CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES CON CRISIS DOLOROSAS EN LA CLINICA CARTAGENA DEL MAR DURANTE EL AÑO 2017

DANNA CAROLINA DE LA OSSA DIAZ

ELIA KARINA ORTEGA MEJIA

MIGUEL ANGEL MENDOZA LOPEZ

JOSE WITTINGHAM MANGONES

ZAMAIRO SARMIENTO MELENDEZ

UNIVERSIDAD DEL SINU ELIAS BECHARA ZAINUM

SECCIONAL CARTAGENA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE MEDICINA

PREGRADO IX SEMESTRE

CARTAGENA DE INDIAS D.T.H. Y C.

2018

CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES CON CRISIS DOLOROSA EN LA CLINICA CARTAGENA DEL MAR DURANTE EL AÑO 2017

DANNA CAROLINA DE LA OSSA DIAZ

ELIA KARINA ORTEGA MEJIA

MIGUEL ANGEL MENDOZA LOPEZ

JOSE WITTINGHAM MANGONES

ZAMAIRO SARMIENTO MELENDEZ

ASESOR DISCIPLINAR

DRA. LUZ MARINA PADILLA MARRUGO

ASESOR METODOLÓGICO

DR. DAGOBERTO SERPA

UNIVERSIDAD DEL SINU ELIAS BECHARA ZAINUM

SECCIONAL CARTAGENA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE MEDICINA

PREGRADO IX SEMESTRE

CARTAGENA DE INDIAS D.T.H. Y C.

2018

CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES CON CRISIS DOLOROSA EN LA CLINICA CARTAGENA DEL MAR DURANTE EL AÑO 2017

DR. DAGOBERTO SERPA

DRA. LUZ MARINA PADILLA MARRUGO

**AGRADECIMIENTOS**

Este proyecto investigativo lo dedicamos principalmente a Dios, por regalarnos la sabiduría, el entendimiento y las fuerzas necesarias para llevar a cabo este arduo trabajo.

A nuestros padres, por su amor, sacrificio, entrega para con nosotros, porque gracias a ellos estamos hoy aquí, a las puertas de terminar una etapa maravillosa, con la cual soñábamos hace muchos años.

A nuestros hermanos (as) por estar siempre presentes y brindarnos el apoyo moral necesario para ir superando cada día los retos que trae consigo esta carrera universitaria

En especial queremos agradecer a nuestros asesores, a la Dra. Luz Marina Padilla Marrugo, por su paciencia, por todo el tiempo dedicado para que este proyecto fuera posible y al Dr. Dagoberto Serpa, por todas las directrices y pautas brindadas a lo largo del desarrollo de este proyecto, así como también por compartir su conocimiento con nosotros

Por último, pero no menos importante agradecemos a la Clínica Cartagena del Mar, por permitirnos el acceso a su base de datos, porque sin su ayuda nada de esto hubiese sido posible

**RESUMEN**

La Anemia de Células Falciformes o Drepanocítica, es una enfermedad genética autosómica recesiva, que se caracteriza morfológicamente por una alteración de la hemoglobina, que consiste en la sustitución de un aminoácido, el ácido glutámico, por valina en la cadena B de la misma. Esta hemoglobina anormal, llamada hemoglobina S, en su forma desoxigenada da origen a polímeros moleculares que hacen al eritrocito frágil y poco deformable. Esta alteración de los hematíes puede producir una hemólisis intensa o también lesiones isquémicas originadas por la oclusión de los vasos sanguíneos por unas masas de células falciformes, lo cual constituye la fisiopatología de las complicaciones de esta enfermedad. La genética de la hemoglobina S ha sido estudiada y se conoce que el componente proteico de la hemoglobina está formado por 4 subunidades, 2 cadenas alfa y 2 cadenas beta del tipo de las globinas. El gen para la beta globina está localizado sobre el cromosoma 11, p15.5 y tiene 475 variantes alélicos, este es un miembro de la familia de los genes de la globina, responsable del transporte de oxígeno. Otros miembros de la familia de este incluyen a alfa, gamma, delta, épsilon y zeta genes de globina. Estos genes son regulares y se presentan en un tiempo específico durante el desarrollo de la vida del ser humano. Las hemoglobinopatías clínicamente significativas se deben a mutaciones en el gen de la globina beta (β). Las propiedades fisicoquímicas anormales de la hemoglobina drepanocitica resultante (HbS) son responsables de la enfermedad drepanocitica o de la formación de los glóbulos rojos falciformes. La anemia de células falciformes afecta primordialmente a individuos de raza afrodescendientes con ascendencia del sub-Sahara africano, América del Sur, el Caribe América Central, Arabia Saudita, la India y países del Mediterráneo como Turquía, Grecia e Italia. El origen de la anemia drepanocítica fue en el África, donde, en algunas zonas hay una prevalencia de portadores que oscilan entre 20 y 40%, En Colombia, se realizó un estudio destinado a determinar hemoglobinopatías en las islas caribeñas de San Andrés y Providencia. La hemoglobinopatía más frecuente fue la anemia de células falciformes; en San Andrés el 7% y en Providencia 6%. El enfoque del presente proyecto de investigación es la caracterización de crisis vaso oclusivas en pacientes que ingresaron a la clínica Cartagena del mar en los meses de enero a diciembre del año 2017, mediante  de nivel de investigación observacional, descriptivo, retrospectivo , observando factores de riesgo asociados a cada paciente con relación a la historia natural de la enfermedad, detallando las características de las crisis, así como también antecedentes personales y familiares, teniendo como criterios de inclusión pacientes que tengan el diagnostico por CE10 de anemia de células falciformes con y sin crisis entre enero y diciembre del año 2017 en la clínica Cartagena del mar.

