



Exanguinotransfusión parcial en pacientes con anemia de células falciformes: estandarización y eficacia de un nuevo protocolo

Partial exchange transfusion protocol for patients with sickle cell disease: Standardization and efficacy of a useful new protocol

» Víctor Rodríguez Balseca MD.^{1,2*}



» Stephanie Casadiego Payares MD Esp MSc.¹



» Aura Henao Torres. MD Esp.¹



» Soraya Paternina Palomo MD Esp.²

» Carolina Isabel Negrete Spath MD.¹



» Ángel Castro Dajer MD Esp.^{1,2}



¹ Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia.

² Clínica Blas de Lezo, Cartagena, Colombia.

Recibido el 18 de febrero de 2021; aceptado el 28 de diciembre de 2021

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.129>

Resumen

La prevención primaria y secundaria del accidente cerebrovascular y otras complicaciones en anemia de células falciformes (ACF), se puede realizar con exanguinotransfusión. Las ventajas sobre la transfusión incluyen menor sobrecarga de hierro y mejor control de Hemoglobina S (HbS). Su implementación es compleja y por tanto es poco utilizada. **Objetivo:** evaluar seguridad y eficacia clínica de un nuevo protocolo de exanguinotransfusión parcial en pacientes pediátricos con ACF. **Métodos:** se incluyeron 33 pacientes con ACF entre febrero de 2016 y marzo de 2019, con un límite menor de hemoglobina de 7 gr/dl. Se evaluó la eficacia del protocolo con la medición de la hemoglobina, el hematocrito, porcentaje de HbS, la ferritina y promedio de velocidad máxima en arteria cerebral media (PVM-ACM) al inicio del estudio y transcurridos tres meses como mínimo. **Resultados:** se realizaron 355 procedimientos en 33 pacientes, edad de 9 años (RIC 6-16 años). 78.3 % homocigotos (HbSS). La indicación de transfusión fue prevención primaria 63.6 % y prevención secundaria 30.3 %. Las complicaciones médicas fueron 1.1 % y tasa de éxito 96.3 %. En un subgrupo de 22 pacientes se valoró la eficacia del protocolo. La diferencia de ferritina fue -33.77 mcg/L (IC 95 % -647.2 a 579.7 mcg/L); la exanguinotransfusión disminuyó %HbS -26.16% [IC 95 % (-37.42 a -14.90) p < 0.0001], Hb 0.5955 gr/dl [IC 95 % (0.2513- 0.9396) p 0.0017]; la diferencia PVM-ACM fue -19.58 cm/seg [IC 95 % (-42.00 a 2.838) p 0.0829]. **Conclusiones:** este protocolo es sencillo, seguro y económico, por lo cual

* **Autor para correspondencia:** Víctor Rodríguez. Médico. **Correo electrónico:** victor-rodriguez-04@hotmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.129>

Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

podría extenderse a otros centros, incluyendo pacientes con hemoglobina de 7 g/dl. Es eficaz para la disminuir HbS y se relaciona con una menor probabilidad de sobrecarga de hierro en pacientes en terapia transfusional crónica.

Palabras clave: Anemia de células falciformes; transfusión sanguínea; pediatría; protocolos clínicos; medicina transfusional.

Abstract

Primary and secondary prevention of stroke and other complications in SCD can be done with exchange transfusion. Among the benefits are less iron overload and better hemoglobin S (HbS) control. Due to the technical difficulty it is little used in clinical practice **Objective:** To evaluate the safety and clinical efficacy of a new protocol for partial exchange transfusion in pediatric patients with SCD. **Methods:** 33 patients with SCD were included between February 2016 and March 2019 with a lower limit of hemoglobin was 7 gr/dl. The efficacy of the protocol was evaluated with the measurement of hemoglobin, hematocrit, %HbS, ferritin and TAMMvel- MCA, at the beginning of the study and after at least 3 months. **Results:** We made 355 procedures in 33 patients, age 9 years (IQR 6-16 years). 78.3% homozygous (HbSS). The indication for transfusion was 63.6% primary prevention and 30.3% secondary prevention. Medical complications were 1.1% and success rate 96.3%. In a subgroup of 22 patients, the efficacy of the protocol was assessed. The difference in post and pre ferritin was -33.77 mcg / L (95% CI -647.2 to 579.7 mcg / L); exchange transfusion decreased% HbS -26.16% [95% CI (-37.42 to -14.90) p <0.0001], Hb 0.5955 gr/dl [95% CI (0.2513-0.9396) p 0.0017]; the difference between TAMMvel- MCA was -19.58 cm/s [95% CI (-42.00 to 28.38) p 0.0829]. **Conclusion:** This protocol is easy, safe and unexpensive; its use could be extended to other centers, including patients with 7 g/dl hemoglobin. It is effective in lowering HbS and is associated with a lower probability of iron overload in patients on chronic transfusion therapy.

Keywords: Sickle cell anemia; blood transfusion; pediatrics; clinical protocols; transfusion medicine.

Abbreviations	Full term	
HbS	Hemoglobin S	Hemoglobina S
HbSS	Homozygous patients	Pacientes homocigotos.
RBC	Red blood cell	Eritrocito
TAMMvel- MCA	Time-averaged mean of the maximum velocity- middle cerebral arteries.	PVM-ACM, promedio de velocidad máxima en arteria cerebral media.
IQR	Interquartile ranges	RIC, rango intercuartílico.

Introducción

La anemia de células falciformes es una enfermedad genética autosómica recesiva caracterizada por una mutación puntual, que sustituye ácido glutámico por valina en la

posición seis de la beta globina, que conduce a la producción de HbS. Esto promueve su polimerización en condiciones de hipoxia o deshidratación, produciendo células en forma de hoz que causan oclusión microvascular, disminución de la perfusión y hemólisis

crónica^(1,2)

La incidencia aproximada es de 300.000 nacimientos/año, es más frecuente en personas afrodescendientes y tienen una esperanza de vida disminuida, siendo de 45 años para homocigotos (HbSS).^(3,4)

En Colombia no existe un estudio de prevalencia nacional.⁽⁵⁾ pero sí resultados de diversos trabajos que muestran la epidemiología de la enfermedad en algunas regiones. Se estima que la cifra anual de nacidos con rasgo drepanocítico (heterocigotos) está cerca de los 20.000 niños, que contrasta con los 500 niños que nacen anualmente homocigotos HbS.⁽⁶⁾ Castillo et al, reportaron prevalencia de HbS de 10.7 %, en Agua Blanca en Cali, Colombia⁽⁷⁾; en Buenaventura y el Valle del Cauca, es de 19%.⁽⁵⁾ En Cartagena hay dos estudios, el primero de 1998 enuncia una frecuencia de hemoglobinopatías del 10 %, siendo 0.08 % homocigotos para HbS.⁽⁸⁾ En el segundo (2012), la incidencia de hemoglobinopatías fue de 5.6 % en recién nacidos, siendo el rasgo falciforme la variante más común (81 % de los casos positivos).⁽⁹⁾

La población en riesgo se localiza en Chocó, Antioquia, Valle del Cauca y Nariño,⁽⁵⁾ pero se desconocen las cifras concretas en regiones costeras, donde la población afrodescendiente es dominante.

