

## Complicaciones y comorbilidades más frecuentes en la anemia drepanocítica

### Most frequent complications and comorbidities in sickle cell anemia

Gilberto Soler Noda<sup>1\*</sup> <http://orcid.org/0000-0002-1156-2143>

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

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

#### RESUMEN

**Introducción:** La anemia drepanocítica es una enfermedad pleiotrópica sistémica. Con su padecimiento, casi todos los órganos se afectan. Las formas de presentación de esta enfermedad varían entre los pacientes.

**Objetivo:** Describir las características principales de las complicaciones y comorbilidades más frecuentes en la anemia drepanocítica.

**Método:** Se realizó una revisión de la literatura, de artículos publicados en los últimos 10 años sobre complicaciones y comorbilidades más frecuentes en la anemia drepanocítica.

**Conclusión:** El conocimiento y diferenciación de las complicaciones y comorbilidades en la anemia drepanocítica permite administrar las terapias adecuadas.

**Palabras clave:** anemia drepanocítica; complicaciones; comorbilidades.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Sickle cell anemia is a systemic pleiotropic disease. Almost all organs are affected with his condition. The forms of presentation of this disease vary.

**Objective:** To describe the main characteristics of the most frequent complications and comorbidities in sickle cell anemia.

**Method:** A literature review of articles published in the last 10 years on the most frequent complications and comorbidities in sickle cell anemia was carried out.

**Conclusion:** The knowledge and differentiation of complications and comorbidities in sickle cell anemia allows the administration of appropriate therapies.

**Keywords:** sickle cell anemia; complications; comorbidities.

Recibido: 17/09/2020

Aprobado: 18/01/2021

## Introducción

La enfermedad de células falciformes, anemia drepanocítica (AD) o sickleemia, es un trastorno hereditario debido a la sustitución de simples nucleótidos (adenina → timina) en el exón 1 del gen  $\beta$ -globina. Esto provoca la sustitución en la cadena  $\beta$ -globínica del ácido glutámico por valina en la posición 6 ( $\beta^{\text{Glu}} \rightarrow \text{val}$  o  $\beta^{\text{S}}$ ) o la heterocigosidad doble para el gen falciforme y otra mutación para una variante de hemoglobina (Hb) diferente (HbSS, HbSC, HbS- $\beta$ -talasemia). Es una enfermedad pleiotrópica sistémica que compromete a casi todos los órganos durante la vida de los pacientes afectados. Las manifestaciones fenotípicas específicas de la enfermedad son de naturaleza proteica y varían en frecuencia y gravedad latitudinalmente entre pacientes y longitudinalmente en el mismo paciente a lo largo del tiempo.

Este artículo define complicaciones seleccionadas de la AD de manera uniforme, basándose en la literatura publicada recientemente y la experiencia de una amplia variedad de médicos e investigadores activos. Por lo tanto, describe las complicaciones que son particularmente características de la AD y se deben a la secuencia de eventos que resultan de la biología fisiopatológica del eritrocito falciforme anormal.

Se han seleccionado complicaciones específicas y de naturaleza secundaria o por comorbilidades para su discusión en detalle debido a su frecuencia relativa o gravedad potencial. Por tanto, el objetivo de la investigación fue describir las características principales de las complicaciones y comorbilidades más frecuentes en la anemia drepanocítica.

## Métodos

Se realizó una revisión de la literatura de artículos publicados en los últimos 10 años, tanto en el idioma inglés como en español. La búsqueda se realizó en la base de datos PubMed y en el Google Académico. Como palabras clave se emplearon: anemia drepanocítica, complicaciones, comorbilidades. Se realizó un análisis y resumen de la bibliografía revisada.

## Manifestaciones clínicas de la anemia drepanocítica

Las principales manifestaciones clínicas incluyen tres conjuntos de signos y síntomas: anemia hemolítica y sus secuelas, síndromes de dolor y problemas relacionados y complicaciones que afectan a los órganos y sus secuelas.<sup>(1)</sup> La enfermedad es más grave en pacientes con HbSS o HbS- $\beta^0$ -talasemia que los pacientes con HbS- $\beta^+$ -talasemia o HbSC. El haplotipo “Arab-India” produce una enfermedad menos grave que los haplotipos africanos (Benin, Senegal y Bantú). La herencia concomitante de uno o ambos genes  $\alpha$ -globínicos delecionados también

modifica el cuadro clínico. El alto nivel de HbF observado en la hemoglobina fetal hereditaria persistente se asocia con una enfermedad muy ligera. Sin embargo, la gravedad de la enfermedad varía dentro de subgrupos de pacientes con HbSS.<sup>(2)</sup>

En países con inadecuados sistemas de salud, la AD se asocia con alta mortalidad en los tres primeros años de vida debido a sepsis y secuestro esplénico. En los países desarrollados, incluyendo Cuba, los pacientes poseen una anemia moderada, vida normal y alta expectativa de vida; solo interrumpida por crisis vasolusivas.

## Anemia

Es importante determinar los niveles basales de Hb ya que valores inferiores tienden a desarrollar accidentes cerebrovasculares y disfunción renal. Por otro lado, altos niveles de Hb se asocian a crisis dolorosas, necrosis avascular y síndrome torácico agudo (STA). En los niños, los niveles de Hb declinan después del período neonatal y continúa hasta los 12-15 meses. Los varones son ligeramente más anémicos que las hembras en la primera década mientras que en la adultez los niveles son más altos que en las mujeres. La anemia se exacerba comenzando la quinta década.<sup>(3)</sup>

La disminución gradual de los valores de Hb es indicativo de deficiencias de hierro o folatos. En pacientes añosos la inadecuada producción de eritropoyetina (EPO) provocada por la insuficiencia renal es la etiología más importante en su agravamiento. Muchos pacientes se vuelven dependientes de transfusiones sanguíneas, aunque la administración de EPO mejora esta deficiencia.<sup>(3,4)</sup>

### Exacerbaciones agudas de la anemia

La disminución aguda clínicamente significativa de la Hb ocurre de forma episódica. Esto pueden deberse a causas como el secuestro esplénico agudo y crisis aplásicas. Es importante comprender el uso de las pruebas diagnósticas en la diferenciación de estas, porque el tratamiento adecuado es diferente para cada una de ellas.

