

# INFECCIÓN POR SARS-CoV-2/ COVID-19 Y SÍNDROME TORÁCICO AGUDO EN NIÑOS CON DREPANOCITOSIS: REPORTE DE CASO<sup>a</sup>

## SARS-CoV-2/COVID-19 INFECTION AND ACUTE THORACIC SYNDROME IN CHILDREN WITH SICKLE CELL DISEASE: CASE REPORT

MARCELA MEDINA GARCÍA<sup>b\*</sup>, VALENTINA LÓPEZ VERÓN<sup>b</sup>, JORGE LUIS RAMÍREZ MELO<sup>c</sup>, ROMEL SEGURA GALVIS<sup>c</sup>, GASTÓN EDUARDO CASTILLO<sup>d</sup>, JOSÉ FERNANDO GÓMEZ URREGO<sup>e</sup>.

Recibido para revisar 06-05-2022, aceptado 08-03-2023, versión final 07-06-2023.

Artículo Investigación

**RESUMEN:** A medida que el SARS-CoV-2/ COVID-19 continúa propagándose en todo el mundo, se han aumentado los informes de pacientes pediátricos con infección de curso complicado y antecedente de enfermedad crónica. En este artículo se da a conocer el caso de una paciente de 11 años con antecedente de anemia de células falciformes variedad homocigota SS e infección grave por SARS-CoV-2/ COVID-19 que desarrolla síndrome torácico agudo. Se recomienda en esta patología, reconocer a tiempo la infección en un intento por prevenir complicaciones relacionadas con la enfermedad de base y desenlace fatal.

**PALABRAS CLAVE:** Drepanocitosis; Reporte de caso; SARS-CoV-2; Síndrome torácico agudo; Ventilación.

**ABSTRACT:** As SARS-CoV-2/COVID-19 continues to spread throughout the world, reports of pediatric patients with complicated course of infection and a history of chronic disease have increased. This article reports the case of an 11-year-old patient with a history of sickle cell anemia homozygous SS variety and severe SARS-CoV-2/COVID-19 infection who developed acute chest syndrome, so it is recommended in this disease to recognize in time the infection in an attempt to prevent complications related to the underlying disease and fatal outcome.

**KEYWORDS:** Sickle Cell Anemia; Case Reports; SARS-CoV-2; Acute Chest Syndrome; Ventilation.

---

<sup>a</sup>Medina García, M., López Verón, V., Luis Ramírez Melo, J., Segura Galvis, R., Castillo, G. E., Urrego, J. F. (2023). Infección por SARS-CoV-2/ COVID-19 y síndrome torácico agudo en niños con drepanocitosis: Reporte de caso. *Rev. Fac. Cienc.*, 12 (2), 22–32. DOI: <https://10.15446/rev.fac.cienc.v12n2.102527>

<sup>b</sup>Residente de Pediatría Universidad Libre, seccional Cali, Valle del Cauca, Colombia. Grupo de Investigación de Pediatría GRINPED COL01429

\* Autor para correspondencia: [marcela-medinag@unilivre.edu.co](mailto:marcela-medinag@unilivre.edu.co)

<sup>c</sup>Onco-Hematología Pediátrica, Fundación Clínica Infantil Club Noel, Cali, Valle del Cauca, Colombia.

<sup>d</sup>Intensivista Pediátrico, Fundación Clínica Infantil Club Noel, Cali, Valle del Cauca, Colombia.

<sup>e</sup>Coordinador especialidad en Pediatría Universidad Libre de Cali y Líder de Grinped. Grupo de Investigación de Pediatría GRINPED COL01429

## 1. INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, las hemoglobinopatías representan 71 % de los problemas sanitarios en 229 países considerados por la OMS, donde cada año nacen 330000 niños afectados, de los cuales 83 % corresponden a las anemias de células falciformes (drepanocítica) y 13 % al caso de las talasemias, lo que provoca 3.4 % de muertes en niños menores de cinco años (Velázquez *et al.*, 2020; Misnaza, 2018).

