

Artículo de revisión

Enfoque terapéutico en anemia falciforme

Therapeutic approach to sickle cell anemia

Anggy Valentina Soto^a
Santiago Córdoba^a
Luis Miguel Flórez^a
Mateo Uribe^a
Lina María Martínez^b

^a Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Medellín, Colombia.

^b Bacteriología, Hematología, Universidad Pontificia Bolivariana, - Medellín, Colombia.

RESUMEN

Introducción: la anemia de células falciformes (ACF) es una hemoglobinopatía hereditaria que afecta a más de 20 millones de personas en el mundo. Se caracteriza por anemia hemolítica crónica y crisis vasooclusivas acompañadas de episodios dolorosos. El tratamiento convencional de esta patología incluye terapia de apoyo basada en el manejo de las infecciones y la fiebre, así como suplementos de folato. La terapia modificadora usa la hidroxiúrea, transfusiones sanguíneas y trasplante de células madre. En la actualidad se busca crear alternativas de tratamiento que aumenten el porcentaje de hemoglobina fetal o reducir la polimerización de la hemoglobina. **Objetivo:** identificar los aspectos básicos de la ACF enfocándose en el tratamiento convencional y las nuevas opciones terapéuticas que se están explorando. **Materiales y métodos:** se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed, Scielo, Google académico y Scopus de los términos DeCS “anemia de células falciformes” y “enfermedad de células falciformes”, recopilando la información más reciente de los últimos 10 años. **Discusión y conclusiones:** las nuevas técnicas en el manejo de la ACF han demostrado tener eficacia para impactar en la calidad de vida de los pacientes. El entendimiento acerca del tratamiento, su enfoque convencional y los nuevos métodos han permitido disminuir las complicaciones asociadas y mejorar las expectativas de vida.

Palabras clave: anemia de células falciformes, sangre, eritrocitos, anemia.

© 2025 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Fecha recibido: 2 de diciembre de 2024

Fecha aceptado: 5 de mayo de 2025

Autor para correspondencia:

Anggy V. Soto

anggy.soto@upb.edu.co

DOI

10.31260/RepertMedCir.01217372.1553

ABSTRACT

Introduction: Sick cell disease (SCD) is an inherited hemoglobinopathy affecting more than 20 million people worldwide. It is characterized by chronic hemolytic anemia and painful vaso-occlusive crises. Conventional treatment of this disorder includes supportive therapy based on the management of infection and fever, as well as folate supplementation. Hydroxyurea, blood transfusions and stem cell transplantation are used as modifying therapies. Research is currently being conducted to develop treatment options to increase fetal hemoglobin production or delay hemoglobin polymerization. **Objective:** to identify the basic aspects of SCD focusing on conventional treatment and new therapeutic options currently under exploration. **Materials and methods:** a literature search was made using the PubMed, Scielo, Academic Google and Scopus databases through DeCS keywords including: "sickle cell anemia" and "sickle cell disease", gathering the most recent information during the last 10 years. **Discussion and conclusions:** new management techniques for SCD have shown effectiveness on improving patients' quality of life. Treatment understanding, its conventional approach, and the new methods have made it possible to reduce associated complications and improve life expectancy.

Keywords: sickle cell anemia, blood, erythrocytes, anemia.

© 2025 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La anemia de células falciformes (ACF), es una hemoglobinopatía hereditaria que se caracteriza por mutaciones en los genes que codifican la cadena de globínica β de la hemoglobina. Es una condición de salud que afecta a más de 20 millones de personas en todo el mundo y cerca de 100.000 en Estados Unidos, con más de mil millones de dólares gastados en las personas que sufren la enfermedad.¹⁻³

Afecta principalmente a personas con ascendencia africana o afrocaribeña, 1 de cada 12 son portadoras del rasgo drepanocítico y 1 de cada 365 bebés de raza negra en los Estados Unidos se ven afectados.¹ El primer caso clínico fue descrito en Estados Unidos en 1910 por John Herrick⁴, décadas más tarde Ingram identificó la mutación en el ácido desoxirribonucleótido (ADN) que produce la alteración estructural en la hemoglobina.^{4,5}

