

Enfermedad de células falciformes en una unidad de referencia de hematología pediátrica

Sickle cell disease in a reference pediatric hematology unit

Claudia Greppi Q.^a, María Paulina Fuentes G.^b, Cristián Sotomayor F.^b, Patricia Verdugo L.^b

^aPrograma de Formación de Subespecialistas en Hemato-Oncología Pediátrica, Universidad de Chile, Hospital Dr. Roberto del Río. Santiago, Chile.

^bServicio de Onco-Hematología, Hospital Dr. Roberto del Río. Santiago, Chile.

Recibido: 5 de agosto de 2021; Aceptado: 9 de marzo de 2022

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La frecuencia de la enfermedad de células falciformes (ECF) puede cambiar con las migraciones. La sospecha, el diagnóstico y el tratamiento de la ECF están bien establecidos en guías clínicas y su adecuada implementación mejora el pronóstico de los pacientes.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Primer reporte que describe, en Chile, el cambio de la frecuencia de la enfermedad de células falciformes, sus características clínicas de presentación, proceso diagnóstico y manejo. Se reconocen áreas que requieren mejoras de estandarización y acceso.

Resumen

La enfermedad de células falciformes (ECF) es una hemoglobinopatía de herencia autosómica recesiva. La prevalencia de ECF puede cambiar especialmente por fenómenos migratorios. **Objetivo:** Describir las características de pacientes con ECF, al diagnóstico, en un hospital de referencia a lo largo de una década. **Pacientes y Método:** Estudio retrospectivo de las características clínicas y de laboratorio de menores de 15 años con ECF, diagnosticados en el Servicio de Onco-Hematología del Hospital Dr. Roberto del Río, Santiago de Chile, entre abril 2008 y marzo 2018. Se evaluó sexo, edad, nacionalidad, síntomas, características del hemograma y resultados de electroforesis de hemoglobina. Los datos se analizaron mediante análisis estadístico descriptivo. **Resultados:** Dieciséis pacientes fueron diagnosticados de ECF, 2 eran portadoras sanas y se excluyeron. De los 14 analizados, 2 se diagnosticaron antes del 2015. Doce eran varones, 9 eran chilenos y 13 tenían progenitores extranjeros. Ocho tenían menos de 2 años y 12 fueron sintomáticos. Los síntomas más frecuentes fueron dolor de extremidades y anemia. La mediana de hemoglobina fue 8,2 g/dL (6,2-12,3). Se observaron drepanocitos en 11 de 14 pacientes, en 4 mediante test de metabisulfito. En 13/14, se realizó electroforesis de hemoglobina: mediana de hemoglobina S 70,2% (28,2-87,1) y de hemoglobina F 18,7% (0-32,3). Un paciente tenía estudio genético. Trece pacientes continuaban en control, 84,6% recibían ácido fólico y amoxicilina, 53,8% requerían transfusiones y 69,2% habían iniciado hidroxiurea. **Conclusión:** La ECF ha aumentado en Chile; por ende se debe tener un alto grado de sospecha y mejorar localmente su diagnóstico, tratamiento y seguimiento.

Palabras clave:

Anemia de Células Falciformes;
Enfermedad de Células Falciformes;
Inmigración;
Hemoglobinopatías;
Hemoglobina

Abstract

Sickle cell disease (SCD) is an autosomal recessive hemoglobinopathy. The prevalence of SCD can change especially by migrations. **Objective:** To describe the characteristics of patients with SCD at diagnosis, in a referral hospital over a decade. **Patients and Method:** Retrospective study of the clinical and laboratory characteristics of children under 15 years of age with SCD, diagnosed in the Onco-Hematology Service of the *Hospital Dr. Roberto del Río*, Santiago, Chile, between April 2008 and March 2018. Sex, age, nationality, symptoms, blood count characteristics, and hemoglobin electrophoresis results were evaluated by descriptive statistical analysis. **Results:** Sixteen patients were included, 2 were healthy carriers so were excluded from the analysis. Of the 14 analyzed, the diagnosis was made before 2015 in 2 patients. Twelve were male, 9 were Chilean, 13 had foreign parents. Eight were less than 2 years old and 12 were symptomatic. The most frequent symptoms were limb pain and anemia. Median hemoglobin was 8.2 g/dL (6.2-12.3), in 11/14 sickle cells were observed, in 4 by metabisulfite test. In 13/14, hemoglobin electrophoresis was performed, median hemoglobin S 70.2% (28.2-87.1) and hemoglobin F 18.7% (0-32.3). Only one patient had a genetic study. Thirteen patients were still in follow-up, 84.6% of them received folic acid and amoxicillin, 53.8% required transfusions, and 69.2% started hydroxyurea. **Conclusion:** SCD has increased in Chile; therefore, a high degree of suspicion is required. The diagnosis, treatment, and follow-up of this pathology should be improved at the local level.

