

Alteraciones renales en la drepanocitosis

Renal disorders in sickle cell disease

Dr. Aramis Núñez-Quintana,^I Dra. Norma I. Hondal-Álvarez,^{II} Dra. Lucía Ayllón-Valdés^{II}

^I Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

^{II} Hospital Pediátrico Docente "William Soler". La Habana, Cuba.

RESUMEN

La drepanocitosis está asociada con un amplio espectro de alteraciones renales que tienen su base en la falciformación de los eritrocitos en los vasos de la médula renal, que conduce a fenómenos de isquemia, microinfartos y anomalías de la función tubular. Se producen también alteraciones glomerulares funcionales reversibles de la autorregulación renal (hiperfiltración), que pueden conducir a cambios anatómicos irreversibles con glomeruloesclerosis segmentaria focal. Estas anomalías se expresan tempranamente como microalbuminuria, proteinuria y de forma más tardía, como síndrome nefrótico e insuficiencia renal crónica. Medidas terapéuticas como el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II, de los bloqueadores del receptor de la angiotensina II, asociados o no con la hidroxiurea, pueden prevenir o retardar el daño glomerular. En el presente trabajo se exponen de forma resumida aspectos relacionados con la fisiopatología del daño renal en la drepanocitosis y su tratamiento.

Palabras clave: drepanocitosis, hiperfiltración, microalbuminuria, síndrome nefrótico, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

ABSTRACT

Sickle cell disease is associated with a wide range of renal disorders resulting from the falciformation of erythrocytes in vessels of the renal medulla, leading to ischemia, microinfarctions and tubular function abnormalities. Reversible glomerular functional renal self-regulation disorders (hyperfiltration) also occur, which may lead to irreversible anatomical changes with focal segmental glomerular sclerosis. These anomalies are expressed at an early stage as microalbuminuria and proteinuria, and

at a later stage as nephrotic syndrome and chronic renal failure. Therapeutic measures such as the use of angiotensin-II converting enzyme inhibitors and angiotensin-II receptor blockers, associated or not with hydroxyurea, may either prevent or delay glomerular damage. The paper succinctly presents the physiopathology of renal damage in drepanocytosis and its treatment.

Key words: Sickle cell disease, hyperfiltration, microalbuminuria, nephrotic syndrome, angiotensin converting enzyme inhibitors.

INTRODUCCIÓN

El compromiso renal es común en la drepanocitosis. La primera descripción de las alteraciones renales en esta enfermedad fue realizada en 1910 por *Herrick*, quien refirió un incremento del volumen urinario y una disminución de su densidad.¹ Se han descrito varias anomalías estructurales y funcionales del riñón en estos pacientes: defectos de la concentración y acidificación de la orina, hematuria que puede ser benigna o asociada con necrosis de las papilas renales y una función tubular proximal supranormal, con incremento del flujo plasmático renal efectivo (FPRE) y del rango de filtración glomerular (RFG). Estas anomalías ocurren como resultado de alteraciones hemodinámicas y de la autorregulación glomerular secundarias a los fenómenos de isquemia-reperfusión que ocurren en la médula renal, con producción de prostaglandinas vasodilatadoras y óxido nítrico (ON)^{2,3} y que se manifiestan por un incremento de la excreción de creatinina y reabsorción de fosfato y β 2-microglobulina. Tanto el FPRE como el RFG disminuyen a valores normales en la adolescencia y subnormales en el paciente adulto. Debido a estos fenómenos, los pacientes en edad pediátrica con drepanocitosis pueden tener un deterioro significativo de la función renal antes de que sea detectado por los métodos tradicionales.³⁻⁵

La manifestación más precoz del daño glomerular en la drepanocitosis es la proteinuria y mucho más la microalbuminuria (MA), que puede progresar al síndrome nefrótico y finalmente a insuficiencia renal crónica (IRC).^{3,6,7} La IRC es reportada en el 4-20 % de los pacientes con drepanocitosis, con una edad media de aparición de 23 años.^{3,8} Manifestaciones como hipertensión arterial, incremento de la severidad de la anemia y hematuria predicen el fallo renal, pero no de forma temprana; mientras el aumento de la creatinina se relaciona con un estadio avanzado del fallo renal crónico.^{3,9}

