



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES Y APLICACIÓN DE LA
TERAPIA TRANSFUSIONAL**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO
DE LICENCIADO EN TECNOLOGÍA MÉDICA**

**AUTOR: BRYAN SOTO SANDOVAL
PROFESORA GUÍA: TM. Mg SP MÓNICA MALDONADO ROJAS**

TALCA-CHILE

2022

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2023

Dedicatoria

Para mi padre, Victor Timoteo, quien me ha acompañado en esta etapa, en los momentos buenos y en los más complejos, dándome apoyo y cariño incondicional, junto con mi hermanos, mis abuelos, mi madre y el resto de mi familia, gracias por todo, espero estar cumpliendo con sus expectativas y ser un gran profesional.

Agradecimientos

Para la Escuela de Tecnología Médica, a los docentes y profesionales que trabajan en ella, dándome las herramientas y los medios para ser un Tecnólogo Médico, especialmente a la profesora TM. Mónica Maldonado, quien me ha guiado de excelente forma en el desarrollo de esta revisión bibliográfica, dándome las herramientas y las guías necesarias para realizar la investigación. Por último, a mis futuros colegas, a los que les deseo el mayor de los éxitos en lo que será una nueva etapa de nuestras vida. Muchas gracias.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

	Pág.
1. RESUMEN.....	8
2. INTRODUCCIÓN.....	9
3. OBJETIVOS.....	11
1. Objetivo general	11
2. Objetivos específicos	11
4. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA Y RECOPIACIÓN DE LA INFORMACIÓN	12
5. MARCO TEÓRICO	13
5.1 Generalidades sobre las anemias hemolíticas	13
5.1.1 Mecanismos de destrucción de glóbulos rojos	13
5.1.2 Clasificación de las anemias hemolíticas	14
5.1.3 Hemoglobinopatías.....	16
5.2 Enfermedad de células falciformes	16
5.2.1 Fisiopatología	18
5.3.1. Crisis dolorosas.....	21
5.3.2. Síndrome del tórax agudo (STA)	22
5.3.3. Anemia hemolítica crónica	22
5.3.4. Aplasia transitoria de los eritrocitos.....	23
5.3.5. Enfermedad cerebro vascular	23
5.3.6. Hepatopatía falciforme	23
5.3.7. Nefropatía falciforme	24
5.3.8. Secuestro esplénico	24
5.4. Diagnóstico.....	26
5.4.1. Perfil hematológico.....	26
5.4.2. Electroforesis de la Hemoglobina S	27
5.5. Tratamiento	29
5.5.1 Terapia transfusional.....	30
5.5.2 Hidroxiurea.....	52
5.5.3. Trasplante células hematopoyéticas	53
5.5.4 Terapia génica	55

5.5.5. Nuevas opciones terapéuticas.....	57
6. CONCLUSIONES.....	60
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Clasificación de las anemias hemolíticas.....	15
Tabla 2. Formas comunes de ECF y hemoglobinopatías relacionadas..... con genotipo	17
Tabla 3. Principales manifestaciones clínicas en pacientes..... con enfermedad de células falciformes	25
Tabla 4. Características de los hemocomponentes.....	31
Tabla 5. Aplicación de la transfusión sanguínea en manifestaciones..... clínicas en situaciones de emergencia	38
Tabla 6. Transfusión a largo plazo aplicada en la drepanocitosis.....	39
Tabla 7. Indicaciones de transfusión en pacientes con ECF.....	40
Tabla 8. Categorías para aféresis terapéutica.....	42.
Tabla 9. Grados de recomendación para el uso de aféresis terapéutica.....	44
Tabla 10. Categorización y recomendación de aféresis para la Enfermedad..... de células falciformes	45
Tabla 11. Comparación entre métodos de transfusión.....	48
Tabla 12. Complicaciones asociadas al trasplante de células madres..... hematopoyéticas	54

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Fisiopatología de las células falciformes.....	19
Figura 2. Representación esquemática de un vaso sanguíneo.....	20
con células falciformes, alteración endotelial y vaso-oclusión	
Figura 3. Frotis de sangre periférica de paciente con ECF.....	27
Figura 4. Patrón electroforético positivo de un paciente con ECF.....	28
Figura 5. Reacciones adversas a la transfusión.....	36
Figura 6. Principales procedimientos de la aféresis.....	42
Figura 7. Esquema resumen de la terapia transfusional.....	51
Figura 8. Esquema resumen de la terapia génica.....	57

1. RESUMEN

La enfermedad de células falciformes (ECF) es una hemoglobinopatía estructural hereditaria de tipo autosómico recesivo, siendo la más frecuente a nivel mundial. Se clasifica como anemia hemolítica de tipo intracorpúscular caracterizada por presentar la hemoglobina S (HbS), la que se polimeriza afectando la estructura del eritrocito, adquiriendo la forma de hoz alterando su función, ocasionando diversas manifestaciones tales como, anemia hemolítica crónica, crisis vasooclusivas multiorgánica, accidente cerebro vascular o síndrome torácico agudo, siendo este último la principal causa de muerte asociada a drepanocitosis. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), cerca del 5% de la población es portadora de genes causantes de hemoglobinopatías. En Chile, no hay datos sobre la prevalencia de esta enfermedad, dado que era considerada muy rara, pero la incidencia está aumentando cada año debido a la creciente migración de personas provenientes de países endémicos, lo que se está visualizando como un problema de salud pública en el mediano plazo. Dada esta nueva realidad, se realizó esta revisión con el propósito de contar con información actualizada sobre esta enfermedad con énfasis en la terapia transfusional y su rol terapéutico en esta enfermedad.

Para esta investigación se realizó una revisión de la literatura disponible en distintas bases de datos y revistas científicas cuya búsqueda se hizo a través de palabras claves siendo seleccionados aquellos artículos que muestren aspectos relevantes sobre este tema.

Se desarrollaron los aspectos más generales de las hemoglobinopatías, enfocándose en la drepanocitosis, su fisiopatología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento, dando énfasis en la terapia transfusional.

A modo de conclusión, se encontró información actualizada respecto de las manifestaciones clínicas, pero no así con la terapia transfusional, aunque se estableció la importancia de su aplicación en pacientes drepanocíticos.

Palabras claves: Enfermedad de células falciformes, hemoglobina S, vasooclusión, drepanocitos, electroforesis, terapia transfusional

2. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de células falciformes (ECF) es una hemoglobinopatía estructural hereditaria de tipo autosómico recesivo, siendo la más frecuente en la población mundial. Es una anemia hemolítica de tipo intracorpúscular caracterizada por presentar una hemoglobina mutada, denominada hemoglobina S (HbS), originada producto de una mutación puntual en el gen de la hemoglobina, específicamente en el cromosoma 11, codón 6 de la β globina (cambio de ácido glutámico por valina). En estado hipóxico, la HbS se polimeriza en el eritrocito, afectando su estructura, adquiriendo la forma de hoz o media luna (drepanocitos), perdiendo su flexibilidad, volviéndose rígidos, lo que provoca que irrumpen el flujo sanguíneo en la microcirculación, disminuyendo el suministro de oxígeno a los tejidos, ocasionando manifestaciones muy diversas, tales como, anemia hemolítica crónica (principal causa de hospitalización), crisis vaso oclusivas multiorgánica, dolor óseo, accidente cerebro vascular, susceptibilidad a infecciones y síndrome torácico agudo, siendo este último la principal causa de muerte, entre otras complicaciones clínicas.

El diagnóstico más certero se basa en el análisis de la hemoglobina por electroforesis en pH alcalino, siendo este el método Gold estándar en Chile, mientras que, en países de alta prevalencia se encuentran implementados métodos de tamizajes preventivos para detectar y tratar anticipadamente a los pacientes con ECF, además del uso de PCR u otras técnicas asociadas al estudio de la hemoglobina S.

De acuerdo con los datos de la OMS, cerca del 5% de la población es portadora de genes causantes de hemoglobinopatías, naciendo cada año más de 330.000 niños con hemoglobinopatías, de los cuales el 83 % de estos presentan enfermedad de células falciformes. Su prevalencia es alta en algunas poblaciones de África (40% población), Asia y en menor medida América, donde los principales afectados son las personas de ascendencia africana, en particular, aquellos que presentan el genotipo de la hemoglobina SS

homocigótica (HbSS). A pesar de los tratamientos existentes anualmente se siguen produciendo más de 100.000 muertes por complicaciones asociadas a esta enfermedad.

En Chile no hay datos sobre la prevalencia de esta enfermedad, dado que era considerada muy rara debido a la baja población afroamericana existente en el país anterior a la década del 2010, pero la incidencia está aumentando cada año debido a la creciente migración de personas provenientes de países endémicos como Haití, Colombia, República Dominicana y Venezuela, lo que se está visualizando como un problema de salud pública en el mediano plazo.

Por esta razón, se consideró importante realizar una revisión de la información más actualizada sobre esta enfermedad, que permita la adquisición de conocimiento sobre fisiopatología, diagnóstico, manejo, y prevención, además de los diversos tratamientos que buscan dar alivio a las diferentes manifestaciones que presenta esta enfermedad, dando énfasis en la terapia transfusional y su aplicación de acuerdo con la manifestación clínica que presente el paciente.

3. OBJETIVOS

1. Objetivo general

1. Exponer información actualizada sobre la enfermedad de células falciformes e importancia de la aplicación de la terapia transfusional como tratamiento.

2. Objetivos específicos

2.1. Sintetizar la información más relevante sobre las manifestaciones clínicas de la enfermedad de las células falciformes de acuerdo con la literatura.

2.2. Establecer la importancia de la aplicación de la terapia transfusional como tratamiento.

2.3. Elaborar tablas resúmenes y esquemas comparativos con la información encontrada de los diferentes autores.

4. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA Y RECOPIACIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se realizó una revisión relacionada con la información disponible acerca la enfermedad de células falciformes. Para ello se hizo una búsqueda en base a investigaciones publicadas en la base de datos Pubmed y Web of Science, incluyendo revistas científicas como Scielo, Blood, Science direct y Elsevier, además del motor de búsqueda de Google Académico. Se utilizaron revistas indexadas de tal forma de asegurar que han cumplido con criterios de calidad lo que les ha permitido ingresar a bases de datos internacionales y/o nacionales. La búsqueda se realizó a través de palabras claves o combinaciones de palabras tales como Sicke Cell disease, Sicke cell síndrome, drepanocitosis, blood transfusión, apheresis, entre otras, con el propósito de revisar artículos publicados durante los últimos 10 años, relacionados con el tema, seleccionando un total de 93 artículos.

La información se organizó mediante títulos cuyos aspectos van desde lo más general a lo particular, acompañados de subtítulos, además de figuras y tablas que ayudan a explicar la información expuesta.

De acuerdo con la modalidad utilizada en el estudio, no se requirió de una aprobación de un comité ético, dado que no fueron utilizados datos de pacientes ni animales, solo se llevará a cabo revisión bibliográfica de artículos publicados y análisis de estos.

5. MARCO TEÓRICO

5.1 Generalidades sobre las anemias hemolíticas

Las anemias hemolíticas son un conjunto de trastornos que presentan en común la destrucción prematura de los eritrocitos (hemólisis), la que puede ser crónica o potencialmente mortal, acortando la vida útil de los glóbulos rojos (<120 días). Esta hemólisis puede ser intravascular o extravascular, en el sistema fagocítico mononuclear en el bazo y en el hígado, siendo la destrucción extravascular la más común. (1,2)

Los mecanismos de destrucción eritrocitaria presentes en estos trastornos incluyen una mala deformabilidad del glóbulo rojo, lo que conduce al atrapamiento y fagocitosis, destrucción mediada por anticuerpos por fagocitosis o activación directa del complemento, fragmentación debida a microtrombos o trauma mecánico directo, oxidación o destrucción celular directa. Los pacientes que padecen estos trastornos pueden presentar anemia aguda, ictericia, hematuria, disnea, fatiga, taquicardia y posiblemente hipotensión (1).

5.1.1 Mecanismos de destrucción de glóbulos rojos

La hemólisis que se presenta en este grupo de anemias se puede dar de forma intravascular o extravascular. Los mecanismos intravasculares implican destrucción celular causada directamente por lisis, toxinas o traumatismos; fragmentación, cuando se produce la ruptura de los glóbulos rojos; y oxidación, en el caso de que los mecanismos que protegen a las células no pueden evitar a la destrucción de eritrocito (2). Mientras que, los mecanismos extravasculares son causadas por anomalías en el entorno en el que el glóbulo rojo circula, las que pueden ser agudas o graves, siendo principalmente el resultado de lesiones adquiridas (3). Un aspecto importante para destacar es que el mecanismo de la hemólisis mediado por

anticuerpos se produce a través de la fagocitosis o la destrucción mediada por el complemento y esta puede ocurrir tanto de forma intravascular como extravascularmente (2).

5.1.2 Clasificación de las anemias hemolíticas

Este tipo de anemias se subdividen en 2 grupos: anemias hemolíticas intracorporales y anemias hemolíticas extracorporales, tal como se puede observar en la tabla 1.

Las anemias hemolíticas de tipo intracorporales son generalmente de origen hereditario, cuya hemólisis se produce por defectos en los eritrocitos, los que se dan en algunos de sus componentes celulares, tales como la membrana, sistema enzimático o en la hemoglobina, produciendo una disminución en su deformabilidad, es decir, adquieren rigidez, dificultando el paso de los glóbulos rojos por la microcirculación, lo que genera su destrucción (4). Cabe señalar, como excepción, el caso de la Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), que es una trombofilia adquirida, pero que se origina como consecuencia de que las células progenitoras hematopoyéticas han adquirido una mutación somática en el gen PIGA-A (5) por lo que es considerada un caso especial, dado que, a pesar de que la mutación es adquirida, la causa de la anemia es intracorporal.

Mientras que, las anemias hemolíticas extracorporales son adquiridas, dado que se produce una lisis por una causa externa al eritrocito, las que se subdividen en dos tipos de acuerdo a su origen etiológico: anemias hemolíticas inmunes y no inmunes, donde las primeras se producen por la presencia de inmunoglobulinas, inmunocomplejos o proteínas del sistema del complemento mientras que las No inmunes se producen por diversas causas, ya sean físicas, hiperesplenismo, microangiopatías, agentes infecciosos o toxinas hemolizantes como la toxina de Shiga, etc. (4).

Tabla 1. Clasificación de las anemias hemolíticas

Anemias hemolíticas intracorporales			
Membranopatías	Esferocitosis hereditarias	HbS, HbC, Hb inestables, Hb con aumento/ disminución de la afinidad por el O ₂	
	Eliptocitosis hereditarias		
	Acantocitosis		
	Otros...		
Enzimopatías	Déficit G6PDH		
	Déficit Piruvato Kinasa		
Hemoglobinopatías	Talasemias		
	Hemoglobinopatías estructurales		
	HBP talasemicas		
Adquirida	Hemoglobinuria Paroxística nocturna (HPN)		
Anemias hemolíticas extracorporales			
Inmunes	Autoinmunes	Valvulopatías o prótesis valvulares	
	Aloinmunes		
	Mediada por fármacos		
No inmunes	Mecánicas		Hemoglobinuria de la marcha
			Hemólisis microangiopática (Síndrome hemolítico urémico (SHU) o Púrpura trombocitopenia trombótica (PTT))
			Calor, agua, plomo, cobre, venenos, etc.
	Agentes físicos o químicos		Malaria, Clostridium, E. Coli
	Agentes infecciosos		
Hiperesplenismo			

Tomada y adaptada de Berenguer y col., (2016) (4)

5.1.3 Hemoglobinopatías

Dentro de las anemias hemolíticas intracorporales mencionadas en la tabla 1 se destacan las hemoglobinopatías, las que abarcan a todos los trastornos genéticos de la proteína de la hemoglobina en las cuales las variaciones genéticas resultan en una estructura anormal de las cadenas de globina y persistencia de Hb fetal (5). Se pueden clasificar en dos grandes grupos: Talasemias y Hemoglobinopatías estructurales, destacándose de este último grupo la Hemoglobinopatía S, que es una variante estructural de herencia autosómica; en su forma homocigota (HbSS) es causante de la enfermedad de células falciformes o drepanocitosis, siendo esta la hemoglobinopatía más frecuente del mundo y la de mayor impacto sanitario (3).