Se presenta como una anemia hemolítica con dolor severo agudo y crónico y se asocia con mortalidad prematura con una mediana de edad de 43 años, sin embargo, muchos adultos viven hasta los 70 años en países con buenos recursos.^{1,6} Sigue existiendo una asombrosa tasa de mortalidad de 50 a 80% en los primeros cinco años de vida en países subdesarrollados como el África subsahariana.^{3,7-9} El dolor agudo es la complicación más frecuente y representa más de 70% de la consulta en salas de urgencias y aumenta con la edad avanzada.¹⁰⁻¹¹

Metodología: se realizó la búsqueda en las bases de datos PubMed, Scielo, Google académico y Scopus de los términos DeCS "anemia de células falciformes" y "enfermedad de células falciformes". Primero se escogieron los artículos publicados entre 2020 y 2023 para recopilar la información más reciente y después se amplió el rango a los últimos 10 años.

Fisiopatología: la ACF es un trastorno monogénico con patrón de herencia autosómico recesivo en el que se presenta una mutación con cambio de sentido en el cromosoma 11, de manera específica en el gen que codifica la subunidad β de la hemoglobina.¹²⁻¹⁸ Esta mutación implica una alteración en el sexto codón que codifica para la proteína de dicha subunidad, en la que se produce un cambio de timina por adenina dando como resultado la sustitución del aminoácido ácido glutámico por valina.^{13,15,19-20}

La mutación en la cadena beta resulta en la producción de hemoglobina falciforme (HbS), una variante de la adulta que debido a la presencia de valina en su composición, en condiciones de bajo aporte de oxígeno se polimeriza al crear contactos intermoleculares.^{17,21-27} Esta hemoglobina inestable al cristalizarse ocasiona que el eritrocito cambie la morfología bicóncava y redonda tomando la forma de media luna o de hoz, además el eritrocito pierde deformabilidad, se vuelve rígido aumentando su capacidad de adherencia y la permeabilidad de la membrana.^{14,17,21,28} Este conjunto de transformaciones ocasionan una hemólisis temprana de los glóbulos rojos (GR), llegando a tener estos una vida media de solo 10 a 20 días en comparación con los normales de 120 días. Esta rápida tasa de hemólisis no puede ser reemplazada por la producción de eritrocitos en la médula ósea de manera oportuna, lo que lleva al desarrollo de anemia hemolítica, conocida en este caso como anemia de células falciformes.^{18,21,29} En los casos en los que la disminución del aporte de oxígeno es leve y no sostenida durante un periodo significativo de tiempo, los cambios en la membrana del eritrocito son reversibles.¹⁷

El aumento en la adhesión celular producto de interacciones complejas y anómalas entre los eritrocitos disfuncionales, los leucocitos y el endotelio vascular, además de la activación de los factores de la coagulación, ocasionan la formación de

trombos que ocuyen la luz vascular resultando en crisis vasooclusivas características de la presentación clínica de la ACF y que incrementan la hipoxia, perpetuando la formación de eritrocitos falciformes.^{17,21,30-33}

El desarrollo de las manifestaciones clínicas está mediado también por procesos inflamatorios en los que toma especial relevancia el estrés oxidativo.³⁴ El proceso inflamatorio crónico contribuye en gran medida, que adicionado al aumento de la adhesión endotelial favorece el desarrollo de eventos vasooclusivos.^{33,35,36}

Es importante recalcar que la ACF debe distinguirse del rasgo falciforme, en este último los individuos heredan un alelo mutado de uno de sus progenitores y un alelo sano del otro progenitor, por lo que quienes lo poseen son solo portadores de la mutación y no presentan manifestaciones clínicas relacionadas con las células falciformes.^{15,21}

Manifestaciones clínicas de la ACF

Varían desde formas leves hasta cuadros graves que pueden comprometer la vida del paciente. Estas manifestaciones se explican en esencia por la anemia hemolítica crónica y las crisis vasooclusivas (CVO) agudas.³⁷⁻⁴⁰

