

Retinopatía por células falciformes. Revisión

Sickle cell retinopathy. Revision

L. Gutiérrez Benítez, G. Biarge Gallardo, EE. Salcedo Mafía, M. Asaad

Departamento de oftalmología. Consorci Sanitari de Terrassa. Terrassa. Barcelona.

Correspondencia:

Laura Gutiérrez Benítez

E-mail: laura.gutierrez.benitez@gmail.com

Resumen

La enfermedad de células falciformes es una hemoglobinopatía caracterizada por hemólisis intravascular y transporte deficiente de oxígeno. Puede afectar a varios órganos entre los que se incluye la afectación ocular, que destaca por el desarrollo de una retinopatía progresiva. Su diagnóstico se puede realizar mediante una exploración oftalmológica estándar, pero para un estudio y seguimiento más detallado de las lesiones periféricas y de los cambios en el área macular, es útil el empleo de pruebas de imagen de campo amplio, de la angiografía fluoresceínica, de la tomografía de coherencia óptica y de la angiografía por tomografía de coherencia óptica. El tratamiento sistémico disminuye el riesgo de aparición y evolución de la retinopatía, y aunque en un porcentaje alto se produce una regresión espontánea de las lesiones periféricas pequeñas y asintomáticas, en algunos casos es necesario realizar tratamiento con fotocoagulación, anti factor de crecimiento vascular endotelial o cirugía. España se sitúa entre los países de bajo riesgo para esta enfermedad, pero dado el aumento de inmigración actual, se espera que su prevalencia aumente en el mundo occidental. Es importante el cribado y seguimiento de estos pacientes debido a la comorbilidad asociada a la retinopatía por células falciformes.

Palabras clave: Retinopatía por células falciformes. Angiografía fluoresceínica. Tomografía de coherencia óptica. Fotocoagulación retiniana.

Resum

La malaltia de cèl·lules falciformes és una hemoglobinopatia caracteritzada per hemòlisi intravascular i transport deficient d'oxigen. Pot afectar a varis òrgans entre els que s'inclou l'afectació ocular, que destaca pel desenvolupament d'una retinopatia progressiva. El seu diagnòstic es pot realitzar mitjançant una exploració oftalmològica estàndard, però per un estudi i seguiment més detallat de les lesions perifèriques i dels canvis a l'àrea macular, és útil l'ús de proves d'imatge de camp ampli, de l'angiografia fluoresceínica, de la tomografia de coherència òptica i de l'angiografia per tomografia de coherència òptica. El tractament sistèmic disminueix l'aparició i evolució de la retinopatia, i tot i que en un percentatge alt es produeix una regressió espontània de les lesions perifèriques petites i asimptomàtiques, en alguns casos és necessari realitzar tractament amb fotocoagulació, anti-factor de creixement vascular endotelial o cirurgia. Espanya es situa entre els països de baix risc per a aquesta malaltia, però donat l'augment d'immigració actual, s'espera que la seva prevalença augmenti en el món occidental. És important el cribatge i seguiment d'aquests pacients degut a la comorbiditat associada a la retinopatia per cèl·lules falciformes.

Paraules clau: Retinopatia per cèl·lules falciformes. Angiografia fluoresceínica. Tomografia de coherència òptica. Fotocoagulació retiniana.

Abstract

Sickle cell disease is a hemoglobinopathy characterized by intravascular hemolysis and poor oxygen transport. Several organs can be affected, being progressive retinopathy the main ocular manifestation. The diagnosis can be made by a standard ophthalmological examination, besides, wide-field imaging, fluorescein angiography, optical coherence tomography, and optical coherence tomography angiography can be performed for a comprehensive examination and follow up of peripheral lesions and macular changes. Systemic treatment decreases retinopathy development and progression. Despite the spontaneous regression of small and asymptomatic peripheral lesions, in some cases, it is needed to apply local treatment with photocoagulation, anti-vascular endothelial growth factor, or surgery. Spain is among the low-risk countries for this disease; however, a prevalence increase among the occidental countries is expected, due to the increased immigration. The screening and follow up of these patients is important due to the sickle cell retinopathy comorbidity.

Key words: Sickle cell retinopathy. Fluorescein angiography. Optical coherence tomography. Retinal photocoagulation.

Introducción

La enfermedad de células falciformes o drepanocitosis es una hemoglobinopatía caracterizada por hemólisis intravascular y transporte deficiente de oxígeno. Está causada por un grupo de trastornos hereditarios de herencia autosómica recesiva en los que se altera de forma cualitativa la composición y estructura de la hemoglobina¹.