5.2 Enfermedad de células falciformes

La enfermedad de células falciformes es una patología congénita de herencia autosómica recesiva caracterizada por presentar una variante de la hemoglobina A o adulta denominada hemoglobina S (HbS), originada por una mutación puntual en el gen HBB, siendo la más común la sustitución del ácido glutámico por la valina en la posición 6 de la cadena polipeptídica de la globina β (Glu6Val, β S) y se hereda como un rasgo mendeliano (6), lo que produce que los eritrocitos adquieran forma de hoz o media luna, bajo estrés. Otras formas de ECF incluyen condiciones heterocigotas compuestas, tales como hemoglobina C (HbC) con HbS (HbSC), HbS con β -talasemia (HbS / β 0-talasemia o HbS / β + -talasemia) y HbS con otra beta-globina variantes como HbSD o HbSOArab, todas las cuales expresan suficiente HbS para causar drepanocitosis intracelular (10), tal como se muestra en la tabla 2, donde además se observa la gravedad de cada hemoglobinopatía y su prevalencia, siendo la ECF (HbSS) la más prevalente.

Tabla 2. Formas comunes de ECF y hemoglobinopatías relacionadas con genotipo

	HbA (%)	HbS (%)	HbC (%)	HbF (%)	HbA ₂ (%)	Curso Clínico	Prevalencia (%)
Normal	95-98%	0	0	<1%	<3.5%		-
Condiciones del rasgo (heterocigotos)							
Rasgo Falciforme (HbAS)	55-65%	30-40%	0	<1%	<3.5%	Benigno	1-8%
Rasgo HbC	55-65%	0	30-40%	<1%	<3.5%	Benigno	1-3%
Rasgo β- talasemia	90-95%	0	0	1-3%	<3.5%	Benigno	1-2%
Condición de enfermedad (heterocigotos compuestos u homocigotos)							
Enfermedad Células falciformes	0	80-95%	0	5-15%	<3.5%	Grave	50-60%
Enfermedad falciforme C	0	50-55%	40-45%	<3%	<3.5%	Moderado	23-30%
Talasemia S / β ⁰	0	80-90%	0	5-15%	<3.5%	Grave	1-3%
Talasemia S / β +	10-25%	70-80%	0	<3%	<3.5%	Leve	5-10%
Otras HbS	0	50-60%	0	Variable	<3.5%	Variable	1-2%

Tomado y adaptado de Ware R.E y col., (2017) (11)

La enfermedad de células falciformes fue descubierta en el año 1910 por el Dr. James Herrick, quien acuñó el término de falciformes debido a la forma de hoz que adoptan los eritrocitos, siendo el primero en describir esta patología (8). En 1949 Linus Pauling junto a sus colaboradores examinaron las propiedades fisicoquímicas de la hemoglobina sugiriendo que esta enfermedad se debía a una anomalía de la molécula de hemoglobina, a la que llamó Hemoglobina S (9).

Esta enfermedad es considerada la anemia hemolítica más frecuente a nivel mundial, con mayor prevalencia en países de algunas regiones de África (África subsahariana), Asia y América, afectando a las personas de raza negra. Los individuos heterocigotos (HbAS) son portadores de la HbS por lo que presentan un rasgo falciforme, siendo asintomáticos, aunque pueden transmitirles el rasgo a sus hijos, en cambio los pacientes que han heredado los alelos de la HbS de ambos padres padecen anemia de células falciformes (10) desarrollando las diversas complicaciones clínicas características de esta hemoglobinopatía.

En la actualidad se estima que existen aproximadamente 250 millones de personas con ECF y de acuerdo con la OMS nacen cada año 300.000 niños con hemoglobinopatías de los cuales 200.000 nacen con esta enfermedad. La tasa de mortalidad es alta, falleciendo 500 niños diarios debido a la falta de acceso al diagnóstico temprano y a un tratamiento adecuado en países poco desarrollados, por lo que es considerada como un problema para la salud mundial. (7). A pesar de que se ha descrito la prevalencia de esta enfermedad en algunos países sudamericanos como Colombia o Brasil, no se presentan datos en Chile, dado que se consideraba una enfermedad muy rara, aunque en los últimos años ha habido un importante aumento de inmigrantes de países endémicos como Haití, República Dominicana, Colombia y Venezuela, por lo que la incidencia de esta enfermedad aumentará en los próximos años en nuestro país (9) visualizándose actualmente como un problema para la salud pública al mediano plazo.

5.2.1 Fisiopatología

Los síntomas derivados de ECF son más evidentes en la medida que disminuye la hemoglobina fetal, a partir de los seis meses de edad (9). La hemoglobina S es menos soluble en estados de hipoxia y pH bajo, que la hemoglobina fetal o la hemoglobina A. Cuando se produce la desoxigenación intraeritrocitaria de HbS, en tejidos que requieren una alta demanda de oxígeno, promueve a la expresión de motivos hidrófobos en tetrámeros de HbS desoxigenados, lo que provoca que las cadenas de BS globina se unan entre sí para ocultarlos,

iniciando la nucleación de un polímero de HbS (polimerización de la Hb) tal como se visualiza en la figura 1. Estos crecen rápidamente formando largas fibras dentro del eritrocito, modificando su membrana y aumentando su rigidez (12), por lo que los glóbulos rojos pierden su forma de disco redonda, flexible y bicóncava, y se deforman, se vuelven rígidos y adoptan una forma de hoz o media luna (13), denominados como drepanocitos o células falciformes (figura 1). Por consiguiente, en situaciones de re-oxigenación se descompone el polímero y vuelve al eritrocito a la normalidad hasta llegar a un punto donde la membrana eritrocitaria no es más flexible y los drepanocitos con polímeros intracelulares densos sufren hemólisis intravascular o eliminación extravascular por el sistema reticuloendotelial (12).

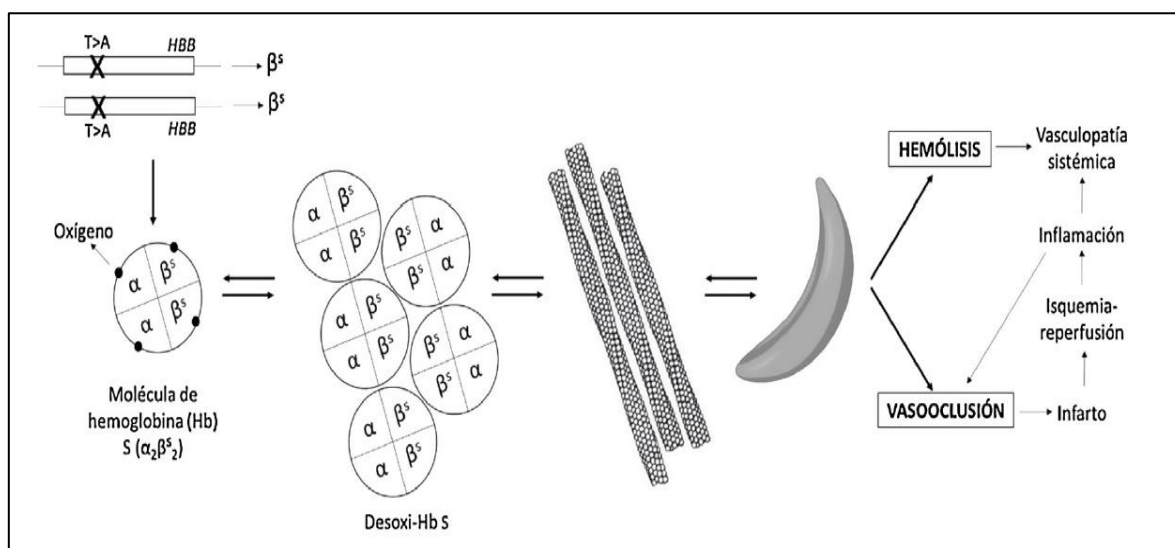


Figura 1. Fisiopatología de la enfermedad de las células falciformes, donde la HbS es menos flexible cuando se desoxigena dando lugar a la formación de polímeros que provocan que el eritrocito adquiera la forma de medialuna, denominados como células falciformes o drepanocitos, lo que ocasiona la vaso-oclusión y la hemólisis principalmente. Tomada de Payán-Pernía S. y col., (2021) (14)

A parte de perder flexibilidad, los eritrocitos falciformes aumentan sus propiedades de adherencia provocando que se aglutinen junto con los leucocitos obstruyendo la luz del vaso, lo que genera una disminución de la perfusión tisular originando dolor e isquemia seguidas de restitución del flujo vascular, causando daño tisular mediado por la misma reperfusion. Así mismo, se desencadena un estrés oxidativo que supone la sobreexpresión de

moléculas de adhesión con aumento de la síntesis de citoquinas inflamatorias y leucocitosis. (9-13).

Producto de la hemólisis intravascular se libera en el plasma la hemoglobina generando radicales superóxido e hidroxilo, incluso arginasa 1, todos potentes inhibidores de óxido nítrico (NO), cuya función es regular el tono vasodilatador basal, además inhibe las plaquetas, participa en la activación hemostática y en la expresión de moléculas de adhesión dependientes del factor nuclear $\kappa\beta$ (FN $\kappa\beta$) (9), por lo tanto, al inhibirse el óxido nítrico se produce disfunción endotelial lo que conlleva a la vaso-oclusión y activación plaquetaria. La exposición de la fosfatidilserina secundaria al daño de membrana activa la cascada de la coagulación y se produce un incremento en la viscosidad sanguínea local (15). A su vez, se pueden presentar otros eventos patológicos asociados como el aumento de la adhesividad de los neutrófilos, aumento de la activación plaquetaria e hipercoagulabilidad. En síntesis, se dan dos hechos importantes en las drepanocitosis, siendo estos la anemia hemolítica crónica y la oclusión vascular (Fig.2).

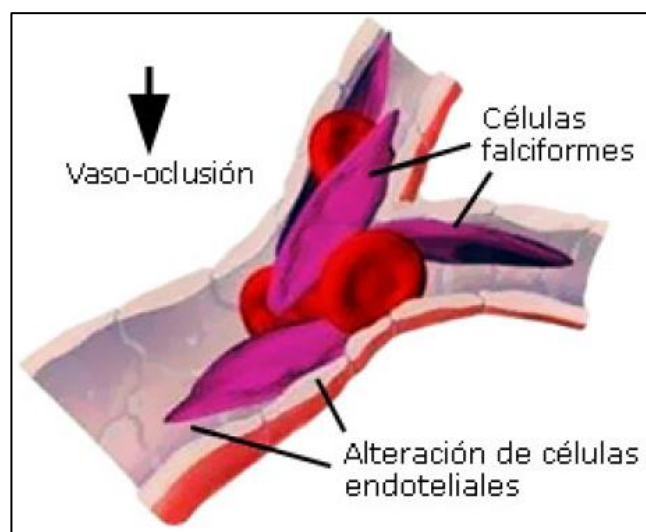


Figura 2. Representación esquemática de un vaso sanguíneo con células falciformes, alteración endotelial y vaso-oclusión. Se observa la alteración morfológica de los eritrocitos adquiriendo la forma de hoz siendo denominándose células falciformes y la aglutinación celular que provoca la vaso-oclusión lo que disminuye el flujo sanguíneo y provoca isquemia tisular. Tomado de Pujadas X. y col.,(2016) (16)

Por último, la Hb S también puede polimerizar con otros tipos de Hb; la Hb F es con la que polimeriza menos; esto es un mecanismo protector en los pacientes con ECF que condiciona una mayor o menor severidad (15).

5.3. Manifestaciones clínicas

A pesar de que la enfermedad de células falciformes es causada por la misma mutación en el gen en la b-globina, presenta una enorme diversidad en sus manifestaciones clínicas (17), siendo algunas agudas y otras graves o crónicas, además de depender del tiempo de evolución de esta, donde los pacientes heterocigotos (AS) asintomáticos, a diferencia de los homocigotos (HbSS). Estas manifestaciones son secundarias a la anemia hemolítica crónica, la vasooclusión de los diferentes órganos (15) o la asplenia funcional, la que aumenta el riesgo de infecciones por organismos capsulados, principalmente por *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* (9), otras como el secuestro esplénico y la aplasia disminuyen la calidad de vida del paciente. Generalmente, los pacientes presentan ictericia, palidez, esplenomegalia, bajo peso producto de la hipoxia y anemia (Hb 6-8 gr/dl) (15), donde la presencia de drepanocitos será variable, dado que su formación depende de la ausencia de oxígeno.

5.3.1. Crisis dolorosas

Son las manifestaciones clínicas más frecuentes en pacientes con drepanocitosis, siendo la primera causa de hospitalización en adulto y niños. La vasooclusión provocada por los drepanocitos causa isquemia local e hipoxia, causando daño e inflamación tisular y vascular (18), donde la reperfusión aumenta la inflamación causando dolor intenso. Los pacientes son capaces de identificar su patrón de dolor típico (difuso o localizado), ya sea, en el pecho, espalda, abdomen, y extremidades (19), de manera que el dolor óseo es uno de los síntomas más frecuentes, afectando a los huesos largos y planos, produciendo dactilitis en infantes (inflamación en los dedos de las manos y pies, produciendo dolor agudo), lo que

puede producir secuelas de infartos óseos (9). La intensidad, duración y características del dolor son variables, comprometen múltiples sitios a la vez (15). De igual manera la presencia de fiebre es un indicador de infección por *Salmonella enteritidis* y en menor medida *Staphylococcus aureus*.

5.3.2. Síndrome del tórax agudo (STA)

Es una complicación frecuente en la ECF, principalmente en pacientes hospitalizados con crisis vasooclusivas, asimismo es la primera causa de muerte en pacientes con ECF y la segunda causa de ingreso hospitalario (9) requiriendo de atención médica inmediata. Presentan una etiología diversa, ya sea por la vasooclusión provocada por la adhesión de los eritrocitos falciformes, infecciones virales (Parvovirus B19, más común en niños), embolia grasa pulmonar e infarto, se caracteriza por presentar fiebre u otros síntomas respiratorios acompañados por la presencia de un infiltrado pulmonar (20), además de crisis de dolor en adultos, variando desde una enfermedad respiratoria leve hasta un síndrome de dificultad respiratoria aguda.

5.3.3. Anemia hemolítica crónica

La drepanocitosis es causante de una anemia hemolítica crónica en la que se produce una drástica caída de los niveles de hemoglobina a causa de un secuestro esplénico agudo o eritroblastopenia (por infección por Parvovirus B19), disminuyendo hasta 2-3 g/dl, comprometiendo el pronóstico del afectado (21). Los glóbulos de los pacientes con ECF solo duran 2-3 semanas, lo que origina un recambio constante de glóbulos rojos, por lo que el nivel de hemoglobina dependerá de los reticulocitos robustos, de manera que, aquellas afecciones que aceleran la destrucción de los eritrocitos o inhiban la producción de reticulocitos pueden empeorar la anemia basal (18), tales como una eritroblastopenia o un secuestro esplénico o hepático. Los síndromes hemolíticos suelen producir ictericia en el paciente, siendo propensos a sufrir una colelitiasis precoz, además, pueden presentar

leucocitosis, trombocitosis reactiva y en caso de asplenia funcional, corpúsculos de Howell Jolly (9).

