas células pueden ocluir la circulación microvascular y causar hemólisis.[1-3]

El curso crónico de la enfermedad es interrumpido por las llamadas crisis del drepanocítico, destacándose las crisis vasoclusivas dolorosas (CVOD) o clínicas, que representan el 90 % de los ingresos en sala de emergencia o de hospitalización. Dichas crisis pueden presentarse en cualquier localización como huesos, pulmón, hígado, bazo, cerebro y pene. Las más características son la dactilitis (muchas veces como forma de presentación de la enfermedad y predictora de mal pronóstico),[4,5] síndrome torácico agudo, accidente vascular cerebral, dolor abdominal agudo, priapismo, crisis de secuestro esplénico, crisis aplásicas, infecciones y crisis hemolíticas agudas. Aparte de estos sucesos agudos, los pacientes van sufriendo un daño crónico en diferentes órganos como bazo, sistema nervioso central (SNC), huesos y articulaciones, corazón, pulmón, riñón, piel y ojos, todo lo cual constituye un grave problema en cuanto a morbilidad grave, mortalidad e invalidez permanente.[1-3]

La drepanocitosis es la anemia hemolítica más frecuente en la población mundial, la padecen cerca de 70 millones de personas, estando el 86 % de ellas en África Ecuatorial;[6,7] y tiene importantes repercusiones de salud pública. La proporción de niños afectados que sobreviven más allá de los cinco años es cada vez mayor, pero esos niños corren el riesgo de muerte prematura. Cuando el impacto en la salud se mide en función de la mortalidad de los menores de cinco años, la anemia falciforme es la causa de la muerte de un 5% de este segmento de la población en el continente africano, de más de un 9% en África occidental y de hasta un 16% en algunos países de esta subregión.[8]

En Cuba la HbS tiene una incidencia de portadores en la población general de un 3,08%, alcanzando hasta más de 10 % en la zona oriental del país. Los individuos negros están más afectados con un 13%, seguido de los mestizos (4,1 %) y de los blancos (0,6%).[9] En nuestro país, desde el año 1986 se realiza el diagnóstico prenatal de drepanocitosis.[10]

El comportamiento de las anemias drepanocíticas en la provincia de Cienfuegos es similar al resto del país, por tanto, siempre ha existido un control adecuado de los pacientes para evitar las complicaciones agudas y retrasar el daño orgánico, además del cumplimiento del programa del diagnóstico prenatal.

Existen varios trabajos nacionales recientes que abordan esta afección,sin embargo, en Cienfuegos casi no existen investigaciones publicadas sobre el tema. Como principales antecedentes del presente trabajo en Cienfuegos tenemos una tesis para optar por el título de especialista de primer grado en Pediatría que caracteriza a niños con drepanocitosis, pero que data del año 1991,[a] y más recientemente fue realizada una tesis de maestría, que trata sobre el crecimiento y desarrollo de estos niños.[b]

Los autores de la presente investigación se han centrado sobre todo en lo relacionado a factores epidemiológicos, mortalidad, daño orgánico crónico y morbilidad en sentido general lo cual no ha sido lo suficientemente estudiado. Su objetivo fue determinar las características clínico-epidemiológicas de los niños con drepanocitosis de la provincia de Cienfuegos.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, de corte transversal, en el Hospital Pediátrico Universitario Paquito González Cueto, de Cienfuegos, que abarcó el período comprendido desde enero de 2007 a diciembre de 2017. Fueron incluidos los 26 pacientes con diagnóstico de drepanocitosis en el período de estudio, cuyas

historias clínicas y microhistorias de seguimiento ambulatorio, estuvieron disponibles en su totalidad y no presentaron carencias de datos imprescindibles para la investigación. Por tanto, no fue excluido ningún paciente de los que inicialmente se propuso investigar. La información fue obtenida de las historias clínicas de los diferentes ingresos que habían tenido los pacientes y de las microhistorias de seguimiento ambulatorio.

Fue verificado si hubo diagnóstico prenatal y se determinó su porcentaje; para el resto fue hallado el promedio de edad al momento del diagnóstico y la desviación estándar. La edad actual fue estratificada en grupos y se determinó el número y porcentaje para cada grupo. Igualmente se procedió con el sexo.

Los valores medios de las pruebas de laboratorio fueron distribuidos según el tipo de drepanocitosis. Los rangos de referencias utilizados son los protocolizados en el servicio de hematología. La hemoglobina, plaquetas y leucocitos fueron realizados automáticamente en el analizador hematológico Pentra 120 Retic; la hemoglobina por el principio de la colimetría, las plaquetas por impedancia, y los leucocitos a través de la impedancia, dispersión de luz y citoquímica. El conteo de reticulocitos se realizó por el método manual del Azul Brillante de Cresil.

Se determinó la frecuencia de las manifestaciones clínicas presentadas en algún momento de la enfermedad dividiéndolas en crisis clínicas y crisis hematológicas, y para ambas categorías se hizo una distribución de acuerdo a la variante genética de la Hb (SS, SC, SB).

Fue verificada en cada paciente la presencia de afectación crónica renal, oftalmológica, cardiovascular y neurológica. Los criterios utilizados de lesión orgánica crónica fueron los siguientes: para el daño renal, la presencia de microalbuminuria,[11] para el oftalmológico, las alteraciones en el fondo de ojo,[12] para el cardiovascular, los hallazgos patológicos del ecocardiograma,[13,14] y para el neurológico, las pruebas de conducción nerviosa y los potenciales evocados auditivos y de tallo encefálico, alteradas.[5] Además, se hizo una distribución de las diferentes alteraciones en base a los grupos etarios. Los resultados se mostraron en forma de frecuencia y porcentaje.

Se registró el tipo de tratamiento recibido por los pacientes en dos categorías: tratamiento con hidroxiurea y régimen de hipertransfusiones. La frecuencia y el porcentaje de ambos se ilustraron en una tabla.

