

## Anemia drepanocítica y situación en Colombia: Revisión

### Sickle cell anemia and situation in Colombia: Review

Acuña Camila<sup>1</sup>, Cuero Kelin<sup>1</sup>, Espitia Karen<sup>1</sup>, Rojas Roger, Torres Richar<sup>1</sup>

Recibido: 16 de noviembre de 2017

Aceptado: 12 de diciembre de 2017

#### Resumen

La anemia drepanocítica ha aumentado su prevalencia en la población mundial en los últimos años, generando así interés en la comunidad científica. Dicho interés se ve reflejado en la descripción precisa de su manifestación clínica y el desarrollo tecno-científico en el área de diagnóstico y tratamiento; incluso las autoridades competentes se han encargado de promover medidas en salud pública para contrarrestar y/o mitigar su impacto en la sociedad. Este artículo de revisión recopila a modo grosso ese panorama evolutivo de esta patología en el ámbito científico; de igual modo, resalta la situación de la anemia falciforme en Colombia ya que la falta de información epidemiológica impide el desarrollo pertinente y eficaz de normativa pública que beneficie a los pacientes y sus familiares.

**Palabras claves:** anemia hemolítica, hereditario, células falciformes, HbnaS.

#### Abstract

Sickle cell anemia has increased its prevalence in the world population in recent years, generating interest in the scientific community. This interest is reflected in the precise description of its clinical manifestation and the techno-scientific development in the area of diagnosis and treatment; even the competent authorities have been in charge of promoting public health measures to counteract and / or mitigate their impact on society. This review article compiles roughly that evolutionary panorama of this pathology in the scientific field; likewise, it highlight the situation of sickle cell anemia in Colombia since the lack of epidemiological information prevents the relevant and effective development of public regulations that benefit patients and their families.

**Keywords:** hemolytic anemia, hereditary, sickle cell, HbnaS.

## Introducción

La OMS define Anemia como un trastorno en el cual el número de eritrocitos y por consiguiente, la capacidad de transporte de oxígeno, es insuficiente para satisfacer las necesidades del organismo (1).

Las Anemias Hemolíticas se caracterizan por presentar una disminución en la vida media de los glóbulos rojos inferior a 120 días, además de un aumento en la eritropoyesis a nivel medular, la cual se puede evidenciar en el incremento de la producción de reticulocitos en sangre periférica. Estas anemias hemolíticas pueden ser extravasculares, corpusculares o intrínsecas, asociadas a defectos en la membrana o hemoglobinopatías y alteraciones congénitas respectivamente, o intravasculares cuando los hematíes se destruyen en circulación y extracorpúsculares o extrínseca cuando generalmente son adquiridas o asociadas a mecanismos inmunes o no inmunes.

La anemia de células falciformes, también llamada anemia drepanocítica o drepanocitosis, es la anomalía congénita de la hemoglobina más frecuente en individuos con descendencia principalmente de África subsahariana, India y países del Mediterráneo, sin embargo, se han descrito otros casos no relacionados a estas zonas (2,3).

La molécula de hemoglobina normal de los humanos (HbA) se compone de cuatro cadenas de globina: dos cadenas  $\alpha$  y dos cadenas  $\beta$  (4). Esta hemoglobinopatía, es atribuida a la presencia de (HbS) en los eritrocitos. Esta es causada por un grupo de desórdenes genéticamente heredados, que se caracterizan por la sustitución del aminoácido valina por un ácido glutámico en la sexta posición de la cadena  $\beta$  de globina. Esto conduce a cambios en la solubilidad y estabilidad de la hemoglobina en situaciones de baja saturación de oxígeno, agregándose la hemoglobina S desoxigenada

en polímeros rígidos que dan forma de hoz al hematíe y dañan el endotelio vascular (5).

La transmisión de la ACF es autosómica dominante. Los homocigotos (SS) no sintetizan Hb A y poseen eritrocitos con un 90 % de Hb S. El portador o heterocigoto (AS) tiene hematíes con Hb A mayor que 50 % y Hb S de 20 - 40% y son usualmente asintomáticos (6,7).

La mayoría de los afectados con esta anemia presentan Hemoglobina alrededor de 8gr/dL, crisis vaso-oclusiva, esplenomegalia, infecciones bacterianas, crisis de dolor intenso entre otras manifestaciones las cuales pueden llevar a poner en riesgo la vida del paciente si no se controla (8,9).

Dentro de su tratamiento, se encuentra la utilización de la Hidroxiurea (10), único tratamiento aprobado por la (FDA) de los Estados Unidos; sin embargo otras opciones como las transfusiones de sangre, trasplante de médula ósea hematopoyética y corticosteroides para tratar el dolor están siendo utilizados con el fin de mejorar la calidad de vida de quienes padecen este síndrome.

