

Perfil lipídico y estado redox asociados al estado vaso-oclusivo en la anemia drepanocítica

Lipid profile and redox state associated to the vaso-occlusive state in sickle cell anemia

Haydée Cruz Vadell^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-2058-2469>

Samuel Rosales Rodríguez² <https://orcid.org/0000-0003-4962-8811>

Manuel Lores Guevara³ <https://orcid.org/0000-0003-1949-180X>

Celeste Roque Rodríguez² <https://orcid.org/0000-0002-2446-0613>

Yannet Rodríguez Legrá⁴ <https://orcid.org/0000-0002-9313-1071>

¹Universidad de Ciencias Médicas, Facultad de Enfermería-Tecnología de la Salud. Santiago de Cuba, Cuba.

²Hospital General “Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso”. Santiago de Cuba, Cuba.

³Centro de Biofísica Médica. Santiago de Cuba, Cuba.

⁴Universidad de Ciencias Médicas, Facultad de Medicina No. 1. Santiago de Cuba, Cuba.

*Autor para la correspondencia: haydeecruzv77@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La drepanocitemia es una hemoglobinopatía de alta prevalencia a nivel mundial. La hemólisis de los drepanocitos produce una importante disfunción endotelial por múltiples mecanismos que incluyen un importante estado de estrés oxidativo y dislipidemia acentuados en la crisis vaso-oclusiva.

Objetivo: Caracterizar los estados asintomáticos y en crisis en pacientes drepanocíticos a partir de la evaluación del estado redox y el perfil lipídico.

Métodos: Se realizó un estudio analítico transversal, en el Centro Hematológico de Santiago de Cuba. Se empleó el contraste de medias para la comparación de los

estados asintomático y de crisis vaso-oclusiva. Las variables fueron relacionadas con el empleo de la correlación de Pearson.

Resultados: Se observó una diferencia significativa en los grupos evaluados en cuanto a las concentraciones de triacilglicéridos ($p = 0,003$) y HDL-colesterol ($p = 0,009$), así como malonildialdehído como indicador de daño oxidativo a lípidos ($p = 0,001$) y el glutatión ($p = 0,001$) y la catalasa ($p = 0,005$), que expresó respuesta antioxidante en los pacientes. De igual manera, estuvieron relacionados positivamente los triacilglicéridos y colesterol, la LDL-colesterol y colesterol, la LDL-colesterol y triacilglicéridos y, negativamente, el malonildialdehído y HDL-colesterol, el malonildialdehído y catalasa, así como el malonildialdehído y el glutatión.

Conclusiones: Durante el estado de crisis vaso-oclusiva es evidente el daño oxidativo a lípidos y depresión de mecanismos antioxidantes. El empleo de biomarcadores evaluadores del estado redox permitió una mejor evaluación del estado clínico de los pacientes, por lo que podrían utilizarse como una herramienta durante su seguimiento.

Palabras clave: anemia drepanocítica; estrés oxidativo; crisis vaso-oclusiva.

ABSTRACT

Introduction: Sickle cell disease is a highly prevalent hemoglobinopathy worldwide. Sickle cell hemolysis produces significant endothelial dysfunction by multiple mechanisms that include a significant state of oxidative stress and dyslipidemia accentuated in the vaso-occlusive crisis.

Objective: To characterize the asymptomatic and crisis states in sickle cell patients based on the evaluation of the redox state and the lipid profile.

Methods: From a cross-sectional analytical study, carried out at the Hematological Center of Santiago de Cuba, the asymptomatic states and vaso-occlusive crisis were compared using the contrast of means. The variables were related to the use of Pearson's correlation.

Results: A significant difference was observed in the evaluated groups regarding the concentrations of triacylglycerides ($p = 0.003$) and HDL-cholesterol ($p = 0.009$),

as well as malonyldialdehyde as an indicator of oxidative damage to lipids ($p = 0.001$) and the glutathione ($p = 0.001$) and catalase ($p = 0.005$) expressing antioxidant response in patients. Similarly, triacylglycerides and cholesterol, LDL-cholesterol and cholesterol, LDL-cholesterol and triacylglycerides were positively related and, negatively, malonyldialdehyde and HDL-cholesterol, malonyldialdehyde and catalase, as well as malonyldialdehyde and glutathione.

