

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA CARRERA DE BIOQUÍMICA CLÍNICA**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
GRADO ACADÉMICO DE BIOQUÍMICO CLÍNICO**

**“REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA NARRATIVA: ALTERACIONES EN
LOS PARÁMETROS DEL LABORATORIO EN PACIENTES CON
ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES A NIVEL MUNDIAL DESDE
2011 AL 2021”**

POR: FÁTIMA VALERIA LEÓN MENDIETA

DIRECTORA: DRA. JULIA EDITH SORIA SILVA

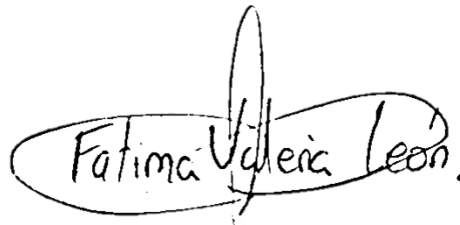
QUITO, 2022

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, Fátima Valeria León Mendieta, C.C 1727137562; autor del trabajo de graduación intitulado: “Revisión bibliográfica narrativa: Alteraciones en los parámetros del laboratorio en pacientes con anemia de células falciformes a nivel mundial desde 2011 al 2021”, previo a la obtención del grado académico de BIOQUÍMICA CLÍNICA en la Facultad de Medicina – Carrera de Bioquímica Clínica:

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de la Universidad.

A handwritten signature in black ink that reads "Fatima Valeria Leon." The signature is written in a cursive style and is enclosed within a hand-drawn oval shape.

Fátima Valeria León Mendieta

C.C. 1727137562.

CERTIFICACIÓN

Certifico que el trabajo de titulación de la Señorita Fátima Valeria León Mendieta intitulado **“Revisión bibliográfica narrativa: alteraciones en los parámetros del laboratorio en pacientes con anemia de células falciformes a nivel mundial desde 2011 al 2021”** ha concluido de conformidad con las normas establecidas por la Unidad Académica, por lo tanto, puede ser presentada para la calificación correspondiente.



Firmado electrónicamente por:

**JULIA
EDITH**

Dra. Julia Soria

Directora

Quito, 2022

DEDICATORIA

A mi mamita Guille por su apoyo, sacrificio y motivación para mi formación académica, ya que gracias a ella pude luchar por mi sueño de ser una buena profesional, pues sin ella no lo habría logrado.

A mis hermanas, Sabrina y Susana por alentarme para seguir adelante y no permitir rendirme sin antes intentarlo.

A mi familia, quienes estuvieron pendientes en cada paso de mi vida.

A mi perrito, Butkus quien ha sido mi compañero incondicional en todas estas largas noches de trabajo.

A mi querido Jonatan, por tu valiosa ayuda, por siempre estar conmigo apoyándome desde el principio; sé que el camino no ha sido sencillo, pero lo hemos logrado.

A mis amigos de la universidad, por compartir conmigo tantos momentos de felicidad, angustia y estrés, sin ellos todo este maravilloso viaje no hubiera sido lo mismo.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme la vida y siempre bendecir mi camino, por permitir que mi familia esté junto a mí en cada paso que doy y cada logro que he conseguido, ha sido gracias a su bondad.

A la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, por darme la oportunidad de formar parte de esta prestigiosa comunidad universitaria y poder formarme profesionalmente.

A mi directora del proyecto de titulación Dra. Julia Soria por su enseñanza en el transcurso de este trabajo, por su paciencia y apoyo en todo el proceso para lograr culminar este proyecto con éxito.

A la Magister Delia Sosa, quien con su conocimiento supo guiarme para poder finalizar mi proyecto de titulación.

A mis profesores de carrera de Bioquímica Clínica por todos los conocimientos que me brindaron, los cuales en mi vida profesional los tendré en cuenta.

ÍNDICE DE CONTENIDO

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN	ii
CERTIFICACIÓN.....	iii
DEDICATORIA.....	iv
AGRADECIMIENTOS.....	v
ÍNDICE DE TABLAS.....	viii
ÍNDICE DE FIGURAS	ix
ÍNDICE DE ANEXOS	x
LISTA DE SIGLAS O ABREVIATURAS.....	xi
RESUMEN	xii
ABSTRACT	xiv
INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Planteamiento del Problema	3
1.2. Justificación.....	3
1.3. Pregunta de Investigación.....	4
1.4. Objetivos.....	5
1.4.1. Objetivo General.....	5
1.4.2. Objetivos Específicos	5
1.5. Delimitación del Tema	5
MARCO METODOLÓGICO	7
2.1. Tipo de Estudio.....	7
2.2. Identificación del Campo de Estudio.....	7
2.3. Proceso de Revisión Bibliográfica.....	7
2.3.1. Selección de las fuentes de información.....	9
2.3.2. Búsqueda bibliográfica.....	9
2.3.3. Estrategias de búsqueda.....	10
2.3.4. Registro de estrategias de búsqueda y selección	11
SELECCIÓN DE ARTÍCULOS	12
3.1. Criterios de búsqueda	12
3.2. Pasos de depuración y selección de la información	12

3.3. Descripción general de los artículos seleccionados para el estudio	12
RESULTADOS	13
DISCUSIÓN.....	27
CONCLUSIONES.....	31
BIBLIOGRAFÍA	32
ANEXOS	38

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Bases de datos para la recopilación de información.....	9
Tabla 2 Términos MeSH y DeCS.....	10
Tabla 3 Parámetros de laboratorio en pacientes con crisis hemolítica y en estado estacionario	14
Tabla 4 Porcentaje de frecuencia de las alteraciones en los resultados de las pruebas	22
Tabla 5 Porcentaje de Hemoglobina S y Fetal según el estado del/los paciente (s).....	24

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Diagrama de flujo.....	8
---------------------------------	---

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Matriz de estrategia de búsqueda.....	38
Anexo 2. Matriz de recolección de información primaria.....	40
Anexo 3. Lista de verificación e información según la declaración The Strobe	70
Anexo 4. Matriz de información de artículos excluidos.....	82
Anexo 5. Matriz de almacenamiento de artículos seleccionados	103
Anexo 6. Matriz de recolección de información final	113

LISTA DE SIGLAS O ABREVIATURAS

ALT	= Alanina aminotransferasa
AST	= Aspartato aminotransferasa
AU	= Ácido úrico
BH	= Biometría hemática
CREA	= Creatinina
EF	= Enfermedad falciforme
FA	= Fosfatasa alcalina
GGT	= Gamma glutamil transferasa
Hb	= Hemoglobina
Hb C	= Hemoglobina C
Hb F	= Hemoglobina Fetal
Hb S	= Hemoglobina S
Hct	= Hematocrito
LDH	= Lactato deshidrogenasa
MCV	= Volumen corpuscular medio
OMS	= Organización Mundial de la Salud
PCR	= Proteína C reactiva
PCT	= Procalcitonina
PLT	= Plaquetas
Retis	= Reticulocitos
TP	= Tiempo de protrombina
TTP	= Tiempo de tromboplastina parcial
Vit. B12	= Vitamina B 12
VOC	= Vaso-oclusión
WBC	= Recuento de glóbulos blancos

RESUMEN

Introducción: La anemia drepanocítica es una enfermedad hereditaria que tiene mayor prevalencia en la población afrodescendiente y ocurre debido a una alteración genética que ocasiona la presencia patológica de la hemoglobina S (HbS); es así que la HbS se polimeriza y genera alteraciones en la membrana de los glóbulos rojos que toman una forma de hoz, y debido a la forma particular que tienen los eritrocitos obstruyen los vasos sanguíneos e interrumpen el flujo de la sangre. La enfermedad descrita no tiene cura hasta el momento y los niños con esta afección desarrollan síntomas desde los primeros meses de vida, por tanto, requieren controlarla con tratamiento.

La enfermedad drepanocítica ocasiona varias complicaciones: hipertensión pulmonar, accidente cerebrovascular, priapismo, cálculos biliares, daño en los órganos terminales, entre otros; es importante tener presente que los exámenes de laboratorio de rutina para estos pacientes deben ser específicos a fin de lograr un diagnóstico eficaz.

Objetivo: Analizar las alteraciones en los parámetros del laboratorio en pacientes afrodescendientes con anemia de células falciformes a nivel mundial desde 2011 a 2021.

Metodología: Se realizó una revisión bibliográfica de tipo narrativo y descriptivo. La población seleccionada fueron hombres y mujeres afrodescendientes, mayores de 1 año y menores de 65 años, con anemia de células falciformes y que presentaron alteraciones en los parámetros de laboratorio. El estudio se efectuó mediante la búsqueda exhaustiva de investigaciones publicadas entre enero de 2011 a diciembre de 2021, para lo cual fueron tomados en cuenta artículos de estudios retrospectivos, descriptivos, reporte de casos, casos control, entre otros. Se recabaron 79 artículos, pero durante el proceso de depuración fueron seleccionados 23 que, posteriormente, se analizaron rigurosamente a fin de cumplir con los criterios de inclusión propuestos.

Resultados: Se observó que entre el 82 % y 90 % de los estudios se realizó una biometría hemática, esté o no el paciente atravesando una crisis vaso oclusiva; además, se obtuvo una mayor prevalencia en valores elevados de la enzima LDH durante una crisis hemolítica. Finalmente, otras de las pruebas que se consideró en el estudio fue el dímero D, se analiza que de los estudios incluidos el 10 % de los pacientes presentan niveles elevado de dímero D durante

una crisis vaso oclusiva, por otro lado, el 43 % de los estudios presentaron un porcentaje de hemoglobina fetal mientras que el 30 % del total de los artículos seleccionados indicó porcentajes de HbS.

Conclusión: La realización periódica de exámenes de control como LDH, dímero D y bilirrubinas tiene un impacto positivo en el seguimiento de los pacientes con anemia de células falciformes, cuando los pacientes presentan complicaciones derivadas de la enfermedad.

Palabras clave: anemia drepanocítica, personas afrodescendientes, células falciformes, crisis hemolíticas.

ABSTRACT

Introduction: Sickle cell anemia is a hereditary disease that is more prevalent in the afrodescendant population and occurs due to a genetic alteration that causes the pathological presence of hemoglobin S (HbS); it is so that HbS polymerizes and generates alterations in the membrane of red blood cells that take a sickle shape, and due to the particular shape that erythrocytes have, they obstruct blood vessels and interrupt blood flow. The described disease has no cure so far and children with this condition develop symptoms from the first months of life, therefore, they need to be monitored with treatment.

Sickle cell disease causes several complications: pulmonary hypertension, stroke, priapism, gallstones, end organ damage, among others; it is important to keep in mind that routine laboratory tests for these patients should be specific in order to achieve an effective diagnosis.

Objective: To analyze alterations in laboratory parameters in patients of African descent with sickle cell disease worldwide from 2011 to 2021.

Methodology: A narrative and descriptive literature review was conducted. The selected population were men and women of African descent, older than 1 year and younger than 65 years, with sickle cell anemia and who presented alterations in laboratory parameters. The study was carried out through an exhaustive search of research published between January 2011 and December 2021, for which articles of retrospective, descriptive, case report, case control, among others, were taken into account. Seventy-nine articles were collected, but during the purification process, 23 were selected and subsequently analyzed rigorously in order to meet the proposed inclusion criteria.

Results: It was observed that between 82 % and 90 % of the studies a blood biometry was performed, whether or not the patient was undergoing a vaso-occlusive crisis; in addition, a higher prevalence of elevated LDH enzyme values was obtained during a hemolytic crisis. Finally, another of the tests considered in the study was the D-dimer, it is analyzed that 10 % of the included studies show elevated levels of D-dimer during a vaso-occlusive crisis, on the other hand, 43 % of the studies presented a percentage of fetal hemoglobin while 30 % of the total of the selected articles indicated percentages of HbS.

Conclusion: The periodic performance of control tests such as LDH, D-dimer and bilirubins has a positive impact on the follow-up of patients with sickle cell disease, when patients present complications derived from the disease.

Key words: sickle cell disease, people of African descent, sickle cell, hemolytic crisis.

INTRODUCCIÓN

La anemia falciforme, conocida también como anemia de células falciformes, anemia drepanocítica o drepanocitosis, es una alteración en la estructura de los eritrocitos adquiriendo una forma alargada, con un extremo puntiagudo, muy similar a una media luna u hoz (en condiciones normales los glóbulos rojos son bicóncavos); constituye un trastorno hemolítico hereditario causado por una mutación en los genes independientes de los cromosomas 16p13 y 11p15.5, que son encargados de codificar la cadena β -globina, una proteína localizada al interior de los glóbulos rojos, que forma parte de la hemoglobina y cuya función es transportar oxígeno a todos los tejidos (Tirado y Zárate, 2017).

La hemoglobina A (HbA) en el adulto está conformada por cuatro cadenas de aminoácidos: dos α y dos β . Por el contrario, la hemoglobina S (HbS) tiene dos cadenas α y dos β anormales, producido por una mutación en el gen que codifica la cadena β , ubicado en el cromosoma 11. Así, el reemplazo de un nucleótido da como resultado la sustitución del ácido glutámico por valina, hecho que ocasiona la polimerización de la hemoglobina que precipita, así como un cambio en la forma de los eritrocitos (Yalamanoglu et al., 2018).

Cuando la HbS alcanza un estado de desoxigenación se polimeriza y forma estructuras insolubles (cuerpos tactoides) que alteran la forma de los eritrocitos, así como su rigidez a nivel de la membrana eritroide. Como consecuencia de este fenómeno llega a obstruirse la microcirculación capilar, los glóbulos rojos se tornan irregularmente adherentes y, en conjunto con las células del sistema inmunitario, generan obstrucción vascular, daños a nivel del endotelio e inflamación. Los glóbulos rojos con HbS contienen polímeros de hemoglobina que se estancan en la microcirculación debido a su forma rígida y, como consecuencia, provoca una obstrucción capilar y afectaciones de los órganos vitales (Moraleda, 2017).

La drepanocitosis constituye así la más frecuente de las anemias hemolíticas hereditarias a nivel mundial, es una alteración genética, autosómica dominante o recesiva, en la que se transmiten genes mutantes de la hemoglobina. Las personas heredan ciertas anomalías como consecuencia de una variante de hemoglobina. La clasificación mendeliana refiere a cuando los padres son heterocigotos de una variante anormal de hemoglobina, como la HbS, transfieren a

su descendencia dicha anomalía: el 50 % de los hijos son portadores de la enfermedad, el 25 % son homocigotos y el 25 % restante pueden no desarrollar algún problema (Moraleda, 2017). En este caso, los individuos homocigotos heredan un gen alterado de cada progenitor, no logran sintetizar la cantidad normal de HbA y sus eritrocitos tienen cantidades elevadas de HbS. En cambio, los sujetos heterocigotos tienen cantidades inversamente proporcionadas de HbA y HbS, sin síntomas de anemia, pero sí transmiten la alteración a su descendencia. Un paciente heterocigoto (hereda un gen alterado y otro normal) la cantidad de HbS es en promedio entre 30 a 45 % mientras que en alguien homocigoto puede ser hasta 95 % (Shah et al., 2017).

Una característica esencial de las anemias hemolíticas es la destrucción variable del glóbulo rojo, que afecta el promedio normal de vida de 120 días, provocando una hemólisis extravascular (Ayala et al., 2016). La anemia drepanocítica es morfológicamente normocítica y normocrómica, cuando se realiza el frotis de sangre periférica se observan glóbulos rojos en forma de hoz y alteraciones morfológicas eritroides, como punteado basófilo y cuerpos de Howell-Jolly. En este caso, la biometría hemática es esencial para el diagnóstico y control de pacientes con drepanocitosis. Por lo general, el resultado de la hemoglobina está entre 5 a 10 g/dL y se evidencia leucocitosis, reticulocitosis y trombocitosis; además, las pruebas bioquímicas muestran niveles elevados de LDH debido a la hemólisis. Resulta fundamental hacer una electroforesis de hemoglobina, pues en los individuos con anemia de células falciformes se observa una banda anormal de HbS (Marcheco, 2019).

Cabe indicar que el proceso inflamatorio de la enfermedad falciforme activa los leucocitos, específicamente neutrófilos y monocitos, y el nivel de plaquetas es un predictor de la gravedad de la persona; la trombocitopenia está relacionada con el desarrollo del síndrome torácico agudo (Suddle, 2019). Los pacientes que no presentan crisis alguna tienen niveles de hemoglobina estables debido a que están en un estado estacionario de la enfermedad; en cambio, quienes muestran más episodios de hemólisis tienen niveles de hemoglobina más bajos y, por ende, más posibilidad de desarrollar lesiones vasculares y daños en los órganos: cardiopatías, hipertensión pulmonar, disfunción renal y hepatopatía falciforme (Praharaj y Anand, 2021).

Finalmente, cabe indicar que la vaso oclusión llega a afectar a todos los órganos de quienes padecen la enfermedad falciforme (EF). Puede producirse por infección, deshidratación o

hipoxia y ocasionar que los eritrocitos en forma de hoz queden adheridos a los vasos sanguíneos e impidan que fluya correctamente la circulación (Sundd et al., 2019).

1.1. Planteamiento del Problema

La anemia de células falciformes es un trastorno hereditario en el que los glóbulos rojos no presentan una forma bicóncava y mueren apresuradamente, hecho que genera anemia y obstruye el flujo sanguíneo debido a la alteración morfológica, sobre todo cuando se produce una crisis drepanocítica, y desarrolla afectaciones agudas y crónicas en varios órganos (Svarch y Machín, 2020).

Además, las anemias hemolíticas tienen la característica de evidenciar alteraciones en los exámenes de laboratorio, como el descenso variable de los niveles de hemoglobina, aumento del número de reticulocitos, disminución de los niveles de haptoglobina, incremento de la LDH, hiperbilirrubinemia indirecta, mayor valor de creatinina sérica, niveles bajos de ácido fólico, entre otros (Cela et al., 2019).

Un dato importante a tomar en cuenta es que la anemia de células falciformes tiene mayor prevalencia en individuos afrodescendientes, pero que producto de los procesos históricos de migración y el comercio de esclavos se extendió a nivel mundial. De acuerdo a Freire et al. (2018), de cada cuatro latinoamericanos uno se identifica como afrodescendiente en países como Venezuela, Colombia, Cuba, Ecuador, México, entre otros.

1.2. Justificación

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2022), cada año alrededor de 300 mil recién nacidos mueren por alguna anomalía congénita de origen ambiental, genético o infeccioso, cuya prevalencia es mayor en familias de bajos recursos de países en vías de desarrollo, pues las mujeres suelen no tener un adecuado control prenatal. Además, anualmente nacen aproximadamente 330 mil niños con alguna hemoglobinopatía, de los cuales el 83 % tienen anemia de células falciformes y el 17 % presenta casos de talasemia.

Con respecto al estudio de Fernández et al. (2012), la anemia drepanocítica afecta alrededor del 5 % de la población mundial y está asociada a otras hemoglobinopatías, por lo que es ya considerada como un problema de salud pública, pues se estima que un 3,4 % de niños menores

de cinco años mueren por alguna hemoglobinopatía. Además, como fue mencionado previamente, la HbS tiene mayor prevalencia en personas afrodescendientes: el 8 % de quienes viven en América portan la enfermedad y el 25 % de ellos son heterocigotos (Moraleda, 2017).

De acuerdo al censo de población y vivienda del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC) 2010, en Ecuador la población afrodescendiente era de 1.441.559, es decir 7,2 % del total de habitantes; 74,4 % reside en zonas urbanas y 25,6 % en zonas rurales, principalmente en provincias de Esmeraldas, Guayas, Napo, Imbabura y Carchi. Según el estudio de Cuero-Yajamín (2015), el 16 % de la población afro del país tiene rasgos drepanocíticos, dato sustentado por los autores en distintos estudios previos; en 2007, en Santo Domingo de los Tsáchilas se recolectó información de 205 pacientes y se demostró una prevalencia de drepanocitosis del 8,3 %; en 2012, fue recabada información de 294 pacientes de 18 y 45 años de Esmeraldas, encontrándose una prevalencia de drepanocitosis del 2 %.

Ante lo mencionado, el presente trabajo pretendió aportar información sobre este tipo de anemias y mejorar o actualizar sobre pruebas utilizadas en pacientes que padecen drepanocitosis, personas que estudian dicha enfermedad y personal de laboratorio clínico. El propósito fue englobar todas las pruebas que deben realizarse en pacientes con anemia de células falciformes durante una crisis hemolítica y durante su estado estacionario. Además se consideró la frecuencia con la cual se realizaban pruebas de laboratorio dependiendo del área, con el fin de proporcionar información más clara y tangible a cualquier persona interesada sobre el tema.

1.3. Pregunta de Investigación

La principal complicación que presentan los pacientes con anemia de células falciformes (ACF) es la crisis oclusiva o vaso oclusión, lo que implica que deben tener atención médica inmediata. Por ende, es necesario que esté claramente establecido qué exámenes de laboratorio son importantes realizar para diagnosticar y prevenir complicaciones mortales en pacientes diagnosticados con anemia de células falciformes, por lo que se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿cuáles son las alteraciones en los parámetros del laboratorio a tomar en consideración para pacientes afrodescendientes con anemia de células falciformes?