El principal diagnóstico es la Electroforesis de hemoglobina; pero actualmente se han implementado acciones preventivas, como pruebas genéticas y análisis en el embarazo, pueden llegar a diagnosticar de manera temprana este síndrome.

## Epidemiología

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera la anemia como un problema de interés en salud pública hasta tal punto de plantearse la meta de reducirla en un 50% en 2.025, especialmente en niños y mujeres en edad reproductiva ya que se considera que son la población más afectada (11).

Dentro de este compendio de patologías, la anemia drepanocítica o de células falciformes (HbS) ha suscitado gran interés dentro de la comunidad científica por su crecimiento vertiginoso en la población, tanto así que para 2.050 se espera que la cifra de nuevos nacidos vivos portadores de esta enfermedad ascienda a los 404.200 (12).

Estas cifras son acompañadas de los reportes de la CDC (Centers for Disease Control and Prevention) quienes tan solo en Estados Unidos reportan que aproximadamente 100.000 norteamericanos padecen de la enfermedad (13).

La anemia falciforme es prevalente en poblaciones negras cuyos orígenes se remontan en la región subsahariana de África (14), sin embargo resulta ser que esta patología no es exclusiva de esta raza, reportándose así orígenes genéticos en poblaciones de habla hispana del hemisferio occidental, India, y países mediterráneos como Grecia y Turquía (13).

El origen multiétnico de la anemia drepanocítica puede sustentarse en las constantes migraciones humanas que han originado procesos de mestizaje, debido a que la población negra y negroide sigue siendo la de mayor prevalencia para este enfermedad, por ejemplo en Estados Unidos se reportan un recién nacido enfermo de cada 365 neonatos, mientras que en poblaciones hispanas se reporta 1 de cada 16.300 (13, 14).

Colombia no es ajeno a este panorama mundial. Aunque no existen cifras oficiales, diversas investigaciones han dado aproximaciones a la situación de esta enfermedad en el país. Según Zavala et al (15) la prevalencia de la HbS en la población negra/negroide colombiana es de alrededor del 12%, un dato muy próximo al obtenido por Castillo, Oliveros y Mora (16) quienes plantean que dicho valor es de 11%.

Otro estudio en Buenaventura, Valle del Cauca, plantea que la prevalencia de la HbS en nues-

tra población es de alrededor del 19% aunque resalta el hecho de que los infantes evaluados eran heterocigotos para HbS (17).

Precisamente sobre la genética de esta enfermedad, según Huttler, Maestre, Lantigua & Green (18), en Colombia se estima que la cifra anual de nacidos con rasgo drepanocítico (heterocigotos) está cerca de los 20.000 niños, lo cual contrasta con el estimado de alrededor de 500 niños que nacen anualmente homocigotos para la hemoglobina S.

Para continuar ensamblando la situación epidemiológica de la enfermedad en Colombia, Quintero & Jiménez (19) establecen que la población en riesgo se localiza principalmente en los departamentos de Chocó, Antioquia, Valle del Cauca y Nariño sin que esto signifique que no se presente en otros lugares del país.

Infortunadamente el poco conocimiento epidemiológico de esta enfermedad en Colombia obstaculiza la oportuna y efectiva atención a los afectados. Así resalta esta problemática POHEMA, una fundación encargada de la atención de los niños con anemia falciforme:

*A su vez, no existen acciones definidas y concretas, a nivel gubernamental, para el control y educación de esta condición. En Colombia la atención es dispersa mucha realizada por médicos generales sin programas de detección, guías ni seguimiento apropiado.*

*En ese mismo orden de ideas, la falta de un programa de seguimiento es una gran carencia, así lo expresó el Consejo Ejecutivo de la OMS a la Asamblea Mundial de la Salud: "La falta de datos epidemiológicos pertinentes puede ser un obstáculo para una gestión de casos eficaz y equitativa".*

*Es importante conocer sobre ella porque de ello depende la mejoría de la calidad de vida de quienes la padecen. Con un tratamiento juicioso y con los cuidados adecuados las personas con esta enfermedad pueden tener una vida relativamente sana y altamente productiva (20).*

## Etiología

Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) constituyen un grupo de autoanticuerpos que son inducidos por enzimas lisosomales de los neutrófilos, y que, de acuerdo con el patrón obtenido al aplicar la técnica de tinción por fluorescencia indirecta, se clasifican en 2 tipos: los que producen un patrón citoplasmático (c-ANCA), inducidos por la proteinasa 3, y los que producen una tinción perinuclear (p-ANCA) que se ha mostrado unen mieloperoxidasa. Se considera que estos autoanticuerpos intervienen en las alteraciones de las paredes vasculares que se observan en algunas enfermedades, caracterizadas por inflamación con infiltración de neutrófilos y leucocitos mononucleares, por lo que su detección se ha incluido, en ocasiones, como parte de la evaluación diagnóstica de ciertas formas de vasculitis y glomerulonefritis. (21)