**Palabras claves**: Anemia, Hemoglobina S, crisis vaso oclusivas, Acido Glutámico, Valina.

**ABSTRCT**

Cell Anemia or Drepanocytic, is an autosomal recessive genetic disease, which is characterized morphologically by an alteration of hemoglobin, which consists of the substitution of an amino acid, glutamic acid, for valine in the B chain of it. This abnormal hemoglobin, called hemoglobin S, in its deoxygenated form gives rise to molecular polymers that make the erythrocyte fragile and not very deformable. This alteration of the red blood cells can produce intense hemolysis or also ischemic lesions caused by the occlusion of the blood vessels by masses of sickle cells, which constitutes the pathophysiology of the complications of this disease. The genetics of hemoglobin S have been studied and it is known that the protein component of hemoglobin consists of 4 subunits, 2 alpha chains and 2 beta chains of the globin type. The gene for beta globin is located on chromosome 11, p15.5 and has 475 allelic variants, this is a member of the globin gene family responsible for oxygen transport. Other members of this family include alpha, gamma, delta, epsilon and zeta globin genes. These genes are regular and occur at a specific time during the development or the life of the human being. Clinically significant hemoblobinopathies are due to mutations in the beta globin gene (β).

Sickle cell anemia primarily affects individuals of African descent with ancestry from sub-Saharan Africa, South America, the Caribbean, Central America, Saudi Arabia, India, and Mediterranean countries such as Turkey, Greece, and Italy. The origin of sickle-cell anemia was in Africa, where, in some areas, there is a prevalence of carriers ranging from 20 to 40%. In Colombia, a study was conducted to determine hemoglobinopathies in the Caribbean islands of San Andrés and Providencia. The most frequent hemoglobinopathy was sickle cell anemia; in San Andrés 7% and in Providencia 6%. The focus of this research project is the characterization of vaso-occlusive crises in patients who entered the Cartagena del Mar clinic in the months of January to december 2017, through an observational, descriptive, retrospective research level, observing associated risk factors to each patient in relation to the natural history of the disease, detailing the characteristics of the crises, as well as personal and family history, having as inclusion criteria patients who have the diagnosis of CE10 of sickle cell anemia with and without crisis between January and december 2017 at the Cartagena del Mar clinic.

Keywords: Anemia, Hemoglobin S, vaso-occlusive crises, glutamic acid, valine.

Tabla de contenido

[INTRODUCCIÓN 8](#_Toc530337769)

[PROBLEMA 9](#_Toc530337770)

[PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA 9](#_Toc530337771)

[PREGUNTA PROBLEMA 10](#_Toc530337772)

[DELIMITACION DEL PROBLEMA 10](#_Toc530337773)

[OBJETIVO GENERAL 11](#_Toc530337774)

[OBJETIVOS ESPECÍFICOS 11](#_Toc530337775)

[JUSTIFICACIÓN 12](#_Toc530337776)

[ANTECEDENTES 13](#_Toc530337777)

[MARCO LEGAL 16](#_Toc530337778)

[MARCO TEORICO 17](#_Toc530337779)

[MARCO CONCEPTUAL 41](#_Toc530337780)

[OPERACIONALIZACIÓN DE VARIBLES 43](#_Toc530337781)

[METODOLOGIA 44](#_Toc530337782)

[TIPO DE INVESTIGACIÓN. 44](#_Toc530337783)

[POBLACIÓN Y MUESTRA. 44](#_Toc530337784)

[CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN 44](#_Toc530337785)

[TECNICAS DE ANALISIS DE RESULTADOS. 45](#_Toc530337786)

[CONSIDERACIONES ÉTICAS 46](#_Toc530337787)

[RESULTADOS 47](#_Toc530337788)

[DISCUSIÓN 56](#_Toc530337789)

[CONCLUSIÓN 57](#_Toc530337790)

[BIBLIOGRAFIA 58](#_Toc530337791)

[ANEXOS 63](#_Toc530337792)

[CRONOGRAMA 63](#_Toc530337793)

[PRESUPUESTO 64](#_Toc530337794)

**LISTA DE TABLAS**

TABLA 1. PACIENTES INGRESADOS A LA CLÍNICA CARTAGENA DEL MAR EN EL AÑO 2017 POR CRISIS DOLOROSA A CAUSA DE ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES POR GRUPO ETARIO……………………………………………48

TABLA 2. INCIDENCIA POR SEXO DE PACIENTES INGRESADOS A LA CLÍNICA CARTAGENA DEL MAR EN EL AÑO 2017 POR CRISIS DOLOROSA A CAUSA DE ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES……………………………...49

TABLA 3. INTENSIDAD DEL DOLOR EN PACIENTES QUE FUERON INGRESADOS A LA CLÍNICA CARTAGENA DEL MAR EN EL AÑO 2017 POR ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES EN CRISIS……………………………….50

TABLA 4. ANTECEDENTE DE TRANSFUSIONES DE PACIENTES QUE INGRESARON A LA CLÍNICA CARTAGENA DEL MAR EN EL AÑO 2017 CON CRISIS DOLOROSA A CAUSA DE ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES………………………………………………………………………….51

TABLA 5. ANTECEDENTE FAMILIAR DE ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES EN PACIENTES INGRESADOS A LA CLÍNICA CARTAGENA DEL MAR EN EL AÑO 2017 POR PRESENTAR TAL ENFERMEDAD. ………………………………52