Las CVO pueden ser precipitadas por eventos que someten al paciente a estrés fisiológico como infecciones, tóxicos del tabaco o alcohol, embarazo, actividad física extenuante y la exposición a baja presión de oxígeno como ocurre al ascender en una montaña.^{17,21} La manifestación principal de la oclusión vascular es el dolor agudo causado por la hipoxia, la lesión de reperusión y la cascada inflamatoria que se desencadena.^{39,41,42} El dolor suele iniciarse de manera repentina y se localiza por lo general en el abdomen, espalda, articulaciones y extremidades.^{17,21} La isquemia tisular compromete pulmones, riñones, cerebro, huesos y bazo, llegando incluso a desarrollar disfunción orgánica.^{17,21,43}

Otra manifestación frecuente es la aparición de úlceras en miembros inferiores, constituyendo una de las complicaciones más importantes al predisponer a sobreinfecciones, crisis de dolor y afectación psicosocial.⁴⁴ Se ha relacionado con un deterioro neuropsicológico que parece ocasionado por las lesiones isquémicas, sin estar bien esclarecido si puede ocurrir un deterioro neurocognitivo, por lo que se requieren estudios clínicos que evalúen el rendimiento cognitivo de los pacientes diagnosticados con ACF.^{45,46}

Tratamiento convencional

El tratamiento se debe enfocar de acuerdo con los síntomas y complicaciones que presente el paciente, por tal motivo existe una amplia variedad de opciones que se analizan a continuación:

Terapia de apoyo: profilaxis de infecciones y manejo de la fiebre. Los pacientes tienen mayor susceptibilidad a las infecciones bacterianas, debido a la asplenia funcional que se presenta desde la edad temprana, por lo tanto, se recomienda la profilaxis con antibióticos (ceftriaxona o penicilina) y la vacunación prematura y frecuente según el plan de inmunización.^{47,48}

Suplemento con folato: la vida media de los eritrocitos con ACF es de 12 a 16 días, por tal motivo se incentiva a

la médula a producir más glóbulos rojos lo que predispone a la deficiencia de folato, la reposición se debe realizar en todos los pacientes, en especial las mujeres embarazadas para evitar defectos en el tubo neural del feto.⁴⁷⁻⁴⁹

Terapia modificadora de la enfermedad, hidroxiúrea: el principal aporte de este medicamento consiste en aumentar los niveles de hemoglobina fetal (HbF), lo que permite tener un curso clínico de la enfermedad más leve y evitar que las células abandonen la fase G1/s del ciclo celular, lo que disminuye la formación de células falciformes y la hemólisis.⁴⁷ La literatura reporta su eficiencia en los casos con dolor vasooclusivo y síndrome torácico agudo, además disminuye la estancia, la mortalidad y la necesidad de realizar transfusión de sangre, así mismo tiene impacto positivo en los valores de laboratorio (aumento en la hemoglobina total y fetal, con disminución del lactato deshidrogenasa y bilirrubinas).^{47,48,50,51}

Transfusión de sangre o exanguinotransfusiones: este recurso tiene un papel importante en el tratamiento y prevención de las complicaciones agudas y crónicas.^{47,52} Los beneficios de este procedimiento consisten en la elevación de los niveles de hemoglobina, disminución de la hemoglobina S y reducción de la hemólisis.⁴⁸ Es importante tener en cuenta que la principal indicación para el uso de esta terapia es la presencia de anemia grave.^{47,52} Este procedimiento está asociado con efectos secundarios graves, por tal motivo los pacientes deben ser vigilados en forma permanente. Dentro de las complicaciones más frecuentes que se relacionan con las transfusiones están el riesgo de aloinmunización de eritrocitos, reacciones transfusionales hemolíticas retardadas, hemólisis, sobrecarga de hierro y riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas.^{47,50,52}

Trasplante de células madre hematopoyéticas: se considera hasta el momento como el único tratamiento curativo, es eficaz para prevenir complicaciones clínicas como síndrome torácico agudo, dolor vasooclusivo y accidente cerebro vascular. Las limitantes para realizar el trasplante es la necesidad de tener un HLA idéntico al receptor, con el fin de prevenir el rechazo.⁵²

