

Disfunción crónica de órganos en pacientes con drepanocitosis. Parte II: manifestaciones renales, neurológicas y sensoriales

Chronic organ dysfunction in patients with sickle cell disease. Part II: renal, neurological and sensory manifestations

Julio Dámaso Fernández Águila^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-1949-443x>

Claudia Tamara Fernández González¹ <https://orcid.org/0000-0001-8953-1219>

Icilany Villares Álvarez¹ <https://orcid.org/0000-0002-1144-2993>

¹Hospital General Universitario “Gustavo Aldereguía Lima”. Cienfuegos, Cuba.

*Autor para la correspondencia: jfernandez@gal.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El aumento de la expectativa de vida de pacientes con drepanocitosis provoca que se sumen comorbilidades y disfunción crónica de órganos a las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Objetivos: Analizar las alteraciones renales, neurológicas y sensoriales que aparecen en pacientes con drepanocitosis como manifestaciones de la disfunción orgánica crónica.

Métodos: Se realizó una revisión de artículos publicados en los últimos 10 años con el uso de los buscadores PubMed, SciELO y Google Académico. Los términos de búsqueda fueron: drepanocitosis, disfunción orgánica, mortalidad, proteinuria, enfermedad renal crónica, infarto cerebral silente, trastornos neurocognitivos, retinopatía, sordera neurosensorial.

Análisis y síntesis de la información: El efecto combinado de afectación glomerular, tubular e intersticial trae consigo una disminución paulatina de la función renal. La progresión a la enfermedad renal crónica terminal es común y se asocia a un incremento de la mortalidad. Las complicaciones del sistema nervioso central también pueden tener un impacto negativo en la supervivencia o provocar secuelas que influyen en la calidad de vida de los enfermos. Las afectaciones sensoriales tienen repercusiones biopsicosociales. Se describen aspectos relacionados con la prevalencia, diagnóstico y tratamiento de estas complicaciones.

Conclusiones: Un seguimiento de los pacientes basado en estrategias para prevenir y diagnosticar de forma precoz las manifestaciones de disfunción crónica de órganos, puede disminuir las consecuencias desfavorables de estas complicaciones.

Palabras clave: drepanocitosis; enfermedad renal crónica; infarto silente; retinopatía, sordera.

ABSTRACT

Introduction: The increase in life expectancy of patients with sickle cell disease causes comorbidities and chronic organ dysfunction to be added to the clinical manifestations of the disease.

Objectives: To analyze the renal, neurological and sensory alterations that appear in patients with sickle cell disease as manifestations of chronic organic dysfunction.

Methods: A review of the articles published in the last ten years was carried out using the search engines PubMed, SciELO and Google Scholar. The search terms were: sickle cell disease, organ dysfunction, mortality, proteinuria, chronic kidney disease, silent cerebral infarction, neurocognitive disorders, retinopathy, sensorineural deafness

Analysis and synthesis of information: The combined effect of glomerular, tubular and interstitial involvement leads to a gradual decline in kidney function. Progression to end-stage chronic kidney disease is common and is associated with increased mortality. Central nervous system complications can also have a negative impact on survival or cause sequelae that influence the quality of life of patients. Sensory impairments have biopsychosocial repercussions. Aspects related to the prevalence, diagnosis and treatment of these complications are described.

Conclusions: A follow-up of patients based on strategies to prevent and diagnose early the manifestations of chronic organ dysfunction can reduce the unfavorable consequences of these complications.

Keywords: sickle cell disease; chronic kidney disease; silent infarction; retinopathy; deafness.

Recibido: 17/04/2022

Aceptado: 06/06/2022

Introducción

Los avances en el manejo de la drepanocitosis y en el acceso a los cuidados de salud traen consigo aumento en la expectativa de vida de los pacientes y la existencia de una población creciente de adultos envejecidos. En estos enfermos se suman comorbilidades, que de forma aguda o crónica repercuten en los sistemas cardiorrespiratorio, renal y nervioso central. Las manifestaciones de disfunción crónica de órganos (DCO) se hacen más frecuentes y llegan a dominar el cuadro clínico de la enfermedad. Las alteraciones cardiorrespiratorias fueron tratadas en la primera parte de esta revisión. En esta segunda, se analizaron las renales y las del sistema nervioso, con mención de las complicaciones crónicas neurosensoriales más relevantes.

Por lo que el objetivo del trabajo fue analizar las alteraciones renales, neurológicas y sensoriales que aparecen en pacientes con drepanocitosis como manifestaciones de la disfunción orgánica crónica.

Métodos

Se realizó una revisión de los artículos publicados en los últimos 10 años acerca del tema, con el uso de los buscadores PubMed, SciELO y Google Académico.

Se emplearon los descriptores MeSH (por sus siglas en inglés, *medical subject headings*) y DeCS (descriptor de ciencias de la salud). Los términos de búsqueda fueron: anemia de células falciformes, disfunción orgánica, mortalidad, proteinuria, enfermedad renal crónica, infarto silente, trastornos neurocognitivos, sordera neurosensorial y retinopatía.

Se consideraron además artículos relevantes, que constituyen hitos en algunos de los contenidos revisados, aunque tuvieran más de 10 años de publicados y que aparecieron como “artículos relacionados”. Se hizo un análisis y resumen de la bibliografía revisada.

Análisis y síntesis de la información

Nefropatía de la anemia falciforme (AF) y enfermedad renal crónica (ERC)

El compromiso renal es común en la drepanocitosis. Se han descrito varias anomalías estructurales y funcionales del riñón tales como:

- Defectos de la concentración y acidificación de la orina.
- Hematuria benigna o asociada con necrosis de las papilas renales.
- Función tubular proximal supranormal, con incremento del flujo plasmático renal efectivo y del rango de filtración glomerular (FG).