En sujetos normales los distintos tipos de hemoglobina están formados por parejas de cadenas de proteínas. El subtipo predominante durante las primeras 6 semanas de vida es la hemoglobina (Hb) F, compuesta por dos subunidades de globina alfa y dos de globina gamma. En el individuo adulto, esta es reemplazada por la Hb A, formada por dos subunidades de globina alfa y dos beta. La Hb A2 se encuentra en bajos niveles y está formada por dos subunidades de globina alfa y dos delta¹⁻³.

La mutación más frecuente que da lugar a la enfermedad de células falciformes es la sustitución del ácido glutámico por valina en la posición 6 de la cadena beta de la hemoglobina sintetizándose una Hb diferente conocida como S; si la sustitución del ácido glutámico es por lisina se forma HbC. La HbS puede combinarse en modo homocigoto como HbSS o heterocigoto con HbA (HbAS) o con HbC (HbSC). Cuando hay una producción reducida de globina beta (β^+) o ausente (β^0) se denomina β talasemia y esta se puede presentar de forma heterocigota con HbS (Tabla 1)^{1,4}.

En condiciones de estrés fisiológico como en la hipoxia, acidosis o deshidratación, la HbS se desoxigena y se polimeriza formando

cuerpos tactoides que se distribuyen en haces paralelos provocando que el glóbulo rojo adquiera la forma de hoz característica, pierda su elasticidad y adopte una rigidez anómala, denominándose drepanocito. Éste ocasiona una obstrucción mecánica en vasos de pequeño calibre con la consecuente hemólisis intravascular, motivo por el que los pacientes desarrollan crisis vaso-oclusivas, que pueden ocurrir de forma aguda o crónica y afectar a la mayoría de órganos y sistemas^{2,4-6}. Entre estas afectaciones se incluye la afectación ocular, que destaca por el desarrollo de una retinopatía progresiva desencadenada principalmente por la isquemia retiniana secundaria a la oclusión vascular^{3,4}.

Epidemiología

La enfermedad por células falciformes afecta a 100.000 personas en Estados Unidos, con una incidencia de 0,003% entre los recién nacidos afroamericanos. En áreas endémicas la prevalencia de enfermedad por células falciformes puede variar entre el 5 y el 40%, mientras que la incidencia de rasgo falciforme se mantiene en el 8%^{2,7}. Dado el aumento de inmigración actual, se espera que la prevalencia de anemia por células falciformes y la retinopatía drepanocítica aumente en el mundo occidental¹.

En España no existen datos sobre la prevalencia real de la enfermedad de células falciformes. Las estimaciones lo sitúan entre los países con bajo riesgo de incidencia de anemia falciforme, pero dado el flujo migratorio, la incidencia puede variar entre las diferentes comunidades autónomas⁵.

Enfermedad por células falciformes	Genética	Manifestaciones sistémicas
Anemia de células falciformes	Homocigotos HbSS	Las más severas
Rasgo falciforme	Heterocigotos HbAS	Asintomáticos, leves
Rasgo falciforme "C"	Heterocigotos HbSC	Leves
β -talasemia falciforme	Heterocigotos con un alelo de β -talasemia: HbS β^+ talasemia HbS β^0 talasemia	HbS β^+ : leves HbS β^0 : severas

S: alelo resultante de una sustitución del ácido glutámico por valina en la 6ª posición de β -globina; A: alelo resultante de hemoglobina sin mutaciones; C: alelo resultante de una sustitución del ácido glutámico por lisina; β^0 : ausencia de síntesis de β -globina; β^+ : disminución de la síntesis de β -globina (forma sistémica leve).

Tabla 1. Genotipos causantes de la enfermedad por células falciformes más frecuentes.

Se cree que el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes ha mejorado en las últimas décadas principalmente gracias a las medidas de cribado neonatal, el uso de transfusiones crónicas y a la vacunación de gérmenes encapsulados, ya que estos son una de las principales causas de morbimortalidad^{4,6}. Pese a estas medidas, los datos señalan que el pronóstico vital de los pacientes no suele superar la quinta década⁴. Los datos en 1994 mostraron que en Estados Unidos la supervivencia media era de 42 años en hombres y 58 en mujeres. Es probable que la esperanza de vida en España sea similar o haya mejorado por las medidas profilácticas y el tratamiento precoz de las complicaciones³.

La forma más común y severa de enfermedad por células falciformes es el genotipo homocigoto HbSS. En Estados Unidos supone un 65% de los pacientes⁷. Dado el carácter autosómico recesivo, los individuos portadores de la mutación suelen ser asintomáticos, aunque en algunos casos pueden llegar a desarrollar retinopatía por células falciformes y otras manifestaciones clínicas^{2,7}.

El desarrollo de retinopatía por células falciformes puede presentarse a lo largo de la vida del paciente, y su evolución y severidad dependen de varios factores. Por lo general los pacientes permanecen asintomáticos hasta estadios avanzados de la enfermedad, y la edad de comienzo es muy variable, apareciendo en algunos casos antes de los 10 años de edad^{1,7}.