5.3.4. Aplasia transitoria de los eritrocitos

Se caracteriza por la disminución en la producción de eritrocitos en médula ósea (eritropoyesis) asociada a una infección, principalmente por Parvovirus B19, la cual se adquiere durante la infancia causando hidropesía fetal (18) la que se caracteriza por una disminución brusca de la Hb (menor 5 gr/dl, con reticulopenia), persistiendo por 10-14 días (15).

5.3.5. Enfermedad cerebro vascular

Los accidentes isquémicos son los más habituales en pacientes con ECF (90% de los casos), presentando una mayor incidencia durante la primera década de vida (2-9 años) (9). Su etiología se asocia al daño en la íntima vascular, producida por los drepanocitos, lo que promueve la proliferación de fibroblastos y músculo liso, provocando estrechez del lumen de las arterias cerebrales (siendo la arteria carótida interna y la cerebral media izquierda las más afectadas), aumentando la velocidad de flujo sanguíneo, lo que deja zonas isquémicas con posterior revascularización (15).

5.3.6. Hepatopatía falciforme

Las enfermedades hepáticas o hepatopatías también se presentan en pacientes con ECF, se definen como una disfunción hepática e hiperbilirrubinemia debido al proceso de formación de células falciformes intrahepáticas (sinusoides) lo que conduce a isquemia, secuestro y colestasis (22). También se asocia a una hemocromatosis o sobrecarga de hierro como consecuencia de múltiples transfusiones sanguíneas (23). Se clasifican en manifestaciones agudas (secuestro hepático agudo, colestasis intrahepática aguda, etc.) que ocurren durante la crisis vasooclusivas y las manifestaciones crónicas (hepatitis viral,

colecistitis, sobrecarga de hierro, etc.) que persisten y pueden progresar fuera del estado de crisis (22).

5.3.7. Nefropatía falciforme

También es una de las complicaciones más frecuentes en los pacientes con ECF, cuya etiología se debe a la vasooclusión y a la hemólisis causando enfermedades renales crónicas, hipertensión, hipostenia y lesión renal (24), siendo la insuficiencia renal crónica y la proteinuria son algunos de los factores de riesgo asociados a un incremento de mortalidad en estos pacientes, donde el 16-18% de las muertes de pacientes ECF están asociadas a enfermedades renales (25) y la albuminuria, el marcador inicial de glomerulopatía asociada a pacientes ECF. Las complicaciones se atribuyen a la baja presión parcial de oxígeno, pH ácido y elevada osmolaridad presente en la médula renal, haciéndola propensa a la formación de drepanocitos, los que se desarrollan en etapas iniciales de la vida, dificultando la capacidad de concentrar la orina (hipostenuria) (24), además de hematuria, asociada a necrosis papilar renal producto de esta vasooclusión, llegando a evolucionar hacia un carcinoma medular renal, siendo esta su forma más grave y fulminante (25).

5.3.8. Secuestro esplénico

Se presenta en pacientes pediátricos (6 a 24 meses de edad), caracterizada por presentar una esplenomegalia progresiva y masiva con atrapamiento de grandes cantidades de sangre en el bazo (15) junto con una disminución aguda del nivel de hemoglobina, lo que resulta en dolor abdominal y colapso circulatorio (18) con una mortalidad del 3 % (9).

Finalmente, los pacientes con ECF también pueden presentar osteomielitis, retinopatía, dactilitis (manos y pies), priapismo (erección prolongada del pene, se da en niños mayores 3 años) (9), etc. Por lo que, es importante tener en cuenta la diversidad clínica las manifestaciones clínicas que pueden presentar estos pacientes, resumidas en la tabla 3, tanto para el diagnóstico como para la aplicación de un adecuado tratamiento al paciente.

Tabla 3. Principales manifestaciones clínicas en pacientes con enfermedad de células falciformes

Manifestaciones clínicas	Generalidades	Referencias
Crisis dolorosas	Causa más frecuente de hospitalización, asociada a vasooclusion que causa dolor (difuso o localizado por reperusión).	[15], [19]
Síndrome del tórax agudo	Primera causa de muerte en pacientes ECF, etiología diversa (vasooclusion, infecciones, embolia, fiebre). Pacientes presentan diversas manifestaciones respiratorias e infiltrado pulmonar	[20]
Anemia hemolítica crónica	Disminución brusca de la concentración de hemoglobina, estado basal de anemia se puede agravar por secuestro esplénico o infección con <i>Parvovirus B19</i>	[18], [21]
Aplasia transitoria de los eritrocitos	Disminución eritropoyesis asociada a infección por <i>Parvovirus B19</i> , en infancia causa hidropesía fetal.	[18]
Enfermedad cerebro vascular	Accidentes isquémicos son los más comunes, Se produce daño de las arterias cerebrales.	[15]
Hepatopatía falciforme	Agudas (secuestro hepático agudo, colestasis intrahepática) y crónicas (hepatitis, colelitiasis, sobrecarga de hierro).	[22], [23]
Nefropatía falciforme	Asociada a la vasooclusion y hemólisis en médula renal, las que causan enfermedades renales, hipertensión, hipostenia, necrosis papilar, etc., siendo la insuficiencia renal y la proteinuria factores de riesgo aumentando índice de mortalidad.	[24]. [25]
Secuestro esplénico	Se produce una esplenomegalia progresiva y masiva con atrapamiento de sangre en el bazo lo que disminuye el nivel de hemoglobina.	[15], [19]

Elaboración propia

5.4. Diagnóstico

Existen diversos métodos para diagnosticar la enfermedad de células falciformes, siendo el más común la electroforesis de la hemoglobina en pH alcalino, además de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), etc. (26), todas asociadas al estudio de la hemoglobina S. De la misma forma adquiere mucha relevancia la sospecha clínica y las pruebas hematológicas para realizar el diagnóstico presuntivo.

5.4.1. Perfil hematológico

La confirmación diagnóstica de la ECF o del carácter portador se realiza a partir del perfil hematológico (27), pero el hemograma no siempre es representativo, en el que los pacientes pueden llegar a presentar anemia normocítica normocrómica (9) o una anemia macrocítica o microcítica cuando se asocian a otras alteraciones como la talasemia o déficit de hierro (28), además de leucocitosis, trombocitosis y una reticulocitosis (27). El examen morfológico a través de un frotis de sangre periférica muestra la presencia de policromatófila, normoblastos y drepanocitos (27) tal como se observa en la figura 3, cuyo número es variable, pasando de una cantidad insignificante a representar el 30-40% del total de eritrocitos (26), aunque su presencia no siempre será evidente, por lo tanto, es necesario someterlos a hipoxia a través de la prueba de sickling.

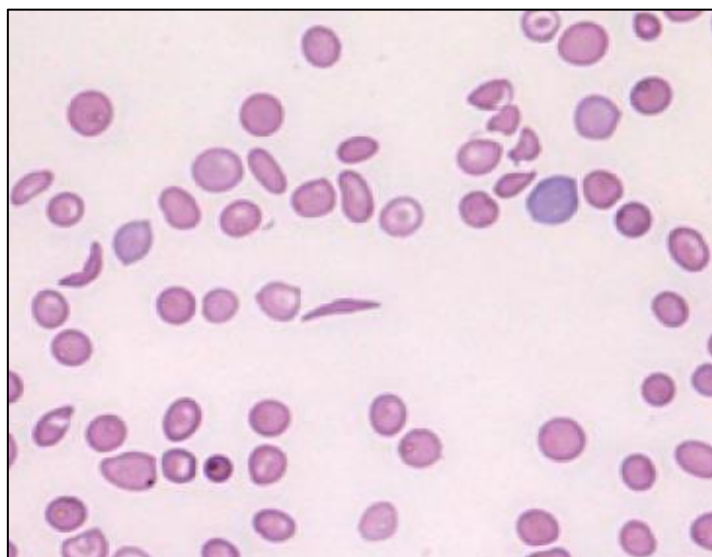


Figura 3. Frotis de sangre periférica de paciente con ECF, donde se aprecia la anemia, además de las células falciformes, policromatófila y otras alteraciones de los glóbulos rojos como codocitos y eliptocitosis. Tomado y adaptado de Atkinson y col., (2019) (26)

5.4.2. Electroforesis de la Hemoglobina S

El diagnóstico más certero se realiza a través de la electroforesis de la hemoglobina en pH alcalino, siendo en Chile el Gold estándar en lo que respecta a diagnóstico (9). Esta técnica está basada en la separación de moléculas a través de sus cargas, en este caso de hemoglobinas, sobre una superficie de acetato, cuyas cantidades son cuantificadas con un densitómetro, en la que se espera que en el genotipo homocigoto la banda de la hemoglobina S predomine en intensidad con ausencia total o escasa de la hemoglobina A (27), tal como se observa en la figura 4, mientras que en el estado heterocigoto ambas hemoglobinas suelen tener una intensidad similar.

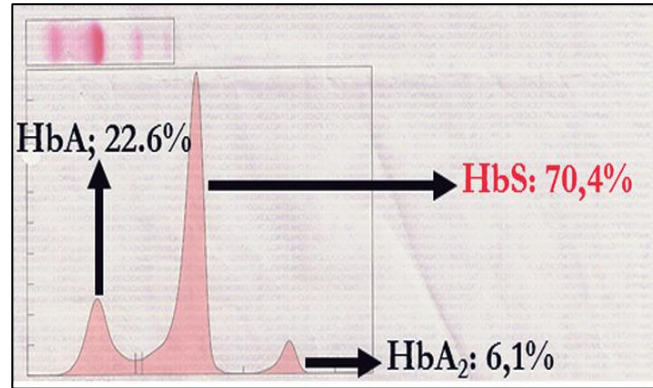


Figura 4. Patrón electroforético positivo de un paciente con ECF, donde se muestra la presencia de la banda de la hemoglobina S con una clara disminución de la banda de la hemoglobina A, lo que confirma el diagnóstico de ECF en el paciente. Tomada de Zúñiga y col., (2018) (9)

Otras técnicas diagnósticas que se han implementado son la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la espectrometría de masas, las que también se basan en el estudio de la hemoglobina S. Si el paciente presenta una clínica incierta, se realizan radiografías de tórax, análisis de gases de sangre arterial, función hepática, hemocultivos y orina, ecografía abdominal, *Parvovirus B19*, o una tomografía computarizada o resonancia magnética de la cabeza (30) permitiendo al médico reconocer las diversas manifestaciones presentadas por los pacientes ECF. Dentro de las nuevas herramientas de diagnóstico se encuentra la Sickle Scan, esta es una prueba de diagnóstico rápido basada en la detección de las diferentes Hb, requiere solo de unas gotas de sangre, la respuesta tarda minutos y es sensible y específica a temprana edad (21) siendo una buena alternativa para el diagnóstico precoz, aunque un resultado positivo debe ir acompañado de un estudio de Hb.

En países con alta prevalencia se han implementado programas de tamizaje neonatal cuyo propósito es la detección temprana de la ECF, además de permitir la educación sobre la salud de la familia y el inicio temprano de la profilaxis infecciosa (31) siendo útil para prevenir complicaciones severas. La mayoría de los programas de tamizajes se enfocan en prevenir la β -talasemia y otras variantes de la hemoglobina S, pero no incluye la α -talasemia (29), la cual se ha demostrado que también coexiste en pacientes drepanocíticos. Estos

programas han demostrado altos índices de sensibilidad y especificidad en países endémicos como Estados Unidos, Brasil e incluso en países no endémicos como España, aunque es necesario establecer una buena relación con la familia, un programa educativo sólido y un equipo multidisciplinario que incluya trabajadores sociales y un psicólogo para garantizar el éxito de la intervención temprana (31).

5.5. Tratamiento

En la actualidad existen diversos tratamientos cuyo objetivo son aumentar al máximo la oxigenación/perfusión de los tejidos, prevenir y tratar las complicaciones relacionadas con la anemia y la vasooclusion, prevenir y tratar activamente la infección y controlar el dolor (13), dado que no existe un tratamiento curativo. Para esto es importante la detección precoz y el manejo adecuado de la misma, por lo que adquiere un rol esencial la educación familiar para que pueda reconocer tempranamente las complicaciones (9) y conocer los desencadenantes de las crisis, de esta forma se busca reducir la morbilidad y mortalidad dado que hasta una crisis de dolor puede progresar a un síndrome de pecho agudo o incluso la muerte (30) y especialmente tener conocimiento en la profilaxis antibiótica (penicilina oral o amoxicilina para las infecciones). El tratamiento inicial de la ECF incluye la analgesia a través del uso de opioides (morfina), antiinflamatorios no esteroides o paracetamol para el dolor, ya sea, agudo, moderado o grave (32), oxígeno suplementario o administración de fluidos (aumentando la perfusión) intentando reducir la cantidad de dolor. En el caso de los pacientes con ECF diagnosticado, deben cumplir con un programa de vacunación incluyendo la vacuna antineumocócica y uso de antibióticos para reducir las infecciones con bacterias como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* (30).

El tratamiento contra la enfermedad de células falciformes consiste en el uso de hidroxiurea, transfusiones o exanguinotransfusiones y trasplante de médula ósea (30). Como dato adicional, existen marcadores que están correlacionados con un elevado riesgo de desarrollar complicaciones más graves, tales como primera dactilitis antes del primer año de vida, baja concentración de Hb fetal, reticulocitosis, etc. (21) requiriendo del uso

intensificado de estos tratamientos. Es importante destacar que cualquier procedimiento quirúrgico como la colecistectomía o esplenectomía (siendo ambas cirugías habituales en pacientes ECF) son alto riesgo por lo que pacientes deben ser hospitalizado previamente con tal de poder evaluar necesidad de realizar una transfusión, Doppler Transcraneal reciente, hidratación, antibióticos y valoración por anestesia (15). Por último, intervenciones no farmacológicas como el entrenamiento físico de resistencia a mostrado efectos positivos en la red capilar de pacientes ECF, asimismo, el uso de flebotomía parece disminuir la frecuencia de las crisis vasooclusivas y las hospitalizaciones (33).

5.5.1 Terapia transfusional

En la actualidad la terapia transfusional sigue teniendo un rol importante en el tratamiento, buscando mantener una concentración de hemoglobina superior a 8 g/dl por medio de transfusiones regulares de concentrados eritrocitarios o disminuir al menos en un 30% la Hb S aportando HbA mediante exanguinotransfusiones (21). A largo plazo, las transfusiones también buscan suprimir la producción medular de glóbulos rojos en pacientes con síndrome pulmonar agudo para prevenir que se produzca un accidente cerebrovascular o cuando hay daño progresivo (34). Dado que los pacientes ECF están propensos a requerir cirugía como consecuencia de las complicaciones producidas por los drepanocitos (cálculos biliares, infecciones), requieren de transfusiones para prevenir complicaciones durante la cirugía, reduciendo los niveles de anemia, aumentando el nivel de oxígeno en la sangre y diluyendo los drepanocitos (35), por lo que su rol es esencial en estas situaciones.

5.5.1.1 Generalidades

Se entiende como terapia transfusional a la restitución de componentes sanguíneos de origen humano, cuya obtención sea realizada de acuerdo con procedimientos estandarizados y apropiados para su conservación (36). A pesar de que han pasado bastantes años desde que

se empezó a realizar la terapia transfusional, los seres humanos siguen dependiendo del proceso de donación para obtener los componentes sanguíneos a partir de sangre total donadas por personas altruistas y responsables, que donan su sangre de forma repetida, constituyendo el primer elemento para garantizar la seguridad transfusional (37).