La mutación surgió en al menos cinco momentos diferentes (cuatro en África y uno en Asia) los llamados haplotipos hace unos 4.000 años y se mantuvo gracias a la especial protección que confiere frente a la malaria. (22)

El depósito de la hemoglobina desnaturalizada sobre la membrana del hematíe la daña, afectando a las bombas de iones, y esto a su vez favorece la deshidratación celular, aumentando la adherencia del hematíe al endotelio y la viscosidad sanguínea. (22)

Estudios realizados sobre la expresión de las glicoproteínas LW y Lu durante la eritro-

poyesis con células progenitoras hematopoyéticas han mostrado que la expresión de LW precede a Lu, lo que ha sugerido que la molécula LW en los eritroblastos interactúa con la molécula VLA-4 de los macrófagos y estabiliza los islotes eritroblásticos en la médula ósea normal y la molécula Lu podría facilitar el tráfico de las células eritroides maduras al endotelio sinusoidal que expresa laminina  $\alpha 5$ . Los niveles de LW y Lu están incrementados en los drepanocitos y los mismos se adhieren a la laminina  $\alpha 5$  lo que ha sugerido que ambas moléculas podrían contribuir a los eventos vasooclusivos. (23)

La leucocitosis se correlaciona de manera independiente con la severidad del cuadro clínico, con la mortalidad, con la CVOD y con el síndrome torácico agudo. Después de la administración de G-CSF se ha observado síndrome torácico agudo y fallo multiorgánico. Los leucocitos presentan un fenotipo activado: degranulación, alteraciones en la regulación de la L selectina, una glicoproteína que inicia la adhesión de los leucocitos al endotelio y un aumento del leucotrieno B<sub>4</sub>. (24)

La hemoglobina S se debe a un cambio en el codón GAC normal, que pasa a GTG, que da como resultado la sustitución del aminoácido ácido glutámico por valina, en la posición 6 de la cadena beta, resultando una hemoglobina anormal, que es la hemoglobina S, en lugar de la hemoglobina A normal. (25)

Los síndromes drepanocíticos sólo dan clínica en el estado homocigoto o doble estado heterocigoto. Por el contrario, las variantes inestables, las de alta afinidad por el oxígeno y las hemoglobinas M sólo se encuentran en estado heterocigoto. (26)

En la actualidad se plantea que pueden existir dos subfenotipos clínicos en la drepanocitosis. Uno caracterizado por hemólisis intravascular que produce vasculopatía sistémica por

disminución del óxido nítrico, y clínicamente, por presentar úlceras maleolares, priapismo, hipertensión pulmonar, litiasis vesicular y AVE. En estos pacientes predomina la anemia y valores más elevados de reticulocitos, deshidrogenasa láctica, bilirrubina indirecta y hemoglobina (Hb) plasmática. En el segundo fenotipo predomina la oclusión vascular y se caracteriza por presentar CVOD, STA y osteonecrosis. Las cifras de Hb son mayores mientras que los reticulocitos, la deshidrogenasa láctica, la bilirrubina indirecta y la Hb plasmática tienen valores menos elevados. (27)

El embarazo se asocia a la aparición de complicaciones de la enfermedad y puede poner a las mujeres en un riesgo adicional de complicaciones obstétricas (27)

En Cuba, el 3,08 % de la población es portadora de la hemoglobina S, por lo que representa un problema de salud pública y desde 1986 existe un Programa Nacional de Atención Integral de la Drepanocitosis. (27)

ACF es una enfermedad que se hereda en forma autosómica recesiva y los heterocigotos son relativamente fáciles de identificar por métodos sencillos de laboratorio, si bien se trata de personas sanas desde el punto de vista clínico. (28)

En el caso de esta enfermedad, el estudio premarital consiste en que cada miembro de la pareja conozca su genotipo de hemoglobina, de modo que, como pareja, pueden conocer si tienen riesgo de tener hijos afectados con HbSS o con HbSC. Cuando uno de los miembros de la pareja conoce que es portador sano, generalmente es mayor la motivación para completar el estudio del riesgo de la pareja. (29)

Actualmente se acepta que América estaba libre de malaria y exenta de hemoglobinopatías antes de la llegada de los europeos. Esto

fue demostrado en estudios de amerindios de América del sur que viven en zonas infestadas de *Plasmodium* y presentaron homocigosis para hemoglobina A (AA) (30)

### Manifestaciones clínicas

En los pacientes que padecen anemia drepanocítica, las manifestaciones clínicas corresponden principalmente a sintomatología secundaria a anemia hemolítica crónica, los pacientes sin crisis presentan ictericia, palidez, esplenomegalia y bajo peso por la hipoxia. La hemoglobina no siempre se encuentra en niveles bajos, pero la Hb S tiene poca afinidad con el oxígeno (31). Los afrocolombianos tienen características hematológicas propias de su raza, debido a numerosos cambios adaptativos tanto genéticos como ambientales, por tanto es común el hallazgo de rasgo drepanocítico en estos; se hace importante el diagnóstico de estos pacientes ya que representan gran parte de la población colombiana (32,33).