Conclusions: During the vaso-occlusive crisis state, the marked oxidative damage to lipids and depression of antioxidant mechanisms reflected in this study is evident. The use of biomarkers evaluating redox status allowed a better characterization of them, contributing to the evaluation of patients, so they could be used as a tool during their follow-up.

Key words: Sickle cell anemia; oxidative stress; vaso-occlusive crisis.

Recibido: 28/03/2022

Aceptado: 28/03/2022

Introducción

La drepanocitemia (Hb SS) es una hemoglobinopatía de alta prevalencia mundial. Se origina por una mutación puntual del gen que codifica para la cadena β de la hemoglobina (Hb). Como resultado se expresa la sustitución del resto de aminoácido glutámico (Glu) por valina (Val) en la posición seis de la β -globina que caracteriza a la hemoglobina S (HbS).⁽¹⁾

Cuando se produce una disminución de la presión parcial de oxígeno (pO_2) los eritrocitos en circulación periférica adoptan forma de hoz o media luna debido a la formación de polímeros de las moléculas de desoxiHbS (dHbS), evento molecular responsable de las manifestaciones clínicas y hematológicas que presentan los enfermos con este tipo de anemia. Las células anormales pierden su plasticidad, por lo que pueden obstruir los vasos sanguíneos pequeños y reducir el flujo de la

sangre, producen crisis vaso-oclusivas (CVO),⁽²⁾ infecciones bacterianas graves y necrosis.

La prevalencia de esta enfermedad depende de las características genéticas, condiciones ambientales, nivel de salud pública y social, así como de los patrones matrimoniales. En Cuba es la anemia hemolítica más frecuente y se calcula que el número de portadores es aproximadamente de 300 000 y de enfermos de 4000. El estado de portador es del 3,08 % en la población general y del 6 % en el color de piel negra y mestiza, con una marcada incidencia en las provincias orientales (5,5 - 10,6 %).⁽³⁾

Junto al mecanismo clásico (falciformación- vasoclusión), se conoce que la hemólisis de los drepanocitos produce una importante disfunción endotelial por múltiples mecanismos que incluyen aumento de la hemoglobina libre, desregulación del metabolismo de la arginina, aumento del estrés oxidativo,⁽⁴⁾ disminución local de óxido nítrico y liberación de mediadores inflamatorios (interleukina 1, bradikinina, histamina y sustancia P), así como prostaglandina E2 e I2.

En eritrocitos SS se generan cantidades excesivas de especies reactivas de oxígeno (ERO) debido a la presencia de la HbS inestable y la autooxidación espontánea del hierro en el hemo. Por otra parte, la vaso-oclusión (VO) que ocurre en la drepanocitemia provoca daños por isquemia-reperfusión y activación de procesos inflamatorios tisulares que aumentan la producción y liberación de ERO, así como la expresión de la óxido nítrico sintasa inducible (NOSi).^(5,6)

La peroxidación lipídica de los fosfolípidos de membrana en eritrocitos SS ha sido confirmada mediante la determinación de la producción espontánea de malonildialdehído (MDA), así como la depleción de fosfatidilserina (PS) y fosfatidil etanolamina (PE) asociadas a ellos.⁽⁷⁾ Se sugiere que la adherencia de los eritrocitos SS a las células endoteliales en los grandes vasos puede generar un aumento del desbalance redox que favorece el incremento en la adhesión y la diapédesis de monocitos. Igualmente, el aumento de la adherencia de reticulocitos SS indica la activación y el daño del endotelio que contribuye a la VO en la drepanocitemia.⁽⁸⁾

En Panamá se realizó un estudio que apoya la existencia del importante estrés oxidativo en pacientes de anemia falciforme y sugieren tres marcadores redox relacionados con la clínica de estos pacientes.⁽⁹⁾ *Al-Naama* y otros⁽¹⁰⁾ también se encontraron valores significativamente bajos de enzimas antioxidantes y elevados de MDA en pacientes con anemia drepanocítica con respecto a sujetos aparentemente sanos.