1.4. Objetivos

1.4.1. Objetivo General

Analizar las alteraciones en los parámetros del laboratorio en pacientes afrodescendientes con anemia de células falciformes a nivel mundial desde 2011 a 2021.

1.4.2. Objetivos Específicos

- Describir los parámetros del laboratorio que se alteran en pacientes con anemia de células falciformes durante una crisis hemolítica.
- Describir los parámetros del laboratorio que se alteran en pacientes con anemia de células falciformes sin crisis hemolítica.
- Correlacionar el porcentaje de hemoglobina S y fetal en la electroforesis de hemoglobina en pacientes con drepanocitosis con crisis y sin crisis hemolítica.

1.5. Delimitación del Tema

La presente investigación estuvo orientada a una revisión narrativa de las alteraciones en los parámetros del laboratorio de pacientes con anemia de células falciformes a nivel mundial desde 2011 a 2021.

Los criterios de Inclusión aplicados fueron:

- Fecha de Publicación: Artículos científicos publicados entre enero 2011 hasta diciembre 2021.
- Idioma: Artículos en inglés, español y portugués.
- Tipo de Texto: Artículos científicos con acceso abierto.
- Título: Artículos relacionados con las alteraciones en los parámetros del laboratorio en pacientes con anemia de células falciformes a nivel mundial desde 2011 al 2021
- Artículos pertenecientes al Q1, Q2 y Q3.
- Tipo de Estudio: Artículos de estudios observacionales descriptivos transversales y analíticos de casos y controles.

- Etnia de los pacientes: Pacientes afrodescendientes.
- Edad y sexo de los pacientes: hombres, mujeres y niños desde un año hasta los 64 años.
- Criterios geográficos: Nivel Mundial.

En relación con los criterios de exclusión, se consideró:

- Fecha de Publicación: Artículos publicados antes del año 2011.
- Título: Artículos no relacionados con el tema de investigación, Artículos que estudien tratamientos de la enfermedad.
- Artículos que pertenezcan al Q4 según la clasificación del ranking SCImago.
- Tipo de Texto: Artículos que solo contengan *Abstract*, Artículos incompletos, Artículos que no sean de acceso abierto.
- Edad de los pacientes: Menores de un año o mayores de 65 años.
- Etnia de los pacientes: Población caucásica o no afrodescendiente.

MARCO METODOLÓGICO

2.1. Tipo de Estudio

El presente estudio estuvo fundamentado en una revisión bibliográfica narrativa, descriptiva y retrospectiva. Fue de tipo descriptivo debido a que no es manipulada la información obtenida, pues únicamente se detallan los parámetros de laboratorio de los pacientes con anemia de células falciformes, y retrospectivo porque la información que se utilizó fue de artículos publicados entre 2011 y 2021.

2.2. Identificación del Campo de Estudio

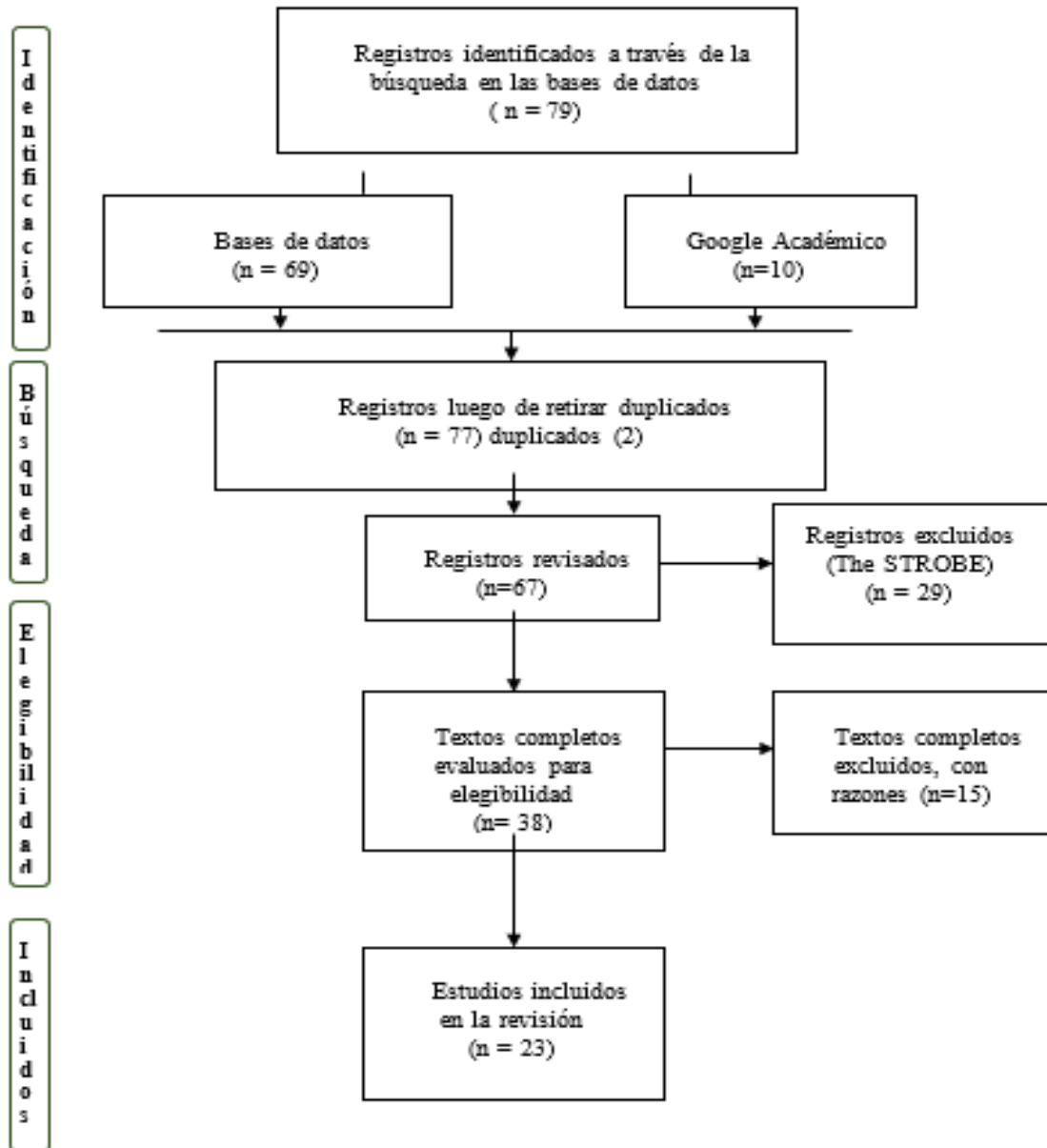
El campo de estudio de la presente investigación está relacionado con el área de hematología y bioquímica clínica.

2.3. Proceso de Revisión Bibliográfica

El proceso utilizado para la revisión bibliográfica narrativa estuvo sustentado en la metodología de Medina et al. (2010) y el diagrama de flujo propuesto por Moher et al. (2009) que sugieren el uso de las siguientes fases: identificación del campo de estudio, selección de fuentes de información, búsqueda bibliográfica, estrategias de búsqueda, registro y el diagrama de flujo descrito en la Figura 1.

Figura 1

Diagrama de flujo



Nota. Adaptado de *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses: The PRISMA Statement* de Moher et al. (2009), p. 3.

2.3.1. Selección de las fuentes de información

Para la revisión bibliográfica narrativa fueron utilizadas las siguientes fuentes de información:

- Fuentes primarias: revistas y artículos científicos.
- Fuentes secundarias: bases de datos bibliográficas.

2.3.2. Búsqueda bibliográfica

El proceso de búsqueda de información estuvo basado en la identificación, depuración, selección y análisis de información de cada artículo relacionado con el tema, con base en distintas fuentes expuestas en la Tabla 1.

Tabla 1

Bases de datos para la recopilación de información

Bases de Datos	Sitio Web
Pubmed	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/
Scopus	https://www.scopus.com/search/form.uri?display=basic#basic
Dialnet	https://dialnet.puce.elogim.com/
Ebsco	http://webebsco.puce.elogim.com//ehost/search/basic?vid=0&sid=6e0a2ed4-1526-4326-8e6b-480e8b8fd61b%40sdc-v-sessmgr03
Scielo	https://scielo.org/es/
Springer Journals	https://springerlink.puce.elogim.com/

Para este proceso fueron planteados tres criterios de inclusión: artículos científicos publicados entre 1 de enero de 2011 y 31 de diciembre de 2021; artículos de acceso abierto publicados en revistas científicas de alto y mediano impacto (Q1, Q2 y Q3); que estén relacionados con las alteraciones en los parámetros del laboratorio en pacientes afrodescendientes con anemia de células falciformes.

Por otro lado, los criterios de exclusión aplicados fueron tres: artículos publicados en fechas diferentes a las establecidas; documentos que no estén relacionados con el tema de investigación, o que estudien tratamientos de la enfermedad; artículos de paga o incompletos que no proporcionaron la información requerida.

2.3.3. Estrategias de búsqueda

Se aplicó un lenguaje controlado con términos MeSH (*Medical Subject Headings* de la *U.S. National Library of Medicine*) y términos DeCS (Descriptores en ciencias de la salud) a fin de obtener resultados específicos. Los descriptores utilizados estuvieron relacionados a la anemia de células falciformes y sus alteraciones en los parámetros del laboratorio (Tabla 2).

Tabla 2

Términos MeSH y DeCS

Descriptores	Términos
MeSH	Sickle cell anemia
	Hemolytic crisis
	Lab test
	Complications
	Biochemical tests
	Fetal hemoglobin
	Hemoglobin S
	Diagnosis
DeCs	Anemia falciforme
	Crisis hemolítica
	Pruebas de laboratorio
	Complicaciones
	Pruebas Bioquímicas
	Hemoglobina fetal
	hemoglobina S
	Diagnóstico

Tras haber realizado la búsqueda bibliográfica, la información recolectada fue almacenada con la ayuda del gestor bibliográfico Mendeley, herramienta que aportó la administración adecuada de los documentos obtenidos.

2.3.4. Registro de estrategias de búsqueda y selección

La información recolectada fue depurada mediante matrices de búsquedas que incluyen título, cita, año de publicación, fuente o base de datos de origen de cada artículo. Así, se seleccionó todos los documentos que cumplían con los criterios de inclusión y fueron almacenados ordenadamente en el gestor bibliográfico Mendeley.

SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

3.1. Criterios de búsqueda

Los documentos recolectados fueron organizados en matrices, como puede observarse en el Anexo 1, de acuerdo a la estrategia mencionada anteriormente. En la matriz está detallado el número total de artículos de cada base de datos.

3.2. Pasos de depuración y selección de la información

Para depurar la información se aplicó el flujo de Prisma propuesto por Moher et al. (2009) y expuesto previamente en la Figura 1, el cual es útil para simplificar el proceso de selección. Inicialmente, se obtuvieron 345 documentos de distintas bases de datos: Pubmed, Scopus, Dialnet, Scielo, entre otros. De este total se seleccionaron 79 artículos con base en el título de cada uno (Anexo 2), se fue descartando artículos cuyo título no se enlazaba con el tema de investigación, fueron detectadas dos publicaciones duplicadas. Posteriormente, se prosiguió a la verificación de la declaración de Strobe (Anexo 3); así, si la documentación no cumplía con un porcentaje mayor o igual al 75 % era eliminada (los artículos que fueron eliminados y los criterios de exclusión están detallados en el Anexo 4), por lo que quedaron 38 artículos (Anexo 5). Finalmente, al emplear los criterios de inclusión la cifra se redujo a 23 documentos que hicieron parte de la investigación (Anexo 6) y que fueron almacenados en el gestor bibliográfico Mendeley.

3.3. Descripción general de los artículos seleccionados para el estudio

Los documentos seleccionados contienen información relevante con respecto a las alteraciones de los parámetros de laboratorio de pacientes con anemia de células falciformes. El 35 % de artículos fueron publicados entre 2011 y 2016, mientras que el 65 % entre 2017 y 2021. De los artículos escogidos, el 87 % se obtuvo de *Pubmed*, el 9 % de *Scopus* y el 4 % de *Scielo*. Según el índice de calidad SJR (*SCImago Journal & Country Rank*), el 48 % de los artículos están en el cuartil Q1, el 17 % en el cuartil Q2 y el 35 % en el cuartil Q3.

RESULTADOS

Los artículos seleccionados están publicados en revistas indexadas de alto impacto: World journal of gastrointestinal pathophysiology, Hematology, American Society of Hematology. Education Program y The Journal of international medical research, por lo que la información es validada científicamente. Cada artículo aportó información relevante sobre las pruebas aplicadas a pacientes con anemia de células falciformes ante una crisis vaso oclusiva o en un estado estacionario de la enfermedad. Así, una vez analizado cada estudio pudo establecerse que las pruebas bioquímicas como LDH, ferritina, Dímero D, bilirrubina total, directa e indirecta deberían incluirse en los exámenes de rutina de los pacientes con anemia de células falciformes.

De los 23 artículos seleccionados, el 61 % incluyeron pacientes en estado estacionario y en crisis vaso oclusivo por complicaciones derivadas de la enfermedad de células falciformes, mientras que el 26 % trata solo de pacientes en estado de crisis y el 13 % detalló datos de pacientes en estado estacionario de la enfermedad. El proceso consistió en una lectura exhaustiva de los documentos y, posteriormente, clasificar cada prueba de laboratorio realizada en los pacientes y en donde se establece si cada parámetro de laboratorio se ha elevado o disminuido (Tabla 3, 4 y 5).

Tabla 3

Parámetros de laboratorio que se tomó en pacientes con crisis hemolítica y en estado estacionario

N°	Título del Artículo	Estado del/los Paciente (s)	Parámetros de Laboratorio												
			BH	ALT	AST	FA	GGT	LDH	BILLIRUBINAS	CREA	UREA	TP	TTP	OTROS	
1	Management of liver complications in sickle cell disease	Crisis vaso-oclusiva	-	↑	↑	↑	-	-	↑		N	N	-	-	Ferritina: ↑
2	Acute and chronic hepatobiliary manifestations of sickle cell disease: A review	Crisis vaso-oclusiva	Hb ↓, Hct ↓, Retis ↑, WB C ↑	No ↑	No ↑	No ↑	-	-	↑		-	-	Prolongado	Prolongad	-
		Estado Estacionario	Hb ↓, Hct ↓, Retis ↑, WB C ↑	No ↑	No ↑	N	-	-	N		-	-	-	-	Ferritina: No ↑
3	Beta-globin gene haplotypes among Cameroonians and review of the	Crisis vaso-oclusiva	RBC N, Hb ↓, MC V ↓,	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Haplotipos en el grupo de genes de beta-globina	

N°	Título del Artículo	Estado del/los Paciente (s)	Parámetros de Laboratorio													
			BH	ALT	AST	FA	GGT	LDH	BILLIRUBINAS	CREA	UREA	TP	TTP	OTROS		
	global distribution: is there a case for a single sickle mutation origin in Africa?		WB C ↑													
		Estado Estacionario	RBC N, Hb N MC VN, WB C ↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	Predicción de los factores de riesgo de complicaciones tromboembólicas en pacientes con anemia de células falciformes: lecciones aprendidas para la profilaxis	Crisis vaso-oclusiva	Hb N, WB C ↑, Retis ↑	-	-	-	-	↑		↑	-	-	-	-	-	Vitamina B12 ↑, PCR >10 mg/dL, Dímero D ↑
		Estado Estacionario	Hb N, WB CN, Retis ↑	-	-	-	-	N		N o ↑	-	-	-	-	-	-
5	Clinical, laboratory, and genetic risk factors for thrombosis in sickle cell disease	Crisis vaso-oclusiva	Hb ↓, WB C ↑	-	↑	-	-	↑		-	N	-	-	-	-	-
		Estado Estacionario	Hb ↓, WB CN O ↑	-	N o ↑	-	-	N		-	N	-	-	-	-	-

N°	Título del Artículo	Estado del/los Paciente (s)	Parámetros de Laboratorio												
			BH	ALT	AST	FA	GGT	LDH	BILLIRUBINAS	CREA	UREA	TP	TTP	OTROS	
6	Troponin Elevation in Sickle Cell Disease	Crisis vaso-oclusiva	Hb ↓, WB C ↑, Retis ↑	No ↑	↑	-	-	↑		↑	↑	-	-	-	Troponina ↑
		Estado Estacionario	Hb ↓, WB C ↑, Retis ↑	N	No ↑	-	-	No ↑		No ↑	N	-	-	-	Troponina No ↓
7	Predictors of impending acute chest syndrome in patients with sickle cell anaemia	Crisis vaso-oclusiva	Hb ↓, WB C No ↑, Retis ↑	↑	↑	-	-	↑		↑	-	-	-	-	-
		Estado Estacionario	Hb No ↓, WB C N, Retis ↑	N	No ↑	-	-	N		No ↑	-	-	-	-	-
8	Association of HIV infection with clinical and laboratory characteristics of sickle cell disease	Crisis vaso-oclusiva	Hb ↓, WB C No ↑, Retis ↑	-	-	-	-	↑		↑	N	-	-	-	VIH Positivo

N°	Título del Artículo	Estado del/los Paciente (s)	Parámetros de Laboratorio											
			BH	ALT	AST	FA	GGT	LDH	BILLIRUBINAS	CREA	UREA	TP	TTP	OTROS
			Hb ↓, WB C N o ↑, Retis ↑	-	-	-	-	N o ↑	↑	N	-	-	-	VIH Positivo
9	La lesión hepática se asocia con la mortalidad en la enfermedad de células falciformes	Crisis vaso-oclusiva	Hb ↓	↑	↑	-	-	↑	↑	↑	-	-	-	BUN ↑
		Estado Estacionario	Hb ↓	N	N	-	-	N	↑	N	-	-	-	BUN ↑
10	Interleukin 6 as a marker of severe bacterial infection in children with sickle cell disease and fever: a case-control study	Crisis vaso-oclusiva	Hb ↓, WB C ↑	-	-	-	-	↑	-	-	-	-	-	PCR >10 mg/dL, PCT ↓, Interleucina -6 ↑
		Estado Estacionario	Hb ↓, WB C N	-	-	-	-	N	-	-	-	-	-	PCR < 10 mg/dL, PCT N, Interleucina -6 N o ↑
11	Investigation of Lipid Profile and Clinical Manifestations in SCA Children	Estado Estacionario	RBC N, Hb ↓ MC VN,	-	-	-	N	N o ↑	N o ↑	-	-	-	-	Ferritina ↑
12	Comparative study of hypercoagulability and change in	Crisis vaso-oclusiva	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N	Prolongado	Dímero D ↑, Fibrinógeno ↑,

N°	Título del Artículo	Estado del/los Paciente (s)	Parámetros de Laboratorio											
			BH	ALT	AST	FA	GGT	LDH	BILLIRUBINAS	CREA	UREA	TP	TTP	OTROS
	steady state and during vaso-occlusive crisis among Sudanese patients living with sickle cell disease	Estado Estacionario	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N	N	Dímero D N, Fibrinógeno ↑
13	Association of coagulation activation with clinical complications in sickle cell disease	Crisis vaso-oclusiva	Hb ↓, Retis ↑, WB C N	-	-	-	-	↑	↑	-	-	-	-	Dímero D ↑
14	Epidemiological, clinical, and severity characterization of sickle cell disease in a population from the Brazilian Amazon	Crisis vaso-oclusiva	Hb ↓, WB C ↑	-	-	-	-	↑	-	-	-	-	-	Ferritina ↑
15	Prevalence and associations of symptomatic renal papillary necrosis in sickle cell anemia patients in South-Eastern Nigeria	Crisis vaso-oclusiva	Hb ↓, WB C ↑	-	↑	-	-	-	↑	↑	↑	-	-	-
16	Serum levels of copper, zinc and	Crisis vaso-oclusiva	Hb ↓,	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Cobre ↑, Zinc N o ↓

N°	Título del Artículo	Estado del/los Paciente (s)	Parámetros de Laboratorio										OTROS		
			BH	ALT	AST	FA	GGT	LDH	BILLIRUBINAS	CREA	UREA	TP		TTP	
	disease severity scores in sickle cell disease patients in Benin City, Nigeria	Estado Estacionario	WB C ↑ Hb ↓, WB C ↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Cobre No ↑, Zinc ↑
17	UGT1A1 promoter polymorphism associated with serum bilirubin level in Saudi patients with sickle cell disease	Estado Estacionario	Hb ↓, WB C ↑, Retis ↑	-	-	-	-	↑	↑	-	-	-	-	-	-
18	Dynamics of von Willebrand factor reactivity in sickle cell disease during vaso-occlusive crisis and steady state	Crisis vaso-occlusiva	Hb ↓, WB C N	-	-	-	-	↑	↑	-	-	-	-	-	PCR > 10 mg/dL, Factor de von Willebrand ↑
		Estado Estacionario	Hb ↓, WB C N	-	-	-	-	N	N	-	-	-	-	-	PCR < 10 mg/dL, Factor de von Willebrand ↑
19	First evidence of subclinical renal tubular injury	Crisis vaso-occlusiva	Hb ↓, WB C ↑	-	-	-	-	↑	↑	N	↓	-	-	-	Albumina en Orina ↑, PCR > 10 mg/dL

Nº	Título del Artículo	Estado del/los Paciente (s)	Parámetros de Laboratorio										OTROS	
			BH	ALT	AST	FA	GGT	LDH	BILLIRUBINAS	CREA	UREA	TP		TTP
	during sickle-cell crisis	Estado Estacionario	Hb ↓, WB CN	-	-	-	-	N	↑	N	N o ↓	-	-	Albumina en Orina ↑, PCR < 10 mg/dL
20	Cohort study of adult patients with haemoglobin SC disease: clinical characteristics and predictors of mortality	Crisis vaso-oclusiva	Hb ↓, WB C ↑, Retis ↑, MC VN	-	-	-	-	↑	-	-	-	-	-	Ferritina ↑
21	Endocrine and metabolic complications in children and adolescents with Sickle Cell Disease: an Italian cohort study	Estado Estacionario	Hb ↓, WB C ↑, PLT ↑	-	-	-	-	↑	↑	-	-	-	-	Dímero D N o ↑
22	Clinical and laboratory profile of patients with sickle cell anemia	Crisis vaso-oclusiva	Hb ↓, Hct ↓, WB C ↑, PLT ↑	-	-	-	-	↑	-	-	-	-	-	Ferritina ↑
23	Erythrocyte density in sickle cell syndromes is associated with	Crisis vaso-oclusiva	Hb ↓, WB C ↑	-	-	-	-	↑	↑	-	-	-	-	-

N°	Título del Artículo	Estado del/los Paciente (s)	Parámetros de Laboratorio											
			BH	ALT	AST	FA	GGT	LDH	BILLIRUBINAS	CREA	UREA	TP	TTP	OTROS
	specific clinical manifestations and hemolysis	Estado Estacionario	Hb ↓, WB CN o ↑	-	-	-	-	No ↓	No ↓	-	-	-	-	-

Nota. ↑: Niveles elevados, ↓: Niveles disminuidos, N: Niveles normales. **ALT:** Alanina transaminasa, **AST:** Aspartato transaminasa, **AU:** Ácido úrico, **BH:** Biometría hemática, **CREA:** Creatinina, **FA:** Fosfatasa alcalina, **GGT:** Gamma glutamil transferasa **Hb:** Hemoglobina, **Hct:** Hematocrito, **LDH:** Lactato deshidrogenasa, **MCV:** Volumen corpuscular medio, **PCR:** Proteína C reactiva, **PCT:** Procalcitonina, **PLT:** Plaquetas, **Retis:** Reticulocitos, **TP:** Tiempo de protrombina, **TTP:** Tiempo de tromboplastina parcial, **Vit. B12:** Vitamina B12, **WBC:** Glóbulos Blancos.