*Secuestro esplénico agudo:* Se reconoció por primera vez en 1945 y es una de las principales causas de muerte en niños, con una prevalencia entre el 7 y el 30 %.<sup>(5)</sup> Puede ocurrir tan pronto como a las 8 semanas de edad, aunque más típicamente ocurre un evento inicial en el grupo de edad de niños pequeños. Los pacientes con Hb SC o S-β-talasemia tienden a tener un primer episodio más tarde en la vida, incluso en la adultez. Estos episodios pueden ser activados por infecciones virales y el atrapamiento agudo de eritrocitos por el bazo en proporción al volumen total de sangre. Se caracteriza por un bazo doloroso, de rápido crecimiento y a veces masivo, debido al atrapamiento de eritrocitos falciformes y otros componentes de la sangre y puede provocar un shock debido a la pérdida del volumen circulante efectivo. Clínicamente, los niños presentan una caída aguda de Hb > 20 g/L, reticulocitosis, trombocitopenia moderada a grave, esplenomegalia y shock hipovolémico por lo que se requiere de forma urgente la restauración del volumen sanguíneo y la corrección de la anemia.<sup>(6)</sup>

*Crisis aplásicas:* Los pacientes con AD dependen de la sobreproducción constante de eritrocitos para mantener sus niveles basales, cualquier proceso que interfiera con la eritropoyesis puede resultar rápidamente en anemia grave. La eritropoyesis puede ser suprimida por casi cualquier proceso infeccioso o inflamatorio, pero en ocasiones se produce una aplasia transitoria grave, que conduce rápidamente a una anemia grave. Entre las causas infecciosas, la infección por parvovirus B19 suele causar reticulocitopenia grave, seguida del desarrollo de inmunidad protectora.<sup>(7)</sup>

### Complicaciones cardíacas

Estas complicaciones se asocian con múltiples anomalías clínicamente significativas, más frecuentes en adultos, pero no solo en esta edad. La anemia se asocia con un estado de gasto cardíaco crónico elevado, cuyas secuelas fisiológicas no se comprenden completamente. Los cambios morfológicos y fisiológicos incluyen: tabique interventricular engrosado, aumento de la masa ventricular izquierda, llenado diastólico ventricular izquierdo anormal y disfunción diastólica ventricular izquierda, entre otros.<sup>(8)</sup> Los electrocardiogramas proporcionan signos de hipertrofia ventricular izquierda y anomalías no diagnósticas de las ondas ST y T, y de la conducción. El aumento de la precarga y la disminución después de la carga ayudan a mantener una fracción de eyección normal o alta a pesar de estas anomalías, a menos y hasta que se produzca la descompensación.<sup>(9)</sup>

El impacto de estos hallazgos cardíacos afecta el transporte y el suministro de oxígeno, tiene implicaciones potenciales para otros órganos y contribuyen a la incidencia relativamente alta de muerte súbita entre los pacientes con AD.<sup>(10)</sup>

### Complicaciones neurológicas

Los trastornos neurológicos varían con la edad, pueden ser agudos o crónicos, clínicamente evidentes o sutiles (“silenciosos”) y pueden resultar en una morbilidad significativa e incluso en la mortalidad. Las lesiones cerebrovasculares subyacentes varían desde infartos extensos de distribución de grandes vasos hasta infartos “silenciosos” asociados con la enfermedad microvascular. Las lesiones pueden ser infartantes debido a vasoclusión (VO), hemorrágicas o ambas.<sup>(11)</sup>

*Accidente cerebrovascular (ACV):* Se define como un síndrome neurológico agudo secundario a la oclusión de una arteria o hemorragia intraventricular, intracerebral o subaracnoidea; con isquemia y signos y síntomas neurológicos resultantes.<sup>(12)</sup>

El ACV provocado por infartos es más frecuente en niños pequeños y en mayores de 30 años, mientras que las hemorragias son más comunes entre los 20-30 años. Es raro en infantes, se produce 1 cada 100 pacientes entre 2-9 años de edad. Focos epilépticos o ataques isquémicos son síntomas comunes de presentación, seguidos por hemiparesis, disturbios visuales y del habla y coma.<sup>(12)</sup> El sangramiento en los ataques hemorrágicos se presenta con fuertes dolores de

cabeza, vómitos y coma. La muerte puede ocurrir durante el evento agudo y los pacientes deben ser evaluados por tomografía axial computarizada o por resonancia magnética nuclear (RMN) para distinguir trombosis de hemorragia. Se requiere de exanguinotransfusión para disminuir los niveles de HbS a valores inferiores al 30 % y algunos requieren de intervención quirúrgica para ligar las aneurismas accesibles.<sup>(13)</sup>

El riesgo de ACV se incrementa con niveles bajos de Hb, bajo nivel de HbF, leucocitosis o hipertensión arterial.<sup>(14)</sup> El daño vascular se produce por la elevada velocidad del flujo sanguíneo y la interacción de los drepanocitos con la pared de los vasos. La disponibilidad de RMN de intensidad ponderada por difusión (DWI) ha facilitado la detección temprana de la isquemia aguda y proporciona una medida para definir y clasificar los subtipos de ACV. Las imágenes no invasivas de angiografía por resonancia magnética (ARM) se utilizan ahora de forma rutinaria para documentar la estenosis u obstrucción del flujo en los grandes vasos intracraneales y la formación anormal de vasos, y se correlaciona con la angiografía estándar.<sup>(15)</sup>

La angiografía demuestra estenosis u oclusión de vasos en el polígono de Willis y en la arteria carotídea interna, algunas veces con formación de aneurismas o de “moyamoya”. La estenosis puede ser detectada por Doppler ultrasonográfico en pacientes asintomáticos. Un flujo superior a 200 cm/s se correlaciona con riesgo de ACV.<sup>(16,17,18)</sup>

Estos accidentes recurren en 2/3 de los sobrevivientes y son mantenidos bajo régimen regular de transfusiones y así mantener por varios años, bajos niveles de HbS.<sup>(19)</sup> Los niños en riesgo de sufrir ACV identificados por Doppler cerebral, también son sometidos a este sistema de transfusión. Aún en ausencia de ACV manifiesto, ocurren infartos cerebrales silentes detectados con RMN los cuales se asocian con daño neuropsiquiátrico y neurológico y pobre desarrollo escolar, por lo que es importante su detección temprana.<sup>(17)</sup>

*Ataques isquémicos transitorios (AIT):* Son eventos relativamente poco frecuentes, pero indican un mayor riesgo de ACV manifiesto. El AIT se definía por la disfunción neurológica causada por isquemia cerebral focal con síntomas que duraban hasta 24 h, pero la literatura neurológica reciente ha utilizado un período de sintomatología que suele ser inferior a 1 h. La resolución de los síntomas neurológicos y la ausencia de lesiones en la neuroimagen también son elementos de la definición actual de AIT.<sup>(20)</sup>

*Infartos cerebrales silenciosos:* Estos se describieron basándose en los hallazgos de la RMN cerebral en niños con exámenes neurológicos normales.<sup>(21)</sup> Los infartos subclínicos detectados no son “silenciosos” porque están asociados con déficits neurocognitivos. Una parte importante de esta definición es que estas lesiones no pueden atribuirse a un evento o hallazgo neurológico manifiesto.<sup>(22)</sup>