- Glomerulopatía falciforme: albuminuria-proteinuria, insuficiencia renal crónica.
- Fracaso renal agudo.^(1,2)

Estos trastornos aparecen como resultado de alteraciones hemodinámicas secundarias a los fenómenos de isquemia-reperusión que ocurren en la médula renal, con producción de prostaglandinas vasodilatadoras y de óxido nítrico, que se manifiestan por un incremento de la excreción de creatinina y reabsorción de fosfato y de β 2-microglobulina.^(3,4)

Un sello distintivo de la nefropatía de la drepanocitosis es la hiperfiltración (FG superior a 130 mL/min/1,73 m² en las mujeres y de 140 mL/min/1,73 m² en los hombres). Se describe en 51 % de los pacientes, en particular en individuos jóvenes y en los que tienen altos niveles de hemólisis.^(5,6,7) El daño tubular provoca enuresis en los niños, dificultad en la concentración de la orina e incremento del riesgo de deshidratación, lo que puede precipitar una crisis vasoclusiva dolorosa (CVD).

La necrosis de las papilas renales por infartos provoca hematuria. La hiperfiltración conduce al deterioro glomerular con proteinuria. El efecto combinado de afectación glomerular, tubular e intersticial acarrea una disminución progresiva de la función renal.^(4,6,8)

La enfermedad renal crónica definida como la existencia de anomalías en la estructura o función del riñón por tres o más meses,⁽⁹⁾ es una complicación potencialmente grave y frecuente que afecta entre 12 y 21 % de los adultos con drepanocitosis. Su prevalencia aumenta con la edad. En los mayores de 40 años es superior al 50 %.^(6,10,11) Es el fallo orgánico crónico que más se relaciona con defunciones y con mortalidad temprana en el 16 al 18 % de los pacientes.^(12,13)

Para evaluar el grado de deterioro de la función renal, se utiliza la estimación del FG (eFG).⁽¹⁴⁾ Varios métodos se han propuesto con este propósito, sin embargo, no existe consenso para el que debe ser usado en pacientes con drepanocitosis. Las ecuaciones tradicionales basadas en los niveles de creatinina, tienden a sobreestimar el FG verdadero, y las mediciones con marcadores exógenos como inulina, iotalamato ^{99m}Tc-DTPA o ⁵¹Cr-EDTA, resultan caras y poco prácticas para realizar un seguimiento de la función renal.⁽¹⁵⁾

La cistatina C es eliminada exclusivamente por filtración glomerular y sus niveles se correlacionan con el FG en pacientes con ERC y drepanocitosis.⁽¹⁶⁾

La albuminuria es un biomarcador relevante en la detección precoz del deterioro de la función renal en pacientes con AF, hecho que se demuestra entre el 10 y 35 % de los niños y en más del 60 % de los adultos y puede pronosticar mortalidad temprana.^(13,17,18) Solo la albuminuria persistente, definida como la que se demuestra en al menos dos ocasiones en determinaciones anuales, debe considerarse como indicador de enfermedad renal.⁽⁸⁾

Algunos estudios longitudinales reportan la resolución espontánea de la albuminuria en la mitad de los casos a los tres años de seguimiento.⁽¹⁹⁾ Otros que el riesgo de proteinuria no varía en el tiempo.⁽¹¹⁾ Con mayor frecuencia, se comunica progresión de la proteinuria con la edad y que la relación albúmina/creatinina ≥ 100 mg/g predice albuminuria persistente, la cual se asocia al desarrollo de ERC.⁽¹³⁾

En los enfermos con genotipo SS y S β^0 se calcula que el deterioro del FG es 2,05 mL/min/1,73 m² por año.⁽¹³⁾ La disminución “rápida” del FG (mayor de 3,0 mL/min/1,73 m²/año), se asocia con aumento de la mortalidad (*hazard ratio* [HR]: 2,07; IC 95%: 1,039–4,138; p=0,04).^(12,20)

Existen varias recomendaciones para prevenir complicaciones renales en pacientes con drepanocitosis:

- Evitar la deshidratación y el uso prolongado de drogas nefrotóxicas como los antiinflamatorios no esteroideos.
- Reducir el nivel de hemoglobina (Hb) S.
- Aumentar la producción de Hb F.
- Inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona

Algunos estudios sustentan el uso de transfusiones y de hidroxiurea (HU) en el tratamiento de la nefropatía de la drepanocitosis.^(17,21) Estos enfermos pueden tener resistencia a la eritropoyetina (Epo) y necesitar de transfusiones frecuentes. Para la prevención y tratamiento de la hemosiderosis deben indicarse quelantes del hierro. La combinación de HU con Epo puede ser la opción de elección en las etapas iniciales.⁽²²⁾

En el estudio BABY HUG, el tratamiento con HU por 24 meses no mostró beneficios en la reducción de la hiperfiltración pero sí en la hipostenuria.^(23,24) El estudio HUSTLE sí demostró el efecto en el descenso de la hiperfiltración.⁽²⁵⁾

El uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o de bloqueadores del receptor de angiotensina puede reducir la afectación renal por disminución de la presión intraglomerular y de la proteinuria.^(26,27,28,29)

Sería factible el uso combinado de estas intervenciones terapéuticas para lograr una acción sinérgica favorable. Sin embargo, una revisión sistemática de los estudios publicados, concluye que no existen evidencias suficientes de su empleo en la prevención o reducción de las complicaciones renales en pacientes con AF.⁽²⁴⁾

La progresión a ERC terminal es común y se asocia a incremento de la mortalidad.⁽³⁰⁾

Los beneficios del trasplante renal son moderados, aunque se consigue mejor supervivencia que con el régimen de diálisis crónica.

Se describe aumento del riesgo de morir en los enfermos con drepanocitosis al compararse con otros pacientes sometidos a trasplante (HR: 2,03; IC 95 %: 1,31-3,16)⁽³¹⁾ e incremento de la supervivencia en los sometidos a trasplante, respecto a los que permanecieron en diálisis.⁽³²⁾ Deben considerarse el riesgo de desarrollar CVD por el uso de esteroides, de infecciones por la inmunosupresión prolongada y las complicaciones relacionadas con la anestesia y la cirugía.⁽³³⁾

Manifestaciones neurológicas

Las complicaciones del sistema nervioso central (SNC) con frecuencia dejan secuelas devastadoras en pacientes con drepanocitosis. En orden de frecuencia se describen:

- Infarto cerebral silente (ICS) (39 % a los 18 años)
- Cefalea aguda y crónica (36 % de los niños)
- Deterioro neurocognitivo (25 %)
- Convulsiones (7 – 10 %)
- Infarto isquémico sintomático (1 % de niños sometidos a pesquisa efectiva de factores de riesgo y profilaxis. 11 % de los no sometidos a pesquisa)
- Accidente vascular encefálico (AVE) hemorrágico (3 % de niños y 10 % de adultos).^(34,35)