La raza y el genotipo se han descrito como los factores más influyentes en la evolución de la retinopatía por células falciformes. Los genotipos HbSC y los homocigotos HbSS no solo tienen mayor tendencia al desarrollo de retinopatía (la prevalencia en Estados Unidos es de 15-20% y 33-40%, respectivamente), sino que también la desarrollan a edades más tempranas, por lo general entre los 20 y 40 años de edad. La retinopatía proliferativa, sin embargo, se presenta con mayor frecuencia en los pacientes con genotipo SC o S-Talasemia (33% y 14%, respectivamente)^{1,2,7}.

Patogenia y clasificación

En la fisiopatología de las crisis vaso-oclusivas los factores que enlentecen la circulación son: la deficiente deformabilidad del drepanocito, la hemoconcentración y la afectación del endotelio vascular, el cual es activado por circunstancias que desencadenen inflamación, dando como resultado la activación de plaquetas y un aumento de su adherencia al endotelio. Específicamente en los vasos retinianos se ha encontrado un incremento en la expresión de moléculas de adhesión ICAM-1, VCAM-1 y P-selectinas,

sobre todo en pacientes que llegan a presentar retinopatía de tipo proliferativa. Todos estos factores contribuyen a disminuir la perfusión del tejido circundante, causando un círculo vicioso, ya que la isquemia desencadena la producción de especies reactivas de oxígeno, más inflamación y más activación endotelial^{1,8}.

Retinopatía por células falciformes no proliferativa

En fases no proliferativas la isquemia causa necrosis de la pared vascular. Esta se rompe y se forman parches "salmón" que corresponden a hemorragias de vasos sanguíneos superficiales. Estas hemorragias se encuentran entre la membrana limitante interna y la retina y aunque inicialmente son rojas, se transforman en color salmón debido a la hemólisis de los glóbulos rojos. Con el tiempo, la hemorragia se reabsorbe y el área puede presentar depósitos iridiscentes de hemosiderina y macrófagos. En respuesta a la hemorragia puede haber una migración y proliferación del epitelio pigmentario de la retina formando manchas retinianas oscuras o "soles negros". La hipoxia también puede conducir a un remodelado vascular para conectar la retina vascular y la avascular.

Las oclusiones en los vasos coroideos con roturas de la membrana de Bruch asociadas pueden causar estrías angioides, que habitualmente presentan un curso benigno y es raro que desencadenen una neovascularización coroidea⁹.

En polo posterior aparecen tortuosidad arteriovenosa, oclusiones arteriales (Figura 1) y agrandamiento de la zona avascular foveal

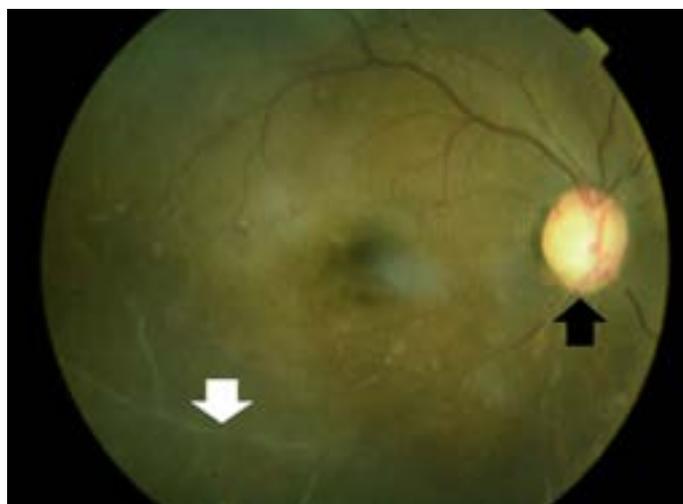


Figura 1. Fotografía de fondo de ojo de un paciente de 48 años con retinopatía por células falciformes y genotipo HbSβ⁺. La flecha blanca indica una oclusión arteriolar. La flecha negra indica un adelgazamiento de la zona inferior del anillo neuroretiniano.

