

Ácido úrico en las gestantes con diagnóstico de drepanocitosis y preeclampsia

Uric acid in pregnant women diagnosed with sickle cell disease and preeclampsia

Maydí Fundora Cedeño^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-1034-0239>

Olga Margarita Agramonte Llanes¹ <https://orcid.org/0000-0003-0880-9149>

Maydelin Miguel Morales¹ <https://orcid.org/0000-0003-2992-1447>

¹Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: rchematologia@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El ácido úrico es el producto final del ciclo de las purinas y es fundamental como marcador de enfermedad renal, la gota y la preeclampsia. Este biomarcador ejerce efectos potenciales en la placenta y el feto de la gestante con drepanocitosis.

Objetivo: Describir los efectos potenciales que produce el ácido úrico en las gestantes con drepanocitosis.

Métodos: Se revisó literatura en inglés y en español, a través del sitio web PubMed y el motor de búsqueda Google académico, en artículos publicados en los últimos cinco años. Se utilizaron como términos de búsqueda: preeclampsia, ácido úrico y riesgos en las embarazadas con drepanocitosis. Se analizaron los aspectos más relevantes del tema en la bibliografía revisada.

Análisis y síntesis de la información: El incremento del ácido úrico añadido a la vasoclusión, la hipoxia y la necrosis tisular a nivel de la placenta son mecanismos invocados en el desarrollo de la preeclampsia y los índices de partos prematuros que presentan. Es de destacar que no tiene una trayectoria uniforme en todas las pacientes, sobre todo se observa una mejor evolución (con menor presencia de estas

complicaciones) en aquellas pacientes que muestran genotipo, niveles de hemoglobina fetal y haplotipo de la hemoglobina S más favorable.

Conclusiones: El ácido úrico constituye un biomarcador útil y de alarma en el diagnóstico de la preeclampsia, una de las peores complicaciones tanto para la vida materna como para su descendencia, al ser la gestante con drepanocitosis una paciente de muy alto riesgo de parto pretérmino, prematuridad, bajo peso al nacer, nacidos muertos e infarto placentario.

Palabras clave: ácido úrico; preeclampsia; drepanocitosis; hemoglobina S.

ABSTRACT

Introduction: Uric acid is the end product of the purine cycle and is essential as a marker of kidney disease, gout and pre-eclampsia. This biomarker has potential effects on the placenta and fetus of a pregnant woman with sickle cell disease.

Objective: To describe the potential effects of uric acid in pregnant women with sickle cell disease.

Methods: Literature in English and Spanish was reviewed, through the PubMed website and the academic search engine Google, in articles published in the last five years. The search terms were: pre-eclampsia, uric acid and risks in pregnant women with sickle cell disease. The most relevant aspects of the subject were analyzed in the reviewed bibliography.

Analysis and synthesis of information: The increase in uric acid added to vasoocclusion, hypoxia and tissue necrosis at the level of the placenta are mechanisms invoked in the development of pre-eclampsia and the rates of premature births they present. It is noteworthy that it does not have a uniform trajectory in all patients, especially a better evolution is observed, with less presence of these complications in those patients who show a more favorable genotype, fetal hemoglobin levels and hemoglobin S haplotype.

Conclusions: Uric acid constitutes a useful and alarm biomarker in the diagnosis of pre-eclampsia, one of the worst complications both for maternal life and for her offspring, as the pregnant woman with sickle cell disease is a patient at a very high risk of preterm delivery. prematurity, low birth weight, stillbirths and placental infarction.

Keywords: uric acid; preeclampsia; sickle cell disease; hemoglobin S.

Recibido: 10/05/2021

Aceptado: 21/12/2021

Introducción

La preeclampsia es una complicación propia del embarazo, parto y puerperio con origen multisistémico, que se relaciona básicamente con un desarrollo anormal de la placenta y por la interacción de múltiples factores como el aumento de los niveles de ácido úrico que provocan daño endotelial. En el orden clínico se define que la tensión arterial es el elemento diagnóstico y pronóstico más importante, en su relación directa con la morbilidad y mortalidad materna y perinatal,⁽¹⁾ aún más en las gestantes con drepanocitosis secundaria a la fisiopatología de su enfermedad.