Keywords:

Sickle Cell Disease;
Sickle Cell Anemia;
Immigration;
Hemoglobinopathies;
Hemoglobin

Introducción

La enfermedad de células falciformes (ECF) es una hemoglobinopatía de herencia autosómica recesiva¹. En ella, el eritrocito adquiere una forma de hoz que impide su libre circulación y altera el endotelio, lo que se traduce en anemia hemolítica y oclusión vascular².

Revisiones recientes, describen las manifestaciones clínicas, complicaciones, tratamiento y pronóstico de la ECF^{3,4}. En breve, las manifestaciones pueden ser clasificadas en síntomas y signos hematológicos como la anemia hemolítica, síndromes de dolor como las crisis vaso oclusivas, y complicaciones hipóxicas que afectan a distintos órganos^{5,6}. El diagnóstico puede sospecharse con la clínica, pero es necesario realizar la confirmación mediante un estudio de laboratorio, siendo la electroforesis una de las técnicas más ampliamente usadas para el diagnóstico⁶. La severidad de la ECF, puede ser establecida por el recuento reticulocitario y la alteración del doppler transcraneal⁷. El abordaje de un paciente con ECF debe ser multidisciplinario e incluir primero estrategias de profilaxis, entre las que se encuentra el uso de hidroxurea^{1,6,8}, el uso de antibióticos y la inmunización contra bacterias capsuladas^{6,8}; segundo, el manejo precoz de las complicaciones agudas, como dolor, crisis vaso-oclusivas, infecciones, accidentes cerebrovasculares y anemia^{5,6,9}; y tercero la pesquisa, manejo y seguimiento de complicaciones crónicas^{5,6}. Todas estas estrategias buscan disminuir la morbimortalidad asociada a la ECF⁶.

A pesar de un tratamiento óptimo, las personas con ECF tienen una esperanza de vida 30 años menor que la población general; por lo tanto son necesarios

esfuerzos constantes por comprender mejor las bases genéticas y ambientales de las manifestaciones clínicas, por realizar estudios pronósticos y por implementar los tratamientos disponibles de manera oportuna para todos los pacientes². Aunque, la única terapia curativa para la ECF es el trasplante de precursores hematopoyéticos^{6,10}, los tratamientos de soporte son fundamentales.

La incidencia de la ECF es variable en distintas regiones del mundo y las migraciones han generado cambios locales en su prevalencia¹¹. En Latinoamérica, hay entre 100.000 a 150.000 personas con ECF¹² y es especialmente frecuente en Haití¹³, Brasil, Colombia y Venezuela¹².

En Chile, el número de inmigrantes aumentó en 400% en los últimos 10 años, según estimaciones del Departamento de Extranjería y Migración. Las personas provenientes de Haití, Colombia y Venezuela representan hoy, el 54% de los inmigrantes en Chile¹⁴.

El objetivo del presente reporte es conocer las características clínicas y de laboratorio de los pacientes diagnosticados en nuestro hospital en los últimos 10 años.

Pacientes y Método

Se diseñó un estudio retrospectivo, descriptivo, realizado en base a revisión de fichas clínicas, cuyo objetivo fue conocer el número, características clínicas y evolución de pacientes menores de 15 años con ECF, atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Roberto del Río (HRR), entre abril 2008 y marzo 2018.

Este estudio contó con la aprobación por parte de la Dirección del HRR y del Comité Ético Científico del Servicio de Salud Metropolitano Norte. Los pacientes fueron identificados desde el registro electrónico del HRR, mediante los códigos CIE-10 D57.0 y D57.1.