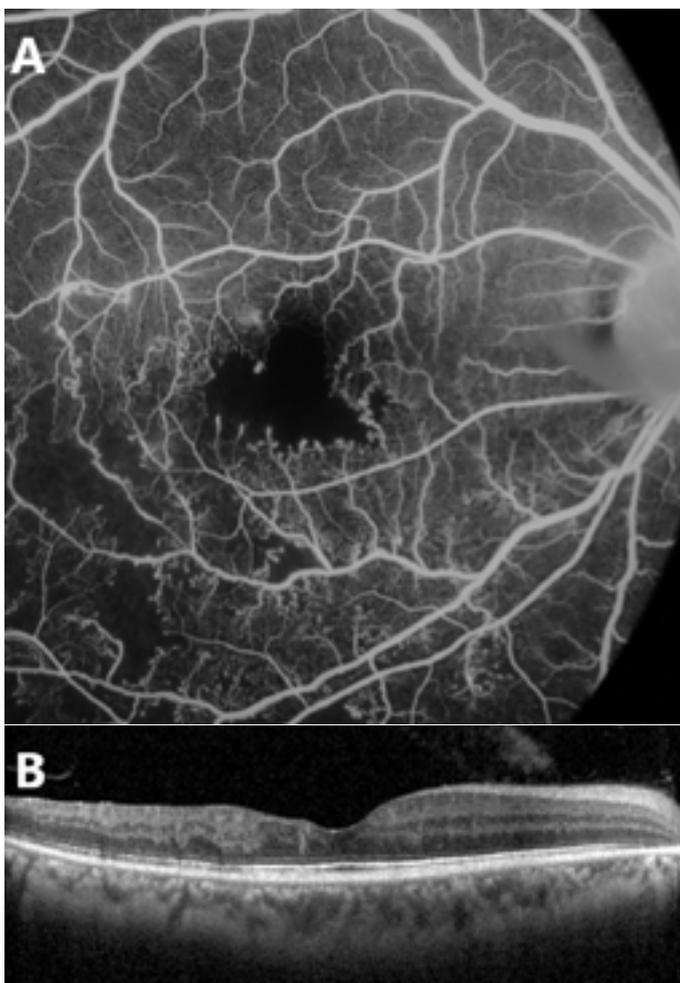


Figura 2. Angiografía fluoresceínica de un paciente con retinopatía por células falciformes donde se observa un agrandamiento de la zona avascular foveal (A) y un adelgazamiento retiniano de la zona temporal macular en la tomografía de coherencia óptica (B).

(Figura 2). Las anomalías en la perfusión macular afectan al plexo vascular superficial y profundo, con una predilección por este último. Estos cambios pueden asociarse con áreas de adelgazamiento macular (Figura 2), incluso en pacientes sin síntomas visuales. Algunos casos sugieren que la maculopatía aguda media puede ser el mecanismo fisiopatológico que lleva al adelgazamiento macular¹⁰⁻¹².

Retinopatía por células falciformes proliferativa

En la retinopatía proliferativa de igual manera la isquemia es protagonista, y conduce al aumento de factores de crecimiento

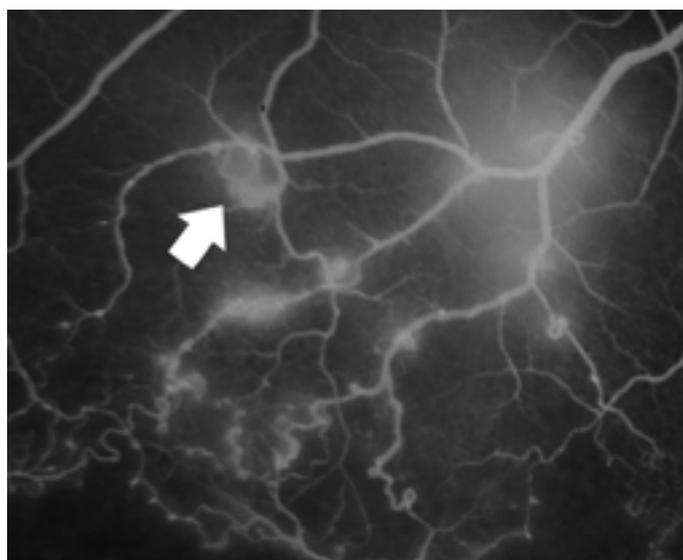


Figura 3. Angiografía fluoresceínica donde se aprecian neovasos en forma de abanico de mar (flecha blanca).

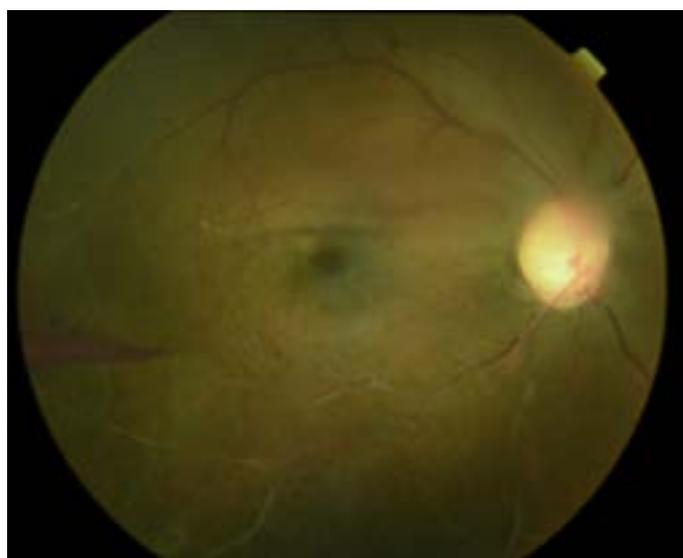


Figura 4. Fotografía de fondo de ojo donde se observa una hemorragia prerretiniana y hemovítreo leve.

