

## **Fisiopatología de la vaso-oclusión en la drepanocitosis**

### **Pathophysiology of the vaso-occlusion in the sickle cell anemia**

**Mirta Caridad Campo Díaz<sup>1</sup>, Adalberto Fortún Prieto<sup>2</sup>, Adalberto Fortún Campo<sup>3</sup>, Jorge Luis Hernández González<sup>4</sup>.**

<sup>1</sup> Profesora Auxiliar. Dra. Especialista de Segundo Grado en Hematología. Especialista de Segundo Grado en Pediatría. Hospital Pediátrico Docente "Pepe Portilla". Pinar del Río.

<sup>2</sup> Profesor Auxiliar. Dr. Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna. Hospital Pediátrico Docente "Pepe Portilla". Pinar del Río.

<sup>3</sup> Instructor. Dr. Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Hospital Pediátrico Docente "Pepe Portilla". Pinar del Río.

<sup>4</sup> Dr. Especialista de Primer Grado en Hematología. Hospital Pediátrico Docente "Pepe Portilla". Pinar del Río.

---

#### **RESUMEN**

La vaso-oclusión en la drepanocitosis es una característica única entre las anemias hemolíticas. La idea de que el eritrocito falciforme induce el proceso vaso-oclusivo ha sido desechada y no cabe duda que el fenómeno ocurre debido a la adhesión de los hematíes deformables menos densos (reticulocitos de stress) al endotelio vascular activado en las vénulas post-capilares, proceso en el que participan moléculas de adhesión celular (MAC) eritrocitarias y vasculares así como un conjunto de factores plasmáticos; la externalización de la fosfatidilserina, la acción de la trombina, la expresión de factor tisular asociada a alteraciones del mecanismo de transporte catiónico, conjuntamente con la formación de agregados de banda 3 constituyen un conjunto de elementos cruciales en la explicación fisiopatológica de la vaso-oclusión y su relación con diferentes opciones terapéuticas.

**Palabras clave:** Vaso-oclusión, drepanocitosis, moléculas de adhesión celular, molécula banda 3.

---

## **ABSTRACT**

The vaso-occlusion in the sickle cell anemia is only characteristic in the haemolytic anemias. The idea that the falciform erythrocyte induces the vaso-occlusive process has been abolished and without doubt the event is produced by the adhesion of the low density deformed erythrocytes ( stress reticulocytes ) to the active vascular endothelium in post-capillary venule participating in the process molecules of cellular adhesion ( erythrocytic and vascular) as well as a group of plasma factors; the external phosphatidilserine , the thrombine action , the expression of tissue factor associated to the disorders of the cationic transportation mechanism as well as the aggregates (band 3) are crucial elements in the pathophysiological explanation of vaso-occlusion and its relation to different therapeutic options.

**Key words:** Vaso-occlusion, sickle cell anemia, cellular adhesion molecules, band 3 molecule

---

## **INTRODUCCIÓN**

La drepanocitosis (hemoglobinopatía SS, SC, S-beta-talasemia) constituye un grupo de anemias hemolíticas crónicas caracterizadas por crisis vaso-oclusivas dolorosas recurrentes, hemólisis y predisposición a las infecciones severas. Es propia de la raza negra y llegó a nuestro país con la trata de esclavos. Se calcula que el número de portadores en Cuba es de 300 000 y el de enfermos de 4 000, con una mayor proporción en la Ciudad de la Habana y el sur de la región oriental del país. La sobrevida actual oscila en 53 años para el hombre y 58 para la mujer.<sup>1</sup>

En nuestro país se llevan a cabo diversas investigaciones con el objetivo de mejorar la calidad de vida de estos enfermos. En estos momentos en Cuba se desarrolla un protocolo latinoamericano conjuntamente con la República Dominicana, El Salvador, Honduras, Costa Rica y Panamá sobre el empleo de la hidroxiurea, una droga citostática de baja toxicidad que logra una disminución en el 50% del número de crisis vaso-oclusivas, síndrome torácico agudo,<sup>2</sup> número de hospitalizaciones y requerimientos transfusionales, debido al control que ejerce la droga sobre diversos aspectos fisiopatológicos de la enfermedad. Se están realizando igualmente estudios de histocompatibilidad en los enfermos que tienen hermanos carnales para la realización de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas cuando dicho proceder esté indicado con objetivos curativos.<sup>3, 4</sup>

La anemia drepanocítica (hemoglobinopatía SS) es una de las entidades clínicas más estudiadas en el mundo, pero la terapéutica actual no es capaz de cubrir las expectativas esperadas,<sup>5</sup> por lo que la profundización en los conocimientos sobre la fisiopatología del trastorno aumentará su comprensión y la eficacia de futuras terapéuticas. En la presente revisión se exponen los aspectos más novedosos y trascendentes que tienen que ver con posibilidades de tratamientos para incorporar en el futuro.