## Complicaciones pulmonares

La fisiopatología única de la microvasculatura del pulmón en la AD, confiere un riesgo particular de complicaciones agudas o crónicas y son causa de muerte en adultos mayores. Entre estas se encuentran el STA y la hipertensión pulmonar (HTP). El STA se caracteriza por hipoxia, taquipnea, fiebre, dolor torácico e infiltrados pulmonares en las radiografías de tórax; posterior a un episodio de dolor. La patogénesis involucra VO, infección o ambas.<sup>(23)</sup> Por su parte, la HTP es muy común y está relacionada con la hemólisis crónica y el consumo de óxido nítrico, como ocurre también en otras anemias hemolíticas.<sup>(24,25)</sup>

La hipoxia afecta la polimerización de la HbS y puede acelerar las complicaciones microvasculares. Esta fisiopatología requiere del conocimiento de estas consecuencias potencialmente perjudiciales. El reconocimiento de la embolia pulmonar es particularmente difícil ya que el dolor recurrente de pecho que se informa a menudo, puede dificultar su reconocimiento y diagnóstico.<sup>(26)</sup>

*STA*: El término refleja la dificultad para distinguir la infección pulmonar de otras afecciones, incluidos los cambios inflamatorios posteriores a la embolia grasa pulmonar o al infarto pulmonar por oclusión microvascular o tromboembolismo.<sup>(27)</sup>

La infección bacteriana se diagnostica mediante el cultivo de un patógeno respiratorio a partir de esputo o sangre, pero estos cultivos son negativos en la mayoría de los casos.

El diagnóstico de embolia grasa puede establecerse mediante lavado broncoalveolar con examen de macrófagos cargados de lípidos, pero aunque tiene un rendimiento de cultivo bacteriano más alto, es clínicamente impráctico en la mayoría de los casos. Por último, es difícil distinguir los tromboembolios de la oclusión microvascular mediante tomografía de tórax o gammagrafía pulmonar, ya que los hallazgos son casi idénticos.<sup>(28,29)</sup>

En consecuencia, el STA no puede descartarse hasta que se disponga de mejores pruebas diagnósticas. Además, como otros síndromes, tiene múltiples etiologías, siendo la neumonía el cuadro más leve y la embolia grasa la categoría más grave. Sin embargo, el término STA se asocia con la forma grave del cuadro clínico.<sup>(30)</sup>

El STA se asemeja clínica y radiológicamente a la neumonía bacteriana, pero el curso clínico es diferente en individuos hematológicamente normales. La afectación de múltiples lóbulos y los infiltrados recurrentes son más frecuentes, y la duración de la enfermedad clínica y de la eliminación radiológica de los infiltrados puede prolongarse hasta más de 10 días.<sup>(30)</sup> Los infiltrados pulmonares agudos son particularmente difíciles de clasificar debido a la posibilidad de una progresión rápida de hipoxia a insuficiencia pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda e insuficiencia multiorgánica como consecuencia de la oclusión microvascular diseminada.<sup>(31)</sup>

El STA se asocia con una morbilidad y mortalidad considerable, tanto aguda como tardía. La incidencia es mayor en niños de 2 a 4 años de edad y, aunque disminuye gradualmente con la edad, sigue siendo común en adultos.<sup>(32)</sup>

*HTP*. Es una complicación cada vez más frecuente y mortal de los trastornos de células falciformes y otras anemias hemolíticas; afectando el 40 % de los adultos y

observándose proporciones similares en niños y adolescentes. En contraste con la HTP primaria, en la AD tiende a exhibir presiones arteriales pulmonares más bajas asociadas con una mayor mortalidad.<sup>(33)</sup>

En adultos la mortalidad es 6-10 veces mayor que los pacientes sin HTP; el riesgo en el grupo de edad pediátrica está menos definido. En la mayoría de los estudios se define por la presencia de una velocidad del chorro de regurgitación tricuspídea de 2,5 m/s.<sup>(34)</sup> Este umbral diagnóstico arbitrario se usa comúnmente y corresponde a una presión sistólica de la arteria pulmonar (AP) de aproximadamente 30 mmHg. Cuando se realiza un cateterismo derecho del corazón, se considera que hay hipertensión cuando la presión media es de 25 mmHg. Además, muchos investigadores proponen que los pacientes con AD y HTP pertenecen a un subconjunto de pacientes con un fenotipo de “tasa hemolítica alta”, además de tener al inicio niveles de Hb más bajos y niveles más altos de lactato deshidrogenasa, mayor prevalencia de proteinuria, disminución de la tasa de filtración glomerular, disfunción ventricular izquierda (generalmente diastólica), úlceras en las piernas y eventos del SNC.<sup>(35)</sup>

El mecanismo y la velocidad de desarrollo de la HTP no se comprenden completamente, especialmente la transición de la vasoconstricción arterial pulmonar inicial reversible a una vasculopatía fija e irreversible. La transfusión urgente es requerida para la hipoxia persistente y el empeoramiento de la condición pulmonar. A veces es necesaria la exanguinotransfusión parcial, la ventilación mecánica y esteroides en casos con progresión rápida.<sup>(36)</sup>

Los problemas crónicos provocan enfermedad pulmonar obstructiva, hipoxemia e hipertensión pulmonar; muy frecuente en pacientes con historia de STA recurrente.<sup>(36)</sup> La hidroxiurea, las transfusiones regulares, los vasodilatadores, anticoagulantes y el O<sub>2</sub> suplementario, han sido experimentados en algunos pacientes. El tratamiento temprano con transfusiones es evaluado en pacientes asintomáticos con HTP temprana.<sup>(37)</sup>

### Infecciones

La pérdida temprana de la función esplénica producto de los fenómenos VO recurrentes y la inefectiva producción de anticuerpos contra microorganismos patógenos incrementa el riesgo de sepsis fulminante.<sup>(38)</sup> Las infecciones más comunes son las producidas por *Salmonella sp*, *Klebsiella sp*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus sp*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*.<sup>(39,40)</sup> La meningitis pneumocócica es un problema serio en niños menores de 3 años, con una mortalidad entre el 20-50 %, mientras que los niños mayores son comúnmente afectados por *Haemophilus influenzae* tipo B.<sup>(41,42)</sup>

La neumonía es común y los organismos más frecuentes son el *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*.<sup>(43)</sup> Las infecciones pulmonares también pueden producirse por virus respiratorios.<sup>(44,45)</sup> En adultos la bacteremia y la infección del tracto urinario se producen por la infección por *Escherichia coli* y otros organismos gram-negativos.<sup>(46)</sup> Estos pacientes también son susceptibles a la osteomielitis debido a

infartos óseos secundarios a los procesos VO. Estas infecciones óseas se producen fundamentalmente por *Salmonella sp* o *Staphylococcus aureus*.<sup>(47)</sup>

### Complicaciones hepatobiliares

La patología hepatobiliar es común y su incidencia es alta en comparación con la población general, pero no se relaciona específicamente con la AD. Sin embargo, el secuestro hepático y la colestasis intrahepática son prácticamente exclusivos de los trastornos de la AD y sus definiciones son de interés específico para los hematólogos.<sup>(48,49)</sup>