En Cuba, el protocolo médico para el seguimiento de estos pacientes no incluye la evaluación del estado redox, asociado al perfil lipídico. Por lo que la medición de niveles de malonildialdehído (MDA), como indicador de daño oxidativo a lípidos, y la catalasa (CAT) y glutatión reducido (GSH), como indicadores del estado antioxidante en los pacientes, resultaría contribuyente durante su seguimiento. El objetivo del estudio fue caracterizar los estados asintomáticos y en crisis en pacientes drepanocíticos a partir de la evaluación del estado redox y el perfil lipídico.

Métodos

Se realizó un estudio analítico transversal en el laboratorio de Ciencias Básicas Biomédicas (LCBB) de la Universidad de Ciencias Médicas en Santiago de Cuba, con pacientes drepanocíticos en estados asintomático y de CVO, atendidos en el Centro Hematológico del Hospital Clínico Quirúrgico “Juan Bruno Zayas Alfonso” de Santiago de Cuba, durante el período de enero a julio de 2020.

El criterio de inclusión consideró a aquellos pacientes drepanocíticos que acudían a la consulta de hematología (estado asintomático) y al servicio de urgencias con sintomatología propia del estado VO. Resultaron excluidos los que padecían de neuropatías, cardiopatías, nefropatías y otros que no asistieron a la consulta. La muestra estuvo conformada por 52 pacientes, de un universo de 600 pacientes afectados con anemia drepanocítica en el territorio.

Se recogió, bajo la autorización del comité de ética y consejo científico del hospital, el consentimiento informado de los participantes. Se cumplieron estrictamente los principios éticos establecidos en las normas relacionadas con el

manejo de información médica. De igual modo, se aplicaron los parámetros que determinan el reglamento ético interno del citado hospital. Los datos de identificación de los pacientes fueron anónimos; se siguió los principios éticos de la investigación científica con seres humanos. Se realizó una entrevista que incluyó sus datos generales, hábitos alimentarios-nutricionales, tóxicos y aspectos clínicos.

Análisis bioquímicos

Se tomó una muestra de sangre venosa (5mL) en ayunas, la cual fue inmediatamente transferida a tubos de 13 × 100 y centrifugadas (3500 rpm), para la extracción del suero sanguíneo. Una porción de este suero fue conservado en alícuotas a -86 °C para la posterior determinación del malonildialdehído (MDA), mientras que la catalasa (CAT) y el glutatión reducido (GSH) fueron procesados en un tiempo breve a la toma de muestra.

Se cuantificaron los niveles de triacilglicéridos (TAG), colesterol total (Coolest), HDL-colesterol (HDL-C), LDL-colesterol (LDL-C), CAT, GSH y MDA. Las concentraciones fueron procesadas por el analizador de química sanguínea HITACHI® 902, ubicado en el laboratorio clínico del hospital general de Santiago. La concentración de GSH se determinó por la lectura en el espectrofotómetro UV-T60 tras la reacción colorimétrica con el ácido 5,5'-ditio-bis 2- nitrobenzóico (DTNB)10⁻²M, al producir un compuesto que absorbe la luz a 412nm. La concentración se obtuvo mediante una curva patrón con soluciones de referencia de GSH (1,17-10,54nmol/100mL). La CAT se midió indirectamente tras el consumo de peróxido de hidrógeno al absorber la luz a una longitud de onda de 240 nm. El daño oxidativo a lípidos (MDA) fue medido espectrofotométricamente a 586nm a partir de la reacción del reactivo cromogénico N-metil-2-fenilindol con una molécula de MDA a 45 °C.

Análisis estadístico

Los datos recogidos se agruparon en la base de datos SPSS (versión 21.0). Se examinó según el t-Student la normalidad de las principales variables incluidas. Se utilizó la técnica de contraste de medias ANOVA para las comparaciones; se buscó

la existencia de diferencias significativas ($p < 0,05$) entre los grupos de estudio. La relación entre variables quedó establecida por la correlación de Pearson.