Tabla 4*Porcentaje de frecuencia de las alteraciones en los resultados de las pruebas*

Crisis Vaso-oclusiva			Estado Estacionario		
Pruebas de Laboratorio	Resultados de las Pruebas	Porcentaje de Artículos	Pruebas de Laboratorio	Resultados de las Pruebas	Porcentaje de Artículos
Hb	Niveles Disminuidos	90 %	Hb	Niveles Disminuidos	82 %
Retis	Niveles Elevados	35 %	Retis	Niveles Elevados	35 %
WBC	Niveles Elevados	75 %	WBC	Niveles Normales o Elevados	82 %
PLT	Niveles Elevados	10 %	RBC	Niveles Normales	12 %
CMV	Niveles Disminuidos	10 %	CMV	Niveles Normales	12 %
ALT	Niveles Elevados	25 %	ALT	Niveles Normales	24 %
AST	Niveles Elevados	35 %	AST	Niveles Normales o Elevados	29 %
FA	Niveles Elevados	35 %	FA	Niveles Normal	6 %
LDH	Niveles Elevados	70 %	LDH	Niveles Normales o Elevados	76 %
Bilirrubinas	Niveles Elevados	60 %	Bilirrubinas	Niveles Normales o Elevados	71 %
Crea	Niveles Normales	20 %	Crea	Niveles Normales	29 %
	Niveles Elevados	10 %			
TP	Niveles Normales	15 %	TP	Niveles Normales	6 %
TTP	Niveles Elevados	15 %	TTP	Niveles Normales	6 %

Crisis Vaso-oclusiva			Estado Estacionario		
Pruebas de Laboratorio	Resultados de las Pruebas	Porcentaje de Artículos	Pruebas de Laboratorio	Resultados de las Pruebas	Porcentaje de Artículos
Ferritina	Niveles Elevados	20 %	Ferritina	Niveles Normales o Elevados	12 %
Vitamina B12	Niveles Elevados	5 %	Urea	Niveles Normales o Elevados	6 %
PCR	Niveles Elevados	20 %	PCR	Niveles Normales	18 %
Dímero D	Niveles Elevados	10 %	Dímero D	Niveles Normales o Elevados	12 %
Fibrinógeno	Niveles Elevados	5 %	Fibrinógeno	Niveles Elevados	6 %
Cobre	Niveles Elevados	5 %	Cobre	Niveles Normales o Elevados	6 %
Zinc	Niveles Disminuidos	5 %	Zinc	Niveles Elevados	6 %
Albúmina	Niveles Elevados	5 %	Albúmina	Niveles Elevados	6 %

Nota. **ALT:** Alanina transaminasa, **AST:** Aspartato transaminasa, **AU:** Ácido úrico, **BH:** Biometría hemática, **CREA:** Creatinina, **FA:** Fosfatasa alcalina, **GGT:** Gamma glutamil transferasa **Hb:** Hemoglobina, **Hct:** Hematocrito, **LDH:** Lactato deshidrogenasa, **MCV:** Volumen corpuscular medio, **PCR:** Proteína C reactiva, **PCT:** Procalcitonina, **PLT:** Plaquetas, **Retis:** Reticulocitos, **TP:** Tiempo de protrombina, **TTP:** Tiempo de tromboplastina parcial, **Vit. B12:** Vitamina B12, **WBC:** Glóbulos Blancos.

Tabla 5*Porcentaje de Hemoglobina S y Fetal según el estado del/los pacientes*

N°	Título	Paciente(s) en Estado Estacionario		Paciente(s) en Crisis vaso oclusiva	
		% de HbS	% de HbF	% de HbS	% de HbF
1	Management of liver complications in sickle cell disease	-	-	80 %	-
2	Acute and chronic hepatobiliary manifestations of sickle cell disease: A review revision	-	-	40 %	-
3	Beta-globin gene haplotypes among cameroonians and review of the global distribution: is there a case for a single sickle mutation origin in Africa?	-	7 %	-	5 %
4	Predicción de los factores de riesgo de complicaciones tromboembólicas en pacientes con anemia de células falciformes: lecciones aprendidas para la profilaxis	84 %	8 %	78 %	5 %
5	Clinical, laboratory, and genetic risk factors for thrombosis in sickle cell disease	44 %	5,2 %	67 %	4,7 %
6	Predictores del síndrome torácico agudo inminente en pacientes con anemia de células falciformes		7,6 %		5 %
7	Interleukin 6 as a marker of severe bacterial infection in children with sickle cell disease and fever: a case-control study	89,7 %	-	86.1 %	-

N°	Título	Paciente(s) en Estado Estacionario		Paciente(s) en Crisis vaso oclusiva	
		% de HbS	% de HbF	% de HbS	% de HbF
8	Investigation of Lipid Profile and Clinical Manifestations	-	10,3 %	-	7,8 %
9	UGT1A1 promoter polymorphism associated with serum bilirubin level in Saudi patients with sickle cell disease	-	13,5 %	-	12,7 %
10	Cohort study of adult patients with haemoglobin SC disease: clinical characteristics and predictors of mortality	-	-	-	2,1 %
11	Endocrine and metabolic complications in children and adolescents with Sickle Cell Disease: an Italian cohort study	63,3 %	15,7 %	-	-
12	Clinical and laboratory profile of patients with sickle cell anemia	-	-	40,6 %	0,62 %
13	Erythrocyte density in sickle cell syndromes is associated with specific clinical manifestations and hemolysis	-	8,3 %	-	6,3 %

Tras el análisis realizado se pudo corroborarse que 20 de los 23 artículos expusieron datos de pacientes en estado de crisis vaso oclusiva; en el 90 % de casos se efectuó una biometría hemática y, principalmente, se detectan valores disminuidos de hemoglobina; en el 35 % de pacientes se observó un aumento en los niveles de reticulocitos; el 75 % tuvo niveles elevados de glóbulos blancos y neutrofilia. Por otro lado, en las pruebas bioquímicas se identificó una prevalencia del 70 % de índices elevados de LDH durante una crisis hemolítica; también, se evidenció que en el 60 % de casos las bilirrubinas están con valores elevados, sobre todo la bilirrubina no conjugada.

Por otro lado, 17 de los 23 artículos exponen información de pacientes en estado estacionario de la enfermedad (sin crisis hemolítica): en el 82 % de los casos es ejecutada una biometría hemática que evidencia valores disminuidos de hemoglobina; el 12 % de pacientes tienen valores normales de glóbulos rojos; al 82 % de individuos se les realizó el conteo de glóbulos blancos y de este porcentaje el 50 % tuvo valores elevados y el otro 50 % valores normales; en el 76 % de los estudios se realizó la prueba de LDH, de este porcentaje el 85 % de casos presentaron resultados normales y apenas el 15 % evidenciaron niveles elevados de LDH (Tabla 4).

Finalmente, se pudo corroborar que en el 43 % de los estudios fue realizada una electroforesis de hemoglobina para determinar la hemoglobina fetal y que el 30 % indicó valores de HbS; estos datos se encuentran expuestos en la Tabla 5 en donde se detalla los porcentajes de HbS y HbF.

DISCUSIÓN

Los objetivos planteados para el presente trabajo fueron cumplidos en su totalidad, porque describieron los parámetros alterados de laboratorio de pacientes con anemia de células falciformes durante una crisis hemolítica y sin crisis. Además, se estableció la correlación del porcentaje de hemoglobina S y fetal con el estado del paciente.

Sin duda, las complicaciones que se manifiestan en la enfermedad de células falciformes son cuantiosas, pues la gravedad está determinada por el genotipo de la hemoglobina de la persona. Es así que existe mayor prevalencia de sujetos heterocigotos que tienen un porcentaje de hemoglobina S de 30 a 40 % aproximadamente; sin embargo, cuando el individuo tiene un genotipo homocigoto HbSS, el porcentaje de hemoglobina S puede alcanzar el 90 % (Ngo et al, 2012).

La mayoría de pacientes que presentan la enfermedad mantienen un estado estacionario, debido al seguimiento médico y casi todos siguen un tratamiento, eso depende también del tipo de clasificación mendeliana que presenta el paciente, pacientes homocigotos tienen más posibilidades de desarrollar complicaciones de la enfermedad, mientras que la probabilidad de que una complicación se desarrolle en pacientes heterocigotos es menos probable. No obstante, esto no es un impedimento para desarrollar futuras complicaciones, pues la forma de los eritrocitos les facilita a adherirse a los vasos sanguíneos de los órganos, causar obstrucción, daño y en consecuencia el paciente experimenta una crisis vaso oclusiva. Por esta razón es sustancial tomar en cuenta las pruebas de laboratorio que deben implementarse como exámenes de rutina a los pacientes que viven con la enfermedad.

De acuerdo con el estudio de Shah et al. (2017), las altas concentraciones de HbS son el principal causante de complicaciones en pacientes con drepanocitosis, ante la adherencia que tienen los eritrocitos, pues este hecho produce un déficit en la irrigación sanguínea y desencadena una hemólisis.

Ngo et al. (2015) y Dos Santos et al. (2017) afirman que los niveles de hemoglobina fetal son predictores de la enfermedad: un cuadro clínico crítico comprende una concentración menor del 5 %, pero si el porcentaje es mayor o igual a 20 % hay menor riesgo de desarrollar una crisis hemolítica. Por otro lado, en el estudio de Srisuwananukorn et al. (2020) evidencia que los

individuos con genotipo HbSS (homocigotos), al realizar las pruebas hematológicas, muestran niveles bajos de hemoglobina, un recuento excesivo de glóbulos blancos y porcentajes disminuidos de hemoglobina fetal.

Según Alkindi et al. (2021), cuando los pacientes presentan niveles elevados de LDH y un recuento elevado de leucocitos tienen mayor predisposición a desarrollar complicaciones de anemia de células falciformes. Por el contrario, al observarse un aumento ligero en los niveles de bilirrubinas, LDH y en la proteína C reactiva (PCR), constituye un indicador de que la persona está en estado estacionario y posiblemente podría desarrollar una crisis hemolítica. De igual manera, el estudio de Alkindi et al. (2020) indica que, al subir los niveles de la LDH, PCR y bilirrubinas y al reducirse la Hb existe mayor probabilidad de sufrir una hemólisis.

Por su parte, Da Guarda et al. (2020) manifiesta que es importante tener en cuenta las pruebas del perfil lipídico para el cribado de los pacientes, pues según su estudio cuando los parámetros del laboratorio se encuentran alterados, estos se asocian directamente a complicaciones cardiovasculares y a un mayor riesgo de desarrollar una crisis hemolítica en pacientes con drepanocitosis.

Por otro lado, Abdelgadir et al. (2020) y Ataga et al. (2012), concuerdan que durante el estado estacionario las personas mantienen niveles elevados de dímero D, que es un predictor de una coagulación anormal, y existe un aumento considerable ante una crisis vaso oclusiva. Así también, el estudio de Emokpae et al. (2019) establece que el nivel elevado de cobre se observa en pacientes mediante una crisis vaso oclusiva, a diferencia de quienes transitan por un estado estacionario de la enfermedad. Además, los valores de zinc en el suero de los pacientes con crisis hemolítica son bajos en relación con quienes no presentan un cuadro de crisis. Es así que el índice de cobre está asociado directamente al estado de la enfermedad, pues los niveles bajos son predictivos de hemólisis.

Las personas con enfermedad de células falciformes pueden permanecer por varios años en un estado estacionario, por lo que periódicamente deben realizarse chequeos de rutina: los exámenes de laboratorio no van a tener por lo general valores normales en los parámetros hematológicos debido a la enfermedad. En ese sentido, de acuerdo al análisis de los artículos seleccionados, el 82 % de pacientes tienen niveles bajos de hemoglobina.

Con respecto a los niveles elevados de reticulocitos se evidencia en pacientes con y sin crisis hemolítica: pueden presentarse debido a la anemia drepanocítica, pero hay que considerar que esta anemia es de tipo hemolítica y que la reticulocitosis constituye un mecanismo de compensación de la médula ósea.

Por otro lado, las pruebas de aspartato transaminasa, ferritina, fibrinógeno, albúmina, creatinina y urea no evidencian mayor cambio entre personas con y sin crisis. En cambio, en las pruebas de bilirrubinas el 58 % de pacientes en estado estacionario presentó niveles normales (principalmente se tomó en cuenta los niveles de bilirrubina no conjugada al ser común en pacientes con drepanocitosis) y el 42 % restante un nivel moderadamente elevado, lo que puede relacionarse con una complicación hepática. Cabe indicar que el 100 % de individuos que transcurren una crisis presenta niveles elevados de bilirrubina no conjugada.

Al tomar en cuenta los niveles de lactato deshidrogenasa puede notarse una gran diferencia en los valores de pacientes que enfrentan una crisis hemolítica y aquellos estables. Dicha disparidad se debe a que la LDH es un marcador de hemólisis: la enfermedad de células falciformes produce una hemólisis intravascular debido a la obstrucción que ocasionan los glóbulos rojos, la LDH sea un examen indispensable en pacientes con drepanocitosis (Stankovic y Lionnet, 2016).

En los estudios analizados también se realizaron pruebas de coagulación de los cuales el 15 % de los pacientes durante una crisis vaso oclusiva, presentan tiempos prolongados de coagulación y en el 6 % de pacientes en estado estacionario, los resultados indican tiempos normales o poco elevados. En ningún caso hay una diferencia significativa entre los niveles de tiempo de protrombina, de tromboplastina parcial y fibrinógeno. Por otro lado, con relación al porcentaje de HbS y fetal que fue correlacionando con el estado de los pacientes, 73 % de los artículos indican el porcentaje de HbS o fetal, y de esta cantidad solo el 24 % de estudios detalla porcentajes durante una crisis hemolítica y en estado estacionario.

Finalmente, al comparar los estudios se observa una diferencia en la mayoría de los pacientes en el porcentaje de hemoglobina fetal durante una crisis vaso oclusiva y en estado estacionario, hecho que concuerda con la investigación de Ngo et al. (2015) y de Dos Santos et al. (2017), quienes exponen que el porcentaje de la hemoglobina fetal es un predictor de la

enfermedad de células falciformes, mientras más alto el porcentaje de hemoglobina fetal menor va hacer el riesgo de desarrollar una complicación relacionada con la anemia de células falciformes.

CONCLUSIONES

Los autores de los 23 artículos establecen la importancia de seleccionar y aplicar correctamente las pruebas de laboratorio, dado que son de vital importancia para el seguimiento de cada paciente. También, sostienen que deben realizarse pruebas específicas para identificar las complicaciones relacionadas a la anemia de células falciformes que, a su vez, constituyen una predicción de la enfermedad.

Las pruebas hematológicas son indispensables para el seguimiento de los pacientes con drepanocitosis. En ese sentido, pocos estudios reportaron valores completos de las biometrías hemáticas y no se logró obtener valores precisos de los glóbulos blancos, del conteo de plaquetas ni de reticulocitos.

Es indispensable realizar la prueba de lactato deshidrogenada a cada paciente de manera periódica, pues tiene un impacto positivo en el desarrollo de las complicaciones derivadas de la anemia de células falciformes; al igual que la prueba de dímero D, que ayuda indicando si existe algún trastorno en la coagulación.

Los sujetos con anemia de células falciformes presentan mayor porcentaje de hemoglobina fetal cuando cursan una etapa de crisis hemolítica y menor nivel cuando están en un estado estacionario.

Los pacientes con genotipo HbSS (homocigotos) tienden a ser más propensos a desarrollar complicaciones de la enfermedad de células falciformes a diferencia de los pacientes heterocigotos.