La enfermedad complica entre 6 y 8 % de las gestaciones y es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna - perinatal en el mundo, especialmente en países con bajo nivel socioeconómico.⁽²⁾ Según el anuario estadístico de Cuba en el año 2020 este trastorno ocupó el noveno lugar de las causas directas de mortalidad materna que representó una tasa de 6,7 % por cada 100 000 nacidos vivos.⁽³⁾

Este trabajo tiene como objetivo identificar los efectos potenciales que produce el ácido úrico en las gestantes con drepanocitosis.

Métodos

Se efectuó revisión de la literatura en los idiomas inglés y español, a través del sitio web PubMed y el motor de búsqueda Google académico, de artículos publicados en los últimos cinco años. Se utilizaron como términos de búsqueda: preeclampsia, ácido úrico y riesgos en las embarazadas con drepanocitosis. Se realizó análisis de las bibliografías revisadas teniendo en cuenta los aspectos más relevantes al tema.

Análisis y síntesis de la información

Fisiopatología de la preeclampsia

La fisiopatología de la preeclampsia revela los siguientes procesos: una reducción inicial en la invasión del trofoblasto hacia los vasos espirales maternos, provoca una deficiente transformación de estos vasos de resistencia en vasos de capacitancia.⁽⁴⁾

Los vasos espirales maternos mantienen su capacidad de contracción, que provoca un flujo intermitente de sangre hacia la placenta asociado a un aumento en la presión de perfusión; lo que generaría un continuo estrés de roce sobre las vellosidades placentarias, sobre todo del sincitio trofoblasto (el cual está en directo contacto con la circulación materna).⁽⁴⁾ Estos fenómenos desencadenan daño celular, que provoca desprendimiento y liberación de fragmentos celulares desde la placenta hacia la circulación materna. En su interior estos fragmentos celulares llevan elementos nocivos para el endotelio materno tales como fosfolípidos modificados; proteínas antiangiogénicas, entre ellas el receptor soluble del factor de crecimiento de endotelio vascular tipo 1 o el receptor soluble de endoglina; radicales libres, purinas, etc.⁽⁴⁾ Los “factores” o “moléculas” generadas serán las responsables de provocar una respuesta inflamatoria exacerbada, disfunción endotelial y con ello vasoconstricción que conduce a hipertensión y endoteliosis glomerular con proteinuria a nivel materno. Al mismo tiempo, estos cambios generan un círculo vicioso que afectan continuamente el flujo sanguíneo placentario, y con ello, nuevamente comprometen la función endotelial materna. A su vez, la disfunción endotelial materna, provoca similar alteración a nivel fetal; lo cual se traduce en mayor riesgo cardiovascular luego del embarazo tanto en la madre como en su descendencia.⁽⁴⁾

Patogénesis de la preeclampsia

La patogenia de la preeclampsia no está completamente dilucidada, pero en las últimas décadas se han logrado múltiples avances. La placenta siempre ha sido una figura central en la etiología de la preeclampsia, lo que es confirmado al demostrar que la extirpación de la placenta es necesaria para que los síntomas disminuyan. El examen histológico de placentas de embarazos con preeclampsia avanzada revela a menudo numerosos infartos placentarios y estrechamiento esclerótico de arteriolas. La invasión trofoblástica defectuosa con hipoperfusión útero-placentaria asociada

conduce a la preeclampsia. Así, se desarrolló un modelo de dos etapas: remodelación incompleta de la arteria espiral en el útero que contribuye a la isquemia placentaria (etapa 1) y la liberación de factores antiangiogénicos de la placenta isquémica a la circulación materna que contribuye al daño endotelial (etapa 2).⁽⁵⁾

Aunque la preeclampsia se caracteriza por la coexistencia de hipertensión y proteinuria estos signos suelen estar precedidos por aumento de los niveles de ácido úrico que ocasionan una disminución en la producción de óxido nítrico a nivel del trofoblasto, con interferencia de la invasión trofoblástica normal y comprometiendo así el transporte de oxígeno y nutrientes a la placenta.⁽²⁾