En África, continente con mayor prevalencia de la enfermedad, se describe una incidencia menor de estos trastornos, lo que probablemente se deba a subestimación en la información al respecto.⁽³⁶⁾

Un estudio de cohorte realizado antes de 1990, demostró que a los 40 años el 20 % de los pacientes con genotipo SS y el 10 % de los SC, habían sufrido un AVE.⁽³⁷⁾

La incidencia de un primer infarto en personas con drepanocitosis es 500 – 1 280 por 100 000 por año, muy superior a la observada en afroamericanos menores de 35 años (12 por 100 000 personas por año).⁽²²⁾

Los AVE hemorrágicos son 30 veces más frecuentes en quienes sufren de drepanocitosis que en el resto de la población. La elevada tasa de hemorragia subaracnoidea, se relaciona con alta prevalencia de aneurismas intracraneales (forma de vasculopatía moya-moya), descrita en aproximadamente el 10 % de adultos, sin manifestaciones neurológicas, a los que para pesquisa de ICS se les realizó resonancia magnética (RM).⁽³⁸⁾

En 1997, se evidenció mediante el estudio STOP (del inglés *The Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia*) que las transfusiones periódicas pueden prevenir el primer episodio de infarto cerebral en niños susceptibles.⁽³⁹⁾

Otras investigaciones desarrolladas entre 2005 y 2014 (STOP-2, TWITCH, SWITCH, SIT), establecieron las pautas de tratamiento en la prevención primaria y secundaria del infarto cerebral.^(40,41,42,43) La prevalencia en niños con Hb SS y S β^0 que viven en países con ingresos altos, disminuyó 10 veces, después de la adopción de estas recomendaciones terapéuticas y de la pesquisa de pacientes de riesgo mediante ecografía *Doppler* transcraneal (EcoDT).⁽⁴⁴⁾

La EcoDT permite medir la velocidad del flujo sanguíneo en las arterias del polígono de Willis y es la prueba de elección para detectar los pacientes con mayor riesgo de desarrollar un infarto cerebral. Debe realizarse anualmente a todos los pacientes SS y S β^0 entre los 2 y 16 años.⁽⁴⁵⁾

Las estenosis arteriales condicionan una aceleración del flujo sanguíneo detectable por EcoDT antes de que puedan ser identificadas por RM. Pacientes con velocidad media ponderada en el tiempo de la máxima, en la arteria carótida interna distal o en la cerebral media proximal ≥ 200 cm/s, o una medición simple $>$ de 220 cm/s, pueden reducir el riesgo de infarto del 10 % al 1 % anual mediante el régimen transfusional.^(39,44,45,46)

Otras técnicas de neuroimágenes han contribuido en poder identificar anomalías del SNC en pacientes con drepanocitosis. Las secuencias estructurales de RM pueden ser detectadas a las pocas h del evento por cambios ocurridos en la barrera hematoencefálica y son de utilidad para diagnóstico de las lesiones isquémicas.

La angiorresonancia resulta de utilidad para demostrar estenosis u oclusión de vasos y vasculopatía crónica.⁽⁴⁷⁾ Los estudios cuantitativos que permiten identificar mediante RM, anomalías microestructurales, cambios en la hemodinamia y en el metabolismo del cerebro. La validación de estas técnicas pudiera representar un avance promisorio en la estratificación por grupos de riesgo para aplicar una medicina de precisión y constituir variables de evaluación de la repuesta en los ensayos clínicos.⁽⁴⁸⁾

En el ICS no aparece deficiencia motora o sensitiva que revele desde el punto de vista clínico la existencia de una lesión focal. Aunque pueden ser visibles en la tomografía axial computarizada (TAC), se prefiere la RM para establecer el diagnóstico. Se define como un infarto de al menos 3 mm, visible en dos planos FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*) y T2, sin anomalías en el examen neurológico.⁽⁴⁴⁾ Su prevalencia aumenta con la edad, 39 % a los 18 años a 50 % a los 30 años.^(44,45)

Los pacientes con ICS tienen elevado riesgo de desarrollar otros infartos y alteraciones en la función cognitiva, con repercusión en la esfera escolar, laboral y en la calidad de vida.^(49,50)

El deterioro cognitivo es probablemente la complicación neurológica que se presenta de forma más insidiosa en pacientes con drepanocitosis. Para su valoración se utilizan instrumentos como FSIQ (*full-scale intelligence quotient*), con el cual puede demostrarse disminución del cociente de inteligencia.⁽⁴⁴⁾ En Cuba se han realizado estudios con la escala de inteligencia de Wechsler⁽⁵¹⁾ y con la prueba evaluación cognitiva de Montreal (MoCA).⁽⁵²⁾

El mayor metanálisis publicado sobre el tema, revela la existencia de déficit cognitivo significativo en todos los dominios neuropsicológicos y grupos de edades. Los resultados del FSIQ empeoraron en dependencia del grado de afectación neurológica: 91 en enfermos con RM normal, 84 en el grupo con ICS y 73 en los que tuvieron infarto isquémico sintomático.⁽⁵⁰⁾

Los pacientes con accidente cerebrovascular agudo, deben internarse en Unidades de Cuidados Intensivos, con monitorización continua hemodinámica y respiratoria.

Las guías de la Sociedad Americana de Hematología recomiendan el inicio precoz de la terapia transfusional, antes de las dos h del inicio de los síntomas.⁽⁴⁴⁾ Cuando la exanguinotransfusión no pueda estar disponible en ese tiempo, pudiera usarse una trasfusión simple si la Hb \leq 85 g/L y sin sobrepasar una Hb final de 100 g/L. Aunque se realice una transfusión simple, esta debe seguirse de la exanguinotransfusión para conseguir una Hb S $<$ 20 %.⁽⁵³⁾

No existen evidencias para recomendar los agentes trombolíticos en niños con AVE. El activador tisular del plasminógeno (tPA) puede usarse en mayores de 18 años, sin signos de hemorragia en la TAC, en las 4,5 h del inicio de los síntomas y que no tengan contraindicaciones para la trombolisis. Se sugiere mayores beneficios en los pacientes con edad avanzada y con comorbilidades como: fibrilación auricular, diabetes, hipertensión e hiperlipidemias.^(47,54)

Retinopatía de la drepanocitosis (RD)

Todas las estructuras anatómicas del ojo pueden verse afectadas por la drepanocitosis.