Nuevos enfoques terapéuticos

Inducción de la expresión de hemoglobina fetal (HbF): la presencia de un alto porcentaje de HbF distribuida en una cantidad importante de GR reduce la polimerización de la hemoglobina y por tanto la deformación morfológica de los eritrocitos.¹⁶ Se ha postulado que cuando la HbF es mayor de 20% en sangre y ocupa un tercio de la hemoglobina de cada célula individual, evita la polimerización y por consiguiente mejora los síntomas.^{16,53-55}

Si bien la hidroxiúrea puede inducir la expresión de HbF, este resultado no es eficaz en todos los pacientes, por lo que la investigación se ha volcado a otros modelos terapéuticos que puedan incrementar el porcentaje de HbF en sangre total. Se identificó que el factor de transcripción BCL11A es un represor del gen de la HbF, que puede ser silenciado a través de la interferencia del RNA usando micro

RNA por medio de trasplante autólogo en el que se usa un vector lentiviral o por edición genética mediante CRISPR-Cas9.^{16,18,56-62} Se ha reportado que con ambos tipos de terapia génica se logra alcanzar la meta de HbF por encima de 20% y altos niveles de esta hemoglobina por célula individual.^{16,18}

Las terapias actuales que involucran vectores lentivirales, a diferencia de las anteriores, no se han asociado con mutagénesis de inserción y por tanto con el desarrollo de leucemia en seguimientos de hasta 12 años. Sin embargo, se han reportado como efectos adversos el desarrollo de síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda asociados sobre todo con la mieloablación previa al trasplante.^{16,63,64} Con el CRISPR-Cas9 se han reportado neutropenia e infecciones como los eventos adversos más graves.^{18,65}

Inhibición de la polimerización de la hemoglobina: el incremento entre 20 y 30% de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno ha demostrado reducir la hemólisis sin comprometer el aporte de oxígeno a los tejidos.⁶⁶⁻⁶⁸ Voxelotor es un medicamento oral que forma un enlace covalente con la valina N-terminal de la cadena alfa de la globina, aumentando la afinidad de la Hb por el oxígeno, reduciendo así la polimerización de esta y por tanto evitando la deformación morfológica de los GR.^{66,69} Se ha reportado que este medicamento es eficaz para aumentar la concentración de Hb, reducir los marcadores de hemólisis y mejorar el estado clínico, además mostró un buen perfil de seguridad manteniendo estos resultados en los seguimientos que se han realizado hasta 18 meses, sin embargo, es una medida terapéutica que requiere más investigación sobre su eficacia y seguridad a largo plazo.⁷⁰

CONCLUSIONES

Esta revisión de la literatura permite conocer cómo los avances en el área de la investigación han permitido la evolución y el entendimiento acerca del tratamiento de la ACF, su enfoque convencional y los nuevos métodos que han surgido para el manejo de la enfermedad disminuyendo las complicaciones asociadas y mejorando la calidad de vida. Así mismo, se analiza el uso de las nuevas técnicas implicadas en el manejo de la SCD que han demostrado tener eficacia para impactar en la expectativa de vida.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El artículo en cuestión es una revisión de tema, por ende no pasa por un comité de ética para su realización.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no declaran conflicto de interés.

FINANCIACIÓN

No hubo financiamiento para la realización de este trabajo.