Ácido úrico

El ácido úrico es un producto de la degradación de las xantinas catalizada por la enzima xantina deshidrogenasa/xantina oxidasa (XDH/XO).⁽⁶⁾ El anión superóxido se genera por acción de la xantina oxidasa, de la que hay descrita una forma circulante que se une a las células endoteliales provocando una lesión oxidativa local. La eliminación del ácido úrico depende de una adecuada función renal. Se trata de una sustancia poco soluble habitualmente presente en bajas concentraciones (menos de 6 mg/dL). Por su capacidad de neutralizar al anión superóxido, al radical hidroxilo y al oxígeno singlete o singulete (variante de oxígeno activado; O-O:), constituye un antioxidante, pero en ausencia de otros antioxidantes (como el ácido ascórbico) se comporta como oxidante, en su forma de radical urato.⁽⁴⁾

Es utilizado como marcador de daño renal y factor de riesgo de morbilidad materna y neonatal en embarazos con preeclampsia. Así, las mujeres hipertensas e hiperuricémicas tienen mayor riesgo de parto pretérmino, retardo de crecimiento intrauterino (RCIU) y preeclampsia de origen temprano (antes de las 34 semanas), que aquellas mujeres con embarazos normales o mujeres preeclámpticas sin hiperuricemia.⁽⁷⁾

Efecto del ácido úrico sobre la placenta de mujeres con preeclampsia

El adecuado desarrollo de la placenta requiere la transformación del trofoblasto de un tipo celular proliferativo a uno tipo invasivo para penetrar en las arterias

espiraladas de la decidua materna. Conociendo la invasión trofoblástica normal y las similitudes genóticas y funcionales entre las células del trofoblasto y las endoteliales, se considera que el ácido úrico inhibe la proliferación y la migración de células endoteliales de la vena umbilical humana. El probenecid (inhibidor del transporte de aniones orgánicos) atenúa estos efectos; además disminuye la producción de óxido nítrico (vaso dilatador) a nivel endotelial y ejerce la misma acción sobre el trofoblasto, e interfiere con la invasión trofoblástica normal y compromete así el transporte de oxígeno y nutrientes a la placenta. El hecho de que sus concentraciones se encuentran elevadas desde la semana 10 de gestación, o antes, respalda la posibilidad de esta secuencia de eventos. También existe una producción local aumentada de ácido úrico por elevaciones en la cantidad y en la actividad de la xantina oxidasa en el citotrofoblasto invasor de las mujeres con preeclampsia.^(7,8) Los cristales de ácido úrico ocasionan daño en la interfaz materno-fetal causando inflamación y difusión placentaria que conduce a retardo en el crecimiento fetal, sincitización anulada y aumento de la apoptosis del trofoblasto.⁽⁹⁾

Sistema vascular placentario

El ácido úrico tiene efectos proinflamatorios a nivel de las células del músculo liso que pueden atenuarse con la adición de antioxidantes, lo cual indicaría una participación del radical urato. Esos efectos consisten en un aumento de la producción de factor de crecimiento derivado de las plaquetas, vasoconstrictores como tromboxano y angiotensina II; y marcadores de inflamación como la proteína C-reactiva; lo mismo podría ocurrir en la placenta de las mujeres con preeclampsia.⁽¹⁰⁾

La regulación hemodinámica del sistema vascular placentario depende exclusivamente de la producción local o la presencia de sustancias circulantes, como el óxido nítrico derivado del endotelio. El ácido úrico inhibe la óxido nítrico sintetasa endotelial y aumenta la expresión de ciclooxigenasa 2 con incrementos en la producción de tromboxano. Estas acciones favorecerían la vasoconstricción, comprometiendo la perfusión de la placenta y por lo tanto, el crecimiento fetal.⁽⁸⁾

Efectos potenciales del ácido úrico sobre el sistema vascular materno

Hipertensión materna

En las mujeres con preeclampsia se observan niveles circulantes aumentados de sustancias vasoconstrictoras como tromboxano y endotelina, una mayor sensibilidad vascular a sus efectos, y concentraciones disminuidas de vasodilatadores como prostaciclina. La disfunción endotelial con una menor disponibilidad de óxido nítrico, generaría la mayor sensibilidad a los agentes vasopresores.^(9,11)