TABLA 6. INCIDENCIA DE ANEMIA DE CELULAS FALCIFORMES SEGÚN LA RAZA, EN PACIENTES INGRESADOS A LA CLINICA CARTAGENA DEL MAR EN EL AÑO 2017, CON CRISIS DOLOROSA A CAUSA DE ANEMIA DE CELULAS FALCIFORMES. …………………………………………………………….53

TABLA 7. INCIDENCIA DE COMORBILIDADES EN PACIENTES CON ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES CON CRISIS DOLOROSA, INGRESADOS A LA CLÍNICA CARTAGENA DEL MAR EN EL AÑO 2017………………………………54

TABLA 8. LUGAR DE DOLOR DURANTE LA CRISIS, EN PACIENTES CON ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES INGRESADOS A LA CLÍNICA CARTAGENA DEL MAR EN EL AÑO 2017. …………………………………………55

**LISTA DE GRAFICAS**

GRAFICA 1. PACIENTES INGRESADOS A LA CLÍNICA CARTAGENA DEL MAR EN EL AÑO 2017 POR CRISIS DOLOROSA A CAUSA DE ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES POR GRUPO ETARIO……………………………………………48

GRAFICA 2. INCIDENCIA POR SEXO DE PACIENTES INGRESADOS A LA CLÍNICA CARTAGENA DEL MAR EN EL AÑO 2017 POR CRISIS DOLOROSA A CAUSA DE ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES……………………………...49

GRAFICA 3. INTENSIDAD DEL DOLOR EN PACIENTES QUE FUERON INGRESADOS A LA CLÍNICA CARTAGENA DEL MAR EN EL AÑO 2017 POR ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES EN CRISIS……………………………….50

GRAFICA 4. ANTECEDENTE DE TRANSFUSIONES DE PACIENTES QUE INGRESARON A LA CLÍNICA CARTAGENA DEL MAR EN EL AÑO 2017 CON CRISIS DOLOROSA A CAUSA DE ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES………………………………………………………………………….51

GRAFICA 5. ANTECEDENTE FAMILIAR DE ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES EN PACIENTES INGRESADOS A LA CLÍNICA CARTAGENA DEL MAR EN EL AÑO 2017 POR PRESENTAR TAL ENFERMEDAD. …………………………………………………………………………………………….52

GRAFICA 6. INCIDENCIA DE ANEMIA DE CELULAS FALCIFORMES SEGÚN LA RAZA, EN PACIENTES INGRESADOS A LA CLINICA CARTAGENA DEL MAR EN EL AÑO 2017, CON CRISIS DOLOROSA A CAUSA DE ANEMIA DE CELULAS FALCIFORMES. …………………………………………………………….53

GRAFICA 7. INCIDENCIA DE COMORBILIDADES EN PACIENTES CON ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES CON CRISIS DOLOROSA, INGRESADOS A LA CLÍNICA CARTAGENA DEL MAR EN EL AÑO 2017………………………………………………………………………………………54

GRAFICA 8. LUGAR DE DOLOR DURANTE LA CRISIS, EN PACIENTES CON ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES INGRESADOS A LA CLÍNICA CARTAGENA DEL MAR EN EL AÑO 2017. …………………………………………55

INTRODUCCIÓN

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 zonas1,2. 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 β de globina. 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 controla3,4. Colombia no es ajena 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 al5 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 Mora6 quienes plantean que dicho valor es de 11%. Para continuar ensamblando la situación epidemiológica de la enfermedad en Colombia, Quintero & Jiménez 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.7

PROBLEMA

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La anemia falciforme es prevalente en poblaciones negras cuyos orígenes se remontan en la región subsahariana de África, 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 Turquía8.

En el estudio de Bernadette Modell y Matthew Darlisona, divulgado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), se informa que las hemoglobinopatías representan un importante problema sanitario en el 71 % de 229 países9; en ese 71%, se produce el 89 % de los nacimientos en el mundo. Cada año nacen más de 330.000 niños afectados (83 % de casos de anemia de células falciformes y 17 % de casos de talasemia).

En Colombia la prevalencia no está bien establecida, es mayor en algunos territorios del país, en especial donde predomina la población negra encontrándose hasta 10 % de rasgo falciforme en algunos de esos territorios10. Un artículo de la revista de información básica sobre los afrocolombianos y el censo 2005 en Colombia, refiere que asentamientos históricos de población afrocolombiana se han identificado en todo el litoral pacífico, incluyendo la región del Urabá chocoano y antioqueño; en el valle del río Cauca hasta las poblaciones que se encuentran al norte del actual departamento del Cauca; en la zona baja y media que baña el río Magdalena; en el bajo río Cauca y en el litoral caribe, incluidas sus llanuras, sabanas y ciénagas; también en el área urbana de Cartagena, Santa Marta y Mompóx9.

Acorde con el patrón de distribución geográfica, la drepanocitosis es más prevalente en municipios de Cauca y Valle del Cauca, y más incidente en Buenaventura. Se esperaría que en estas entidades territoriales se encontrara mayor proporción de hemoglobinas normales; al respecto se realizó un estudio en 2012, donde se encontró una mayor proporción de hemoglobinas anormales en San Andrés y Chocó; y se concluyó, que las poblaciones afrocolombianas tienen mayor susceptibilidad a manifestar hemoglobinopatías, alcanzando un porcentaje de 7,02 % en muestras de sangre de recién nacidos, tomadas en Putumayo, Nariño, Guajira, San Andrés, Chocó y Valle del Cauca9.