Dentro de los principales componentes sanguíneos que se obtienen de este procedimiento se encuentran los glóbulos rojos, concentrado de plaquetas, plasma fresco congelado y crioprecipitado, cuyo uso y conservación se encuentran resumidos en la tabla 4.

Tabla 4. Características de los componentes sanguíneos

Componentes sanguíneos	Características	Conservación	Referencias
Glóbulos rojos	Se obtiene del fraccionamiento de la sangre total, utilizado como recambio eritrocitario lo que permite aumentar la capacidad transportadora de oxígeno hacia los tejidos. Se obtienen entre 242 – 320 ml de concentrado.	42 días a 4 ±2°C	(37)
Concentrado de plaquetas	Se obtiene de la sangre total fresca no refrigerada, conteniendo 0,45-0,80 x10 ¹¹ volumen reducido de plasma (40-60 ml) o por aféresis conteniendo 2,5x10 ¹¹ plaquetas por concentrado. Utilizadas para el tratamiento de hemorragias asociadas a trombocitopenia o disfunción plaquetaria, entre otras complicaciones más severas. Se obtiene un	5 días a 22 ±2°C	(36), (37)
Plasma fresco congelado	Se obtiene de la donación sanguínea total (200-300 mL) de un único donante o de la plasmaféresis del que debe ser congelado dentro de las primeras 6 horas desde su obtención. Se utiliza para prevenir coagulopatías secundarias a múltiples deficiencias de factores plasmáticos	12 meses a -20 °C	(37), (38)
Crioprecipitado	Es la fracción plasmática que precipita al descongelar a 4°C el plasma fresco congelado siendo fuente de diversas proteínas plasmáticas, tales como: fibrinógeno, Factor XIII, Factor VIIIc, Factor VIII, Von Willebrand y fibronectina.	12 meses a -25 °C	(38)

Elaboración propia

5.5.1.2 Indicaciones de transfusión de componentes sanguíneos

Las indicaciones de transfusión de los diversos componentes sanguíneos serán otorgadas por el médico a cargo del paciente, quien especificará el diagnóstico en el que se basa para indicar la transfusión, el tipo de componente sanguíneo seleccionado incluyendo cantidad y requerimientos especiales además del grado de urgencia (39).

Estas pueden variar de acuerdo con la edad del paciente a tratar, siendo diferente, por ejemplo, una indicación dirigida hacia un paciente adulto respecto de uno pediátrico, dado que, se debe tener en consideración, el volumen sanguíneo o volemia, valores hematológicos, madurez sistema inmune y la respuesta fisiológica a la hipovolemia e hipoxemia (40). Es importante recordar que toda transfusión presenta un enorme riesgo para el paciente, llegando a sufrir reacciones adversas o infecciones con microorganismos, por lo tanto, siempre será mejor evitar la transfusión si la indicación clínica no está justificada (41).

5.5.1.2.1 Concentrado de glóbulos rojos

La transfusión de glóbulos rojos está indicada cuando se requiere aumentar la capacidad de transporte de oxígeno en los pacientes con anemia sintomática, aguda, crónicas, perioperatoria o por transfusión intraoperatoria, permitiendo restituir esta función alterada (41), y que carezcan de un tratamiento farmacológico. Cabe destacar, que esta restitución será transitoria dado que la anemia reaparecerá en caso de no otorgar un tratamiento eficaz (37) para la sintomatología presente en el paciente.

La dosis recomendada en tal caso será de 1 unidad de concentrado de glóbulos rojos, la que aumenta el Hematocrito en 3% y Hemoglobina en 1.0 gr/dl. en una persona de 70 kilos(39).

5.5.1.2.2 Concentrado de plaquetas

Se indica la transfusión del concentrado de plaquetas cuando se busca prevenir o tratar hemorragias en pacientes con defectos cualitativos y/o cuantitativos de las plaquetas (37), las que son más acentuadas en casos de trombocitopenias graves con valores $< 50 \times 10^3$ /ul (41), donde $>50\%$ de los enfermos presentarán algún grado de hemorragia , siendo la mayoría de ellos leve (37).

La dosis dependerá del cuadro clínico que curse el paciente recomendando 1 unidad por 10 kg. de peso del paciente o 1 concentrado de aféresis con 3 por 10^{11} plaquetas por unidad de aféresis (39), elevando el recuento plaquetario de 10.000 - 20.000 / ul (41), lo que se evalúa realizando un recuento 1 hora después de finalizar la transfusión. Por último, se recomienda que la transfusión sea ABO y Rh compatible, en caso de que se transfunda un componente sanguíneo Rh (D) positivo a un paciente Rh (D) negativo, la aloinmunización se puede evitar mediante el uso de Inmunoglobulina anti-D (42).

La transfusión de concentrado plaquetario se encuentra contraindicada en pacientes cuya trombocitopenia se encuentra asociada a cuadros de Púrpura trombocitopénico trombótico, Púrpura trombocitopénico post-transfusional, Coagulación Intravascular Diseminada (CID) o trombocitopenias sin hemorragias (41).

5.5.1.2.3 Plasma fresco congelado (PFC)

Las indicaciones para la transfusión de plasma fresco congelado son limitadas y se encuentran establecidas, estas no deben basarse únicamente en las pruebas de laboratorio, debe tener en cuenta el diagnóstico, el riesgo y las consecuencias de la hemorragia en el paciente (37), asimismo, siempre se deben buscar alternativas terapéuticas alternas que no estén asociadas a riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas, generadas por la transfusión de este componente sanguíneo, el cual se transfunde habitualmente para corregir los resultados de las pruebas de coagulación anormales, hemorragias graves, exanguinotransfusiones, y/o Coagulación Intravascular Diseminada (CID) (39) entre otras situaciones clínicas previamente establecidas, donde su uso y eficacia se encuentra demostrada, asimismo, permite corregir el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina activado (TTPA).

La dosis recomendada en un paciente adulto es de 10- 15 ml de PFC por kg. de peso, lo que permite aumentar en 20% los factores de coagulación, mientras que, en deficiencias aisladas de un factor de coagulación específico, la dosis dependerá de la vida media del mismo, su concentración pre transfusional, del nivel post transfusional que se desea conseguir, y, por último, del tiempo que se desea mantener estos niveles (39), y su monitoreo post transfusión se realiza través del TP y TTPA.

No se recomienda su transfusión como tratamiento contra la hipovolemia, terapia de nutrición parental, sustitutos de inmunoglobulinas, deficiencias de los factores de la coagulación o de los inhibidores de las proteasas que inhiben o modulan la coagulación, como reversión de heparina o antagonistas de la vitamina K o profiláctico en pacientes con hepatopatía crónica que serán sometidos a procedimientos invasivos menores, dado que no mejorará el pronóstico (37,39).

5.5.1.2.4 Crioprecipitado

Este componente sanguíneo se indica en hemorragias asociadas a déficits hereditarios o adquiridos de los factores VIII C, VIII-Von Willebrand y de fibrinógeno < 80 mg/dl (41) en ausencia de concentrados liofilizados; siendo frecuente indicada en casos de hipofibrinogenemia en transfusiones masivas o por coagulación intravascular diseminada (CID) y con menor frecuencia en disfibrinogenemias congénitas o adquiridas (37). La dosis recomendada para el tratamiento de hipofibrinogenemia es 1 unidad de crioprecipitado por cada 10 kg de peso, que debe repetirse hasta lograr un fibrinógeno > 100 mg/dL, siendo administrada cada 8 horas y monitorizada a través pruebas de coagulación, al igual que el PFC, siendo estas TP y TPPA (39).

5.5.1.3 Riesgos de la transfusión sanguínea alogénica

A pesar de que la transfusión de componentes sanguíneos se considera una práctica médica común, estandarizada y ampliamente controlada, no deja de estar exenta de complicaciones para la salud del paciente, las que se denominan reacciones adversas a la transmisión (RAT), estas pueden ser el resultado de un error o un incidente y puede o no resultar en una reacción en el receptor de la donación (43).

Las reacciones a la transfusión se pueden observar hasta en el 1 % de todas las transfusiones, variando en gravedad, desde leves hasta potencialmente mortales y en algunos casos fatales (44), siendo la sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión (TACO) la principal causa de muerte relacionada con la transfusión (45).

Se clasifican en diversas categorías, relacionándose estas a que la reacción pueda ser de origen inmune o no inmune y según el tiempo que demoran en aparecer las manifestaciones clínicas, las que se observan en la figura 5. Las reacciones inmediatas que aparecen durante el transcurso de la transfusión sanguínea y hasta 24 horas después, o las reacciones retrasadas que ocurren en 24 horas o más desde el inicio de la transfusión.

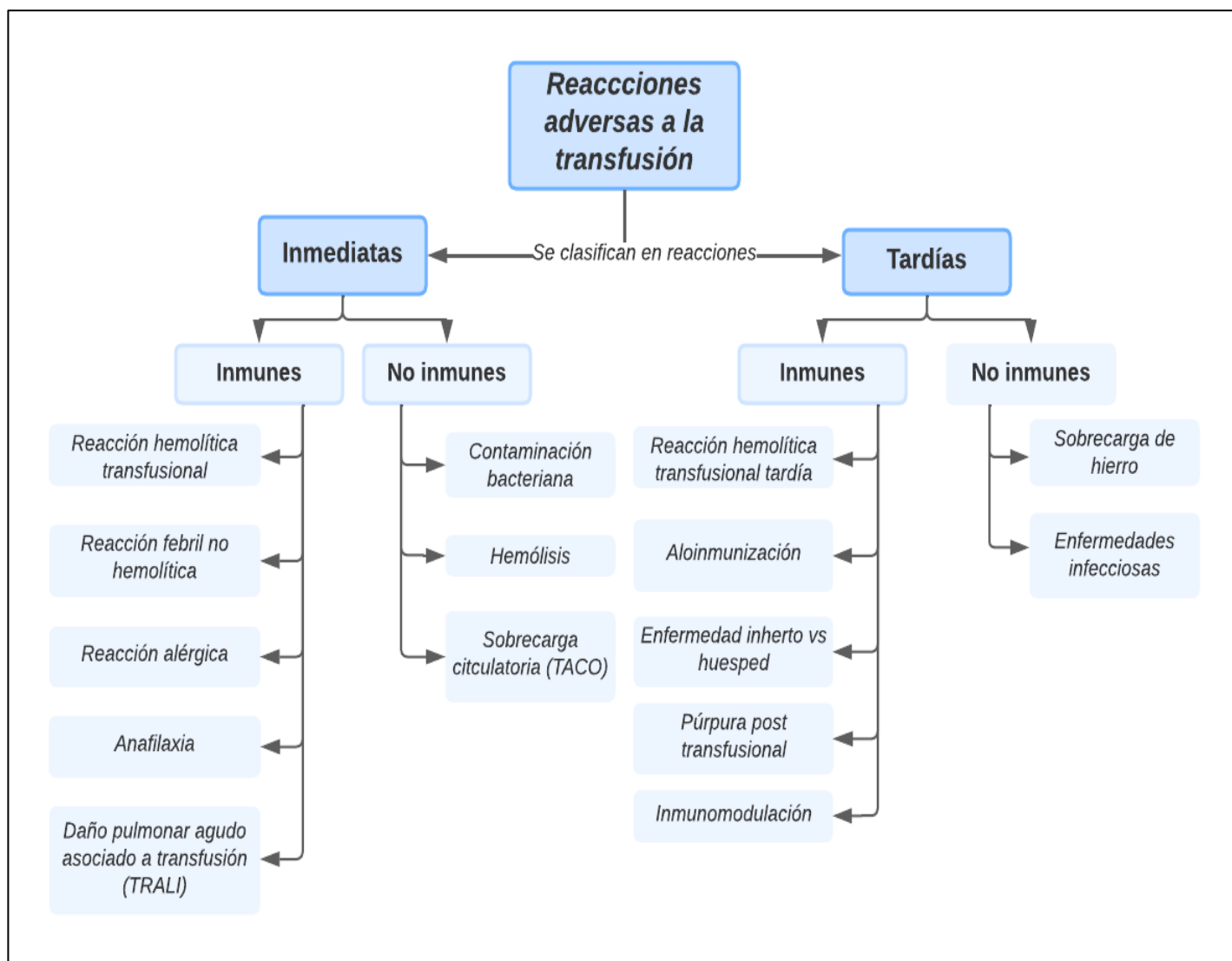


Figura 5. Reacciones adversas a la transfusión, las que se clasifican según el tiempo que demoran en aparecer las manifestaciones clínicas y su origen (Inmune/No inmune).Elaboración propia.

5.5.1.4 Aplicación de la transfusión sanguínea en la enfermedad de células falciformes

Las transfusiones de sangre son necesarias en situaciones de emergencia, permitiendo aumentar la capacidad de transporte de oxígeno, además de disminuir las complicaciones ocasionadas por la drepanocitosis, siendo la transfusión simple la que permite aumentar la capacidad de transporte sin provocar un aumento excesivo de la viscosidad, pero en caso de requerir una reducción urgente del HbS%, se preferirá la exanguinotransfusión (46).

La transfusión simple se utiliza con el fin de corregir las concentraciones de hemoglobina solo al valor basal, evitando el compromiso cardiovascular y la hiperviscosidad, por lo que las transfusiones están justificadas para la anemia grave (11). Es el método de transfusión más común utilizado en la transfusión crónica, aunque a largo plazo ocasiona un aumento excesivo en la carga de hierro, necesitando de una terapia de quelación de hierro después de 1 año de transfusión, lo que sumado a la falta de adherencia a la quelación de hierro dará como resultado una sobrecarga de hierro (47).

Las indicaciones para la transfusión de sangre en pacientes drepanocíticos se pueden dividir en el uso en el tratamiento de complicaciones agudas, descritas en la Tabla 5, siendo necesaria en situaciones de emergencia, las que a menudo requieren de un solo episodio, en cambio, la terapia crónica a largo plazo se utiliza como prevención de complicaciones agudas o crónicas de la enfermedad (47), descritas en la Tabla 6, donde se menciona el uso de la terapia transfusional en las manifestaciones más estudiadas.

Es importante destacar que, para algunas manifestaciones clínicas, como el accidente cerebrovascular isquémico, el papel de la transfusión ha sido bien estudiado y puede aplicarse casi universalmente, mientras que, en otras manifestaciones, su aplicación debe adaptarse a las necesidades del paciente (48).

Tabla 5: Aplicación de la transfusión en manifestaciones clínicas en situaciones de emergencia

Manifestación clínica	Indicación	Referencias
Anemia grave	Investigar la causa de la anemia asociada a la drepanocitosis. Realizar transfusión simple con tal de aumentar nivel de hemoglobina a la normalidad. Se realizan transfusiones posteriores para mantener nivel Hb estable.	(47)
Accidente cerebrovascular isquémico	Para pacientes con alto riesgo se les proporciona una transfusión crónica por al menos 1 mes con tal de mantener niveles HbS <30%, si no se encuentra disponible la transfusión crónica, se administra Hidroxiurea. Para disminuir los niveles de HbS rápidamente, se puede recurrir a una transfusión simple seguido de una eritrocitaféresis. Cuando se confirma el diagnóstico, se aplica transfusión crónica a largo plazo.	(46),(48)
Dolor agudo	No se recomienda recibir transfusiones dado que el tratamiento se basa en el uso de antiinflamatorios y opioides	(46),(49), (50)
Síndrome torácico agudo	El tipo de transfusión dependerá de la gravedad del cuadro presente en el paciente. Se recomienda la transfusión simple en pacientes con cuadros agudos mientras que se indica eritrocitaféresis (favorece el transporte de oxígeno) en pacientes enfermos y hospitalizados con altos niveles de HbS, que presenten un cuadro grave (empeoramiento hipoxia, enfermedad multilobar en la radiografía tórax, entre otras)	(47),(48) (51)
Priapismo agudo	Se puede emplear la transfusión simple o el recambio eritrocitario de manera preventiva, aunque la evidencia que respalda su uso es escasa.	(52),(53)
Falla multiorgánica Hepatopatía falciforme	Se recomienda realizar recambio de glóbulos rojos (eritrocitaféresis)	(47)

Elaboración propia

Tabla 6: Transfusión a largo plazo aplicada en la drepanocitosis

Indicación	Comentario
Dolor recurrente	La terapia transfusional es efectiva para reducir los episodios de dolor intenso y la hospitalización, pero la hidroxiurea es la primera opción terapéutica. La transfusión crónica se indica cuando la hidroxiurea esta contraindicada o es ineficaz.
Síndrome torácico agudo	La hidroxiurea se utiliza como terapia inicial (más económica y accesible). Se considera la transfusión crónica cuando la hidroxiurea esta contraindicada o es ineficaz.
Priapismo recurrente	La transfusión se considera como tratamiento cuando las terapias de primera línea son ineficaces.
Úlceras en piernas, Hipertensión pulmonar, Post trasplante renal	La transfusión a largo plazo puede ser beneficiosa, aunque faltan estudios que lo garanticen, esta debe adaptarse a cada paciente.