El hígado es afectado por el atrapamiento intrahepático de drepanocitos, infecciones adquiridas, las transfusiones y la hemosiderosis. En casos aislados se producen episodios de colestasis. Los cálculos biliares se observan en 2/3 de los pacientes y puede aparecer en niños pequeños.<sup>(48,50)</sup> Aquellos que presentan síntomas abdominales por cálculos biliares debe practicárseles colecistectomía donde la colistectomía laparoscópica es un procedimiento seguro pero se les debe practicar primero una colangiopancreatografía endoscópica retrógrada por la presencia común de cálculos en los ductos biliares.<sup>(51,52,53)</sup>

*Secuestro hepático agudo/colestasis intrahepática:* El secuestro de eritrocitos y otras células también ocurre en el hígado, ya sea de forma aislada o en combinación con secuestro esplénico. La hepatomegalia progresiva y dolorosa, la anemia acentuada por debajo del valor inicial, la reticulocitosis y la hiperbilirrubinemia son las características clínicas habituales del secuestro hepático y pueden simular una colecistitis aguda o una hepatitis viral, aunque suele ir acompañado de una elevación menos pronunciada de las transaminasas.<sup>(54)</sup>

El secuestro hepático no suele poner en peligro la vida porque el hígado no es tan distensible como el bazo y la acumulación de eritrocitos rara vez es lo suficientemente importante como para causar un colapso cardiovascular,<sup>(55)</sup> pero puede conducir a una disminución de la función hepática. La colestasis intrahepática puede ocurrir en el contexto de secuestro hepático, lo que lleva no solo a hiperbilirrubinemia sino también a una disfunción hepática importante, con un marcado deterioro de la función sintética. A menudo se necesita una exanguinotransfusión para la colestasis intrahepática.<sup>(54,56)</sup>

### Complicaciones renales

Las complicaciones renales como hematuria, proteinuria, pielonefritis, insuficiencia renal aguda e insuficiencia renal crónica son más frecuentes y ocurren a edades más tempranas en personas con AD en comparación con individuos sanos.<sup>(57)</sup> La patología subyacente puede deberse a la hemólisis intravascular o al infarto del tejido más allá de un vaso bloqueado por eritrocitos SS.<sup>(58)</sup>

La médula renal hipóxica, acidótica e hipertónica favorece la VO y conduce a la destrucción del vaso recto e hipostenuria en el primer año de vida. Se presenta clínicamente por enuresis o nicturia y los pacientes son susceptibles a la deshidratación en los climas cálidos. La hematuria es el resultado de la necrosis



capilar, usualmente en el riñón izquierdo. El manejo incluye el reposo en cama y la hidratación, algunas veces se requiere de transfusión y de ácido  $\epsilon$ -amino caproico o tranexámico.<sup>(59)</sup>

La proteinuria provocada por el daño glomerular precede el desarrollo de síndrome nefrótico y la insuficiencia renal crónica, entre la tercera y cuarta década de vida. La progresión del fallo renal puede ser retrasado por inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.<sup>(60)</sup> El control cuidadoso de la presión sanguínea, evitando el empleo de antiinflamatorios no esteroideos, el tratamiento agresivo contra infecciones del tracto urinario y la vigilancia de la anemia, son aspectos importantes en el paciente con IRC. Los pacientes en estado terminal son tratados con diálisis, hemodiálisis y trasplante renal. En pacientes con el rasgo drepanocítico se puede observar la hipostenuria y hematuria.<sup>(61)</sup>

Además, una vez que se desarrolla una afección, puede reaparecer o progresar más rápidamente. Las complicaciones renales se definen y manejan de manera similar a individuos sin AD. Sin embargo, la hiperfiltración inicial típica da como resultado una creatinina sérica más baja, por lo que la definición de insuficiencia renal se modifica en consecuencia.<sup>(62)</sup>

### **Crisis aguda de dolor**

El dolor en la AD se presenta como una característica distintiva de un trastorno genético desde la infancia y durante toda la vida. Puede ser agudo, subagudo, crónico o episódico.<sup>(63)</sup> Los pacientes presentan bajos niveles de HbF, y niveles de Hb superiores a niveles basales; y pueden experimentar dolor somático, visceral, neuropático o incluso iatrogénico. Aunque el dolor suele ser espontáneo, en ocasiones se evoca, pero rara vez es psicógeno.<sup>(64)</sup>

Las crisis de dolor varían en carácter e intensidad según la ubicación y la gravedad del daño tisular. Su intensidad y duración están influenciados por factores bioquímicos, neurológicos, psicosociales, culturales, espirituales y ambientales que pueden modificarse por efectos relacionados con la enfermedad o el tratamiento.<sup>(65,66)</sup>

En niños pequeños el primer episodio de dolor se presenta generalmente como dactilitis. En niños mayores y adultos los sitios comunes son espalda, tórax, extremidades y abdomen. El dolor torácico tiene especial relevancia porque puede preceder al STA.<sup>(67)</sup>

Actualmente no se dispone de pruebas diagnósticas para definir el alcance, la ubicación o la gravedad del daño tisular por VO. La categorización de las crisis de dolor se basa en historias clínicas, exámenes minuciosos y el contexto clínico de los síntomas de dolor. Estos reflejan la patogenia de la enfermedad primaria, el daño tisular resultante (dolor agudo y falla multiorgánica), las características del dolor relacionadas con la disfunción neuronal (dolor neuropático) o las consecuencias del tratamiento (dolor iatrogénico).<sup>(68)</sup>

*Episodios vasooclusivos:* El dolor por VO es la complicación más común. La VO puede ocurrir en una variedad de lechos vasculares, pero los del músculo profundo, el periostio y la médula ósea son los más afectados. Estos tejidos

también están ricamente inervados por nociceptores activados por una variedad de mediadores inflamatorios. Las crisis dolorosas duran de horas a días (rara vez semanas), comienzan en la infancia y a menudo se vuelven más frecuentes en adolescentes y adultos, quienes muestran grados variables de dolor persistente relacionado con daño crónico de huesos y articulaciones. Los cambios neurológicos en respuesta al dolor persistente conducen a una mayor sensibilidad al dolor y las secuelas psicosociales pueden aumentar el sufrimiento posterior.<sup>(69)</sup>

Como los síntomas del dolor son un reflejo de la enfermedad, una mejor comprensión de su patogénesis es un aspecto importante del tratamiento. Estudios recientes han sugerido un "fenotipo" VO en pacientes con niveles de Hb relativamente más altos que presentan clínicamente una mayor frecuencia de dolor, STA y necrosis avascular.<sup>(70)</sup> El manejo inadecuado de estas crisis tiene consecuencias psicosociales adversas además de afectar la relación médico-paciente.<sup>(71)</sup>

### Complicaciones esplénicas

La patología esplénica en la AD está relacionada con la interacción única del órgano con el eritrocito falciforme y la disfunción fisiológica subsiguiente. El entorno esplénico relativamente hipóxico y ácido favorece la formación de eritrocitos falciformes y la VO. La VO intraesplénica puede ser aguda, resultando en secuestro esplénico potencialmente mortal o crónico, lo que lleva a agrandamiento esplénico e hiperesplenismo con citopenias periféricas.<sup>(72)</sup>