Resultados

De los 52 pacientes que participaron en el estudio, 19 se encontraban en estado de CVO y 33 en estado asintomático. La distribución de ambas poblaciones estuvo acorde al perfil lipídico. La población en CVO mostró diferencia significativa con los pacientes asintomáticos en cuanto a los niveles de TAG y HDL-C. Por su parte, el Colest y LDL-C no mostraron marcada diferencia entre los grupos evaluados (Tabla 1).

Tabla 1 - Distribución de pacientes drepanocíticos en crisis VO y fuera de crisis a partir del perfil lipídico

Perfil lipídico	CVO X ± DS (n=19)	Fuera de crisis X ± DS (n = 33)	Sig.
Colesterol total (mmol/L)	3,72 ± 1,12	3,49 ± 1,17	0,505
Triacilglicéridos (mmol/L)	1,57 ± 0,45	1,11 ± 0,53	0,003
HDL-colesterol(mmol/L)	0,87 ± 0,53	1,31 ± 0,55	0,009
LDL-Colesterol(mmol/L)	2,20 ± 0,66	2,33 ± 1,04	0,625

El incremento de estrés oxidativo en el grupo de pacientes que cursaban con CVO se hizo evidente por los altos niveles de MDA en este grupo con respecto al asintomático (fig.). Por otro lado, la defensa antioxidante se evidenció en los bajos niveles de GSH y CAT en pacientes en crisis ($p < 0,05$). De manera general, cuando el daño oxidativo fue evidente, apareció un incremento en niveles de MDA, así como una reducción significativa de niveles de GSH y CAT.

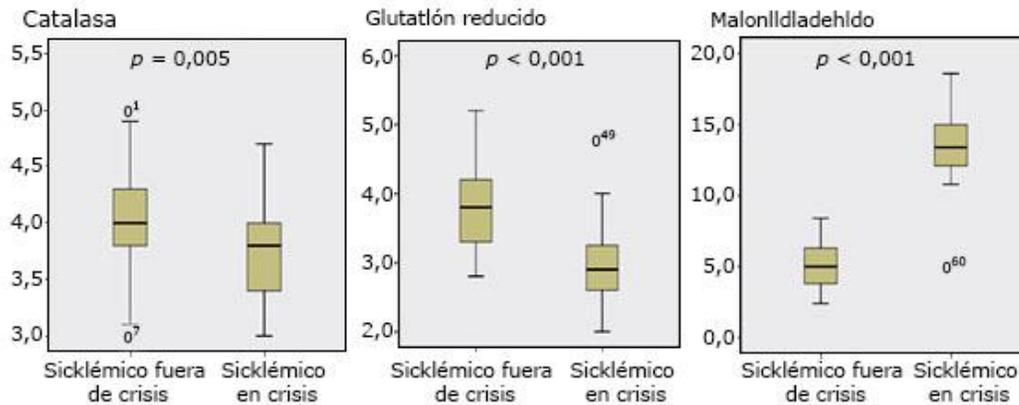


Fig. - Comparación de marcadores evaluadores del estado redox en pacientes drepanocíticos en CVO y fuera de crisis.

La tabla 2 muestra la relación entre el perfil lipídico y el estado redox, según correlación de Pearson. Los resultados mostraron una marcada relación ($p < 0,01$) entre: triacilglicéridos-colesterol total, LDLcolesterol- colesterol total, LDLcolesterol-triacilglicéridos. De la misma manera se correlacionaron negativamente: MDA-HDLcolesterol, MDA- CAT y MDA-GSH.

Tabla 2 - Correlación entre perfil lipídico y marcadores de estrés oxidativo

Parámetros	COL	TAG	HDL-C	LDL-C	CAT	GSH	MDA
COL	1	-	-	-	-	-	-
TAG	,437**	1	-	-	-	-	-
HDL-C	-,003	-,213	1	-	-	-	-
LDL-C	,579**	,374**	,070	1	-	-	-
CAT	-,057	-,321*	,206	-,152	1	-	-
GSH	-,163	-,230	,147	-,128	,220	1	-
MDA	,120	,276*	-,396**	-,153	-,373**	-,374**	1

Se observan niveles significativos de ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$.