**Aplasia pura transitoria eritroide:** Corresponde a la supresión temporal de la respuesta eritroide, que conlleva a una anemia grave (34). Se asocia principalmente a infección por parvovirus B19 produciendo una caída brusca de la hemoglobina (de 1 a 4g/dL) que puede perdurar por 10 o 14 días (31).

**Secuestro esplénico:** Se presenta principalmente en niños entre 6 meses y tres años, seguido a un episodio febril. Se caracteriza por la Hb de >2g/dL, esplenomegalia debido al atrapamiento de sangre en el vaso y trombocitopenia leve o moderada. La sintomatología característica es dolor abdominal, náuseas, vómitos, letargo o irritabilidad y es necesaria la transfusión sanguínea para evitar el shock y la muerte del paciente (35).

**Evento vaso-oclusivo:** Los hematíes al circular por vénulas y capilares producen falciformación

formación y obstruyen la microcirculación. Se asocian con daño por isquemia a los tejidos que provocan dolor y lesiones agudas o crónicas que afectan a cualquier órgano. Los huesos, bazo, hígado, cerebro, pulmones, riñones y articulaciones a menudo se ven afectados (35,36,37).

**Crisis hiperhemolítica:** Se debe a infecciones, medicamentos o eventos vaso-oclusivos, donde aumenta la hemólisis llevando a niveles bajos de hemoglobina, reticulocitosis y exacerbación de la ictericia (31,38).

**Complicaciones neurológicas:** Ocurren en el 22-35% de pacientes (39), incluyen accidentes cerebrovasculares isquémicos e infartos cardiovasculares silentes ocasionados por vaso-oclusión. Incluyen síntomas focales como la hemiparálisis y el déficit hemisensorial dependiendo de la localización y el tamaño de la lesión (40).

## Diagnóstico

La anemia drepanocítica se diagnostica con un simple análisis de sangre, se detecta con más frecuencia en el nacimiento durante las pruebas que se les realizan a los recién nacidos de manera habitual en el hospital (tamiz neonatal) (41), el seguimiento de estos pacientes es importante ya que necesitan un control continuado toda su vida (42).

En el laboratorio, el hemograma es el primer paso para el diagnóstico en el cual encontramos un número de leucocitos elevado, el VCM y CHCM normal o bajos debido a la disminución en los niveles de hemoglobinas en razón de la fagocitación, datos clínicos o antecedentes que nos orienten a la presencia de drepanocitosis (43,44), Se debe realizar un extendido de sangre periférica donde vamos a encontrar alteraciones en la morfología del glóbulo rojo con células densas en forma de hoz (45).

Se realiza una prueba de solubilidad con metabisulfito de sodio, este reduce la cantidad de oxígeno presente en una muestra de sangre causando la forma de las células falciformes, esta prueba detecta la presencia de hemoglobina S pero no distingue entre las personas portadoras del rasgo falciforme y aquellas que padecen la enfermedad, esta prueba no debe realizarse antes de los 6 meses de edad, puesto que hasta este momento la hemoglobina predominante es la hemoglobina F (46).

La prueba confirmatoria es la electroforesis de hemoglobina S en pH alcalino, la Hb S es el resultado del cambio de un ácido glutámico por valina en la cadena de  $\beta$ -globina, existen dos formas clínicas de hb S: homocigota (HbSS) en la que los pacientes sufren anemia falciforme (anemia hemolítica y crisis vaso-oclusivas) y la heterocigota (HbAS) generalmente asintomático y del que se cree existen en el mundo más de 30 millones de individuos afectados (47,48), Por otro lado se contempla que la disminución de la hemoglobina S, se produce en la población y a su vez la deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (49).

Otra prueba confirmatoria es el análisis de ADN, se utiliza para evaluar alteraciones y mutaciones en los genes que producen los distintos componentes de la hemoglobina. Se puede realizar en individuos con mutaciones en uno o ambos genes de la HbS, o con dos mutaciones diferentes en diferentes genes de la hemoglobina (por ejemplo HbS y HbC). Las pruebas genéticas generalmente se utilizan para el cribado prenatal: el análisis del líquido amniótico entre las semanas 14 y 16 puede dar una respuesta definitiva, si uno de los progenitores es positivo en el cribado de anemia falciforme o en estudios de investigación se recolectó sangre de cordón umbilical (46,50).