Inflamación

La disfunción endotelial y las lesiones vasculares presentes en la preeclampsia son producto de una inflamación exacerbada, de la que son responsables los cristales de ácido úrico, ya que se trata de un potente mediador inflamatorio. A nivel de las células del músculo liso aumenta la concentración del ARNm y de la proteína 1 quimiotáctica de los monocitos y estimula a los monocitos humanos a generar citoquinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-6 y FNT alfa.^(8,12) Se ha demostrado en estudios celulares de trofoblastos humanos del primer trimestre que la interleucina IL-1 β se produce en respuesta a los cristales de ácido úrico a través de la activación del inflammasoma Nlrp3, además los cristales de ácido úrico disminuyen la actividad del transportador de aminoácidos. La disminución de la actividad de este transportador en la placenta induce a un retardo en el crecimiento fetal intrauterino.⁽⁹⁾

Disfunción renal materna

La disfunción renal generalmente se caracteriza por hiperplasia yuxtaglomerular, atrofia de la mácula densa, arteriopatía aferente, hipertrofia glomerular y glomeruloendoteliosis.⁽¹³⁾

Efectos potenciales en el feto

Dentro de los hallazgos encontrados en los hijos de madres preeclámpticas existe evidencia de:

- Retardo de crecimiento intrauterino, feto pequeño para edad gestacional, prematuridad.⁽¹³⁾

- Trastornos metabólicos: hipoglicemia o hiperglicemia, hipocalcemia e hipopiridoxinemia.⁽¹⁴⁾
- Alteraciones de la coagulación: plaquetopenia, tiempo de tromboplastina parcial prolongado.
- Trastornos intraventriculares: taquipnea transitoria, displasia broncopulmonar, persistencia de conducto arterioso, hipotensión.
- Predisposición a cuadros infecciosos: quimiotaxis y citoquinas, población de células de defensa así como CD34+ disminuidas, que se asocia neutropenia que a su vez predispone a infección por hongos en particular cándida.⁽¹⁴⁾
- La disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (DDVI) en los bebés prematuros nacidos de madres con preeclampsia en la primera semana después del parto, que se asocia a una mayor incidencia de problemas respiratorios, taquipnea transitoria del recién nacido, mayor duración de la necesidad de oxígeno, y retraso del crecimiento intrauterino.⁽¹⁴⁾

Drepanocitosis

La drepanocitosis es la anemia hemolítica congénita más frecuente en el mundo. Es el resultado de una mutación puntual de la hemoglobina que determina la síntesis de una proteína anormal denominada hemoglobina S (HbS), que en estado de desoxigenación polimeriza y produce la falciformación del hematíe.^(15,16) Los hematíes falciformes tienen una supervivencia acortada y, en determinadas circunstancias causan vasoclusión, fundamentalmente la microcirculación. Estos hechos dan lugar a las crisis vasooclusivas dolorosas (CVOD) y a la anemia hemolítica, que marcan en gran medida el cuadro clínico de la enfermedad.⁽¹⁵⁾

La oclusión vascular es un proceso complejo en el que participan muchos factores: la deshidratación del glóbulo rojo, alteraciones de su membrana, aumento de su adhesión al endotelio, alteraciones intrínsecas de las células endoteliales y otros.⁽¹⁷⁾

Alteraciones del endotelio

El endotelio participa activamente en el proceso de la oclusión vascular, presenta alteraciones histológicas en casi todos los órganos y en los sitios en que existe hiperplasia de la íntima se observa la formación de trombos. Se encuentra bajo la influencia de un conjunto de estímulos que lo conducen a un estado de activación crónica, con un número alto de células endoteliales que expresan moléculas de adhesión como (VCAM-1) e inmunocomplejos (IC).

La disminución del óxido nítrico y el aumento de la endotelina-1 tienen acciones esenciales en el tono vasomotor y en las alteraciones del endotelio. El óxido nítrico es un potente vasodilatador y regula la adherencia de las células, la expresión de $\alpha 1$ microglobulina (AM-1), E selectina y P selectina, la agregación plaquetaria y la producción de eicosanoides como la prostaciclina. La endotelina-1 es un potente vasoconstrictor y tiene un carácter proinflamatorio. Modelos experimentales de hipoxia-reoxigenación apoyan la hipótesis de que la oclusión microvascular es una forma de daño de reperfusión en la que el estrés oxidativo y la inflamación llevan al daño crónico de los órganos.⁽¹⁷⁾