Existen alternativas de tratamiento para mejorar calidad y esperanza de vida;⁽¹⁰⁾ uno de los pilares es la terapia transfusional, además de la hidroxiurea. El objetivo es reducir la HbS a menos del 30 %, manteniendo Hb menor a 10 g/dl; lo cual mejora el transporte de oxígeno, la reología de los glóbulos rojos, la perfusión microvascular, evita la oclusión de los vasos y favorece la recuperación del volumen sanguíneo.⁽¹¹⁻¹³⁾

Estos objetivos se pueden lograr a través de diferentes técnicas de transfusión (simple, exanguinotransfusión total o parcial y eritrocitoaféresis).⁽¹⁴⁾ Sin embargo, se deben contemplar complicaciones como aloinmunización, sobrecarga de hierro, infecciones, aumento de viscosidad sanguínea y sobrecarga de volumen.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ Por lo tanto, es especialmente importante optimizar el uso de las técnicas disponibles.

La exanguinotransfusión consiste en eliminar todo o parte del volumen y reemplazarlo con glóbulos rojos empaquetados (GRE) de un donante y solución salina isotónica, lo que permite la reducción de la proporción de HbS.⁽¹⁸⁾ En la actualidad existe una preferencia por su uso, debido al costo-beneficio, menor duración y frecuencia de complicaciones en contraste con otras técnicas.⁽¹⁹⁻²²⁾ Además, ha mostrado una mayor disminución del %HbS, menos sobrecarga de hierro, menor viscosidad, mayor intervalo entre los procedimientos y mejor microcirculación vascular, comparado con transfusión simple. Sin embargo, su uso está limitado debido a dificultades técnicas (disponibilidad del método automatizado en países de bajos recursos, necesidad de accesos venosos centrales y aumento de los costos de la atención), el nivel de hemoglobina permitido (8-9 g/dl) y el riesgo de complicaciones durante el procedimiento en población pediátrica.

Por este motivo, se diseñó e implementó un nuevo protocolo de exanguinotransfusión parcial y se evaluó su seguridad y eficacia en un grupo de niños con anemia de células falciformes en terapia transfusional crónica en un hospital general en Cartagena, Colombia. Este protocolo utiliza materiales de bajo costo y amplia disponibilidad, sin requerimiento de un acceso venoso central, aplicado a individuos con un nivel de hemoglobina menor a la recomendación habitual y a través de una metodología manual, que permitiría lograr los objetivos terapéuticos planteados.

Materiales y Métodos

Este es un estudio descriptivo en una cohorte de sujetos menores a 18 años con anemia de células falciformes (HbSS, HbS-beta talasemia) con indicación transfusional crónica, del servicio de hematología-oncología pediátrica de la clínica Blas de Lezo en Cartagena, Colombia.

Los criterios de inclusión fueron: edad menor o igual a 18 años con diagnóstico de anemia de células falciformes que requieren transfusión crónica según las guías de manejo actuales.⁽¹⁹⁾ Los criterios de exclusión fueron: transfusiones en patologías distintas, hemoglobina menor a 7 g/dl

al momento del procedimiento, acceso venoso periférico inadecuado, exanguinotransfusión en crisis aguda y/o rechazo por parte de los padres o representantes legales.

El protocolo de exanguinotransfusión parcial consiste en tres fases secuenciales: flebotomía, reposición de volumen con solución salina 0.9% y transfusión de glóbulos rojos. El cálculo de los volúmenes correspondientes a cada fase se realizó de acuerdo a lo contemplado en la *Tabla 1*. Estos volúmenes se basan en el nivel de hemoglobina previo y el peso del sujeto; de esta forma debían tener un informe de hemograma 48 horas previas al procedimiento y si la cifra de hemoglobina era menor de 7 gr/dl, se realizó transfusión simple.

Tabla 1. Cálculo de volumen.

Hemoglobina	Flebotomía*	0.9 % SS	Transfusión
7 – 7.9 g/dl	10 ml/kg	10 ml/kg	15 ml/kg
8 – 8.9 g/dl	15 ml/kg	15 ml/kg	15 ml/kg
≥9 g/dl	15 ml/kg	15 ml/kg	10 ml/kg

*Máximo 500 cc

En la *Figura 1*. se describen los materiales y pasos secuenciales de la exanguinotransfusión parcial.

Se usaron GRE leucorreducidos compatibles. La dosis de transfusión de GRE fue de 10-20 ml/kg y la duración de esta fase del procedimiento varió entre 60-120 minutos, no más de seis horas. Se definió exanguinotransfusión parcial exitosa cuando se logró un 80 % o más del volumen calculado para cada fase.

Los datos de todos los eventos realizados se recopilaron utilizando un formato prediseñado y probado.

La unidad de análisis inicial fueron los procedimientos y las complicaciones, las cuales se dividieron en dos tipos: médicas (hipotensión/náuseas-vómitos) y técnicas (daño/oclusión de la vía venosa). Se muestra su frecuencia en los eventos totales y por subgrupos: niveles de hemoglobina (7 a 7.9 g/dl; 8 a 8.9 g/dl y ≥ 9 g/dl), edad (menor y mayor de 10 años) y peso (<20 kg, 21 a 39 kg y ≥ 40 kg).

Para la estimación de la eficacia del

protocolo, en un subgrupo de 22 pacientes se realizó medición de hemoglobina, hematocrito, HbS, ferritina y PVM-ACM, y se muestran los resultados en términos de las diferencias de los valores pre y post procedimiento. Los resultados de doppler transcraneal que se muestran corresponden a mínimo tres meses posteriores a la primera exanguinotransfusión.

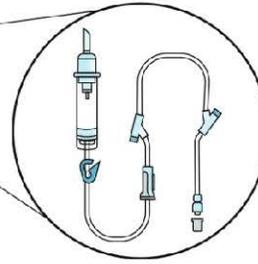
Para el análisis estadístico se usaron los programas SPSS versión 22 y PRISM 6. El análisis descriptivo de variables cualitativas se realizó mediante el cálculo de frecuencias absolutas y relativas. Se realizó un análisis descriptivo de las variables cuantitativas y de acuerdo a su distribución (prueba de Kolmogorov-Smirnof/Shapiro-Wilk), se presentan como medianas con sus respectivos rangos intercuartílicos (RIC) o medias con desviaciones estándar, como medida de dispersión. La prueba U de Mann-Whitney se utilizó para analizar las diferencias en la presentación de las complicaciones según edad y sexo; Kruskal-Wallis en la comparación de complicaciones por peso, rango de hemoglobina y tipo de hemoglobinopatía y la prueba T de tendencias para evaluar la diferencia de las variables pre y post procedimiento, y se muestran las diferencias de medias con su correspondiente valor de p.

La cantidad de hierro flebotomizado fue estimada para cada transfusión por la siguiente fórmula: volumen flebotomizado (dL) x Hb pretransfusional (g/dL) x 0.003463. El factor 0.003463 es la fracción de masa de hemoglobina que corresponde al hierro y el contenido de hierro en los GRE transfundidos. Este se estimó en 0.75 mg/ml (225 mg hierro por cada unidad de 300 ml), lo cual fue calculado a partir de una unidad de GRE con un hematocrito de 65 % (hemoglobina 21.7 g/dL) y el factor estaquiométrico del contenido de hierro de 0.003463.⁽²³⁾ La normalización de los datos por el peso (Kg) fue realizada usando el peso al momento de la transfusión.