Se revisaron las fichas electrónicas de los pacientes, de donde se obtuvieron los siguientes datos: sexo, edad al diagnóstico, nacionalidad del paciente, país de nacimiento de sus padres, antecedentes familiares de ECF, síntomas al diagnóstico y exámenes de laboratorio al diagnóstico.

Se recabó la información de los siguientes exámenes: frotis de sangre periférica para constatar la presencia de drepanocitos, glóbulos rojos en forma de hoz, característicos de ECF; test de metabisulfito de sodio, técnica de laboratorio donde se induce la formación de drepanocitos mediante la disminución de la concentración de oxígeno en la muestra; porcentaje de reticulocitos, electroforesis de hemoglobina en medio alcalino, estudio de función renal y hepática.

Se definió como caso de ECF aquellos pacientes sintomáticos que tuvieran hemoglobina S (HbS) en la electroforesis de hemoglobina o drepanocitos en el hemograma o en el test de metabisulfito de sodio. Además, se incluyeron como casos de ECF, los pacientes asintomáticos con drepanocitos en el hemograma o en el test de metabisulfito de sodio. Los pacientes asintomáticos, sin drepanocitos evidenciables y con HbS menor o igual a 45%, se definieron como portadores sanos de rasgo falciforme. Se consignó además si se realizaron exámenes de confirmación genética.

Además, se revisaron los exámenes de imágenes, el tratamiento recibido y si se mantenían o no en seguimiento.

El manejo de los datos se hizo con el programa Microsoft® Excel para Mac, versión 16.51 (21071101). Se confeccionó una base de datos anonimizada y se realizó un análisis descriptivo. Para las variables categóricas se utilizó frecuencias absolutas y porcentajes; mientras que, en las variables cuantitativas, se usaron medidas de tendencia central y dispersión, según la distribución de los datos.

Resultados

Durante el período estudiado, 16 pacientes fueron evaluados en el servicio, 2 antes del 2015 y 14 después de ese año (figura 1). Dos pacientes asintomáticas, con HbS de 39%, se clasificaron como portadoras sanas de rasgo falciforme y se excluyeron del análisis posterior. Las pacientes excluidas corresponden a una paciente de República Dominicana y una de Venezuela, estudiadas por antecedentes familiares de ECF, una de ellas con estudio genético que confirmó que es heterocigota.

Las características demográficas y clínicas de los 14 pacientes con ECF se resumen en la tabla 1. Uno de ellos ya tenía el diagnóstico al iniciar sus controles en el HRR. Una paciente no tenía estudio con electroforesis de hemoglobina, pero presentaba drepanocitos en el frotis del hemograma. De los trece pacientes con electroforesis, cuatro tenían HbS menor a 45%; 2 de ellos eran asintomáticos, pero se objetivaron drepanocitos en el test de metabisulfito. Los otros 2 eran sintomáticos, con anemia y dolores óseos por lo que se consideraron como casos. En estos últimos, las otras variantes de hemoglobina identificadas por electroforesis eran

Figura 1. Número de pacientes con diagnóstico de enfermedad de células falciformes o portador sano de rasgo falciforme, entre abril 2008 y marzo 2018, en el Hospital Dr. Roberto del Río.