La drepanocitosis es más frecuente en individuos de África subsahariana, India y países del Mediterráneo, especialmente en población de raza afrodescendiente. En Colombia se estima que la cifra anual de nacidos con rasgo drepanocítico es de 20000, teniendo mayor prevalencia en el Valle del Cauca, Chocó, Antioquia y Nariño (Acuña *et al.*, 2018).

Según Zavala *et al.* (2014), la prevalencia de la HbS (hemoglobina S) en la población Afrodescendiente colombiana es de alrededor del 12 %, un dato muy próximo al obtenido por Castillo *et al.* (2014) quienes plantean que dicho valor es de 11 %.

El Síndrome Torácico Agudo (STA) es la segunda causa más frecuente de hospitalización en pacientes con drepanocitosis y es una de las causas más importantes de morbilidad. Se trata de una complicación aguda caracterizada por fiebre, síntomas respiratorios e infiltrados pulmonares, siendo la hipoxia un predictor de gravedad. El tratamiento agresivo de la fiebre en estos pacientes y el diagnóstico temprano del STA mejoran la calidad de vida y pronóstico en estos pacientes (Al-Dabbous I. A., 2002; Eckardt *et al.*, 1997).

La incidencia de STA en Colombia no está clara, pero en adultos con drepanocitosis, la tasa de muerte por STA es más alta que en niños 6.6 % versus 1.3 % respectivamente Kaur *et al.* (2013). En otros países como Arabia Saudita ha sido reportado como la causa de muerte en hasta el 25 % de los pacientes que fallecieron por drepanocitosis (Al-Dabbous I. A., 2002).

La infección por SARS-CoV-2/ COVID-19 es generada por un virus perteneciente al género Beta coronavirus, familia CoronaViridae que puede generar un amplio espectro de manifestaciones clínicas que incluyen cuadros respiratorios desde el resfriado común hasta cuadros de neumonía grave con síndrome de distrés respiratorio, choque séptico y falla multiorgánica (Urbano *et al.*, 2020).

En la literatura hay pocos reportes de pacientes con drepanocitosis, STA e infección por SARS CoV2 (Nur *et al.*, 2020; Fundora *et al.*, 2022; Al-Hebshi *et al.*, 2020).

El objetivo de este reporte es documentar la presentación y el manejo de una paciente con drepanocitosis que presentó infección por SARS-CoV-2/ COVID-19 y como complicación STA, como fue su evolución y su tratamiento, con énfasis en la descripción de los parámetros ventilatorios empleados y manejo del STA,

para evitar un desenlace fatal.

## 2. DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 11 años que ingresa por un día de fiebre no cuantificada, tos seca, rinorrea hialina, dolor torácico y disnea. Sin contacto estrecho conocido para SARS-CoV-2/ COVID-19. Como antecedentes presentaba anemia de células falciformes variedad homocigota (SS) en tratamiento con hidroxiurea 30 mg/kg/día, ácido fólico 5 mg/día y amoxicilina profiláctica 20 mg/kg/día, había recibido, además, varias transfusiones y la última crisis hemolítica presentada fue 12 meses atrás. La paciente presentaba vacunación incompleta, sin PCV13 (vacuna conjugada 13-valente contra el neumococo), MCV4 (vacunas meningocócicas conjugadas), ni influenza estacional, para la fecha aún no se había iniciado vacunación de COVID-19.

Al ingreso a urgencias los hallazgos al examen físico fueron: Temperatura: 36.5 ° C, frecuencia cardiaca: 85 latidos por minuto, frecuencia respiratoria: 25 respiraciones por minuto y  $SaO_2$  95 % con Fracción Inspirada de Oxígeno ( $FIO_2$ ) al 21 %, Tensión Arterial 107/75 mm/Hg (milímetro de mercurio) no presentaba signos de dificultad respiratoria o de bajo gasto cardiaco ni hallazgos auscultatorios. Se realizó una radiografía de tórax que muestra: opacidades bilaterales, silueta cardiaca aumentada de tamaño, borramiento del ángulo costo frénico izquierdo Figura 1-A.