BIBLIOGRAFÍA

- Abdelgadir, E., Mohamed, M., Mohammed, A. y Ali, H. (2020). Comparative study of hypercoagulability change in steady state and during vaso-occlusive crisis among Sudanese patients living with sickle cell disease. *African Health Sciences*, 20(1), 392–396. <https://doi.org/10.4314/ahs.v20i1.45>
- Akkus, N., Rajpal, S., Hilbun, J., Dwary, A., Smith, T., Mina, G. y Reddy, P. (2021). Troponin Elevation in Sickle Cell Disease. *Medical Principles and Practice*, 30(5), 437-442. <https://doi.org/10.1159/000517540>
- Alkindi, S., Al-Busaidi, I., Al-Salami, B., Raniga, S., Pathare, A. y Ballas, S. (2020). Predictors of impending acute chest syndrome in patients with sickle cell anaemia. *Scientific Reports*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59258-y>
- Alkindi, S., Al-Ghadani, A., Al-Zeheimi, S., Alkindi, S., Fawaz, N., Ballas, S. y Pathare, A. (2021). Predicting risk factors for thromboembolic complications in patients with sickle cell anaemia-lessons learned for prophylaxis. *Journal of International Medical Research*, 49(12). <https://doi.org/10.1177/03000605211055385>
- Ataga, K., Brittain, J., Desai, P., May, R., Jones, S., Delaney, J., Strayhorn, D., Hinderliter, A. y Key, N. (2012). Association of Coagulation Activation with Clinical Complications in Sickle Cell Disease. *Plos One*, 7(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029786>
- Audard, V., Moutereau, S., Vandemelebrouck, G., Habibi, A., Khellaf, M., Grimbert, P., Levy, Y., Loric, S., Renaud, B., Lang, P., Godeau, B., Galactéros, F. y Bartolucci, P. (2014). First evidence of subclinical renal tubular injury during sickle-cell crisis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 9. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-9-67>
- Ayala, A., González, H. y David, G. (2016). Anemia de células falciformes: una revisión. *Salud Uninorte*, 32(3), 513–527. <https://doi.org/10.14482/sun.32.3.9750>
- Bartolucci, P., Brugnara, C., Teixeira-Pinto, A., Pissard, S., Moradkhani, K., Jouault, H. y Galacteros, F. (2012). Erythrocyte density in sickle cell syndromes is associated with specific clinical manifestations and hemolysis. *Blood*, 120(15), 3136–3141. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-04-424184>

- Belisário, A., Blatyta, P., Vivanco, D., Oliveira, C., Carneiro-Proietti, A., Sabino, E., de Almeida-Neto, C., Loureiro, P., Máximo, C., de Oliveira, S., Flor-Park, M., de Oliveira, D., Afonso, R., González, T., Hoffmann, T., Kelly, S. y Custer, B. (2020). Association of HIV infection with clinical and laboratory characteristics of sickle cell disease. *BMC Infectious Diseases*, 20. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05366-z>
- Cela, E., Ruiz, A. y Cervera, A. (2019). *Enfermedad de células falciformes : guía de práctica clínica*. CeGe. <http://www.sehop.org/wp-content/uploads/2019/03/Gu%C3%ADa-SEHOP-Falciforme-2019.pdf>
- Cesar, P., Dhyani, A., Augusto, L., Acordi, P., Xerez, C., Nina, R., de Paula, E. y Fraiji, N. (2019). Epidemiological, clinical, and severity characterization of sickle cell disease in a population from the Brazilian Amazon. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*, 12(4), 204-210. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2019.04.002>
- Cuero, R. y Yajamín, C. (2015). *Determinación de drepanocitosis en niños afroecuatorianos de 4 a 12 años de edad residentes en Piquiucho en el Valle del Chota, 2013* [Tesis de pregrado, Pontificia Universidad Católica del Ecuador]. <http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/8764/ESCUELA%20DE%20BIOANALISIS%202015.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- da Guarda, C. , Yahouédéhou, S., Santiago, R., Fernandes, C., de Lima, C., do Santos, J. DE Jesús, A., de J., Magalhães, M., Boas, C., Alves, C., Magalhães, L., Pinheiro, S., Mota, R., Lopes, V., Carneiro, L. y Souza, M. (2020). Investigation of Lipid Profile and Clinical Manifestations in SCA Children. *Disease Markers*, 2020, 1-10. <https://doi.org/10.1155/2020/8842362>
- Dos Santos, P., Moreira, A., Teixeira, C., Pacheco, M., Pereira, S., Martins., Sousa, J., de Freitas, L., Romana, D. y de Barros, M. (2017). Clinical and laboratory profile of patients with sickle cell anemia. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 39(1), 40-45. <https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2016.09.007>
- Emokpae, M., Fatimehin, E. y Obazelu, P. (2019). Serum levels of copper, zinc and disease severity scores in sickle cell disease patients in Benin City, Nigeria. *African Health Sciences*, 19(3), 2798-2805. <https://doi.org/10.4314/ahs.v19i3.56>

- Feld, J., Kato, G., Koh, C., Shields, T., Hildesheim, M., Kleiner, D., Taylor, J., Sandler, N., Douek, D., Haynes-Williams, V., Nichols, J., Hoofnagle, J., Jake, T., Gladwin, M. y Heller, T. (2015). Liver injury is associated with mortality in sickle cell disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 42(7), 912–921. <https://doi.org/10.1111/apt.13347>
- Fernández, J., Pérez, A., Fragos, M. y Rivero, R. (2012). *El diagnóstico temprano de la anemia falciforme: un problema no resuelto en África negra. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 28(2), 195–197. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892012000200011
- Freire, G., Díaz, C., Schwartz, S., Soler, J. y Carbonari, F. (2018). *Afrodescendientes en Latinoamérica*. Banco Mundial. <https://openknowledge.worldbank.org/bitstream/handle/10986/30201/129298-7-8-2018-17-30-51-AfrodescendientesenLatinoamerica.pdf>
- Gualandro, S., Fonseca, G., Yokomizo, I., Gualandro, D. y Suganuma, L (2015). Cohort study of adult patients with haemoglobin SC disease: clinical characteristics and predictors of mortality. *British Journal of Haematology*, 171(4), 631-637. <https://doi.org/10.1111/bjh.13625>
- Hamad, Z., Aljedai, A., Halwani, R. y AlSultan, A. (2013). UGT1A1 Promoter polymorphism associated with serum bilirubin level in Saudi patients with sickle cell disease. *Annals of Saudi Medicine*, 33(4), 372-376. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2013.372>
- Instituto Nacional de Estadística y Censos [INEC]. (2010). *Base de Datos-Censo de Población y Vivienda 2010*. <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/base-de-datos-censo-de-poblacion-y-vivienda-2010-a-nivel-de-manzana/>
- Madu, A., Okoye, A., Ajuba, I., Madu, K., Anigbo, C. y Agu, K. (2016). Prevalence and associations of symptomatic renal papillary necrosis in sickle cell anemia patients in South-Eastern Nigeria. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 19(4), 471-474. <https://doi.org/10.4103/1119-3077.183299>

- Mandese, V., Bigi, E., Bruzzi, P., Palazzi, G., Predieri, B., Lucaccioni, L., Cellini, M. y Iughetti, L. (2019). Endocrine and metabolic complications in children and adolescents with Sickle Cell Disease: an Italian cohort study. *BMC Pediatrics*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1423-9>
- Marcheco, B. (2019). Sickle Cell Anemia in Cuba: Prevention and Management, 1982-2018. *Medic Review*, 21(4), 34-38. <https://doi.org/10.37757/MR2019.V21.N4.6>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. y The Prisma Group. (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine*, 6(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Moraleda, J. (2017). *Pregrado de hematología*. (4^{ta} ed.). Luzán 5.
- Ngo, D., Aygun, B., Akinsheye, I., Hankins, J., Bhan, I., Luo, H. Y., Steinberg, M. y Chui, D. (2012). Fetal haemoglobin levels and haematological characteristics of compound heterozygotes for haemoglobin S and deletional hereditary persistence of fetal haemoglobin. *British Journal of Haematology*, 156(2), 259-264. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08916.x>
- Ngo, V., Pule, G., Hanchard, N., Ngogang, J. y Wonkam, A. (2015). Beta-Globin Gene Haplotypes Among Cameroonians and Review of the Global Distribution: Is There a Case for a Single Sickle Mutation Origin in Africa? *OMICS*, 19(3), 171-179. <https://doi.org/10.1089/omi.2014.0134>
- Organización Mundial de la Salud [OMS]. (28 de febrero de 2022). *Anomalías congénitas*. Recuperado el 1 de julio de 2022 de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies>
- Praharaj, D. y Anand, A. (2021). Sickle Hepatopathy. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 11(1), 82-96. <https://doi.org/10.1016/J.JCEH.2020.08.003>

- Rincón-López, E., Navarro, M., Hernández-Sampelayo, T., Aguilera-Alonso, D., Dueñas, E., Saavedra-Lozano, J., Santiago, B., Santos, M., García, M., Beléndez, C., Lorente, J. y Cela, E. (2021). Interleukin 6 as a marker of severe bacterial infection in children with sickle cell disease and fever: a case-control study. *BMC Infectious Diseases*, 21. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06470-4>
- Shah, R., Taborda, C. y Chawla, S. (2017). Acute and chronic hepatobiliary manifestations of sickle cell disease: A review. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*, 8(3), 108-116. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v8.i3.108>
- Sins, J., Schimmel, M., Luken, B., Nur, E., Zeerleder, S, van Tuijn, C., Brandjes, D., Kopatz, W., Urbanus, R., Meijers, J., Biemond, B., y Fijnvandraat, K. (2017). Dynamics of von Willebrand factor reactivity in sickle cell disease during vaso-occlusive crisis and steady state. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 15(7), 1392-1402. <https://doi.org/10.1111/jth.13728>
- Srisuwananukorn, A., Raslan, R., Zhang, X., Shah, B. N., Han, J., Gowhari, M., Molokie, R. E., Gordeuk, V. y Saraf, S. (2020). Clinical, laboratory, and genetic risk factors for thrombosis in sickle cell disease. *Blood Advances*, 4(9), 1978-1986. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019001384>
- Stankovic, K. y Lionnet, F. (2016). Lactate dehydrogenase in sickle cell disease. *Clinica Chimica Acta*, 458, 99-102. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.04.035>
- Suddle, A. (2019). Management of liver complications in sickle cell disease. Management of liver complications in sickle cell disease. *Hematology*, 2019(1), 345-350. <https://doi.org/10.1182/HEMATOLOGY.2019000037>
- Sundd, P., Gladwin, M. y Novelli, E. (2019). Pathophysiology of Sickle Cell Disease. *Annual Review of Pathology*, 14, 263-292. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-PATHMECHDIS-012418-012838>
- Svarch, E. y Machín, S. (2020). Epidemiología de la drepanocitosis en países de América Latina y del Caribe. *Revista Cubana de Hematología*, 36(2), 1-14. <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v36n2/1561-2996-hih-36-02-e1112.pdf>

Tirado, I. y Zárata, A. (2017). Anemia de células falciformes en pediatría: Revisión de la literatura. *Med Unab*, 20(3), 374-382. <https://revistas.unab.edu.co/index.php/medunab/article/view/2378/2862>

Yalamanoglu, A., Deuel, J., Hunt, R., Baek, J., Hassell, K., Redinius, K., Irwin, D., Schaer, D. y Buehler, P. (2018). Depletion of haptoglobin and hemopexin promote hemoglobin-mediated lipoprotein oxidation in sickle cell disease. *American Journal of Physiology*, 315(5), 765-774. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00269.2018>

ANEXOS

Anexo 1. Matriz de estrategia de búsqueda

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Número de artículos encontrados	Fecha de búsqueda
Pubmed	(((patients with sickle cell anemia [MeSH Terms]) AND (hemoglobin S [MeSH Terms])) AND (Fetal hemoglobin [MeSH Terms])) NOT (treatment [MeSH Terms])	15	01/05/2022
	((Laboratory complications in patients with sickle cell anemia [MeSH Terms]) NOT (treatment [MeSH Terms])) NOT (diagnosis [MeSH Terms])	94	29/02/2022
Scopus	TITLE-ABS-KEY (laboratory AND complications AND in AND patients AND with AND sickle AND cell AND anemia AND during AND a AND hemolytic AND crisis) AND (LIMIT-TO (OA , "all")) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR , 2021) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2020) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2019) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2018) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2017) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2015))	7	30/03/2022

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Número de artículos encontrados	Fecha de búsqueda
	TÍTULO-ABS-CLAVE (laboratorio Y complicaciones Y en Y pacientes Y con Y falciforme Y células Y anemia Y no Y tratamiento) Y (LÍMITE-A (OA , "todos")) Y (LÍMITE-A (PUBYEAR , 2021) O LÍMITE A (PUBYEAR , 2020) O LÍMITE A (PUBYEAR , 2019) O LIMITADO A (PUBYEAR , 2018) O LIMITADO A (PUBYEAR , 2017) O LIMITADO A (PUBYEAR , 2016) O LIMITADO A (PUBYEAR , 2015) O LIMITADO A (PUBYEAR , 2014) O LIMITADO -HASTA (PUBYEAR , 2013) O LIMIT-TO (PUBYEAR , 2011))	23	15/04/2022
Dialnet	Patients with crises in sickle cell anemia not treatment	5	27/04/2022
Scielo	(Sickle cell anemia) AND (hemoglobin S) AND (fetal hemoglobin)	3	05/05/2022
	Laboratory complications in patients with sickle cell anemia	3	05/05/2022
Google Academic	Porcentaje de hemoglobina S y fetal en la electroforesis de hemoglobina en pacientes con drepanocitosis con crisis y sin crisis hemolítica	159	29/04/2022
	Complications in laboratory parameters in patients with "sickle cell anemia" during a "hemolytic crisis" and at "steady state"	36	02/05/2022
Total		345	

Anexo 2. Matriz de recolección de información primaria

Nº	Título	Autor (es)	Año de publicación	Revista de publicación	DOI/ISSN	Base de Datos
1	DNA polymorphisms at BCL11A, HBS1L-MYB and Xmn1-HBG2 site loci associated with fetal hemoglobin levels in sickle cell anemia patients from Northern Brazil	Greice Lemos Cardoso 1, Isabela Guerrero Diniz 1, Aylla Nubia Lima Martins da Silva 1, Daniele Almeida Cunha 1, Josivaldo Soares da Silva Junior, Camila Tavares Carvalho Uchoa, Sidney Emanuel Batista dos Santos, Saide María Sarmiento Trindade, María do Socorro de Oliveira Cardoso, João Farias Guerrero	2014	Blood Cells, Molecules, and Diseases	10.1016/j.bcmed.2014.07.006	Pubmed
2	Management of liver complications in sickle cell disease	Abid R. Suddle	2019	Hematology. American Society of Hematology. Education Program	10.1182/hematología.2019000037	Pubmed
3	Fetal hemoglobin in sickle cell anemia: a glass half full?	Martín H. Steinberg, David HK Chui , George J. Dover , Paola Sebastián ,	2014	Blood	10.1182/blood-2013-09-528067	Pubmed

Nº	Título	Autor (es)	Año de publicación	Revista de publicación	DOI/ISSN	Base de Datos
		Abdulrahman Alsultán				
4	Acute and chronic hepatobiliary manifestations of sickle cell disease: A review	Rushikesh Shah, Cesar Taborda y Saurabh Chawla	2017	World journal of gastrointestinal pathophysiology	10.4291/wjgp. v8.i3.108	Pubmed
5	Fetal hemoglobin in sickle cell anemia: genetic studies of the Arab-Indian haplotype	Duyen Ngo, Harold Bae , Martín H. Steinberg , Paola Sebastián , Nadia Solovieff , Clinton T. Baldwin , Eftimia Melista , Surinder Safaya , Lindsay A. Farrer , Ahmed M Al-Suliman , Waleed H. Albuali , Muneer H Al Bagshi , Zaki Naserullah , Idowu Akinshey , Patricio Gallagher , Hong Yuan Luo , David HK Chui , John J Farrell , Amein K Al-Ali ,	2013	Blood Cells, Molecules, and Diseases	10.1016/j.bcmed.2012.12.005	Pubmed

N°	Título	Autor (es)	Año de publicación	Revista de publicación	DOI/ISSN	Base de Datos
		Abdulrahman Alsultán				
6	Clinical Management of Sickle Cell Liver Disease in Children and Young Adults	Eirini Kyrana, MDRes, David Rees, MBBS, Profesor, Florence Lacaille, MD, Emer Fitzpatrick, MDRes, Mark Davenport, ChM, Profesor, Nigel Heaton, FRCS, Profesor, Sue Height, MD, Marianne Samyn, MD, Fulvio Mavilio, PhD, Valentine Brousse, MD, Abid Suddle, MD, Subarna Chakravorty, PhD, Anita Verma, MD, Girish Gupte, MRCPI, Mark Velangi, FRCPath,	2020	Archives of disease in childhood	10.1136/archdischild-2020-319778	Pubmed

N°	Título	Autor (es)	Año de publicación	Revista de publicación	DOI/ISSN	Base de Datos
		Baba Inusa, MD, Emma Drasar, FRCPath, Nedim Hadzic, MD, Professor, Tassos Grammatikopoulos, MDRes, Jonathan Hind, MD, Maesha Deheragoda, FRCPath, Maria Sellars, MBChB y Anil Dhawan				
7	Dense red blood cell and oxygen desaturation in sickle-cell disease	Gaetana Di Liberto 1 2, laurent kiger 1, Michael C Marden 1, laurent boyer 3, Florenzia Canoui Poitrine 4, marc conti 5, Marie Georgine Rakotoson, Anoosha Habibi, Sanam Korgami , Benoit Vinger, bernardo maître, Frederic Galacteros, FranciaPirenne, pablo bartolucci	2016	American Journal of Hematology	10.1002/ajh.24467	Pubmed

Nº	Título	Autor (es)	Año de publicación	Revista de publicación	DOI/ISSN	Base de Datos
8	Erythrocyte density in sickle cell syndromes is associated with specific clinical manifestations and hemolysis	Pablo Bartolucci, Carlos Brugnara, Armando Teixeira-Pinto, Serge Pissard, Kamran Moradkhani, Helene Jouault, Frederic Galacteros	2012	Blood	10.1182/sangre-2012-04-424184	Pubmed
9	Interim assessment of liver damage in patients with sickle cell disease using new non-invasive techniques	Emma Drasar, Emer Fitzpatrick, Kate Gardner, Moji Awogbade, Anil Dhawan, Adrián Bomford, Abid Suddle, y Swee Lay Thein	2016	British journal of haematology	10.1111/bjh.14462	Pubmed
10	Circulating cell-free DNA in sickle cell disease: is it a potentially useful biomarker?	Salah Al-Humood 1, Rajaa Zueriq, Lama Al Faris, Rajaa Maruf, Fahd Al Mulla	2012	Archives of Pathology and Laboratory Medicine	10.5858/arpa.2012-0725-OA	Pubmed
11	Beta-globin gene haplotypes among cameroonians and review of the global distribution: is there a case for a single sickle mutation origin in Africa?	Valentina J Ngo Bitoungui, Regalo D Pule, Neil Hanchard, Jeanne Ngogang, Ambroise Wonkam	2015	OMICS	10.1089/omi.2014.0134	Pubmed

Nº	Título	Autor (es)	Año de publicación	Revista de publicación	DOI/ISSN	Base de Datos
12	Fetal haemoglobin levels and haematological characteristics of compound heterozygotes for haemoglobin S and deletional hereditary persistence of fetal haemoglobin	Duyen A Ngo, Banu Aygún , Idowu Akinshey , Jane S. Hankins , Ishir Bhan , Hong Y Luo , Martín H. Steinberg , David HK Chui	2011	British Journal of Haematology	10.1111/j.1365-2141.2011.08916.x	Pubmed
13	Hyperhemolysis Syndrome in Patients With Sickle Cell Disease	Mara Banks , James Shikle	2018	Archives of Pathology and Laboratory Medicine	10.5858/arpa.2017-0251-RS	Pubmed
14	Predicting risk factors for thromboembolic complications in patients with sickle cell anaemia - lessons learned for prophylaxis	Salam Alkindi, Anwaar R Al-Ghadani, Samah R Al-Zeheimi, Said Y Alkindi, Naglaa Fawaz, Samir K. Ballas , Anil V Pathare	2021	The Journal of international medical research	10.1177/03000605211055385	Pubmed
15	Prevalence of Bartonella spp. Infection in Patients with Sickle Cell Disease	Tania Cristina Benetti Soares , Gustavo Alves Brito Isaías , Amanda roberta de almeida, Marina Rovani Drummond, Marilene Neves da Silva, Bruno Grosselli Lania,	2020	Vector borne and zoonotic diseases (Larchmont, N.Y.)	10.1089/vbz.2019.2545	Pubmed

Nº	Título	Autor (es)	Año de publicación	Revista de publicación	DOI/ISSN	Base de Datos
		Gislaine Vieira-Damiani, Sara Teresinha Olalla Saad, Marna Elise Ericson, Kalpna Gupta, Paulo Eduardo Neves Ferreira Velho				
16	Clinical, laboratory, and genetic risk factors for thrombosis in sickle cell disease	Andrew Srisuwananukorn, Rasha Raslán, xuzhang, Binal N Shah, jin-han, michel gowhari, Roberto Molokie, Víctor R Gordeuk, Santosh I saraf	2020	Blood advances	10.1182/bloodadvances.2019001384	Pubmed
17	Troponin Elevation in Sickle Cell Disease	Nuri I Akkus, Saurabh Rajpal, Jeffrey Hilbun, Ashish Dwary, Thomas R Smith, Jorge Mina, Pratap C Reddy	2021	Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre	10.1159/000517540	Pubmed
18	Predictors of impending acute chest syndrome in	Salam Alkindi, Ikhlas Al Busaidi, Bushra Al Salami,	2020	Scientific reports	101.038	Pubmed

Nº	Título	Autor (es)	Año de publicación	Revista de publicación	DOI/ISSN	Base de Datos
	patients with sickle cell anaemia	Samir Rániga, anil patare, Samir K. Ballas				
19	Plasma Lipids and Lipoproteins in Sickle Cell Disease Patients in the Northern West Bank, Palestine	Fekri Samarah, Mahmoud A Srour, kamal dumaidi	2021	BioMed research international	10.1155/2021/6640956	Pubmed
20	Management of Osteomyelitis in Sickle Cell Disease: Review Article	Humaid Al Farii, Sara Zhou , Antonio Albers	2020	Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. Global research & reviews	105.435	Pubmed
21	Paediatric sickle cell disease at a tertiary hospital in Malawi: a retrospective cross-sectional study	Chikondi Sharon Chimbatata, Maestro Ro Chisale , Alfred Bornwell Kayira , Frank Watson Siniza, Balwani Chingaticifwe Mbakaya, Pablo Uchizi Kaseka, Pocha Kamudumuli, Tsung Shu Joseph Wu	2021	BMJ paediatrics open	101.136	Pubmed

Nº	Título	Autor (es)	Año de publicación	Revista de publicación	DOI/ISSN	Base de Datos
22	Association of HIV infection with clinical and laboratory characteristics of sickle cell disease	André Rolim Belisário, Paula F Blatyta, Diana Vivanco, claudia di lorenzo oliveira, Anna Bárbara Carneiro-Proietti, Ester Cerdeira Sabino, César de Almeida-Neto, paula loureiro, claudia maximo, Sheila de Oliveira García Mateos , Miriam V Flor- Park, Daniela de Oliveira Werneck Rodrigues, Rosimere Afonso Mota, Thelma T. González , Thomas J. Hoffmann, ShannonKelly , Brian Custer, Estudio de Evaluación de Donantes y Epidemiología de Receptores-III (REDS-III) Componente Internacional Brasil	2020	BMC infectious diseases	101.186	Pubmed