## Conclusión

La anemia drepanocítica es una enfermedad hereditaria que induce al glóbulo rojo a tomar una forma de hoz, estos eritrocitos no tienen suficiente flexibilidad, la hemoglobina en ellos no se une eficientemente al oxígeno y pueden terminar obstruyendo los vasos capilares de las diferentes partes del cuerpo, dando lugar a los signos y síntomas de esta enfermedad, es importante el diagnóstico temprano de esta enfermedad (desde los neonatos) ya que está presente durante toda la vida, dando lugar para que el médico pueda regular y prevenir complicaciones con tratamientos que pueden disminuir los síntomas y alargar la vida contribuyendo a un mayor bienestar. Aun así, en pacientes heterocigotos el diagnóstico es complicado, debido normalmente no presentan síntomas.

La gravedad de la enfermedad varía mucho de una persona a otra, y puede llegar a generar complicaciones afectando múltiples órganos.

Unido al cuadro clínico, la falta de información epidemiológica empeora la presentación de esta anemia ya que obstaculiza enormemente el quehacer de los profesionales en salud debido a que no hay protocolos o políticas públicas que dirijan el actuar sobre esta enfermedad, empeorando entonces la calidad de vida del paciente y su familia.

## Referencias

1. OMS. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad. Ginebra [Internet] 2011. [Consultado 2017 Nov 5]. Disponible en: [http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin\\_es.pdf](http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin_es.pdf).
2. River E, Palencia E, Espinal A, Peña A. Anemia de células falciformes con persistencia de hemoglobina fetal como factor protector: reporte de caso. *Medigraphic* [Internet] 2016; 83 (2): [Consultado 2017 Nov 5]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2016/sp162e.pdf>.
3. Cruz J, Diaz B, Moreno Y. Autovaloración en adolescentes diagnosticados con drepanocitosis. *Scielo* [Internet] 2016; 21 (4): [Consultado 2017 Nov 5]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-31942017000400012](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942017000400012).
4. Rendon D, Bolaños M, Jurado D. Actualización sobre anemia de células falciformes en niños. *Revista Gastrohnut* [Internet]. 2013; 15 (2): 112-118 [Consultado 2017 Nov 5]. Disponible en: <http://revgastrohnut.univalle.edu.co/a13v15n2/a13v15n2art8.pdf>.
5. Rojas A, Calderon E, Vidal M, Arrollo F, Garcia R, Torres L. Crisis drepanocítica y tratamiento del dolor. *Scielo* [Internet]. 2015; 22 (4). [Consultado 2017 Nov 5]. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1134-80462015000400004](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462015000400004).
6. Ayala A, Gonzales H, Tarud G. Anemia de células falciformes: una revisión. *PLOS Medicine* [Internet]. 2016; 32 (3). [Consultado 2017 Nov 5]. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-55522016000300014&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-55522016000300014&lng=es&nrm=iso&tlng=es).
7. Triana R, Alfonso K, Hernandez A, Almeida T, Gonzales D, Andrade A. Resolución temporal visual en pacientes con anemia drepanocítica. *Revista Psicología: Teoría e Práctica* [Internet] 2017; 19 (2); 190-199: [Consultado 2017 Nov 5]. Disponible en: [http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?pid=S1516-36872017000200010&script=sci\\_abstract&tlng=es](http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?pid=S1516-36872017000200010&script=sci_abstract&tlng=es)
8. Ruiz A, Briceño O, Arteaga M, Plumacher Z, Gonza-