vascular endotelial (VEGF) y angiopoyetina 4 (ANGPTL4), que pueden desencadenar neovascularización en forma de abanico de mar (Figura 3) con las consecuentes hemorragias prerretinianas o vítreas (Figura 4), conduciendo a cambios degenerativos y desprendimiento de retina traccional. En los neovasos pueden producirse autoinfartos, adquiriendo un aspecto de abanico de mar blanquecino⁹.

Estadio I	Oclusión arterial periférica
Estadio II	Anastomosis arteriovenosas periféricas
Estadio III	Proliferación neovascular y fibrosa a partir de los bucles arteriovenosos. Abanicos de mar y abanicos de mar blanquecinos
	Clasificación Sayag <i>et al</i> :
	Grado A: plano con fuga <1 área de papila
	Grado B: elevado con hemorragia
	Grado C: elevado con fibrosis parcial
	Grado D: fibrosis completa sin vasos bien delimitados
	Grado E: fibrosis completa con vasos bien delimitados
Estadio IV	Hemorragia vítrea
Estadio V	Desprendimiento de retina traccional y/o regmatógeno

Tabla 2. Clasificación de Goldberg

Los cambios en los vasos sanguíneos de la retinopatía por células falciformes proliferativa, han sido agrupados evolutivamente y según la gravedad en 5 estadios en la clasificación de Goldberg (Tabla 2)¹³. El estadio III de esta clasificación fue subdividido por Sayag *et al* considerando el tamaño, hemorragia, fibrosis y vasos visibles en el abanico de mar, dado que pueden existir cambios en el abordaje terapéutico (Tabla 2)¹⁴.

Clínica

Los fenómenos vaso-oclusivos de la enfermedad de células falciformes pueden afectar a la órbita y al segmento anterior y posterior del globo ocular. Así, puede cursar de forma asintomática o presentar diferentes síntomas y signos oculares, como fotopsias, miodesopsias, pérdida de agudeza visual, diplopía o dolor¹.

Las manifestaciones orbitarias son raras y tienden a la resolución espontánea. Los niños con enfermedad de células falciformes pueden desarrollar infartos de los huesos orbitarios, que pueden causar dolor, fiebre, cambios en la agudeza visual, edema periorbitario, proptosis, limitaciones en los movimientos oculares, hematoma subperióstico, desprendimiento de retina exudativo y compresión nerviosa. Se diagnostica mediante tomografía computarizada o resonancia magnética. El tratamiento incluye hidratación, corticoides e incluso cirugía si existe un síndrome compartimental¹⁵.

En el polo anterior del globo ocular se puede observar típicamente atrofia iridiana y alteración de la vascularización conjuntival, como

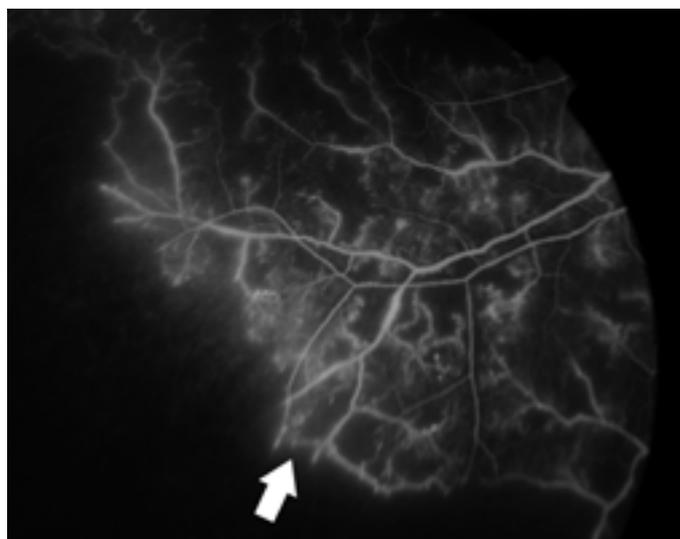


Figura 5. Angiografía fluoresceínica donde se observan anastomosis arteriovenosas (flecha blanca) e isquemia en la retina periférica.

los vasos en forma de coma⁴. Otra manifestación es el glaucoma (Figura 2), que puede ser causado por hipema, células fantasma del hemovítreo o por neovascularización del ángulo iridocorneal. Se debe tener en cuenta que, debido a la alteración de la microcirculación, la arteria central de la retina y el nervio óptico tienen mayor susceptibilidad al daño. No se deben usar inhibidores de la anhidrasa carbónica, especialmente acetazolamida, dado que estos pueden causar deshidratación y acidosis, favoreciendo la formación de células falciformes¹⁵.