Nº	Título	Autor (es)	Año de publicación	Revista de publicación	DOI/ISSN	Base de Datos
23	Neurocognitive functioning in symptomatic adults with sickle cell disease: A description and comparison with unaffected siblings	Staci Martin, Marie Claire Roderick, Cristina Abel, Pamela Wolters, Mary Anne Toledo-Tamula, Courtney Fitzhugh, Mateo Hsieh, Juan Tisdale	2020	Neuropsychological rehabilitation	101.080	Pubmed
24	Sickle Cell Anemia Patients Display an Intricate Cellular and Serum Biomarker Network Highlighted by TCD4+CD69+ Lymphocytes, IL-17/MIP-1 β , IL-12/VEGF, and IL-10/IP-10 Axis	Nadja Pinto García, Alexander Leonardo S Júnior, Geysa Adriana Soares, Thainá Cristina C Costa, Alicia Patrino C Dos Santos, Allyson Guimarães Costa, Andrea Monteiro Tarragó, Rejane Nina Martins, Flávia do Carmo Leão Pontes, Emerson García de Almeida, Erich Vinícius de Paula, Olindo Assis Martins Filho, Adriana Malheiro	2020	Journal of immunology research	101.155	Pubmed

Nº	Título	Autor (es)	Año de publicación	Revista de publicación	DOI/ISSN	Base de Datos
25	Liver injury is associated with mortality in sickle cell disease	JJ Feld, G. J. Kato, C ko, Escudos en T, Hildesheim, DE Kleiner , JG Taylor sexto, Sandler, D Douek, V Haynes-Williams, JS Nichols, JH Pezuñas, jake liang, MT Gladwin, T Heller	2015	Alimentary pharmacology & therapeutics	101.111	Pubmed
26	Sickle Cell Disease: A Paradigm for Venous Thrombosis Pathophysiology	María A Lizarralde-Iragorri, Arun S Shet	2020	International journal of molecular sciences	103.390	Pubmed
27	Interleukin 6 as a marker of severe bacterial infection in children with sickle cell disease and fever: a case-control study	Elena María Rincón López , María Luisa Navarro Gómez, Teresa Hernández-Sampelayo Matos, David Aguilera-Alonso, Eva Dueñas Moreno, Jesús Saavedra Lozano, Begoña Santiago García, maría del mar santos sebastian, Marina García Morín, Cristina	2021	BMC infectious diseases	101.186	Pubmed

Nº	Título	Autor (es)	Año de publicación	Revista de publicación	DOI/ISSN	Base de Datos
		Beléndez Bieler, Jorge Lorente Romero, Elena Cela de Julián , Grupo de estudio F-DREP				
28	Investigation of Lipid Profile and Clinical Manifestations in SCA Children	Caroline Conceição da Guarda, Sétonджи Cocou Modeste Alexandre Yahouédéhou, Rayra Pereira Santiago, Camila Félix de Lima Fernández, Joelma Santana Dos Santos Neres, Antonio Mateus de Jesús Oliveira, Milena Magalhães Aleluya, Camylla Vilas Boas Figueiredo, Cleverson Alves Fonseca , Luciana Magalhaes Fiuza, Suellen Pinheiro Carvalho, Rodrigo Mota de Oliveira, Valma María Lopes Nascimento,	2020	Disease markers	101.155	Pubmed

N°	Título	Autor (es)	Año de publicación	Revista de publicación	DOI/ISSN	Base de Datos
		Larisa Carneiro Rocha, Marilda Souza Gonçalves				
29	Altered heme-mediated modulation of dendritic cell function in sickle cell alloimmunization	Emmanuelle Godefroy, Yunfeng Liu, patricia shi, W Beau Mitchell, Devin Cohen, stella t chou, Deepa Manwani, Karina Yazdanbakhsh	2016	Journal of hematology	103.324	Pubmed
30	Comparative study of hypercoagulability change in steady state and during vaso-occlusive crisis among Sudanese patients living with sickle cell disease	Elmigidad Abdelgadir Mohamed, Mamoud Mohamed Elgari, asaad mohamed babker, Hisham Ali Waggiallah	2020	African health sciences	104.314	Pubmed
31	Association of coagulation activation with clinical	Kenneth I Ataga, Julia e breña , Payal Desai , Ryan	2012	PloS one	101.371	Pubmed

N°	Título	Autor (es)	Año de publicación	Revista de publicación	DOI/ISSN	Base de Datos
	complications in sickle cell disease	mayo , Susana jones , Juan Delaney , Dell strayhorn , Alan Hinderliter				
32	Systemic causes of cholestasis	Andres S Delemos, Lawrence S. Friedman	2013	Clinics in liver disease	101.016	Pubmed
		Marie Dubert, Jacques Elion, Aissata Tolo, Dapa Aly Diallo, saliou diop, Ibrahima Diagne, Ibrahima Sango, Susana Beling, Odette Guifo, Guillermo				
33	Degree of anemia, indirect markers of hemolysis, and vascular complications of sickle cell disease in Africa	Wamba , Françoise Ngo Saco , Boidy Kouakou, Ismael Camara, Youssouf Traoré, Cheick Oumar Diakite, Valerie Gbonon, Blaise Félix Faye, Musa Seck, Indo Deme Ly, David Chelo , Roland N´Guetta Dieciséis, Ibrahima Bara Diop , Bamba Gaye	2017	Blood	101.182	Pubmed

N°	Título	Autor (es)	Año de publicación	Revista de publicación	DOI/ISSN	Base de Datos
		, Javier Jouven, Brigitte Ranque				
34	Sickle cell vaso-occlusive crisis: it's a gut feeling	Seah H Lim , Loren Rapido, Alison Morris	2016	Journal of translational medicine	101.186	Pubmed
35	Evaluation of Th17 related cytokines associated with clinical and laboratorial parameters in sickle cell anemia patients with leg ulcers	Rafa Ramos da Silva , Michelly Cristiny Pereira, Moacyr Jesús Barreto Melo Rêgo , Betania Lucena Domingues Hatzlhofer , Aderson da Silva Araújo, Marcos André Cavalcanti Bezerra, Iván da Rocha Pitta, Maira Galdino da Rocha Pitta	2014	Cytokine	101.016	Pubmed

Nº	Título	Autor (es)	Año de publicación	Revista de publicación	DOI/ISSN	Base de Datos
36	Epidemiological, clinical, and severity characterization of sickle cell disease in a population from the Brazilian Amazon	Purim César, Anamika Dhyani, Luis Augusto Schwade, Pollyana Acordi, Cinthia Xerez Albuquerque, Rejane Nina, Erich V de Paula, nelson frayji	2019	Hematology/oncology and stem cell therapy	101.016	Pubmed
37	Prevalence and associations of symptomatic renal papillary necrosis in sickle cell anemia patients in South-Eastern Nigeria	AJ Madu, AE Okoye, IC Ajuba, KA Madu, C Anigbo, K-Agu	2016	Nigerian journal of clinical practice	104.103	Pubmed
38	Serum levels of copper, zinc and disease severity scores in sickle cell disease patients in Benin City, Nigeria	Mathias Emokpae, Emmanuel B. Fatimehin, Progreso A Obazelu	2019	African health sciences	104.314	Pubmed
39	Validation of a Low-Cost Paper-Based Screening Test for Sickle Cell Anemia	Nathaniel Z Piedad, Xiaoxi Yang, Julie Canter , Seth M Vignes, alex jorge, Sergey S Shevkopliers	2016	PloS one	101.371	Pubmed
40	UGT1A1 promoter polymorphism associated with serum bilirubin level in Saudi patients with sickle cell disease	Zainab Hamad , Abdalá Aljedai , Rabih Halwani , Abdulrahman Al Sultan	2013	Annals of Saudi medicine	105.144	Pubmed

Nº	Título	Autor (es)	Año de publicación	Revista de publicación	DOI/ISSN	Base de Datos
41	Clinical and laboratory factors associated with the severity of proliferative sickle cell retinopathy in patients with sickle cell hemoglobin C (SC) and homozygous sickle cell (SS) disease	Nicolás Leveziel, Sylvie Bastuji-Garin , Franck Lalloum , Giuseppe Querques , Pascale Benlian , Michel Binaghi , Gabriel Coscas , Gisele Soubrane , Dora Bachir , Frederic Galacteros , Eric H. Souied	2011	Medicine	10.1097/MD.0b013e3182364cba	Pubmed
42	Dynamics of von Willebrand factor reactivity in sickle cell disease during vaso-occlusive crisis and steady state	JWR pecados, M Schimmel, BM Lucas, E Nur, Zeerleder de las SS, CFJ van Tuijn, DPM Brandjes, WF Kopatz, RT Urbano, JCM Meijers , BJ Biemond, K Fijnvandraat	2017	Journal of thrombosis and haemostasis : JTH	10.1111/jth.13728	Pubmed
43	Markers of severe vaso-occlusive painful episode frequency in children and adolescents with sickle cell anemia	Deepika S Darbari, Onyinye Onyekwere , Mehdi Nourraie , Caterina P. Minniti , Lori Luchtman-Jones , Sohail Rana , Craig Sable , Gregorio Ensing , Niti Dham	2012	The Journal of pediatrics	10.1016/j.jpeds.2011.07.018	Pubmed

Nº	Título	Autor (es)	Año de publicación	Revista de publicación	DOI/ISSN	Base de Datos
		, Andres Campbell , Manuel Arteta , Mark T. Gladwin , Osvaldo Castro , James G. Taylor 6.º , Gregory J. Kato , Víctor Gordeuk				
44	Risk factors for increased ED utilization in a multinational cohort of children with sickle cell disease	Jeffrey A. Glassberg, Jason Wang , Robyn Cohen , Lynne D Richardson , Michael R. DeBaun	2012	Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine	10.1111/j.1553-2712.2012.01364.x	Pubmed
45	comparative study of carbohydrate antigen 19-9 in sickle cell disease subjects and controls in Nnamdi Azikiwe University Teaching Hospital, Nnewi, Nigeria	Patricio Manafa, Chide Okocha, Benedicto Nwogho, Juan Aneke, Paul Smith Davis Okpara, Nancy Lbeh, Jorge Chukwuma, Vera Manafá, Ejike Nwane	2018	African health sciences	10.4314/ahs.v18i4.21	Pubmed
46	Coexisting systemic lupus erythematosus and sickle cell disease: case report and literature review	Teresa Cristina MV Robazzi, Cresio Alves, Laís Abreu, Gabriela Lemos	2015	Revista brasileira de reumatologia	10.1016/j.rbr.2013.05.005	Pubmed

Nº	Título	Autor (es)	Año de publicación	Revista de publicación	DOI/ISSN	Base de Datos
47	Red urine, updated for the nephrologist: a case report	Alejandro Le Joncour , laurent mesnard, Alejandro Hertig, Tomás Roberto	2018	BMC nephrology	10.1186/s12882-018-0939-9	Pubmed
48	Microvascular oxygen consumption during sickle cell pain crisis	Villancico A Rowley, Allison K Ikeda, Miles Seidel, Tiffany C Anaebere, Mateo D Antalek, Catalina Seamon, Anna K. Conrey, Laurel Mendelsohn, James Nichols, Alejandro M. Gorbach, Gregorio J Kato, hans ackermann	2014	Blood	10.1182/sangre-2013-11-533406	Pubmed
49	First evidence of subclinical renal tubular injury during sickle-cell crisis	Vicente Audard , Stéphane Moutereau , Gaetana Vandemelbrouck , Anoosha Habibi , Mehdi Khellaf , Felipe Grimbert , Yves Levy , Sylvain Loric , Bertrand Renaud , Felipe Lang , Bertrand Godeau ,	2014	Orphanet journal of rare diseases	10.1186/1750-1172-9-67	Pubmed

Nº	Título	Autor (es)	Año de publicación	Revista de publicación	DOI/ISSN	Base de Datos
		Frederic Galacteros , Pablo Bartolucci				
50	Caracterización rápida y reproducible de la formación de células falciformes durante la desoxigenación automatizada en células enfermas de pacientes	Rab, Minke A E un , b Enviar correo a Rab MAE; van Oirschot Brigitte A. un ; Boss, Jennifer un ; Merckx, Tesy H. un ; van Wesel, Annet C W un ; Abdulmalik, Osheizac ; Safo, Martín K. re ; Versluijs, Birgitta A. mi ; Houwing, Maite E. f ; Cnossen Marjon H. f ; Riedl, Jürgeng ; Schutgens, Roger E G b	2019	American Journal of Hematology	10.1002/ajh.25443	Scopus
51	La gravedad clínica de la hemoglobina S/Black (Aγδβ) 0 -talasemia	Cancio, María I. a Enviar correo a Cancio MI; Aygún, Banusegundo ; Chui, David Hong Kong c	2017	Pediatric Blood and Cancer	10.1002/pbc.26596	Scopus

Nº	Título	Autor (es)	Año de publicación	Revista de publicación	DOI/ISSN	Base de Datos
		;RothmanJennifer A.re ;Scott, J. Paulmi ;Estepp, Jeremie H.f ;Hankins, Jane S.F				
52	Estudio de cohorte de adultospacientescon enfermedad de hemoglobina SC: características clínicas y predictores de mortalidad	Gualandro, Sandra F. MmaEnviar correo a Gualandro SFM;Fonseca, Guilherme HHun ;Yokomizo, Iara K.un ;Gualandro, Danielle M.segundo ;Suganuma, Liliana M	2015	British Journal of Haematology	10.1111/bjh.13625	Scopus
53	Factores de riesgo clínicos, de laboratorio y genéticos para la trombosis en la enfermedad de células falciformes	Srisuwananukorn, Andrewun ;Raslán, Rashaun ;Zhang, Xuun ;Sha, Binal N.un ;Han, Jinun , b ;Gowhari, Michelun ;Molokie, Robert E.una , c ;Gordeuk, Víctor R.un ;Saraf, Santosh L.aEnviar correo a Saraf SL	2020	Blood advances	10.1182/avances de sangre.2019001384	Scopus

Nº	Título	Autor (es)	Año de publicación	Revista de publicación	DOI/ISSN	Base de Datos
54	Hipereosinofilia Pediátrica: Características, Manifestaciones Clínicas y Diagnósticos	Burris, Daraun ;Rosenberg, Chen E.un ;SchwartzJustin T.un ;Zhang, Yinsegundo ;EbyMichael D.un ;Abonia, J. Pabloun ;FulkersonPatricia C.aEnviar correo a Fulkerson Patricia C	2019	Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice	10.1016/j.jaip.2019.05.011	Scopus
55	Complicaciones endocrinas y metabólicas en niños y adolescentes con enfermedad de células falciformes: un estudio de cohorte italiano	Mandese V.aEnviar correo a Mandese V.;bigi e.bEnviar correo a Bigi E.;Bruzzi P.CEnviar correo a Bruzzi P.;Palacio G.bEnviar correo a Palazzi G.;Predieri B.CEnviar correo a Predieri B.;Lucaccioni L.aEnviar correo a Lucaccioni L.;Cellini M.bEnviar correo a Cellini M.; Lughetti L.	2019	BMC Pediatrics	10.1186/s12887-019-1423-9	Scopus

Nº	Título	Autor (es)	Año de publicación	Revista de publicación	DOI/ISSN	Base de Datos
56	Perfil clínico y de laboratorio de pacientes con anemia de células falciformes	Sant'Ana, Philippe Gabriel dos Santosun ;Araújo, Ariane Moreiraun ;Pimenta, Cynthia Teixeiraun ;Bezerra, Mário Lúcio Pacheco Kerun ;Júnior, Sílvio Pereira Borgesun ;Neto, Viviana Martinsun ;Dias, Janaina Sousasegundo ;Lopes, Aline de Freitassegundo ;Ríos, Danyelle Romana Alvesun ;Pinheiro, Melina de Barros	2017	Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia	10.1016/j.bjhh.2016.09.007	Scopus
57	Efecto de la transfusión de glóbulos rojos con una duración de almacenamiento más larga frente a una más corta en los niveles elevados de lactato en sangre en niños con anemia grave ensayo clínico aleatorizado total	Dhabangi, Agreyun ;Ainomugisha, Brendasegundo ;Cserti-Gazdewich, Christinec ;Ddungu, Henryre ;Kyeyune, Dorothyre ;Musisi, Esdrasmi ;Opoka, Robertomi ;Stowell,	2015	JAMA - Journal of the American Medical Association	10.1001/jama.2015.13977	Scopus

Nº	Título	Autor (es)	Año de publicación	Revista de publicación	DOI/ISSN	Base de Datos
		Christopher P.f ;DzikWalter H				
58	Complicaciones trombóticas de las neoplasias mieloproliferativas: evaluación del riesgo y manejo guiado por el riesgo	Casini A. ;Fontana P. ;Lecompte TP	2013	Journal of Thrombosis and Haemostasis	10.1111/jth.12265	Scopus
59	Proceso de atención en enfermería en un paciente pediátrico con drepanocitosis. Caso clínico.	Claudia Villarejo García ; Claudia García Cardenal; Ana Cristina Larrosa Sebastián ; Daniela Blasco Alquézar ; Beatriz Escuder Franco ; Loreto Zaragoza Molinés	2021	Revista Sanitaria de Investigación	ISSN-e 2660-7085	Dialnet
60	Bacterial meningitis in patients with sickle cell anemia in Salvador, Bahia, Brazil: a report on ten cases	Francine chenou, Jailton Azevedo, Helena Ferreira Leal, Marilda de Souza Gonçalves, Joice Neves Reis	2020	Hematology, Transfusion and Cell Therapy	10.1016/j.htct.2019.06.006	Scielo

Nº	Título	Autor (es)	Año de publicación	Revista de publicación	DOI/ISSN	Base de Datos
61	Clinical and laboratory profile of patients with sickle cell anemia	Phelipe Gabriel dos Santos Sant'Ana, Ariane Moreira Araujo, Cynthia Teixeira Pimenta, Mário Lúcio Pacheco Ker Bezerra, Sílvia Pereira Borges Junior, Viviana Martins Neto, Janaina Sousa Dias, Aline de Freitas Lopes, Danyelle Romana Alves Rios, Melina de Barros Pinheiro	2017	Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia	10.1016/j.bjhh.2016.09.007	Scielo
62	Haplotipos del gen de la globina beta en portadores de hemoglobina S en Colombia	Claudia Liliana Durán, Olga Lucía Morales, Sandra Johanna Echeverri, Mario Isaza	2012	Biomédica	ISSN 2590-7379	Scielo
63	Enfermedad de células falciformes en el embarazo	Xiomara Pujadas Rios, Lala Laura Viñals Rodríguez	2016	Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología	ISSN 1561-3062	Scielo
64	Sickle cell disease with persistent fetal hemoglobin as a protective factor: a case report	Rivera-Paz EE, Palencia EP, Espinal-Palacios AG, Peña-Hernández A	2016	Revista Mexicana de Pediatría	-	Google Academic

Nº	Título	Autor (es)	Año de publicación	Revista de publicación	DOI/ISSN	Base de Datos
65	La drepanocitosis en Cuba. Estudio en niños	Prof. DraC. Eva Svarch,I DraC. Beatriz Marcheco-Teruel,II Dr. Sergio Machín-García,I Dra. Andrea Menéndez-Veitía,I Dra. Ileana Nordet-Carrera,I Dr. Alberto Arencibia-Núñez,I Dr. Aramis Núñez-Quintana,III Lic. Raúl Martínez-Triana,I Dr. Claudio Scherle-Matamoros,III Dr. Eliécer San Román-García,IV Dr. Alejandro González-Otero,I Prof. DrC. Ernesto de la Torre-Montejo	2011	Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia	ISSN 1561-2996	Scielo
66	Enfermedad de células falciformes: Un diagnóstico para tener presente	Pamela Zúñiga C.A B, Cindy Martínez G.C, Lina M. González R.D, Diana S. Rendón C.E, Nicolás Rojas R.A, Francisco Barriga C.A, María	2018	Revista chilena de pediatría	ISSN 0370-4106	Scielo

Nº	Título	Autor (es)	Año de publicación	Revista de publicación	DOI/ISSN	Base de Datos
		Angélica Wietstruck P.A				
67	Drepanocitosis y cáncer: un camino hacia nuevas investigaciones	Dra. Yesy Caterine Expósito Delgado, Dra. Olga M. Agramonte Llanes, Lic. Maydelín Miguel Morales	2014	Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia	ISSN 0864-0289	Scielo
68	Infarto de Bazo y Hemoglobinopatía S en la Altura	Oscar E. Frisancho y Carlos Ichiyanagui Rodríguez	2012	Revista de Gastroenterología del Perú	ISSN 1022-5129	Scielo
69	Síndrome Torácico Agudo en un paciente Sicklémico. Presentación de un caso	Magalys Saborit Acuña, Osmaira Salazar Caballeros, Bárbara Rives Martell, Alejandro Guerra Vega, Carlos Suárez Cabreja, Aida Hernández Osorio	2015	Revista de Medicina	-	Google Academic
70	Sickle cell nephropathy. Clinical manifestations and new mechanisms involved in kidney injury	Salvador Payán-Pernía, Anna Ruiz Llobet, Ángel F. Remacha, Jesús Egido, José Aurelio Ballarín Castán, Juan Antonio Moreno	2021	Sociedad Española de Nefrología	10.1016/j.nefro.2020.10.012	Google Academic