La VO puede dar lugar a un infarto agudo y doloroso del órgano, pero con mayor frecuencia provoca episodios subclínicos menores repetidos y pérdida gradual de la función fagocítica e inmunológica esplénica en la primera infancia. Esta hiposplenía/asplenía funcional, a su vez, da como resultado una mayor susceptibilidad a la sepsis, en particular por bacterias encapsuladas.<sup>(49,73)</sup>

### Complicaciones oftálmicas

La VO del lecho vascular y la retina conduce a graves complicaciones oculares. Los pacientes pueden desarrollar vasos conjuntivales anormales, atrofia del iris, cambios pigmentarios en retina y hemorragias.<sup>(74)</sup> En casos graves la neovascularización causa retinopatía proliferativa, hemorragia vítrea y desprendimiento de retina. Estos pacientes son tratados con fotocoagulación láser o vitrectomía. La incidencia de los cambios proliferativos es alta en pacientes HbSC y S-β<sup>+</sup>-talasemia que en HbSS. Todos los pacientes, a partir de la segunda década de vida, deben ser evaluados por oftalmología una vez al año.<sup>(75)</sup>

La oclusión de la arteria retinal central requiere de tratamiento inmediato con hiperoxigenación y reducción de la presión intraocular. El hifema conduce a glaucoma provocado por los drepanocitos en la cámara anterior del ojo. La oclusión de la arteria retinal produce elevada presión ocular causando atrofia isquémica. Los individuos con el rasgo drepanocítico también son vulnerables a esta complicación por lo que requieren de atención quirúrgica urgente para evacuar la sangre contenida en la cámara anterior.<sup>(76)</sup>

### Complicaciones óseas

El proceso hemolítico crónico produce expansión medular, aunque los cambios óseos son menos pronunciados que en los pacientes con talasemia. El infarto óseo provocado por los fenómenos VO produce sensibilidad, ardor e inflamación lo cual lo hace difícil de distinguir de la osteomielitis.<sup>(77)</sup> En tales casos, el cultivo de sangre y de aspirados directos son negativos y la radiografía muestra zonas de esclerosis y engrosamiento cortical. Los pacientes son manejados con analgésicos e hidratación hasta la resolución de los síntomas.<sup>(78)</sup>

La necrosis avascular de la cabeza del fémur es un problema serio, difícil de tratar y conduce a la inhabilidad y dolor. Pacientes con la herencia concomitante de  $\alpha$ -talasemia tienen una alta incidencia de osteonecrosis de la cabeza del húmero en edades tempranas, pero con consecuencias menos graves. En adolescentes mayores y adultos la condición puede progresar a artritis degenerativa. La descompresión y la osteotomía es requerida y en casos graves artroplastia.<sup>(79,80)</sup>

### Ulceraciones en piernas

Esta condición afecta frecuentemente a hombres con el genotipo HbSS y se ubican cerca del maleolo medial o lateral y pueden ser simples o múltiples. La oclusión de la microvasculatura de la piel predispone a úlceras por trauma, infecciones o clima cálido. Estas úlceras son colonizadas por bacterias patógenas (*Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus*, y *Streptococcus sp.*) provocando infecciones agudas. Las úlceras son dolorosa y resistentes a la cicatrización por lo que el reposo y la elevación de las piernas es beneficioso en estas circunstancias. El tratamiento requiere de desbridamiento, vendas elásticas, sulfato de zinc y en algunos casos transfusiones y trasplantes de piel.<sup>(81,82)</sup>

### Priapismo

El priapismo se produce por oclusión de las venas que drenan del pene. Típicamente afecta los cuerpos cavernosos, lo que resulta en la dureza del cuerpo del pene y glande suave. Los episodios pueden ser ligeros o prolongados (> 3 h). La recurrencia conduce a fibrosis y eventual impotencia. Los jóvenes necesitan de consejería y la ayuda temprana para su prevención. Los pacientes necesitan la ingesta extra de fluidos. La persistencia de estos episodios requiere de hidratación intravenosa y analgésicos.<sup>(83)</sup>

La exanguineotransfusión parcial, la aspiración de los cuerpos cavernosos o la creación de una fístula entre el glande y los cuerpos cavernosos se practican en casos recurrentes. La prevención de esta recurrencia incluye el empleo de etilefrina, análogos de la gonadotropina, estilbestrol y pseudoefedrina.<sup>(84)</sup>

### Crecimiento y desarrollo

Los niños nacen con un peso normal pero este cae antes que otros niños al final del primer año de vida. Tienen una altura, peso e índice de masa corporal significativamente reducida, así como una maduración sexual retrasada. Este déficit de peso se mantiene durante toda la vida aportando la típica delgadez de estos pacientes, aunque se pueden encontrar pacientes sobrepeso y muy raros obesos.<sup>(85,86)</sup>

La nutrición inadecuada, la función endocrina anormal y, en particular, el aumento de las necesidades calóricas debido a un gasto energético elevado pueden ser factores etiológicos. Aunque se carece de evidencia definitiva, el crecimiento puede mejorar con la transfusión crónica, el aumento de la ingesta calórica o la hidroxiurea.<sup>(87,88)</sup>

### **Aloinmunización y sobrecarga de hierro**

Los pacientes con AD reciben transfusiones por múltiples complicaciones agudas y crónicas durante su vida, lo que los predispone a la sobrecarga de hierro y la aloinmunización, incluso cuando no están en regímenes transfusionales crónicos.<sup>(89)</sup>

La determinación de ferritina y la saturación de transferrina son indicadores poco fiables del grado de hemosiderosis tisular.<sup>(90)</sup> El análisis de hierro en el hígado es la evaluación más confiable, pero requiere una biopsia. Por estas razones y la falta de un estudio de prevalencia, no está claro hasta qué punto la sobrecarga de hierro acorta la esperanza de vida promedio de los pacientes con esta afección.<sup>(91)</sup>

La aloinmunización, incluida la producción de múltiples aloanticuerpos, es común en estos pacientes. Se recomienda la administración de eritrocitos fenotipados para los antígenos C, c, E, e y K. Además, existe una frecuencia alta de reacciones transfusionales hemolíticas retardadas,<sup>(92)</sup> siendo importante su reconocimiento y diferenciación de los síntomas VO asociados y el fenómeno de hiperhemólisis. También se pueden encontrar autoanticuerpos y reticulocitopenia en este contexto.<sup>(93)</sup> Por lo tanto, el médico debe ser consciente de que una nueva transfusión, incluso de sangre compatible, puede provocar una mayor exacerbación de la anemia y provocar un desenlace fatal.<sup>(94)</sup>

La AD da lugar a un amplio espectro de complicaciones pero el diagnóstico neonatal, la profilaxis con antibióticos, mejores vacunas, una transfusión de sangre más segura, la quelación del hierro y la hidroxiurea mejoran la supervivencia y calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, esta mejora puede ser obstaculizada por las comorbilidades. Por lo tanto, es importante que se conozcan estas comorbilidades y cómo diferenciarlas de las complicaciones de la enfermedad para poder administrar las terapias adecuadas.