En la Tabla 1, se reportan los paraclínicos del paciente al ingreso por urgencias, se evidencia el hemograma con leucocitosis y neutrofilia, linfopenia, anemia severa, con datos de hemolisis y tiempos de coagulación en parámetros de normalidad.

Tabla 1: Reporte de paraclínicos al ingreso por urgencias

Estudio	Resultado
Hemograma	Leucocitos: 21.790 uL Neutrofilos: 17.870 uL Linfocitos: 2.570 uL Monocitos: 1.290 uL Hemoglobina: 5.5 gr/dL Hematocrito: 15.9% VCM 85 fL HCM:29.4 pg, RDW 20.3%, reticulocitos 14% Plaquetas: 291.000
Tiempo de tromboplastina parcial	26.6 seg, control 29.27
Tiempo de Protrombina	16.8 seg, control 12.7
INR	1.4
Deshidrogenasa láctica	649 UI/L
Bilirrubina total	14.28 mg/dl
Bilirrubina directa	3.01 mg/dl
Bilirrubina indirecta	11.27 mg/dl
proteína C reactiva	69.13 mg/L
Coombs directo	Negativo
Ecografía doppler tríplice transcraneal	Ambas ACM con morfología normal de baja resistencia, con velocidades pico sistólicas dentro de rangos de normalidad. Velocidad en ACM derecha 139 cm/s, Velocidad en ACM izquierda 158 cm/s, sin criterios Doppler que sugieran estenosis significativa.

uL: microlitro, gr/ dl: gramo/decilitro, mg/dL: miligramo/decilitro, fL: Fentolitro, UI/L: Unidades Internacionales /Litro, cm/s: centímetros/segundos, pg :picogramos, VCM: Volumen Corpuscular Medio, HCM: Hemoglobina Corpuscular Media, LDH:Lactato deshidrogenasa, RDW:Ancho de distribución eritrocitaria, INR: Índice internacional normalizado, PT: Tiempo de trombina, TTP:Tiempo de tromboplastina parcial, PCR: proteína C reactiva, ACM:Arteria Cerebral Media.

Posterior a su ingreso y toma de paraclínicos se decide iniciar oxígeno con FiO<sub>2</sub> 28 %, Lev Hartman a 2,500 m<sup>2</sup>, esquema antibiótico con ceftriaxona y vancomicina, se transfunde de glóbulos rojos frescos leucoreducidos y libres de drepanocitos, con presencia de anticuerpos irregulares. Al siguiente día de su ingreso en la madrugada evoluciona con signos de dificultad respiratoria, aspecto tóxico y compromiso del estado de conciencia, Glasgow 14/15, inestabilidad hemodinámica y anemia severa (cor anémico). Se realiza control radiográfico que muestra aumento de los infiltrados multilobares Figura 2 y hemogramas con linfopenia progresiva Figura 1.

Durante el segundo día de estancia, requirió ingreso a cuidado intensivo pediátrico con progresión en 72 horas a deterioro ventilatorio y hemodinámico, hipotensión (TA: 80/30 mm/Hg), y taquicardia (frecuencia cardíaca 110 latidos por minuto). Se realiza manejo con fluidoterapia con cristaloides a 1,500 cc/m<sup>2</sup>/día, ventilación no invasiva con FiO<sub>2</sub> 50% inicialmente, pero al tercer día de hospitalización requirió intubación orotraqueal y ventilación mecánica por aumento de trabajo respiratorio sin lograr adecuadas metas de trabajo respiratorio; soporte vasoactivo con norepinefrina a dosis de 0.03 -0.05 mcg/Kg/min por hipotensión. Sale reporte de SARS-CoV-2/ COVID-19 positivo por panel respiratorio molecular (FilmArray ®). La Figura 2-C muestra empeoramiento radiológico, y por su evolución clínica, se determina cambio de antibioticoterapia a cefepime, linezolid y se administra pentaglobina (5gr/día por 5 días). Se toma ecocardiograma en el cual se encuentran signos indirectos de hipertensión pulmonar (Válvula tricúspide sin estenosis y con una insuficiencia leve con un gradiente de 30 mmHg que permite estimar una presión sistólica pulmonar de