Un aspecto distintivo de la anemia de células falciformes es la crisis dolorosa aguda, la cual puede ser consecutiva a múltiples factores. Aproximadamente el 90% de los pacientes con ingreso hospitalario a causa de manifestaciones clínicas por anemia de células falciformes lo hacen a causa de una crisis dolorosa aguda. Los pacientes con drepanocitosis pueden sin embargo presentar múltiples tipos de dolor dependiendo de las estructuras lesionadas: tejidos blandos, huesos, vísceras. El dolor presente en la anemia drepanocítica es muy variable de paciente a paciente. Aproximadamente un 30% de las personas con esta enfermedad nunca o raramente tiene dolor9.

PREGUNTA PROBLEMA

¿Cuáles son las características sociodemográficas de los pacientes de la clínica Cartagena del mar bajo el diagnóstico de anemia de células falciformes y forma de presentación de sus crisis dolorosas?

DELIMITACION DEL PROBLEMA

La investigación se realizará con base a los datos obtenidos durante el año 2017 de los pacientes con anemia de células falciformes de la clínica Cartagena del mar, con el fin de evaluar la crisis dolorosa aguda y buscar cuales son las complicaciones más frecuentes que se presentan en estos pacientes.

OBJETIVO GENERAL

Caracterizar de forma estructural aspectos, componentes y procesos establecidos en pacientes con crisis vaso-oclusivas en la clínica Cartagena del mar durante el año 2017.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

* Identificar la incidencia por sexo de los pacientes con anemia de células falciformes con crisis dolorosa que ingresaron a la clínica Cartagena del mar durante el año 2017.
* Establecer grupo etario mayormente afectado por crisis dolorosa a causa de anemia de células falciformes en pacientes que ingresaron a la clínica Cartagena del mar durante el año 2017.
* Evaluar la intensidad del dolor padecido por pacientes con crisis dolorosas a causa de anemia de células falciformes que ingresaron a la clínica Cartagena del mar durante el año 2017.
* Estimar de manera porcentual la necesidad de transfusión que han requerido los pacientes a lo largo de su vida a causa de anemias de células falciformes.
* Relacionar antecedente familiar de anemias de células falciformes en los pacientes que desarrollan la enfermedad con crisis dolorosas, que fueron ingresados a la clínica Cartagena del mar durante el año 2017
* Detallar la relación de raza con el padecimiento de crisis de dolor a causa de anemias de células falciformes en pacientes que ingresaron a la clínica Cartagena del mar durante el año 2017.
* Especificar los sitios anatómicos más frecuentes de dolor en los pacientes que fueron ingresados a la clínica Cartagena del mar con crisis dolorosa a causa de anemias de células falciformes durante el año 2017.

JUSTIFICACIÓN

 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. La anemia es un trastorno en el cual el número de eritrocitos (y, por consiguiente, la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre) es insuficiente para satisfacer las necesidades del organismo.11 Las necesidades fisiológicas específicas varían en función de la edad, el sexo, la altitud sobre el nivel del mar a la que vive la persona, el tabaquismo y las diferentes etapas del embarazo.12 Se cree que, en conjunto, la carencia de hierro es la causa más común de anemia, pero pueden causarla otras carencias nutricionales (entre ellas, las de folato, vitamina B12 y vitamina A), la inflamación aguda y crónica, las parasitosis y las enfermedades hereditarias o adquiridas que afectan a la síntesis de hemoglobina y a la producción o la supervivencia de los eritrocitos12. 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. La anemia de células falciformes, también llamada anemia drepanocítica o drepanocitosis, es la anomalía congénita de la hemoglobina. La molécula de hemoglobina normal de los humanos (HbA) se compone de cuatro cadenas de globina: dos cadenas α y dos cadenas β. 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 β de globina. Fundamentalmente en situación de hipoxia, la solubilidad de la hemoglobina S disminuye y se produce su polimerización. Esto produce un cambio de forma del hematíe, que adquiere forma de hoz, característica de esta enfermedad. Estas células falciformes producen obstrucción de los vasos sanguíneos que, a largo plazo, conllevan una disfunción de los órganos afectos y disminución de la supervivencia (48-58 años en mujeres y 42-53 años en hombres). A nivel esplénico, estos infartos repetidos conducen a una “autoesplenectomía”, que explica la susceptibilidad de estos pacientes frente a infecciones producidas por organismos encapsulados. Las complicaciones agudas son diversas, siendo las más frecuentes las crisis de dolor vaso-oclusivo y el síndrome torácico agudo. El pronóstico depende de un diagnóstico precoz y tratamiento adecuado.11

ANTECEDENTES

* **La anemia de hematíes falciformes: investigaciones para el diagnóstico y tratamiento**

Se hace una valoración de los eventos patofisiológicos y las implicaciones de las investigaciones que se realizan en el Centro de Biofísica Médica, en relación con la anemia de hematíes falciformes. Se describe de manera global el impacto de estas investigaciones. El Centro de Biofísica Médica ha desarrollado tecnologías y aplicaciones de la resonancia magnética nuclear desde finales de la década de los ochenta. Utilizando las potencialidades de la relajación magnética nuclear, el grupo de investigaciones de la sicklemia ha estudiado el proceso de polimerización de la hemoglobina S. Estas investigaciones han diversificado el estudio de la enfermedad en cuanto a los mecanismos de la polimerización y la obtención de parámetros fisiológicos y bioquímicos, con utilidad clínica. La anemia de hematíes falciformes es un problema de salud a escala mundial, ha sido extensamente estudiado desde el punto de vista científico, pero con un alcance limitado en cuanto a las opciones diagnósticas y terapéuticas. En la última década, la hidroxiurea se ha convertido en la mejor opción para la inhibición de las crisis vasooclusivas, sin embargo, este medicamento no está exento de riesgos. Las áreas en desarrollo propuestas en el Centro de Biofísica Médica representan una alternativa viable para el seguimiento y tratamiento de la anemia de hematíes falciformes, aunque requieren más investigaciones que apuntalen la aspiración de una mejor calidad de vida de estos pacientes13

* **Prevalencia de complicaciones no infecciosas en pacientes con anemia de células falciformes que consultaron al hospital nacional de niños benjamin bloom durante los años 2008- 2012**.