Las variables recogidas a través un formulario fueron introducidas en una base de datos diseñada en el paquete estadístico SPSS, versión 15.0, y se determinó la frecuencia y el porcentaje de los eventos. Para las variables numéricas como edad al diagnóstico postnatal y los valores de laboratorio se determinó la media aritmética y la desviación estándar. Los resultados se mostraron en tablas de contingencia en el caso de las variables cualitativas.

Consideraciones éticas

Los datos fueron obtenidos de las historias clínicas de los ingresos y de las microhistorias de seguimiento ambulatorio, solo con carácter investigativo. Los resultados obtenidos no hicieron alusión específica a ningún paciente ni se usaron con otro fin que no fuera el científico. Por tanto, no se necesitó ningún documento de aprobación por parte de la familia. Además, el proyecto investigativo fue aprobado por el Comité Científico del hospital.

RESULTADOS

El sexo estuvo representado de forma homogénea con 13 pacientes masculinos e igual número de niñas. La distribución por municipios ubicó a Cienfuegos con el mayor número de casos con 18, seguido de Cumanayagua con 5. (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de los pacientes según sexo y por municipios

MUNICIPIO	SEXO	
	Masculino	Femenino
Cienfuegos	8	10
Cumanayagua	3	2
Palmira	1	0
Cruces	1	0
Abreus	0	1
Rodas	0	0
Aguada	0	0
Lajas	0	0
TOTAL	**13**	**13**

Se realizó el diagnóstico prenatal en 6 casos que representaron el 23 %. La media de edad al momento del diagnóstico posnatal en el resto de la serie fue de 22,5 meses con una desviación estándar de 18,5. (Tabla 2). Dicha edad estuvo ubicada con mayor frecuencia en el rango de 1 a 4 años con 10 casos, lo que representó el 50 %. (Tabla 3).

Tabla 2. Diagnóstico prenatal y edad promedio al diagnóstico postnatal

Número de pacientes con diagnóstico prenatal.	6 (23 %)
Número de pacientes con diagnóstico postnatal.	20 (67 %)
Promedio de edad (meses) al diagnóstico postnatal.	22,5 (DE: 18,5)

DE: Desviación estándar.

Tabla 3. Edad al diagnóstico posnatal

Grupos etarios	Número	Porcentaje
Menos de 1 año	8	40
1-4 años	10	50
5-9 años	2	10
Más de 9 años.	0	0
TOTAL	20	100

La edad actual estratificada en grupos evidenció la mayor frecuencia para los grupos de 10 a 14 años (38,5 %), de 15 a 19 años (34,6 %) y de 1 a 4 años (23,1%). En el grupo de los menores de 1 año no se registraron casos. (Tabla 4).

Tabla 4. Edad actual

Grupos etarios	Número (n=26)	Porcentaje
Menores de 1 año	0	0
1- 4 años	6	23,1
5 - 9 años	1	3,8
10 - 14 años	10	38,5
15 - 18 años	9	34,6

Los resultados de los parámetros hematológicos al momento de la captación mostraron que el valor medio de la Hb fue más bajo en la Hb SS con 72 g/l (DE: 1,88). La media aritmética del número de reticulocitos fue ligeramente más elevada para la Hb SS, seguida de las medias para la Hb Sβ. El valor medio del conteo de plaquetas fue de 297,43 X 10^9 (DE: 78,13) para la Hb SS. En los casos con Hb Sβ fue de 234 X 10^9/l (DE: 53,79) y para la Hb SC, de 217,8 X 10^9/l (DE: 3,37). Este último valor fue el más bajo pero más uniforme, con una medida de dispersión (desviación estándar) menor. Los leucocitos tuvieron un comportamiento similar a los reticulocitos y plaquetas, siendo el promedio más elevado en la Hb SS. (Tabla 5).

Tabla 5. Parámetros hematológicos al momento del diagnóstico

Parámetros	**Hb SS** (n=17) (Media y DE)	**Hb Sβ** (n=4) Media y DE)	**Hb SC** (n=5) (Media y DE)
Hb (g/L)	72 (1,88)	90,5 (1,51)	89 (0,77)
Reticulocitos (X 10 $^{-3}$/L)	179,5 (68,26)	169,25 (47,54)	118,2 (51,42)
Plaquetas (X 10 ^{9}/L)	297,43 (78,13)	234 (53,79)	217,8 (3,37)
Leucocitos (X 10 ^{9}/L)	13,73 (5,45)	11 (3)	8,6 (1,2)

DE: Desviación estándar.

Las manifestaciones clínicas que predominaron a lo largo del período de estudio fueron las infecciones, presentadas en 18 pacientes para un 69,2 %. Le siguieron en orden de frecuencia las crisis vasoclusivas óseas, el secuestro esplénico, el síndrome torácico agudo y las crisis hiperhemolíticas. El resto de las manifestaciones clínicas fueron halladas en menor proporción. La variante genotípica de Hb más afectada fue la Hb SS con 65 eventos, pero además, fue en la que más variedad de manifestaciones clínicas se constataron. (Tabla 6).