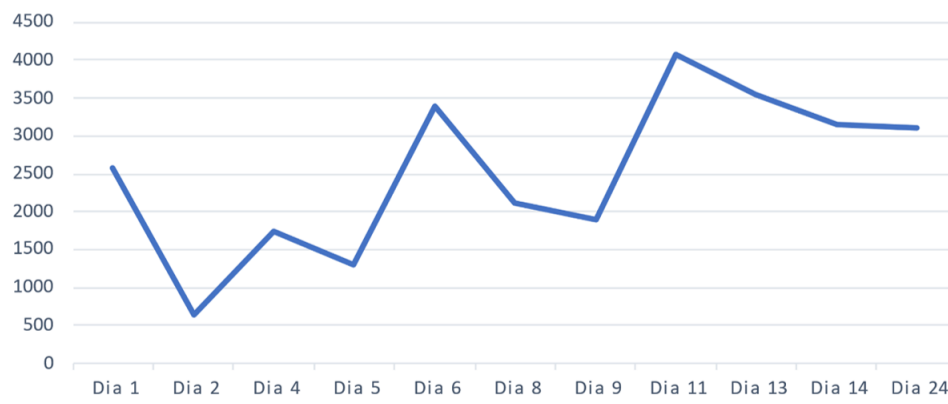


Figura 1: Tendencia del valor absoluto de linfocitos durante la hospitalización. Comportamiento de los linfocitos en los primeros días de la infección por SARS-CoV2 con pico de linfopenia hacia el segundo día recuperación parcial hacia el sexto día y recuperación total hacia el undécimo día. Fuente: Elaboración propia.

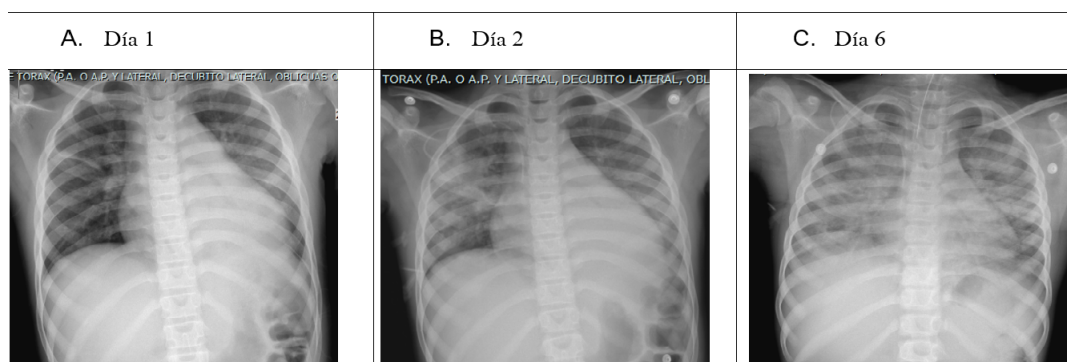


Figura 2: Radiografías de tórax realizadas durante la hospitalización. Figura 2A Se observan opacidades peri hiliares reticulares con predominio derecho con inflamación peri bronquial, índice cardiotorácico aumentado, trama vascular aumentada. Figura 2B Opacidades reticulonodulares que vienen en aumento con respecto de control radiológico previo, índice cardiotorácico aumentado. Figura 2C Radiografía característica de Síndrome Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) opacidades con ocupación alveolar con compromiso multilobar. Fuente: Elaboración propia.

35 mmhg) además de una insuficiencia mitral leve. La hidroxiurea fue suspendida mientras se controlaba el proceso infeccioso. Recibió intubación orotraqueal y soporte vasoactivo por 10 días, La paciente contaba con anticuerpos irregulares por lo que, requirió dos transfusiones más, simples de glóbulos rojos leucoreducidos, frescos compatibles, libres de drepanocitosis y fenotipados, tromboprofilaxis con enoxaparina por 2 semanas (1mg/kg/día) y posterior tratamiento con ácido acetil salicílico por 2 semanas (3mg/kg/día). Al día 13 de su estancia en unidad de cuidados intensivos y a las 72 horas de su extubación fue trasladada a sala general donde completó 10 días más de su esquema antibiótico con muy buena evolución clínica. Se remite a una institución de mayor complejidad con indicación de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas por ser usuaria de terapia transfusional crónica y presencia de anticuerpos irregulares (CEL II + , INVERSA: Dint :4+, A1: 4+, D: 1+).