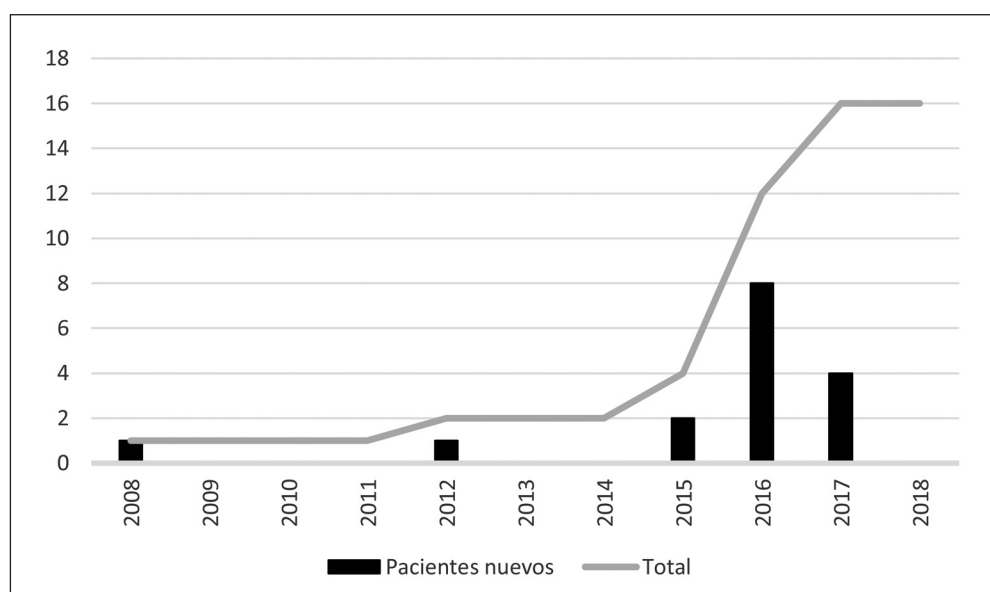


Tabla 1. Características demográficas, clínicas y de laboratorio

Características Demográficas y Clínicas		N	%
Sexo	Masculino	12	85,7
Edad al diagnóstico	< 2 años	8	57,1
	2 a 5 años	4	28,6
	> 5 años	2	14,3
Nacionalidad del paciente	Chilena	9	64,3
	Extranjera	5	35,7
País de nacimiento de los padres	Haití	11	78,6
	Colombia	2	14,3
	Chile	1	7,1
Antecedente familiar de ECF		8	57,1
Sintomático al diagnóstico		12	85,7
Características de laboratorio		Mediana	Rango
Hemograma n = 14	Hemoglobina (g/dL)	8,2	(6,2-12,3)
	VCM (fL)	75,4	(59,8-96,3)
	CHCM (g/dL)	33,5	(30,3-36,2)
	Leucocitos (mm ³)	13165	(5270 – 41330)
	Plaquetas (mm ³)	462000	(171000-544000)
	Porcentaje de reticulocitos (%)	16,7	(0,9-40,1)
	Drepanocitos al frotis	7/14 (50,0%)	
Electroforesis de Hemoglobina n=13	Metabisulfito Positivo	4/4 (100%)	
	HbS (%)	70,2	(28,2 - 87,1)
	HbF (%)	18,7	(0 - 32,3)
	Hb Total (g/dL)	8,0	(5,1 - 11,5)

CHCM: Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media; ECF: Enfermedad de Células Falciformes; Hb Hemoglobina; VCM: Volumen Corpuscular Medio.

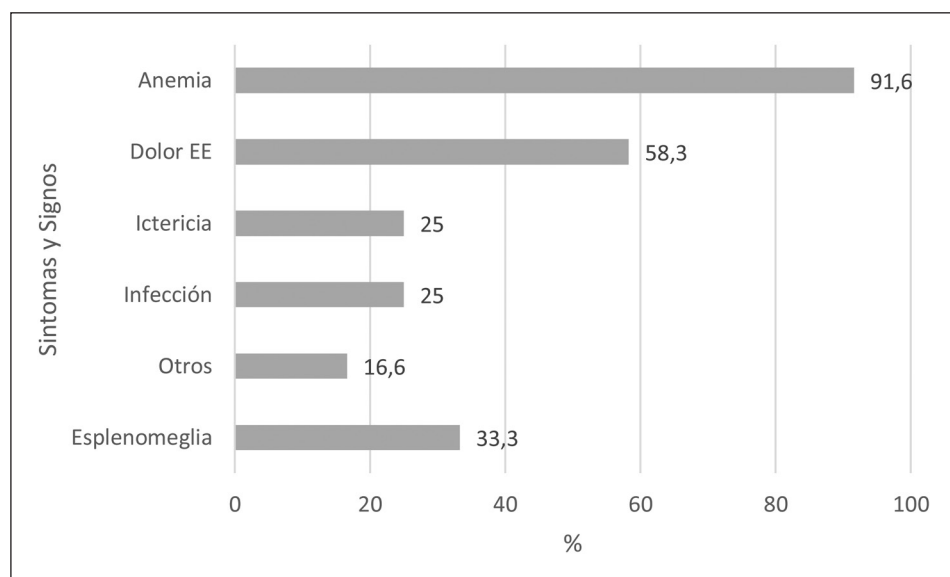


Figura 2. Hallazgos clínicos detectados al diagnóstico, en pacientes con enfermedad de células falciformes sintomáticos. EE: Extremidades. Otros: dactilitis y síndrome nefrótico impuro.