REFERENCIAS

1. Brandow AM, Liem RI. Advances in the diagnosis and treatment of sickle cell disease. *J Hematol Oncol.* 2022;15(1):20. <http://dx.doi.org/10.1186/s13045-022-01237-z>
2. Kauf TL, Coates TD, Huazhi L, Mody-Patel N, Hartzema AG. The cost of health care for children and adults with sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2009;84(6):323-7. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.21408>
3. Pace BS, Starlard-Davenport A, Kutlar A. Sickle cell disease: progress towards combination drug therapy. *Br J Haematol.* 2021;194(2):240-51. <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.17312>
4. Herrick JB. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. 1910. *Yale J Biol Med.* 2001;74(3):179-84.
5. Ingram VM. A specific chemical difference between the globins of normal human and sickle-cell anaemia haemoglobin. *Nature.* 1956;178(4537):792-4. <http://dx.doi.org/10.1038/178792a0>
6. Payne AB, Mehal JM, Chapman C, Haberling DL, Richardson LC, Bean CJ, et al. Trends in Sickle Cell Disease-Related Mortality in the United States, 1979 to 2017. *Ann Emerg Med.* 2020;76(3S):S28-36. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2020.08.009>
7. Quinn CT, Rogers ZR, McCavit TL, Buchanan GR. Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. *Blood.* 2010;115(17):3447-52. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2009-07-233700>
8. Gardner K, Douiri A, Drasar E, Allman M, Mwirigi A, Awogbade M, et al. Survival in adults with sickle cell disease in a high-income setting. *Blood.* 2016;128(10):1436-8. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2016-05-716910>
9. Thein SL, Howard J. How I treat the older adult with sickle cell disease. *Blood.* 2018;132(17):1750-60. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2018-03-818161>
10. Brousseau DC, Owens PL, Mosso AL, Panepinto JA, Steiner CA. Acute care utilization and rehospitalizations for sickle cell disease. *JAMA.* 2010;303(13):1288-94. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2010.378>
11. Sil S, Cohen LL, Dampier C. Psychosocial and Functional Outcomes in Youth With Chronic Sickle Cell Pain. *Clin J Pain.* 2016;32(6):527-33. <http://dx.doi.org/10.1097/AJP.0000000000000289>
12. Smith WR, Penberthy LT, Bovbjerg VE, McClish DK, Roberts JD, Dahman B, et al. Daily assessment of pain in adults with sickle cell disease. *Ann Intern Med.* 2008;148(2):94-101. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-148-2-200801150-00004>
13. Bao EL, Lareau CA, Brugnara C, Fulcher IR, Barau C, Moutereau S, et al. Heritability of fetal hemoglobin, white cell count, and other clinical traits from a sickle cell disease family cohort. *Am J Hematol.* 2019;94(5):522-7. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.25421>