### 3. DISCUSIÓN

Los pacientes con drepanocitosis e infección por SARS-CoV-2/ COVID-19 presentan un mayor riesgo de complicaciones en parte por su asplenia funcional, y una mayor facilidad para que las infecciones virales desencadenen crisis vaso-oclusivas y síndrome torácico agudo. La baja en la tensión de oxígeno por COVID-19 u otra enfermedad respiratoria que conlleva a neumonía, posea una influencia directa y empeora la enfermedad, lo que puede llegar a ser fatal en los pacientes con anemia de células falciformes (Velázquez *et al.*, 2020; Misnaza, 2018).

La hemoglobina S se polimeriza y deforma el hematíe, provoca acortamiento de la supervivencia y oclusión de la microcirculación, llevando a disfunción del endotelio vascular, deficiencia funcional del óxido nítrico (NO), inflamación, estrés oxidativo, daño en la perfusión, hipercoagulabilidad, aumento de la adhesión al endotelio de los neutrófilos y activación de las plaquetas. Por eso se habla que la patología respiratoria aguda y crónica aparece frecuentemente en pacientes con drepanocitosis y constituye un importante factor de riesgo para una muerte prematura. Entre éstas se encuentran el STA, la hiperreactividad de vías aéreas superiores y la hipertensión pulmonar (Velázquez *et al.*, 2020).

La importancia de reportar este tipo de casos radica en la alta mortalidad que hay en la asociación de pacientes con antecedente de drepanocitosis y coinfección con SARS CoV2 como desencadenante de STA, lo cual hace que la identificación temprana y diagnóstico oportuno generen estrategias de manejo precoces que impidan un curso evolutivo tórpido en los pacientes.

Con respecto a la tasa de mortalidad, se ha observado que las personas que tenían genotipos generalmente asociados con una enfermedad de células falciformes (tipos HbSC o HbS+-talasemia) tienen más probabilidades de desarrollar una condición más grave, ingreso a unidades de cuidados intensivos e incluso de progresar a muerte. La drepanocitosis y la infección por SARS-COV-2 producen activación de los mecanismos de la inflamación y trastornos de la inmunidad con vasculopatía y dando mal pronóstico al paciente que

las padece. El daño por reperfusión que ocurre a nivel del endotelio vascular en los pacientes con diagnóstico de drepanocitosis denominado vasculopatía de la drepanocitosis; la inflamación, los trastornos inmunológicos propios de la enfermedad, conforman un mecanismo complejo que predispone a complicaciones graves en el paciente enfermos con COVID-19; sobre todo en aquellos que han presentado complicaciones respiratorias previamente como STA frecuente. La profilaxis de la infección en estos pacientes es el estándar de oro para evitar que esta triada de componentes logren la activación a niveles elevados y causen alta mortalidad en este grupo de pacientes vulnerables (Fundora *et al.*, 2022; López *et al.*, 2022).

En el caso reportado, la infección por SARS-CoV-2/ COVID-19 fue un desencadenante de STA en la paciente lo cual llevó a una evolución tórpida requiriendo manejo en cuidado intensivo, soporte vasopresor e intubación orotraqueal, sin embargo, con el manejo adecuado y a tiempo se evitó un desenlace fatal, teniendo buena evolución. El manejo recomendado en la literatura para este tipo de pacientes Bruno *et al.* (2020); Pereira *et al.* (2023), se realiza con líquidos cristaloides a 1500 cc/m<sup>2</sup>/día inicialmente, ceftriaxona y vancomicina, trombotprofilaxis con enoxaparina por 2 semanas (1mg/kg/día) y posteriormente ácido acetil salicílico por 2 semanas (3mg/kg/día). En nuestro caso, se adicione tratamiento con pentaglobulina cuando la paciente se consideraba en sepsis. En la literatura se ha encontrado que las preparaciones de inmunoglobulina poliespecífica intravenosa (IVIG) contienen un amplio espectro de anticuerpos opsonicos y neutralizantes dirigidos contra una variedad de antígenos microbianos, además de la neutralización directa de estos antígenos, se han descrito para la IVIG varios otros modos de acción que probablemente contribuyan al efecto beneficioso en las enfermedades inflamatorias sistémicas. Entre estos incluyen el bloqueo de los receptores Fc en las células fagocíticas, la modulación de la expresión del receptor Fc, la interferencia con el complemento activado, la modulación de las respuestas de citocinas (Telen *et al.*, 2019).