Tabla 6. Manifestaciones clínicas

Manifestaciones clínicas	Hb SS	Hb Sβ	Hb SC	TOTAL	%
Infecciones	12	2	4	**18**	69,2
Crisis vasoclusivas óseas	7	3	4	**14**	53,8
Secuestro esplénico	9	3	0	**12**	46,2
Síndrome torácico agudo	7	2	1	**10**	38,5
Crisis hiperhemolíticas	7	2	0	**9**	34,6
Crisis vasoclusivas abdominales	3	1	1	**5**	19,2
Litiasis vesicular	6	1	0	**7**	26,9
Crisis aplásticas	3	0	0	**3**	11,5
Síndrome mano-pie	1	0	1	**2**	7,7
Crisis vasoclusivas del SNC	2	0	0	**2**	7,7
Osteomielitis	1	1	0	**2**	7,7
Crisis hepáticas	1	0	0	**1**	3,8
Priapismo	1	0	0	**1**	3,8
Necrosis aséptica del fémur	1	0	0	**1**	3,8
Otras	4	1	0	**5**	5,9
TOTAL	**65**	**16**	**11**	**92**	-

Del total de pacientes en el estudio solo 9 (34,6 %) no evidenciaron daño orgánico crónico. Las manifestaciones de daño orgánico más frecuentes fueron la velocidad de conducción nerviosa alterada y la microalbuminuria, cuantificadas 11 veces cada una para un 42,3 %. La mayor cantidad de niños afectados correspondió a los casos de hemoglobinopatía SS mientras que los menos afectados fueron los drepanocíticos SC. (Tabla 7).

Tabla 7. Complicaciones crónicas según variante de HB

Manifestaciones de daño orgánico crónico	Hb SS	Hb Sβ	Hb SC	Total	%
Velocidad de conducción nerviosa y PEV auditivos alterados	10	1	0	**11**	42,3
Presencia de microalbuminuria	8	3	0	**11**	42,3
Alteraciones en el ecocardiograma	5	0	0	**5**	19,2
Alteraciones en el fondo de ojo	2	0	1	**3**	11,5
Sin daño orgánico crónico	4	1	4	**9**	34,6

Casi la totalidad de los pacientes identificados con daño crónico tenían más de 10 años de edad. EL 93,3 % de las alteraciones encontradas se concentraron en los grupos etarios de 10 a 14 y

de 15 a 18 años.

El tratamiento con hidroxiurea se constató en 13 pacientes (50 %). De ellos 13 correspondieron a hemoglobinopatía SS y 3 a Sβ. Solo se registraron dos casos con régimen de hipertranfusión, que fueron dos niños con Hb SS. (Tabla 8).

Tabla 8. Tratamiento indicado

Régimen de tratamiento	Hb SS	Hb Sβ	Hb SC	Total	%
Hidroxiurea	10	3	0	**13**	50 %
Hipertransfusiones	2	0	0	**2**	7,7 %

En el período de estudio acontecieron dos fallecimientos, un niño de 9 años debido a choque hipovolémico secundario a secuestro esplénico y una niña de 11 años que falleció por choque cardiogénico.

DISCUSIÓN

El número más elevado de pacientes registrados del municipio de Cienfuegos seguido por el de Cumanayagua, obedece a la mayor densidad poblacional de estos. Por lo pequeño de la serie y por tener todos los municipios de la provincia características demográficas similares se obvió establecer tasas por número de habitantes.

La proporción igual de hembras/varones encontrada es propia de esta enfermedad que tiene un patrón de transmisión autosómico, y así lo recoge la literatura.[1-3] Una investigación realizada en la institución en el año 1990 que incluyó una serie de 18 niños con hemoglobina SS, muestra resultados similares alos del presente trabajo al reportar 10 casos del sexo femenino contra 8 del sexo masculino.[a]

Sin embargo, se revisó un trabajo realizado en Las Tunas en el cual se estudiaron los niños drepanocíticos que acudieron a consulta con crisis agudas durante el año 2015, que fueron 16, y la proporción de hembras/varones fue sorprendentemente de 4,3 a 1, sin que los autores den una explicación a este fenómeno. En esa provincia existían en ese momento 26 niños drepanocíticos pero ignoramos el sexo de los mismos.[15]

El 23 % de diagnóstico prenatal difiere de lo reportado por el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) en el año 1995, que en una serie de 104 niños drepanocíticos menores de 6 años, el 47,6 % fue diagnosticado prenatalmente.[16] Si bien estamos ante aspectos muy sensibles desde un punto de vista bioético, el elevado porcentaje de diagnóstico prenatal con una prevalencia estática de la enfermedad, sugiere baja prevención en cuanto a poco número de interrupciones de embarazo, y por el contrario, un porcentaje bajo, aunque no siempre puede indicar fallo en el diagnóstico.

En lo que respecta a esta serie de Cienfuegos, no existen datos concretos del seguimiento de las parejas, pero es sabido que no siempre es posible estudiar al 100 % de las identificadas con riesgo. Los datos del programa de prevención de la anemia falciforme en Cuba publicados en 2016 muestran que solo se pudo estudiar al 75 % de los conyugues de las mujeres portadoras de hemoglobinopatía.[10]

Otro aspecto a tener en cuenta es que los padres con Hb AS tienen electroforesis normales, y por tanto, en este caso no se identifica a la pareja con el riesgo. Hasta el momento no existe un programa para detectar a estos padres portadores.

De forma general,es posible asumir que el porcentaje de diagnóstico prenatal es favorable, sin dejar de reconocer que se pueden mejorar los índices. Habitualmente el motivo de las fallas se debe a la inestabilidad de las parejas, al traslado hacia otros lugares de residencia por motivos laborales o sociales y al no reconocimiento de la paternidad y la falta de información que tiene la población sobre la necesidad del estudio de ambos miembros de la pareja para la estimación

del riesgo y poder ofrecer el diagnóstico prenatal de la enfermedad.[17]

La investigación encontró que el mayor número de pacientes fue diagnosticado entre 1 y 4 años. Haciendo un análisis de este resultado es obvio decir que es el esperado, pues los niños con drepanocitosis suelen estar asintomáticos al nacer debido a que a esta edad la mayor parte de la Hb es fetal, y se hacen sintomáticos a partir de los 4-6 meses cuando los niveles de esta comienzan a disminuir. Es por eso que los esfuerzos actuales de la salud pública en este terreno se centran en los programas masivos de pesquisaje neonatal.