14. Díaz-Matallana M, Márquez-Benítez Y, Martínez-Lozano JC, Briceño-Balcázar I, Benavides-Benítez E, Bernal JE. Anemia falciforme: una revisión sobre el genotipo de la enfermedad, haplotipos, diagnóstico y estudios asociados. *Rev. méd. Chile.* 2021;149(9):1322-9. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872021000901322>
15. Nascimento CB, Leite A, Moreira J, Cavalcante D, Santos CC. Anemia falciforme e o risco de aterosclerose: o papel do tratamento. *Research, Society and Development.* 2021;10(16). <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i16.24164>
16. Esrick EB, Lehmann LE, Biffi A, Achebe M, Brendel C, Ciuculescu MF, et al. Post-Transcriptional Genetic Silencing of BCL11A to Treat Sickle Cell Disease. *N Engl J Med.* 2021;384(3):205-15. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2029392>
17. De Alcantara PG, Benitháh I, Silva-Junior AL, Dos Santos R. O papel da biomedicina no diagnóstico e aconselhamento genético nos casos de anemia falciforme. *Brazilian Journal of Development.* 2021;7(6):56590-605. <http://dx.doi.org/10.34117/bjdv7n6-188>
18. Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, Chen YS, Domm J, Eustace BK, et al. CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and β -Thalassemia. *N Engl J Med.* 2021;384(3):252-60. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2031054>
19. Shah FT, Sayani F, Trompeter S, Drasar E, Piga A. Challenges of blood transfusions in β -thalassemia. *Blood Rev.* 2019;37:100588. <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2019.100588>
20. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet.* 2010;376(9757):2018-31. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61029-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61029-X)
21. Vacca VM, Blank L. Drepanocitosis: situación actual y perspectivas. *Nursing.* 2017;34(6):32-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nursi.2017.11.010>
22. Yawn BP, Buchanan GR, Afeniyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, Jordan L, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA.* 2014;312(10):1033-48. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.10517>
23. Saraf SL, Molokie RE, Nouraie M, Sable CA, Luchtman-Jones L, Ensing GJ, et al. Differences in the clinical and genotypic presentation of sickle cell disease around the world. *Paediatr Respir Rev.* 2014;15(1):4-12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2013.11.003>
24. Debaun MR, Galadanci NA, Kassim AA, Jordan LC, Phillips S, Aliyu MH. Primary stroke prevention in children with sickle cell anemia living in africa: the false choice between patient-oriented research and humanitarian service. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2016;127:17-33.
25. Conran N. Prospects for early investigational therapies for sickle cell disease. *Expert Opin Investig Drugs.* 2015;24(5):595-602. <http://dx.doi.org/10.1517/13543784.2015.1012292>
26. Tumburu L, Ghosh-Choudhary S, Seifuddin FT, Barbu EA, Yang S, Ahmad MM, et al. Circulating mitochondrial DNA is a proinflammatory DAMP in sickle cell disease. *Blood.* 2021;137(22):3116-3126. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.202009063>
27. Conran N, Belcher JD. Inflammation in sickle cell disease. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2018;68(2-3):263-99. <http://dx.doi.org/10.3233/CH-189012>
28. do Nascimento Brito MJ, da Silva EO, Ramos Ruiz Diaz PR. Características do tratamento farmacológico dos pacientes com anemia falciforme tratada no hemocentro de João Pessoa, Paraíba, Brasil (2015-2016). *Braz. J. Develop.* 2020;6(5):29262-74. <https://doi.org/10.34117/bjdv6n5-395>
29. Pasricha SR, Drakesmith H. Hemoglobinopathies in the Fetal Position. *N Engl J Med.* 2018;379(17):1675-7. <https://doi.org/10.1056/NEJMcibr1809628>
30. Yawn BP, Buchanan GR, Afeniyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA.* 2014;312(10):1033-48. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.10517> Erratum in: *JAMA.* 2014;312(18):1932.
31. Alshahrani MS, AlSulaibikh AH, ElTahan MR, AlFaraj SZ, Asonto LP, AlMulhim AA, et al. Ketamine administration for acute painful sickle cell crisis: A randomized controlled trial. *Acad Emerg Med.* 2022; 29(2):150-8. doi: 10.1111/acem.14382.
32. Lee MT, Ogu UO. Sickle cell disease in the new era: advances in drug treatment. *Transfus Apher Sci.* 2022;61(5):103555. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2022.103555>
33. Casella JF, Barton BA, Kanter J, Black LV, Majumdar S, Inati A, et al. Effect of Poloxamer 188 vs Placebo on Painful Vaso-Occlusive Episodes in Children and Adults With Sickle Cell Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325(15):1513-23. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3414>
34. Niihara Y, Miller ST, Kanter J, Lanzkron S, Smith WR, Hsu LL, et al; Investigators of the Phase 3 Trial of L-Glutamine in Sickle Cell Disease. A Phase 3 Trial of L-Glutamine in Sickle Cell Disease. *N Engl J Med.* 2018;379(3):226-35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715971>
35. Hebbel RP, Belcher JD, Vercellotti GM. The multifaceted role of ischemia/reperfusion in sickle cell anemia. *J Clin Invest.* 2020;130(3):1062-72. <https://doi.org/10.1172/JCI133639>
36. Tumburu L, Ghosh-Choudhary S, Seifuddin FT, Barbu EA, Yang S, Ahmad MM. Circulating mitochondrial DNA is a proinflammatory DAMP in sickle cell disease. *Blood.* 2021;137(22):3116-26. <https://doi.org/10.1182/blood.202009063>
37. de Miranda FR de, Ivo ML, Teston EF, Lino IGT, Mandetta MA, Marchetti MA. Experiência da família no manejo da criança com anemia falciforme: implicações para o cuidado. *Revista Enfermagem UERJ.* 2020;28:e51594. <http://dx.doi.org/10.12957/reuerj.2020.51594>
38. Souza JM, Rosa PEL, Souza RL, Castro GF. Fisiopatologia da anemia falciforme. *Revista Transformar.* 2016;8:162-179.
39. Aulestia-Viera PV, Alves IDC, Chicrala GM, Santos PS da S, Junior LAVS. Manejo odontológico del paciente con anemia falciforme: revisión integrativa. *Revista Odontologia.* 2020;22(2):92-107. <http://dx.doi.org/10.29166/odontologia.vol22.n2.2020-92-107>