La frecuencia de proteinuria y MA en niños, no es conocida. *Wigfall* y otros encontraron que el 6,2 % de los pacientes pediátricos con drepanocitosis tienen proteinuria persistente y que esta se presenta en más del 10 % de los niños entre 13-19 años.⁹ En otro trabajo, *Dharnidharka* y otros, encontraron una prevalencia de MA en niños con drepanocitosis del 26,5 %, que comenzaba alrededor de los 7 años de edad y alcanzaba la prevalencia del adulto (46 %) en la segunda década de la vida.¹⁰⁻¹⁵ *Álvarez* encontró una mayor prevalencia de MA en niños del Caribe hispano al compararlos con afroamericanos, lo que sugiere una posible influencia de determinados factores genéticos.¹⁶

Algunos estudios demuestran que el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II (IECA), disminuye la proteinuria y puede retardar la

progresión al fallo renal.^{3,5,10,17} Como la drepanocitosis está determinada genéticamente y presente desde el nacimiento, es importante conocer el momento en que la MA es detectable y determinar la edad óptima en la que la prevención con IECA debe ser considerada como medida para retardar la aparición del fallo renal crónico, teniendo en cuenta que solo pocos pacientes son elegibles para trasplante renal y que los resultados de este no han sido alentadores en todos los casos.¹⁸

ANOMALÍAS FUNCIONALES

La hipoxia, la acidosis y la hiperosmolaridad de la médula renal, favorecen los fenómenos de falciformación de los eritrocitos en los vasos rectos, lo que da origen a una disminución del flujo sanguíneo medular, isquemia, microinfartos y necrosis (tabla 1).^{2,16} Los estudios microrradiográficos muestran una reducción significativa del número de vasos rectos y dilatación anormal u obliteración de los capilares medulares remanentes.²

Tabla 1. Alteraciones funcionales renales en la drepanocitosis

Alteraciones	Comentarios
Disminución de la capacidad de concentración	Osmolaridad máxima de 400–450 mOsm/kg con privación de agua
Disminución de la secreción tubular de potasio	Independiente de aldosterona
Acidosis tubular renal	Forma incompleta
Aumento del flujo plasmático	Mediado por prostaglandina
Aumento de la filtración glomerular	Mediado por prostaglandina y óxido nítrico
Microalbuminuria y proteinuria	Asociada con el aumento de la edad
Aumento en la excreción de cistatina C	Proteína producida por células nucleadas a ritmo constante, libre filtración por los glomerulos, más útil que creatinina para estimar el RFG
Aumento en la excreción de kaliceína	Se correlaciona con los niveles de albúmina marcadores de nefropatía progresiva
Estrés oxidativo	Incremento de la apoptosis
Incremento de la permeabilidad glomerular (disminución de la selectividad glomerular)	Proteinuria e incremento del tráfico de macromoléculas
Disminución del coeficiente de ultrafiltración	Se relaciona con el aumento del radio de los poros de restricción de la membrana glomerular

RFG: rango de filtración glomerular.

Desde el punto de vista clínico, se demuestra una incapacidad para concentrar la orina que progresa con la edad, aunque en niños este fenómeno puede ser corregido con transfusiones. Además del defecto de concentración, también están alteradas otras funciones que tienen lugar en la médula renal, incluidas la acidificación de la orina y la secreción de potasio.^{2,19,20} Estos trastornos se manifiestan como una forma incompleta de acidosis tubular renal y no son clínicamente aparentes en condiciones normales, a menos que se produzca una alteración de la función renal o contracción de volumen durante las crisis vasooclusivas, deshidratación o cambios bruscos de temperatura.

La hiperkalemia se produce en presencia de un eje renina-aldosterona normal, lo que sugiere un defecto primario de la secreción tubular, posiblemente debido al daño

isquémico de la nefrona distal. Los fenómenos de necrosis isquémica de la médula y las papilas renales pueden ser la causa de la hematuria, descritas por *Abel y Brown* en 1948.²¹ Esta puede originarse en ambos riñones, aunque es más frecuente en el izquierdo, y se puede presentar en cualquiera de las variantes de la enfermedad incluido el estado de portador.