En mayo de 2006, el *Maternal and Child Health Bureau* (MCHB) y el *American College of Medical Genetics* (ACMG) establecen la inclusión de la anemia falciforme y la Sβ Talasemia entre las 29 enfermedades a incorporar en el panel de screening neonatal. Esta inclusión tiene su base en trabajos multicéntricos y randomizados, en los que se ha demostrado que la profilaxis con penicilina oral en niños con anemia falciforme disminuye en más de un 80% la incidencia de infección neumocóccica y evita la muerte por esta causa.[18] Este sistema ya ha sido implementado en Norteamérica y varios países de Europa. También existen programas de pesquisa perinatal en varios países africanos como Ghana, Nigeria, Burkina Faso, Camerún, Guinea Bissau, Burundi, Ruanda, República Democrática del Congo y Sudán.[19] En Cuba, actualmente se dan los primeros pasos para la inclusión de esta afección en el programa de detección precoz que ya incluye a varias enfermedades.

La edad actual de los pacientes de la serie, con predominio de los grupos de 10 a 14 años y de 15 a 19 años, refleja el comportamiento típico de una enfermedad crónica con prevalencia estable seguida hasta la edad pediátrica. Este fenómeno se explica si se entiende que los pacientes pasan a consulta de adulto al cumplir los 19 años, mientras que se acumulan los de edades inferiores. Las series largas que incluyen pacientes adultos muestran otro patrón en cuanto a la edad.[20]

Una serie de casos con corte en 2007, realizada en Cienfuegos con los 23 niños hasta ese momento seguidos en la consulta de hematología, mostró una distribución de la edad más homogénea, y curiosamente, el grupo etario menos representado fue el de 10 a 14 años. No obstante, se destacaron los mayores de 15 años como el grupo más amplio.[b]

Las cifras de hemoglobina distribuidas según la variante drepanocítica mostraron un valor medio para la hemoglobinopatía SS que coincide con la bibliografía de consulta,[1-3] pero a pesar de que se describen en la literatura valores similares para el heterocigótico Sβ debido al proceso de hemólisis y expansión del volumen plasmático más intensos en ambos que en los drepanocíticos SC, en la serie estudiada se encontró un valor medio más bajo para la enfermedad SS. El resto de los valores hematológicos, sin embargo, mostró un patrón similar para las variantes SS y Sβ, siendo un tanto diferente lo hallado para la Hb SC, cuyas cifras de reticulocitos y leucocitos fueron inferiores. El conteo de plaquetas presentó valores medios similares en los tres grupos.

En Cuba, en un trabajo del IHI sobre parámetros hematológicos que incluyó 88 niños, los autores describieron valores medios más bajos de Hb para la hemoglobinopatía SS (79 g/l, DE: 1,1) en relación a la SC (10,3 g/l, DE: 1,1), resultados estos muy parecidos a los del presente estudio, aunque vale decir que aquel no incluyó la variante Sβ.[21] También, en la comparación existió coincidencia en cuanto alos valores de reticulocitos, leucocitos y plaquetas, más elevados en el homocigótico SS en relación al heterocigótico SC.

El elevado porcentaje de infecciones encontrado dentro de las manifestaciones clínicas coincide con lo reportado en la literatura, pues las infecciones son muy frecuentes en la drepanocitosis debido a la perdida temprana de la función esplénica.[1-3] Tanto en países desarrollados como en los de bajos ingresos, las infecciones tributan una importante morbilidad y mortalidad, destacándose en particular *pneumococo pneumoniae* como causa de muerte y *stafilococcus aureus*, los bacilos gramnegativos y *mycobacterium tuberculosis*, como causa de osteomieltis.[1-3,22]

Los resultados del estudio de una amplia serie de 411 pacientes con anemia drepanocítica seguidos en el IHI, muestran que las infecciones fueron los hallazgos clínicos más frecuentes detrás de las crisis vasoclusivas dolorosas.[22] En el presente trabajo las crisis vasoclusivas dolorosas óseas constituyeron los segundos eventos en frecuenciaa pesar de ser consideradas las complicaciones más frecuentes

que requieren ingreso hospitalario.[23]

El secuestro esplénico fue el tercer evento clínico en frecuencia. Este es la complicación más temprana que pone en peligro la vida en pacientes con drepanocitosis, y la primera aparición se describe tan pronto como a las 5 semanas de edad.[22] La prevalencia en la serie fue de 46,2 %, superior al encontrado en algunas publicaciones que exponen rangos variables que van de 7 a 30 % según los autores.[24,25] Machín García y colaboradores en la serie de 411 casos del IHI [20] describen el secuestro esplénico con una frecuencia de 13,1 % la cual es baja, pero este resultado es debido a que los autores excluyeron del trabajo a los pacientes menores de 2 años, los cuales pueden aportar hasta el 75 % de estos eventos, que además, son muy raros después de los 6 años.[22]

El síndrome torácico agudo (STA) está implicado con una importante morbilidad y mortalidad en el paciente drepanocítico. Un estudio de pacientes pediátricos, llevado a cabo en el IHI, constató 112 ingresos por STA de un total de 529 para un 27,1 % lo cual es ligeramente inferior a lo encontrado por nosotros. En ese estudio el STA fue la segunda causa de ingreso.[26] Un resultado muy similar al del presente trabajo derivó de un estudio realizado en Estados Unidos de una serie de 102 niños, que encontró una incidencia de STA del 39 %.[27] El autor, también incluyó las tres variantes genotípicas de drepanocitosis.

Con respecto a las crisis hiperhemolíticas los resultados difieren de lo encontrado en el estudio observacional de 36 años del IHI que solo reportan una frecuencia de 2,2 %,[20] contra 34,6 % el presente trabajo. Llama la atención que aquellos autores, de una casuística de 411 casos, solo hayan reportado 9 eventos. Las publicaciones sobre este tema no abundan en la literatura extrajera.