Discusión

El conocimiento de los diferentes tipos de dislipidemias puede ayudar en la comprensión de las otras manifestaciones clínicas en estos pacientes. Esta es una condición que los caracteriza, sobre todo durante la evolución a la VO.

En el estudio se observó una marcada diferencia en cuanto a los niveles de TAG y HDL-colesterol en los grupos evaluados, atribuible a la dislipidemia acentuada en el estado de CVO. Estos resultados concuerdan con los de *Moutawakilou y otros*⁽¹¹⁾ que encontraron una prevalencia global de diferentes tipos de dislipidemias en el 82 % de los pacientes. *Teixeira y otros*⁽¹²⁾ destacan al cociente TAG/HDL-c como un potencial biomarcador de severidad de la entidad.

El estado inflamatorio crónico presente en estos pacientes está condicionado, en parte, por los altos niveles de LDL-colesterol en circulación. Sin embargo, esta lipoproteína en el estudio no aportó información valiosa al comparar los estados evaluados. Entre las hipótesis relacionadas con la depresión del HDL-colesterol en el paciente drepanocítico se ha reportado que la disminución del volumen de glóbulos rojos incrementa el volumen plasmático y la dilución de sus componentes, como lípidos y lipoproteínas.⁽¹³⁾ Sumado a ello, la depresión de la actividad de la enzima lecitina-colesterol-aciltransferasa (LCAT), quien cataliza la formación de esteres de colesterol a partir del colesterol unido a la HDL, también justifica este hecho.⁽¹⁴⁾

Lo altos niveles de HDL en circulación pueden reducir el riesgo de hemólisis intravascular y disfunción endotelial. Se ha probado que el endotelio en la anemia drepanocítica está activado al mostrar un aumento del número de células endoteliales microvasculares circulantes que expresan factor tisular (FT), VCAM-1, ICAM-1, E-selectina y P-selectina (que representan su fenotipo pro-coagulante, pro-adhesivo y pro-inflamatorio).⁽¹⁵⁾ Estas condiciones generan a nivel del endotelio un incremento de las ERO, constituyendo una importante fuente de estrés oxidativo. De igual manera, niveles elevados de hemoglobina libre incrementan las reacciones oxidativas, el daño isquemia-reperfusión, el estado proinflamatorio crónico y la autoxidación de hemoglobina S (HbS).⁽⁷⁾

La dislipidemia que caracteriza a estos pacientes, más marcada en el estudio en aquellos que cursan al estado de VO, condiciona un incremento en los niveles de lípidos y ácidos grasos circulantes que constituyen una importante fuente de peroxidación lipídica. Se observó una hipertrigliceridemia marcada en algunos pacientes, que estuvo asociada al estado de peroxidación lipídica acentuado en

aquellos que cursan al estado de CVO. Justifica este hecho el incremento en los niveles de MDA en este grupo, como medida del daño oxidativo a lípidos. Resultados similares obtuvieron *Nguepnkep*⁽¹⁶⁾ y *Okorie*,⁽¹⁷⁾ quienes mostraron valores elevados de este indicador en eritrocitos de pacientes drepanocíticos, pero no fueron evaluados durante las CVO. Se conoce que durante este proceso, el incremento en la producción de ERO puede modificar la respuesta a partir de una variedad de condiciones fisiopatológicas que incluyen inflamación, hipoxia, metabolismo de xenobióticos y déficit de enzimas antioxidantes.⁽⁷⁾

La relación entre el perfil lipídico y el estado redox mostrada en la tabla 2 es una evidencia de la asociación entre la acumulación de lípidos en el espacio extracelular, su daño oxidativo y la depresión de la defensa antioxidante en los pacientes drepanocíticos. La suplementación de ácido fólico pudiera estimular el sistema antioxidante y reducir considerablemente la peroxidación lipídica a causa del incremento de ERO.