Tabla 2. Tratamiento recibido por pacientes con enfermedad de células falciformes en seguimiento

Tratamiento	N	%
Acido fólico	11	84,6
Sulfato ferroso	2	15,4
Amoxicilina	11	84,6
Transfusiones	7	53,8
Hidroxiurea	9	69,2

HbA1 en un caso y HbA2 y HbF en el otro, sin embargo, ninguno de los dos contaba con análisis molecular que permitiera identificar directamente la variante de hemoglobina.

Ocho de los catorce pacientes, tenían antecedentes familiares de ECF. Los hallazgos clínicos al diagnóstico se resumen en la figura 2. Ningún paciente presentó alteración plaquetaria cuantitativa y todos tenían recuento leucocitario normal, a excepción de uno con una leucocitosis por un cuadro infeccioso. En 11 se observaron drepanocitos, en 7 en el frotis del hemograma y en 4 con el test de metabisulfito (tabla 1).

En los pacientes con anemia al diagnóstico, la mediana de hemoglobina fue de 7,45 g/dL; 45,0% eran macrocíticas y 54,5% eran normocrómicas, con una mediana del porcentaje de reticulocitos de 19,8% (2,5 a 40,1). Sólo un paciente tenía estudio genético que confirmó ECF. En 6 pacientes se hizo estudio complementario, con cintigrama óseo y en 5 de ellos se identificaron infartos óseos. En sólo 1 paciente se realizó una ecografía doppler transcraneal, la cuál no fue informada con los criterios estandarizados para su seguimiento. Trece pacientes se mantienen en seguimiento, 84% recibiendo ácido fólico y profilaxis con amoxicilina; 69% se encuentra con hidroxiurea con dosis ajustada según niveles de HbF y 53% requirió transfusiones de glóbulos rojos (tabla 2).

Discusión

El número de pacientes con ECF diagnosticados en nuestro servicio ha aumentado durante la última década, especialmente en los últimos 5 años. En Chile la ECF era un diagnóstico anecdótico hace 5 años^{15,16}, y su aumento es coincidente con los flujos migratorios recientes¹⁴. Cambios en la prevalencia de ECF, en el mundo producto de las migraciones se describen hace más de 20 años¹¹.

Los pacientes con ECF, pueden presentar cuadros clínicos graves, incluso mortales, debido a hemólisis, episodios vaso-oclusivos e infecciones, por lo que se

debe mantener un alto nivel de sospecha e incorporar guías de manejo precoz y adecuado. Estos pacientes requieren frecuentemente de hospitalizaciones, incluso en unidades de pacientes críticos, como se puede apreciar en revisiones recientes publicadas por Zúñiga P. et al.³ y Carrasco P. et al.⁴.

El inicio precoz del tratamiento se asocia a mejor calidad de vida¹⁷. La mitad de nuestros pacientes se diagnosticaron antes de los 2 años. En 2 de los 10 pacientes con antecedentes familiares se pudo hacer el diagnóstico. Además, en otros dos se estableció el estado de portador sano. En el continente, existen programas nacionales de screening neonatal, como en Brasil¹⁸, Colombia¹⁹ y otros países del Caribe, pero su implementación no siempre es fácil²⁰.