En contraste con los defectos de la nefrona distal, la función tubular proximal es supranormal (hiperfiltración), evidenciada por incremento en la reabsorción de fosfatos y β_2 microglobulina y aumento en la secreción de ácido úrico, creatinina y cistatina c.^{12,20,22,23} Estas alteraciones parecen ser el resultado de cambios en la autorregulación glomerular, que afecta tanto el tono de la arteriola aferente, como de la eferente. La producción incrementada de prostaglandinas por el daño isquémico de la médula renal produce vasodilatación de la arteriola aferente e hipertensión glomerular.³

La presencia de pequeñas cantidades de albúmina en la orina es un marcador temprano de daño glomerular. La albúmina es una proteína globular, soluble en agua, que tiene un diámetro ligeramente mayor de 7 milimicras y un peso molecular de 69 000 Da. Los poros de la membrana glomerular son de diámetro pequeño y evita la filtración de todas las partículas con un diámetro medio mayor de 7 milimicras y peso molecular mayor de 5 000 Da (filtración glomerular selectiva). De este modo, la membrana glomerular es casi impermeable a la albúmina y el glomérulo solo filtra el 0,005 % de la albúmina disuelta. Además, hay que tener en cuenta que en los túbulos renales proximales se produce reabsorción por mecanismos de pie nocitosis de las proteínas filtradas.

La concentración normal de proteínas en la orina es menor de 10 mg/dL y está constituida fundamentalmente por una glicoproteína excretada por las células tubulares distales (proteína de Tamm-Horsfall). Por lo tanto, la presencia de MA refleja la existencia de un daño funcional (hiperfiltración glomerular) o anatómico (incremento del radio medio de los poros de restricción de la membrana glomerular).¹¹

Guasch y otros encontraron asociación entre el daño renal y la disminución del coeficiente de ultrafiltración (Kf). Una disminución del Kf se correlaciona con la pérdida de la selectividad glomerular (aumento de la permeabilidad) que desde el punto de vista ultraestructural está asociada con un aumento del tamaño de los poros de restricción de la membrana glomerular; este dato es interesante porque el Kf está reducido en pacientes albuminúricos con RFG normal.^{2,13} Este hallazgo soporta la observación de *Powars* y otros de que la proteinuria es un predictor pre azoémico del fallo renal crónico.^{24,25} El Kf pudiera ser útil en la evaluación de la respuesta a los IECA. *Bergmann* encuentra que la excreción de kaliceína activa se correlaciona con los niveles de excreción de albúmina y sugiere que podría ser un marcador de nefropatía progresiva.²⁶

Bank y otros demostraron en un modelo animal transgénico, una relación causal entre el incremento de la síntesis de óxido nítrico (ON) y la hiperfiltración glomerular. Plantearon la hipótesis de que la hipoxia crónica conduce a la activación de la óxido nítrico sintetasa II y a la formación de radicales superóxidos y peroxinitritos.^{2,27} El ON produce vasodilatación y puede contribuir a la hiperfiltración glomerular; los radicales superóxidos y los peroxinitritos producen alteración de los residuos de tirosina de algunas proteínas renales e incrementan la apoptosis, lo que da origen a daño renal estructural. Estos fenómenos de isquemia-reperfusión inducen daño inicialmente túbulo intersticial, pérdida de nefronas funcionantes y eventualmente daño y cicatrización en la médula renal.¹⁶

ANOMALÍAS ESTRUCTURALES

Los cambios estructurales que se producen al nivel renal en pacientes con drepanocitosis fueron descritos por *Sydentricker, Mulherin y Houseal* en 1923. Estos investigadores encontraron glomérulos agrandados y congestivos, necrosis y pigmentación de las células tubulares.²⁸ Otros investigadores encontraron que el agrandamiento y la congestión glomerular son más frecuentes en niños mayores de 2 años de edad y son más marcados en la región yuxtamedular.²⁹ Otras lesiones encontradas en la médula renal consisten en necrosis de las papilas renales, cicatrización focal, fibrosis intersticial, atrofia tubular e infiltración por células linfoides. También se han descrito infartos renales corticales.

La lesión morfológica más frecuentemente encontrada es la glomeruloesclerosis segmentaria focal (GSSF) y en un menor número de casos, la glomerulonefritis membrana-proliferativa tipo I (GNMP).² (Tabla 2).