- les M, Quintero M. Anemia hemolítica hereditaria y sobrecarga de hierro. *Vitae* [Internet]. 2013; 53: [Consultado 2017 Nov 5]. Disponible en: [http://vitae.ucv.ve/pdfs/VITAE\\_4721.pdf](http://vitae.ucv.ve/pdfs/VITAE_4721.pdf).
9. Rios X, Rodriguez L. Enfermedad de células falciformes en el embarazo. *Scielo* [Internet] 2016; 42 (2): [Consultado 2017 Nov 5]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-600X2016000200010](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2016000200010).
  10. Rivas A. Caracterización neuropsicológica de niños con anemia de Células falciformes del suroccidente colombiano. Pontificia Universidad Javeriana [Internet] 2017. [Consultado 2017 Nov 5]. Disponible en: [http://vitela.javerianacali.edu.co/bitstream/handle/11522/8707/Caracterizacion\\_neuropsicologia\\_ni%C3%B1os.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://vitela.javerianacali.edu.co/bitstream/handle/11522/8707/Caracterizacion_neuropsicologia_ni%C3%B1os.pdf?sequence=1&isAllowed=y).
  11. OMS. The Global Prevalence of Anaemia in 2011. 1 ed. [Internet]. Ginebra: World Health Organization, 2015 [Consultado 2017 Nov 4]. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/177094/1/9789241564960\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/177094/1/9789241564960_eng.pdf)
  12. Piel F, Hay S, Gupta S, Weatherall D, Williams T. Global Burden of Sickle Cell Anaemia in Children under Five, 2010–2050: Modelling Based on Demographics, Excess Mortality, and Interventions. *PLOS Medicine* [Internet]. 2013; 10 (7): 1-14 [Consultado 2017 Nov 4]. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001484>
  13. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Atlanta: CDC; c2016. [Consultado 2017 Nov 4]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/ncbddd/sickle-cell/data.html>
  14. Fong C, Menzel S, Lizarralde M, Barreto G. Genetic variants associated with fetal hemoglobin levels show the diverse ethnic origin in Colombian patients with sickle cell anemia. *Biomédica* [Internet]. 2015; 35 (3): 437-443 [Consultado 2017 Nov 4]. Disponible en: <https://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/2573>
  15. Zavala G, Viera W, Castillo G, Mejía G, Bustillo P, Fajardo E, et al. Prevalencia de anemia drepanocítica en población de la comunidad de San Juan, Yoro. *Rev. Fac. Cienc. Méd* [Internet]. 2014; 11: 17-25 [Consultado 2017 Nov 4]. Disponible en: [www.bvs.hn/RFCM/pdf/2014/pdf/RFCMVol11-1-2014-4.pdf](http://www.bvs.hn/RFCM/pdf/2014/pdf/RFCMVol11-1-2014-4.pdf)
  16. Castillo M, Oliveros A, Mora A. 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]. 2014; 8 (11): 861-864 [Consultado 2017 Nov 4]. Disponible en: [https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/46561070/Journal\\_of\\_Life\\_Sciences\\_2014.11.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1509833725&Signature=MCqtcdpFlssDpsHx2c2ZeHddR0l%-3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DJournal\\_of\\_Life\\_Sciences\\_Volume\\_8\\_Number.pdf#page=5](https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/46561070/Journal_of_Life_Sciences_2014.11.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1509833725&Signature=MCqtcdpFlssDpsHx2c2ZeHddR0l%-3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DJournal_of_Life_Sciences_Volume_8_Number.pdf#page=5)
  17. Bernal M, Collazos A, Bonilla R, tascón e. Determination of the prevalence of hemoglobin S, C, D, and G in neonates from Buenaventura, Colombia. *Colombia Médica* [Internet]. 2010; 41 (2): 141-147 [Consultado 2017 Nov 4]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/cm/v41n2/v41n2a5.pdf>
  18. Huttle A, Maestre G, Lantigua R, Green N. Sickle Cell in Sickle Cell Disease in Latin America and the United States. *Pediatric Blood & Cancer* [Internet]. 2015; 1-6 [Consultado 2017 Nov 4]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Gladys\\_Maestre/publication/273123730\\_Sickle\\_Cell\\_in\\_Sickle\\_Cell\\_Disease\\_in\\_Latin\\_America\\_and\\_the\\_United\\_States/links/59d6a2270f7e9b42a6aa0585/Sickle-Cell-in-Sickle-Cell-Disease-in-Latin-America-and-the-United-States.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Gladys_Maestre/publication/273123730_Sickle_Cell_in_Sickle_Cell_Disease_in_Latin_America_and_the_United_States/links/59d6a2270f7e9b42a6aa0585/Sickle-Cell-in-Sickle-Cell-Disease-in-Latin-America-and-the-United-States.pdf)
  19. Quintero M, Jiménez A. ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES. *Gastrohup* [Internet]. 2012; 14 (2): 27-35 [Consultado 2017 Nov 4]. Disponible en: <http://bibliotecadigital.univalle.edu.co/bitstream/10893/5929/1/12%20Anemia.pdf>
  20. Fundación POHEMA [Internet]. Cali: Tejido Creativo; c2017. [Consultado 2017 Nov 4]. Disponible en: <http://pohema.org/drepanocitosis/>
  21. Guerreiro Hernández AM, Villaescusa Blanco R, Arce Hernandez AA, Merlín Linares JC, Morera Barrios M, Pavón Morán V, et al. ESTUDIO LONGITUDINAL DE ANTICUERPOS ANTICITOPLASMA DE NEUTROFILOS EN PACIENTES CON ANEMIA DREPANOCITICA [In-