La realización de este estudio fue aprobada por el comité de ética institucional y los procedimientos se llevaron a cabo, previa autorización de los tutores o representantes legales de los pacientes.

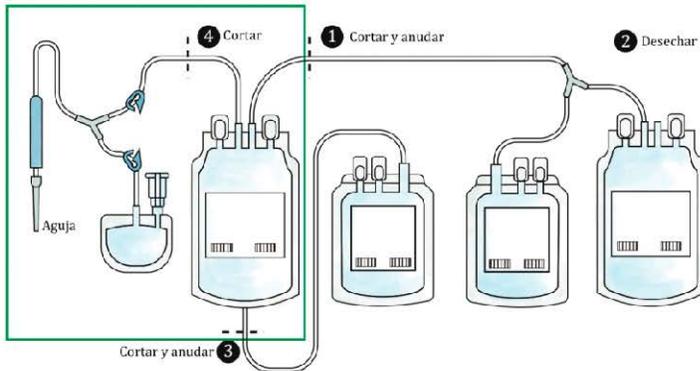
MATERIALES

- Bolsa de flebotomía
- Equipo de venoclisis para bomba de infusión
- Equipo de transfusión
- Bomba de infusión
- Jeringas
- Cateteres IV
- Guantes
- Cubrebocas
- Equipo de asepsia



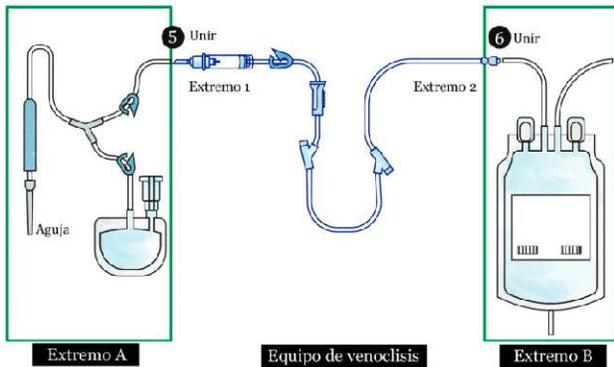
A

ENSAMBLAJE



Tras extender la bolsa de flebotomía como lo indica la imagen

1. Primer corte. Debe anudarse el extremo.
2. Descartar las dos bolsas sin anticoagulante.
3. Cortar y desechar la tercera bolsa. Anudar el extremo.
4. Tercer corte. Con éste se crean los extremos (A y B) donde posteriormente se acoplará el equipo de venoclisis.



Tras identificar los extremos obtenidos en el paso 4:

5. Unir el extremo A de la bolsa con el extremo 1 del equipo de venoclisis.
6. Unir el extremo 2 del equipo de venoclisis con el extremo B de la bolsa.
7. Canalización del paciente (Extremo A).
8. Colocación del equipo de venoclisis en bomba de infusión, que dirigirá el movimiento de la sangre desde el paciente hasta la bolsa recolectora (Extremo B).
9. Cebear el equipo con el anticoagulante contenido en la bolsa.

B

FASES



C

Figura 1. Materiales, ensamblaje y fases de exanguinotransfusión parcial.

Resultados

Se incluyeron 355 procedimientos de exanguinotransfusión parcial realizados en 33 sujetos, con una mediana de 11 procedimientos por individuo (RIC 4 – 15.5), siendo 30 el número máximo. El 48.2 % fueron en individuos de sexo masculino (171/355); la mediana de la edad fue de 9 años (RIC 6-16 años), siendo 2 años la edad menor; la mediana de peso en cada procedimiento fue de 20 kg (RIC 18,5-40 kg), con un mínimo de 12 kg.

La mediana de Hb previa fue de 8.3 g/dl (RIC 7.8-8.9 g/dl). El diagnóstico fenotípico en el 78.3% fue HbSS y el 21.69 % fue HbS-β talasemia.

La indicación de ingreso al programa transfusional crónico fue prevención primaria por ecografía doppler transcraneal anormal en 21 casos (63.6 %), prevención secundaria en 10 individuos (30.3 %). Sólo dos pacientes (6.06 %) ingresaron por crisis vasooclusivas recurrentes

que no mejoraron con el tratamiento con hidroxiurea.

El procedimiento se realizó sin complicaciones en el 94 % de los eventos (334/355). Las complicaciones médicas ocurrieron en cuatro procedimientos (1.12 %); el daño/oclusión del acceso venoso ocurrió en 17 (4.8 %) y en 3.66 % (13/355) de los casos no se terminó la exanguinotransfusión debido a problemas relacionados con el acceso venoso, resaltando que en ninguno de los casos la causa de exanguinotransfusión fallida fue por complicación médica. Por esto, se calculó una tasa de éxito de 96.3 % (fallidos/total de procedimientos realizados).

No se encontraron diferencias de las complicaciones según nivel de hemoglobina previa (p 0.635) y tipo de hemoglobinopatía (p 0.859). No hubo diferencias entre la frecuencia de complicaciones por sexo (p 0.937), edad (p 0.273) y peso (p 0.147) (Tabla 2).

Tabla 2. Descripción de las complicaciones según grupos de hemoglobina, peso y edad.

Procedimientos por grupo (N= 355)	Complicaciones N (%)	Hipotensión (<p5) N (%)	Náuseas/vómitos N (%)	Daño de acceso venoso N (%)
Hb 7 – 7.9 (105)	6 (5.7 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	6 (5.7 %)
Hb 8 – 8.9 (162)	9 (5.5 %)	4 (2.4 %)	1 (0.6 %)*	5 (3.0 %)
Hb >= 9 (88)	6 (6.8 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	6 (5.7 %)
Total (355) [†]	21 (5.9 %)	4 (1.1 %)	1 (0.2 %)	17 (4.8 %)
Procedimientos por peso [N (%)]				
0-20 Kg [144 (40.5 %)]	12 (8.3 %)	2 (1.3 %)	1 (0.6 %)*	10 (6.9 %)
21-40 Kg [117 (32.9 %)]	7 (5.9 %)	2 (1.7 %)	1 (0.8 %)*	5 (4.2 %)
>40 Kg [94 (26.4 %)]	2 (2.1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (2.1 %)
Total [355 (100 %)] [‡]	21 (5.9 %)	4 (1.1%)	2 (0.5 %)	17 (4.7 %)
Procedimientos por edad [N (%)]				
< 10 Años [178 (50.1 %)]	13 (7.3 %)	2 (1.1 %)	1 (0.5 %)	11 (6.1 %)
> 10 Años [177 (49.8 %)]	8 (4.5 %)	2 (1.1 %)	1 (0.5 %)	6 (3.3 %)
Total [355 (100 %)] [§]	21 (5.9 %)	4 (1.1 %)	2 (0.5 %)	17 (4.7 %)

*Este individuo que presentó náuseas/vómitos, también presentó hipotensión. †Kruskal-Wallis, valor de p 0,635. ‡Kruskal-Wallis, valor de p 0,147. § U

de Mann-Whitney, valor de p 0,273.