Tabla 2. Hallazgos patológicos en la drepanocitosis

Alteraciones	Comentarios
Mayor tamaño glomerular	Más frecuente en niños mayores de 2 años Más marcado en la región yuxtamedular
Depósitos de hemosiderina	No definida su relación con la enfermedad glomerular
Necrosis de las papilas	Hematuria persistente
Infarto cortical	Cicatrización cortical, poco reportado
Glomeruloesclerosis segmentaria focal	Hiperfiltración
Atrofia tubular, fibrosis intersticial	Oclusión-isquemia-reperusión
Engrosamiento de la membrana basal	Destrucción intracapilar de eritrocitos por células mesangiales con depósito de material fagocitado
Depósito de inmunoglobulinas, complemento y anticuerpos contra antígenos del epitelio tubular	Reportado en pocos casos
Incremento del radio de los poros de la membrana glomerular	Daño intrínseco de los capilares glomerulares
Carcinoma medular	Hematuria persistente

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DEL DAÑO RENAL

Los mecanismos que interrelacionan la lesión glomerular, el síndrome nefrótico y la insuficiencia renal en estos pacientes, no están totalmente esclarecidos. Se han propuesto varios que incluyen la sobrecarga de hierro y su depósito en el riñón; la continua destrucción y fagocitosis de hematíes falciformes dentro de los capilares glomerulares; la formación de complejos inmunes, la GSSF asociada con la hiperfiltración y daño intrínseco de los capilares glomerulares, y el incremento del estado oxidativo local.^{2,16,30,31}

Alteraciones en la ultraestructura renal similares a las encontradas en la nefropatía de la drepanocitosis, se ocasionan en el síndrome nefrótico producido en conejos después de la inyección prolongada de complejos de hierro-sacarina, lo que ha sugerido que la sobrecarga de hierro es responsable de la lesión glomerular en la drepanocitosis. Sin embargo, lesiones glomerulares similares a las observadas en la drepanocitosis, no se encuentran en otras condiciones de sobrecarga de hierro, lo que sugiere que este fenómeno aislado no explica los mecanismos fisiopatológicos de la nefropatía en esta enfermedad.

La destrucción intracapilar y la continua fagocitosis de eritrocitos por células mesangiales resultan en una activación del mesangio y depósito de material en la membrana basal que duplica su espesor.

La formación de complejos inmunes es otro mecanismo patogénico propuesto; se ha demostrado la presencia de inmunoglobulinas, componentes de la vía clásica del complemento y anticuerpos contra antígenos del epitelio tubular renal a lo largo de la membrana basal glomerular. Este mecanismo ha sido reportado solo en pocos casos.

La asociación entre hiperfiltración, hipertrofia glomerular, proteinuria, cambios morfológicos de GSSF e IRC, han hecho plantear a varios investigadores que la insuficiencia renal en estos pacientes es mediada primariamente por alteraciones hemodinámicas.

Más recientemente, *Guasch* y otros, han planteado un daño intrínseco de los capilares glomerulares, con incremento del radio medio de los poros de restricción como mecanismo patogénico distintivo de esta glomerulopatía.¹³ Datos recientes sugieren que la drepanocitosis es un estado de estrés oxidativo. En la iniciación, progresión y resolución de los episodios vasooclusivos, se producen fenómenos de daño por isquemia-reperfusión que se asocian con una respuesta inflamatoria crónica que incluye activación de los leucocitos e incremento del estado oxidativo local. La activación de los monocitos desempeña un importante papel en la patogénesis de la glomeruloesclerosis.

FACTORES RELACIONADOS

Algunos trabajos han relacionado la presencia de MA con factores clínicos, de laboratorio y genéticos. Se ha reportado un incremento de la frecuencia de MA con la edad,^{7,16} niveles bajos de hemoglobina, mayor volumen corpuscular medio (VCM) y cifras más altas de leucocitos.^{14,32} La mayoría de los autores no encuentran relación con los niveles de hemoglobina fetal.³³⁻³⁵ Se ha relacionado con la severidad clínica de la enfermedad,^{24,25} y se ha encontrado relación con la ocurrencia de síndrome torácico agudo y accidente cerebrovascular.^{16,36,37}

Determinados factores genéticos, como los haplotipos del bloque de genes beta y la coexistencia de alfa talasemia, se relacionan con la frecuencia de MA.^{38,39} La correlación de los haplotipos del bloque de genes β con la severidad clínica de la drepanocitosis, es discutida.^{15,32,40-42}

Algunos autores plantean que la disfunción multiorgánica en la drepanocitosis, incluido el fallo renal, está relacionada con el genotipo^{41,43} y que el riesgo de daño renal en estos pacientes es mayor en aquellos que portan el haplotipo de la República Centro Africana (CAR, Bantú).^{24,38} Estudios genéticos han sugerido que la microdelección en 1 o 2 de los 4 genes alfa globínicos, puede tener un papel renoprotector y estar asociado con una baja prevalencia de MA.^{44,45} El mecanismo involucrado no está claro, pero parece estar relacionado con la reducción del VCM o menor concentración de hemoglobina eritrocitaria.