- ternet]. *Rev. Cubana Hematología Inmunología y Hemoterapia.* 2000.[consultado: 8 nov 2017]. 16 (2); 122. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v16n2/hih06200.pdf>
22. Cervera Bravo A. Cela de Julián E. Anemia falciforme. Manejo en Atención Primaria. *Pediatr. aten. prim.* [Internet] 2007 oct 9 [consultado: 5 nov 2017] (36). 103 (651). Disponible en: <http://www.pap.es/files/1116-715-pdf/744.pdf>
  23. Macias Abraham A. Perez L. Socarrás Ferrer B. Hernandez Ramirez P. Balester Santovenia JM. Importancia de las moléculas de adhesión en la fisiopatogenia de la anemia drepanocítica. Instituto de Hematología e Inmunología. Ciudad de La Habana, Cuba. [Internet]. 2008 oct. [consultado: 6 nov 2017]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v24n2/hih02208.pdf>
  24. Svarch E. Fisiopatología de la Drepanocitosis. *Rev. Cubana Hematología Inmunología y Hemoterapia.* [Internet]. Abr 2009 [citado 6 Nov 2017]; 25(1): 11. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v25n1/hih03109.pdf>
  25. Bustamante Z. Garcia R. Martinez G. genetica, características de la hemoglobina s, anemia falciforme y haplotipos. [Maestría en Bioquímica y Biología molecular y celular]. Cochabamba-Bolivia: Universidad Mayor de San Simón. 2002.
  26. Malcorra JJ. Hemoglobinopatias y talasemias. [Internet] *BSCP Can Ped.* 2001; 25(2). 267. Disponible en: <http://scptfe.com/inic/download.php?idfiche-ro=323>
  27. García Marchín S. Álvarez Molina I. Svarch E. Méndez Veitia A. Hernández Padrón C. Sosa Palacios O. Morbilidad y mortalidad de la anemia drepanocítica: estudio observacional de 36 años. [Internet]. *Rev. cuba. hematol. inmunol. Hemoter.*[consultado 6 nov 2017] 2015; 31 (3). 267. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/268/185>
  28. Peñaloza Espinosa RI. Malo Buentello L. Hernández Maya MA. Nieva García B. Lisker Yurkowitzki R. Salamanca Gómez F. Frecuencia de la hemoglobina S en cinco poblaciones mexicanas y su importancia en la salud pública. [Internet] *Salud pública Méx.* [consultado 6 nov 2017] 2008;50(4). 326. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/spm/v50n4/a11v50n4.pdf>
  29. Martin Ruiz MR. Frómata ED. Dominguez Mena M. Alfonso Díaz K. Santana Hernandez MR. Viñales Perdraza MI. Anemia Falciforme: Conocimientos y percepción actual del riesgo en jóvenes detectados al nacimiento como portadores sanos. [Internet] *Rev Cubana Genet Comunit.*[consultado 6 nov 2017] 2008;2(3). 45. Disponible en: <http://www.bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v2n3/PDFs%20Infomed/rcgc09308.pdf>
  30. Abarca G. Navarrete M. Trejos R. Cespedes C. Saborío M. Hemoglobinas anormales en la población neonatal de Costa Rica. *Rev. Biol. Trop.* [Internet]. 56(3); 995. Disponible en: <http://www.scielo.sa.cr/pdf/rbt/v56n3/art02v56n3.pdf>
  31. Ayala AJ, Gonzalez HJ, Tarud GJ. Sickle Cell Anemia: A review. *Salud Uninorte.* [Internet]. 2016; 32 (3): 513-527 [consultado 2017 nov 6]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/sun/v32n3/v32n3a14.pdf>
  32. Castillo M, Oliveros AL. Caracterización de alteraciones en la molécula de hemoglobina en afrodescendientes colombianos. *NOVA* [Internet]. 2014; 12 (21): 151-156 [Consultado 2017 Nov 6]. Disponible en: <http://unicolmayor.edu.co/publicaciones/index.php/nova/article/view/274/524>
  33. Castillo M, Mora AI, Laiton K, Pérez F, Tapiero M. Identificación de sujetos a riesgo de deficiencia de hierromediante el Indicé Receptor Soluble de Transferrina-Log Ferritina sérica en hombres afrodescendientes residentes en San Basilio de Palenque y Cartagena de Indias, DTyC., Bolívar, Colombia. *NOVA* [Internet]. 2010; 8 (13): 54-62 [consultado 2017 Nov 6]. Disponible en: <http://unicolmayor.edu.co/publicaciones/index.php/nova/article/view/150/300>
  34. Moisa MA. Prevalencia de complicaciones no infecciosas en pacientes con anemia de celulas falciformes que consultaron al hospital nacional de niños benjamin bloom durante los años 2008- 2012. [Tesis para optar al título de especialista en medicina pediátrica]. San Salvador: Universidad de el Salvador; 2013.