## **FISIOPATOLOGÍA DEL PROCESO VASO-OCCLUSIVO.**

La vaso-oclusión en la drepanocitosis ocurre cuando producto al stress, ocasionado por la anemia, entran en la circulación sanguínea los reticulocitos más jóvenes, deformables y menos densos, portadores de moléculas de adhesión celular y agregados de banda 3 formados por la oxidación de la hemoglobina S (HbS). Dichos reticulocitos se adhieren al endotelio de las vénulas post-capilares y provocan enlentecimiento del flujo sanguíneo. Seguidamente los eritrocitos irreversiblemente falciformados, densos, no deformables, que no expresan moléculas de adhesión, son atrapados mecánicamente entre los que se encuentran adheridos al endotelio, originando la obstrucción estable del vaso sanguíneo y el consiguiente daño isquémico.<sup>6</sup>

El proceso vaso-oclusivo está constituido por diferentes eventos, todos ellos necesarios e interrelacionados, los que cronológicamente participan de forma dinámica y variable en la oclusión vascular que serán analizados a continuación:

### **Polimerización de la HbS.**

La sustitución del ácido glutámico por la valina en la posición 6 de la cadena beta de la globina genera la presencia de HbS, permitiendo a esta polimerizar cuando se desoxigena, ya que la valina puede unirse a ésteres complementarios en cadenas de globina adyacentes. La polimerización de la HbS desoxigenada es el elemento primario indispensable en la patogénesis molecular de esta enfermedad y depende de la concentración de HbS intra-eritrocitaria, del grado de desoxigenación celular, del pH y de la concentración intracelular de HbF.

La inhibición de la polimerización de la HbS por la HbF requiere de la formación de formas híbridas asimétricas de HbS/HbF. Los residuos 22, 80 y especialmente 87 de la cadena gamma están implicados en los sitios de contacto intermolecular que estabilizan los polímeros de HbS desoxigenada, lo que contribuye a la forma distorsionada del hematíe y la disminución de su deformación.<sup>7, 8</sup> Debido a que el tiempo de tránsito en la microcirculación es menor que el tiempo de demora de la polimerización de los hematíes SS; la mayoría de ellos no sufren polimerización de la hemoglobina. Sin embargo, si el tiempo de tránsito se prolonga por condiciones de la microcirculación, entonces casi todos los hematíes SS contendrán polímeros y se harán menos deformables.

Originalmente se pensó que las células falciformes eran la causa de la obstrucción en la microcirculación debido a su escasa deformación durante el tránsito por los capilares, lo que provocaría el atrapamiento de los hematíes en el polo venoso de los capilares con enlentecimiento del flujo e inicio del vaso-oclusión.

El proceso es más complejo y dinámico. Comienza con la adhesión de los reticulocitos menos densos y más deformables al endotelio activado en las vénulas post-capilares. Seguidamente se produce adhesión de leucocitos a dicho endotelio con formación de agregados heterocelulares lo que origina hipoxia local, creando condiciones para el aumento en la formación local de polímeros y propagación de la

oclusión hacia la vasculatura adyacente. La trasmigración de neutrófilos a través de las uniones del endotelio aumenta la inflamación de la microvasculatura, desregulación del tono vasomotor y de la producción de óxido nítrico.<sup>9</sup> El otro elemento que juega un papel importante es la molécula banda 3 eritrocitaria (AEI), que pertenece a una familia de intercambiadores aniónicos (AEO-3) presentes en la membrana de todas las células y órganos como mitocondrias, aparato de Golgi y núcleo y que participa en diversas actividades fisiológicas. Bajo ciertas condiciones la molécula AEI se agrega a la superficie eritrocitaria lo que trae como consecuencia dos cambios significativos, a saber: las células adquieren naturaleza adhesiva y además son reconocidas por el sistema inmune. Ambas características son importantes en la fisiopatología y en la terapéutica de las crisis vaso-oclusivas.<sup>10</sup>

### **Homeostasis catiónica.**

La homeostasis catiónica anormal está implicada en la formación general de células densas deshidratadas y en particular de células irreversiblemente falciformadas de vida media corta, incapaces de recuperar su forma cuando se oxigenan debido al daño irreversible producido en su membrana, el cual juega un papel crucial en la hemólisis.