Las alteraciones del segmento anterior no suponen riesgo significativo de pérdida de la visión. En el segmento posterior pueden existir manifestaciones de la enfermedad en vítreo, disco óptico, retina y en las estructuras subretinianas.

Se describen lesiones de retinopatía no proliferativa, así como la formación de nuevos vasos. La retinopatía proliferativa de la drepanocitosis se clasifica en cinco estadios, según puede apreciarse en la tabla.⁽⁵⁵⁾

Tabla 1 - Hallazgos en el fondo de ojo según tipo de retinopatía y estadios de la retinopatía proliferativa

Tipo de retinopatía	Hallazgos en el fondo de ojo
Retinopatía no proliferativa	Arteriolas en hilos de plata
	Hemorragia en “placa de salmón”
	Manchas refrigentes y broches negros en figura de sol
	Estrías angioides
	Oclusión en la arteria central de la retina, en la vena retiniana y en vasos coroideos
Retinopatía proliferativa	
Estadio I	Oclusión arteriolar, hipoxia de la retina y modificaciones en los capilares adyacentes
Estadio II	Remodelación vascular, se inicia formación de nuevos vasos y de anastomosis arterio-venosas periféricas
Estadio III	Aparición de nuevos vasos que muestran una configuración en forma de abanico de mar
Estadio IV	Hemorragia vítrea de grado variable
Estadio V	Tracción del vítreo y desprendimiento de la retina

Generalmente los pacientes SS tienen manifestaciones sistémicas más frecuentes y graves que el resto de los genotipos. Sin embargo, los eventos oclusivos en el ojo son más comunes en los pacientes con hemoglobinopatía SC.⁽⁵⁶⁾ Se reporta que la retinopatía proliferativa de la drepanocitosis afecta entre el 3,5 y 30,2 % de los pacientes SS y del 25,3 al 75,9 % de los que tienen hemoglobina SC.⁽⁵⁷⁾

Las alteraciones de la retina periférica se consideran la manifestación clínica primaria de la RD. Desde décadas pasadas se conoce que los cambios en la mácula son más frecuentes en los homocigóticos para la Hb S y estudios recientes reportan mayor afectación en el grosor de la retina en este grupo.⁽⁵⁸⁾ Los niveles más bajos de Hb en el genotipo SS, pudiera ser una explicación para este hallazgo.⁽⁵⁹⁾

La tomografía de coherencia óptica de dominio espectral y de la angiografía con tomografía de coherencia óptica (SD-OCT y OCT-A, respectivamente, por sus iniciales en inglés), permiten detectar cambios tempranos en la mácula.⁽⁶⁰⁾ Se desconoce si estas lesiones subclínicas, predicen progresión y pudieran ser indicadores de actividad de la RD antes de hacerse evidente. Según *Lim* el espesor macular se relaciona con la edad y el genotipo SS.⁽⁶¹⁾ Otros autores sugieren que los niveles de HbF y la terapia con quelantes del hierro, son factores protectores de la aparición de la maculopatía.⁽⁶²⁾

No existen acuerdos en cuanto a la periodicidad y a la forma óptima de realizar la pesquisa de alteraciones en la retina de pacientes con drepanocitosis, por la carencia de estudios controlados y aleatorizados. La mayoría de los reportes publicados describen series en estudios observacionales.⁽⁶³⁾ En 2014, el panel de expertos del *National Heart, Lung and Blood Institute*, recomendó que los enfermos con drepanocitosis desde los 10 años, deben ser referidos a un oftalmólogo para investigar retinopatía y recomienda reevaluaciones en intervalos de 1 o 2 años.⁽⁶⁴⁾

Se sugiere realizar examen de fondo de ojo con pupilas dilatadas, ya que las lesiones son predominantemente en la retina periférica, determinar la agudeza visual y la presión intraocular. Debe usarse la oftalmoscopia indirecta con lámpara de hendidura y disponer de fotografía digital, para conservar las observaciones y poder hacer comparaciones de la evolución. Una vez identificados los pacientes con alguna alteración, puede realizarse una evaluación más exhaustiva para diagnóstico de la RD.

La angiografía con fluoresceína intravenosa, es la prueba de oro para la evaluación de los vasos de la retina y para la estratificación de la RD.⁽⁵⁵⁾ La aparición de la angiografía de campo amplio permite evaluar la mácula y la retina periférica en una sola imagen.⁽⁶⁵⁾

La tomografía de coherencia óptica puede revelar el adelgazamiento de la mácula con pérdida selectiva de las células ganglionares retinianas y la capa de fibras nerviosas, incluso en pacientes asintomáticos. La OCT-A, ofrece información sobre la perfusión de la retina, tiene mejor resolución, permite cuantificar las anomalías capilares en la mácula y pudiera tener mayor sensibilidad en la detección temprana y monitorización de la RD.⁽⁶⁶⁾ La ecografía diagnóstica permite caracterizar la anatomía del segmento posterior cuando existe opacidad de los medios, como hemorragia vítrea o membranas ocres.

El tratamiento de la RD incluye las opciones siguientes:

- Drogas modificadoras de la enfermedad: hidroxiurea⁽⁶⁷⁾
- Transfusiones⁽⁶⁸⁾
- Fotocoagulación láser⁽⁶⁹⁾
- Antiangiogénicos: bevacizumab⁽⁷⁰⁾ y ranibizumab⁽⁷¹⁾ [anticuerpos monoclonales anti VEGF (por sus iniciales en inglés, *vascular endothelial growth factor*)]
- Cirugía⁽⁷²⁾

Sin tratamiento, la incidencia aproximada de ceguera en la retinopatía proliferativa de la drepanocitosis es del 12 %. Los avances en el tratamiento sistémico, las técnicas modernas con láser y la vitrectomía, han reducido el riesgo de pérdida de la visión. Nuevos procedimientos de “teranósticos” y la inyección intravítrea de células madre derivadas de la médula ósea, son desafíos que quizás pudieran incorporarse al manejo de las complicaciones oculares en los próximos años.^(73,74)