Para medir la eficacia del protocolo, se tomó un subgrupo de 22 pacientes: 81.81 % homocigotos, 59.09% masculinos, sin diferencias en el diagnóstico con relación a sexo (p 0.55) y

edad (p 0.30). (Tabla 3).

En la Tabla 4 se resumen las variables paraclínicas del protocolo de exanguinotransfusión parcial, cuyos

Tabla 3. Características sociodemográficas*.

Característica		n (%)
Mediana Edad (RIC) [†]		9.5 (4.75-15.25)
Sexo Masculino		13 (59.09 %)
Mediana Peso (RIC) [†]		25 (18.75 – 41.50)
Estrato	1	15 (68.18 %)
	2	5 (22.72 %)
	3	2 (9.09 %)
Procedencia	Cartagena	12 (54.54 %)
	Carmen de Bolívar	2 (9.09 %)
	Mompox	2 (9.09 %)
	San Jacinto	1 (4.54 %)
	María La Baja	1 (4.54 %)
	Mahates	1 (4.54 %)
	San Andrés	1 (4.54 %)
	Santa Rosa	1 (4.54 %)
	Nicaragua	1 (4.54 %)
Régimen de seguridad social	Contributivo	5 (22.72 %)
	Subsidiado	17 (77.27 %)
Escolaridad	Primaria	15 (68.18 %)
	Secundaria	7 (31.81 %)

* 22 sujetos incluidos en el análisis de eficacia. † RIC: Rango intercuartílico.

resultados corresponden al estado pre y post procedimiento.

El promedio de PVM-ACM pre fue de 191.4 cm/seg (IC 95 % 163.7-219.1) y posterior 164.2 cm/seg (IC 95 % 135.6 -192.8) (p 0.07). Según los resultados del doppler transcraneal previo, 11 tenían resultados anormales (>200 cm/seg), 2 condicional alto (185-199 cm/seg), 7 normales (<170 mm/seg) y un paciente tenía doppler inicial no satisfactorio, pero ingresó al programa por prevención secundaria. En el doppler de control a los tres meses: 7 anormales, 1 condicional alto, 9 normales, 1 menor de 70 mm/seg y 3 pacientes a los cuales no se les realizó doppler control por haber cumplido 16 años mientras se encontraban en el programa. De los 11

pacientes que iniciaron con doppler anormal, 2 se normalizaron, 1 pasó a condicional alto y uno fue no satisfactorio (<70 cm/seg).

De los dos que iniciaron con doppler condicional alto, 1 se normalizó y 1 pasó a anormal en el control de tres meses, pero se normalizó en el control de doppler realizado a los seis meses de iniciado el protocolo de exanguinotransfusión parcial. Es importante mencionar, que se logró realizar doppler transcraneal de control a los seis meses en 5 casos, de los cuales, 3 tenían doppler de inicio anormal, uno condicional alto y un paciente tenía doppler previo con resultado no satisfactorio (Figura 2D).

La media de la HbS previo al inicio

Tabla 4. Variables paraclínicas pre y post exanguinotransfusión.

Variables		(IC 95%)
Hemoglobina g/dl	Media Hb previa	7.94 (7.49 - 8.38)
	Media Hb post	8.53 (8.14-8.93)
Hematocrito %	Media Hematocrito previo	24.1 (22.91-25.31)
	Media Hematocrito post	25.8 (24.64-26.96)
HbS*	Media % HbS previa	76.93 (69.29-84.57)
	Media % HbS post	51.45 (41.15-61.79)
Ferritina mcg/L	Mediana Ferritina pre (RIC) [†]	1155 (652.3-1665)
	Mediana Ferritina post (RIC) [†]	1172 (640.5 -2264)
PVM-ACM cm/seg	Media PVMACM [‡] pre	191.4 (163.7-219.1)
	Media PVMACM [‡] post	164.2 (135.6 -192.8)

*HbS: Hemoglobina S, † RIC: Rango intercuartílico, ‡ PVM-ACM: Promedio de velocidad máxima Arteria cerebral media.

del programa transfusional crónico con exanguinotransfusión fue de 76.93 % (69.29-84.57) y luego de tres meses la media de HbS fue de 51.45 % (41.15-61.79). La exanguinotransfusión logró disminuir significativamente el porcentaje de HbS [Diferencia de medias -26.16 IC 95 % (-37.42 a -14.90) $p < 0.0001$], así como el nivel de hemoglobina [Diferencia de medias 0.5955 IC 95 % (0.2513- 0.9396) $p 0.0017$]; mientras que no se logró lo mismo con la variable PVM-ACM [Diferencia de medias -19.58, IC 95 % (-42.00 a 2.838) $p 0.0829$] (Tabla 5).

Se analizó el balance de hierro calculado según el volumen de hemoderivado transfundido y flebotomizado y su relación

con la diferencia de la ferritina pre y post procedimiento. Se encontró que la mediana del volumen de sangre flebotomizada fue de 11.5 ml/kg (RIC 10-14.25 ml/kg) y el ratio entre hierro flebotomizado y transfundido fue menor de 1 en el análisis normalizado por peso. La mediana de hierro removido fue 87.56 mg (RIC 63.8-105.8) y ajustado por peso fue 3.35 mg/kg (RIC 2.55-4.04) (Tabla 6). La diferencia de medias de ferritina fue -33.77 mcg/L (IC 95 % -647.2 a 579.7 mcg/L) y hay una correlación moderada entre la cantidad de hierro flebotomizado (mg/kg) y la diferencia de ferritina pre y post (Rho de Spearman 0.36, $p=0.09$).

Tabla 5. Eficacia de la exanguinotransfusión parcial en ACF.

Diferencias pre y post Exanguinotransfusión	Diferencia de medias	IC 95 %	Valor de P
Hb pre vs Hb post	0.5955	0.2513- 0.9396	0.0017
HbS* pre vs HbS post	-26.16	(-37.42) a (-14.90)	< 0.0001
PVM-ACM [‡] pre vs PVM-ACM Post	-24.56	(-51.6) a (2.551)	0.073

HbS: Hemoglobina S, ‡ PVM-ACM: Promedio de velocidad máxima en arteria cerebral media