La severidad y las complicaciones de ECF, pueden variar de una población a otra²; por lo que es importante conocer las características locales para mejorar la sospecha, manejo, derivación y seguimiento. En nuestro estudio, las principales manifestaciones clínicas fueron las asociadas a anemia hemolítica y el dolor. Dentro de los hallazgos de laboratorio, destaca que la observación de drepanocitos en el frotis sanguíneo es frecuente, aunque la ausencia de ellos no descarta la ECF. La electroforesis de hemoglobina no se realizó en todos los pacientes y sólo se dispuso de estudio genético en un paciente, por lo que no es posible descartar la concomitancia de otras hemoglobinopatías. Es preocupante el bajo número de estudios complementarios realizados, lo que impide un manejo óptimo de acuerdo a los estándares internacionales¹⁷.

La mayoría de los pacientes recibió el tratamiento recomendado, profilaxis antibiótica²¹, transfusiones²² e hidroxiurea¹⁷.

Hasta nuestro conocimiento, este es el primer reporte de una serie de casos de ECF de pacientes pediátricos en Chile. Este resumen de una década de experiencia está restringido a un solo centro y son pocos pacientes, por lo que los resultados deben tomarse con cautela y no generalizarlos.

Es necesario mejorar la sospecha, diagnóstico y manejo de los pacientes con ECF en Chile, para lo cual se hace necesario organizar un registro de pacientes con ECF y coordinar las unidades que atienden este tipo de pacientes a nivel nacional. Además, la vasta experiencia de otros países de Latinoamérica en investigación^{13,23}, estudio^{24,25}, manejo^{26,27} y educación del personal de salud en ECF²⁸, debe motivar la colaboración internacional.

Conclusión

El número de pacientes con ECF ha aumentado, especialmente en los últimos 5 años. La mayoría de los pacientes no son migrantes pero sus padres si lo son.