Sordera neurosensorial

Las complicaciones otológicas de la drepanocitosis y la sordera en particular, no son bien entendidas ni estudiadas. Existe una obvia relación con la sordera neurosensorial, definida como la pérdida mayor de 20 decibeles sin otra explicación que lo justifique.⁽⁷⁵⁾

Puede presentarse tanto en niños como en adultos y clasificarse según los oídos afectados (unilateral o bilateral), por la intensidad (leve o grave), según su duración (transitoria o permanente) y de acuerdo a la instauración (súbita o progresiva). El diagnóstico tardío puede conducir a daños irreversibles en la lingüística, biopsicosociales y del desarrollo emocional del paciente.^(76,77)

La afectación ocurre debido al daño coclear que provoca la hemólisis y la vasoclusión. La cóclea es altamente sensible a la isquemia por su posición anatómica y por ser irrigada únicamente por la arteria laberíntica. La deformidad de los eritrocitos bloquea el aporte de sangre a un área de alto consumo metabólico de oxígeno para mantener el balance eléctrico de la endolinfa, así como la compresión del canal y el nervio por la medula ósea hiperactiva en la porción petrosa del temporal.⁽⁷⁷⁾ Algunos autores sugieren que la sordera neurosensorial sea consecuencia de la disfunción endotelial descrita en la enfermedad.⁽⁷⁸⁾ También se invoca que la hipoacusia pudiera ser secundaria a ictus, meningoencefalitis o a la terapia con quelantes del hierro (evento adverso).^(77,79,80)

Los reportes de incidencia de esta complicación varían entre el 8 % en Nigeria y 60 % in Ghana.⁽⁸⁰⁾ Un estudio de corte transversal realizado en 2018 en el que se investigó la prevalencia de pérdida de audición en niños y adolescentes mostró que 28,8 % de ellos la padecían.⁽⁷⁸⁾

Existe una relación directamente proporcional entre la concentración de Hb S y la tendencia a desarrollar sordera neurosensorial, por tanto la principal medida preventiva sería disminuir la Hb S tanto por terapia farmacológica con HU o por exanguinotrasfusión.

Se recomienda la realización de audiometrías anuales desde los 6 años para la detección temprana de estas complicaciones y prevenir la progresión. Se reporta el uso del implante coclear como pilar terapéutico.^(81,82)

A modo de conclusión se puede plantear que las manifestaciones renales y neurológicas de DCO poseen un impacto negativo en la evolución de los enfermos y se asocian a aumento de la mortalidad. También pueden dejar secuelas y afectar la calidad de vida de los pacientes. Las afectaciones sensoriales repercuten sobre todo en la esfera biopsicosocial. Un seguimiento de los pacientes, basado en estrategias para prevenir y diagnosticar de forma precoz las manifestaciones de DCO, puede disminuir las consecuencias desfavorables de estas complicaciones.

Referencias bibliográficas

1. Safdar OY, Baghdadi RM, Alahmadi SA, Fakieh BE, Algaydi AM. Sick cell nephropathy: A review of novel biomarkers and their potential roles in early detection of renal involvement. *World J Clin Pediatr.* 2022;11(1):14-26. DOI: <https://10.5409/wjcp.v11.i1.14>
2. Audard V, Bartolucci P, Stehle T. Sick cell disease and albuminuria: recent advances in our understanding of sick cell nephropathy. *CKJ.* 2017;10(4):475-8. DOI: <https://10.1093/ckj/sfx027>
3. Hebbel RP, Belcher JD, Vercellotti GM. The multifaceted role of ischemia reperfusion in sick cell anemia. *J Clin Invest.* 2020;130(3):1062–72. DOI: <https://10.1172/JCI133639>
4. Brandow M, Liem RI. Advances in the diagnosis and treatment of sick cell disease. *J Hematol Oncology.* 2022;15(1):20. DOI: <https://10.1186/s13045-022-01237-z>
5. Cachat F, Combescure C, Cauderay M, Girardin E, Chehade H. A systematic review of glomerular hyperfiltration assessment and definition in the medical literature. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10:382-9.
6. Nnaji UM, Ogoke CC, Okafor HU, Achigbu KA. Sick cell nephropathy and associated factors among asymptomatic children with sick cell anaemia. *Inter J Pediatrics.* 2020;1286432. DOI: <https://10.1155/2020/1286432>
7. Kasztan M, Fox BM, Lebensburger JD, Hyndman KA, Speed JS, Pollock JS. *et al.* Hyperfiltration predicts long-term renal outcomes in humanized sick cell mice. *Blood Adv.* 2019;3(9):1460-75. DOI: <https://10.1182/bloodadvances.2018028878>
8. Lebensburger JD, Aban I, Pernell B, Kasztan M, Feig DI, Hilliard LM, *et al.* Hyperfiltration during early childhood precedes albuminuria in pediatric sick cell nephropathy. *Am J Hematol.* 2019;94(4):417-23. DOI: <https://10.1002/ajh.25390>
9. KDIGO 2012. National Kidney Foundation. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements.* 2013. [acceso 24/07/2021];3(1):1-163. Disponible en: <http://www.kidney-international.org>
10. Usmania A, Machado RF. Vascular complications of sick cell disease. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2018;68(2-3):205–21. DOI: <https://10.3233/CH-189008>
11. Derebail VK, Ciccone EJ, Zhou Q, Kilgore RR, Cai J, Ataga KI. Progressive decline in estimated GFR in patients with sick cell disease: an observational cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2019;74(1):47-55. DOI: <https://10.1053/j.ajkd.2018.12.027>