DE LA PATOGENIA AL TRATAMIENTO

Los mecanismos patogénicos de esta nefropatía y sus implicaciones terapéuticas no son totalmente conocidos. Es necesario prevenir o revertir la falciformación y la vasooclusión, mantener la oxigenación tisular, así como reducir la acidosis y la hipertonia de la médula renal. En este sentido, es importante mantener un flujo urinario alto que reduce la osmolaridad medular y la falciformación de los eritrocitos en los vasos rectos. La alcalinización de la orina y la transfusión de eritrocitos pueden reducir este fenómeno. Generalmente no es necesario el tratamiento de la disfunción tubular. Medidas preventivas como el incremento de la ingestión de líquidos en situaciones de grandes pérdidas, el tratamiento precoz de las diarreas y la deshidratación, son imprescindibles si tenemos en cuenta la disminución de la capacidad para concentrar la orina y el mayor riesgo de deshidratación. El incremento en la reabsorción tubular de sodio obliga a la restitución de volumen con el uso de soluciones hipotónicas. La hiperuricemia puede agravarse por el uso de diuréticos, por lo que estos fármacos deben ser usados con extremo cuidado.²⁰

Reportes aislados han mostrado que el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos o inmunosupresores no produce beneficio en la nefropatía de la drepanocitosis.²⁰ Debe tenerse en cuenta la posibilidad de nefropatía por analgésicos y que la hemorragia digestiva puede desequilibrar el estado de anemia compensada.³¹ En modelos animales se ha demostrado que el uso de IECA disminuye la proteinuria; la efectividad de estos en revertir la proteinuria y retardar la progresión al fallo renal es aún desconocida. Teóricamente, los IECA producirían dilatación de la arteriola eferente, disminución de la hipertensión glomerular y de la hiperfiltración con desaparición de la MA y retraso en la aparición de la glomeruloesclerosis.⁴⁶⁻⁵⁰

Los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II (BRA II) también podrían reducir la proteinuria en estos pacientes. La combinación de IECA y los BRA II, reduce la albuminuria y protege a las células tubulares renales.⁴⁶⁻⁴⁸ Se ha evaluado la efectividad del tratamiento con hidroxiurea y con IECA en la reversión de la microalbuminuria; los IECA normalizan la presión intraglomerular, mientras que la hidroxiurea aumenta los niveles de hemoglobina fetal y disminuye la expresión de moléculas de adhesión a nivel del endotelio vascular glomerular; la proteinuria se normalizó en el 44 % de los tratados con hidroxiurea y en el 56 % de los que recibieron IECA.^{8,49,50} No todos los trabajos han demostrado el efecto de la hidroxiurea en la reversión de la MA.¹⁶

La terapia para reducir el estrés oxidativo (terapia antioxidante) pudiera retardar la progresión de la GSSF.³¹

Los datos que demuestran la eficacia de estos tratamientos son limitados y requieren ser evaluados a largo plazo para conocer si el control de la proteinuria, realmente retarda la progresión de la glomerulopatía a IRC.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Herrick JB. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. *Arch Intern Med.* 1910;6:517-20.
2. Pham TP, Pham CP, Wilkinson HA, Lew QS. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Kidney Int.* 2000;57:1-8.
3. Ataga KI, Orringer EP. Renal abnormalities in sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2000;63:205-11.