40. Pereira Pacheco D, Cesária da Costa B, Nascimento LCN, Souza TV, Depianti RB, Laignier MR. Relatives of Children Bearing Sickie Cell Anemia: knowledge and practice. *J. res.: fundam. care. online.* 2019;11(5):1213-1218. <https://doi.org/10.9789/2175-5361.2019.v11i5.1213-1218>
41. Al-Ismaili H, Nasim O, Bakathir A. Jaw Osteomyelitis as a Complication of Sickie Cell Anaemia in Three Omani Patients: Case reports and literature review. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2017;17(1):e93-e97. <https://doi.org/10.18295/squmj.2016.17.01.016>
42. Kalbassi S, Younesi MR, Asgary V. Comparative evaluation of oral and dento-maxillofacial manifestation of patients with sickle cell diseases and beta thalassemia major. *Hematology.* 2018;23(6):373-8. <https://doi.org/10.1080/10245332.2017.1404219>
43. Steele C, Sinski A, Asibey J, Hardy-Dessources MD, Elana G, Brennan C, et al. Point-of-care screening for sickle cell disease in low-resource settings: A multi-center evaluation of HemoTypeSC, a novel rapid test. *Am J Hematol.* 2019;94(1):39-45. <https://doi.org/10.1002/ajh.25305>
44. Silva-Junior AL, Dos Santos R. O papel da biomedicina no diagnóstico e aconselhamento genético nos casos de anemia falciforme. *Brazilian Journal of Development.* 2021;7(6):56590-605. <https://doi.org/10.34117/bjdv7n6-188>
45. Martin S, Roderick MC, Abel C, Wolters P, Toledo-Tamula MA, Fitzhugh C, et al. Neurocognitive functioning in symptomatic adults with sickle cell disease: A description and comparison with unaffected siblings. *Neuropsychol Rehabil.* 2020;30(9):1666-81. <https://doi.org/10.1080/09602011.2019.1598876>
46. Vichinsky EP, Neumayr LD, Gold JI, Weiner MW, Rule RR, Truran D, et al. Neuropsychological Dysfunction and Neuroimaging Adult Sickie Cell Anemia Study Group. Neuropsychological dysfunction and neuroimaging abnormalities in neurologically intact adults with sickle cell anemia. *JAMA.* 2010;303(18):1823-31. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.562>
47. Meier ER. Treatment Options for Sickie Cell Disease. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65(3):427-43. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.01.005>
48. Houwing ME, de Pagter PJ, van Beers EJ, Biemond BJ, Rettenbacher E, Rijneveld AW, et al. Sickie cell disease: Clinical presentation and management of a global health challenge. *Blood Rev.* 2019;37:100580. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.05.004>
49. Soe HHK, Abas AB, Than NN, Ni H, Singh J, Said ARBM, et al. Vitamin D supplementation for sickie cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;5(5):CD010858. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010858>
50. Kavanagh PL, Fasiye TA, Wun T. Sickie Cell Disease: A Review. *JAMA.* 2022;328(1):57-68. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.10233>
51. Estcourt LJ, Kimber C, Hopewell S, Trivella M, Doree C, Abboud MR. Interventions for preventing silent cerebral infarcts in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;4(4):CD012389. <https://doi.org/10.1002/14651858>
52. Linder GE, Chou ST. Red cell transfusion and alloimmunization in sickle cell disease. *Haematologica.* 2021;106(7):1805-15. <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.270546>
53. Powars DR, Weiss JN, Chan LS, Schroeder WA. Is there a threshold level of fetal hemoglobin that ameliorates morbidity in sickle cell anemia? *Blood.* 1984;63(4):921-6
54. Steinberg MH, Chui DH, Dover GJ, Sebastiani P, Alsultan A. Fetal hemoglobin in sickle cell anemia: a glass half full? *Blood.* 2014;123(4):481-485. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-09-528067>
55. Altrock PM, Brendel C, Renella R, Orkin SH, Williams DA, Michor F. Mathematical modeling of erythrocyte chimerism informs genetic intervention strategies for sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2016;91(9):931-7. <https://doi.org/10.1002/ajh.24449>
56. Sankaran VG, Menne TF, Xu J, Akie TE, Lettre G, Van Handel B, et al. Human fetal hemoglobin expression is regulated by the developmental stage-specific repressor BCL11A. *Science.* 2008;322(5909):1839-42. <https://doi.org/10.1126/science.1165409>
57. Menzel S, Garner C, Gut I, Matsuda F, Yamaguchi M, Heath S, et al. A QTL influencing F cell production maps to a gene encoding a zinc-finger protein on chromosome 2p15. *Nat Genet.* 2007;39(10):1197-9. <https://doi.org/10.1038/ng2108>
58. Uda M, Galanello R, Sanna S, Lettre G, Sankaran VG, Chen W, et al. Genome-wide association study shows BCL11A associated with persistent fetal hemoglobin and amelioration of the phenotype of beta-thalassemia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(5):1620-5. <https://doi.org/10.1073/pnas.0711566105>
59. Brendel C, Guda S, Renella R, Bauer DE, Canver MC, Kim YJ, et al. Lineage-specific BCL11A knockdown circumvents toxicities and reverses sickle phenotype. *J Clin Invest.* 2016;126(10):3868-78. <https://doi.org/10.1172/JCI87885>
60. Guda S, Brendel C, Renella R, Du P, Bauer DE, Canver MC, et al. miRNA-embedded shRNAs for Lineage-specific BCL11A Knockdown and Hemoglobin F Induction. *Mol Ther.* 2015;23(9):1465-74. <https://doi.org/10.1038/mt.2015.113>
61. Canver MC, Smith EC, Sher F, Pinello L, Sanjana NE, Shalem O, et al. BCL11A enhancer dissection by Cas9-mediated in situ saturating mutagenesis. *Nature.* 2015;527(7577):192-7. <https://doi.org/10.1038/nature15521>
62. Wu Y, Zeng J, Roscoe BP, Liu P, Yao Q, Lazzarotto CR, et al. Highly efficient therapeutic gene editing of human hematopoietic stem cells. *Nat Med.* 2019;25(5):776-83. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0401-y>
63. Cavazzana M, Bushman FD, Miccio A, André-Schmutz I, Six E. Gene therapy targeting haematopoietic stem cells for inherited diseases: progress and challenges. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18(6):447-62. <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0020-9>
64. Hsieh MM, Bonner M, Pierciey FJ, Uchida N, Rottman J, Demopoulos L, et al. Myelodysplastic syndrome unrelated to lentiviral vector in a patient treated with gene therapy for sickle cell disease. *Blood Adv.* 2020;4(9):2058-63. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019001330>