12. Derebail VK, Zhou Q, Ciccone EJ, Cai J, Ataga KI. Rapid decline in estimated glomerular filtration rate is common in adults with sickle cell disease and associated with increased mortality. *Br J Haematol.* 2019;186(6):900-7. DOI: <https://10.1111/bjh.16003>
13. Niss O, Lane A, Asnani MR, Yee ME, Raj A, Creary S, *et al.* Progression of albuminuria in patients with sickle cell anemia: a multicenter, longitudinal study. *Blood Adv.* 2020;4(7):1501-11. DOI: <https://10.1182/bloodadvances.2019001378>
14. Zsom L, Zsom M, Salim SA, Fülöp T. Estimated glomerular filtration rate in chronic kidney disease: a critical review of estimate-based predictions of individual outcomes in kidney disease. *Toxins.* 2022; 14:127. DOI: <https://10.3390/toxins14020127>
15. Borrego-Utiel FJ, Ramírez-Navarro AM, Esteban de la Rosa R, Bravo Soto JA. Comparación de las ecuaciones MDRD y de las antiguas ecuaciones CKD-EPI frente a las nuevas ecuaciones CKD-EPI en pacientes con trasplante renal cuando se emplea 51Cr-EDTA para medir el filtrado glomerular. *Nefrología.* 2020;40(1):53-64. DOI: <https://10.1016/j.nefro.2019.07.006>
16. Yee MEM, Lane PA, Archer DR, Joiner CH, Eckman JR, Guasch A. Estimation of glomerular filtration rate using serum cystatin C and creatinine in adults with sickle cell anemia. *Am J Hematol.* 2017;92(10):E598-99. DOI: <https://10.1002/ajh.24840>
17. Zahr RS, Hankins JS, Kang G, Li C, Wang WC, Lebensburger J, *et al.* Hydroxyurea prevents onset and progression of albuminuria in children with sickle cell anemia. *Am J Hematol.* 2019;94(1):E27–E29. DOI: <https://10.1002/ajh.25329>
18. Heimlich JB, Chipoka G, Elsherif L, David E, Ellis G, Kamthunzi P, *et al.* Nephtrin as a biomarker of sickle cell glomerulopathy in Malawi. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(6):e26993. DOI: <https://10.1002/pbc.26993>
19. Shatat IF, Qanungo S, Hudson S, Laken MA, Hailpern SM. Changes in urine microalbumin-to-creatinine ratio in children with sickle cell disease over time. *Front Pediatr.* 2016;4:106. DOI: <https://10.3389/fped.2016.00106>
20. Ataga KI, Zhou Q, Derebail VK, Saraf SL, Hankins JS, Loehr LR, *et al.* Rapid decline in estimated glomerular filtration rate in sickle cell anemia: results of a multicenter pooled analysis. *Haematologica.* 2021;106(6):1749-53. DOI: <https://10.3324/haematol.2020.267419>
21. Naika RP, Derebailb VK. The spectrum of sickle hemoglobin-related nephropathy: from sickle cell disease to sickle trait. *Expert Rev Hematol.* 2017;10(12):1087–94. DOI: <https://10.1080/17474086.2017.1395279>
22. Vichinsky E. Chronic organ failure in adult sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017;2017(1):435-9. DOI: <https://10.1182/asheducation-2017.1.435>

23. Alvarez O, Miller ST, Wang WC, Luo Z, McCarville MB, Schwartz GJ, *et al.* Effect of hydroxyurea treatment on renal function parameters: results from the multi-center placebo-controlled BABY HUG clinical trial for infants with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;59(4):668–74. DOI: <https://10.1002/pbc.24100>
24. Roy NBA, Fortin PM, Bull KR, Doree C, Trivella M, Hopewell S, Estcourt LJ. Interventions for chronic kidney disease in people with sickle cell disease. *Cochrane Database of Systematic Rev.* 2017;7:CD012380. DOI: <https://10.1002/14651858.CD012380.pub2>
25. Aygun B, Mortier NA, Smeltzer MP, Shulkin BL, Hankins JS, Ware RE. Hydroxyurea treatment decreases glomerular hyperfiltration in children with sickle cell anemia. *Am J Hemato.* 2013;88(2):116–9.
26. Haymann JP, Hammoudi N, Stankovic K, Galacteros F, Habibi A, Avellino V, *et al.* Renin-angiotensin system blockade promotes a cardio-renal protection in albuminuric homozygous sickle cell patients. *Br J Haematol.* 2017; 79(5):820-8. DOI: <https://10.1111/bjh.14969>
27. Quinn CT, Saraf SL, Gordeuk VR, Fitzhugh CD, Creary SE, Bodas P, *et al.* Losartan for the nephropathy of sickle cell anemia: a phase-2, multi-center trial. *Am J Hematol.* 2017;92(9):E520-E528. DOI: <https://10.1002/ajh.24810>
28. Yee ME, Lane PA, Archer DR, Joiner CH, Eckman JR, Guasch A. Losartan therapy decreases albuminuria with stable glomerular filtration and permselectivity in sickle cell anemia. *Blood Cells Mol Dis.* 2018;69:65-70. DOI: <https://10.1016/j.bcmed.2017.09.006>
29. Thrower A, Ciccone EJ, Maitra P, Derebail VK, Cai J, Ataga KI. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system blocking agents on progression of glomerulopathy in sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2019;184(2):246–52. DOI: <https://10.1111/bjh.15651>
30. Howard J, Thein SL. Optimal disease management and health monitoring in adults with sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2019;2019(1):505-12. DOI: <https://10.1182/hematology.2019000055>
31. Huang E, Parke C, Mehrnia A, Kamgar M, Pham PT, Danovitch G, *et al.* Improved survival among sickle cell kidney transplant recipients in the recent era. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(4):1039-46. DOI: <https://10.1093/ndt/gfs585>
32. Gérardin C, Moktefi A, Couchoud C, Duquesne A, Ouali N, Gataut P, *et al.* Survival and specific outcome of sickle cell disease patients after renal transplantation. *Br J Haematol.* 2019;187(5):676-80. DOI: <https://10.1111/bjh.16113>
33. Liem RI, Lanzkron S, Coates TD, DeCastro L, Desai AA, Ataga KI, *et al.* American Society of Hematology 2019 guidelines for sickle cell disease: cardiopulmonary and kidney disease. *Blood Adv.* 2019;3(23):3867-97. DOI: <https://10.1182/bloodadvances.2019000916>