Debido a todas las complicaciones propias de la enfermedad como las alteraciones vasculares, de la coagulación, en la función y activación del endotelio y las crisis más frecuentes en estos individuos se hace aún más complejo y peligroso el proceso de gestación ya que la morbilidad aumenta del primero al tercer trimestre aproximadamente en el 80 %.⁽¹⁸⁾ Estudios realizados muestran que en la embarazada con drepanocitosis existe mayor riesgo de preeclampsia, parto pretérmino, recién nacidos bajo peso y nacidos muertos.^(18,19,20)

La drepanocitosis cursa con anoxia tisular y la placenta no está exenta de que zonas de tejido se necrosen por secuestro de eritrocitos en la circulación que la perfunde. Se manifiestan cambios degenerativos del trofoblasto por falta de oxígeno y necrosis tisular observados por métodos microscópicos, dado que los eritrocitos anormales no aportan la cantidad suficiente de oxígeno; con expresión de la reacción de Tenney-Parker, indicativa de la hipoxia crónica, localizada en regiones de mala perfusión placentaria de origen materno o fetal.⁽¹⁴⁾

Si el infarto placentario es considerado como una lesión de las vellosidades, degenerativa, la oclusión vascular materna y el embarazo con drepanocitosis transcurre con crisis vasoclusivas, las consecuencias adversas para el feto son obvias. En gran parte, las manifestaciones fetales son paralelas a las maternas, es decir, que mientras la enfermedad no comprometa la oxigenación materna, el pronóstico fetal es bueno. Sin embargo, se ha encontrado que hay mayor asociación de infertilidad, aborto espontáneo, nacidos muertos, restricción del crecimiento intrauterino y trabajo de parto prematuro en mujeres con drepanocitosis.⁽²¹⁾

Por todo lo antes expuesto se considera que en la preeclampsia la elevación del ácido úrico ocasiona daño a nivel placentario, endotelial, al sistema vascular materno que a su vez retarda el crecimiento fetal intrauterino, potencia los nacimientos bajo peso y prematuros; por estas complicaciones si las gestantes tienen una enfermedad de base como la drepanocitosis que por su fisiopatología también manifiesta las complicaciones anteriores entonces hay que tener una vigilancia extrema y seguimiento multidisciplinario.

En síntesis, el ácido úrico constituye un biomarcador útil y de alarma en el diagnóstico de la preeclampsia, una de las peores complicaciones que provoca tanto para la vida materna como para su descendencia, siendo la gestante con drepanocitosis una paciente de muy alto riesgo de parto pretérmino, prematuridad, bajo peso al nacer, nacidos muertos e infarto placentario.

Referencias bibliográficas

1. Nápoles Méndez D. New interpretations in the classification and diagnosis of pre-eclampsia. MEDISAN. 2016 Abr; 20(4):516-29. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192016000400013&lng=es.
2. Álvarez-Ponce V, Rodríguez-Baquero M, Pardo-Mederos J, Rodríguez-Llobera A. El ácido úrico como factor predictor de la preeclampsia. Rev Cubana Obstet Ginecol. 2018;44(2):[aprox.0p.]. Disponible en: <http://revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/346>.

3. Anuario estadístico de Cuba 2020. ONEI.2021 jul 14[acceso 05/11/2021];0(0):5-28. Disponible en: <http://www.onei.gob.cu/node/16275>
4. Escudero C, Bertoglia P, Muñoz F, Roberts James M. Purinas y ácido úrico en pre-eclampsia: interacciones fisiopatológicas y proyecciones en investigación. Rev. méd. Chile. 2013 Jul;141(7):895-902. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872013000700009>.
5. Phipps E, Prasanna D, Jim B. Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines. Clin J Am Soc Nephrol. 2016 Jun;11(6):1102-13. DOI: <https://10.2215/CJN.12081115>
6. Yescas Osorio IN, Razo Solano R, Ávila Esquivel JF, Cejudo Álvarez J, Elizalde Valdés VM. Correlación de la concentración sérica de ácido úrico en pacientes con preeclampsia severa en la unidad de cuidados intensivos. Ginecol Obstet Méx. [revista en Internet].2017 [acceso 05/11/2021];85(6):347-54. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0300-90412017000600347&lng=es.
7. Lin J, Hong XY, Tu RZ. The value of serum uric acid in predicting adverse pregnancy outcomes of women with hypertensive disorders of pregnancy. Ginekologia Polska. 2018;89(7):375-80. DOI: <https://10.5603/GP.a2018.0064>
8. Khaliq O, Konoshita T, Moodley J, Naicker T. The role of uric acid in preeclampsia: Is uric acid a causative factor or sing of preeclampsia? Curr Hypertens Rep. 2018 Jul;20(9):70-80. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0878-7>
9. Brien M E, Duval C, Palacios J, Boufaied I. Uric acid crystals induces placental inflammation and alters trophoblast function via an IL-1-dependent pathway: implication for FGR. J Immunol. 2017 Jul;198(1):443-51. DOI: <https://doi:10.4049/jimmunol.1601179>.
10. Fernández A, Castelli J, Hernández N, Soldatti L, Hernández J C. Embarazada con preeclampsia: ácido úrico como biomarcador precoz de gravedad. Salud Militar. 2017 Jul;36(2):6-13. DOI: <https://dx.doi.org/10.35954/SM2017.36.2.1>
11. Le TM, Nguyen LH, Phan NL, Le DD, Nguyen H. Maternal serum uric acid concentration and pregnancy outcomes in women with pre- eclampsia/eclampsia. Int J Gynecol Obstet. 2019;144: 21-6. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12697>
12. Paci Horno HN; Salman Demarchi MA; Pacheco AB; Zamory ES. Ácido úrico como marcador de complicaciones hipertensivas del embarazo. Bioinforma Digital.