En la literatura se reportan ocho estudios prospectivos (ensayos controlados aleatorizados) y un estudio retrospectivo en el que Pentaglobin ® se ha utilizado como terapia adjunta en la sepsis. Todos los estudios mostraron tasas de mortalidad reducidas entre los casos que recibieron IVIG en comparación con los controles, pero solo cuatro alcanzaron diferencias significativas (Telen *et al.*, 2019; Norrby-Teglund *et al.*, 2006).

En el caso reportado, la paciente no presentó niveles de Hb mayores a 9 gr/dL por lo cual se realizó transfusión simple y no exanguino transfusión. Las transfusiones de glóbulos rojos, la exanguino transfusión automatizada y la eritraféresis automatizada deben ser consideradas en casos individuales. La aloinmunización es frecuente en pacientes con drepanocitosis y se relaciona con el número de trasfusiones, estando presente en el 15 % de los pacientes después de una trasfusión y más de 30 % cuando se han aplicado más de 10 transfusiones (Alejandria *et al.*, 2013; De Sanctis *et al.*, 2020).

La dificultad respiratoria presentada por la paciente, fue manejada con ventilación mecánica no invasiva (Sistema Ventury) con Fio2 al 50 % con posterior requerimiento de ventilación mecánica invasiva al presentar falla ventilatoria, en modo Volumen-Control bajo parámetros de ventilación protectora, dados por

Volumen Corriente 6-8 ml/kg , presión inspiratoria menor de 35 cm H<sub>2</sub>O, presión meseta o plateau menos de 28 cm H<sub>2</sub>O, PEEP (presión positiva al final de la inspiración) < 10 cm H<sub>2</sub>O, Driving pressure menor de 14 cm H<sub>2</sub>O, para este caso, inicialmente en 20 cm H<sub>2</sub>O, con lo cual alcanza metas, permitiendo disminuir FiO<sub>2</sub> a menos del 60 % cuando pasa a protocolo de pronación y 8 días después de haber iniciado ventilación mecánica invasiva, logró extubarse exitosamente (Howard *et al.*, 2015).

En la literatura revisada se reportan series de pacientes pediátricos con STA donde hasta el 100% de los casos fueron transfundidos. En otras series como la del Dr. Heilbronner *et al.* (2018), se reporta transfusión en el 35% de los pacientes asociada a ventilación mecánica no invasiva temprana o en el caso de dificultad respiratoria aguda como manejo de primera línea. En este estudio se incluyeron pacientes entre cinco y 20 años en quienes se utilizaron como parámetros ventilatorios PEEP de 4 cm H<sub>2</sub>O y una presión soporte con una mediana de 10 cm H<sub>2</sub>O administrada de forma continua, el manejo ventilatorio con parámetros protectores en el paciente logró una mejoría clínica pronta disminuyendo el riesgo de volutrauma y barotrauma, con extubación temprana y estancia en la unidad de cuidados intensivos corta. (Alejandria *et al.*, 2013; Heilbronner *et al.*, 2018).

#### 4. CONCLUSIÓN

La información sobre el comportamiento clínico de pacientes con drepanocitosis que cursan con infección por SARS-CoV-2/ COVID-19 hasta ahora es insuficiente, pero está aumentando con el reporte de casos de pacientes que han presentado este tipo de infección.