Nº	Título	Autor (es)	Año de publicación	Revista de publicación	DOI/ISSN	Base de Datos
71	Hemoglobinopatías de tipo S y embarazo. Resultados en la atención al perinato	MsC. Abelardo Salvador Toirac Lamarque, MsC. Gladys Blanco Román, MsC. Viviana Pascual López, Dra.C. Carolina Plasencia Asorey, MsC. Milagros Ibarra Madrazo y Dr. Jorge Losada Gómez	2011	MEDISAN	ISSN 1029-3019	Scielo
72	Lactate dehydrogenase in sickle cell disease	Katia Stankovic Stojanovic, FrançoisLionnet	2016	Clinica Chimica Acta	10.1016/j.cca.2016.04.035	Google Academic
73	Blood rheological abnormalities in sickle cell anemia	Connes, Philippe, Renoux, Céline, Romana, Abkarian, Manouk, Joly, Philippe Martín, Cirilo Hardy-Dessources, Marie-Dominiqueb Ballas, Samir K.	2018	Hemorreología Clínica y Microcirculación	10.3233/CH-189005	Google Academic
74	Chronic organ failure in adult sickle cell disease	Elliott Vichinski	2017	Hematology Am Soc Hematol Educ Program	doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.435	Google Academic

Nº	Título	Autor (es)	Año de publicación	Revista de publicación	DOI/ISSN	Base de Datos
75	Management of chronic respiratory complications in children and adolescents with sickle cell disease	Michele Arigliani , Atul Gupta	2020	Revisión respiratoria europea	10.1183/16000617.	Google Academic
76	Chapter 199 - Cerebrovascular complications in children with sickle cell disease	M. de Montalembert, W Wang	2013	Handbook of Clinical Neurology	10.1016/B978-0-444-59565-2.00064-2	Google Academic
77	End points for sickle cell disease clinical trials: patient-reported outcomes, pain, and the brain	Ann T. Farrell , Julia Panepinto , C.Patrick Carroll , Deepika S.Darbari , Ankit A. Desai , Allison A. Rey , Roberto J. Adams , Tabitha D. Barber , Amanda M Brandow , Michael R. DeBaun , Manus J. Donahue , Kalpna Gupta , Jane S. Hankins , Michelle Kameka , Fenella J. Kirkham , harvey luksenburg , Shirley Molinero , Patricia Ann Oneal , David C. Rees , Rosanna Setsé , Vivien A. Sheehan	2019	Blood advances	10.1182/bloodadvances.2019000882	Google Academic

N°	Título	Autor (es)	Año de publicación	Revista de publicación	DOI/ISSN	Base de Datos
		, Juan Strouse , Cheryl L. Stucky , Elena M. Werner , Juan C. Madera , Guillermo T. Zempsky				
78	Hypoxia and Inflammation in Children with Sickle Cell Disease: Implications for Hippocampal Functioning and Episodic Memory	María Iampietro , Tania Giovannetti y Reem Tarazi	2014	Revisión de neuropsicología	10.1007/s11065-014-9259-4	Google Academic
79	Recommendations for the management of sickle cell disease in South Africa	NA Alli ; M Patel ; HD Alli ; F Bassa ; MJ Coetzee ; A Davidson ; MR Essop ; A Lakha ; VJ Louw ; N Novitzky ; Felipe ; JE Poole ; RD Wainwright	2014	SAMJ: Revista médica sudafricana	10.7196/SAMJ.8470	Scielo

Anexo 3. Lista de verificación e información según la declaración The Strobe

N ^o	Año	Documentos	Título y Resumen (1)	Introducción (2)	Métodos (8)	Resultados (6)	Discusión (4)	Otra Información (1)	Suma	Porcentaje	Comentario
1	2014	Polimorfismos de ADN en los locus de los sitios BCL11A, HBS1L-MYB y Xmn1-HBG2 asociados con los niveles de hemoglobina fetal en pacientes con anemia de células falciformes del norte de Brasil	1	2	4	3	3	0	13	59%	Excluido
2	2019	Management of liver complications in sickle cell disease	1	2	6	4	4	0	17	77%	Incluido
3	2014	Fetal hemoglobin in sickle cell anemia: a glass half full?	1	1	4	5	4	0	15	68%	Excluido
4	2017	Acute and chronic hepatobiliary manifestations of sickle cell disease: A review	1	2	7	5	3	0	18	82%	Incluido
5	2013	Fetal hemoglobin in sickle cell anemia: genetic studies of the Arab-Indian haplotype	1	1	5	5	3	0	15	68%	Excluido
6	2020	Clinical Management of Sickle Cell Liver Disease in Children and Young Adults	1	2	6	6	4	0	19	86%	Incluido

N ^o	Año	Documentos	Título y Resumen (1)	Introducción (2)	Métodos (8)	Resultados (6)	Discusión (4)	Otra Información (1)	Suma	Porcentaje	Comentario
7	2016	Dense red blood cell and oxygen desaturation in sickle-cell disease	1	2	7	4	3	0	17	77%	Incluido
8	2012	Erythrocyte density in sickle cell syndromes is associated with specific clinical manifestations and hemolysis	1	2	6	4	4	0	17	77%	Incluido
9	2016	Interim assessment of liver damage in patients with sickle cell disease using new non-invasive techniques	1	1	7	5	4	0	18	82%	Incluido
10	2012	Circulating cell-free DNA in sickle cell disease: is it a potentially useful biomarker?	1	2	6	4	1	0	14	64%	Excluido
11	2015	Beta-globin gene haplotypes among cameroonians and review of the global distribution: is there a case for a single sickle mutation origin in Africa?	1	2	5	4	4	1	17	77%	Incluido

N ^o	Año	Documentos	Título y Resumen (1)	Introducción (2)	Métodos (8)	Resultados (6)	Discusión (4)	Otra Información (1)	Suma	Porcentaje	Comentario
12	2011	Fetal haemoglobin levels and haematological characteristics of compound heterozygotes for haemoglobin S and deletional hereditary persistence of fetal haemoglobin	1	1	7	4	4	0	17	77%	Incluido
13	2018	Hyperhemolysis Syndrome in Patients With Sickle Cell Disease	1	1	4	3	3	0	12	55%	Excluido
14	2021	Predicción de factores de riesgo de complicaciones tromboembólicas en pacientes con anemia de células falciformes: lecciones aprendidas para la profilaxis	1	2	6	4	3	1	17	77%	Incluido
15	2020	Prevalence of Bartonella spp. Infection in Patients with Sickle Cell Disease	1	2	3	5	3	1	15	68%	Excluido
16	2020	Clinical, laboratory, and genetic risk factors for thrombosis in sickle cell disease	1	1	5	5	4	1	17	77%	Incluido
17	2021	Troponin Elevation in Sickle Cell Disease	1	2	6	5	4	0	18	82%	Incluido

N ^o	Año	Documentos	Título y Resumen (1)	Introducción (2)	Métodos (8)	Resultados (6)	Discusión (4)	Otra Información (1)	Suma	Porcentaje	Comentario
18	2020	Predictors of impending acute chest syndrome in patients with sickle cell anaemia	1	2	7	4	3	0	17	77%	Incluido
19	2020	Management of Osteomyelitis in Sickle Cell Disease: Review Article	1	1	3	3	3	0	11	50%	Excluido
20	2021	Paediatric sickle cell disease at a tertiary hospital in Malawi: a retrospective cross-sectional study	1	1	4	3	3	0	12	55%	Excluido
21	2020	Association of HIV infection with clinical and laboratory characteristics of sickle cell disease	1	2	5	5	4	0	17	77%	Incluido
22	2020	Neurocognitive functioning in symptomatic adults with sickle cell disease: A description and comparison with unaffected siblings	1	1	3	4	4	0	13	59%	Excluido

N ^o	Año	Documentos	Título y Resumen (1)	Introducción (2)	Métodos (8)	Resultados (6)	Discusión (4)	Otra Información (1)	Suma	Porcentaje	Comentarios
23	2020	Sickle Cell Anemia Patients Display an Intricate Cellular and Serum Biomarker Network Highlighted by TCD4+CD69+ Lymphocytes, IL-17/MIP-1 β, IL-12/VEGF, and IL-10/IP-10 Axis	1	1	3	4	4	0	13	59%	Excluido
24	2015	Liver injury is associated with mortality in sickle cell disease	1	2	5	5	4	1	18	82%	Incluido
25	2020	Sickle Cell Disease: A Paradigm for Venous Thrombosis Pathophysiology	1	1	4	4	4	0	14	64%	Excluido
26	2021	Interleukin 6 as a marker of severe bacterial infection in children with sickle cell disease and fever: a case-control study	1	2	5	5	4	1	18	82%	Incluido
27	2020	Investigation of Lipid Profile and Clinical Manifestations in SCA Children	1	2	5	5	4	0	17	77%	Incluido
28	2016	Altered heme-mediated modulation of dendritic cell function in sickle cell alloimmunization	1	2	3	3	4	1	14	64%	Excluido

N ^o	Año	Documentos	Título y Resumen (1)	Introducción (2)	Métodos (8)	Resultados (6)	Discusión (4)	Otra Información (1)	Suma	Porcentaje	Comentario
29	2020	Comparative study of hypercoagulability change in steady state and during vaso-occlusive crisis among Sudanese patients living with sickle cell disease	1	2	5	5	4	0	17	77%	Incluido
30	2012	Association of coagulation activation with clinical complications in sickle cell disease	1	2	7	5	4	0	19	86%	Incluido
31	2013	Systemic causes of cholestasis	1	1	3	3	4	0	12	55%	Excluido
32	2017	Degree of anemia, indirect markers of hemolysis, and vascular complications of sickle cell disease in Africa	1	1	4	5	5	0	16	73%	Excluido
33	2016	Sickle cell vaso-occlusive crisis: it's a gut feeling	1	1	4	3	3	0	12	55%	Excluido
34	2014	Evaluation of Th17 related cytokines associated with clinical and laboratorial parameters in sickle cell anemia patients with leg ulcers	1	2	4	4	3	0	14	64%	Excluido

N ^o	Año	Documentos	Título y Resumen (1)	Introducción (2)	Métodos (8)	Resultados (6)	Discusión (4)	Otra Información (1)	Suma	Porcentaje	Comentario
35	2019	Epidemiological, clinical, and severity characterization of sickle cell disease in a population from the Brazilian Amazon	1	2	6	5	4	0	18	82%	Incluido
36	2016	Prevalence and associations of symptomatic renal papillary necrosis in sickle cell anemia patients in South-Eastern Nigeria	1	2	6	4	4	1	18	82%	Incluido
37	2019	Serum levels of copper, zinc and disease severity scores in sickle cell disease patients in Benin City, Nigeria	1	2	6	5	4	0	18	82%	Incluido
38	2016	Validation of a Low-Cost Paper-Based Screening Test for Sickle Cell Anemia	1	2	5	3	3	0	14	64%	Excluido
39	2013	UGT1A1 promoter polymorphism associated with serum bilirubin level in Saudi patients with sickle cell disease	1	2	7	4	4	0	18	82%	Incluido
40	2017	Dynamics of von Willebrand factor reactivity in sickle cell	1	2	6	5	4	0	18	82%	Incluido

N ^o	Año	Documentos	Título y Resumen (1)	Introducción (2)	Métodos (8)	Resultados (6)	Discusión (4)	Otra Información (1)	Suma	Porcentaje	Comentario
		disease during vaso-occlusive crisis and steady state									
41	2018	Comparative study of carbohydrate antigen 19-9 in sickle cell disease subjects and controls in Nnamdi Azikiwe University Teaching Hospital, Nnewi, Nigeria	1	2	6	5	4	0	18	82%	Incluido
42	2015	Coexisting systemic lupus erythematosus and sickle cell disease: case report and literature review	1	1	4	4	4	0	14	64%	Excluido
43	2018	Red urine, updated for the nephrologist: a case report	1	1	4	4	3	0	13	59%	Excluido
44	2014	Microvascular oxygen consumption during sickle cell pain crisis	1	1	3	5	4	0	14	64%	Excluido
45	2014	First evidence of subclinical renal tubular injury during sickle-cell crisis	1	2	7	5	4	0	19	86%	Incluido

N ^o	Año	Documentos	Título y Resumen (1)	Introducción (2)	Métodos (8)	Resultados (6)	Discusión (4)	Otra Información (1)	Suma	Porcentaje	Comentario
46	2019	Caracterización rápida y reproducible de la formación de células falciformes durante la desoxigenación automatizada en hoza célula enfermedad pacientes	1	1	5	3	3	0	13	59%	Excluido
47	2017	La gravedad clínica de la hemoglobina S/Black (Aγδβ) 0 -talasemia	1	2	5	3	3	0	14	64%	Excluido
48	2015	Estudio de cohorte de adultos pacientes con enfermedad de hemoglobina SC: características clínicas y predictores de mortalidad	1	2	6	5	4	0	18	82%	Incluido
49	2019	Hipereosinofilia Pediátrica: Características, Manifestaciones Clínicas y Diagnósticos	1	2	5	5	4	0	17	77%	Incluido
50	2019	Complicaciones endocrinas y metabólicas en niños y adolescentes con enfermedad de células falciformes: un estudio de cohorte italiano	1	2	7	4	4	0	18	82%	Incluido

N ^o	Año	Documentos	Título y Resumen (1)	Introducción (2)	Métodos (8)	Resultados (6)	Discusión (4)	Otra Información (1)	Suma	Porcentaje	Comentario
51	2015	Efecto de la transfusión de glóbulos rojos con una duración de almacenamiento más larga frente a una más corta en los niveles elevados de lactato en sangre en niños con anemia grave ensayo clínico aleatorizado total	1	1	4	3	3	0	12	55%	Excluido
52	2013	Complicaciones tromboticas de las neoplasias mieloproliferativas: evaluación del riesgo y manejo guiado por el riesgo	1	2	6	4	4	0	17	77%	Incluido
53	2020	Bacterial meningitis in patients with sickle cell anemia in Salvador, Bahia, Brazil: a report on ten cases	1	1	4	3	4	0	13	59%	Excluido
54	2017	Clinical and laboratory profile of patients with sickle cell anemia	1	2	7	4	3	0	17	77%	Incluido
55	2012	Haplotipos del gen de la globina beta en portadores de hemoglobina S en Colombia	1	2	6	5	4	1	19	86%	Incluido

N ^o	Año	Documentos	Título y Resumen (1)	Introducción (2)	Métodos (8)	Resultados (6)	Discusión (4)	Otra Información (1)	Suma	Porcentaje	Comentario
56	2016	Enfermedad de células falciformes en el embarazo	1	2	4	3	3	0	13	59%	Excluido
57	2011	La drepanocitosis en Cuba. Estudio en niños	1	1	4	3	4	0	13	59%	Excluido
58	2018	Enfermedad de células falciformes: Un diagnóstico para tener presente	1	1	5	4	3	1	15	68%	Excluido
59	2012	Infarto de Bazo y Hemoglobinopatía S en la Altura	1	2	5	3	3	0	14	64%	Excluido
60	2021	Sickle cell nephropathy. Clinical manifestations and new mechanisms involved in kidney injury	1	2	6	4	4	0	17	77%	Incluido
61	2016	Lactate dehydrogenase in sickle cell disease	1	2	7	5	4	0	19	86%	Incluido
62	2017	Chronic organ failure in adult sickle cell disease	1	2	6	5	4	0	18	82%	Incluido
63	2020	Management of chronic respiratory complications in children and adolescents with sickle cell disease	1	2	8	6	4	0	21	95%	Incluido
64	2013	Chapter 199 - Cerebrovascular complications in	1	2	7	5	4	0	19	86%	Incluido

N ^o	Año	Documentos	Título y Resumen (1)	Introducción (2)	Métodos (8)	Resultados (6)	Discusión (4)	Otra Información (1)	Suma	Porcentaje	Comentario
		children with sickle cell disease									
65	2019	End points for sickle cell disease clinical trials: patient-reported outcomes, pain, and the brain	1	1	5	6	4	0	17	77%	Incluido
66	2014	Hypoxia and Inflammation in Children with Sickle Cell Disease: Implications for Hippocampal Functioning and Episodic Memory	1	2	4	4	3	0	14	64%	Excluido
67	2014	Recommendations for the management of sickle cell disease in South Africa	1	2	6	6	3	0	18	82%	Incluido

Nota: Cada sección contiene ítems para la revisión de cada documento; Introducción: Contexto, fundamentos y objetivos. Métodos: Diseño de estudio, contexto, participantes, variables, fuentes de datos, sesgos, variables cuantitativas, métodos estadísticos. Resultados: Participantes, datos descriptivos, datos de las variables de resultados, resultados principales, otros análisis. Discusión: Resultados clave, limitaciones, interpretación, generalidad. Finalmente, el ítem de Otra información contiene: Financiación.

Anexo 4. Matriz de información de artículos excluidos

Nº	Título	Autor (es)	Año de publicación	DOI/ISSN	Razón de la exclusión
1	Factores de riesgo clínicos, de laboratorio y genéticos para la trombosis en la enfermedad de células falciformes	Srisuwananukorn, Andrewun ;Raslán, Rashaun ;Zhang, Xuun ;Sha, Binal N.un ;Han, Jinun , b ;Gowhari, Michelun ;Molokie, Robert E.una , c ;Gordeuk, Víctor R.un ;Saraf, Santosh L.aEnviar correo a Saraf SL	2020	10.1182/avances de sangre.2019001384	Artículo Duplicado
2	Perfil clínico y de laboratorio de pacientes con anemia de células falciformes	Sant'Ana, Philippe Gabriel dos Santosun ;Araújo, Ariane Moreiraun ;Pimenta, Cynthia Teixeiraun ;Bezerra, Mário Lúcio Pacheco Kerun ;Júnior, Sílvio Pereira Borgesun ;Neto, Viviana Martinsun ;Dias, Janaina Sousasegundo ;Lopes, Aline de Freitassegundo ;Ríos, Danyelle Romana Alvesun	2017	10.1016/j.bjhh.2016.09.007	Artículo Duplicado

;Pinheiro, Melina
de Barros

3	Risk factors for increased ED utilization in a multinational cohort of children with sickle cell disease	Jeffrey A. Glassberg, Jason Wang, Robyn Cohen, Lynne D Richardson, Michael R. DeBaun	2012	10.1111/j.1553-2712.2012.01364.x	Clasificación SCImago: Q4
4	Plasma Lipids and Lipoproteins in Sickle Cell Disease Patients in the Northern West Bank, Palestine	Fekri Samarah, Mahmoud A Srour, Kamal Dumaidi	2021	10.1155/2021/6640956	Clasificación SCImago: Q4
5	Blood rheological abnormalities in sickle cell anemia	Connes, Philippe, Renoux, Céline, Romana, Abkarian, Manouk, Joly, Philippe Martín, Cirilo Hardy-Dessources, Marie-Dominique Ballas, Samir K.	2018	10.1016/j.cca.2016.04.035	Artículo No de Acceso libre

6	Clinical and laboratory factors associated with the severity of proliferative sickle cell retinopathy in patients with sickle cell hemoglobin C (SC) and homozygous sickle cell (SS) disease	Nicolás Leveziel, Sylvie Bastuji-Garin , Franck Lalloum , Giuseppe Querques , Pascale Benlian , Michel Binaghi , Gabriel Coscas , Gisele Soubrane , Dora Bachir , Frederic Galacteros , Eric H. Souied	2011	10.1097/MD.0b013e3182364cba	Clasificación SCImago: Q4
7	Hemoglobinopatías de tipo S y embarazo. Resultados en la atención al perinato	MsC. Abelardo Salvador Toirac Lamarque, MsC. Gladys Blanco Román, MsC. Viviana Pascual López, Dra.C. Carolina Plasencia Asorey, MsC. Milagros Ibarra Madrazo y Dr. Jorge Losada Gómez	2011	ISSN 1029-3019	Artículo Incompleto
8	Drepanocitosis y cáncer: un camino hacia nuevas investigaciones	Dra. Yesy Caterine Expósito Delgado, Dra. Olga M. Agramonte Llanes, Lic. Maydelín Miguel Morales	2014	ISSN 0864-0289	Clasificación SCImago: Q4

9	Proceso de atención en enfermería en un paciente pediátrico con drepanocitosis. Caso clínico.	Claudia Villarejo García; Claudia García Cardenal; Ana Cristina Larrosa Sebastián ; Daniela Blasco Alquézar ; Beatriz Escuder Franco ; Loreto Zaragoza Molinés	2021	ISSN-e 2660-7085	Artículo no relacionado con el tema de investigación
10	Sickle cell disease with persistent fetal hemoglobin as a protective factor: a case report	Rivera-Paz EE, Palencia EP, Espinal-Palacios AG, Peña-Hernández A	2016	-	Clasificación SCImago: Q4
11	Síndrome Torácico Agudo en un paciente Sicklémico. Presentación de un caso	Magalys Saborit Acuña, Osmaira Salazar Caballeros, Bárbara Rives Martell, Alejandro Guerra Vega, Carlos Suárez Cabreja, Aida Hernández Osorio	2015	-	Artículo no relacionado con el tema de investigación