Las crisis aplásticas en el estudio antes mencionado sí tuvieron una prevalencia similar a la de esta serie, al describirlas en un 14,8 %. Este tipo de evento agudo resultó más frecuente en un trabajo realizado en Estados Unidos que involucró a 330 niños, de los cuales, 120 (36,6 %) desarrollaron crisis aplástica en algún momento, todas ellas asociadas a la infección por parvovirus B19 demostrada serológicamente.[28]

La infección por parvovirus B19 en los pacientes con drepanocitosis exacerba la anemia al suprimir temporalmente la actividad eritropoyética de la médula ósea, lo que conduce a una aplasia transitoria que a menudo requiere hospitalización y transfusiones de glóbulos rojos de apoyo. Esta complicación es particularmente común en niños pequeños y menos frecuentes, pero presente, en adultos. Un evento agudo de infección por parvovirus B19 también puede precipitar crisis vasoclusiva prolongada, miocarditis esplénica, secuestro y embolia fatal de la médula ósea. Los problemas asociados con el parvovirus B19 a largo plazo pueden incluyen glomerulonefritis (que puede conducir a enfermedad renal terminal), disfunción cardíaca y accidente cerebrovascular con deficiencias neurológicos permanentes.[28]

La dactilitis o síndrome mano-pie fue descrita solamente en dos casos (7,7 %). Machín y colaboradores la describen con una frecuencia incluso menor (2,2 %).[20] Sin embargo, la literatura extranjera la considera como la primera manifestación dolorosa de lactantes y niños, y hay autores que plantean que al final de los dos años de edad se ha presentado en el 50 % de los lactantes.[3,7] La dactilitis es más frecuente en las estaciones frías y asociadas a infecciones, quizás esto explica la baja frecuencia en Cuba donde no están bien definidas las estaciones del año y hay un buen seguimiento de los casos con control de las infecciones debido a la profilaxis antibiótica y vacunal.

La crisis drepanocítica hepática o hepatopatía falciforme, se presenta con intenso dolor, espontáneo y a la palpación, en el hipocondrio derecho; fiebre, leucocitosis e ictericia. Puede ser difícil distinguirla de la hepatopatía drepanocítica debida a hepatitis vírica o de la colecistitis/coledocolitiasis aguda; por tanto, hay que excluir estas afecciones. Este tipo de evento solamente se registró en un paciente (3,8 %), lo que difiere considerablemente de estudios nacionales más amplios que lo reportan hasta con un 36 % de frecuencia.[20]Sin embargo, publicaciones extranjeras lo encuentran aproximadamente con una incidencia del 10 % entre el total de niños drepanocíticos de una serie.[30]

Las crisis vasoclusivas del SNC se presentaron en el 7,7 % de los pacientes. La literatura lasdescribencon una frecuencia entre el 6 y el 20 %.[3, 20,31] La mayor incidencia de estas complicaciones ocurre cuando no se identifican adecuadamente a los pacientes con riesgo ni estos tienen un seguimiento adecuado.[3] Por

tanto, a pesar de lo pequeña de la serie, se considera la baja frecuencia hallada como un resultado positivo del programa en la provincia.

La osteomielitis, el priapismo y la necrosis aséptica de la cabeza del fémur también tuvieron una pobre presentación, lo que coincide con series nacionales de mayor número de pacientes.[20] Sin embargo, en relación al priapismo, existen publicaciones nacionales que hacen alusión a estudios de cohorte extranjeros que han demostrado una prevalencia superior de estas crisis que va desde un 28 % a un 42 % en adultos.[31]

Con respecto a la osteomielitis, fue revisado un trabajo de Ciego de Ávila que en una serie de 24 pacientes pediátricos, describen dos eventos de osteomielitis para un 8,3 % de frecuencia, resultado este casi idéntico al del presente estudio.[32]

Por su parte, la necrosis aséptica de la cabeza femoral se describe en la literatura con una prevalencia del 3 % por debajo de los 15 años, coincidiendo con este trabajo, aunque hay que señalar que este porcentaje se incrementa considerablemente por encima de los 35 años pudiendo ser hasta de un 50 %.[33]

Hay que destacar que de las tres variantes drepanocíticas, la Hb SC fue la que se mostró con menos manifestaciones clínicas lo cual es un resultado esperado, puesen el primer año de vida los niños no suelen presentar síntomas, y en muchos casos el diagnóstico se lleva a cabo por la presencia de una esplenomegalia encontrada en un examen de rutina, o en el curso del embarazo. Al contrario de lo que sucede en la Hb SS, los síntomas más importantes de la HSC por lo general no aparecen hasta la adolescencia.[34]

La distribución del daño orgánico crónico muestra el carácter mórbido de la enfermedad, pues solamente en el 34,6 % de los pacientes no se encontró evidencia del mismo.

En cuanto al daño renal, por ejemplo, se sabe que en la drepanocitosis los fenómenos de falciformación de los eritrocitos en los vasos rectos dan origen a una disminución del flujo sanguíneo medular, isquemia, microinfartos y necrosis. Esto se traduce en varias alteraciones funcionales como disminución de la capacidad de concentración, disminución de la secreción tubular de potasio, acidosis tubular renal, microalbuminuria y proteinuria, y aumento en la excreción de cistatina C, entre otros.[35,13]

La manifestación más precoz del daño glomerular en la drepanocitosis es la proteinuria y mucho más la microalbuminuria, que puede progresar al síndrome nefrótico y finalmente a insuficiencia renal crónica. Un estudio de una serie pequeña de 16 pacientes en el Hospital Pediátrico Provincial de Villa Clara solamente reporta un 18,3 % de este hallazgo[c] lo que difiere del 42,3 % encontrado por nosotros. Trabajos extranjeros recientes describen la microalbuminuria con una prevalencia de un 27 % en las primeras tres décadas, pudiendo ser de hasta un 68 % en pacientes mayores.[13]