En el estudio, el estado antioxidante se mostró deprimido en pacientes que cursaban con CVO a causa de la disminución de CAT y el GSH. En un análisis prospectivo hacia el estado VO en pacientes drepanocíticos, *Hierso* y otros⁽¹⁸⁾ encuentran también una depresión del sistema antioxidante con una marcada disminución de la concentración de GSH. En relación con la CAT, *Antwi* y otros⁽¹⁹⁾ mostraron niveles bajos de este indicador en el grupo de pacientes afectados por CVO, como medida de la gravedad del daño oxidativo presente en estos, coincidiendo con este estudio.

La evaluación del perfil lipídico y estado redox en la anemia drepanocítica ha demostrado gran valor durante el seguimiento de los pacientes al estado de crisis vaso-oclusiva. Es evidente el acentuado daño oxidativo a lípidos y depresión de mecanismos antioxidantes durante el estado de crisis reflejado en este estudio. El empleo de biomarcadores evaluadores del estado redox permitió una mejor caracterización de estos, contribuyendo a la evaluación de los pacientes. Se propone un examen frecuente, que incluya la medición de estos biomarcadores, en vista a brindar un tratamiento profiláctico oportuno hacia futuras crisis.

Estudios futuros estarán dirigidos a la predicción del estado de CVO para minimizar el riesgo a desarrollar estas complicaciones.

Referencias bibliográficas

1. Switzer JA, Hess DC, Nichols FT, Adams RJ. Pathophysiology and treatment of stroke in sickle-cell disease: present and future. *The Lancet Neurol.* 2006;5(6):501-12.
2. Rojas MA, Calderón E, Vidal MA, Arroyo F, García Hernández R, Torres JM, *et al.* Crisis drepanocítica y tratamiento del dolor. *Rev Soc Esp Dolor.* 2015;22(4):165-7.
3. Cabrera-Zamora M. Anemia drepanocítica: de los eventos agudos al daño crónico de órganos. *Medisur.* 2016 [acceso 12/05/2018];14(4). Disponible en: http://www.medigraphic.com/pdfs/medisur/msu-2_016/msu164r.pdf
4. Jagadeeswaran R, Vazquez BA, Thirupathi M, Ganesh BB, Ibanez V, Cuiet S, *et al.* Pharmacological inhibition of LSD1 and mTOR reduces mitochondrial retention and associated ROS levels in the red blood cells of sickle cell disease. *Exp Hematol.* 2017;50:46-52. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2017.02.003>
5. Antwi CB, Campbell AD. Low nitric oxide level is implicated in sickle cell disease and its complications in Ghana. *Vasc Health Risk Manag.* 2018;6:199-204. DOI: <https://doi.org/10.2147/VHRM.S163228>
6. Bernard KFC, Cabral BNP, Bernard C, Flora NL, Anatole PC, Donatien G, *et al.* Electrolytic and oxidative stress profile of sickle cell anaemia patients in Cameroon: The effect of some extrinsic factors. *Asian Hematol Res J.* 2018 [acceso 12/05/2018]; 1:1-11. DOI: <http://www.sciencedomain.org/review-history/23260>
7. Voskou S, Aslan M, Fanis P, Phylactides PM, Kleanthous M. Oxidative stress in the thalassemia and sickle cell disease. *Redox. Biol.* 2015; 6:226-39. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.redox.2015.07.018>
8. Ama Moor VJ, Anatole Pieme C, Chetcha Chemegne B, Manonji H, Njinkio Nono BL, Tchoula Mamiafo C *et al.* Oxidative profile of sickle cell patients in a Cameroonian urban hospital. *BMC Clin. Pathol.* 2016;16:15. DOI: 10.1186/s12907-016-0037-5.