Tomada y adaptada de Howard y col., (2017) (47)

La aplicación preoperatoria de la terapia transfusional es esencial, dado que la cirugía y la anestesia general se asocian con una mayor tasa de complicaciones relacionadas con la drepanocitosis (47), permitiendo reducir el nivel de la anemia, diluir los eritrocitos falciformes y aumentar el nivel de oxígeno en la sangre (35), aunque la decisión de transfundir siempre quedara a cargo del médico, los que pueden considerar una transfusión simple preoperatoria en pacientes con Hb <9 g/dL o recambio de eritrocitos en casos de emergencia como por ejemplo, un trasplante renal, caso contrario, pueden continuar con la operación siempre que dispongan de unidades de sangre en caso de complicaciones postoperatorias (47).

Por último, en el caso de las mujeres embarazadas con drepanocitosis, la transfusión es una de las pocas opciones terapéutica disponible, dado que la hidroxiurea se encuentra contraindicada, presentando una mayor tasa de morbilidad y mortalidad materno-fetal (47), manifestando complicaciones como anemia severa o sintomática y niveles elevados de

hemoglobina, recurriendo a la transfusión o recambio de glóbulos rojos (54) como opción terapéutica.

5.5.1.5 Tipos de transfusión sanguínea en pacientes drepanocíticos

Existen diferentes tipos de transfusiones de sangre, las que se realizaran de acuerdo a la clínica que este cursando el paciente drepanocítico, tal como se describió anteriormente, donde el régimen de transfusión agresivo que busca disminuir la cantidad de drepanocitos en la sangre y reducir la anemia, mientras que el régimen de transfusión conservador está enfocado en reducir el nivel de anemia y en menor medida la cantidad de drepanocitos (35), siendo el régimen agresivo más efectivo para reducir la cantidad de drepanocitos en sangre.

Las indicaciones de transfusión en los pacientes con la enfermedad de células falciformes van a depender si la disminución de los niveles de hemoglobinas que se encuentra manifestando están asociados a un evento agudo o crónico, lo que se observa de manera resumida en la Tabla 7 (15), donde se muestra el tipo de transfusión que requiere, ya sea aguda o crónica y las manifestaciones clínicas que las requieren.

Tabla 7: Indicaciones de transfusión en pacientes con ECF

Transfusión aguda	Transfusión crónica
Crisis aplásica	Enfermedad cerebrovascular
Secuestro esplénico	Ultrasonido Doppler transcraneal anormal
Síndrome de tórax agudo	Síndrome de tórax agudo recurrente
Previo a cirugía bajo anestesia general	Hipertensión pulmonar
Falla multiorgánica aguda	Recurrencia de crisis dolorosa que no cede con el manejo convencional
Oclusión retiniana arterial	
Accidente Isquémico transitorio	

Tomada y Adaptada de Ayala y col.,(2016) (15)

5.5.1.6 Aféresis como parte de la terapia transfusional

El término aféresis proviene del griego “*aphairesis*”, que significa remover o extraer forzosamente (55), cuya aplicación comenzó en el siglo XX. Esta se denomina de dos formas, una de ellas en función del componente que se busca extraer como plasmaféresis (plasma) (PF), eritrocitaféresis (glóbulos rojos), leucoféresis (leucocitos) (LF), tromboféresis (plaquetas), y también pueden obtenerse células progenitoras de sangre periférica (55), conocida como aféresis de recolección o no terapéutica.

Dentro de las terapias utilizadas para los pacientes drepanocíticos, se encuentra la aféresis. Este es un procedimiento médico que busca separar y recolectar un componente sanguíneo específico (56) o eliminar los componentes sanguíneos patógenos de los pacientes que causan morbilidad (57) siendo considerado como un procedimiento altamente especializado (57).

El segundo tipo de aféresis cumple un rol más específico, cuya finalidad principal es la extracción y eliminación del plasma de aquellos componentes considerados responsables patógenos de una enfermedad o bien de sus manifestaciones clínicas (58), conocida como aféresis terapéutica, siendo esta última la utilizada para tratar a los pacientes que padecen de anemia falciforme. En ambas aféresis, el resto de los componentes son restituidos al donante o paciente y en las que puede requerirse la utilización de sustancias de reposición (57). Tal como se mencionó anteriormente, mediante la aplicación de la aféresis se pueden extraer distintos componentes sanguíneos, los que se encuentran descritos en la figura 6.

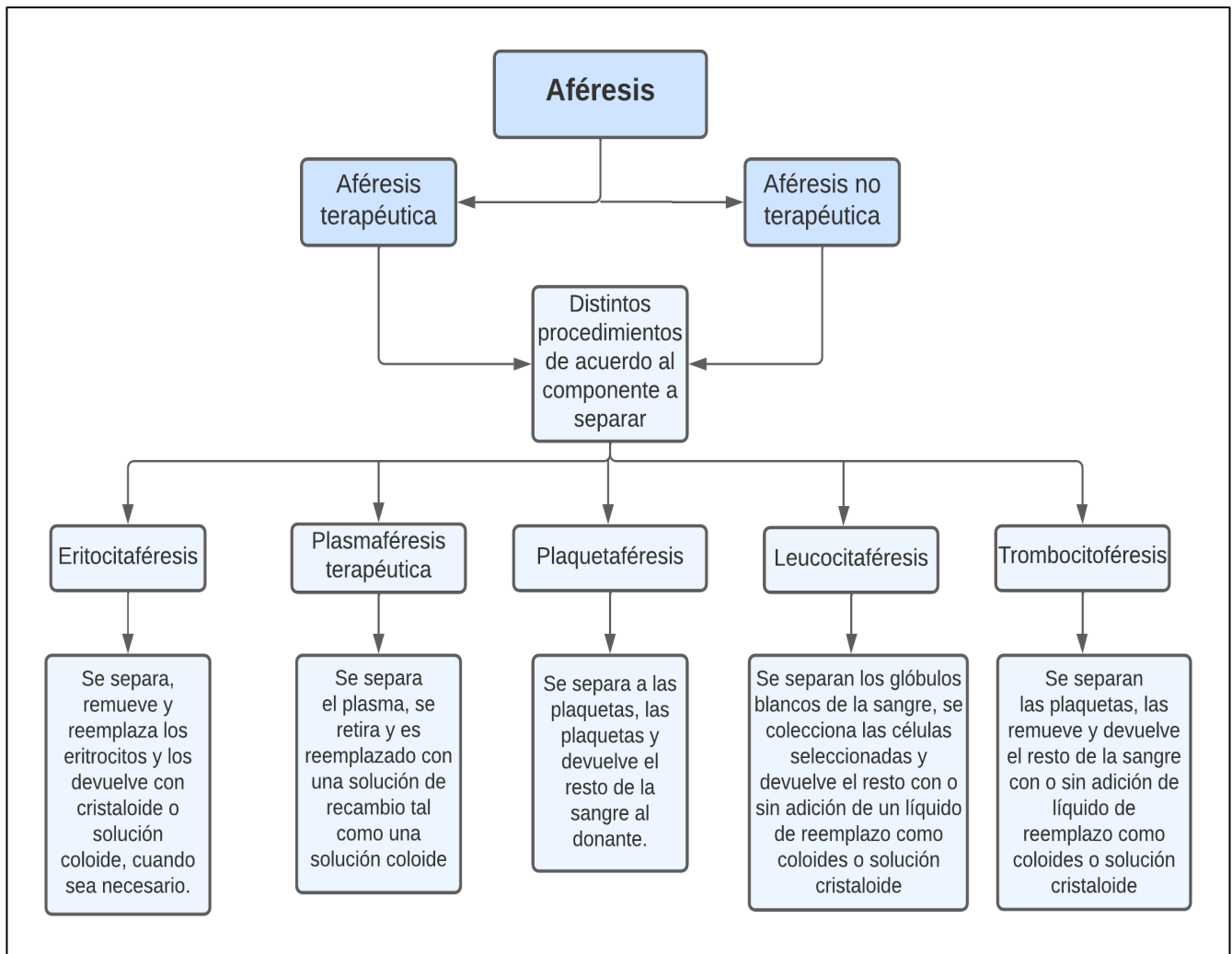


Figura 6. Principales procedimientos de la aféresis, donde se describen algunos procedimientos de separación que se realizan en la aféresis, los que pueden ser terapéuticos o solo para recolección de componentes sanguíneos, destacando la eritroaféresis para el tratamiento de pacientes drepanocíticos. Elaboración propia.

Respecto de la aféresis terapéutica, la *American Society of Apheresis* (ASFA), organización conformada por científicos y profesionales de la salud que promueven la medicina de la aféresis, publica regularmente pautas actualizadas basadas en revisiones de literatura para múltiples estados patológicos (57), de la que se desprenden 4 categorías para la indicación de aféresis terapéutica, descritas en la Tabla 8 los que se complementan con los grados de recomendación que permiten valorar mejor la aplicación clínica de las categorías de la ASFA (59), los que se encuentran abreviados en la Tabla 9.

Tabla 8: Categorías de aféresis terapéutica

Categoría	Descripción
I	Trastornos para los que la aféresis se acepta como tratamiento de primera línea, ya sea, como tratamiento primario o asociado a otras modalidades de tratamiento.
II	Trastornos para los cuales se acepta la aféresis como tratamiento de segunda línea, como un tratamiento independiente o en conjunto con otras modalidades de tratamiento.
III	La función óptima de la aféresis no está establecido. La toma de decisiones debe individualizarse.
IV	Trastornos en los que la evidencia publicada demuestra o sugiere que la aféresis es ineficaz o perjudicial. La aprobación de la IRB es deseable si se lleva a cabo el tratamiento con aféresis en estas circunstancias.

Tomada y adaptada de Padmanabhan y col., (2019) (60)

Tabla 9: Grados de recomendación para el uso de aféresis terapéutica

Recomendación	Descripción	Calidad metodológica de la evidencia de apoyo	Implicaciones
Grado 1A	Alta recomendación y evidencia de calidad alta	ECA sin limitaciones importantes o la evidencia abrumadora de estudios observacionales	Recomendación fuerte, se puede aplicar a la mayoría de los pacientes en la mayoría de los casos sin reservas
Grado 1B	Alta recomendación y evidencia de calidad moderada	ECA con limitaciones importantes o evidencia excepcionalmente fuerte de estudios observacionales	Recomendación fuerte, se puede aplicar a la mayoría de los pacientes en la mayoría de los casos sin reservas
Grado 1C	Alta recomendación y evidencia de calidad baja o calidad muy baja	Estudios observacionales	Recomendación fuerte pero que puede cambiar cuando hay disponible evidencia de calidad más alta
Grado 2A	Recomendación débil y evidencia de calidad alta	ECA sin limitaciones importantes o evidencia contundente de estudios observacionales	Recomendación débil, la mejor acción puede diferir dependiendo de las circunstancias o los pacientes o los valores sociales
Grado 2B	Recomendación débil y evidencia de calidad moderada	ECA con limitaciones importantes o evidencia excepcionalmente fuerte de estudios observacionales	Recomendación débil, la mejor acción puede diferir dependiendo de las circunstancias o los pacientes o los valores sociales
Grado 2C	Recomendación débil y baja calidad de evidencia	Estudios observacionales	Recomendaciones muy débiles; otras alternativas pueden ser igualmente razonables

Tomada y adaptada de Padmanabhan y col., (2019) (60)

Considerando las tablas anteriores y de acuerdo con lo indicado en la Guía de la ASFA 2019 la enfermedad de las células falciformes se clasificará de acuerdo con la clínica que presente el paciente, sea aguda o grave, todo resumido en la Tabla 10, donde se recomienda su uso especialmente en pacientes con accidentes cerebrovasculares, requiriendo en todos las complicaciones descritas como modalidad terapéutica, la eritrocitaféresis o recambio de glóbulos rojos (60), siendo fuertemente recomendado en pacientes con clínica aguda.

Tabla 10: Categorización y recomendación de aféresis para la Enfermedad de células falciformes

Clínica	Indicación	Categoría	Grado de recomendación
Drepanocitosis Agudas	Accidente cerebrovascular agudo	I	1C
	Síndrome torácico agudo severo	II	1C
	Otras complicaciones	III	2C
Drepanocitosis No agudas	Profilaxis de accidentes cerebrovasculares	I	1A
	Embarazo	II	2B
	Vasooclusión recurrente Crisis de dolor	II	2B
	Administración preoperatorio	III	2A

Tomada y adaptada de Padmanabhan y col., (2019) (60)

5.5.1.6.1 Eritrocitaféresis en la enfermedad de células falciformes

Cuando un paciente presenta síntomas agudos de esta enfermedad, se evalúa la inclusión de un recambio de glóbulos rojos en el esquema de tratamiento, dado que esta terapia permite el retiro de los eritrocitos falciformes siendo sustituidos por glóbulos rojos sanos provenientes de un donante sano, siendo el recambio de glóbulos rojos una terapia eficaz en la prevención de complicaciones asociadas a la anemia falciforme, permitiendo disminuir considerablemente los niveles de hemoglobina S (11).

Tal como se mencionó anteriormente, uno de los propósitos de realizar eritrocitaféresis es eliminar los drepanocitos presentes en el paciente, por lo tanto, el intercambio de glóbulos rojos permite mejorar la oxigenación de los tejidos aumentando la hemoglobina mientras baja los niveles de HbS (61), sin aumentar el hematocrito o afectar la viscosidad de la sangre del paciente (62) además de tener efectos beneficiosos en el tiempo de relajación de los vasos y la reducción del nivel de moléculas de adhesión como sVCAM-1, reduciendo el flujo sanguíneo cerebral y la fracción de extracción de oxígeno (60), lo que disminuye el estrés metabólico cerebral reduciendo de esta forma el riesgo de sufrir un infarto (63) manteniendo al paciente hemodinámico e isovolémico.

El intercambio de los glóbulos rojos se puede realizar de manera manual o automatizada, donde cada técnica como tal tiene sus ventajas y desventajas (61) siendo el automatizado el que da como resultado una eliminación/reemplazo más eficiente de los glóbulos rojos HbS (60). Utiliza diferentes separadores de células automatizados, operando ya sea con flujo continuo o discontinuo, los que, al tener disponibilidad inmediata y facilidad en su uso, permiten que sea una herramienta eficaz tanto para complicaciones agudas y crónicas que presentan los pacientes drepanocíticos (62) permitiendo realizar la intervención rápida en casos de emergencia.