En la afectación del polo posterior, lo más habitual es observar alteraciones en la periferia retiniana, que es donde se encuentran los vasos de menor calibre¹⁷. Las áreas de isquemia periféricas, anastomosis arteriovenosas (Figura 5), dilatación capilar o hemorragias son algunos de los signos que pueden alertar de una afectación inicial, que con el tiempo puede causar cambios vaso-proliferativos en respuesta a las áreas de isquemia. También se puede observar tortuosidad arteriovenosa, estrías angioides, aumento de la zona avascular foveal y oclusiones vasculares perimaculares y peripapilares⁷. En estadios avanzados, la neovascularización puede ocasionar hemorragia vítrea (Figura 5) y desprendimiento de retina traccional o regmatógeno¹⁷.

Diagnóstico

El diagnóstico de retinopatía por células falciformes principalmente se basa en objetivar signos o síntomas oculares típicos en

presencia de una historia clínica compatible con enfermedad de células falciformes o alteraciones en los exámenes de laboratorio⁴. Actualmente el principal método de diagnóstico de la enfermedad es la cromatografía líquida de alta resolución con intercambio de cationes, junto con la electroforesis. El diagnóstico genético molecular se ha descrito para cribado prenatal y neonatal¹⁵.

La detección de los signos oculares descritos previamente se puede realizar mediante una exploración con lámpara de hendidura y del fondo de ojo, pero para un estudio más detallado de la afectación, se pueden usar exploraciones complementarias.

Las técnicas de imagen de campo amplio son útiles para monitorizar las lesiones periféricas y la respuesta al tratamiento. La angiografía fluoresceínica sigue siendo el *gold estándar* para explorar la circulación retiniana. Actualmente, la angiografía fluoresceínica de campo amplio ofrece una imagen más extensa de la retina periférica que la técnica tradicional, donde habitualmente se detectan los signos iniciales de la retinopatía por células falciformes¹⁶. La angiografía por tomografía de coherencia óptica es útil para realizar un estudio más detallado del plexo capilar superficial y profundo de la zona macular, ya que en algunos casos se puede observar una remodelación vascular o no perfusión en estos plexos^{10,12,16}. En estos casos e incluso en pacientes asintomáticos, la tomografía de coherencia óptica puede mostrar atrofia de la retina interna^{10,12}.

Diagnóstico diferencial

La retinopatía por células falciformes se debería distinguir de las patologías siguientes: retinopatía diabética, émbolo de talco, retinopatía hipertensiva, sarcoidosis, enfermedad de Eales, enfermedades infecciosas (dengue), síndrome isquémico ocular, retinopatía de la prematuridad, vitreorretinopatía familiar exudativa, leucemia mielógena crónica, cerclaje escleral y síndrome de hiperviscosidad.

Aunque la afectación por enfermedad de células falciformes es imprescindible para el diagnóstico y para descartar muchas de estas patologías, es posible que ocurran simultáneamente.

Seguimiento y tratamiento

Cribado

No existe un consenso universal para la realización del cribado neonatal de la enfermedad drepanocítica ni sobre la realización

de un cribado o seguimiento oftalmológico de pacientes con enfermedad drepanocítica^{2,6}. En España se realiza un cribado en todos los recién nacidos. En otras áreas se realiza el cribado neonatal en pacientes de alto riesgo por antecedentes familiares⁶. Dado el amplio espectro de severidad y edad de presentación, se sugiere realizar un primer examen oftalmológico al menos a los 10 años de edad, incluso en pacientes con rasgo drepanocítico^{2,6,7}. Se recomienda una exploración oftalmológica completa dos veces al año y se puede realizar una angiografía fluoresceínica de base para examinar la circulación retiniana¹⁵.

Tratamiento sistémico

El manejo sistémico tiene un impacto significativo en el desarrollo y progresión de la retinopatía por células falciformes. Tratamientos emergentes que estimulan la producción de HbF han demostrado ser beneficiosos, así como el tratamiento con hidroxycarbamida ha demostrado buenos resultados en la prevención de la retinopatía por células falciformes en niños¹⁷. Igualmente, la exanguinotransfusión para reducir los eritrocitos con HbSS ha demostrado ser beneficiosa. El tratamiento con oxígeno hiperbárico podría mejorar la sintomatología sistémica y mejorar la agudeza visual, aunque no se han realizado estudios prospectivos controlados que lo demuestren¹⁸. Las futuras líneas de investigación incluyen el trasplante de células madre hematopoyéticas y la terapia génica^{19,20}.