Las alteraciones de las pruebas neurológicas (potenciales evocados auditivos y de tallo encefálico, y velocidad de conducción nerviosa) tuvieron las misma prevalencia que la microalbuminuria. Autores sobre el tema sugieren que el daño del sistema nervioso periférico traducido en polineuropatía es frecuente en la drepanocitosis. En casi todos los casos la oclusión vascular es la causa del trastorno, y su traducción clínica depende de la localización, extensión y duración del proceso.[32-36]

Hay antecedentes en Cienfuegos de una investigación realizada en 2008 sobre la prevalencia de trastornos neurofisiológicas en niños drepanocíticos. En ella se encontró que hasta un 45,4 % de los pacientes presentaban algún síntoma o signo de afectación neurológica, porcentaje superior al explorarse desde el punto de vista neurofisiológico, pudiendo llegar hasta un 63,6 %.[37] En dicho estudio, el tipo de lesión fue muy variable, se describió la axonal y mielínica de fibras motoras y sensitivas, así como potenciales evocados auditivos y visuales alterados.

Las alteraciones cardiovasculares diagnosticadas a través de la ecocardiografia tuvieron una prevalencia de 19,2 %. Las complicaciones cardiacas son comunes en estos pacientes. Los cambios estructurales en el área ventricular son consecuencia de mecanismos compensadores presentes como resultado de un estado de hipoxemia crónica, entre ellos, mayor volumen de plasma, incremento del gasto cardiaco con ligero aumento en la frecuencia cardiaca y cardiomegalia consecuente.[38]

Los hallazgos ecocardiográficos en niños con drepanocitosis han sido ampliamente estudiados, y aunque no se describe un compromiso importante de la fracción de eyección, la mayoría

de los estudios evidencian que existen cambios subclínicos en la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo basándose en la mecánica de rotación ventricular usando ecocardiografia bidimensional.[39] Esto coincide con lo encontrado en la serie estudiada donde la principal alteración consistió en ligera hipertrofia ventricular izquierda sin otro compromiso de la función cardíaca.

Se puede concluir en este sentido, que las alteraciones cardiacas en los pacientes con drepanocitosis son tardías, y que la mayoría de los niños tienen conservada la fracción de eyección. No obstante, se pueden demostrar cambios subclínicos precoces basados en alteraciones de la morfología del ventrículo izquierdo.

Aunque las alteraciones en el fondo de ojo fueron diagnosticadas en solo 3 casos, llama la atención que uno de ellos se trataba de enfermedad SC en la cual apenas se presentaron otras complicaciones crónicas. Sin embargo, una de las complicaciones más frecuentes en la enfermedad SC son las alteraciones oftalmológicas. En el 10,8 % de los enfermos se describen hemovítreo, catarata y desprendimiento de retina; y en estudios de grandes series se reportan hasta un 23 % de retinopatías.[35] Se ha descrito que la retinopatía proliferativa es más frecuente en enfermos con hemoglobinopatía SC, puede tener regresión espontánea y se diferencia de otras entidades con isquemia retiniana, en que sus lesiones generalmente se localizan hacia la periferia y no afectan la visión central del enfermo.[40]

La mitad de los pacientes recibía tratamiento con hidroxiurea al cerrar este estudio. Un estudio reciente con 106 pacientes reportó el tratamiento con hidroxiurea en el 53,8 % de los pacientes con una disminución estadísticamente significativa de la morbilidad.[41] Resultados similares han sido encontrados por otros autores.[42-45]

Las causas de las dos muertes acontecidas fueron eventos agudos, una de ellas, por secuestro esplénico. Esto coincide con un trabajo reciente de Serjeant y colaboradores, en Jamaica, que describe este evento como la principal causa de muerte temprana.[45]

La otra muerte se debió a shock cardiogénico súbito, también incluida dentro de las principales causas de defunción en el estudio de Jamaica anteriormente mencionado. La autopsia reveló una cardiomiopatía hipertrófica siendo este un hallazgo interesante, pues si bien la drepanocitosis es causa de enfermedad miocárdica, la variante hipertrófica generalmente no se describe en la literatura.[46]

Se concluye que las manifestaciones clínicas y los parámetros de laboratorio tuvieron un comportamiento similar a lo reportado por países desarrollados y por otras provincias del país. Quedó evidenciado que la drepanocitosis es una enfermedad con una importante morbilidad, siendo frecuentes las crisis agudas y el daño orgánico crónico, que ponen en peligro sus vidas. A pesar de que la drepanocitosis es una enfermedad que causa una importante mortalidad a nivel mundial, los pacientes que se benefician de un sistema de salud de calidad como el nuestro, y tienen un seguimiento y control adecuados, tienen una supervivencia excelente.

Contribución de autoría:

Los autores trabajaron en la búsqueda de información, concepción metodológica del trabajo, y redacción. El autor principal además recogió los datos.

Conflicto de intereses:

Los autores plantean que no poseen conflicto de intereses.

Financiación:

Hospital Pediátrico Universitario Paquito González Cueto. Cienfuegos.

[a] Ortega Hernández A. Morbilidad del niño sicklemico [Tesis para optar por el título de Especialista de I Grado en Pediatría]. Cienfuegos : Hospital Pediátrico Paquito González Cueto; 1991.

[b] Rodríguez Jorge BL. Evaluación del crecimiento, desarrollo y maduración sexual, de niños y adolescentes con drepanocitosis [Tesis para optar por el título de Máster en Atención Integral al Niño]. Cienfuegos: Hospital

Pediátrico Paquito González Cueto; 2010.