Esta técnica se utiliza en pacientes drepanocíticos que no responden a la hidratación y/o analgesia o como tratamiento profiláctico en pacientes de alto riesgo o en aquellos que no toleran hidroxiurea (64). Asimismo, aquellos pacientes que reciben transfusiones regulares tienden a desarrollar hemosiderosis en el parénquima (65), lo que puede causar complicaciones fatales. Por lo tanto, la quelación de este exceso de hierro debe ser obligatoria (oral o parenteral), donde la eritrocitaféresis permite reducir la carga de hierro de los programas de transfusión crónica y reduce la necesidad de quelación (11), siendo también de utilidad para pacientes drepanocíticos.

De acuerdo con la Guía de la ASFA del año 2019 (60) y tal como se mencionó anteriormente, la eritroaféresis será aplicada y recomendada de acuerdo con la clínica presente en el paciente, siendo no agudas y agudas; existiendo alta evidencia en pacientes con un cuadro clínico agudo, tal como se indicaba en la Tabla 10.

En pacientes que presentan manifestaciones agudas, se busca que el nivel de la Hemoglobina S posterior a la transfusión sea inferior al 30% (60) con un hematocrito 30 ± 3 % para evitar la hiperviscosidad (66), donde el volumen a intercambiar se encuentra automatizado por la máquina de aféresis, aunque no se recomienda su aplicación en pacientes con presión arterial inestable. Dentro de los efectos secundarios que se presentan en estos pacientes se encuentran la trombosis y la hemorragia del catéter venoso central, e hiperhemólisis, siendo esta última una reacción hemolítica rara (60).

Las complicaciones de la terapia crónica o a largo plazo son la sobrecarga de hierro y la aloinmunización. En aquellos pacientes clínicamente estable, el objetivo es alcanzar un umbral de HbS dentro del 30%–50%, donde en la transfusión preoperatoria se debe apuntar a una HbB ~ 10 g/dL (60). En el caso de pacientes con una HbB basal elevada, como en HbSC o HbSb1, el uso de la eritroaféresis puede evitar hiperviscosidad en procedimientos de alto riesgo como el bypass cardiaco o la anestesia prolongada (60).

En resumen, la eritrocitaféresis ayuda a evitar que las células falciformes extraídas del paciente participen en nuevos eventos vaso-oclusivos, reduciendo las diversas complicaciones hemolíticas y la acumulación de hierro (62), manteniendo estables los niveles de oxígeno además de controlar la viscosidad sanguínea preservando la volemia del paciente, permitiendo realizar una rápida intervención en los pacientes con la enfermedad de células falciformes en casos de emergencia, siendo un excelente método de transfusión, respecto a la transfusión simple, tal como se observa en la tabla comparativa 11, siempre que el establecimiento tenga disponibilidad de usarlo.

Tabla 11: Comparación entre métodos de transfusión

Transfusión simple	Eritrocitaféresis
Alta disponibilidad	Disponibilidad limitada
Capacitación mínima del personal	Personal capacitado
Equipo especializado mínimo	Requiere equipo especializado
Procedimiento lento	Procedimiento rápido
Riesgo de hiperviscosidad	Menor riesgo hiperviscosidad
Mal control del %HbS	Mejor control de %HbS
Intervalos cortos entre procedimientos	Largos intervalos entre procedimiento
Altos niveles de acumulación de hierro	Bajos niveles de acumulación de hierro
Uso acceso periférico	Uso acceso central

Tomada y adaptada de Howard y col., (2016) (47)

5.5.1.7 Aloinmunización

A pesar de que las transfusiones siguen cumpliendo un rol importante en el tratamiento contra la drepanocitosis, originan diversas complicaciones, dentro de las que se encuentra la aloinmunización a glóbulos rojos, considerada un proceso multifactorial, dado que combina factores como diferencias antigénicas entre donantes, estado inmunitario del paciente y el efecto inmunomodulador de la transfusión de sangre sobre la respuesta inmune hacia los determinantes antigénicos (67) presente en los eritrocitos.

Los principales afectados son los pacientes cuyos grupos sanguíneos pertenecen al Sistema Rh (C y E) y Kell, respectivamente (15), lo que se puede observar en el 20-40 % de los pacientes tratados, quienes al ser aloinmunizados por autoanticuerpos, son predispuestos a reacciones postransfusionales hemolíticas (RHT) o la instauración del síndrome de hiperhemólisis (67). Además, la transfusión de glóbulos rojos viejos y el hecho de que las mujeres presentan mayor prevalencia de sufrir eventos de aloinmunización durante el embarazo (68) respecto a los hombres, son considerados factores de riesgos a tener en cuenta.

Esto se puede prevenir realizando una selección adecuada y precavida de los glóbulos rojos a transfundir con tal de compatibilizar con los antígenos K y Rh, además de considerar los otros factores de riesgos nombrados. La aloinmunización dificulta la transfusión en pacientes drepanocíticos, por lo que es necesario conocer los mecanismos que la originan con tal de prevenir su aparición, además de las reacciones hemolíticas severas que puede sufrir el paciente, siendo un enorme desafío para los profesionales a cargo de realizar el procedimiento.

5.5.1.8 Otras complicaciones asociadas a la terapia transfusional

Además de la aloinmunización, los pacientes suelen presentar otras manifestaciones asociadas a la terapia transfusional, dentro de las que se encuentran las sobrecargas de hierro o hemocromatosis generadas por régimen de terapias crónicas, donde la acumulación excesiva de hierro deriva en un daño hepático, cardíaco y ganglionar (15), la que puede controlarse mediante la determinación de la ferritina sérica, utilizando eritroaféresis en lugar de exanguinotransfusiones manuales, disminuyendo el riesgo (21). Debido a lo anterior, la terapia transfusional debe discutirse en función de la relación beneficio/riesgo para el paciente a causa del riesgo a complicaciones tales como la aloinmunización, la hiperhemólisis retardada (21) o la hemocromatosis.

Por lo tanto, la terapia transfusional cumple un rol fundamental en el tratamiento de los pacientes con la enfermedad de células falciformes, cuyo uso va en aumento, las razones de su aplicación incluyen una transfusión de sangre única para el tratamiento de una complicación aguda y una terapia de transfusión de sangre crónica para la prevención o el tratamiento de complicaciones de enfermedades crónica (47), siempre teniendo en cuenta los riesgos y beneficios de su aplicación, todo esto, resumido en la figura 7.

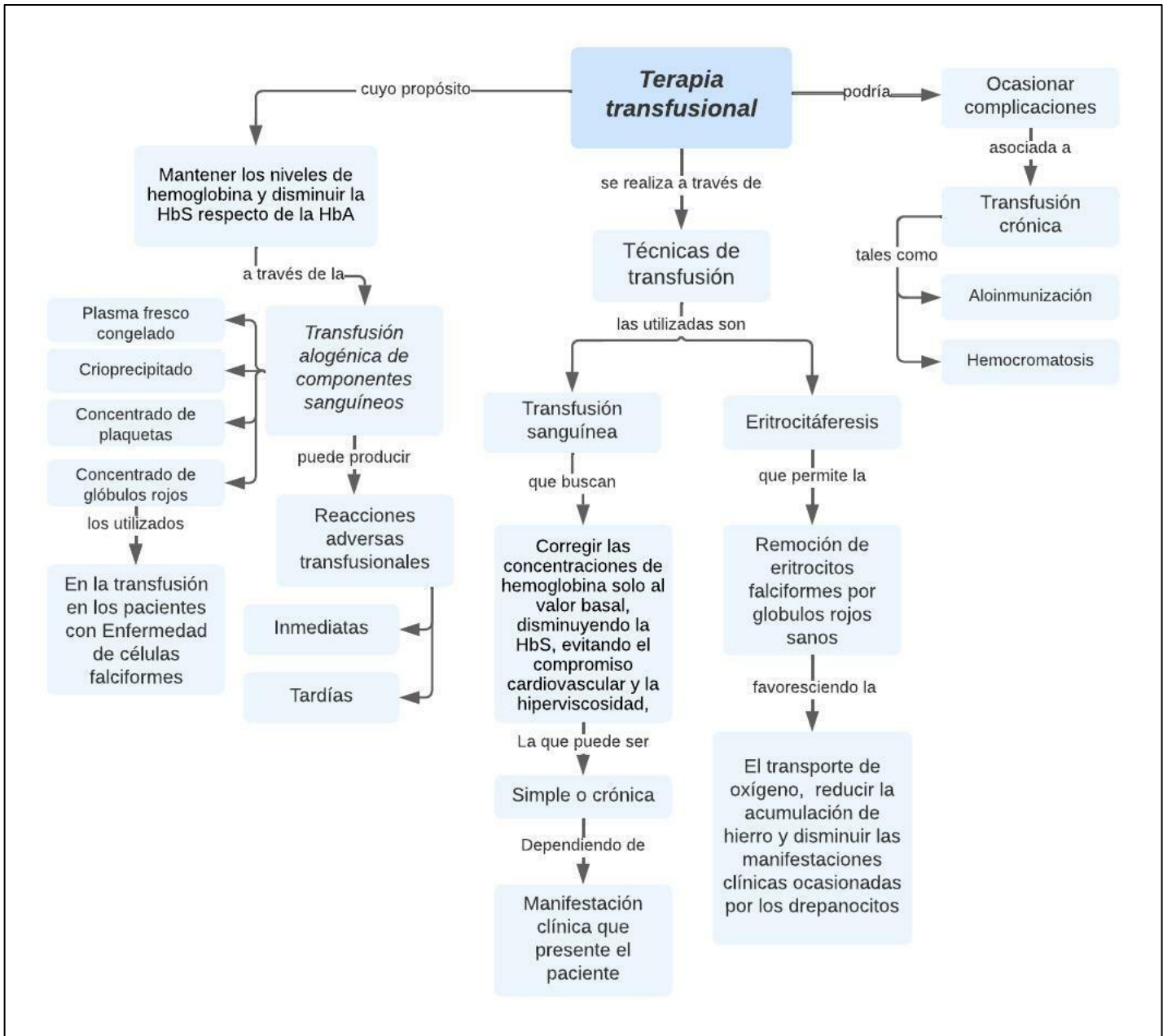


Figura 7: Esquema resumen de la terapia transfusional, que es una de las principales opciones terapéuticas aplicada a los pacientes con Enfermedad de células falciformes. Elaboración propia

5.5.2 Hidroxiurea

Es un agente quimioterapéutico usado habitualmente como tratamiento contra la drepanocitosis, su uso se basa en su capacidad de aumentar el nivel de hemoglobina fetal, la mejora del metabolismo del óxido nítrico, la reducción de la interacción entre los glóbulos rojos y el endotelio y la densidad de eritrocitos (69), lo que disminuye la formación de drepanocitos de manera tal que reduce la incidencia a que los pacientes sufran las diversas complicaciones asociadas a la drepanocitosis (70). Este agente actúa a través de una mielosupresión, con una disminución de los neutrófilos circulantes, células cuyo papel en la patogénesis de algunas complicaciones de la drepanocitosis ha sido reconocido recientemente (71).

Inicialmente solo se utilizaba en adultos drepanocíticos dado que se creía que tenían efectos secundarios sobre el crecimiento, así como efectos teratogénicos y carcinogénicos a largo plazo (72), pero, recientemente fue aprobada por la administración de medicamentos y alimentos (FDA) como tratamiento para niños con ECF. La hidroxiurea se tolera bien en la anemia de células falciformes cuando se administra una vez al día por vía oral, con pocos efectos secundarios a corto plazo (11).

La administración de este fármaco puede presentar efectos secundarios reconocidos, pero en su mayoría reversibles, ya sea, de forma aguda o crónica, lo que dificulta su relación con la hidroxiurea (73), siendo estos un recuento bajo de neutrófilos, en plaquetas, anemia, erupción cutánea, dolor de cabeza y ocasionalmente náuseas (69), incluso llegando a afectar la fertilidad masculina, mientras que los efectos graves son poco frecuentes. Otros efectos secundarios, pero de menor incidencia, incluyen la alopecia, la queratodermia palmoplantar asociada o no a vasculitis leucocitoclástica y el liquen plano (73). Cabe destacar, que niños y adolescentes, no han presentado efectos adversos en la velocidad de crecimiento, altura o peso antes y después de ser tratados con hidroxiurea (74), de manera tal que, es un tratamiento eficaz a corto plazo, permitiendo disminuir la frecuencia de episodios dolorosos y elevar los niveles de hemoglobina fetal en la sangre (71), además de disminuir significativamente con

una mediana de cero apariciones de crisis vaso oclusivas, síndrome torácico agudo, ingresos y transfusiones (74).

5.5.3. Trasplante células hematopoyéticas

El trasplante de células madre hematopoyéticas es el único tratamiento conocido que puede curar la enfermedad de células falciformes (75), su propósito es lograr un quimerismo mixto estable entre el donante y huésped, donde la eritropoyesis predominantemente derivada del donante pueda respaldar un estado libre de enfermedad (76). Esta terapia ha demostrado una supervivencia mayor al 90%, aunque solo el 8,9 % de los afectados son elegidos para el procedimiento (30), debido a los riesgos que presenta el mismo y la dificultad de encontrar un donante compatible, lo que ha provocado la búsqueda de alternativas de donantes, como donantes no emparentados compatibles, donantes haploidénticos emparentados y donantes de sangre de cordón umbilical no emparentados (77).

Su uso se ha limitado a procedimientos generalmente niños, debido a que el aumento de la edad en el momento del trasplante y la compatibilidad HLA subóptima, aumentan exponencialmente los riesgos de toxicidad de órganos, injerto contra huésped (EICH), morbilidad y mortalidad (76). Esta se realiza a los menores por medio de donantes hermanos totalmente compatibles y el uso de acondicionamiento mieloablativo (11), quienes al someterse a trasplantes de hermanos compatibles toleran bien los regímenes mieloablativos (78), mientras que, en adultos se presenta una elevada toxicidad. Estos regímenes, debido al riesgo de toxicidad, solo se encuentran disponibles para los niños que presentan una forma grave de drepanocitosis (21) sin disfunción de órganos terminales.

El trasplante de células madre se indica principalmente para pacientes con manifestaciones graves, tales como accidente cerebrovascular, aloinmunización de glóbulos

rojos, priapismo recurrente, y crisis dolorosas frecuentes (76), o que tienen un riesgo elevado de complicaciones a largo plazo.

Dentro de los beneficios que puede otorgar el trasplante de células madre hematopoyéticas, se encuentran eritropoyesis fisiológica normal, prevención del daño de órganos diana evitando un mayor deterioro, disminución morbilidad y mortalidad (78), aunque se pueden producir diversas complicaciones, las que se mencionan en la tabla 12, las que dificultan la recuperación del paciente drepanocítico, por lo que su uso se da cuando beneficios superan los riesgos asociadas al trasplante siempre que se encuentre disponible un donante adecuado (78).

Tabla 12: Complicaciones asociadas al trasplante de células madre hematopoyéticas

Complicaciones	Descripción
Muerte	La supervivencia después del trasplante de donante hermano HLA idéntico varía según la edad, donde la mortalidad ocurrió en 5-20% siendo más probable en pacientes menores de 16 años.
Enfermedad injerto vs huésped (EICH)	Se puede desarrollar luego de un trasplante de células madre, cuya frecuencia es mayor en pacientes mayores a 16 años.
Fracaso del injerto	La falla del injerto se manifiesta con mayor frecuencia como recuperación autóloga y, por lo tanto, recurrencia de las manifestaciones de la drepanocitosis, ocurriendo 5-10% de los pacientes. El riesgo de rechazo del injerto aumenta a medida que disminuye la intensidad del régimen de acondicionamiento y si se utiliza un donante alternativo, aunque es menor frecuente que EICH.
Infección	Es una complicación común pero manejable, aunque puede prolongar la hospitalización y rara vez no responde al tratamiento disponible.
Infertilidad	Ocurre con frecuencia después del condicionamiento mieloblático y es casi universal en pacientes pospuberales, aunque puede disminuir con un acondicionamiento menos intenso.
Malignidad	La incidencia de una neoplasia maligna es baja.