La presencia de moléculas pro-inflamatorias induce la activación de los canales Gardos,<sup>11</sup> lo que explica la asociación entre inflamación, vaso-oclusión y aumento de la hemólisis durante las infecciones. La homeostasis catiónica es relevante para el tratamiento, puesto que la inhibición de estos canales de transporte previene la deshidratación de los hematíes, la formación de células densas y hematíes irreversiblemente falciformados con efectos positivos sobre la hemólisis y la adhesión.<sup>12</sup> Entre las drogas evaluadas actualmente en este sentido se encuentra el pidolato de Mg, cotrimazol, ICA-17043, L-arginina y el dipiridamol.

### **Reacciones de adhesión.**

Existe un aumento de la adhesión de los eritrocitos al endotelio en el enfermo con anemia drepanocítica mediada, principalmente por la interacción entre receptores eritrocitarios y de las células endoteliales así como componentes de la matriz extracelular expuesta después del daño vascular endotelial iniciado por trombina.

Entre las moléculas de adhesión expresadas en los glóbulos rojos están la VLA-4/alfa-4beta-1 y CD 36. La integrina alfa-4beta-1 se une al ligando VCAM-1 y fibronectina. El VCAM-1 no se expresa constitutivamente en la superficie endotelial, su expresión tiene lugar después de la exposición a citoquinas y a la hipoxia, la que también incrementa la adhesión de VCAM-1 al endotelio a través de alfa-4beta-1.<sup>13</sup>

Por su parte, la trombospondina facilita la unión entre CD36 eritrocitario y receptores endoteliales constitutivamente expresados como es el caso de alfa-V/beta-3, CD36, proteoglicanos y sulfato de heparán.<sup>14</sup> Los eritrocitos SS que poseen agregados de molécula banda 3 se adhieren al endotelio mediante CD36 y la trombospondina circulante, lo que permite formar un puente entre los agregados de banda 3 eritrocitaria y el CD36 endotelial.<sup>15</sup> Solo cuando un número crítico de estas células está presente en la vénula se produce vaso-oclusión significativa.

Otros mecanismos post-adhesión no dependientes de receptor incluyen los glucolípidos sulfatados de los hematíes y la fosfatidilserina. La laminina se une fuertemente a los eritrocitos a través de beta-CAM/Lu, proceso que es incrementado por la epinefrina.<sup>17</sup> La trombina causa en la célula endotelial la exposición de componentes pro-adhesivos de la matriz extracelular y la expresión

de P-selectina involucrada en la interacción de eritrocitos, glóbulos blancos y plaquetas con el endotelio. El conocimiento de estos mecanismos abre campos futuros para el tratamiento con drogas antiadhesivas o anticuerpos monoclonales específicos.

### **Disfunción de la bicapa lipídica.**

En la anemia drepanocítica existe pérdida de la asimetría de los fosfolípidos con la aparición de fosfatidilserina aniónica en la superficie de los eritrocitos. La exposición de fosfatidilserina es heterogénea y ocurre en los hematíes maduros y los reticulocitos de stress transferasa-positivos.<sup>17</sup> Entre las causas de esta exposición se encuentra la inactivación de la translocasa de aminofosfolípidos dependiente de ATP (la cual transporta fosfatidilserina de la parte externa hacia la interna de la membrana). La activación prematura de la apoptosis en células medulares, el daño de membrana inducido por la falciformación y las altas concentraciones de HbF protegen los eritrocitos falciformes de la externalización de la fosfatidilserina y proteína banda 3.<sup>10</sup>

La externalización de fosfatidilserina trae como consecuencias un incremento de la hemólisis y aumento de la adhesión eritrocitaria al endotelio y la matriz extracelular. La fosfatidilserina permite también el desarrollo de eritrocitos con fenotipo procoagulante ya que produce unión de factores de la coagulación a la superficie celular. De esta forma, la bicapa lipídica disfuncional contribuye a la fisiopatología de la enfermedad.<sup>18</sup>