4. Wethers DL. Sick cell disease in childhood: Part II. Diagnosis and treatment of major complication and recent advances in treatment. *Am Fam Phy.* 2000;62:1309-14.
5. Aviles DH, Craver R, Warriar RP. Immunotactoid glomerulopathy in sickle cell anemia. *Pediatr Nephrol.* 2001;16:82-4.
6. Dunger DB, Schwarze CP, Cooper JD, Widmer , Neil HA, Shield J, et al. Can we identify adolescents at high risk for nephropathy before the development of microalbuminuria? *Diabet Med.* 2007;24:131-6.
7. Datta V, Ayengar JR, Karpate S, Chaturvedi P. Microalbuminuria as a predictor of early glomerular injury in children with sickle cell disease. *Indian J Pediatr.* 2003;70:307-9.
8. Fitzhugh CD, Wigfall DR, Ware RE. Enalapril and hydroxyurea therapy for children with sickle nephropathy. *Pediatr Blood Cancer.* 2005;45:982-5.
9. Wigfall DR, Ware RE, Burchinal MR, Kinney TR, Foreman JW. Prevalence and clinical correlates of glomerulopathy in children with sickle cell disease. *J Pediatr.* 2000;136:749-53.
10. Dharnidharka VR, Dabbagh S, Atiyeh B, Simpson P, Sarnaik S. Prevalence of microalbuminuria in children with sickle cell disease. *Pediatr Nephrol.* 1998;12:475-8.
11. Bakris GL. Microalbuminuria: what is it? Why is it important? What should be done about it? *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2001;3:99-102.
12. Thompson J, Reid M, Hambleton I, Serjeant GR. Albuminuria and renal function in homozygous sickle cell disease: Observations from a cohort study. *Arch Intern Med.* 2007;167:701-8.
13. Guasch A, Cua M, You W, Mitch WE. Sickle cell anemia causes a distinct pattern of glomerular dysfunction. *Kidney Int.* 1997;51:826-33.
14. McBurney PG, Hanevold CD, Hernandez CM, Waller JL, Mckie KM. Risk factors for microalbuminuria in children with sickle cell anemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002;24:473-7.
15. Guasch A, Zayas CF, Eckman JR, Muralidharan K, Zhang W, Elsas LJ. Evidence that microdeletions in the alpha globin gene protect against the development of sickle cell glomerulopathy in humans. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:1014-9.
16. Álvarez O, Montane B, Lopez G, Wilkinson J, Miller T. Early blood transfusions protect against microalbuminuria in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;47:71-6.
17. Vogler C, Wood E, Lane P, Ellis E, Cole B, Thorpe C. Microangiopathic glomerulopathy in children with sickle cell anemia. *Pediatr Pathol Lab Medicine.* 1996;16:275-84.
18. Ribot S. Kidney transplantation in sickle cell nephropathy. *Int J Artif Organs.* 1999;22:61-3.

19. Elisaf M, Katopodis K, Siamopoulos KC. Renal abnormalities in sickle-cell beta-thalassemia. *Am J Hematol.* 2001;66:68-9.
20. De Santis Feltran L, de Abreu Carvalhaes JT, Sesso R. Renal of sickle cell disease: Managing for optimal outcomes. *Paediatr Drugs.* 2002;4:29-36.
21. Abel MS, Brown CR. Sickle cell disease with severe hematuria simulating renal neoplasm. *JAMA.* 1948;136:624-5.
22. Marouf R, Mojiminiyi O, Abdella N, Kortom M, Al Wazzan H. Comparison of renal function markers in Kuwaiti patients with sickle cell disease. *J Clin Pathol.* 2006;59:345-51.
23. Voskaridou E, Terpos E, Michail S, Hantzi E, Anagnostopoulos A, Margeli, et al. Early markers of renal dysfunction in patients with sickle cell/beta-thalassemia. *Kidney Int.* 2006;69:1927-30.
24. Powars DR, Hiti AL, Elliot-Mills DD, Chan L, Niland J, Opas LM, et al. Chronic renal failure in sickle cell disease: Risk factors, clinical course, and mortality. *Ann Intern Med.* 1991;115:614-20.
25. Powars DR, Chan LS, Hiti A, Ramicone E, Johnson C. Outcome of sickle cell anemia: A 4-decade observational study of 1056 patients. *Medicine (Baltimore).* 2005;84:363-76.
26. Bergmann S, Zheng D, Barredo J, Abboud MR, Jaffa AA. Renal kallikrein: A risk marker for nephropathy in children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006;28:147-53.
27. Bank N, Aynedjian HS, Qiu JH, Osei SY, Ahima RS, Fabry ME, et al. Renal nitric oxide synthases in transgenic sickle cell mice. *Kidney Int.* 1996;50:184-9.
28. Sydentricker VP, Mulherin WA, Houseal RW. Sickle cell anemia: Report of two cases in children, with necropsy in one case. *Am J Dis Child.* 1923;26:132-54.
29. Bernstein J, Whitten CF. A histological appraisal of the kidney in sickle cell anemia. *Arch Pathol.* 1960;70:407-18.
30. Eifenbein B, Patchefsky A, Schwartz W, Weinstein AG. Pathology of the glomerulus in sickle cell anemia with and without nephrotic syndrome. *Am Pathol.* 1974;77:357-76.
31. Abdulrahman IS. The Kidney in sickle cell disease: Pathophysiology and clinical review. *Hong Kong J Nephrol.* 2004;6:2-13.
32. Nagel R, Fabry M, Pagnier J. Hematological and genetic markers in sickle cell disease. *Sem Hematol.* 1991;28:180-201.
33. Vens MCG, Hayes RJ, Vaidya S, Sergeant GR. Fetal hemoglobin and Steclinical severity of homozygous sickle cell disease in early childhood. *J Pediatr.* 1981;91:37-40.
34. Powars DR, Schroeder WA, Weiss JN, Chan LS. Is there a threshold level of fetal hemoglobin that ameliorates morbidity in sickle cell anemia? *Blood.* 1984;63:921-6.