En niños con drepanocitosis y STA se debe considerar la posibilidad de la infección por SARS-Cov-2 como el factor desencadenante del cuadro. Debido a la fisiopatología de estas dos enfermedades se activan mecanismos de inflamación, trastornos de la inmunidad con vasculopatía, eventos tromboembólicos, dando mal pronóstico al paciente que las padece, con una evolución más tórpida, por lo cual el realizar un diagnóstico precoz, manejo oportuno y tratamiento adecuado, es primordial para evitar las formas graves y la muerte de estos pacientes.

El tratamiento de los niños con STA e infección por SARS-Cov-2 debe incluir una hidratación óptima, ventilación no invasiva oportuna y transfusiones de glóbulos rojos de acuerdo a factores individuales entre los que se deben considerar la condición clínica del paciente, los valores de hemoglobina y el porcentaje de Hemoglobina S.

#### Apoyo recibido

Los autores declaran no tener conflicto de intereses y no se recibió apoyo de ningún tipo para la elaboración de este reporte de caso.



## Agradecimientos

Al Grupo de Investigación de Pediatría GRINPED por su orientación en la elaboración de este reporte de caso.

## Contribución de los autores

Ramírez Melo, Jorge Luis; Segura Galvis, Romel; Castillo, Gastón Eduardo: Revisión de la literatura pertinente a cada especialista, revisión del manuscrito final, discusión de los resultados, revisión crítica y aprobación de la versión final del trabajo.

Gómez Urrego, José Fernando: Revisión crítica y aprobación de la versión final del trabajo. Revisión del manuscrito final.

Medina García, Marcela; López Verón, Valentina: Revisión de la historia clínica, revisión de la literatura, redacción del manuscrito, elaboración y diseño de las tablas, gráficos y fotos del trabajo y discusión de los resultados.

## Referencias

- Acuña, C., Cuero, K., Espitia, K., Rojas, R., & Torres, R. (2018). Anemia drepanocítica y situación en Colombia: Revisión. *Biociencias (UNAD)*, 1(3). <https://hemeroteca.unad.edu.co/index.php/Biociencias/article/view/2242>
- Al-Dabbous I. A. (2002). Acute chest syndrome in sickle cell disease in Saudi Arab Children in the Eastern Province. *Annals of Saudi medicine*, 22(3-4), 167–171. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2002.167>
- Alejandria, M. M., Lansang, M. A., Dans, L. F., & Mantaring, J. B. (2013). Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2013(9). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001090.pub2>
- Al-Hebshi, A., Zolaly, M., Alshengeti, A., Al Qurainees, G., Yamani, S., Hamdan, N., & Alwasaidi, T. (2020). A Saudi family with sickle cell disease presented with acute crises and COVID-19 infection. *Pediatric blood & cancer*, 67(9), e28547. <https://doi.org/10.1002/pbc.28547>
- Bruno, L. C., Soares, J. A. H., Lelis, E. S. D. S., et al. (2020). Dímero-d como importante marcador para estratificar a gravidade da infecção pelo novo coronavírus: revisão sistemática da literatura. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, 42, 530-531. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.895>
- Castillo, M., Oliveros, A., & Mora, A. (2014). Association of Thalassemia and Trait, Sickle Cell and Trait and Haemoglobin C with Iron-Deficiency Anemia in Colombians of African Descent. *Journal of Life Sciences [Internet]*, 8(11), 861-864.