35. Bender MA. Sickle Cell Disease. GeneReviews® [Internet]. 2017. [consultado 2017 Nov 6]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1377/>
36. Dunlop R, Bennett K. Pain management for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. [Internet]. 2006; 2 [Consultado 2017 Nov 8]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16625580>
37. Kato GJ, Hebbel RP, Steinberg MH, Gladwin MT. Vasculopathy in sickle cell disease: Biology, pathophysiology, genetics, translational medicine, and new research directions. *Am J Hematol*. [Internet] 2009; 84(9): 618-25 [Consultado 2017 Nov 8]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19610078>
38. Claude Lenfant. Treatment of acute and chronic complications. En: Lefant Claude, director. The management of sickle cell disease. 4ta edición [Internet]. Bethesda: National institutes of health; 2002. p. 58-140.
39. Venkataraman A, Adams R. Neurologic complications of sickle cell disease. *Handbook of Clinical Neurology* [Internet] 2014; 120. [Consultado 2017 Nov 6]. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/med/24365368>
40. Vermylen C. Sickle cell anaemia: Current therapies. *Transfus Apher Sci* [Internet] 2013;49(2):151-4. [Consultado 2017 Nov 6] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transci.2013.07.018>
41. INTOGEN, anemia drepanocítica o enfermedad de las células falciformes, 2016 [consultado 5 nov del 2017] Disponible en: <http://infogen.org.mx/anemia-depranocitica-enfermedad-de-las-celulas-falciformes/>
42. Hernández A, Anemias en la infancia y adolescencia. Clasificación y diagnóstico *Pediatr Integral* [internet] 2016; 20 (5): 287–296 [consultado 5 nov del 2017] Disponible en: [http://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2016/07/Pediatria-Integral-XX-05\\_WEB.pdf#page=9](http://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2016/07/Pediatria-Integral-XX-05_WEB.pdf#page=9)
43. De Almeida R, Remedio AL, Anemia Falciforme e abordagem laboratorial: uma breve revisão de literatura, *RBAC* [internet] 2017 [consultado 5 nov del 2017] Disponible en: <http://www.rbac.org.br/artigos/anemia-falciforme-e-abordagem-laboratorial-uma-breve-revisao-de-literatura/>
44. Cela E, Cervera A, et al. Guía de práctica clínica sobre enfermedad de células falciforme. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica SEHOP-2010. [consultado 5 nov del 2017] Disponible en: [consultado 5 nov del 2017] Disponible en: [http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=-filename%3DDREPANOCITOSIS\\_SEHOP\\_2010\\_pdf.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DHospitalGregorioMaranon&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352892074232&ssbinary=true](http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=-filename%3DDREPANOCITOSIS_SEHOP_2010_pdf.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DHospitalGregorioMaranon&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352892074232&ssbinary=true)
45. Morado M, Adeva J, Manso LM, Ruiz B, Carceller F, Cano O, Manual AMIR hematología 3ed, 22-23[consultado 5 nov del 2017] Disponible en: <https://www.academiamir.com/>
46. Lab test online, Pruebas para la anemia falciforme, 2015 [consultado 5 nov del 2017] Disponible en <http://www.labtestsonline.es/tests/pruebas-para-anemia-falciforme.html?tab=3>
47. Gonzales H, Garrote R, Urbaneja E, Anemias hemolíticas en la infancia, *Pediatr Integral* [internet] 2016; 20 (5): 308–317 [consultado 5 nov del 2017] Disponible en: [http://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2016/07/Pediatria-Integral-XX-05\\_WEB.pdf#page=9](http://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2016/07/Pediatria-Integral-XX-05_WEB.pdf#page=9)
48. Restrepo F, Natalia Loaiza, Marcela Arrubla, Sandra Patricia Cossio, Jaime Ordoñez Tamización Neonatal Por Cromatografía De Alta Resolución Para El Diagnóstico De Anemia De Células Falciformes Y Otras Hemoglobinopatías En Medellín, Colombia [internet] 2011; 43 (4) [consultado 5 nov del 2017] Disponible en: <http://www.prolab.com.co/pdf/informe-final-pararevistapediatria.pdf>
49. Müller-esterl W, *Bioquímica fundamentos para medicina y ciencias de la vida* Barcelona: Reverte 2008 [internet] 522-523 [consultado 5 nov del 2017] Disponible en: <https://books.google.com.co/books?id=X2YVG6Fzp1UC&pg=PA523&lp-g=PA523&dq=anemia+falciforme+y+la+deficien>

cia+de+glucosa+6-fosfato+deshidrogenasa&source=bl&ots=o59PgwDmZs&sig=BTQYBfvAjbTT-D8UIZC1s54pWZr0&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEw-jpmoPOuK\_XAhWCMYyKHWdGAbMQ6AEIaTAJ#v=onepage&q=anemia%20falciforme%20y%20la%20deficiencia%20de%20glucosa%206-fosfato%20deshidrogenasa&f=false

50. Rosero MJ, Bermúdez AJ, Análisis de hemoglobinopatías en regiones afrocolombianas usando muestras de sangre seca de cordón umbilical, *Acta Médica Colombiana* [Internet] jul-sept 2012;37 (3) 118-124 ) [consultado 5 nov del 2017] Disponible en: <http://www.redalyc.org/html/1631/163124982003/>