35. Aoki RY, Saad ST. Microalbuminuria in sickle cell anemia. *Braz J Med Biol Res.* 1990;23:1103-6.
36. Ohene F, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moohr JW. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: Rates and risk factors. *Blood.* 1998;91:288-94.
37. Castro O, Brambilla DJ, Thorington BD, Reindorf CA, Scott RB, Gillette P, et al. The acute chest syndrome in sickle cell disease: Incidence and risk factors. *Blood.* 1994;84:643-9.
38. Gonçalves MS, Bomfim GC, Maciel E, Cerqueira I, Lyra I, Zanette A, et al. BetaS-haplotypes in sickle cell anemia patients from Salvador, Bahia, Northeastern Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2003;36:1283-8.
39. Ballas SK. Effect of alpha-globin genotype on the pathophysiology of sickle cell disease. *Pediatr Pathol Mol Med.* 2001;20:107-21.
40. Muñoz A, Corral L, Svarch E, Espinosa E, Aláez C, Carbonel N, et al. Sickle cell anemia and β -gene cluster haplotypes in Cuba. *Am J Hematol.* 1995;49:163-4.
41. Powars DR, Hiti AL. Sickle cell anemia. Beta S gene cluster haplotypes as genetic markers for severe disease expression. *Am J Dis Child.* 1993;247:1197-202.
42. Adorno EV, Zanette A, Lyra I, Souza CC, Santos LF, Menezes JF, et al. The beta-globin gene cluster haplotypes in sickle cell anemia patients from Northeast Brazil: A clinical and molecular view. *Hemoglobin.* 2004;28:267-71.
43. Nagel RL, Fabry ME, Pagnier J, Zohoun I, Wajcman H, Baudin V, et al. Hematologically and genetically distinct forms of sickle cell anemia in Africa: The Senegal type and the Benin type. *N Engl J Med.* 1995;312:880-4.
44. Martínez G, Muñoz A, Svarch E, Espinosa E, Nagel RL. Age dependence of the gene frequency of alpha thalassemia in sickle cell anemia in Cuba. *Blood.* 1997;88:1898-9.
45. Bezerra MA, Santos MN, Araújo AS, Gomes YM, Abath FG, Bandeira FM. Molecular variations linked to the grouping of beta- and alpha-globin genes in neonatal patients with sickle cell disease in the State of Pernambuco, Brazil. *Hemoglobin.* 2007;31:83-8.
46. Ferrari P, Marti HP, Pfister M, Frey FJ. Additive antiproteinuric effect of combined ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J Hypertens.* 2002;20:125-30.
47. Matsuda H, Hayashi K, Saruta T. Distinct time courses of renal protective action of angiotensin receptor antagonists and ACE inhibitors in chronic renal disease. *J Hum Hypertens.* 2003;17:271-6.
48. Yang Y, Ohta K, Shimizu M, Nakai A, Kasahara Y, Yachie A, et al. Treatment with low-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) plus angiotensin II receptor blocker (ARB) in pediatric patients with IgA nephropathy. *Clin Nephrol.* 2005;64:35-40.
49. McKie KT, Hanevold CD, Hernandez C, Waller JL, Ortiz L, McKie KM. Prevalence, prevention, and treatment of microalbuminuria and proteinuria in children with sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007;29:140-4.

50. Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK, Kutlar A, et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: Risks and benefits up to 9 years of treatment. JAMA. 2003;290:753.

Recibido: 22 de diciembre del 2010.

Aprobado: 14 de enero del 2011.

Dr. *Aramís Núñez-Quintana*. Servicio de Hematología. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras." Correo electrónico: anunez@infomed.sld.cu