12	Markers of severe vaso-occlusive painful episode frequency in children and adolescents with sickle cell anemia	Deepika S Darbari, Onyinye Onyekwere , Mehdi Nouraie , Caterina P. Minniti , Lori Luchtman-Jones , Sohail Rana , Craig Sable , Gregorio Ensing , Niti Dham , Andres Campbell , Manuel Arteta , Mark T. Gladwin , Osvaldo Castro , James G. Taylor 6.º , Gregory J. Kato , Víctor Gordeuk	2012	10.1016/j.jpeds.2011.07.018	Clasificación SCImago: Q4
13	DNA polymorphisms at BCL11A, HBS1L-MYB and Xmn1-HBG2 site loci associated with fetal hemoglobin levels in sickle cell anemia patients from Northern Brazil	Greice Lemos Cardoso 1, Isabela Guerrero Diniz 1, Aylla Nubia Lima Martins da Silva 1, Daniele Almeida Cunha 1, Josivaldo Soares da Silva Junior, Camila Tavares Carvalho Uchoa, Sidney Emanuel Batista dos Santos, Saide María Sarmiento Trindade, María do Socorro de Oliveira Cardoso, João Farias Guerrero	2014	10.1016/j.bcnd.2014.07.006	Artículo Excluido (STROBE)

14	Fetal hemoglobin in sickle cell anemia: a glass half full?	Martín H. Steinberg, David HK Chui , George J. Dover , Paola Sebastián , Abdulrahman Alsultán	2014	10.1182/blood-2013-09-528067	Artículo Excluido (STROBE)
15	Fetal hemoglobin in sickle cell anemia: genetic studies of the Arab-Indian haplotype	Duyen Ngo, Harold Bae , Martín H. Steinberg , Paola Sebastián , Nadia Solovieff , Clinton T. Baldwin , Eftimia Melista , Surinder Safaya , Lindsay A. Farrer , Ahmed M Al-Suliman , Waleed H. Albuali , Muneer H Al Bagshi , Zaki Naserullah , Idowu Akinshey , Patricio Gallagher , Hong Yuan Luo , David HK Chui , John J Farrell , Amein K Al-Ali , Abdulrahman Alsultán	2013	10.1016/j.bcmed.2012.12.005	Artículo Excluido (STROBE)
16	Circulating cell-free DNA in sickle cell disease: is it a potentially useful biomarker?	Salah Al-Humood 1, Rajaa Zueriq , Lama Al Faris , Rajaa Maruf , Fahd Al Mulla	2012	10.5858/arpa.2012-0725-OA	Artículo Excluido (STROBE)

17	Hyperhemolysis Syndrome in Patients With Sickle Cell Disease	Mara Banks , James Shikle	2018	10.5858/arpa.2017-0251-RS	Artículo Excluido (STROBE)
18	Prevalence of Bartonella spp. Infection in Patients with Sickle Cell Disease	Tania Cristina Benetti Soares , Gustavo Alves Brito Isaías , Amanda roberta de almeida, Marina Rovani Drummond, Marilene Neves da Silva, Bruno Grosselli Lania, Gislaine Vieira-Damiani, Sara Teresinha Olalla Saad, Marna Elise Ericson, Kalpna Gupta, Paulo Eduardo Neves Ferreira Velho	2020	10.1089/vbz.2019.2545	Artículo Excluido (STROBE)
19	Management of Osteomyelitis in Sickle Cell Disease: Review Article	Humaid Al Farii, Sara Zhou , Antonio Albers	2020	105.435	Artículo Excluido (STROBE)

20	Paediatric sickle cell disease at a tertiary hospital in Malawi: a retrospective cross-sectional study	Chikondi Sharon Chimbatata, Maestro Ro Chisale , Alfred Bornwell Kayira , Frank Watson Siniza, Balwani Chingaticlifwe Mbakaya, Pablo Uchizi Kaseka, Pocha Kamudumuli, Tsung Shu Joseph Wu	2021	101.136	Artículo Excluido (STROBE)
21	Neurocognitive functioning in symptomatic adults with sickle cell disease: A description and comparison with unaffected siblings	Staci Martin, Marie Claire Roderick, Cristina Abel, Pamela Wolters, Mary Anne Toledo-Tamula, Courtney Fitzhugh, Mateo Hsieh, Juan Tisdale	2020	101.080	Artículo Excluido (STROBE)

22	Sickle Cell Anemia Patients Display an Intricate Cellular and Serum Biomarker Network Highlighted by TCD4+CD69+ Lymphocytes, IL-17/MIP-1 β , IL-12/VEGF, and IL-10/IP-10 Axis	Nadja Pinto García, Alexander Leonardo S Júnior, Geysa adriana soares, Thainá Cristina C Costa, Alicia Patrino C Dos Santos, Allyson Guimarães Costa, Andrea Monteiro Tarragó, Rejane Nina Martins, Flávia do Carmo Leão Pontes, Emerson García de Almeida, Erich Vinícius de Paula, Olindo Assis Martins Filho, Adriana Malheiro	2020	101.155	Artículo Excluido (STROBE)
23	Sickle Cell Disease: A Paradigm for Venous Thrombosis Pathophysiology	María A Lizarralde-Iragorri, Arun S Shet	2020	103.390	Artículo Excluido (STROBE)
24	Altered heme-mediated modulation of dendritic cell function in sickle cell alloimmunization	Emmanuelle Godefroy, Yunfeng Liu, patricia shi, W Beau Mitchell, Devin Cohen, stella t chou, Deepa Manwani, Karina Yazdanbakhsh	2016	103.324	Artículo Excluido (STROBE)
25	Systemic causes of cholestasis	Andres S Delemos, Lawrence S. Friedman	2013	101.016	Artículo Excluido (STROBE)

26	Degree of anemia, indirect markers of hemolysis, and vascular complications of sickle cell disease in Africa	Marie Dubert, Jacques Elion, Aissata Tolo, Dapa Aly Diallo, saliou diop, Ibrahima Diagne, Ibrahima Sango, Susana Belinga, Odette Guifo, Guillermo Wamba , Françoise Ngo Saco , Boidy Kouakou, Ismael Camara, Youssouf Traoré, Cheick Oumar Diakite, Valerie Gbonon, Blaise Félix Faye, Musa Seck, Indo Deme Ly, David Chelo , Roland N'Guetta Dieciséis, Ibrahima Bara Diop , Bamba Gaye , Javier Jouven, Brigitte Ranque	2017	101.182	Artículo Excluido (STROBE)
27	Sickle cell vaso-occlusive crisis: it's a gut feeling	Seah H Lim , Loren Rapido, Alison Morris	2016	101.186	Artículo Excluido (STROBE)

28	Evaluation of Th17 related cytokines associated with clinical and laboratorial parameters in sickle cell anemia patients with leg ulcers	Rafa Ramos da Silva , Michelly Cristiny Pereira, Moacyr Jesús Barreto Melo Rêgo , Betania Lucena Domingues Hatzlhofer , Aderson da Silva Araújo, Marcos André Cavalcanti Bezerra, Iván da Rocha Pitta, Maira Galdino da Rocha Pitta	2014	101.016	Artículo Excluido (STROBE)
29	Validation of a Low-Cost Paper-Based Screening Test for Sickle Cell Anemia	Nathaniel Z Piedad, Xiaoxi Yang, Julie Canter , Seth M Vignes, alex jorge, Sergey S Shevkoalias	2016	101.371	Artículo Excluido (STROBE)
30	Coexisting systemic lupus erythematosus and sickle cell disease: case report and literature review	Teresa Cristina MV Robazzi, Cresio Alves, Laís Abreu, Gabriela Lemos	2015	10.1016/j.rbr.2013.05.005	Artículo Excluido (STROBE)
31	Red urine, updated for the nephrologist: a case report	Alejandro Le Joncour , laurent mesnard, Alejandro Hertig, Tomás Roberto	2018	10.1186/s12882-018-0939-9	Artículo Excluido (STROBE)

32	Microvascular oxygen consumption during sickle cell pain crisis	Villancico A Rowley, Allison K Ikeda, Miles Seidel, Tiffany C Anaebere, Mateo D Antalek, Catalina Seamon, Anna K. Conrey, Laurel Mendelsohn, James Nichols, Alejandro M. Gorbach, Gregorio J Kato, hans ackermann	2014	10.1182/sangre-2013-11-533406	Artículo Excluido (STROBE)
33	Caracterización rápida y reproducible de la formación de células falciformes durante la desoxigenación automatizada en hoz célula enfermedad pacientes	Rab, Minke AEun , bEnviar correo a Rab MAE;van OirschotBrigitte A.un ;Boss, Jenniferun ;Merckx, Tesy H.un ;van Wesel, Annet CWun ;Abdulmalik, Osheizac ;Safo, Martín K.re ;Versluijs, Birgitta A.mi ;Houwing, Maite E.f ;CnossenMarjon H.f ;Riedl, Jürgeng ;Schutgens, Roger EGb	2019	10.1002/ajh.25443	Artículo Excluido (STROBE)

34	La gravedad clínica de la hemoglobina S/Black (Aγδβ) 0 - talasemia	Cancio, María I.a Enviar correo a Cancio MI;Aygún, Banusegundo ;Chui, David Hong Kongc ;RothmanJennifer A.re ;Scott, J. Paulmi ;Estepp, Jeremie H.f ;Hankins, Jane S.F	2017	10.1002/pbc.26596	Artículo Excluido (STROBE)
35	Efecto de la transfusión de glóbulos rojos con una duración de almacenamiento más larga frente a una más corta en los niveles elevados de lactato en sangre en niños con anemia grave ensayo clínico aleatorizado total	Dhabangi, Agreyun ;Ainomugisha, Brendasegundo ;Cserti-Gazdewich, Christinec ;Ddungu, Henryre ;Kyeyune, Dorothyre ;Musisi, Esdrasmi ;Opoka, Robertomi ;Stowell, Christopher P.f ;DzikWalter H	2015	10.1001/jama.2015.13977	Artículo Excluido (STROBE)
36	Bacterial meningitis in patients with sickle cell anemia in Salvador, Bahia, Brazil: a report on ten cases	Francine chenou, Jailton Azevedo, Helena Ferreira Leal, Marilda de Souza Gonçalves, Joice Neves Reis	2020	10.1016/j.htct.2019.06.006	Artículo Excluido (STROBE)

37	Sickle Cell Disease in Pregnancy	Xiomara Pujadas Rios, Lala Laura Viñals Rodríguez	2016	ISSN 1561-3062	Artículo Excluido (STROBE)
38	Drepanocytosis in Cuba: Study in children	Prof. DraC. Eva Svarch,I DraC. Beatriz Marcheco-Teruel,II Dr. Sergio Machín-García,I Dra. Andrea Menéndez-Veitía,I Dra. Ileana Nordet-Carrera,I Dr. Alberto Arencibia-Núñez,I Dr. Aramis Núñez-Quintana,III Lic. Raúl Martínez-Triana,I Dr. Claudio Scherle-Matamoros,III Dr. Eliécer San Román-García,IV Dr. Alejandro González-Otero,I Prof. DrC. Ernesto de la Torre-Montejo	2011	ISSN 1561-2996	Artículo Excluido (STROBE)

39	Sickle cell disease: A diagnosis to keep in mind	Pamela Zúñiga C.A B, Cindy Martínez G.C, Lina M. González R.D, Diana S. Rendón C.E, Nicolás Rojas R.A, Francisco Barriga C.A, María Angélica Wietstruck P.A	2018	ISSN 0370-4106	Artículo Excluido (STROBE)
40	Spleen infarction and S hemoglobinopathies S in the high altitude lands	Oscar E. Frisancho y Carlos Ichiyanaqui Rodríguez	2012	ISSN 1022-5129	Artículo Excluido (STROBE)
41	Hypoxia and Inflammation in Children with Sickle Cell Disease: Implications for Hippocampal Functioning and Episodic Memory	María Iampietro ,Tania Giovannetti y Reem Tarazi	2014	10.1007/s11065-014-9259-4	Artículo Excluido (STROBE)

<p>42 Clinical Management of Sickle Cell Liver Disease in Children and Young Adults</p>	<p>Eirini Kyrana, MDRes, David Rees, MBBS, Professor, Florence Lacaille, MD, Emer Fitzpatrick, MDRes, Mark Davenport, ChM, Professor, Nigel Heaton, FRCS, Professor, Sue Height, MD, Marianne Samyn, MD, Fulvio Mavilio, PhD, Valentine Brousse, MD, Abid Suddle, MD, Subarna Chakravorty, PhD, Anita Verma, MD, Girish Gupte, MRCPI, Mark Velangi, FRCPath, Baba Inusa, MD, Emma Drasar, FRCPath, Nedim Hadzic, MD, Professor, Tassos Grammatikopoulos, MDRes, Jonathan Hind, MD, Maesha Deheragoda, FRCPath, Maria Sellars, MBChB y Anil Dhawan</p>	<p>2020</p>	<p>10.1136/archdischild-2020-319778</p>	<p>Artículo trata sobre tratamiento y diagnóstico</p>
---	---	-------------	---	---

43	Dense red blood cell and oxygen desaturation in sickle-cell disease	Gaetana Di Liberto 1 2, laurent kiger 1, Michael C Marden 1, laurent boyer 3, Florenxia Canoui Poitrine 4, marc conti 5, Marie Georgine Rakotoson, Anoosha Habibi, Sanam Korgami , Benoit Vinger, bernardo maître, Frederic Galacteros, FranciaPirenne, pablo bartolucci	2016	10.1002/ajh.24467	Artículo no presenta parámetros de laboratorio
44	Interim assessment of liver damage in patients with sickle cell disease using new non-invasive techniques	Emma Drasar, Emer Fitzpatrick, Kate Gardner, Moji Awogbade, Anil Dhawan, Adrián Bomford, Abid Suddle, y Swee Lay Thein	2016	10.1111/bjh.14462	Artículo no presenta parámetros de laboratorio
45	Fetal haemoglobin levels and haematological characteristics of compound heterozygotes for haemoglobin S and deletional hereditary	Duyen A Ngo, Banu Aygún , Idowu Akinshey , Jane S. Hankins , Ishir Bhan , Hong Y Luo , Martín H. Steinberg , David HK Chui	2011	10.1111/j.1365-2141.2011.08916.x	Artículo no presenta parámetros de laboratorio

persistence of fetal
haemoglobin

<p>46 comparative study of carbohydrate antigen 19-9 in sickle cell disease subjects and controls in Nnamdi Azikiwe University Teaching Hospital, Nnewi, Nigeria</p>	<p>Patricio Manafa, Chide Okocha, Benedicto Nwogho, Juan Aneke, Paul Smith Davis Okpara, Nancy Lbeh, Jorge Chukwuma, Vera Manafá, Ejike Nwane</p>	<p>2018</p>	<p>10.4314/ahs.v18i4.21</p>	<p>Artículo no presenta parámetros de laboratorio</p>
<p>47 Hipereosinofilia Pediátrica: Características, Manifestaciones Clínicas y Diagnósticos</p>	<p>Burris, Daraun ;Rosenberg, Chen E.un ;SchwartzJustin T.un ;Zhang, Yinsegundo ;EbyMichael D.un ;Abonia, J. Pabloun ;FulkersonPatricia C.aEnviar correo a Fulkerson Patricia C</p>	<p>2019</p>	<p>10.1016/j.jaip.2019.05.011</p>	<p>Artículo no relacionado con el tema de investigación</p>

48	Thrombotic complications of myeloproliferative neoplasms: risk assessment and risk-guided management	Casini A. ;Fontana P. ;Lecompte TP	2013	10.1111/jth.12265	Artículo no relacionado con el tema de investigación
49	Haplotipos del gen de la globina beta en portadores de hemoglobina S en Colombia	Claudia Liliana Durán, Olga Lucía Morales, Sandra Johanna Echeverri, Mario Isaza	2012	ISSN 2590-7379	Artículo no presenta parámetros de laboratorio
50	Nefropatía falciforme. Manifestaciones clínicas y nuevos mecanismos implicados en el daño renalSickle cell nephropathy. Clinical manifestations and new mechanisms involved in kidney injury	Salvador Payán-Pernía,Anna Ruiz Llobet,Ángel F. Remacha, Jesús Egido, José Aurelio Ballarín Castán, Juan Antonio Moreno	2021	10.1016/j.nefro.2020.10.012	Artículo no presenta parámetros de laboratorio
51	Lactate dehydrogenase in sickle cell disease	Katia Stankovic Stojanovic, FrançoisLionnet	2016	10.1016/j.cca.2016.04.035	Artículo No de Acceso libre

52	Chronic organ failure in adult sickle cell disease	Elliott Vichinski	2017	doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.435	Artículo no presenta parámetros de laboratorio
53	Management of chronic respiratory complications in children and adolescents with sickle cell disease	Michele Arigliani , Atul Gupta	2020	10.1183/16000617.	Artículo no presenta parámetros de laboratorio
54	Chapter 199 - Cerebrovascular complications in children with sickle cell disease	M. de Montalembert, W Wang	2013	10.1016/B978-0-444-59565-2.00064-2	Artículo No de Acceso libre

55	End points for sickle cell disease clinical trials: patient-reported outcomes, pain, and the brain	Ann T. Farrell , Julia Panepinto , C.Patrick Carroll , Deepika S.Darbari , Ankit A. Desai , Allison A. Rey , Roberto J. Adams , Tabitha D. Barber , Amanda M Brandow , Michael R. DeBaun , Manus J. Donahue , Kalpna Gupta , Jane S. Hankins , Michelle Kameka , Fenella J. Kirkham , harvey luksenburg , Shirley Molinero , Patricia Ann Oneal , David C. Rees , Rosanna Setsé , Vivien A. Sheehan , Juan Strouse , Cheryl L. Stucky , Elena M. Werner , Juan C. Madera , Guillermo T. Zempsky	2019	10.1182/bloodadvances.2019000882	Artículo no presenta parámetros de laboratorio
----	--	--	------	----------------------------------	--

56	Recommendations for the management of sickle cell disease in South Africa	NA Alli ; M Patel ; HD Alli ; F Bassa ; MJ Coetzee ; A Davidson ; MR Essop ; A Lakha ; VJ Louw ; N Novitzky ; Felipe ; JE Poole ; RD Wainwright	2014	10.7196/SAMJ.8470	Artículo sobre Tratamiento para la anemia de células falciformes
----	---	---	------	-------------------	--

Anexo 5. Matriz de almacenamiento de artículos seleccionados

Nº	Título	Autor (es)	Año de Publicación	Revista de publicación	Cuartiles
1	Management of liver complications in sickle cell disease	Abid R. Suddle	2019	Hematology. American Society of Hematology. Education Program	Q1
2	Acute and chronic hepatobiliary manifestations of sickle cell disease: A review	Rushikesh Shah, Cesar Taborda y Saurabh Chawla	2017	World journal of gastrointestinal pathophysiology	Q1

3	Clinical Management of Sickle Cell Liver Disease in Children and Young Adults	Eirini Kyrana, MDRes, David Rees, MBBS, Profesor, Florence Lacaille, MD, Emer Fitzpatrick, MDRes, Mark Davenport, ChM, Profesor, Nigel Heaton, FRCS, Profesor, Sue Height, MD, Marianne Samyn, MD, Fulvio Mavilio, PhD, Valentine Brousse, MD, Abid Suddle, MD, Subarna Chakravorty, PhD, Anita Verma, MD, Girish Gupte, MRCPI, Mark Velangi, FRCPath, Baba Inusa, MD, Emma Drasar, FRCPath, Nedim Hadzic, MD, Professor, Tassos Grammatikopoulos, MDRes, Jonathan Hind, MD, Maesha Deheragoda, FRCPath, Maria Sellars, MBChB y Anil Dhawan	2020	Archives of disease in childhood	Q2
4	Dense red blood cell and oxygen desaturation in sickle-cell disease	Gaetana Di Liberto, Laurent Kiger, Michael C Marden, Laurent Boyer, Florencia Canoui Poitrine, Marc Conti, Marie Georgine Rakotoson, Anoosha Habibi, Sanam Korgami , Benoit Vinger, Bernardo Maître, Frederic Galacteros, FranciaPirenne, Pablo Bartolucci	2016	American Journal of Hematology	Q1
5	Erythrocyte density in sickle cell syndromes is associated with specific clinical manifestations and hemolysis	Pablo Bartolucci, Carlos Brugnara , Armando Teixeira-Pinto , Serge Pissard , Kamran Moradkhani , Helene Jouault , Frederic Galacteros	2012	Blood	Q1

6	Interim assessment of liver damage in patients with sickle cell disease using new non-invasive techniques	Emma Drasar, Emer Fitzpatrick, Kate Gardner, Moji Awogbade, Anil Dhawan, Adrián Bomford, Abid Suddle, y Swee Lay Thein	2016	British journal of haematology	Q1
7	Beta-globin gene haplotypes among cameroonians and review of the global distribution: is there a case for a single sickle mutation origin in Africa?	Valentina J Ngo Bitoungui, Regalo D Pule , Neil Hanchard , Jeanne Ngogang , Ambroise Wonkam	2015	OMICS	Q2
8	Fetal haemoglobin levels and haematological characteristics of compound heterozygotes for haemoglobin S and deletional hereditary persistence of fetal haemoglobin	Duyen A Ngo, Banu Aygún , Idowu Akinshey , Jane S. Hankins , Ishir Bhan , Hong Y Luo , Martín H. Steinberg , David HK Chui	2011	British Journal of Haematology	Q1
9	Predicción de factores de riesgo de complicaciones tromboembólicas en pacientes con anemia de células falciformes: lecciones aprendidas para la profilaxis	Salam Alkindi, Anwaar R Al-Ghadani, Samah R Al-Zeheimi, Said Y Alkindi, Naglaa Fawaz, Samir K. Ballas , Anil V Pathare	2021	The Journal of international medical research	Q3
10	Clinical, laboratory, and genetic risk factors for thrombosis in sickle cell disease	Andrew Srisuwananukorn, Rasha Raslán, xu zhang, Binal N Shah, jinhan, michel gowhari, Roberto Molokie, Víctor R Gordeuk, Santosh I saraf	2020	Blood advances	Q1