9. Biswal S, Rizwan H, Pal S, Sabnam S, Parida P, Pal A, *et al.* Oxidative stress, antioxidant capacity, biomolecule damage and inflammation symptoms of sickle cell disease in children. *Hematol.* 2019;24(1):1-9. DOI:10.1080/10245332.2018.1498441.
10. Al-Naama LM, Hassan MK, Mehdi JK. Association of erythrocytes antioxidant enzymes and their cofactors with markers of oxidative stress in patients with sickle cell anemia. *Qatar Medical Journal.* 2015:14. DOI: <http://dx.doi.org/10.5339/qmj.2015.14>
11. Moutawakilou G, Ayedoun M, Salifou T, Aidewou D, Akpona S. Prevalence and factors associated with dyslipidemia in adults with Sickle Cell Disease in Parakou (Benin). *Adv in Bioch.* 2020;8(1):11-5. DOI: 10.11648/j.ab.20200801.12.
12. Teixeira RS, Arriaga MB, Terse-Ramos R, Ferreira TA, Machado VR, Rissatto-Lago MR, *et al.* Higher values of triglycerides: HDL-cholesterol ratio hall mark disease severity in children and adolescents with sickle cell anemia. *Braz J Med Biol Res.* 2019;52(10):e8833. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431X20198833>
13. Lalanne-Mistrih ML, Connes P, Lamarre Y, Lemonne N, Hardy-Dessources MD, Tarer V, *et al.* Lipid profiles in French West Indies sickle cell disease cohorts and their general population. *Lipids in Health and Disease.* 2018 [acceso 12/05/2018];17(1):38. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29506549>
14. Emokpae MA, Uadia PO, Osadolor HB. Lecithin: cholesterol acyltransferase, lipoprotein lipase and lipoproteins in adult nigerians with sickle cell disease. *Afr J Biochem Res.* 2010;4:17-20.
15. Matsui NM, Borsing L, Rosen SD, Yaghmai M, Yarki A, Embury SH, *et al.* P-selectin mediates the adhesion of sickle erythrocytes to the endothelium. *Blood.* 2002;98:1955-62.
16. Nguenkep KL, Cabral Nya BP, Chetcha B, Yanou NN, Jocelyne MAV, Anatole PC, *et al.* Relationship between higher atherogenic index of plasma and oxidative stress of a group of patients living with sickle cell anemia in Cameroon. *Hindawi Advan in Hematol.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/9864371>

17. Okorie CP, Nwagha T, Ejezie F. Assessment of some indicators of oxidative stress in Nigerian sickle cell anemic patients. *Ann Afr Med.* 2018;17(1):11-16. DOI: 10.4103/aam.aam_26_17. PMID: 29363630
18. Hierso R, Lemonne N, Villaescusa R, Lalanne-Mistrih ML, Charlot K, Etienne-Julan M et al. Exacerbation of oxidative stress during sickle vaso-occlusive crisis is associated with decreased anti-band 3 autoantibodies rate and increased red blood cell-derived microparticle level: a prospective study. *Br J Haematol.* 2017 Mar;176(5):805-813. doi: 10.1111/bjh.14476.
19. Antwi BCh, Dankwah GB, Aryee R, Hayfron-B Ch, Donkor ES, Campbell AD, et al. Oxidative Profile of Patients with Sickle Cell Disease. *Med. Sci.* 2019; 7:17. DOI:10.3390/medsci7020017.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Haydée Cruz Vadell, Samuel Rosales-Rodríguez, Manuel Lores Guevara.

Curación de datos: Haydée Cruz Vadell, Samuel Rosales Rodríguez, Yannet Rodríguez-Legrá.

Análisis formal: Haydée Cruz Vadell, Samuel Rosales Rodríguez, Yannet Rodríguez-Legrá.

Investigación: Haydée Cruz-Vadell, Samuel Rosales-Rodríguez, Celeste Roque-Rodríguez, Yannet Rodríguez-Legrá.

Metodología: Haydée Cruz-Vadell, Samuel Rosales Rodríguez, Manuel Lores Guevara.

Administración de proyecto: Haydée Cruz Vadell.

Recursos: Haydée Cruz-Vadell, Celeste Roque-Rodríguez.

Supervisión: Haydée Cruz-Vadell.

Validación: Manuel Lores Guevara.

Redacción - borrador original: Haydée Cruz Vadell, Samuel Rosales Rodríguez.

Redacción - revisión y edición: Haydée Cruz Vadell, Samuel Rosales Rodríguez,
Manuel Lores-Guevara.