- 2020;1:17. Disponible en: <https://cobico.com.ar/wp-content/archivos/2020/08/14-%c3%81cido-%c3%9arico-como-marcador-de-complicaciones-hipertensivas-del-embarazo.pdf>
13. Martin A, Faes C, Debevec T, Rytz C, Millet G, Pialoux V. Preterm birth and oxidative stress: Effects of acute physical exercise and hypoxia physiological responses. *Redox Biol.* 2018 Jul; 17:315-22. DOI: <https://10.1016/j.redox.2018.04.022>
14. Dávila-Aliaga C. Neonato de madre con preeclampsia: riesgo para toda la vida. *Rev Peru Investig Matern Perinat.* 2016;5(1):65-9. DOI: <https://doi.org/10.33421/inmp.201657>
15. Machín-García S, Svarch E. Drepanocitosis: 50 años de experiencia en Cuba. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2017 [acceso 02/03/2021];33(S1):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/633>
16. Díaz-Morejón L, Rodríguez-Jorge B, García-Sánchez D, León-Rayas Y, Aguilar-Lezcano L, Santacruz-Leonard M. Anemia drepanocítica: características generales de los pacientes a su diagnóstico. *Rev Finlay.* 2019 [acceso 13/04/2019];9(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/681>
17. Svarch E. Fisiopatología de la drepanocitosis. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2009 Abr [acceso 25/02/2021]; 25(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892009000100003&lng=es.
18. Elenga N, Adeline A, Balcaen J, Vaz T, Calvez M. Pregnancy in Sickle Cell Disease Is a Very High-Risk Situation: An Observational Study. *Obstet Gynecol Int.* 2016;2016:9069054. DOI: <https://10.1155/2016/9069054>
19. Agramonte Llanes OM, Hernández Pdrón C. Atención hematológica a la embarazada con drepanocitosis en el Instituto de Hematología e Inmunología. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2016 [acceso 18/02/2021];32(1):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/306>
20. Agramonte Llanes OM, Hernández Padrón C, Roque García W, Núñez García A. Embarazo en la paciente con drepanocitosis: atención integral en el Instituto de Hematología e Inmunología. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2016 [acceso 18/02/2021];32(2):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/408>
21. Cardoso D, Ridout A, Nanda S, Howard J, Robinson SE, Oteng-Ntim E. Maternal sickle cell disease and twin pregnancy: a case series and review of the literature. *Hematology.* 2019 Dec; 24(1):148-58 DOI: <https://10.1080/10245332.2018.1535534>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Maydí Fundora Cedeño: Realizó aportes importantes a la concepción del artículo, redacción del borrador, diseño del trabajo, revisión crítica del contenido y aprobación final de la versión a publicarse.

Olga Margarita Agramonte Llanes: Hizo aportes importantes en la redacción del borrador del artículo, revisión crítica del contenido y aprobación final de la versión a publicarse.

Maydelin Miguel Morales: Realizó sugerencias para la creación del artículo, redacción del borrador. Aprobó la versión final presentada.