Con esta investigación se pretende dar importancia a una patología de subespecialidad pediátrica, la cual se convierte en una de las enfermedades que causa un mayor número de ingresos y consulta hospitalaria al año, por lo que representa una patología importante en el sentido que demanda recursos económicos y materiales en los centros médicos de tercer nivel. El personal médico de tercer nivel de atención, debe de tener la capacidad para reconocer las complicaciones que se presentan en los pacientes pediátricos con Anemia de células falciformes, y sin son agudas, poder brindar el tratamiento adecuado de emergencia. El tiempo de respuesta es crítico, y de esto va a depender en gran medida que se disminuyan las secuelas a corto y mediano plazo, y las cifras de mortalidad. Si las complicaciones son crónicas, pues detectarlas y prevenirlas de una forma oportuna, necesitando para ello, el manejo de un equipo multidisciplinario, que incluya médicos de diferente especialidad, psicólogos, fisioterapistas, trabajadores sociales entre otros. La muestra de 233 pacientes, presenta distribución etaria predominantemente entre las edades de 7 a 12 años con un 54,03%. Además, del total de pacientes que entraron al estudio, únicamente 53 pacientes presentaron complicaciones no infecciosas, representando un 22,75% del total. De los pacientes que presentaron complicaciones no infecciosas, un 69,81% son complicaciones de tipo Agudas, equivalente a 37 de ellos, y un 30,19% a las de tipo Crónicas. Dentro de las complicaciones Agudas (N37), un 64,85% corresponden a Crisis Vasooclusivas y un 16,22% a litiasis biliar que equivale a 6 pacientes.14

* **Síndrome torácico agudo y crisis vaso oclusiva. emergencias médicas en pacientes con anemia de células falciformes. reporte de un caso y revisión de la literatura**

Se presenta el caso de un hombre de 54 años de edad, hispano, con anemia hemolítica secundaria a hemoglobinopatía por anemia de células falciformes. Ingresó al servicio de urgencias con manifestaciones secundarias de crisis vasooclusiva y dolor poliarticular, abdominal y torácico intensos. Posteriormente desarrolló deterioro neurológico e insuficiencia respiratoria con criterios diagnósticos de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, por lo cual el paciente requirió asistencia mecánica ventilatoria y manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos.15

* **Perfil clínico y epidemiológico de pacientes con anemia de células falciformes que presentan cuadro infeccioso agudo como causa de morbilidad y egreso en menores de 18 años en el hospital nacional de niños benjamin bloom desde enero de 2009 hasta diciembre 2011.**

 El estudio utilizado fue de tipo descriptivo y transversal, se registraron 558 consultas de pacientes con anemia de células falciformes; se revisaron 63 expedientes clínicos que correspondieron a 122 egresos con diagnóstico de cuadro infeccioso agudo. Los resultados reflejan que la patología infecciosa más frecuente fue la neumonía con 39 egresos, se tomó hemocultivo a 41 de los cuadros infecciosos y se reportaron como negativos. Solamente 105 egresos utilizaron terapia antimicrobiana; de los cuales 63 casos utilizaron ceftriaxona. Todos los pacientes presentaron profilaxis antibiótica y vacunación antineumocócica*.*Se reportaron 3 casos de complicaciones durante la estancia intrahospitalaria. La investigación reveló que la patología infecciosa más frecuente en pacientes con anemia de células falciformes fue la neumonía, con mayor frecuencia se utilizó la ceftriaxona como monoterapia. Todos los pacientes tienen vacunación antineumocócica y profilaxis antibiótica. Se reportó la totalidad de los hemocultivos como negativos, pudiéndose deber a la falta de pruebas diagnósticas específicas para la identificación del agente causal.16

* **Evaluación de la crisis dolorosa aguda en pacientes con anemia drepanocitica que acuden al hospital de niños, universidad de carabobo facultad de ciencias de la salud dirección de estudios de postgrado hospital de niños “dr jorge lizarraga” postgrado de pediatría y puericultura, Domingues, Jessika.** De acuerdo a las características que identifican este estudio, se realizó una investigación bajo el paradigma cuantitativo de nivel descriptivo, tipo prospectivo, no experimental. La población estuvo constituida por todos los pacientes con diagnóstico de anemia drepanocítica con crisis dolorosa adscritos a la consulta de hematología que ingresaron a la emergencia del Hospital de Niños “Dr. Jorge Lizárraga” en el período noviembre 2016 abril 2017. La muestra fue de tipo intencional, no probabilística, conformada por los pacientes que ingresaron a la emergencia del Hospital de Niños “Dr. Jorge Lizárraga” que cumplieron con los criterios de inclusión tener edades comprendidas entre 2 y 14 años, diagnóstico presuntivo mediante frotis de sangre periférica con células falciformes e inducción drepanocitica con metabisulfito de sodio positiva, además de clínica característica y diagnóstico definitivo por electroforesis de hemoglobina, que acudieron por crisis dolorosa durante el período en estudio noviembre 2016 y abril 2017. Como criterios de exclusión: pacientes con control hematológico en otras instituciones, pacientes con limitaciones cognitivas en quienes no sea posible aplicar la escala de medición del dolor, y los que se negaran a ser incluidos en el estudio. De los 18 pacientes que conformaron la muestra en estudio se registró una edad promedio de 7,67 años ± 1,09, con una edad mínima de 2 años y una máxima de 14 años. Aunque la edad promedio del sexo femenino fue mayor que la del masculino, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los promedios de edad según el sexo. En lo que concierne a las características del dolor, el 44% de la muestra refiere dolor que inició a las 6 de la tarde, principalmente en miembros inferiores, seguido por dolor abdominal y posteriormente lumbar. Los familiares administraron en el hogar analgésico tipo acetaminofén e ibuprofeno en proporciones iguales. En cuanto a la valoración del dolor, según la escala de Wong Baker, al momento del ingreso los pacientes en estudio reportaron dolor severo 8/10 en el 61% de los casos, a todos los pacientes se les administró ketoprofeno durante su ingreso, posteriormente al revalorar a los pacientes, después de cumplida la primera hora, se evidenció disminución de la intensidad del dolor 56% refirió dolor leve, 22% dolor moderado y 22% se mantuvo con dolor severo. Consecutivamente a las 6 horas el 39% de los pacientes presento dolor leve, 50% dolor moderado y 11% dolor severo. En ellos no se siguió el protocolo pautado según la revaloración del paciente, solo se limitaron al uso del ketoprofeno cada 8 horas, un solo paciente se benefició del uso de tramadol, sin embargo luego de tener más de 72 horas sin mejoría del dolor.17