### **Referencias bibliográficas**

1. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, *et al.* Sickle cell disease. *Nature Reviews Disease Primers.* 2018;4:18010.
2. Chakravorty S, Williams TN. Sickle cell disease: a neglected chronic disease of increasing global health importance. *Arch Dis Child.* 2015;100:48-53. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-303773>
3. Badawy SM, Cronin RM, Hankins J, Crosby L, DeBaun M, Thompson AA, *et al.* Patient-centered-health interventions for children, adolescents, and adults with sickle cell disease: systematic review. *Journal of Medical Internet Research.* 2018;20(7):e10940. <https://doi.org/10.2196/10940>

4. Dixit R, Nettem S, Madan SS, Soe HHK, Abas AB, Vance LD, *et al.* Folate supplementation in people with sickle cell disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016;2:CD011130. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011130.pub2>
5. Tomlinson WJ. Abdominal crises in sickle cell anemia: A clinicopathological study of eleven cases with a suggested explanation of their cause. *Am J Med Sci.* 1945;209:722-41.
6. Ben Khaled M, Ouederni M, Mankai Y, Rekaya S, Ben Fraj I, Dhouib N, *et al.* Prevalence and predictive factors of splenic sequestration crisis among 423 pediatric patients with sickle cell disease in Tunisia. *Blood Cells Mol Dis.* 2020; 80:102374.
7. Saad AA, Beshlawi I, Al-Rawas AH, Zachariah M, Nazir HF, Wali Y. Human parvovirus B19 in children with sickle cell disease; poking the spleen. *Oman Medical Journal.* 2017;32(5):425-8. <https://doi.org/10.5001/omj.2017.79>
8. Niss O, Fleck R, Makue F, Alsaied T, Desai P. Association between diffuse myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in sickle cell anemia. *Blood.* 2017;130:205-13.
9. Aujla A, Dutta D, Amar S, Frishman W, Lim SH. Cardiovascular Sequelae of Sickle Cell Disease. *Cardiol Rev.* 2020;28:10-13. <https://doi.org/10.1097/CRD.000000000000264>
10. Powers W, Rabinstein A, Ackerson T. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2018;49:e46-e110.
11. Farooq S, Testai FD. Neurologic complications of sickle cell disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19(4):17.
12. Kwiatkowski JL, Kanter J, Fullerton HJ, Voeks J, Debenham E, Brown DG, *et al.* Ischemic Stroke in Children and Young Adults with Sickle Cell Disease (SCD) in the Post-STOP Era. *Blood.* 2015[acceso: 16/08/2020];126(23):68. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/126/23/68>
13. Mishra SS, Senapati SB, Gouda AK, Behera SK, Patnaik A. Spontaneous extradural and subgaleal hematoma: A rare neurosurgical crisis of sickle cell disease. *Asian Journal of Neurosurgery.* 2017;12(1):47-50. <https://doi.org/10.4103/1793-5482.144177>
14. Calvet D, Tuilier T, Mele N, Turc G, Habibi A. Low fetal hemoglobin percentage is associated with silent brain lesions in adults with homozygous sickle cell disease. *Blood Adv.* 2017;1:2503-9.
15. Gilyard SN, Hamlin SL, Johnson J, Herr [KD](#). Imaging review of sickle cell disease for the emergency radiologist. *Emerg Radiol.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s10140-020-01828-8>
16. Watchmaker JM, Juttukonda MR, Davis LT, Scott AO, Faraco CC, Gindville MC, *et al.* Hemodynamic mechanisms underlying elevated oxygen extraction fraction (OEF) in moyamoya and sickle cell anemia patients. *Journal of Cerebral Blood*

- Flow & Metabolism. 2018;38(9):1618-30.  
<https://doi.org/10.1177/0271678X16682509>
17. Kassim AA, Pruthi S, Day M, Rodeghier M, Gindville MC. Silent cerebral infarcts and cerebral aneurysms are prevalent in adults with sickle cell anemia. *Blood*. 2016;127:2038-40.
18. Newman S, Boulter JH, Malcolm JG, Pradilla I, Pradilla G. Outcomes in patients with moyamoya syndrome and sickle cell disease: a systematic review. *World Neurosurg*. 2020;135:165-70.
19. Jordan LC, Kassim AA, Donahue MJ, Juttukonda MR, Pruthi S, Davis LT, *et al*. Silent infarct is a risk factor for infarct recurrence in adults with sickle cell anemia. *Neurology*. 2018;91(8):e781-e784.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006047>
20. Albers GW, Caplan LR, Easton JD. Transient ischemic attack-proposal for a new definition. *N Engl J Med*. 2002;347:1713-16.
21. Mack A, Thompson A. Primary and Secondary stroke prevention in children with sickle cell disease. *J Pediatr Health Care*. 2017;31:145-54.
22. Kawadler JM, Clark CA, McKinstry RC, Kirkham FJ. Brain atrophy in paediatric sickle cell anaemia: findings from the silent infarct transfusion (SIT) trial. *Br. J. Haematol*. 2017;177:151-3.
23. Wang MX, Pepin EW, Verma N, Mohammed TL. Manifestations of sickle cell disease on thoracic imaging. *Clin Imaging*. 2018;48:1-6.
24. Novelli EM, Gladwin MT. Crises in Sickle Cell Disease. *Chest*. 2016;149(4):1082-93. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.12.016>
25. Mehrad B, Burdick MD, Wandersee NJ, Shahir KS, Zhang L. Circulating fibrocytes as biomarkers of impaired lung function in adults with sickle cell disease. *Blood Adv*. 2017;1:2217-24.
26. Swift CA, Nance JW, Collins H, Ravenel JG. Incidence of pulmonary embolism in sickle cell anemia patients undergoing computed tomography pulmonary angiography in the emergency department. *Journal of Thoracic Imaging*. 2019;34(5):125-6.
27. Bennewitz MF, Jimenez MA, Vats R, Tutuncuoglu E, Jonassaint J, Kato GJ, *et al*. Lung vaso-occlusion in sickle cell disease mediated by arteriolar neutrophil-platelet microemboli. *JCI Insight*. 2017;2(1):e89761.
28. Anea CB. Pulmonary platelet thrombi and vascular pathology in acute chest syndrome in patients with sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2016;91(2):173-8.
29. Sparkenbaugh E, Pawlinski R. Prothrombotic aspects of sickle cell disease. *J Thromb Haemost*. 2017;15:1307-16.
30. Jain S, Bakshi N, Krishnamurti L. Acute chest syndrome in children with sickle cell disease. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2017;30:191-201.  
<https://doi.org/10.1089/ped.2017.0814>
31. Mehari A, Klings ES. Chronic pulmonary complications of sickle cell disease. *Chest*. 2016;149(5):1313-24. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.01>