Tratamiento oftalmológico de la retinopatía por células falciformes

Se recomienda observación en los casos con lesiones periféricas pequeñas y asintomáticas, ya que existe una alta probabilidad de autoinfarto de estos neovasos, y de regresión espontánea de entre el 32% y el 60% de acuerdo a la literatura²¹⁻²³. Según Sayag et al, se realizaría observación en los grados A y C del estadio III¹⁴.

En casos con pérdida de agudeza visual en el ojo afecto o en el contralateral, con un rápido crecimiento de los neovasos, hemorragia espontánea o retinopatía proliferativa bilateral, se recomienda realizar tratamiento con el objetivo de prevenir la progresión del estadio III a estadios IV o V^{23,14}.

El tratamiento más común es la fotocoagulación con láser argón. Existen tres formas de aplicación: en el vaso aferente, 360° de retina periférica y sectorial. La fotocoagulación en el vaso aferente de la estructura neovascular es efectivo para la oclusión del neovaso y

la prevención de la hemorragia vítrea, sin embargo, es la técnica que se ha asociado a más complicaciones como son la neovascularización coroidea, hemovítreo y desprendimiento de retina, por lo que actualmente no es la de elección. La fotocoagulación de los 360° de la retina periférica ha demostrado ser útil para la regresión de los neovasos y se usa en pacientes con extensa neovascularización y/o de difícil seguimiento. La fotocoagulación sectorial de las zonas isquémicas parece ser el tratamiento más efectivo para la oclusión de los neovasos, ya que se postula que la destrucción de la retina isquémica podría disminuir la producción de factores de proliferación endotelial. Sin embargo, este tratamiento a menudo es incompleto, justificando varias sesiones de láser^{23,14}. Ninguna de estas técnicas ha sido validada mediante ensayos clínicos.

Actualmente también disponemos de otros tratamientos que pueden conducir a la regresión de la neovascularización, como son las inyecciones intravítreas de anti-VEGF (bevacizumab, ranibizumab y aflibercept). Estos tratamientos se pueden combinar con la fotocoagulación⁷. También se ha descrito su uso previo a la cirugía retiniana para disminuir el sangrado intraoperatorio²⁴.

Las indicaciones de cirugía incluyen la no resolución de la hemorragia vítrea, hemorragia vítrea bilateral o en ojo único, desprendimiento de retina traccional o combinado traccional y regmatógeno. Se recomienda la vitrectomía vía pars plana de 23G, ya que ha demostrado un menor porcentaje de complicaciones peroperatorias respecto a la vitrectomía vía pars plana 20G. Se debe monitorizar la presión intraocular para reducir el riesgo de isquemia intraoperatoria, siendo la utilización de los trócares valvulados una buena opción. El cerclaje escleral debe ser usado con precaución debido al riesgo de isquemia del segmento anterior²⁵.

Es recomendable optimizar el manejo sistémico preoperatorio para reducir el riesgo de comorbilidad ocular y sistémica, consultando para ello con un hematólogo o médico de familia. Durante la cirugía, la oxigenación e hidratación se deberían optimizar para prevenir el riesgo de una crisis drepanocítica¹⁵.

Conclusiones

El diagnóstico de la retinopatía por células falciformes puede realizarse mediante una exploración oftalmológica estándar y una historia compatible con la enfermedad de células falciformes. Sin embargo, las exploraciones complementarias pueden ayudarnos

a realizar un mejor seguimiento y estudio de cada caso. Mediante la tomografía por coherencia óptica y la angiografía por tomografía de coherencia óptica se ha objetivado que esta patología no sólo afecta a la periferia de la retina, sino que también produce cambios en la retina interna y en la microcirculación de la zona macular. El tratamiento sistémico disminuye la aparición y la evolución de la retinopatía por células falciformes, y aunque habitualmente se realiza observación, en caso de ser necesario se puede realizar fotocoagulación y/o inyecciones intravítreas de anti-VEGF, reservándose la cirugía para casos que no se puedan manejar con estos tratamientos. Dada la comorbilidad asociada a la retinopatía por células falciformes, es importante su cribado y seguimiento.