34. Al-Jafar HA, Alroughani R, Abdullah TA, Al-Qallaf F. Neurological complications of sickle cell disease. *Int J Clin Exp Neurol*. 2016;4(1):9–18. DOI: <https://10.12691/ijcen-4-1-2>
35. DeBaun MR, Kirkham FJ. Central nervous system complications and management in sickle cell disease. *Blood*. 2016;127(7):829-38. DOI: <https://10.1182/blood-2015-09-618579>
36. Noubiap JJ, Mengnjo MK, Nicastró N, MD, Kamtchum-Tatuene J. Neurologic complications of sickle cell disease in Africa. A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2017;89(14):1516–24. DOI: <https://10.1212/WNL.0000000000004537>
37. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moohr JW, *et al*. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood*. 1998;91(1):288-94.
38. Kassim AA, Pruthi S, Day M, Rodeghier M, Gindville MC, Brodsky MA, *et al*. Silent cerebral infarcts and cerebral aneurysms are prevalent in adults with sickle cell anemia. *Blood*. 2016;127(16):2038-40. DOI: <https://10.1182/blood-2016-01-694562>
39. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, VI E, Pegelow C, *et al*. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med*. 1998;339(1):5-11. DOI: <https://10.1056/NEJM199807023390102>
40. Adams RJ, Brambilla D. Discontinuing prophylactic transfusions used to prevent stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2005; 353(26):2769-78. DOI: <https://10.1056/NEJMoa050460>
41. 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 multicenter, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016;387(10019):661-70. DOI: [https://10.1016/S0140-6736\(15\)01041-7](https://10.1016/S0140-6736(15)01041-7)
42. Ware RE, Helms RW. Stroke with transfusions changing to hydroxyurea (SWiTCH). *Blood*. 2012;119(17):3925-32. DOI: <https://10.1182/blood-2011-11-392340>
43. 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*. 2014;371(8):699-710. DOI: <https://10.1056/NEJMoa1401731>
44. DeBaun MR, Jordan LC, King AA, Schatz J, Vichinsky E, Fox CK, *et al*. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: prevention, diagnosis, and treatment of cerebrovascular disease in children and adults. *Blood Adv*. 2020;4(8):1558-88. DOI: <https://10.1182/bloodadvances.2019001142>
45. Kirkham FJ, Lagunju IA. Epidemiology of stroke in sickle cell disease. *J Clin Med*. 2021;10(18):4232. DOI: <https://10.3390/jcm10184232>

46. Jordan LC, DeBaun MR. Cerebral hemodynamic assessment and neuroimaging across the lifespan in sickle cell disease. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2018;38(9):1438-48. DOI: <https://10.1177/0271678X17701763>
47. Powers W, Rabinstein A, Ackerson T. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2018;49(3):e46-e110. DOI: <https://10.1161/STR.000000000000158>
48. Stotesbury H, Kawadler JM, Saunders DE, Kirkham FJ. MRI detection of brain abnormality in sickle cell disease. *Expert Rev Hematol.* 2021;14(5):473–91. DOI: <https://10.1080/17474086.2021.1893687>
49. Houwing ME, Grohssteiner RL, Dremmen MHG, Atiq F, Bramer W M, de Pagter APJ, *et al.* Silent cerebral infarcts in patients with sickle cell disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2020;18(1):393. DOI: <https://10.1186/s12916-020-01864-8>
50. Prussien KV, Jordan LC, DeBaun MR, Compas BE. Cognitive function in sickle cell disease across domains, cerebral infarct status, and the lifespan: a meta-analysis. *J Pediatr Psychol.* 2019;44(8):948-58. DOI: <https://10.1093/jpepsy/jsz031>
51. Martínez-Triana R, Svarch E, Menéndez-Veitia A, Machado-Almeida T, Álvarez-González MA. Capacidad neurocognitiva en niños con drepanocitosis y su relación con el valor de la hemoglobina. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2011;27(3):418-28.
52. García-Hernández A, Martínez-Triana R, Machado-Almeida T. Validación de la prueba evaluación cognitiva de Montreal (moca) en pacientes con anemia drepanocítica. *Rev Cubana Hematol, Inmunol Hemoter.* 2017 [acceso 24/07/2021];33(2):1-3. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892017000200014&lng=es
53. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas. Enfermedad de células falciformes. Guía de práctica clínica. SEHOP-2019 [acceso 24/07/2021]; Disponible en: <https://www.sehop.org>
54. Adams RJ, Cox M, Ozark SD, Kanter J, Schulte PJ, Xian Y, *et al.* Coexistent sickle cell disease has no impact on the safety or outcome of lytic therapy in acute ischemic stroke: findings from get with the Guidelines–Stroke. *Stroke.* 2017;48:686–91. DOI: <https://10.1161/STROKEAHA.116.015412>
55. Ribeiro MVMR, Jucá JVO, dos Santos-Alves ALC, Ferreira CVO, Barbosa FT, Ribeiro EAN. Sickle cell retinopathy: A literature review. *Rev Assoc Med Bras* 2017;63(12):1100-3. DOI: <https://10.1590/1806-9282.63.12.1100>

56. Aleluia MM, Fonseca TCC, Souza RQ, Neves FI, da Guarda CC, Santiago RP, *et al.* Comparative study of sickle cell anemia and hemoglobin SC disease: clinical characterization, laboratory biomarkers and genetic profiles. *BMC Hematol.* 2017;17:15. DOI: <https://10.1186/s12878-017-0087-7>
57. Torres-Villaros H, Fajnkuchen F, Amari F, Janicot L, Giocanti-Aurégan A. Comparison of ultra-wide field photography to ultra-wide field angiography for the staging of sickle cell retinopathy. *J Clin Med.* 2022;11(4):936. DOI: <https://10.3390/jcm11040936>
58. Lim WS, Magan, T, Mahroo OA, Hysi PG, Helou J, Mohamed MD. Retinal thickness measurements in sickle cell patients with HbSS and HbSC genotype. *Can J Ophthalmol.* 2018;53(4):420-4. DOI: <https://10.1016/j.jcjo.2017.10.006>
59. Hussnain SA, Coady PA, Slade MD, Carbonella J, Pashankar F, Adelman RA, *et al.* Hemoglobin level and macular thinning in sickle cell disease. *Clin Ophthalmol.* 2019;13:627-632. DOI: <https://10.2147/OPHTH.S195168>
60. Wang M, Hussnain SA, Chen RWS. The role of retinal imaging in sickle cell retinopathy: a review. *Int Ophthalmol Clin.* 2019;59(1):71–82. DOI: <https://10.1097/HIO.0000000000000255>
61. Lim JJ, Cao D. Analysis of retinal thinning using spectral-domain optical coherence tomography imaging of sickle cell retinopathy eyes compared to age- and race-matched control eyes. *Am J Ophthalmol.* 2018;192:229–38. DOI: <https://10.1016/j.ajo.2018.03.013>
62. Dell'Arti L, Barteselli G, Riva L, Carini E, Graziadei G, Benatti E, *et al.* Sickle cell maculopathy: identification of systemic risk factors, and microstructural analysis of individual retinal layers of the macula. *PLoS One.* 2018;13(3):e0193582. DOI: <https://10.1371/journal.pone.0193582>
63. Amissah-Arthur KN, Mensah E. The past, present and future management of sickle cell retinopathy within an African context. *Eye.* 2018;32:1304–14. DOI: <https://10.1038/s41433-018-0162-8>
64. National Heart, Lung, and Blood Institute. Evidence-based management of sickle cell disease: expert panel. 2014. [acceso 24/07/2021];1–161. Disponible en: www.nhlbi.nih.gov/guidelines
65. Han IC, Linz MO, Liu TYA, Zhang AY, Tian J, Scott AW. Correlation of ultra-wide field fluorescein angiography and OCT angiography in sickle cell retinopathy. *Ophthalmol Retina.* 2018;2(6):599-605. DOI: <https://10.1016/j.oret.2017.10.011>
66. Lynch G, Scott AW, Linz MO, Han I, JSA Romo, Linderman RE, *et al.* Foveal avascular zone morphology and parafoveal capillary perfusion in sickle cell retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2020;104(4):473–9. DOI: <https://10.1136/bjophthalmol-2019-314567>