MARCO LEGAL

1. **Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 2048. 18**

Por la cual se actualiza el listado de enfermedades huérfanas y se define el número con el cual se identifica cada una de ellas en el sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas.

1. **Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 3681.  19**

Por la cual se definen los contenidos y requerimientos técnicos de la información a reportar, por una única vez, a la Cuenta de Alto Costo, para la elaboración del censo de pacientes con enfermedades huérfanas.

1. **Ministerio de Salud y Protección Social. Sistema integral de información de la protección social. Consulta de Cubos de enfermedades huérfanas20**

En Colombia [una enfermedad huérfana es aquella crónicamente debilitante](http://ec.europa.eu/health/archive/ph_threats/non_com/docs/raredis_comm_es.pdf), grave, que amenaza la vida y con una prevalencia (la medida de todos los individuos afectados por una enfermedad dentro de un periodo particular de tiempo) menor de 1 por cada 5.000 personas, comprenden, las enfermedades raras, las ultra huérfanas y olvidadas. (Ley 1392 de 2010/Ley 1438 de 2011).

1. **Instituto Nacional de Salud. Protocolo de vigilancia de enfermedades huérfanas – raras. 2018 IQEN INFORME QUINCENAL EPIDEMIOLÓGICO NACIONAL 13 21**

MARCO TEORICO

**DEFINICIÓN:**

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 organismo26.

La anemia hemolítica más frecuente en la población mundial es la anemia de células falciformes (ACF) también denominada anemia drepanocitica o drepanocitosis. Es ocasionada por un defecto en la hemoglobina que le hace adoptar una forma de media luna y romperse con facilidad dando lugar a una enfermedad hemolítica crónica. Las complicaciones incluyen episodios de oclusión vascular aguda, alteraciones viscerales crónicas de origen isquémico que afectan a casi la totalidad de los órganos y complicaciones infecciosas27.

 Las anemias hemolíticas se caracterizan por una disminución de la vida media del glóbulo rojo inferior a 120 días, con un aumento de la eritropoyesis a nivel medular, que se expresa por incremento de reticulocitos en sangre periférica. Estos son un índice de respuesta medular con valores normales de 40.000 a 75.000 y cuando son superiores a 100.000 se asocian a hemolisis o sangrado25.

La hemolisis puede ser extravascular, como ocurre de manera fisiológica cuando el glóbulo rojo cumple su vida media y es atrapado por los macrófagos esplénicos, así como en algunas anemias hemolíticas asociadas a defectos de membrana y las hemoglobinopatías; o intravascular, cuando los eritrocitos son destruidos en la circulación, como en las transfusiones incompatibles, enzimopatías o el síndrome hemolítico urémico25.

Existen diferentes variantes de hemoglobina (Hb) tantas como letras del abecedario y por nombres, según el sitio de hallazgo. La hemoglobina está formada por 4 cadenas de globina, cada una con un grupo hem y un átomo de hierro central. Hay 6 tipos de cadenas de globina humana: alfa, beta, delta, épsilon, zeta y gamma, y de las combinaciones dos a dos se forman los diferentes tipos de Hb; las combinaciones 2:2 de cadenas de globina alfa y beta constituyen la Hb A, que corresponde al 97 % en el niño mayor de 1 año, la Hb A2 , constituida por la proporción 2:2 de cadenas alfa y delta, con un 1 a 3.5 %, y la Hb fetal (F), formada por 2 alfa y 2 gamma, que corresponde al 1 % o menos del total; esta última es mayor en el menor de un año25.

Las anemias hemolíticas pueden ser corpusculares o intrínsecas, usualmente congénitas, como las anormalidades en la membrana, hemoglobinopatías y defectos enzimáticos; y extracorpusculares o extrínsecas, generalmente adquiridas por mecanismos inmunes o no inmunes25.

En relación con la clínica de las anemias hemolíticas, es común la palidez por la anemia, la ictericia por aumento de la bilirrubina indirecta secundaria a la hemolisis temprana y la esplenomegalia. La ictericia no es un hallazgo constante en la hemolisis, así como la esplenomegalia, la cual estará presente en relación con el tipo de hemolisis25.