Bibliografía

1. Abdalla Elsayed MEA, Mura M, Al Dhibi H, Schellini S, Malik R, Kozak I, et al. Sickle cell retinopathy. A focused review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257(7):1353-64. doi:10.1007/s00417-019-04294-2
2. Li J, Bender L, Shaffer J, Cohen D, Ying G shuang, Binenbaum G. Prevalence and Onset of Pediatric Sickle Cell Retinopathy. *Ophthalmology*. 2019;126(7):1000-6. doi:10.1016/j.ophtha.2019.02.023
3. Espanola S, Hematología DE, Oncología Y. Enfermedad de células falciformes guía de practica clinica. www.cegeglobal.com. Accessed May 23, 2020.
4. Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. Sickle cell disease. *Lancet*. 2017;390(10091):311-23. doi:10.1016/S0140-6736(17)30193-9.
5. San Miguel J, Sanchez F. *Hematología Manual Básico Razonado*. Tercera. Barcelona: Elsevier; 2009.
6. Queiro Verdes T. Cribado neonatal de la anemia falciforme. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalía-t); Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2013.
7. Menaa F, Khan BA, Uzair B, Menaa A. Sickle cell retinopathy: Improving care with a multidisciplinary approach. *J Multidiscip Healthc*. 2017;10:335-46. doi:10.2147/JMDH.S90630
8. Kato GJ, Martyr S, Blackwelder WC, Nichols JS, Coles WA, Hunter LA, et al. Levels of soluble endothelium-derived adhesion molecules in patients with sickle cell disease are associated with pulmonary hypertension, organ dysfunction, and mortality. *Br J Haematol*. 2005;130(6):943-53. doi:10.1111/j.1365-2141.2005.05701.x
9. Friberg TR, Young CM, Milner PF. Incidence of ocular abnormalities in patients with sickle hemoglobinopathies. *Ann Ophthalmol*. 1986;18(4):150-3.
10. Falavarjani KG, Scott AW, Wang K, Han IC, Chen X, Klufas M, et al. Correlation of multimodal imaging in sickle cell retinopathy. In: *Retina*. Vol 36. Lippincott Williams and Wilkins; 2016:S111-S117. doi:10.1097/IAE.0000000000001230
11. Ilginis T, Keane PA, Tufail A. Paracentral acute middle maculopathy in sickle cell disease. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(5):614-6. doi:10.1001/jamaophthalmol.2014.6098

12. Do BK, Rodger DC. Sickle cell disease and the eye. *Curr Opin Ophthalmol.* 2017;28(6):623-8. doi:10.1097/ICU.0000000000000423
13. Goldberg MF. Natural History of Untreated Proliferative Sickle Retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 1971;85(4):428-37. doi:10.1001/archophth.1971.00990050430006
14. Sayag D, Binaghi M, Souied EH, Querques G, Galacteros F, Coscas G, et al. Retinal photocoagulation for proliferative sickle cell retinopathy: A prospective clinical trial with new sea fan classification. *Eur J Ophthalmol.* 2008;18(2):248-54. doi:10.1177/112067210801800213
15. Abdalla Elsayed MEA, Mura M, Al Dhibi H, Schellini S, Malik R, Kozak I, et al. Sickle cell retinopathy. A focused review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019;257(7):1353364. doi:10.1007/s00417-019-04294-2
16. Pahl DA, Green NS, Bhatia M, Chen RWS. New ways to detect pediatric sickle cell retinopathy: A comprehensive review. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2017;39(8):618-25. doi:10.1097/MPH.0000000000000919
17. Estep JH, Smeltzer MP, Wang WC, Hoehn ME, Hankins JS, Aygun B. Protection from sickle cell retinopathy is associated with elevated HbF levels and hydroxycarbamide use in children. *Br J Haematol.* 2013;161(3):402-5. doi:10.1111/bjh.12238
18. Canan H, Ulas B, Altan-Yaycioglu R. Hyperbaric oxygen therapy in combination with systemic treatment of sickle cell disease presenting as central retinal artery occlusion: A case report. *J Med Case Rep.* 2014;8(1). doi:10.1186/1752-1947-8-370
19. Olowoyeye A, Okwundu CI. Gene therapy for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2018(11). doi:10.1002/14651858.CD007652.pub6
20. Hulbert ML, Shenoy S. Hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease: Progress and challenges. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(9). doi:10.1002/pbc.27263
21. Condon PI, Serjeant GR. Behaviour of untreated proliferative sickle retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 1980;64(6):404-11. doi:10.1136/bjo.64.6.404
22. Downes SM, Hambleton IR, Chuang EL, Lois N, Serjeant GR, Bird AC. Incidence and natural history of proliferative sickle cell retinopathy: Observations from a cohort study. *Ophthalmology.* 2005;112(11):1869-75. doi:10.1016/j.ophtha.2005.05.026
23. Myint KT, Sahoo S, Thein AW, Moe S, Ni H. Laser therapy for retinopathy in sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(10). doi:10.1002/14651858.CD010790.pub2
24. Moshiri A, Ha NK, Ko FS, Scott AW. Bevacizumab presurgical treatment for proliferative sickle-cell retinopathy-related retinal detachment. *Retin Cases Br Reports.* 2013;7(3):204-5. doi:10.1097/ICB.0b013e3182845d31
25. Ho J, Grabowska A, Ugarte M, Muqit MM. A comparison of 23-gauge and 20-gauge vitrectomy for proliferative sickle cell retinopathy – clinical outcomes and surgical management. *Eye.* 2018;32(9):1449-54. doi:10.1038/s41433-018-0127-y