- de Sanctis, V., Canatan, D., Corrons, J. L. V., Karimi, M., Daar, S., Kattamis, C., Soliman, A. T., Wali, Y., Alkindi, S., Huseynov, V., Nasibova, A., Tiryaki, T. O., Evim, M. S., Gunes, A. M., Karakas, Z., Christou, S., Campisi, S., Zarei, T., Khater, D., Oymak, Y. & Di Maio, S. (2020). Preliminary Data on COVID-19 in Patients with Hemoglobinopathies: A Multicentre ICET-A Study. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 12(1), e2020046. <https://doi.org/10.4084/MJHID.2020.046>
- Eckardt, P., Raez, L., & Temple, D. J. (1997). Síndrome torácico agudo en pacientes con anemia de células falciformes. *Revista Medica Herediana*, 8(3), 112-115. <https://doi.org/10.20453/rmh.v8i3.558>
- Fundora Cedeño, M., Agramonte Llanes, O., & Miguel Morales, M. (2022). Ácido úrico en las gestantes con diagnóstico de drepanocitosis y preeclampsia. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 38(1), 1-13.
- Heilbronner, C., Merckx, A., Brousse, V., Allali, S., Hubert, P., de Montalembert, M., & Lesage, F. (2018). Early Noninvasive Ventilation and Nonroutine Transfusion for Acute Chest Syndrome in Sick Cell Disease in Children: A Descriptive Study. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, 19(5), e235-e241. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001468>
- Howard, J., Hart, N., Roberts-Harewood, M., Cummins, M., Awogbade, M., Davis, B., & BCSH Committee (2015). Guideline on the management of acute chest syndrome in sickle cell disease. *British journal of haematology*, 169(4), 492-505. <https://doi.org/10.1111/bjh.13348>
- Kaur, M., Dangi, CBS & Singh, M. (2013). An overview on Sickle Cell Disease. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 6(1), 25-37. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/263655859>
- López, C., Morejón, L., Belkis, L., Rodríguez, J., Ramírez, N., Leon, Y., Franco, L. (2022). Sicklemia, una enfermedad que agrava la clínica de un paciente pediátrico con COVID-19. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos, Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Raúl Dorticós Torrado", Cienfuegos. Cuba. Policlínico Manuel Piti Fajardo, Cienfuegos, Cuba.
- Misnaza Castrillón S. P. (2018). Drepanocitosis en Colombia: análisis de la notificación como enfermedad huérfana o rara al sistema de vigilancia en salud pública, 2016 y 2017. *IQN*, 23 (1), 1–13. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/buscador-eventos/IQEN/IQEN%20vol%2023%202018%20num%2001.pdf>
- Norrby-Teglund, A., Haque, K. N., & Hammarström, L. (2006). Intravenous polyclonal IgM-enriched immunoglobulin therapy in sepsis: a review of clinical efficacy in relation to microbiological aetiology and severity of sepsis. *Journal of internal medicine*, 260(6), 509-516. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2006.01726.x>

- Nur, E., Gaartman, A. E., van Tuijn, C. F. J., Tang, M. W., & Biemond, B. J. (2020). Vaso-occlusive crisis and acute chest syndrome in sickle cell disease due to 2019 novel coronavirus disease (COVID-19). *American Journal of Hematology*, 95(6), 725-726. <https://doi.org/10.1002/ajh.25821>
- Pereira, L. R. G., da Silva, M. V. G., Germano, C. M. R., Estevao, I. F., & Melo, D. G. (2023). Impact of the SARS-CoV-2 infection in individuals with sickle cell disease: an integrative review. *Frontiers in medicine*, 10, 1144226. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1144226>
- Telen, M. J., Malik, P., & Vercellotti, G. M. (2019). Therapeutic strategies for sickle cell disease: towards a multi-agent approach. *Nature reviews. Drug discovery*, 18(2), 139-158. <https://doi.org/10.1038/s41573-018-0003-2>
- Urbano Arcos, J. F., Ruiz Ponce de Leon, I., Oliveros, O. A., Mejia Rivera, L. F., & Rojas Hernandez, J. P. (2020). SARS-CoV-2 en pediatría. Historia de una pandemia desde China hasta Colombia. *Interdisciplinary Journal of Epidemiology and Public Health*. <https://hdl.handle.net/10901/18852>
- Velázquez-Gómez M, Ruiz-Pérez J, Culebro-Cruz EP. (2020). COVID-19 y drepanocitosis. *Rev Mex Patol Clin Med Lab*. 67(3), 124–128. <https://doi:10.35366/96675>.
- Zavala, J., Viera, W., Castillo, G. E., Mejía, G. E., Bustillo, P. L., Fajardo, E. R., Chinchilla, D. A., Rodríguez, G. A., Valeriano, M. G. & Mejía, K. (2014). Prevalencia de anemia drepanocítica en población de la comunidad de San Juan, Yoro *Rev. Fac. Cienc. Méd.* 17- 25.