### **Cambios fisiológicos extraeritrocitarios.**

Leucocitos: Juegan un importante papel en la fisiopatología de la AD. El aumento del recuento leucocitario es un signo de mal pronóstico con aumento de la mortalidad y la severidad de las manifestaciones. Un elevado número de leucocitos ha sido señalado como un factor de riesgo independiente del síndrome torácico agudo y el infarto cerebral. Estos síndromes de insuficiencia pulmonar o fallo multiorgánico ocurren después de la administración de factor estimulante de colonias granulocíticas como expresión de activación leucocitaria, degranulación, hiporegulación de L selectina que une leucocito al endotelio y aumento de la concentración de leucotrieno B4.<sup>19</sup> El tamaño de los leucocitos, su rigidez y características adhesivas son relevantes en el flujo sanguíneo microvascular. La oclusión microvascular es una forma de daño por reperusión en el que el stress oxidativo y la inflamación llevan a daño crónico de órganos.<sup>20, 21, 22</sup> La reducción cuantitativa y la disfunción de los leucocitos durante el tratamiento con hidroxiurea se correlacionan con la disminución de la severidad clínica.<sup>23</sup>

Plaquetas: Los datos disponibles no indican un papel de importancia de las plaquetas y su función hemostática en el comportamiento de la enfermedad o el desarrollo del proceso vaso-oclusivo. Los estudios realizados indican que las drogas antiplaquetarias no tienen efecto beneficioso en la enfermedad.<sup>24</sup>

Endotelio: Se ha probado concluyentemente que el endotelio en la AD 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).<sup>9,13</sup> La activación frecuentemente tiene lugar a través del factor nuclear (NF) kappa-B, un factor de transcripción que sobrerregula varias moléculas endoteliales proinflamatorias, proadhesivas y procoagulantes en respuesta a estímulos inflamatorios y citoquinas.

El endotelio está bajo una constante acción de estímulos que resultan en un estado de activación crónico y provee un contacto disfuncional sobre el cual ocurre la oclusión microvascular y la vasculopatía de grandes vasos.

### **La fase plasmática.**

La fase plasmática de la coagulación en la AD muestra aumento del FT en la sangre así como la presencia de células endoteliales circulantes que expresan el fenotipo de este factor. Estos hallazgos sugieren que el endotelio activado es una fuente fisiopatológica de activación de la coagulación. Un estimulador adicional del estado trombofílico son los hematíes positivos para fosfatidilserina.<sup>17</sup>

La trombina simula un efecto vascular tipo citoquina y puede constituir un nexo crucial entre la activación de la coagulación y la adhesión. La misma media la retracción de la célula endotelial con exposición de elementos pro-adhesivos de la matriz y causa expresión endotelial de P- selectinas (que modula el rodamiento de los leucocitos, la interacción eritrocito-endotelio y plaqueta-endotelio). Estudios in vitro han mostrado que la heparina inhibe la adhesión eritrocito-endotelio inhibiendo las P-selectinas<sup>25</sup> y que los suplementos dietéticos de ácido omega-3 reducen la frecuencia de episodios dolorosos con disminución de la actividad trombínica.<sup>26</sup>

La activación hemostática puede estar implicada en la génesis de la macrovasculopatía. Se ha reportado en la población pediátrica aumento del F 1-2 de la protrombina y fosfatidilserina eritrocitaria y aumento de la velocidad del flujo medido mediante doppler transcraneal. Se hace necesario el estudio de prevalencia de trombosis y que se definan las propiedades antiadhesivas de la heparina u otros antitrombóticos en la modulación del vaso-oclusión.