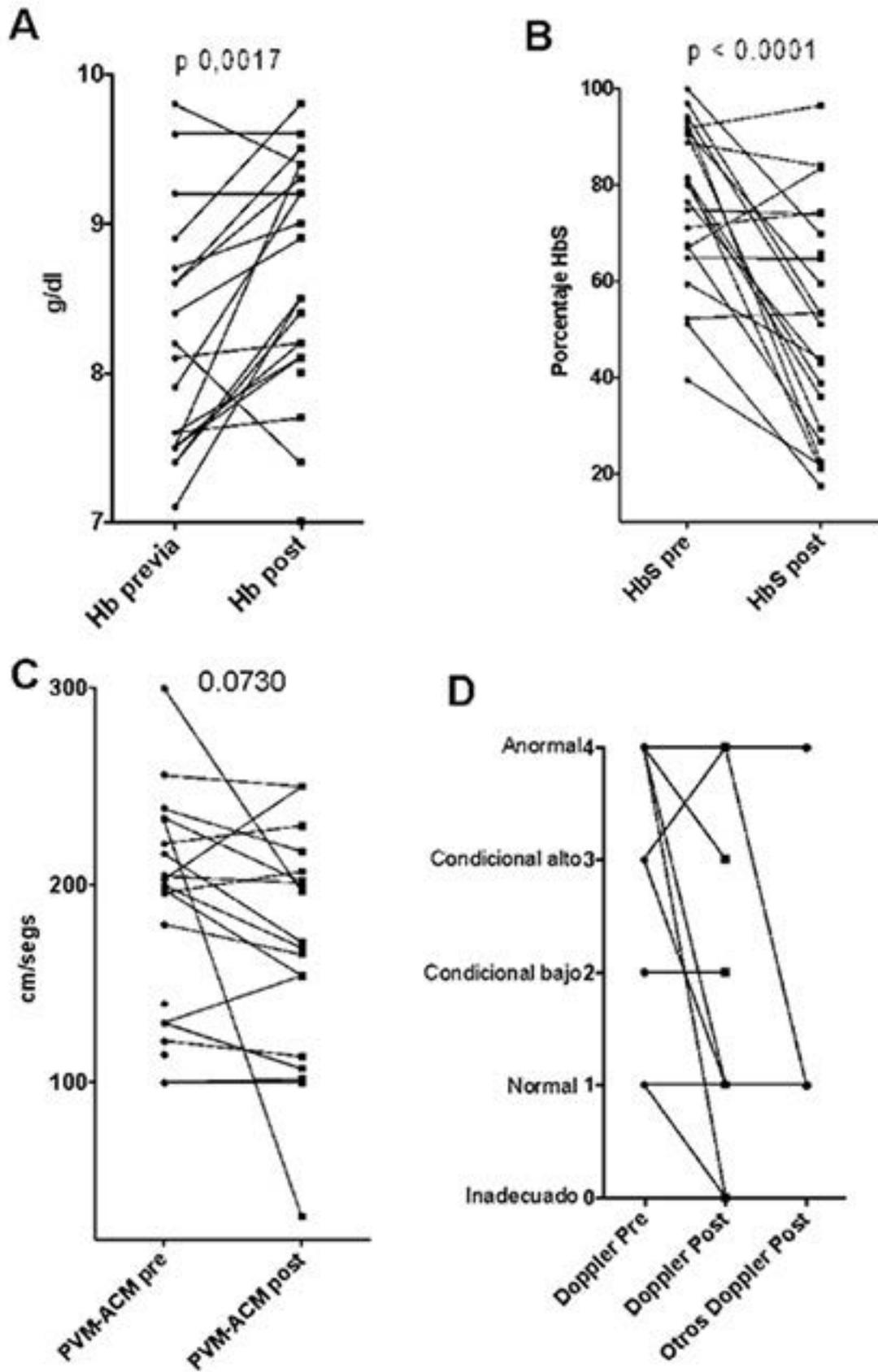


Figura 2. Diferencia de variables paraclínicas pre y post exanguinotransfusión.

Tabla 6. Balance de Hierro.

Hierro absoluto (mg)	Mediana	RIC*
Flebotomizado	87.56	63.8-105.8
Transfundido	272.6	185.6-375
Ratio Hierro flebotomizado: transfundido	0.35	0.24-0.40
Hierro normalizado por peso (mg/kg)		
Flebotomizado	3.35	2.55-4.04
Transfundido	10.77	8.42-11.28
Ratio Hierro flebotomizado: transfundido	0.35	0.24-0.4

*RIC: Rango intercuartílico.

Discusión

La exanguinotransfusión automática o manual, es la elección para reducir sobrecarga de hierro y es más efectiva para reducir HbS en pacientes con ACF.⁽¹³⁾ Sin embargo, requiere capacitación y manejo de equipo especializado para el procedimiento automatizado. La forma manual se ha utilizado desde la década de 1960 y generalmente se describe como una técnica laboriosa, cuyas dificultades logísticas han conducido a su desplazamiento progresivo en los lugares donde hay aféresis disponible.⁽²⁴⁾

La utilidad terapéutica se ha demostrado en enfermedad cerebrovascular (ECV), priapismo, síndrome torácico agudo y colestasis intrahepática aguda,⁽²⁴⁾ extendiendo su rango de uso a indicaciones tanto agudas como crónicas.

La mayoría de los estudios clínicos con programas de exanguinotransfusión manual se basan en diferentes volúmenes para flebotomía y transfusión, por lo cual la evidencia no es completamente comparable.

Esta es una propuesta para establecer un protocolo seguro y eficaz de exanguinotransfusión parcial manual en niños con ACF; además, pone en conocimiento a la comunidad científica sobre el uso de materiales convencionales y económicos (equipo de flebotomía acoplado a una bomba de infusión) en la optimización de la exanguinotransfusión parcial, resaltando que este es el estudio más numeroso en cuanto a procedimientos incluidos para el análisis.

Faye, et al. evaluaron la seguridad y eficacia de la exanguinotransfusión en el tratamiento de complicaciones graves en adultos con la enfermedad. Encontraron que el 100 % de los pacientes tenían regresión de los síntomas de crisis vasooclusivas persistentes y síndrome torácico agudo, el 56.7 % del priapismo y el 30 % ECV. Por otro lado, las variaciones en la hemoglobina y el hematocrito después de un procedimiento fueron +1.4 g/dl y +4.4 %, respectivamente. No se evidenció aloinmunización ni seroconversión viral.⁽²⁵⁾ Estos resultados indican la seguridad y la eficacia, así como su implementación relativamente simple en entornos de bajos ingresos.

Este estudio evaluó la seguridad clínica y técnica de un nuevo protocolo de exanguinotransfusión parcial manual. Los parámetros utilizados fueron el registro de complicaciones como hipotensión, náuseas/vómitos y daños en el acceso venoso. Se encontró que sólo el 1.1 % de los procedimientos documentaron eventos clínicos y el 4.8 % tuvo daños en el acceso venoso; de este último, el 23.5 % (4/17) terminó la exanguinotransfusión parcial, satisfactoriamente.

Respecto a la variable de seguridad medida por complicaciones médicas, en un estudio que comparó la efectividad y la seguridad de 57 manuales frente a 37 exanguinotransfusiones automatizadas, se encontró que sólo en tres casos hubo hipotensión y se documentó hipotermia transitoria en uno (4.2 % de complicaciones); todos fueron pacientes del

grupo que recibió la metodología manual.⁽¹⁸⁾ Este es un mayor porcentaje con respecto a nuestro estudio, que analizó un número más alto de procedimientos.

La exanguinotransfusión manual parece ser superior que la eritrocitoaféresis en términos de efectos adversos relacionados con la disfunción del catéter.⁽²²⁾ En este documento, aunque no se comparó con ninguna otra técnica, el hallazgo de un bajo porcentaje de complicaciones derivadas del acceso venoso y/o oclusión del catéter, destaca la viabilidad del procedimiento, que pudo completarse en la mayoría de los casos.

Por otro lado, una limitación importante es el valor de hemoglobina inicial, resaltando que la mayoría de los protocolos de exanguinotransfusión parcial o total tienen valores de hemoglobina inferiores a 8 o 9 g/dl como criterio de exclusión.^(20,21) En este protocolo fue de 7 g/dl y no se encontraron diferencias en las complicaciones con respecto al grupo de mayores niveles de hemoglobina, por lo cual se sugiere ser flexibles en este aspecto.