67. Mian UK, Tang J, Allende APM, Heo M, Bernstein N, Vattappally L. Elevated fetal haemoglobin levels are associated with decreased incidence of retinopathy in adults with sickle cell disease. *Br J Haematol* 2018;183(5):807–11. DOI: <https://10.1111/bjh.15617>
68. McKinney CM, Siringo F, Olson JL, Capocelli KE, Ambruso DR, Nuss R. Red cell exchange transfusion halts progressive proliferative sickle cell retinopathy in a teenaged patient with hemoglobin SC disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(4):721–3. DOI: <https://10.1002/pbc.25397>
69. Myint KT, Sahoo S, Thein AW, Moe S, Ni H. Laser therapy for retinopathy in sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(10):CD010790. DOI: <https://10.1002/14651858.CD010790.pub2>
70. Cai CX, Linz MO, Scott AW. Intravitreal bevacizumab for proliferative sickle retinopathy: a case series. *J Vitreoretin Dis*. 2017 Nov 1;2:32–38. DOI: <https://10.1177/2474126417738627>
71. Mitropoulos PG, Chatziralli IP, Parikakis EA, Peponis VG, Amariotakis GA, Moschos MM. Intravitreal ranibizumab for stage iv proliferative sickle cell retinopathy: a first case report. *Case Rep Ophthalmol Med*. 2014;2014:682583. DOI: <https://10.1155/2014/682583>
72. Nithianandan H, Sridhar J. Surgical and medical perioperative management of sickle cell retinopathy: A literature review. *Int Ophthalmol Clin*. 2020;60(4):77–87. DOI: <https://10.1097/IIO.0000000000000323>
73. Mena F, Khan BA, Uzair B, Mena A. Sickle cell retinopathy: improving care with a multidisciplinary approach. *J Multidiscip Healthc*. 2017;10:335–46. DOI: <https://10.2147/JMDH.S90630>
74. Wood EH, Tang PH, De la Huerta I, Korot E, Muscat S, Palanker DA, *et al*. Stem cell therapies, gene-based therapies, optogenetics, and retinal prosthetics: current State and implications for the future. *Retina*. 2019; 39(5):820–35. DOI: <https://10.1097/IAE.0000000000002449>
75. Abdelmahmuod E, Yassin M A, Ahmed M, Ali E. The relationship between sickle cell disease and sudden onset sensorineural deafness. *Cureus*. 2020; 12(7):e9413. DOI: <https://10.7759/cureus.9413>
76. Silva LP, Nova CV, Lucena R. Sickle Cell anemia and hearing loss among children and youngsters: literature review. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2012;78(1):126-31. DOI: <https://10.1590/s1808-86942012000100020>
77. Farrell AN, Landry AM, E. Yee M E, Leu RM, Goudy SL. Sensorineural hearing loss in children with sickle cell disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019;118:110-4. DOI: <https://10.1016/j.ijporl.2018.12.002>

78. Lago MRR, Fernández LC, Lyra IM, Ramos RT, Teixeira R, Salles C *et al.* Sensorineural hearing loss in children with sickle cell anemia and its association with endothelial dysfunction, Hematology. 2018;23(10):849-55. DOI: <https://10.1080/10245332.2018.1478494>
79. Kha MA, Khan MA, Seedat AM, Khan M, Khuwaja SF, Kumar R, *et al.* Sensorineural hearing loss and its relationship with duration of chelation among major β -thalassemia patients. Cureus. 2019;11(8):e5465. DOI: <https://10.7759/cureus.5465>
80. Al Jabr I. Hearing loss among adults with sickle cell disease in an endemic region: a prospective case-control study. Ann Saudi Med. 2016;36(2):135-8. DOI: <https://10.5144/0256-4947.2016.135>
81. Ashfield T, Pai I, Wilson K, Britz A, Connor S, Fitzgerald-O'Connor A, *et al.* Cochlear implantation in children with sickle cell disease. Pediatr Int. 2015;57(1):174-6. DOI: <https://10.1111/ped.12413>
82. Kim SJ, Taheri MR, Merkison M, Monfared A. Cochlear implantation in a patient with sickle cell disease with early cochlear sclerosis. Otol Neurotol.2018;39(2):e87-9. DOI: <https://10.1097/MAO.0000000000001660>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Julio Dámaso Fernández Águila: *concepción y diseño del trabajo. Revisión bibliográfica, análisis o interpretación de los artículos consultados. Redacción y la corrección del manuscrito en su versión final.*

Claudia Tamara Fernández González: *revisión bibliográfica, análisis o interpretación de los artículos consultados. Redacción y corrección del manuscrito. Aprobó la versión final presentada.*

Icilany Villares Álvarez: *revisión bibliográfica, análisis o interpretación de los artículos consultados. Redacción y corrección del manuscrito. Aprobó la versión final presentada.*