Las hemoglobinopatías más frecuentes son las estructurales, en las que la alteración es cualitativa por un cambio de 1 o más aminoácidos de la cadena de globina, como en la anemia de células falciformes(ACF); seguidas por las talasemias, caracterizadas por la disminución o ausencia total de la síntesis de una o varias cadenas de globina, que son defectos cuantitativos. Estas dos constituyen las alteraciones monogénicas más frecuentes en el mundo. La ACF es la más frecuente, con una incidencia de 1/600 recién nacidos en Estados Unidos y en algunas regiones de España con incidencia de 1/5000 neonatos; en Colombia no hay registros respecto a la incidencia y prevalencia25.

 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 asintomáticos25.

 La Hb S se debe a una mutación en el gen de la cadena beta de globina, en el cromosoma 11, en su sexto codón, donde se sustituye adenina por timina, lo cual genera el cambio de ácido glutámico por valina; esto conlleva a la polimerización de la Hb en condiciones de baja oxigenación; debido a lo cual se origina un cambio en la morfología del eritrocito, que adquiere la forma falciforme25.

 Se sabe que la mutación surgió de manera independiente en 5 ocasiones diferentes, hace unos 4000 años, y en relación con la malaria. Estos polimorfismos modulan la expresión de la enfermedad. La Hb S confiere protección al paludismo por *Plasmodium Falciparum* y aumenta la supervivencia en portadores25.

**CARGA Y DISTRIBUCIÓN DE LA ANEMIA DE CELULAS FALCIFORMES**

La mutación del punto falciforme en el gen de la globina beta resulta en la producción de hemoglobina falciforme, que es menos soluble que la hemoglobina fetal o adulta normal. La enfermedad de células falciformes (SCD, por sus siglas en inglés) se refiere a cualquiera de los síndromes en los que la mutación falciforme se hereda de forma simultánea con una mutación en el otro alelo de la globina beta que reduce o elimina la producción normal de la globina beta. Estos incluyen anemia de células falciformes (mutación de la hoz homocigótica), talasemia beta falciforme, enfermedad de hemoglobina SC y otros23.

La hemoglobina falciforme (HbS) es una variante estructural de la hemoglobina adulta normal (HbA) causada por una mutación en el gen *HBB* que conduce a la sustitución de valina por ácido glutámico en la posición 6 de la subunidad β-globina (β S ) de la molécula hemoglobina.  El término 'enfermedad de células falciformes' (SCD, por sus siglas en inglés) se refiere a cualquier condición en la cual la producción de HbS conduce a consecuencias fisiopatológicas. La forma más común (> 70% de SCD en todo el mundo) resulta de la herencia homocigótica de la mutación β S y generalmente se conoce como 'SCD SS' o como 'anemia de células falciformes' (SCA). Sin embargo, la SCD también puede resultar de la herencia de β S en combinación con una amplia gama de otros *HBB* mutaciones, las dos más comunes son una segunda variante estructural de β-globina β C (SCD SC)  y una de las muchas mutaciones de β-thalassemia que conducen a la producción reducida de β-globin normal (SCD S / β-thalassemia) 22.

**HERENCIA**

Se transmite y padece por ambos sexos con los caracteres de la herencia mendeliana dominante. Sólo padecen la enfermedad los monocigóticos. Los heterocigóticos puros, es decir, los que heredan el gen patológico solamente de uno de los padres y tienen el alelomorfo normal, son simplemente portadores del estigma (Trait) drepanocítico, lo que se reconoce por la presencia de la hemoglobina S en los eritrocitos. Los heterocigóticos mixtos, es decir, los que heredan de uno de los padres el gen para la hemoglobina S y del otro uno para otra de las variantes patológicas de hemoglobina, padecen una forma atípica de Anemia Drepanocítica28.

La herencia del gen anormal de células falciformes de un padre y un gen para la HbA normal del otro padre da como resultado el rasgo de la célula falciforme. Las personas con el rasgo de células falciformes tienen una resistencia relativa a la malaria falciparum, tienen menos probabilidades de contraer la enfermedad, tienen un menor conteo de parásitos y tienen menos probabilidades de morir. Esta ventaja de supervivencia es más marcada durante una ventana en la primera infancia entre la pérdida de la inmunidad materna adquirida pasivamente y el desarrollo de una inmunidad activa, pero la duración y el tiempo de esta ventana pueden variar entre las comunidades y estar influenciados por el patrón de transmisión de la malaria. La ventaja de supervivencia en relación con los individuos normales con HbA ha contribuido a las altas frecuencias del rasgo de células falciformes en áreas con antecedentes de malaria. La prevalencia del rasgo de células falciformes varía notablemente entre las diferentes regiones, pero alcanza niveles tan altos como el 40% en algunas áreas del África subsahariana, Arabia Saudita oriental y la India central. Las personas con el rasgo de células falciformes tienen tanto HbA como HbS, con niveles de HbS entre 20% y 45%, que están en gran parte determinados genéticamente. Los niveles de HbS en el rasgo de células falciformes no son suficientes en condiciones fisiológicas normales para causar los problemas relacionados con la enfermedad, excepto en la médula renal, donde el daño vascular causa una incapacidad para concentrar la orina y una tendencia a la hematuria indolora. Otras características posiblemente asociadas con el rasgo incluyen embolia pulmonar y un mayor riesgo de muerte súbita en condiciones fisiológicas inusuales, pero estos eventos son raros y el rasgo de células falciformes, en condiciones normales, se considera generalmente inofensivo y debe permanecer fuera de la definición de enfermedad de célula falciforme24.