65. Nachbaur D, Kropshofer G, Heitger A, Lätzer K, Glassl H, Ludescher C, et al. Phenotypic and functional lymphocyte recovery after CD34+-enriched versus non-T cell-depleted autologous peripheral blood stem cell transplantation. *J Hematother Stem Cell Res.* 2000;9(5):727-36. <https://doi.org/10.1089/15258160050196777>
66. Hutchaleelaha A, Patel M, Washington C, Siu V, Allen E, Oksenberg D, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of voxelotor (GBT440) in healthy adults and patients with sickle cell disease. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(6):1290-302. <https://doi.org/10.1111/bcp.13896>
67. Rolan PE, Mercer AJ, Wootton R, Posner J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tucaresol, an antisickling agent, in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 1995;39(4):375-80. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1995.tb04465.x>
68. Kato J, Peters M, Mendelsohn G, Saiyed R, Wang X, Conrey K, et al. Phase 1 Clinical Trial Of The Candidate Anti-Sickling Agent Aes-103 In Adults With Sickle Cell Anemia. *Blood* 2013;122(21):1009. <https://doi.org/10.1182/blood.V122.21.1009.1009>
69. Oksenberg D, Dufu K, Patel MP, Chuang C, Li Z, Xu Q, et al. GBT440 increases haemoglobin oxygen affinity, reduces sickling and prolongs RBC half-life in a murine model of sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2016;175(1):141-53. <https://doi.org/10.1111/bjh.14214>
70. Howard J, Ataga KI, Brown RC, Achebe M, Nduba V, El-Beshlawy A, et al. Voxelotor in adolescents and adults with sickle cell disease (HOPE): long-term follow-up results of an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2021;8(5):323-33. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(21\)00059-4](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00059-4)