[c]Bosch Galvez GM. Alteraciones clínicas y neurofisiológicas de polineuropatía periférica en pacientes con anemia drepanocítica. [Trabajo para optar por el título de Especialista de I Grado en Pediatría]. Cienfuegos: Hospital Pediátrico Paquito González Cueto; 2008.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Quintero M, Jiménez Hernández A. Anemia de células falciformes. Revista Gastrohnup [revista en Internet]. 2012 [cited 3 Jun 2016] ; 14 (2): [aprox. 9p]. Available from: http://revgastrohnup.univalle.edu.co/a12v14n2s1/a12v14n2s1art4.pdf.

2. Organización Mundial de la Salud. Anemia falciforme. Informe de la Secretaría [Internet]. Ginebra: OMS; 2006. [cited 3 Jun 2016] Available from: http://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/WHA59/A59_9-sp.pdf.

3. DeBaun MR, Frei-Jones MJ, Vichinsky EP. Drepanocitosis. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Gem, JW, Schor NF, Behrman RE. Nelson. Tratado de Pediatría. 20 ed. Madrid: Elsevier; 2017. p. 2443-52.

4. Rees DC, Williams, Gladwin MT. Sickle-cell disease. Lancet [revista en Internet]. 2010 [cited 3 Jun 2016] ; 376 (9757): [aprox. 14p]. Available from: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(10)61029-X/fulltext.

5. Solé-Ribalta A, Vilá de Muga M, Catalá Temprano A, Luaces Cubell C. Dactilitis, debut precoz de drepanocitosis y predictor de mal pronóstico. An Pediatr (Barc) [revista en Internet]. 2015 [cited 3 Jun 2016] ; 82 (4): [aprox. 12p]. Available from: http://www.analesdepediatria.org/es/articulo/S1695403314004056/.

6. Ware RE. Is Sickle Cell Anemia a Neglected Tropical Disease?. PLoSNegl Trop Dis. 2013 ; 7 (5): 1-4.

7. Ayala Viloria AJ, González Torres H, David Tarud GJ. Anemia de células falciformes: una revisión. Salud Uninorte. Barranquilla (Col.). 2016 ; 32 (3): 513-27.

8. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, Klug PP, et al. Mortality in sickle cell disease: life expectancy and risk factors for early death. N Engl J Med. 1994 ; 330: 1639-44.

9. Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico de Salud. 2012 [Internet]. La Habana: Dirección nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2013. [cited 7 Abr 2015] Available from: http://files.sld.cu/dne/files/2013/04/anuario_2012.pdf.

10. Valdes Fraser Y, Pérez Rodríguez J, Fuentes Cortés I, Gámez Torres G, Concepción Álvarez A, Suárez Besil B. Resultados del Programa de Prevención de Anemia Falciforme en el Centro Nacional de Genética Médica de Cuba (2008-2014). Rev Cubana Genet Comunit. 2016 ; 10 (1): 36-40.

11. Nath KA, Hebbel RP. Sickle cell disease: renal manifestations and mechanisms. Nature Reviews Nephrology. 2015 (11): 161-71.

12. Liaska A, Petrou P, Georgakopoulos CD, Diamanti R, Papaconstantinou D, Kanakis MG, Georgalas I. β-Thalassemia and ocular implications: a systematic review. BMC Ophthalmol. 2016 (16): 102.

13. Haywood LJ. Cardiovascular function and dysfunction in sickle cell anemia. J Natl Med Assoc. 2009 ; 101 (1): 24-30.

14. Voskaridou E, Christoulas D, Terpos E. Sickle-cell disease and the heart: Review of the current literature. Br J Haematol. 2012 (157): 664-73.

15. Borrego Pupo D, Velázquez Pérez A, Pérez Duerto O, Torres Reyes J. Caracterización clínico epidemiológica de niños tuneros con sicklemia. Rev Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta [revista en Internet]. 2015 ; 40 (5): [aprox. 8p]. Available from: http://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/60.

16. García Peralta T, Nordet Carrera I, Machín García S, González Otero A, Muñiz Fernández A, Martínez Antuña G, et al. Aportes al estudio de la drepanocitosis. Análisis clínico y hematológico en los primeros 5 años de la vida. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 1999 ; 15 (2): 96-104.

17. Taboada Lugo N, Gómez Rojo M, Algora

Hernández AE, Arcas Ermeso G, Noa Machado M, Herrera Martínez M. Pesquisaje prenatal de hemoglobinopatías ss y cc: 25 años de experiencia en la Provincia de Villa Clara, Cuba. Rev Inv Inf Salud Cochabamba. 2015 ; 10 (24): 12-8.

18. Audicio P, Segobia B, Queijo C, Queiruga G. Primeros resultados del Plan Piloto de pesquisa Neonatal de Hemoglobinopatías en Uruguay. Acta Bioquím Clín Latinoam. 2017 ; 51 (2): 43-8.

19. Rodríguez-Moldes B, Carbajo AJ, Sánchez B, Fernández M, Garí M, Fernández MC, et al. Seguimiento en Atención Primaria de los recién nacidos con enfermedad falciforme detectados en el cribado neonatal de la Comunidad de Madrid. An Pediatr (Barc). 2015 ; 82: 222-7.

20. Machín García S, Álvarez Molina I, Svarch E, Menéndez Veitía A, Hernández Padrón C, Sosa Palacios O. Morbilidad y mortalidad de la anemia drepanocítica. Estudio observacional de 36 años. Rev Cubana Hematol, Inmunol Hemoter. 2015 ; 31 (3): 265-76.

21. Machín García A, Pérez Ulloa LE, García Peralta T, Svarch E, Wade Mateo M. Estudio de algunos parámetros hematológicos, de la función hepática y renal en niños con drepanocitosis. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2002 ; 18 (3): 6-10.

22. Brousse V, Buffet P, Rees D. The spleen and sickle cell disease: the sick(led) spleen. Br J Haematol. 2014 ; 166: 165-76.