### **La molécula banda-3 eritrocitaria (AE-1).**

En la drepanocitosis, beta-talasemia y deficiencia de G-6PD existe un aumento de agregados de moléculas banda 3 como resultado de la oxidación y desnaturalización posterior de la hemoglobina en los eritrocitos senescentes. La eliminación de estas células de la circulación involucra la agregación de la molécula de banda 3 generando un neoantígeno de senescencia celular (ASC), el cual es reconocido por anticuerpos naturales que se unen a ellos y producen eliminación de dichas células mediante el sistema fagocítico mononuclear. La oxidación es el evento fundamental en la generación del ASC. Este proceso está asociado con cambios estructurales y funcionales de la banda 3 (disminución en el transporte de aniones, de la glucosa, incremento en la degradación de la banda 3 y la unión de anticuerpos naturales IgG que provocan fagocitosis). Los eritrocitos SS generan el doble de moléculas oxidativas altamente reactivas como resultado de un aumento de la oxidación de la HbS.<sup>20</sup> Esto conlleva alteraciones en la molécula banda 3, formación de ASC que es reconocida por anticuerpos naturales IgG y reacción de éstos con la fracción C3b del complemento que acentúa la capacidad de ser reconocido por los macrófagos.

Diversos estudios sugieren que los agregados de moléculas banda 3 resultan especialmente adhesivos, lo que convierte a los eritrocitos SS en elementos potencialmente indeseables por su capacidad de permanecer atrapados al revestimiento endotelial vascular.<sup>10, 15, 18</sup>

Los anticuerpos naturales específicos anti-banda 3 son capaces de bloquear esta adhesión al reconocer un área de la molécula de banda 3 que constituye un ligando para su receptor endotelial. El C3b funciona no como un factor anti-adhesivo o

citotóxico, sino como un marcador de revestimiento del macófago. En la vaso-oclusión, la molécula banda 3, cuya agregación debido a la auto-oxidación de la hemoglobina se considera en la actualidad un factor adhesivo crucial en la vaso-oclusión, se plantea que para que ocurra vaso-oclusión se requiere de la presencia de células adhesivas a las que no se hayan unido anticuerpos naturales anti-banda 3. En presencia de una deficiencia relativa de estos últimos por un exceso de células adhesivas o por una disminución de los niveles de anticuerpos, los eritrocitos portadores de agregados banda 3 se adhieren al endotelio fundamentalmente mediante CD36 y la trombospondina.<sup>15</sup>

La bivalencia de la trombospondina circulante le permite formar un puente entre agregados banda 3/eritrocito/trombospondina/CD36 en el endotelio. Sólo cuando un número crítico de ellos está presente en la vénula post-capilar se produce vaso-oclusión significativa.

Los conceptos señalados permiten afirmar que si los anticuerpos naturales anti-banda 3 son capaces de bloquear la adhesión del eritrocito SS al endotelio, entonces el control de los niveles de anticuerpos en el proceso vaso-oclusivo podría ser un elemento con capacidad terapéutica de importancia.<sup>23</sup> Dichas posibilidades incluyen el bloqueo del receptor CD36 empleando péptidos de banda 3 por vía endovenosa o anticuerpos monoclonales específicos que reconozcan los péptidos adhesivos de banda 3 como agentes anti-adhesivos.

La comprensión de la fisiopatología de la AD es una necesidad para la interpretación de sus manifestaciones clínicas y sobre todo para el logro de la introducción de nuevas modalidades terapéuticas que permitan incrementar la efectividad del tratamiento de la enfermedad.

## **CONCLUSIONES**

1. La polimerización de la Hb S en condiciones de hipoxia es necesaria, pero no suficiente, para el desarrollo del vaso-oclusión en la drepanocitosis.
2. Las anomalías en la hemostasis catiónica, la función de la bicapa lipídica con expresión de fosfatidilserina y moléculas banda 3, junto a otras que se producen en la fase plasmática, participan también en el proceso vaso-oclusivo de la enfermedad.
3. El conocimiento de la fisiopatología de la vaso-oclusión en la anemia drepanocítica es determinante para la introducción de nuevas acciones terapéuticas en el manejo de la enfermedad

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Svarch E, Hernández P, Ballester J M. La drepanocitosis en Cuba. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 2004 Vol 20 No 2 p 0-0 0864-0289.
2. Galdwin M U, Sachdev V, Jilson M L. Pulmonary hypertension as risk factor of death in patients with sickle cell disease. N Eng J Med 2004; 350:886-95