Tomada y adaptada de Kanter y col., (2021) (79)

5.5.4 Terapia génica

Una de las alternativas terapéuticas más prometedoras contra enfermedad de células falciformes es la terapia génica, la que está enfocada en la sustitución de genes defectuosos con el propósito de obtener una hemoglobina con genes normales (80), siendo de utilidad especialmente en aquellos pacientes que carecen de un donante alogénico de médula ósea (81).

Los vectores lentivirales son una de las opciones de terapia génica utilizadas como tratamiento contra la drepanocitosis, estos permiten introducir copias sanas del gen β -globina directamente a las células madre hematopoyéticas del paciente, previamente cultivadas in vitro (80), que son utilizados con éxito para la adición de los genes a las células CD34+ en ensayos clínicos (82), considerándose un terapia prometedora, aunque el diseño de un vector eficaz que combine un alto nivel de expresión de este gen y a largo plazo una alta infectividad en células CD34+ (81) seguirá siendo uno de los desafíos de la aplicación de esta terapia, con tal de optimizar la eficiencia y seguridad de los vectores (80) .

Otra opción que se ha estudiado es la aplicación del sistema CRISPR/cas 9, este permite la corrección del gen β -globina mutado (80), basado en la combinación de la endonucleasa Cas9, que separa el ADN, junto a una secuencia de ARN guía , diseñada específicamente para reconocer a un gen específico para la separación por Cas9 (82), lo que permitiría la corrección de los genes mutados de la globina β en la drepanocitosis. No obstante, la reducción de la viabilidad celular de las células madre hematopoyéticas causada por la toxicidad de la electroporación, método usado para administrar el ARN guía y proteína Cas9 (83), es una problemática, especialmente en esta enfermedad, dada la dificultad de obtener suficientes células madre hematopoyéticas para la fabricación del sistema. Sin embargo, el uso de sistema lentivirales, los que no presentan esta toxicidad, pueden permitir

la administración de estos sistemas para la administración de manera segura y eficiente de genes terapéuticos (82).

Por último, la inducción de la hemoglobina fetal (HbF) es otra opción de terapéutica, enfocada en la regulación negativa o inhibición de BCL11A (80), factor transcripcional que actúa como represor de la expresión de γ -globina y producción de HbF en eritrocitos adultos, lo que permitiría la modificación genética de la célula madre hematopoyética de manera permanente reemplazando el gen de la β - globina defectuoso por una globina γ (84), lo que permitiría disminuir los niveles de HbS atenuando las manifestaciones clínicas acompañantes. Sin embargo, el poco conocimiento respecto de la función de BCL11A sobre los eritrocitos, además de los riesgos asociados a la manipulación genética (84), entre otras causas, sumado a que aún no ha demostrado su eficacia y bioseguridad en un contexto real (80).

En conclusión, la terapia génica junto con la edición del genoma, a través del sistema CRISPR/cas 9, abren nuevas opciones terapéuticas contra la drepanocitosis, las que se encuentran resumidas en la figura 8, no obstante, aún se necesitan más estudios que evalúen beneficios y/o riesgos de la terapia génica (80).

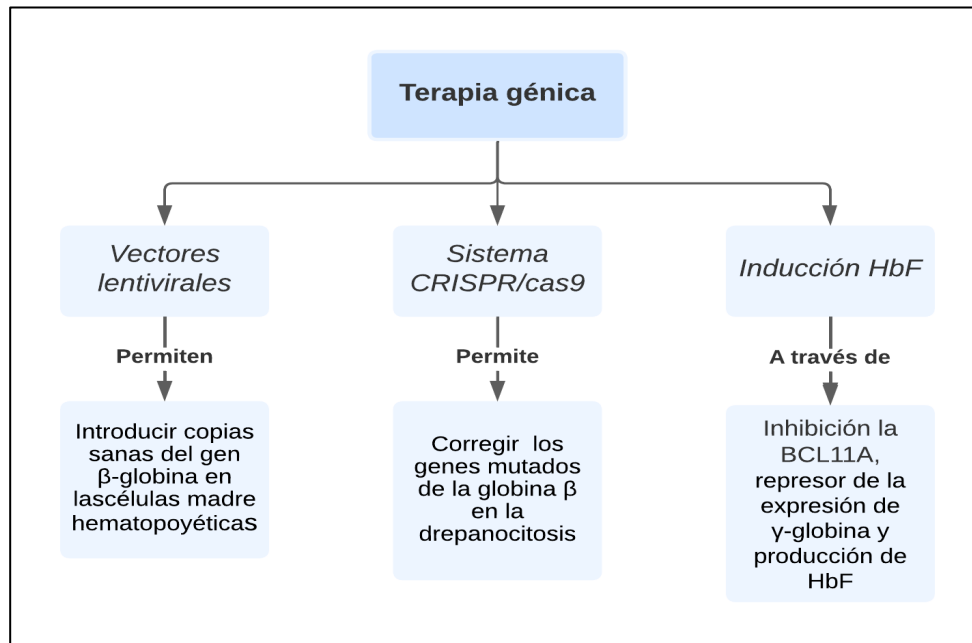


Figura 8: Esquema resumen de la terapia génica, donde se describen los principales métodos utilizados como tratamiento en pacientes con enfermedad de células falciformes. Elaboración propia

5.5.5. Nuevas opciones terapéuticas

Los avances recientes sobre los mecanismos fisiopatológicos de la drepanocitosis se han desarrollado nuevos agentes farmacológicos (28) los que se encuentran aún en investigación. Dentro de los nuevos fármacos se encuentra la L-glutamina, Crizanlizumab o Voxelotor y probablemente los que pueden ser utilizados como tratamiento inicial en combinación con la hidroxiurea para las complicaciones vaso oclusivas y la anemia hemolítica (85), aunque faltan estudios para evaluar el efecto de estos fármacos, lo que no quita el hecho de que sean una futura opción de tratamiento a largo plazo para los pacientes con drepanocitosis.

5.5.5.1 L-glutamina

Una de las nuevas opciones farmacológicas que se describen en la literatura es la L-glutamina, este aminoácido esencial presenta varias funciones en nuestro organismos, tales como síntesis de antioxidantes (glutati6n reducido y los cofactores NAD(H) y NADP(H)) incluyendo el 6xido n6trico, lo que la convierte en un potencial terap6utico antioxidante (86), cuya administraci6n se encuentra aprobada julio de 2017 por la *Food and Drugs Administration* (FDA) (78).

En los drepanocitos, la relaci6n $NADH:[NAD^+ + NADH]$ (redox) es m6s baja respecto de los eritrocitos sanos, lo que concuerda con el estr6s oxidativo; de manera que, aumentar la disponibilidad de este aminoácido a trav6s de la administraci6n de L-glutamina oral, puede proteger a los gl6bulos rojos del daño oxidante (87), reduciendo la inflamaci6n y adhesi6n al endotelio. Sin embargo, los investigadores concluyen que se necesitan m6s estudios que permitan conocer el mecanismo de acci6n del f6rmaco, al igual que los posibles efectos cl6nicos que pueda causar en el paciente.

5.5.5.2 Crizanlizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la P-selectina y bloquea su interacci6n con el ligando 1 de la glicoprote6na de la P-selectina (PSGL-1))(88), esta mol6cula de adhesi6n est6 implicada en la inflamaci6n, la aterosclerosis y la coagulaci6n (89), que podr6a estar asociado a la vaso-oclusi6n. Su aplicaci6n fue aprobada en 2019 por la FDA, est6 indicado para reducir la frecuencia de vaso-oclusi6n en pacientes con enfermedad de c6lulas falciformes de 16 años o m6s (89).

Dentro de los beneficios que puede otorgar, prolonga el tiempo entre la primera y segunda crisis de dolor por vaso-oclusión (90), además de prevenir la adhesión de los eritrocitos falciformes al endotelio. Aunque presenta diversos efectos adversos como náuseas, dolor de espalda, síndrome torácico agudo o insuficiencia respiratoria, por lo tanto, los pacientes que reciben este tratamiento deben ser monitoreados para detectar posibles reacciones (89).

5.5.5.3 Voxelotor

Es un modulador de la hemoglobina, se une a ella y aumenta su afinidad por el oxígeno, estabilizando la HbS evitando la polimerización (91). Su aplicación fue aprobada por la FDA el año 2019 para pacientes drepanocíticos mayores de 12 años (89), siendo utilizada en pacientes que no toleran la terapia con hidroxiurea o como terapia adicional en pacientes anémicos (92).

Dentro de sus posibles beneficios, incrementa los niveles de hemoglobina y la capacidad de oxígeno en el cuerpo (93), además, aumenta la bilirrubina (no) conjugada, disminuye el número de crisis de dolor por vaso-oclusión, acortando los días de hospitalización, aliviando el estrés relacionado con la ECF lo que se visualiza como una mejora en la calidad de vida de los pacientes con ECF (89). Su uso no está recomendada en mujeres embarazadas, incluso, se asocia con reacciones de hipersensibilidad tales como eosinofilia, urticaria, gastroenteritis o infecciones del tracto respiratorio superior (89).

Por lo tanto, estas terapias farmacológicas son una buena opción pueden sustituir o complementar los tratamientos clásicas como la hidroxiurea o la terapia transfusional, pero su elevado costo, incluyendo la falta de estudios que evalúen su mecanismo de acción y efecto, pueden generar un riesgo en la salud del paciente que ya padece de la enfermedad de células falciformes.

6. CONCLUSIONES

En el desarrollo de esta revisión bibliográfica se ha logrado evidenciar la enorme variedad de manifestaciones que pueden cursar los pacientes que heredan la enfermedad de las células falciformes, siendo algunas más complejas y graves que otras. Debido a que, es la hemoglobinopatía más común en el mundo, lo que permite que existan una gran cantidad de estudios, ya sean paper o revisiones bibliográficas, que han abordado la clínica de los pacientes drepanocíticos, lo que ha facilitado la búsqueda de información actualizada asociada a las manifestaciones clínicas.

A diferencia de lo anterior, la búsqueda de información relacionada con la terapia transfusional asociada a la enfermedad de las células falciformes ha sido compleja, dado que no hay mucha información actualizada sobre la misma, lo que hizo necesario aumentar el rango de años de búsqueda de 5 a 10 años, con el fin de incorporar en la revisión manuales y guías clínicas existentes que permitieran abordar la importancia de la terapia transfusional en el tratamiento de los pacientes drepanocíticos.

Finalmente, la terapia transfusional, dentro de los tratamientos utilizados para la enfermedad de las células falciformes, cumple un rol fundamental, permitiendo el recambio de los drepanocitos circulantes en el paciente, aumentando el transporte de oxígeno, disminuyendo la proporción de hemoglobina falciforme respecto de la hemoglobina A, con tal de subsanar las manifestaciones clínicas agudas, siendo usada como una terapia crónica modificadora de la enfermedad a largo plazo, además de ser útil en la preparación previa, permitiendo controlar la anemia que se pueda presentar durante las intervenciones quirúrgicas, por lo que, su aplicación es totalmente necesaria en conjunto con tratamientos clásicos como la hidroxiurea y otros más focalizados, dependiendo del cuadro que presente el paciente.

Sin embargo, se debe tener en consideración que su uso frecuente y a largo plazo puede ocasionar diversas reacciones adversas tales como aloinmunización o hemocromatosis, por lo que, su aplicación siempre quedara a decisión del profesional tratante, quien debe tener en consideración, los beneficios y riesgos que esta implica en la salud del paciente.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Phillips J, Henderson AC. Hemolytic Anemia: Evaluation and Differential Diagnosis. *Am Fam Physician*. 2018;98(6):354-6
2. Van Rhee JA. Hemolytic Anemia: Mass Destruction. *Physician Assistant Clinics*. 2019;4(3):649-62.
3. Mentzer WC, Schrier SL. Chapter 47 - Extrinsic Nonimmune Hemolytic Anemias. In: Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J, et al., editors. *Hematology (Seventh Edition)*: Elsevier; 2018. p. 663-72.
4. Berenguer Piqueras M, Cabañas Perianes V, Moya Arnao M, Salido Fierrez E. Actualización en anemias hemolíticas. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2016;12(20):1148-58.
5. García Rojas VA, Sánchez Vargas XA, Mora Hernández GA. Hemoglobinuria paroxística nocturna. *Medicina Legal de Costa Rica*. 2017;34:342-52.
6. Aguirre M, Medina D, Araujo MV, Campo MA, Castro A, Fernández-Trujillo L, et al. Importancia de la detección temprana de hemoglobinopatías en la población pediátrica en países en desarrollo. *Revista chilena de pediatría*. 2020;91:568-72
7. Svarch E, Machín García SA. Epidemiología de la drepanocitosis en países de América Latina y del Caribe. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2020;36.
8. Serjeant GR. One hundred years of sickle cell disease. *British Journal of Haematology*. 2010;151(5):425-9.
9. Zúñiga C. P, Martínez G. C, González R. LM, Rendón C. DS, Rojas R. N, Barriga C. F, et al. Enfermedad de células falciformes: Un diagnóstico para tener presente. *Revista chilena de pediatría*. 2018(ahead):0-0.
10. Wastnedge E, Waters D, Patel S, Morrison K, Goh MY, Adeloje D, et al. The global burden of sickle cell disease in children under five years of age: a systematic review and meta-analysis. *Journal of global health*. 2018;8(2):021103-.
11. Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. Sickle cell disease. *Lancet*. 2017;390(10091):311-23.
12. Sundd P, Gladwin MT, Novelli EM. Pathophysiology of Sickle Cell Disease. *Annu Rev Pathol*. 2019; 14:263-92.
13. Vacca VM, Blank L. Drepanocitosis: situación actual y perspectivas. *Nursing (Ed española)*. 2017;34(6):32-9.