La viscosidad de las células sanguíneas falciformes es mayor que las células normales y depende de la HbS y el hematocrito, lo cual compromete la entrega de oxígeno y exacerba el ciclaje.⁽¹⁾ Los valores basales de hemoglobina varían por el genotipo y también entre individuos con el mismo genotipo. Hay una relación de la hemoglobina total y la HbS con la viscosidad sanguínea, siendo el objetivo postransfusional disminuir HbS, manteniendo la cifra de hemoglobina lo más cercano a la línea de base. De esta forma, en pacientes homocigotos con un nivel basal de Hb menor de 9, se recomienda que el nivel postransfusional no exceda 10 g/dl o 1 a 2 g/dl sobre la línea basal.⁽¹⁾ Esta es precisamente una de las ventajas de la exanguinotransfusión con respecto a la transfusión simple, un mayor control sobre metas terapéuticas.^(26,27)

En nuestro estudio, aunque hubo una diferencia significativa del nivel de Hb pre y postexanguinotransfusión, esta no supera 1 gr/dl de la media basal de la población, lo cual es acorde con la recomendación de la guía

británica de transfusión en falciformes.⁽¹²⁾

Los puntos que definen los objetivos de disminución de HbS dependen de la causa de la transfusión, de tal manera que para complicaciones agudas se pretende llevar la HbS a < 30 % y para escenarios crónicos, HbS 30 %-50 % y mantener la Hb alrededor de 10 gr/dl.⁽²⁸⁾

Como se ha mencionado antes, se encontró una diferencia significativa del porcentaje de HbS pre vs postexanguinotransfusión, aunque el porcentaje promedio posterior al procedimiento fue >50 % en la población estudiada. Una de las explicaciones que se plantean es que existe una amplia variación interindividual en los porcentajes de HbS, lo cual afecta la estadística poblacional al tener una muestra pequeña. No se encuentra evidencia en la literatura científica que comparara el cambio de la HbS producto de la exanguinotransfusión con aquel obtenido con la técnica de transfusión simple. Es necesario ampliar el tamaño muestral y hacer un seguimiento, en especial, de los pacientes cuya indicación de exanguinotransfusión fue la prevención secundaria, para evaluar el impacto contado como disminución de la frecuencia de eventos clínicos con la instauración de la terapia crónica, conociendo que existe un beneficio de la terapia, aun cuando no se logre el objetivo de disminución de la HbS.⁽²⁹⁾

Otro de los aspectos que está a favor del empleo de la exanguinotransfusión es el impacto en la velocidad de flujo en arteria cerebral media, como una forma objetiva de cuantificación de la disminución del riesgo de ECV (prevención primaria) o recurrencia de la misma (prevención secundaria). Un grupo de investigadores advirtió que entre 88 pacientes con doppler transcraneal seriados y sometidos a terapia transfusional crónica luego de tener un doppler anormal, 46 (52 %) se convirtieron a normales después de 4.3 meses (mediana 3 RIC 0.85-14.3).⁽³⁰⁾ Estos beneficios también se han observado en la normalización de los hallazgos imagenológicos en RNM cerebral.^(31,32) Sin embargo, este efecto en el escenario de prevención secundaria quizá no sea tan relevante por la ocurrencia de infartos silentes⁽³³⁾ y aún se está estudiando la alternativa de regresar

a hidroxiurea tras haber recibido terapia transfusional crónica.⁽³⁴⁾ En los resultados de este estudio se pudo apreciar que la diferencia de los valores de PVM-ACM pre y post no fue significativa, pero existe una tendencia (p=0.07). Se resalta que la mayoría de los doppler normalizaron a los seis meses (4 de 5), por lo cual se cree que la muestra pequeña hace que cobren mayor relevancia las variaciones individuales y sería necesaria la continuidad de este estudio, con el fin de evaluar a la totalidad de pacientes con un tiempo de seguimiento mayor, para lograr una significancia estadística.

Savage y cols., valoraron la exanguinotransfusión manual como técnica para disminuir la sobrecarga de hierro en pacientes pediátricos con ACF que recibían transfusiones crónicas, sin quelación previa. El promedio de sangre flebotomizada fue 5.1 ± 1.8 ml/kg y 35 mg/kg de hierro removido acumulado. Estos autores anotan que la flebotomía pretransfusión resultó en una disminución significativa de la ferritina (-8.8 ng/ml de ferritina por cada mg/kg de hierro flebotomizado, $p=0.02$), sin cambios en la concentración hepática de hierro ($p=0.4$).⁽²³⁾ En nuestro estudio, la mediana de hierro removido fue 87.56 mg (RIC 63.8-105,8) y 3.35 mg/kg (RIC 2.55-4.04) por procedimiento, además, hubo una correlación positiva moderada entre el delta de ferritina y el hierro flebotomizado ajustado por peso, lo que sugiere que la relación es proporcional entre la cantidad de hierro removida y la diferencia ferritina pre/post. Esto se traduce en que el uso de esta técnica no se relaciona con aumento de ferritina esperado por el uso de hemoderivados y de manera indirecta se puede afirmar que disminuye la probabilidad de sobrecarga de hierro o al menos enlentecería su desarrollo.

Estos resultados se corresponden con publicaciones anteriores que señalan el beneficio de la exanguinotransfusión (manual o automatizada) sobre transfusión simple para evitar la sobrecarga de hierro, aquí medida de forma indirecta con la variación de la ferritina, posterior a la implementación de este protocolo modificado de exanguinotransfusión manual.

La mayoría de trabajos comparan el método automatizado con la técnica simple, como en el

caso del trabajo de Stanley y cols., que evaluó la sobrecarga de hierro en pacientes falciformes medida a través de RNM y su variación según la técnica transfusional y el uso de quelación. Incluyeron 84 pacientes, 67.9 % de ellos recibían transfusiones simples al inicio y en el curso de la investigación, pasaron a eritrocitoaféresis. Los autores encontraron que después de este cambio, la concentración de hierro hepático (LIC) disminuyó de manera significativa tras 2.7 años de seguimiento, así como la ferritina, después de una media de 4.2 años. El valor de ferritina sérico y LIC se correlacionaron negativamente con el número de eritrocitoaféresis y la adherencia a quelación.⁽³⁵⁾

Entonces, la implementación de este protocolo de exanguinotransfusión parcial es sencilla, barata, segura y eficaz en lograr las metas terapéuticas de control de HbS y Hb basal; conduce a una mayor remoción de hierro e impide el aumento de la ferritina asociado a transfusiones, lo cual es una medida indirecta de la sobrecarga de hierro en los pacientes con ACF sometidos a terapia transfusional crónica.

Las limitaciones de este estudio se pueden resumir en el pequeño tamaño de la muestra y el limitado tiempo de seguimiento que afecta el hallazgo de la significancia estadística para las variables de eficacia. Además, no se evaluó el fenómeno de aloinmunización, que es otra de las grandes preocupaciones en los pacientes que reciben hemoderivados de manera crónica. En todos estos aspectos estamos trabajando para estudios a futuro.

Conclusiones

Se describe un protocolo de exanguinotransfusión parcial que tiene una baja frecuencia de complicaciones, con niveles de hemoglobina más bajos que los utilizados en otros protocolos y la posibilidad de incluir pacientes menores de 10 años y con menos de 20 kg.