3. Machín S, Guerra T, Svarch E. Morbiletalidad en pacientes adultos con drepanocitosis. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. Mayo-agosto 2004 Vol 20 No 2 p 0-0 ISSN0864-0289.
4. Stuart M J, Nagel R. Sick cell disease. Lancet 2004; 364:1343-60.
5. Álvarez O, Montané B, López G, Wilkinson J, Millar I. Early blood transfusions Project against microalbuminuria in children with sickle cell disease. Pediatr Blood Cancer 2006; 47:71-6
6. Ausavarungnirum P, Sablo H, Kim J, Tegeler CH. Dynamic vascular analysis shows a hyperemic flow pattern in sickle cell disease. J Neuroimaging 2006; 16:311-7
7. Ware R H, Eggleston B, Redding-Lallinger R. Predictor of fetal hemoglobin response in children with sickle cell anemia receiving hydroxyurea therapy. Blood 2002; 99:10-4.
8. Steinberg M H. Modulation of fetal hemoglobin in sickle cell anemia. Hemoglobin 2001; 25:195-211
9. Wunt T. The role of inflammation and leukocytes in the pathogenesis of sickle cell disease. Hematology 2001; 5(5):403-12. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11399640>
10. Villaescusa R, Arce A. Función de los anticuerpos naturales anti banda 3 en el fenómeno de vaso-oclusión de la drepanocitosis. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 2005; 20(2):22-7
11. Rivera A, Jarolim P, Brugara C. Modulation of Gardos channel activity by cytokines in sickle erythrocytes. Blood 2002; 99:357-63.
12. Gibson J S, Ellory J C. Membrane transport in sickle cell disease. Blood Cells Mol Dis 2001; 28:303-14
13. Matsui N M, Borsing L, Rosen S D, Yaghmai M, Yarki A, Embury S H. P-selectin mediates the adhesion of sickle erythrocytes to the endothelium. Blood 2002; 98:1955-62.
14. Lee K, Gane P, Roudot-Thozaval 12. - F. The nonexpression of CD36 on reticulocytes and mature red blood cells does not modify the clinical course of patients with sickle cell anemia. Blood 2001; 98:966-71.
15. Horning R, Lutz H U. Band 3 protein clustering on human erythrocytes promotes binding of naturally occurring anti-band 3 and anti-spectrin antibodies. Exp Geront 2000; 35:1025-4415
16. Hines P C, Zen Q, Burney S N. Novel epinephrine and cyclic AMP mediated activation of VCAM-Lu-dependent sickle (SS) red adhesion. Blood 2003; 101:3281-7.
- 17.- De Jong K, Larkin S K, Styles L A, Boorchin R M, Kuypers F A. Characterization of the phosphatidylserine-exposing sub-population in sickle cells. Blood 2001; 98:860-7.

18. Bosman G. Erythrocyte aging in sickle cell disease. *Cell Mol Biol* 2004; 50:81-6
19. - Claster S, Vichinsky EP. Managing sickle cell disease. *Brit Med J* 2003; 327:14-21.
20. Kaul D K, Hebbel R P. Hypoxial reoxygenation causes inflammatory response in transgenic sickle mice but not in normal mice. *J Clin Invest* 2000; 106:411-20
21. Osarogiagbon V R, Choon G S, Belger J D, Vercelloti G, Paller M S, Hebbel R P. Reperfusion injury pathophysiology in sickle transgenic mice. *Blood* 2000; 96:314-20.
22. Setty B N Y, Suart M J, Campier C, Brudecki D, Alle J L. Hypoxaemia in sickle cell disease: biomarker maturation and relevance to pathophysiology. *Lancet* 2003; 362:1450-5.
23. Franceschi L, Corrdcher R. Established and experimental treatments for sickle cell disease. *Haematologica* 2004; 89:348-56.
24. Tomer A, Harker L A, Kasey S, Eckman J R. Thrombogenesis in sickle cell disease. *J Lab Clin Med* 2001; 137:398-407.
25. Matsui N M, Vark A, Embury S H. Heparin inhibits the flow adhesion of sickle red blood cells to P-selectin. *Blood* 2002; 100:3790-6.
26. Pace B S, White E L, Dover G I, Boosalis M S, Faller D V, Perrine S P. Short-chain fatty acid derivates induce fetal globin expression and erythropoiesis in vivo. *Blood* 2002; 100; 4640-8.

Recibido: 10 de Octubre de 2008.  
Aprobado: 6 de Marzo de 2009.

Dra. Mirta Caridad Campo Díaz. Calle B-final. Edificio 73. Apto D-7. Rpto. Hnos Cruz. Pinar del Río. Telf: 762706. e-mail: [mcampo@princesa.sld.cu](mailto:mcampo@princesa.sld.cu)