14. Payán-Pernía S, Ruiz Llobet A, Remacha Sevilla ÁF, Egido J, Ballarín Castán JA, Moreno JA. Nefropatía falciforme. Manifestaciones clínicas y nuevos mecanismos implicados en el daño renal. *Nefrología*. 2021;37:373-382.
15. Ayala Viloria AJ, González Torres HJ, David Tarud GJ. Anemia de células falciformes: una revisión. *Revista Salud Uninorte*. 2016; 32:513-27.
16. Pujadas Rios X, Viñals Rodríguez LL. Enfermedad de células falciformes en el embarazo. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*. 2016;42:239-53.
17. Jain D, Mohanty D. Clinical manifestations of sickle cell disease in India: misconceptions and reality. *Current Opinion in Hematology*. 2018;25(3):171-6
18. Sedrak A, Kondamudi NP. Enfermedad de célula falciforme. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 enero-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482384/?report=classic>
19. Pecker LH, Little J. Clinical Manifestations of Sickle Cell Disease Across the Lifespan. In: Meier ER, Abraham A, Fasano RM, editors. *Sickle Cell Disease and Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. Cham: Springer International Publishing; 2018. 3-39.
20. Jain S, Bakshi N, Krishnamurti L. Acute Chest Syndrome in Children with Sickle Cell Disease. *Pediatric allergy, immunology, and pulmonology*. 2017;30(4):191-201.
21. Odièvre MH, Quinet B. Drepanocitosis en el niño. *EMC - Pediatría*. 2021;56(1):1-16.
22. Shah R, Taborda C, Chawla S. Acute and chronic hepatobiliary manifestations of sickle cell disease: A review. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*. 2017;8(3):108-16..
23. Praharaj DL, Anand AC. Sickle Hepatopathy. *J Clin Exp Hepatol*. 2021;11(1):82-96.
24. Farrell AT, Panepinto J, Desai AA, Kassim AA, Lebensburger J, Walters MC, et al. End points for sickle cell disease clinical trials: renal and cardiopulmonary, cure, and low-resource settings. *Blood advances*. 2019;3(23):4002-20.
25. Hernández-Gallego R, Cerezo I, Barroso S, Azevedo L, López M, Robles NR, et al. Afectación glomerular en paciente con enfermedad falciforme. *Nefrología (Madrid)*. 2017;37:437-9.
26. Atkinson K, Mabey D. *Revolutionizing Tropical Medicine: Point-of-Care Tests, New Imaging Technologies and Digital Health*,. 1ra ed. John Wiley & Sons, Inc. 2019
27. Villanueva J. *Temas Selectos de Hematología: Anemia Falciforme y Afines*. 1ra ed. Universidad Metropolitana. 2020
28. Baralis AP, Bonilla ÁG, Ye NLYM. Drepanocitosis en embarazo. *Revista Médica Sinergia*. 2020;5(12):1-14.
29. Cartín-Sánchez W, Calderón -Brenes M, Acevedo-Viales K. Herencia conjunta de $\pm\pm$ -talasemia y portador de hemoglobina S. *Acta Médica Costarricense*. 2019;61:190-4.
30. Monus T, Howell CM. Current and emerging treatments for sickle cell disease. *Jaapa*. 2019;32(9):1-5.

31. García-Morín M, Bardón-Cancho EJ, Beléndez C, Zamarro R, Béliz-Mendiola C, González-Rivera M, et al. Fifteen years of newborn sickle cell disease screening in Madrid, Spain: an emerging disease in a European country. *Annals of Hematology*. 2020;99(7):1465-74.
32. Concepción Fernández Y, Agramonte Llánes OM, Quintero Sierra Y. El dolor en la drepanocitosis. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2020;36.
33. Roldan-Isaza M, Herrera-Almanza L, Hernández-Martínez A, Martínez-Sánchez LM. Anemia falciforme y resistencia a la malaria. Revisión narrativa. *Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad del Cauca*. 2020; 22 (2):34-42.
34. Wilmore DW. Food and Drug Administration Approval of Glutamine for Sickle Cell Disease: Success and Precautions in Glutamine Research. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2017;41(6):912-74
35. Estcourt LJ, Kimber C, Trivella M, Doree C, Hopewell S. Preoperative blood transfusions for sickle cell disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020, 7-8.
36. Christen A, Wolf M. Normas de medicina transfusional Hospitaldetalca.cl.2009 Disponible:
https://www.hospitaldetalca.cl/adicional/documentos/Manual_medicina_transfusional.pdf
37. Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos. Barcelona, España. Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y Terapia Celular. 2015. Disponible en: <http://www.sets.es/index.php/cursos/biblioteca-virtual/boletines-accesoabierto/guiaspublicaciones/guias-y-publicaciones-accesoabierto/413-guiatransfusio-n-5-edicion2015/file>
38. Mellado, S. et al.,. Guías Prácticas clínicas Medicina Transfusional. 2015. Disponible en: <https://www.sochihem.cl/bases/arch1302.pdf>
39. SOCHIHEM. Guías de Práctica Clínica de Medicina Transfusional - Indicación de Transfusión. 2017. Disponible en : <https://www.sochihem.cl/bases/arch1737.pdf>
40. Lagos M., Muñoz M. Protocolo Transfusional Paciente Pediátrico y Neonatal 2015-2019. Hospital de Puerto Montt. 2015. Disponible en: http://www.neopuertomontt.com/Protocolos/Transfusiones_2015.pdf
41. Carrasco C. Indicación de Hemocomponentes. Hospital San Juan de Dios. 2010. Disponible en: [http://www.hsjd.cl/Intranet/Calidad/Gestion%20Clinica%20\(GCL\)/GCL1/1.7/Indicacion%20de%20Hemocomponentes.pdf](http://www.hsjd.cl/Intranet/Calidad/Gestion%20Clinica%20(GCL)/GCL1/1.7/Indicacion%20de%20Hemocomponentes.pdf)
42. Soto V., GUIA MEDICINA TRANSFUSIONAL (ACTUALIZACIÓN – 2012). Hospital de niños Roberto del Ríos. 2010. Disponible en: <https://www.hrrio.cl/transparencia/terceros/GUIA-MEDICINA-TRANSFUSIONAL-ACTUALIZACION-2012.pdf>

43. Moncharmont P. Adverse transfusion reactions in transfused children. *Transfusion Clinique et Biologique*. 2019;26(4):329-35.
44. Abdallah R, Rai H, Panch SR. Transfusion Reactions and Adverse Events. *Clinics in Laboratory Medicine*. 2021;41(4):669-96.
45. Moncharmont P, Barday G, Benamara H. Adverse transfusion reactions with neurological signs in transfused patients. *Transfusion Clinique et Biologique*. 2020;27(2):87-90.
46. Davis BA, Allard S, Qureshi A, Porter JB, Pancham S, Win N, et al. Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease Part II: indications for transfusion. *Br J Haematol*. 2017;176(2):192-209.
47. Howard J, Robinson SE. Transfusion therapy for sickle cell disease. *ISBT Science Series*. 2016;11(S1):263-70.
48. Han, H., L. Hensch & V. N. Tubman. Indications for transfusion in the management of sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2021, 696-703
49. Alvarez O, Yovetich NA, Scott JP, Owen W, Miller ST, Schultz W, et al. Pain and other non-neurological adverse events in children with sickle cell anemia and previous stroke who received hydroxyurea and phlebotomy or chronic transfusions and chelation: results from the SWiTCH clinical trial. *Am J Hematol*. 2013;88(11):932-8
50. Cronin RM, Dorner TL, Utrankar A, Allen W, Rodeghier M, Kassim AA et al. El aumento de la activación del paciente se asocia con menos visitas a la sala de emergencias y hospitalizaciones por dolor en adultos con enfermedad de células falciformes. *Pain Med*. 2018. Doi: 10.1093/pm/pny194
51. Howard J, Hart N, Roberts-Harewood M, Cummins M, Awogbade M, Davis B; Comité BCSH. Guía sobre el manejo del síndrome torácico agudo en la enfermedad de células falciformes. *Br J Haematol*. 2015; 169 (4): 492-505.
52. Roque García W. Priapismo en la drepanocitosis. Diagnóstico y opciones terapéuticas. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*; Vol 33, No 3. 2017.
53. Anele UA, Le BV, Resar LMS, Burnett AL. How I treat priapism. *Blood* 2015;125(23):3551-8
54. Cordova FM, Ramírez FDM, Roldan MTM. Recambio de Hematíes en gestante con Anemia de Células Falciformes. Reporte de un caso en el Hospital Regional de Talca.
55. González Suárez Tania, Fernández Delgado Norma, Salgado Arocena Odalys, González Iglesias Ana Iris, Torres Roy Román, de la Cruz Zayas Nivia. Procederes de aféresis en el Instituto de Hematología e Inmunología. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2015 Dic. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892015000400011&lng=es
56. Dierickx D, Macken E. The ABC of apheresis. *Acta Clin Belg*. 2015;70(2):95-9.

57. de Back DZ, Neyrinck MM, Vrieling H. Therapeutic plasma apheresis: Expertise and indications. *Transfusion and Apheresis Science*. 2019;58(3):254-7.
58. Fernández-Delgado Norma, Forrellat-Barrios Mariela, González-Suárez Tania, Salgado-Arocena Odalys. Plasmaféresis terapéutica. Análisis de 2 años en el Instituto de Hematología e Inmunología. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2012 Jun. 151-168. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892012000200006&lng=es
59. Anaya Fdez.-Lomana F. *Manual de aféresis terapéutica basada en la evidencia*. Barcelona. Nefrología-S.E.N. 2012
60. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher*. 2019;34(3):171-354.
61. Fort R. Recommendations for the use of red blood cell exchange in sickle cell disease. *Transfus Apher Sci*. 2019;58(2):128-31.
62. Mehra, R. A., S. A. Gupta & D. B. Borkar. Manual red cell exchange transfusion to avert sickle cell related complications. In *Asian J Transfus Sci*. 2018:157-159
63. Williams KP, Fields ME, Ragan DK, et al. Red cell exchange transfusions lower cerebral blood flow and oxygen extraction fraction in pediatric sickle cell anemia. *Blood*. 2018;131:1012-1021
64. Wood JC, Cohen AR, Pressel SL, Aygun B, Imran H, Luchtman-Jones L, et al. Organ iron accumulation in chronically transfused children with sickle cell anaemia: baseline results from the TWITCH trial. *Br J Haematol*. 2016;172(1):122-30.
65. Perseghin P, Incontri A, Capra M. Erythrocyte-exchange in sickle-cell disease patients. A comparison between Caridian COBE Spectra and Optia cell separators. *Transfusion and Apheresis Science*. 2013;48(2):177.
66. Biller E, Zhao Y, Berg M, et al. Red blood cell exchange in patients with sickle cell disease - indications and management: a review and consensus report by the Therapeutic Apheresis Subsection of the AABB. *Transfusion*. 2018;58:1965-1972
67. Bencomo Hernández A. Aloinmunización en la drepanocitosis: una definición pendiente. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2018;34:1-4.
68. Raba M. Selecting red blood cell units to perform RBCX in patients with sickle cell disease. *Transfus Apher Sci*. 2019;58(2):142-6.

69. Nevitt SJ, Jones AP, Howard J. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease. The Cochrane database of systematic reviews. 2017;4(4):CD002202-CD.
70. Alzahrani F, Albaz GF, AlSinan F, Alzuhayri J, Barnawi ZM, Melebari N, et al. Hydroxyurea Use Among Children With Sickle Cell Disease at King Abdulaziz University Hospital in Jeddah City. *Cureus*. 2021;13(2):e13453
71. Figueredo-Montero G, de-la-Rosa-Santana J, Álvarez-Rondón Y, Montero-Verdecia D, Rondón-Peña M, Reyes-Hernández G. Caracterización de pacientes sickléimicos en el Hospital Pediátrico “Hermanos Cordové”, papel de la hidroxiurea. [revista en Internet]. 2020 disponible en: http://www.rev16deabril.sld.cu/index.php/16_04/article/view/949
72. Rodríguez Jorge BL, Morejón Díaz L, León Rayas Y, Santa Cruz M. Evaluación nutricional de pacientes en edad pediátrica con drepanocitosis tratados con hidroxiurea. *Revista Finlay*. 2021;11:66-73.
73. Ruiz-Villaverde R, Puerta-Puerta JM, Fernández-Jimenez D, Sánchez-Cano D. Toxicidad mucocutánea por tratamientos con hidroxiurea de larga duración. *Piel Formación continuada en dermatología*. 2017;32(8):504-9.
74. Soliman AT, Alaaraj N, Yassin M. The Effects of Treatment with Blood Transfusion, Iron Chelation and Hydroxyurea on Puberty, Growth and Spermatogenesis in Sickle Cell Disease (SCD): A short update. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*. 2021;92(4):e2021386-e.
75. Lewis J, Greenway SC, Khan F, Singh G, Bhatia M, Guilcher GMT. Assessment of donor cell engraftment after hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease: A review of current and future methods. *American Journal of Hematology*. 2022.
76. de Sousa Arantes Ferreira G, Ferreira CA, Watanabe ALC, Trevizoli NC, Murta MCB, Figueira AVF, et al. Liver Transplantation After Hematopoietic Stem Cell Transplant for the Treatment of Sickle Cell Disease: A Case Report. *Transplantation Proceedings*. 2022.
77. Tanhehco YC, Bhatia M. Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapy in sickle cell disease: where are we now? *Current Opinion in Hematology*. 2019;26(6).
78. Kapoor S, Little JA, Pecker LH. Advances in the Treatment of Sickle Cell Disease. *Mayo Clinic Proceedings*. 2018;93(12):1810-24.
79. Kanter J, Liem RI, Bernaudin F, Bolaños-Meade J, Fitzhugh CD, Hankins JS, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for sickle cell disease: stem cell transplantation. *Blood Advances*. 2021;5(18):3668-89.
80. Díaz-Matallana M, Márquez-Benítez Y, Martínez-Lozano JC, Briceño-Balcázar I, Benavides-Benítez E, Bernal JE. Anemia falciforme: una revisión sobre el genotipo de la enfermedad, haplotipos, diagnóstico y estudios asociados. *Revista médica de Chile*. 2021;149:1322-9.

81. Urbinati F, Campo Fernandez B, Masiuk KE, Poletti V, Hollis RP, Koziol C, et al. Gene Therapy for Sickle Cell Disease: A Lentiviral Vector Comparison Study. *Human Gene Therapy*. 2018;29(10):1153-66.
82. Uchida N, Drysdale CM, Nassehi T, Gamer J, Yapundich M, DiNicola J, et al. Cas9 protein delivery non-integrating lentiviral vectors for gene correction in sickle cell disease. *Molecular Therapy - Methods & Clinical Development*. 2021;21:121-32.
83. Dever DP, Bak RO, Reinisch A, Camarena J, Washington G, Nicolas CE, et al. CRISPR/Cas9 β -globin gene targeting in human haematopoietic stem cells. *Nature*. 2016;539(7629):384-9.
84. Esrick EB, Lehmann LE, Biffi A, Achebe M, Brendel C, Ciuculescu MF, et al. Post-Transcriptional Genetic Silencing of BCL11A to Treat Sickle Cell Disease. *New England Journal of Medicine*. 2020;384(3):205-15.
85. Rai P, Ataga KI. Drug Therapies for the Management of Sickle Cell Disease. *F1000Research*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-592.
86. Sadaf A, Quinn CT. L-glutamine for sickle cell disease: Knight or pawn? *Experimental biology and medicine (Maywood, NJ)*. 2020;245(2):146-54.
87. Wang Q, Zennadi R. The Role of RBC Oxidative Stress in Sickle Cell Disease: From the Molecular Basis to Pathologic Implications. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2021;10(10):1608.
88. Ataga KI, Kutlar A, Kanter J, Liles D, Cancado R, Friedrisch J, et al. Crizanlizumab for the Prevention of Pain Crises in Sickle Cell Disease. *The New England journal of medicine*. 2017;376(5):429-39.
89. Dick MH, Abdelgadir A, Kulkarni VV, Akram H, Chatterjee A, Pokhrel S, et al. Comparing the Safety and Efficacy of L-Glutamine, Voxelotor, and Crizanlizumab for Reducing the Frequency of Vaso-Occlusive Crisis in Sickle Cell Disease: A Systematic Review. *Cureus*. 2022;14(5):e24920-e.
90. Salinas Cisneros G, Thein SL. Recent Advances in the Treatment of Sickle Cell Disease. *Frontiers in physiology*. 2020;11:435
91. Hutchaleelaha A, Patel M, Washington C, Siu V, Allen E, Oksenberg D, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of voxelotor (GBT440) in healthy adults and patients with sickle cell disease. *British journal of clinical pharmacology*. 2019;85(6):1290-302.
92. Pavan AR, Dos Santos JL. Advances in Sickle Cell Disease Treatments. *Curr Med Chem*. 2021;28(10):2008-32.
93. Ali, M. A., A. Ahmad, H. Chaudry, W. Aiman, S. Aamir, M. Y. Anwar & A. Khan. Efficacy and safety of recently approved drugs for sickle cell disease: a review of clinical trials. *Experimental hematology*, 2020. 92, 11-18.