La capacidad de replicar esta técnica beneficiará a muchos pacientes que no pueden acceder a programas que incluyen eritrocitoaféresis, ofreciendo las ventajas descritas anteriormente sobre las transfusiones

simples.

El uso de materiales y equipos convencionales y de bajo costo en la optimización de la exanguinotransfusión parcial propuesta aquí, permite que los pacientes en entornos de bajos ingresos y poca probabilidad de acceso al procedimiento automatizado, se beneficien también de estas ventajas.

Se muestra que este protocolo modificado de exanguinotransfusión parcial es eficaz para la disminución del porcentaje de HbS y Hb, y tiene un impacto en el mantenimiento o reversión de los valores de PVM-ACM y por extensión en la disminución del riesgo de ocurrencia y recurrencia de ECV en los pacientes con ACF.

Un beneficio demostrado es la menor sobrecarga de hierro con esta técnica de exanguinotransfusión parcial manual, medida con el cambio de ferritina pre y post, que indica que a mayor hierro removido pudiera ser evidente un mayor cambio en esta variable de sobrecarga; sin embargo, este es un aspecto que requiere mayor estudio, especialmente contrastado con la medición histológica por biopsia hepática o por imagenología.

Aspectos éticos

Este estudio es de tipo observacional y por cuestiones inherentes a su diseño, no implica intervención alguna a los participantes. Se considera entonces que es un estudio de riesgo mínimo, atendiendo al artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Se obtuvo la aprobación del estudio por parte del comité de ética de la Clínica Blas de Lezo de la ciudad de Cartagena, Colombia, previa firma del consentimiento informado por parte de los padres y/o cuidadores de cada participante.

Fuente de financiación

Recursos propios de los autores.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no hay relaciones de interés comercial o personal en el marco de la investigación que condujo a la producción del manuscrito.

Colaboraciones

Víctor Rodríguez Balseca contribuyó en la adquisición de datos, estructuración de base de datos, la escritura del manuscrito y la revisión crítica del contenido intelectual del manuscrito.

Stephanie Casadiego Payares contribuyó con el análisis estadístico, interpretación de los resultados, en la escritura del manuscrito y la revisión crítica del contenido intelectual del manuscrito.

Aura Henao Torres y Carolina Isabel Negrete Spath contribuyeron en la adquisición de datos y la revisión crítica del contenido intelectual del manuscrito.

Soraya Paternina Palomo contribuyó en la revisión crítica del contenido intelectual del manuscrito.

Ángel Castro Dajer contribuyó en la concepción o diseño del estudio y la revisión crítica del contenido intelectual del manuscrito.

Biografía de autores

Víctor Rodríguez Balseca. Médico.

Stephanie Casadiego Payares. Médica Pediatra, Magíster en Inmunología.

Aura Henao Torres. Médica Pediatra.

Soraya Paternina Palomo. Oncohematóloga Pediatra.

Carolina Isabel Negrete Spath. Médica.

Ángel Castro Dajer. Oncohematólogo Pediatra.

Referencias

1. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohe-
ne-Frempong K, Krishnamurti L, et al. Sick-
le cell disease. *Nat Rev Dis Prim*. [Inter-
net] 2018;4:1–22. Disponible en: [https://doi.org/10.1038/
nrdp.2018.10](https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.10)
2. Adewoyin AS, Adewoyin AS. Management of
Sickle Cell Disease: A Review for Physician Edu-
cation in Nigeria (Sub-Saharan Africa). *Anemia*.
[Internet] 2015;2015:1–21. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2015/791498>
3. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disea-
se. *N Engl J Med*. [Internet] 2017;376(16):1561–
73. Disponible en: [https://doi.org/10.1056/NE-
JMra1510865](https://doi.org/10.1056/NE-
JMra1510865)
4. Williams TN, Thein SL. Sickle Cell Anemia and
Its Phenotypes. *Annu Rev Genomics Hum
Genet*. [Internet] 2018;19(1):annurev-ge-
nom-083117-021320. Disponible en: [https://doi.
org/10.1146/annurev-genom-083117-021320](https://doi.
org/10.1146/annurev-genom-083117-021320)
5. Camila A, Kelin C, Karen E, Roger R, Richar T.
Anemia drepanocítica y situación en colombia :
Revisión Sickle cell anemia and situation
in Colombia : Review. *Revista Salud Uninorte*.
[Internet] 2017;32(3):513-527. Disponible en:
[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=s-
ci_arttext&pid=S0120-55522016000300014&lng=en&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=s-
ci_arttext&pid=S0120-55522016000300014&lng=en&tlng=es).
6. Huttler A, Maestre GE, Lantigua R. Sickle Cell in
Sickle Cell Disease in Latin America and the Uni-
ted States. *Pediatric blood & cancer*. [Internet]
2017;62(7): 1131–1136. Disponible en: [https://doi.
org/10.1002/pbc.25450](https://doi.
org/10.1002/pbc.25450).
7. Castillo M, Oliveros AL. Caracterización de al-
teraciones en la molécula de hemoglobina en
afrodescendientes colombianos. *Nova*. [Inter-
net] 12(22):151-156. Disponible en: [http://www.
scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pi-
d=S1794-24702014000200004&lng=en&tlng=es](http://www.
scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pi-
d=S1794-24702014000200004&lng=en&tlng=es).
8. Silva JR, Malambo D, Silva DF, Fals E, Fals O,
Rey J. Tamizaje de hemoglobinopatías en una
muestra de la población infantil de Cartagena.
Revista Colombiana de Pediatría. [Internet]
2003;33(2). Disponible en: [https://encolombia.
com/medicina/revistas-medicas/pediatria/vp-
332/33-2_pediatria_tamizaje/](https://encolombia.
com/medicina/revistas-medicas/pediatria/vp-
332/33-2_pediatria_tamizaje/).
9. Alvear CC, Barboza M, Viola M, Moneriz C, Ara-
que LM. Pilot study of hemoglobinopathies in
newborns of the Rafael Calvo maternity clinic
of Cartagena, Colombia. *Colomb medica*. [In-
ternet] 2012;43(3):196-9. Disponible en: [https://
www.redalyc.org/articulo.oa?id=28323958010](https://
www.redalyc.org/articulo.oa?id=28323958010)
10. Chou ST, Fasano RM. Management of Patients
with Sickle Cell Disease Using Transfusion The-
rapy: Guidelines and Complications. *Hematol
Oncol Clin North Am*. [Internet] 2016;30(3):591–
608. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/j.
hoc.2016.01.011](https://doi.org/10.1016/j.
hoc.2016.01.011)
11. Wahl S, Quirolo KC. Current issues in blood
transfusion for sickle cell disease. *Curr Opin
Pediatr*. [Internet] 2009;21(1):15–21. Dis-
ponible en: [https://doi.org/10.1097/MOP.
0b013e328321882e](https://doi.org/10.1097/MOP.
0b013e328321882e)
12. Davis BA, Allard S, Qureshi A, Porter JB, Pan-
cham S, Win N, et al. Guidelines on red cell
transfusion in sickle cell disease. Part I: prin-
ciples and laboratory aspects. *Br J Haematol*.
[Internet] 2017;176(2):179–91. Disponible en:
<https://doi.org/10.1111/bjh.14346>
13. Howard J. The role of blood transfusion in
Sickle Cell Disease. *ISBT Sci Ser* © 2013 Int Soc
Blood Transfus. [Internet] 2013;8:225–8. Dis-
ponible en: <https://doi.org/10.1111/voxs.12047>
14. Koehl B, Sommet J, Holvoet L, Abdoul H, Boi-
zeau P, Ithier G, et al. Comparison of automated
erythrocytapheresis versus manual exchange
transfusion to treat cerebral macrovasculopa-
thy in sickle cell anemia. *Transfusion*. [Internet]
2016;56(5):1121–8. Disponible en: [https://doi.
org/10.1111/trf.13548](https://doi.
org/10.1111/trf.13548)
15. Wang WC, Dwan K. Blood transfusion for pre-
venting primary and secondary stroke in people
with sickle cell disease. [Internet] 2013;(1). Dis-
ponible en: [https://doi.org/10.1002/14651858.
CD003146.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.
CD003146.pub2)
16. Godfrey GJ, Lockwood W, Kong M, Bertolone
S, Raj A. Antibody Development in Pediatric Sic-
kle Cell Patients Undergoing Erythrocytaphere-
sis. [Internet] 2010;(July):1134–7. Disponible en:
<https://doi.org/10.1002/pbc.22647>
17. Chou ST. Transfusion therapy for sickle cell di-
sease : a balancing act. [Internet] 2013;439–46.