32. Lovett PB, Sule HP, Lopez BL. Sick cell disease in the emergency department. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2017;31(6):1061-79.
33. Mehari A, Igbineweka N, Allen D. Abnormal ventilation-perfusion scan is associated with pulmonary hypertension in sickle cell adults. *J Nucl Med.* 2019;60:86-92.
34. Maron BA, Brittain EL, Choudhary G, Gladwin MT. Redefining pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med.* 2018;6:168-70.
35. Maron BA, Wertheim BM, Gladwin MT. Under pressure to clarify pulmonary hypertension clinical risk. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197:423-6.
36. Klings ES, Machado RF, Barst RJ, Morris CR, Mubarak KK. An official american thoracic society clinical practice guideline: diagnosis, risk stratification, and management of pulmonary hypertension of sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:727-40.
37. Mburu J, Odame I. Sick cell disease: Reducing the global disease burden. *Int J Lab Hematol.* 2019;41(S1): 82-8. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13023>
38. Cannas G, Merazga S, Viro E. Sick cell disease and infections in high- and low-income countries. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2019;11:e2019042. <https://doi.org/10.4084/mjhid.2019.042>
39. Shinde S, Bakshi AP, Shrikhande AV. Infections in sickle cell disease. *IAIM.* 2015;2(11):26-34.
40. Brown B, Dada-Adegbola H, Trippe C, Olopade O. Prevalence and etiology of bacteremia in febrile children with sickle cell disease at a Nigeria tertiary hospital. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2017; 9: e2017039. <https://doi.org/10.4084/mjhid.2017.039>
41. Battersby AJ, Knox-Macaulay HH, Carrol ED. Susceptibility to invasive bacterial infections in children with sickle cell disease. *Pediatric Blood & Cancer.* 2010;55(3):401-6. <https://doi.org/10.1002/pbc.22461>
42. Santoro JD, Myers L, Kanter J. Assessing the immunogenic response of a single center's pneumococcal vaccination protocol in sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016;38:e102-6. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000510>
43. Sobota A, Sabharwal V, Fonebi G, Steinberg M. How we prevent and manage infection in sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2015;170:757-67. <https://doi.org/10.1111/bjh.13526>
44. Bansil NH, Kim TY, Tieu L, Barcega B. Incidence of serious bacterial infections in febrile children with sickle cell disease. *Clin Pediatr.* 2013;52:661-6. <https://doi.org/10.1177/0009922813488645>
45. Sadreameli SC, Reller ME, Bundy DG, Casella JF, Strouse JJ. Respiratory syncytial virus and seasonal influenza cause similar illnesses in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61:875-8. <https://doi.org/10.1002/pbc.24887>
46. Rocha LC, Carvalho MOS, Nascimento VML, dos Santos MS, Barros TF, Adorno EV, *etal.* Nasopharyngeal and oropharyngeal colonization by staphylococcus aureus and streptococcus pneumoniae and prognostic markers in children with

- sickle cell disease from the northeast of brazil. *Front Microbiol.* 2017;8:217. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00217>
47. Colston J, Atkins B. Bone and joint infection. *Clin Med.* 2018;18:150-4. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.18-2-150>
48. Shah R, Taborda C, Chawla S. Acute and chronic hepatobiliary manifestations of sickle cell disease: a review. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2017;8(3):108-16.
49. Al-Jafar H, Alk-haldi JA, Termos S. Etiology based sickle cell disease hepatopathy. *O J Gastroenterol.* 2020;10:187-201. <https://doi.org/10.4236/ojgas.2020.107019>
50. Goodwin EF, Partain PI, Lebensburger JD, Fineberg NS, Howard TH. Elective cholecystectomy reduces morbidity of cholelithiasis in pediatric sickle cell disease. *Pediatr. Blood Cancer.* 2017;64:113-20.
51. Oguntoye OO, Ndububa DA, Yusuf M, Bolarinwa RA, Ayoola OO. Hepatobiliary ultrasonographic abnormalities in adult patients with sickle cell anaemia in steady state in Ile-Ife, Nigeria. *Pol J Radiol.* 2017;82:1-8. <https://doi.org/10.12659/PJR.899609>
52. Pecker LH, Patel N, Creary N, Darbari A, Riehm Meier E, Darbari DS, Fasano RM. Diverse manifestations of acute sickle cell hepatopathy in pediatric patients with sickle cell disease: A case series. *Pediatr. Blood Cancer.* 2018;65:e270060.
53. Issa H, Al-Haddad A, Al-Salem A. Sickle cell cholangiopathy: An endoscopic retrograde cholangiopancreatography evaluation. *World J Gastroenterol.* 2009;15:5316-20.
54. Colli A, Berzuinin A, Prati D. Liver sequestration in sickle-cell disease and hepatitis. *Lancet.* 2018;392: e16.
55. Allali S, de Montalembert M, Brousse V. Hepatobiliary complications in children with sickle cell disease: A retrospective review of medical records from 616 patients. *Journal of Clinical Medicine.* 2019;8:1481. <https://doi.org/10.3390/jcm8091481>
56. Guimarães JA, Silva LCDS. Sickle cell intrahepatic cholestasis unresponsive to exchange blood transfusion: a case report. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia.* 2017;39:163-6. <https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2017.02.006>
57. Baddam S, Aban I, Hilliard L, Howard T, Askenazi D, Lebensburger JD. Acute kidney injury during a pediatric sickle cell vaso-occlusive pain crisis. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(8):1451-56.
58. Drawz P, Ayyappan S, Nourai M, Saraf S, Gordeuk V, Hostetter T. Kidney disease among patients with sickle cell disease, hemoglobin ss and sc. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:207-15. <https://doi.org/10.2215/CJN.03940415>
59. Audard V, Bartolucci P, Stehle T. Sickle cell disease and albuminuria: recent advances in our understanding of sickle cell nephropathy. *Clinical Kidney Journal.* 2017;10(4):475-8. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfx027>
60. Haymann JP, Hammoudi N, Stankovic K, Galacteros F, Habibi A, Avellino V, *et al.* Renin-angiotensin system blockade promotes a cardio-renal protection in