11	Troponin Elevation in Sickle Cell Disease	Nuri I Akkus, Saurabh Rajpal, Jeffrey Hilbun, Ashish Dwary, Thomas R Smith, Jorge Mina, Pratap C Reddy	2021	Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre	Q3
12	Predictors of impending acute chest syndrome in patients with sickle cell anaemia	Salam Alkindi, Ikhlas Al Busaidi, Bushra Al Salami, Samir Rániga, anil patare, Samir K. Ballas	2020	Scientific reports	Q1
13	Association of HIV infection with clinical and laboratory characteristics of sickle cell disease	André Rolim Belisário, Paula F Blatyta, Diana Vivanco, claudia di lorenzo oliveira, Anna Bárbara Carneiro-Proietti, Ester Cerdeira Sabino, César de Almeida-Neto, paula loureiro, claudia maximo, Sheila de Oliveira García Mateos , Miriam V Flor-Park, Daniela de Oliveira Werneck Rodrigues, Rosimere Afonso Mota, Thelma T. González , Thomas J. Hoffmann, ShannonKelly , Brian Custer, Estudio de Evaluación de Donantes y Epidemiología de Receptores-III (REDS-III) Componente Internacional Brasil	2020	BMC infectious diseases	Q1

14	Liver injury is associated with mortality in sickle cell disease	JJ Feld, G. J. Kato, C ko, Escudos en T, Hildesheim, DE Kleiner , JG Taylor sexto, Sandler, D Douek, V Haynes-Williams, JS Nichols, JH Pezuñas, jake liang, MT Gladwin, T Heller	2015	Alimentary pharmacology & therapeutics	Q1
15	Interleukin 6 as a marker of severe bacterial infection in children with sickle cell disease and fever: a case-control study	Elena María Rincón López , María Luisa Navarro Gómez, Teresa Hernández-Sampelayo Matos, David Aguilera-Alonso, Eva Dueñas Moreno, Jesús Saavedra Lozano, Begoña Santiago García, maría del mar santos sebastian, Marina García Morín, Cristina Beléndez Bieler, Jorge Lorente Romero, Elena Cela de Julián , Grupo de estudio F-DREP	2021	BMC infectious diseases	Q2
16	Investigation of Lipid Profile and Clinical Manifestations in SCA Children	Caroline Conceição da Guarda, Sétonджи Cocou Modeste Alexandre Yahouédéhou, Rayra Pereira Santiago, Camila Félix de Lima Fernández, Joelma Santana Dos Santos Neres, Antonio Mateus de Jesús Oliveira, Milena Magalhães Aleluya, Camylla Vilas Boas Figueiredo, Cleverson Alves Fonseca , Luciana Magalhaes Fiuza, Suellen Pinheiro Carvalho, Rodrigo Mota de Oliveira, Valma María Lopes Nascimento, Larisa Carneiro Rocha, Marilda Souza Gonçalves	2020	Disease markers	Q3

17	Comparative study of hypercoagulability change in steady state and during vaso-occlusive crisis among Sudanese patients living with sickle cell disease	Elmigdad Abdelgadir Mohamed, Mamoud Mohamed Elgari, asaad mohamed babker, Hisham Ali Waggiallah	2020	African health sciences	Q3
18	Association of coagulation activation with clinical complications in sickle cell disease	Kenneth I Ataga, Julia e bretaña , Payal Desai , Ryan mayo , Susana jones , Juan Delaney , Dell strayhorn , Alan Hinderliter	2012	PloS one	Q1
19	Epidemiological, clinical, and severity characterization of sickle cell disease in a population from the Brazilian Amazon	Purim César, Anamika Dhyani, Luis Augusto Schwade, Pollyana Acordi, Cinthia Xerez Albuquerque, Rejane Nina, Erich V de Paula, nelson frayji	2019	Hematology/oncology and stem cell therapy	Q2
20	Prevalence and associations of symptomatic renal papillary necrosis in sickle cell anemia patients in South-Eastern Nigeria	AJ Madu, AE Okoye, IC Ajuba, KA Madu, C Anigbo, K-Agu	2016	Nigerian journal of clinical practice	Q3
21	Serum levels of copper, zinc and disease severity scores in sickle cell disease patients in Benin City, Nigeria	Mathias Emokpae, Emmanuel B. Fatimehin, Progreso A Obazelu	2019	African health sciences	Q3

22	UGT1A1 promoter polymorphism associated with serum bilirubin level in Saudi patients with sickle cell disease	Zainab Hamad , Abdalá Aljedai , Rabih Halwani , Abdulrahman Al Sultan	2013	Annals of Saudi medicine	Q3
23	Dynamics of von Willebrand factor reactivity in sickle cell disease during vaso-occlusive crisis and steady state	JWR pecados, M Schimmel, BM Lucas, E Nur, Zeerleder de las SS, CFJ van Tuijn, DPM Brandjes, WF Kopatz, RT Urbano, JCM Meijers , BJ Biemond, K Fijnvandraat	2017	Journal of thrombosis and haemostasis : JTH	Q1
24	Comparative study of carbohydrate antigen 19-9 in sickle cell disease subjects and controls in Nnamdi Azikiwe University Teaching Hospital, Nnewi, Nigeria	Patricio Manafa, Chide Okocha, Benedicto Nwogho, Juan Aneke, Paul Smith Davis Okpara, Nancy Lbeh, Jorge Chukwuma, Vera Manafá, Ejike Nwane	2018	African health sciences	Q3
25	First evidence of subclinical renal tubular injury during sickle-cell crisis	Vicente Audard , Stéphane Moutereau , Gaetana Vandemelbrouck , Anoosha Habibi , Mehdi Khellaf , Felipe Grimbert , Yves Levy , Sylvain Loric , Bertrand Renaud , Felipe Lang , Bertrand Godeau , Frederic Galacteros , Pablo Bartolucci	2014	Orphanet journal of rare diseases	Q1
26	Cohort study of adult patients with haemoglobin SC disease: clinical characteristics and predictors of mortality	Gualandro, Sandra F. MmaEnviar correo a Gualandro SFM;Fonseca, Guilherme HHun ;Yokomizo, Iara K.un ;Gualandro, Danielle M.segundo ;Suganuma, Liliana M	2015	British Journal of Haematology	Q1

27	Hipereosinofilia Pediátrica: Características, Manifestaciones Clínicas y Diagnósticos	Burris, Daraun; Rosenberg, Chen E.un ;SchwartzJustin T.un ;Zhang, Yinsegundo ;EbyMichael D.un ;Abonia, J. Pabloun ;FulkersonPatricia C.aEnviar correo a Fulkerson Patricia C	2019	Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice	Q1
28	Endocrine and metabolic complications in children and adolescents with Sickle Cell Disease: an Italian cohort study	Mandese V.aEnviar correo a Mandese V.;bigi e.bEnviar correo a Bigi E.;Bruzzi P.CEnviar correo a Bruzzi P.;Palacio G.bEnviar correo a Palazzi G.;Predieri B.CEnviar correo a Predieri B.;Lucaccioni L.aEnviar correo a Lucaccioni L.;Cellini M.bEnviar correo a Cellini M.; Lughetti L.	2019	BMC Pediatrics	Q2
29	Complicaciones trombóticas de las neoplasias mieloproliferativas: evaluación del riesgo y manejo guiado por el riesgo	Casini A. ; Fontana P. ; Lecompte TP	2013	Journal of Thrombosis and Haemostasis	Q1
30	Clinical and laboratory profile of patients with sickle cell anemia	Phelipe Gabriel dos Santos Sant'Ana, Ariane Moreira Araujo, Cynthia Teixeira Pimenta, Mário Lúcio Pacheco Ker Bezerra, Sílvio Pereira Borges Junior, Viviana Martins Neto, Janaina Sousa Dias, Aline de Freitas Lopes, Danyelle Romana Alves Rios, Melina de Barros Pinheiro	2017	Revista Brasileira de Hematología e Hemoterapia	Q3

31	Haplotipos del gen de la globina beta en portadores de hemoglobina S en Colombia	Claudia Liliana Durán, Olga Lucía Morales, Sandra Johanna Echeverri, Mario Isaza	2012	Biomédica	Q3
32	Sickle cell nephropathy. Clinical manifestations and new mechanisms involved in kidney injury	Salvador Payán-Pernía, Anna Ruiz Llobet, Ángel F. Remacha, Jesús Egido, José Aurelio Ballarín Castán, Juan Antonio Moreno	2021	Nefrología	Q3
33	Lactate dehydrogenase in sickle cell disease	Katia Stankovic Stojanovic, François Lionnet	2016	Clinica Chimica Acta	Q2
34	Chronic organ failure in adult sickle cell disease	Elliott Vichinski	2017	Hematology Am Soc Hematol Educ Program	Q1
35	Management of chronic respiratory complications in children and adolescents with sickle cell disease	Michele Arigliani , Atul Gupta	2020	European Respiratory Review	Q1
36	Chapter 199 - Cerebrovascular complications in children with sickle cell disease	M. de Montalembert, W Wang	2013	Handbook of Clinical Neurology	Q3

37	End points for sickle cell disease clinical trials: patient-reported outcomes, pain, and the brain	Ann T. Farrell , Julia Panepinto , C.Patrick Carroll , Deepika S.Darbari , Ankit A. Desai , Allison A. Rey , Roberto J. Adams , Tabitha D. Barber , Amanda M Brandow , Michael R. DeBaun , Manus J. Donahue , Kalpna Gupta , Jane S. Hankins , Michelle Kameka , Fenella J. Kirkham , harvey luksenburg , Shirley Molinero , Patricia Ann Oneal , David C. Rees , Rosanna Setsé , Vivien A. Sheehan , Juan Strouse , Cheryl L. Stucky , Elena M. Werner , Juan C. Madera , Guillermo T. Zempsky	2019	Blood advances	Q1
38	Recommendations for the management of sickle cell disease in South Africa	NA Alli ; M Patel ; HD Alli ; F Bassa ; MJ Coetzee ; A Davidson ; MR Essop ; A Lakha ; VJ Louw ; N Novitzky ; Felipe ; JE Poole ; RD Wainwright	2014	SAMJ: South African Medical Journal	Q2

Anexo 6. Matriz de recolección de información final

Nº	Título de Artículo	Tipo de Estudio	Objetivos del Artículo	Parámetros del laboratorio alterados	Cita
1	Management of liver complications in sickle cell disease	Reporte de Caso Clínico	<ul style="list-style-type: none"> • Obtener una comprensión de la amplia variedad de patologías hepáticas y enfermedades que se encuentran en pacientes con SCD • Desarrollar un enfoque lógico para evaluar la disfunción hepática y la enfermedad en pacientes con SCD 	<ul style="list-style-type: none"> • ALT, •AST, •FA, •Bilirrubina (No conjugada), •Ferritina 	(Suddle, 2019)
2	Acute and chronic hepatobiliary manifestations of sickle cell disease: A review	Revisión Sistemática	<ul style="list-style-type: none"> • Describir las manifestaciones hepatobiliares de la anemia de células falciformes con énfasis en su fisiopatología y manifestaciones clínicas 	<ul style="list-style-type: none"> •Hb, •Hct, •Reticulocitos, •Leucocitos, •ALT, •ALT, •FA, •Bilirrubina, •TP, •TTP, •Ferritina 	(Shah et al., 2017)
3	Beta-globin gene haplotypes among cameroonians and review of the global distribution: is there a case for a single sickle mutation origin in Africa?	Revisión Sistemática	<ul style="list-style-type: none"> • Explorar la frecuencia y la influencia de los haplotipos de HBB entre un grupo de pacientes cameruneses con SCD y comparar nuestros hallazgos con los datos publicados de África y de todo el mundo. 	<ul style="list-style-type: none"> •RBC, •Hb, •MCV, •WBC 	(Bitoungui et al., 2015)

4	Predicción de los factores de riesgo de complicaciones tromboembólicas en pacientes con anemia de células falciformes: lecciones aprendidas para la profilaxis	Retrospectivo de casos y controles	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar los predictores clínicos y de laboratorio del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes con anemia de células falciformes (ECA) y su relación con la morbilidad y la mortalidad. 	<ul style="list-style-type: none"> •Hb, •WBC, •Retis, •LDH, •Bilirrubinas, •Vitamina B12, •PCR, •Dímero D 	(Alkindi et al., 2021)
5	Clinical, laboratory, and genetic risk factors for thrombosis in sickle cell disease	Longitudinal retrospectivo	No especificado en el documento	<ul style="list-style-type: none"> •Hb, •WBC, •LDH, •AST, •CREA 	(Srisuwananukorn et al., 2020)
6	Troponin Elevation in Sickle Cell Disease	Retrospectivo	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar el uso de troponina y los factores que predisponen a la elevación de la troponina en pacientes ingresados con crisis de dolor de células falciformes 	<ul style="list-style-type: none"> •Hb, •WBC, •Retis, •ALT, •LDH, •AST, •CREA, •Bilirrubinas 	(Akkus et al., 2021)
7	Predictors of impending acute chest syndrome in patients with sickle cell anaemia	Estudio de cohorte de casos y controles	<ul style="list-style-type: none"> • Estudiar el espectro de características clínicas y de laboratorio del SCA y evaluar los factores predisponentes y los predictores de gravedad. 	<ul style="list-style-type: none"> •Hb, •WBC, •Retis, •ALT, •LDH, •AST, •Bilirrubinas 	(Alkindi et al., 2020)
8	Association of HIV infection with clinical and laboratory characteristics of sickle cell disease	Estudio de casos y controles	No especificado en el documento	<ul style="list-style-type: none"> •Hb, •WBC, •Retis, •LDH, •CREA, •Bilirrubinas 	(Belisário et al., 2020)

9	La lesión hepática se asocia con la mortalidad en la enfermedad de células falciformes	Estudio Cohorte	<ul style="list-style-type: none"> • Informar las consecuencias a largo plazo de la disfunción hepática en la SCD. 	<ul style="list-style-type: none"> •Hb,•ALT, •LDH, •AST, •Billirrubinas, •Creatinina, •BUN 	(Feld et al., 2015)
10	Interleukin 6 as a marker of severe bacterial infection in children with sickle cell disease and fever: a case-control study	Estudio prospectivo de casos y controles	<ul style="list-style-type: none"> • Analizar el patrón de biomarcadores inflamatorios en niños febriles de SCD y controles, con el fin de determinar predictores de infección bacteriana grave (SBI). 	<ul style="list-style-type: none"> •Hb, •WBC, •LDH, •PCR, •PCT 	(Rincón-López et al., 2021)
11	Investigation of Lipid Profile and Clinical Manifestations in SCA Children	Estudio transversal	No especificado en el documento	<ul style="list-style-type: none"> •RBC, •Hb, •Bilirrubinas, •LDH, •Ferritina, •GGT 	(Da Guarda et al., 2020)
12	Comparative study of hypercoagulability change in steady state and during vaso-occlusive crisis among Sudanese patients living with sickle cell disease	Estudio descriptivo transversal	<ul style="list-style-type: none"> • Comparar los niveles de (Proteína C, S, Dímero D, PTT, PT, INR, TT y fibrinógeno) en pacientes con anemia de células falciformes en estado estacionario y durante crisis vaso-oclusiva. 	<ul style="list-style-type: none"> • TP, •TTP, •Dímero D, •Fibrinógeno 	(Abdelgadir Mohamed et al., 2020)
13	Association of coagulation activation with clinical complications in sickle cell disease	Estudio Cohorte	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar la asociación de marcadores de coagulación y activación plaquetaria con complicaciones clínicas específicas y variables de laboratorio en pacientes con SCD. 	<ul style="list-style-type: none"> •Hb, •WBC, •Retis, •Bilirrubinas, •LDH, 	(Ataga et al., 2012)

14	Epidemiological, clinical, and severity characterization of sickle cell disease in a population from the Brazilian Amazon	Estudio transversal	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar si la mayor ascendencia amerindia observada en esta región geográfica relativamente aislada influiría en la presentación clínica de la SCD. 	•Hb, •WBC, •LDH, •Ferritina	(Cesar et al., 2019)
15	Prevalence and associations of symptomatic renal papillary necrosis in sickle cell anemia patients in South-Eastern Nigeria	Estudio Retrospectivo	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar la prevalencia y las asociaciones de necrosis papilar renal (NPR) sintomática en pacientes con anemia de células falciformes. 	•Hb, •WBC, •AST, •Bilirrubinas	(Madu et al., 2016)
16	Serum levels of copper, zinc and disease severity scores in sickle cell disease patients in Benin City, Nigeria	Ensayo Clínico	<ul style="list-style-type: none"> • Comparar los niveles séricos de cobre, zinc y relación cobre-zinc en sujetos SCA con grupo control y correlacionar las variables con puntuaciones objetivas de gravedad de la enfermedad. 	•Hb, •WBC, •Zinc, •Cobre	(Emokpae et al., 2019)
17	UGT1A1 promoter polymorphism associated with serum bilirubin level in Saudi patients with sickle cell disease	Ensayo Clínico	<ul style="list-style-type: none"> • Conocer los modificadores del nivel de bilirrubina y los cálculos biliares en pacientes saudíes con SCD. 	•Hb, •WBC, •Retis, •Bilirrubinas, •LDH	(Hamad et al., 2013)

18	Dynamics of von Willebrand factor reactivity in sickle cell disease during vaso-occlusive crisis and steady state	Estudio de cohorte observacional prospectivo	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar longitudinalmente la cantidad y reactividad del FVW Y su proteasa reguladora ADAMTS-13 durante la crisis vaso-oclusiva (COV). 	<ul style="list-style-type: none"> •Hb, •WBC, •Bilirrubinas, •LDH, •PCR 	(Sins et al., 2017)
19	First evidence of subclinical renal tubular injury during sickle-cell crisis	Estudio prospectivo	<ul style="list-style-type: none"> • Determinar si el aumento de los niveles de NGAL en la orina podría representar un biomarcador pertinente que atestigua el deterioro tubular subclínico en estos pacientes. 	<ul style="list-style-type: none"> •Hb, •WBC, •LDH,•Bilirrubinas, •Creatinina, •Urea, •PCR, •Albúmina 	(Audard et al., 2014)
20	Cohort study of adult patients with haemoglobin SC disease: clinical characteristics and predictors of mortality	Estudio Cohorte	<ul style="list-style-type: none"> • Determinar las características clínicas, el resultado y los predictores de mortalidad en pacientes con enfermedad por HbSC, y comparar estos hallazgos con pacientes seguidos en diferentes centros 	<ul style="list-style-type: none"> •Hb, •WBC, •Retis, •MCV, •LDH, •Ferritina 	(Gualandro et al., 2015)
21	Endocrine and metabolic complications in children and adolescents with Sickle Cell Disease: an Italian cohort study	Estudio Transversal	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar el patrón de crecimiento, las complicaciones endocrinas y las alteraciones metabólicas y detectar la relación entre estas condiciones y la gravedad de la MSC en niños y adolescentes afectados. 	<ul style="list-style-type: none"> •Hb, •WBC,•PLT •LDH,•Bilirrubinas, •Dímero D 	(Mandese et al., 2019)
22	Clinical and laboratory profile of patients with sickle cell anemia	Estudio Cohorte	<ul style="list-style-type: none"> • Describir y analizar las características clínicas y de laboratorio de pacientes con anemia de células falciformes tratados en la Fundación 	<ul style="list-style-type: none"> •Hb, •Hct, •WBC,•PLT •LDH,•Ferritina 	(Sant'Ana et al., 2017)

Hemominas, en Divinópolis,
Brasil

<p>Erythrocyte density in sickle cell syndromes is associated with specific clinical manifestations and hemolysis</p>	<p>Estudio Cohorte</p>	<p>• Identificar la asociación con fenotipos y parámetros indicativos de gravedad.</p>	<p>•Hb, •WBC,•LDH,•Bilirrubinas</p>	<p>(Bartolucci et al., 2012)</p>
---	----------------------------	--	---	--------------------------------------

ALT: Alanina transaminasa, **AST:** Aspartato transaminasa, **AU:** Ácido úrico, **BH:** Biometría hemática, **CREA:** Creatinina, **FA:** Fosfatasa alcalina, **GGT:** Gamma glutamil transferasa **Hb:** Hemoglobina, **Hct:** Hematocrito, **LDH:** Lactato deshidrogenasa, **MCV:** Volumen corpuscular medio, **PCR:** Proteína C reactiva, **PCT:** Procalcitonina, **PLT:** Plaquetas, **Retis:** Reticulocitos, **TP:** Tiempo de protrombina, **TTP:** Tiempo de tromboplastina parcial, **Vit. B12:** Vitamina B12, **WBC:** Glóbulos Blancos.