- Disponível em: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2013.1.439>
18. Escobar C, Moniz M, Nunes P, Abadesso C, Ferreira T, Barra A, et al. Partial red blood cell exchange in children and young patients with sickle cell disease: Manual versus automated procedure | Transfusão permuta parcial em crianças e jovens com doença falciforme: Comparação da experiência manual com o procedimento automat. *Acta Med Port.* [Internet] 2017;30(10):727–33. Disponível em: <https://doi.org/10.20344/amp.8228>
 19. Davis BA, Allard S, Qureshi A, Porter JB, Pan-cham S, Win N, et al. Guidelines on red cell transfusion in sickle cell disease Part II: indications for transfusion. *Br J Haematol.* [Internet] 2017;176(2):192–209. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bjh.14383>.
 20. Kuo KHM. A comparison of chronic manual and automated red blood cell exchange transfusion in sickle cell disease patients. *Br J Haematol.* [Internet] 2015;170(3):425–8. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bjh.13294>
 21. Dedeken L, Lê PQ, Rozen L, El Kenz H, Huybrechts S, Devalck C, et al. Automated RBC exchange compared to manual exchange transfusion for children with sickle cell disease is cost-effective and reduces iron overload. *Transfusion.* [Internet] 2018;00:1–7. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/trf.14575>.
 22. Woods D, Hayashi RJ, Binkley MM, Sparks GW, Hulbert ML. Increased complications of chronic erythrocytapheresis compared with manual exchange transfusions in children and adolescents with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer.* [Internet] 2017;64(11). Disponível em: <https://doi.org/10.1002/pbc.26635>
 23. Savage WJ, Reddoch S, Wolfe J, Casella JF. Partial manual exchange reduces iron accumulation during chronic red cell transfusions for sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* [Internet] 2013;35(6):434–6. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MPH.ob013e31829d470d>.
 24. Kozanoglu I, Ozdogu H. Use of Red Blood Cell Exchange for Treating Acute Complications of Sickle Cell Disease. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association: official journal of the European Society for Haemapheresis.* [Internet] 2018;57(1):23–26. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.transci.2018.02.011> .
 25. Faye B, Sow D, Seck M, Dieng N, Toure S, Gadjji M, et al. Efficacy and Safety of Manual Partial Red Cell Exchange in the Management of Severe Complications of Sickle Cell Disease in a Developing Country. *Adv Hematol.* [Internet] 2017;2017:3518402. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2017/3518402>.
 26. Swerdlow PS. Red cell exchange in sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* [Internet] 2006;48–53. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2006.1.48>
 27. Thurston GB, Henderson NM, Jeng M. Effects of erythrocytapheresis transfusion on the viscoelasticity of sickle cell blood. *Clin Hemorheol Microcirc.* [Internet] 2004;30(2):83–97. PMID: 15004333.
 28. Kim HC. Red cell exchange: Special focus on sickle cell disease. *Hematology.* [Internet] 2014;(1):450–6. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2014.1.450>. Epub 2014 Nov 18. PMID: 25696893.
 29. DeBaun MR, Gordon M, McKinstry RC, Noetzel MJ, White DA, Sarnaik SA, et al. Controlled Trial of Transfusions for Silent Cerebral Infarcts in Sickle Cell Anemia. *N Engl J Med.* [Internet] 2014;371(8):699–710. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1401731>. PMID: 25140956; PMCID: PMC4195437.
 30. Kwiatkowski JL, Yim E, Miller S, Adams RJ. Effect of transfusion therapy on transcranial doppler ultrasonography velocities in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer.* [Internet] 2011;56(5):777–82. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/pbc.22951>. Epub 2010 Dec 23. PMID: 21370410; PMCID: PMC3368333.
 31. Bishop S, Matheus MG, Abboud MR, Cane ID, Adams RJ, Jackson SM, et al. Effect of chronic transfusion therapy on progression of neurovascular pathology in pediatric patients with sickle cell anemia. *Blood Cells, Mol Dis.* [Internet] 2011;47(2):125–8. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2011.06.002>. Epub 2011 Jul 2. PMID: 21724428.

32. Sheehan VA, Hansbury EN, Smeltzer MP, Fortner G, McCarville MB, Aygun B. Transcranial Doppler Velocity and Brain MRI/MRA Changes in Children With Sickle Cell Anemia on Chronic Transfusions to Prevent Primary Stroke. *Pediatr Blood Cancer*. [Internet] 2013;60(9):1499-502. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pbc.24569>. Epub 2013 Apr 26. PMID: 23625812.
33. Hulbert ML, McKinstry RC, Lacey J, Moran CJ, Panepinto JA, Thompson AA, et al. Silent cerebral infarcts occur despite regular blood transfusion therapy after first strokes in children with sickle cell disease. *Blood*. [Internet] 2011;117(3):772-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-01-261123>. Epub 2010 Oct 12. PMID: 20940417; PMCID: PMC3035071.
34. Ware RE, Davis BR, Schultz WH, Brown RC, Aygun B, Sarnaik S, et al. Hydroxycarbamide versus chronic transfusion for maintenance of transcranial doppler flow velocities in children with sickle cell anaemia - TCD with Transfusions Changing to Hydroxyurea (TWITCH): A multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. [Internet] 2016;387(10019):661-70. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01041-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01041-7). Epub 2015 Dec 6. PMID: 26670617; PMCID: PMC5724392.
35. Stanley H, Friedman D, Webb J, Kwiatkowski J. Transfusional Iron Overload in a Cohort of Children with Sickle Cell Disease: Impact of Magnetic Resonance Imaging, Transfusion Method, and Chelation. *Pediatr Blood Cancer*. [Internet] 2016;63(8):1414-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pbc.26017>. Epub 2016 Apr 21. PMID: 27100139; PMCID: PMC5132054.