23. Ware RE, Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. Sickle cell disease. The Lancet. 2017 ; 390: 311-23.

24. Powell RW, Levine GL, Yang YM, Mankad VN. Acute splenic sequestration crisis in sickle cell disease: early detection and treatment. J Pediatr Surg. 1992 Feb ; 27 (2): 215-8.

25. Brousse V, Elie C, Benkerrou M, Odievre MH, Lesprit E, Bernaudin F, et al. Acute splenic sequestration crisis: cohort of 190 paediatric patients. Br J Haematol. 2012 Mar ; 156 (5): 643-8.

26. Roque García W, Svarch E, Quesada Laferté Y, Gutiérrez Díaz A. Síndrome torácico agudo en niños con drepanocitosis en el Instituto de Hematología e Inmunología. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [revista en Internet]. 2014 [cited 3 Jun 2016] ; 30 (2): [aprox. 11p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892014000200006.

27. Pahl K, Mullen CA. Acute chest syndrome in sickle cell disease: Effect of genotype and asthma. Exp Biol Med (Maywood). 2016 Abr ; 241 (7): 745-58.

28. Hankins JS, Penkert RR, Lavoie P, Tang L, Sun Y, Hurwitz JL. Parvovirus B19 infection in children with sickle cell disease in the hydroxyurea era. Exp Biol Med (Maywood). 2016 Abr ; 241 (7): 749-54.

29. Vitola BE, Balistreri WF. Hepatopatía asociada con trastornos sistémicos. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Gem JW, Schor NF, Behrman RE. Nelson. Tratado de Pediatría. 20 ed. Madrid: Elsevier; 2016. p. 2443-52.

30. Webb J, Kwiatkowski J. Stroke in patients with sickle cell disease. Expert Rev Hematol. 2013 Jun ; 6 (3): 301-16.

31. Roque García W. Priapismo en la drepanocitosis. Diagnóstico y opciones terapéuticas. Rev Cubana Hematol, Inmunol Hemoter. 2017 ; 33 (3): 15-26.

32. Díaz Martínez JV, García García AL. Eventos clínicos en niños con drepanocitosis. Mediciego [revista en Internet]. 2007 [cited 14 Abr 2017] ; 13 (1): [aprox. 6p]. Available from: http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol13_01_07/articulos/a13_v13_0107.htm.

33. Almeida Matos M, Carrasco J, Lisle L, Castelar M. Osteonecrosis de la cabeza femoral en pacientes con anemia de células falciformes y disfunciones de la cadera en la infancia. Rev Salud Pública. 2016 ; 18 (6): 12-7.

34. Machín García S, Cutiño Martínez M, Svarch E, et al. Morbilidad y mortalidad de la hemoglobinopatía sc en el Instituto de Hematología e Inmunología. Experiencia de 36 años. Revista Cubana Hematología, Inmunología y Hemoterapia. 2014 ; 30 (2): 125-36.

35. Cabrera Zamora M. Anemia drepanocítica: de los eventos agudos al daño crónico de órganos. Medisur [revista en Internet]. 2016 [cited 5 Jun 2018] ; 14 (4): [aprox. 8p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2016000400018.

36. García Carballoso ME, Anargo Inerarity D, Cedré Hernández T, García Sánchez D, López García C, Pérez Pérez de Prado N. Comportamiento de las alteraciones renales en pacientes pediátricos con drepanocitosis. Acta Médica del Centro [revista en Internet]. 2017 [cited 5 May 2018] ; 11 (1): [aprox. 9p]. Available from: http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/785/961.

37. Shields WR, Harris Clark M. Mononeuropathy in sickle cell anemia. Anatomical and pathophysiological basrsforitsrarity. Muscle-Nerve. 2003 ; 14: 370-6.

38. Gladwin MT, Sachdev V. Cardiovascular abnormalities in sickle cell disease. J Am Coll Cardiol. 2012 ; 59 (13): 1123-33.

39. Di Maria MV, Hsu HH, Al-Naami G, Gruenwald J, Kirby KS, Kirkham FJ, et al. Left ventricular rotational mechanics in Tanzanian children with sickle cell disease. J Am Soc Echocardiogr. 2015 ; 28 (3): 340-6.

40. Villares Álvarez I, Ríos Araújo BT, Fernández Águila JD, Aroche Quintana M, Fojaco Colina Y. Manifestaciones oculares en la drepanocitosis. Rev Cubana Oftalmol [revista en Internet]. 2009 [cited 7 May 2018] ; 22 (2): [aprox. 11p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762009000200014.

41. Alhumaid AM, Aleidi AS, Alfakhri AS, Alosaimi NK, Ali YZ, Alzahrani MS. Clinical features and outcome of sickle cell anemia in a tertiary center: A retrospective cohort study. J Appl Hematol. 2018 ; 9: 22-8.

42. Maitlan dRouse R, Valverde Muñoz K. Análisis de pacientes drepanocíticos tratados con hidroxiurea en el Hospital Nacional de Niños. Acta Méd Costarric. 2014 ; 56 (2): 101-3.

43. De Baun MR, Kirkham FJ. Hydroxycarbamide versus chronic transfusion for maintenance of transcranial doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia. The Lancet. 2016 (387): 661-70.

44. Lê PQ, Gulbis B, Dedeken L, Dupont S, Vanderfaeillie A, Heijmans C, et al. Survival Among Children and Adults With Sickle Cell Disease in Belgium: Benefit From Hydroxyurea Treatment. Pediatr Blood Cancer. 2015 ; 62 (11): 1956-61.

45. 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. 2018 ; 13 (3): e0192710.

46. Spicer RL, Ware SM. Enfermedades del miocardio. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Gem JW, Schor F, Behrman RE. Nelson. Tratado de Pediatría. 20 ed. Madrid: Elsevier; 2017. p. 2376-82.