- albuminuric homozygous sickle cell patients. *B J Haematol.* 2017;179:820-28. <https://doi.org/10.1111/bjh.14969>
61. Boyle SM, Jacobs B, Sayani FA, Hoffman B. Management of the dialysis patient with sickle cell disease. *Semin Dial.* 2016;29(1):62-70.
62. Nath KA, Hebbel RP. Sickle cell disease: renal manifestations and mechanisms. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11(3):161-71. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.8>
63. Brandow AM, DeBaun MR. [key components of pain management for children and adults with sickle cell disease.](#) *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018;32(3):535-50. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2018.01.014>
64. Case Mi, Zhang H, Mundahl J, Datta Y, Nelson S, Gupta K, *et al.* Characterization of functional brain activity and connectivity using EEG and fMRI in patients with sickle cell disease. *NeuroImage Clinical.* 2017;14:1-17. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.12.024>
65. Chaturvedi S, Bhatnagar P, Bean CJ. Genome-wide association study to identify variants associated with acute severe vaso-occlusive pain in sickle cell anemia. *Blood.* 2017;130(5):686-8.
66. Dampier C. New and emerging treatments for vaso-occlusive pain in sickle cell disease. *Expert Rev Hematol.* 2019;12(10):857-72. <https://doi.org/10.1080/17474086.2019.1649131>
67. National Institute for Health and Care Excellence. Sickle Cell Acute Painful Episode Overview. 2015. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/Guidance/CG143>
68. Field JJ, Ballas SK, Campbell C, Crosby LE, Dampier C, Darbarill DS, *et al.* Analgesic, anesthetic, and addiction clinical trial translations, innovations, opportunities, and networks-american pain society-american academy of pain medicine, pain taxonomy, diagnostic criteria for acute sickle cell disease pain. *Journal of Pain.* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.12.003>
69. Veluswamy S, Shah P, Denton C, Chalacheva P, Khoo M, Coates T. Vaso-occlusion in sickle cell disease: is autonomic dysregulation of the microvasculature the trigger? *J Clinical med.* 2019;8(10):1690.
70. Darbari DS, Sheehan VA, Ballas SK. The vaso-occlusive pain crisis in sickle cell disease: definition, pathophysiology, and management. *Eur J Haematol.* 2020.
71. Palermo TM, Dudeney J, Santanelli JP. Feasibility and acceptability of internet-delivered cognitive behavioral therapy for chronic pain in adolescents with sickle cell disease and their parents. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018;40(2):122-7.
72. El Hoss S, Cochet S, Marin M, Lapouméroutie C, Dussiot M, Bouazza N, *et al.* Insights into determinants of spleen injury in sickle cell anemia. *Blood Adv.* 2019;3(15): 2328-36.
73. Ben Khaled M, Ouederni M, Mankai Y, Rekaya S, Ben Fraj I, Dhouib N, *et al.* Prevalence and predictive factors of splenic sequestration crisis among 423

pediatric patients with sickle cell disease in Tunisia. *Blood Cells Mol Dis.* 2020;80:102374.

74. Menea F, Khan BA, Uzair B, Menea A. Sickle cell retinopathy: improving care with a multidisciplinary approach. *J Multidiscip Healthc.* 2017;10:335-46.

75. Alam M, Thapa D, Lim JI, Cao D, Yao X. Quantitative characteristics of sickle cell retinopathy in optical coherence tomography angiography. *Biomedical Optics Express.* 2017;8(3): 1741-53. <https://doi.org/10.1364/BOE.8.001741>

76. Alkhaibari MS. Retinal occlusion as an advanced complication of sickle cell disease. *New Front Ophthalmol.* 2016;2(6):1-7. <https://doi.org/10.15761/NFO.1000147>

77. Weisman JK, Nickel RS, Darbari DS, Hanisch BR, Diab YA. Characteristics and outcomes of osteomyelitis in children with sickle cell disease: a 10-year single-center experience. *Pediatric Blood & Cancer.* 2020;67(5):e28225.

78. Kosaraju V, Harwani A, Partovi S, Bhojwani N, Garg V, Ayyappan S, *et al.* Imaging of musculoskeletal manifestations in sickle cell disease patients. *The B J Radiol.* 2017;90(1073):20160130.

79. Adesina OO, Neumayr LD. Osteonecrosis in sickle cell disease: an update on risk factors, diagnosis, and management. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program.* 2019;1:351-58.

80. Vanderhave KL, Perkins CA, Scannell B, Brighton BK. Orthopaedic manifestations of sickle cell disease. *J Am Acad Orthop Surg.* 2018;26:94-101. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-16-00255>

81. Minniti CP, Kato GJ. How we treat sickle cell patients with leg ulcers. *Am J Hematol.* 2016;91: 22-30. <https://doi.org/10.1002/ajh.24134>

82. Senet P, Blas-Chatelain C, Levy P, Manea EM, Peschanski M, Mirault T, *et al.* Factors predictive of leg-ulcer healing in sickle cell disease: a multicentre, prospective cohort study. *B J Dermatol.* 2017;177(1):206-11.

83. Chinegwundoh FI, Smith S, Anie KA. Treatments for priapism in boys and men with sickle cell disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017;9:CD004198. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD004198.pub3>

84. Akinbami A, Uche E, Dosunmu A. Priapism in sickle-cell disease: Emergency room intervention. *Ann Trop Pathol.* 2017;8:5-10. [https://doi.org/10.4103/atp.atp\\_17\\_17](https://doi.org/10.4103/atp.atp_17_17)

85. Platt OS, Rosenstock W, Espeland MA. Influence of sickle hemoglobinopathies on growth and development. *N Engl J Med.* 1984;311:7-12.

86. Botelho EC, Mataratzis PSR, Lino L, de Oliveira AN, Bezerra FF, dos Santos Barbosa Brito F, *et al.* Nutritional status, nutrient intake, and food diversity among children with sickle cell anemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology.* 2019;41(3):e141-5. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001377>

87. Chou S, Fasano R. Management of patients with sickle cell disease using transfusion therapy. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2016;30:591-608.

88. Hibbert JM, Creary MS, Gee BE, Buchanan I, Quarshie A, Hsu LL. Erythropoiesis and myocardial energy requirements contribute to the hypermetabolism of childhood sickle cell anemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43:680-7. <http://doi.org/10.1097/01.mpg.0000228120.44606.d6>
89. de Montalembert M, Ribeil JA, Brousse V. Cardiac iron overload in chronically transfused patients with thalassemia, sickle cell anemia, or myelodysplastic syndrome. *PLoS One.* 2017;12: e0172147.
90. McDowell LA, Sticco KL. Iron Overload. Stat Pearls Publishing, Treasure Island. 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526131>
91. Yassin M, Soliman A, De Sanctis V, Nashwan A, Abusamaan S, Moustafa A, *et al.* Liver iron content (LIC) in adults with sickle cell disease (SCD): correlation with serum ferritin and liver enzymes concentrations in transfusion dependent (TD-SCD) and non-transfusion dependent (NT-SCD) patients. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2017,9(1):e2017037. <https://doi.org/10.4084/MJHID.2017.037>
92. Sippert EA, Laguila JE, Alves HV, Rodrigues C, Olenski SC, Addas-Carvalho M, *et al.* Red blood cell alloimmunization in patients with sickle cell disease: correlation with HLA and cytokine gene polymorphisms. *Transfusion.* 2017;57:379-89.
93. Howard J. Sickle cell disease: when and how to transfuse. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016:625-31.
94. Banks M MD, Shikle J. Hyperhemolysis syndrome in patients with sickle cell disease. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142:1425-27. <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0251-RS>

### Conflicto de intereses

El autor declara que no existe conflicto de intereses.