Es urgente aumentar el nivel de sospecha diagnóstica y mejorar el acceso a estudios complementarios de acuerdo a estándares internacionales. Los tratamientos necesarios están disponibles en el país y la mayoría de los pacientes los reciben una vez hecho el diagnóstico.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Lette G, Bauer D. Fetal haemoglobin in sickle-cell disease: from genetic epidemiology to new therapeutic strategies. *Lancet*. 2016;387(10037):2554-64. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01341-0.
- Piel F, Steinberg M, Rees D. Sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2017;376(7):1561-73. doi: 10.1056/NEJMr1510865.
- Zúñiga P, Martínez C, González LM, et al. Enfermedad de células falciformes: Un diagnóstico para tener presente. *Rev Chil Pediatr*. 2018;89(ahead):0-0. doi: 10.4067/s0370-41062018005000604.
- Carrasco P, Bracho F, Montes S, et al. Pathologies of the immigrant child in the intensive care unit. *Rev Chil Pediatr*. 2020;91(4):597-604. doi: 10.32641/rchped.v91i4.1390.
- Ballas SK, Lief S, Benjamin LJ, et al. Definitions of the phenotypic manifestations of sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2010;85(1):6-13. doi: 10.1002/ajh.21550.
- Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet*. 2010;376(9757):2018-31. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61029-X.
- Meier ER, Fasano RM, Levett PR. A systematic review of the literature for severity predictors in children with sickle cell anemia. *Blood Cells Mol Dis*. 2017;65:86-94. doi: 10.1016/j.bcmd.2017.01.014.
- Meremikwu MM, Okomo U. Sickle cell disease. *BMJ Clin Evid*. 2016;2016:2402.
- Lawrence C, Webb J. Sickle Cell Disease and Stroke: Diagnosis and Management. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;16(27). doi: 10.1007/s11910-016-0622-0.
- Gluckman E, Cappelli B, Bernaudin F, et al. Sickle cell disease: An international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2017;129(11):1548-56. doi: 10.1182/blood-2016-10-745711.
- Piel FB, Tatem AJ, Huang Z, Gupta S, Williams TN, Weatherall DJ. Global migration and the changing distribution of sickle haemoglobin: a quantitative study of temporal trends between 1960 and 2000. *Lancet Glob Health*. 2014;2(2):e80-e89. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70150-5.
- Huttel A, Maestre GE, Lantigua R, Green NS. Sickle cell in sickle cell disease in Latin America and the United States. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(7):1131-36. doi: UR - https://doi.org/10.1002/pbc.25450.
- Arty G, Seth R, Bodas P, de Zen L, Zanolli FA, Dall'Amico R. Prevalence of Sickle Cell Disease, Hemoglobin S, and Hemoglobin C Among Haitian Newborns: Feasibility of Newborn Screening for Hemoglobinopathies in Haiti. *Blood*. 2012;120(21):4235. doi: 10.1182/blood.V120.21.4235.4235.
- MIGRACIÓN EN CHILE. Accessed July 3, 2021. <https://www.migracionenchile.cl/poblacion/>
- Moya F, Rivera M, Araya F, Donoso J, Sandoval P, Varas P. Reacción hemolítica transfusional tardía en un paciente con anemia de células falciformes: reporte de un caso. *Rev Med Chil*. 2018;146(11):1347-50. doi: 10.4067/s0034-98872018001101347.
- Orellana P, Alfaro L, Baeza A, et al. Estudio cintigráfico en paciente con anemia de células falciformes y necrosis medular. Reporte de un caso. 3 Chilean Congress of Nuclear Medicine. *ALASBIMN Journal*. 2009;11(43).
- de Montalembert M, Tshilolo L, Allali S. Sickle cell disease: A comprehensive program of care from birth. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2019;2019(1):490-95. doi: 10.1182/hematology.2019000053.
- Silva-Pinto AC, Alencar MC, Antoniazzi PJ, Arruda M, Pimentel H. The neonatal screening program in Brazil, focus on sickle cell disease (SCD). *Int J Neonatal Screen*. 2019;5(1):1-7. doi: 10.3390/ijns5010011.
- Echeverry-Coral SJ, Colmenares-Mejía CC, Yepes-Molina ZX, Martínez-Nieto O, Isaza-Ruget MA. Hemoglobinopathy detection through an institutional neonatal screening program in Colombia. *J Bras Patol Med Lab*. 2016;52(5):299-306. doi: 10.5935/1676-2444.20160050.
- Knight-Madden J, Lee K, Elana G, et al. Newborn screening for sickle cell disease in the Caribbean: An update of the present situation and of the disease prevalence. *Int J Neonatal Screen*. 2019;5(1). doi: 10.3390/ijns5010005.
- Rankine-Mullings AE, Owusu-Ofori S. Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021;2021(3). doi: 10.1002/14651858.CD003427.pub5.
- Fortin PM, Hopewell S, Estcourt LJ. Red blood cell transfusion to treat or prevent complications in sickle cell disease: An overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(8). doi: 10.1002/14651858.CD012082.pub2.
- Rotz S, Arty G, Dall'Amico R, Zen L de, Zanolli F, Bodas P. Prevalence of sickle cell disease, hemoglobin S, and hemoglobin C among Haitian newborns. *Am J Hematol*. 2013;88(9):826-27. doi: 10.1002/ajh.23497.
- Aguirre M, Medina D, Araujo MV, et al. Importance of early detection of hemoglobinopathies in the pediatric population in developing countries. *Rev Chil Pediatr*. 2020;91(4):568-72. doi: 10.32641/rchped.v91i4.1438.
- Isaza-López MC, Rojas-Rosas LF, Echavarría-Ospina L, Serna-Higuaita LM.

- Characterization of kidney complications in patients with sickle cell anemia. *Rev Chil Pediatr.* 2020;91(1):51-57. doi: 10.32641/rchped.v91i1.1274.
26. Sabarense AP, Silva CM, Muniz MB de SR, Viana MB. Follow-up of children with sickle cell anemia screened with transcranial Doppler and enrolled in a primary prevention program of ischemic stroke. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2021; S2531-1379(21)00081-X. doi: 10.1016/j.htct.2021.05.001.
27. Vichinsky EP, Ohene-Frempong K, Thein SL, et al. Transfusion and chelation practices in sickle cell disease: a regional perspective. *Pediatr Hematol Oncol.* 2011;28(2):124-33. doi: 10.3109/08880018.2010.505506.
28. Gomes LM, Andrade Barbosa TL, Vieira L, et al. Effectiveness of an educational programme about sickle cell disease in the form of active methodologies among community health agents and nursing technicians of primary care in Minas Gerais, Brazil. *Paediatr Int Child Health.* 2017;37:56-62. doi: 10.1080/20469047.2015.1123849.