**PERSPECTIVA HISTORICA**

La anemia de células falciformes fue descrita por primera vez en la literatura médica occidental por el médico estadounidense James Herrick, quien informó sobre la presencia de "peculiar glóbulos rojos alargados y en forma de hoz" en el cuadro de sangre de un estudiante de Grenadan con antecedentes de úlceras en las piernas, dificultad para respirar e ictericia. Pauling e Itano establecieron el hecho de que la ACF era una enfermedad molecular casi 50 años después, mientras que en las décadas siguientes los avances científicos llevaron a descripciones de la estructura de la molécula de HbS, bases moleculares del fenómeno de la enfermedad, clonación y secuenciación del gen de la β-globina, desarrollo de métodos de diagnóstico molecular y establecimiento del diagnóstico prenatal22.

Paralelamente a estos avances, se logró un progreso significativo hacia la mejora de los resultados clínicos entre los nacidos con ACF durante los años 70 y 80, antes de lo cual muy pocos sujetos afectados sobrevivieron más de 10 años. En respuesta a los informes de escasa financiación para la investigación de ACF, se crearon una serie de centros integrales de ACF en los EE. UU. Durante la década de 1970 y en 1994 la edad media de muerte había aumentado a 48 y 42 años en mujeres y hombres, respectivamente. Luego de la introducción de los programas de detección de recién nacidos en cohortes en los EE. UU., Jamaica y el Reino Unido, y la introducción gradual de una amplia gama de medidas para salvar vidas (incluida la profilaxis con penicilina, la vacunación contra enfermedades bacterianas comunes, la capacitación de los padres para detectar eventos de secuestro esplénico y la provisión de tratamiento modificador de la enfermedad con hidroxicarbamida) 18 años habían aumentado a 85% en 2004 y a 96% en 2010, mientras que en Londres, la supervivencia general a 16 años era casi universal en 2007. Sin embargo, a pesar de estas mejoras dramáticas, el resultado para adolescentes y adultos con ACF sigue siendo decepcionante. En un estudio reciente en los EE. UU. La mortalidad entre los pacientes de 20 a 25 años fue el doble que la de los pacientes de 15 a 19 años, lo que destaca la importancia de la transición de los servicios pediátricos a los de adultos22.

**GEOGRAFÍA DE LA ENFERMEDAD DE LAS CELULAS**

**Poblaciones de origen africano**

El rasgo de células falciformes está extendido en toda África con bajas frecuencias (<1% –2%) en el norte y sur del continente y frecuencias altas pero variables en gran parte del África ecuatorial. La caracterización de la estructura del ADN que flanquea el locus β-globina de HbS sugiere que la mutación ha surgido en al menos tres ocasiones independientes en el continente africano, denominadas haplotipos β-globina y que llevan el nombre de las áreas donde se describieron por primera vez: Benín, Senegal y República Centroafricana o bantú. Se cree que el rasgo de HbC es una mutación relativamente reciente limitada a África occidental donde ocurre en altas frecuencias (> 20%) en Ghana central y Burkina Faso, en solo 2% en Nigeria, y no ocurre, excepto en los pueblos del oeste de origen africano, en África oriental y central. Solo se dispone de datos limitados sobre el tipo y la distribución de los genes de α y β-talasemia en el continente africano24.

Los datos más completos sobre las poblaciones de origen de África Occidental provienen de las Américas y particularmente de los Estados Unidos y del Caribe. La detección de 100,000 partos no quirúrgicos consecutivos en el estudio de cohorte de Jamaica encontró el rasgo de células falciformes en 10.0% y el rasgo de HbC en 3.6% y las frecuencias relativas entre los afroamericanos fueron 8% y 2%. En América del Sur, estos genes se limitan en gran medida a Brasil, donde pueden aparecer en hasta el 7% de los pueblos de origen africano24.

El rasgo de β-talasemia se deriva de muchas mutaciones moleculares diferentes, pero su importancia clínica depende del grado de síntesis de la cadena β y, por lo tanto, de la HbA. Las más comunes entre los jamaicanos son las leves mutaciones de β + -thalasemia, que ocurren en aproximadamente el 1%, y generalmente se deben a mutaciones en la región promotora. Los más graves β 0 mutaciones talasemia ocurren en ~ 0,5%, y por lo general se deben a mutaciones en la secuencia interviniente. Cuando se hereda con el gen de la HbS, la talasemia-β + de células falciformes generalmente produce un 15% -25% de HbA y un curso clínico leve, mientras que las células falciformes-β 0-la talasemia no tiene HbA y es a menudo clínicamente indistinguible de la enfermedad de células falciformes homocigóticas (SS) 24.

**Poblaciones en la India y el Golfo Arábigo**

En Arabia Saudita, el rasgo de células falciformes está muy extendido, pero alcanza su mayor prevalencia en la provincia oriental. En la India, el rasgo se presenta con mayor frecuencia entre los pueblos tribales en la India central (sudeste de Gujarat, Maharastra, Madhya Pradesh, Chhattisgarh, Odisha occidental) con un enfoque más pequeño en el sur del país (norte de Tamil Nadu y Kerala), y frecuencias de rasgos tan alto como 40% se han descrito en algunos grupos. En estas áreas, la estructura del ADN que flanquea el locus de la β-globina difiere de la de los pueblos africanos, lo que sugiere que esta es una cuarta aparición independiente de la mutación HbS y se conoce como el haplotipo asiático. Este haplotipo a menudo se asocia con niveles altos de hemoglobina fetal y talasemia α frecuente, que tienden a inhibir la enfermedad y mejorar el curso clínico. La enfermedad de células falciformes en el Golfo Pérsico e India es predominantemente la enfermedad de las SS24.

Las frecuencias de los genotipos de la enfermedad de células falciformes al nacer en Jamaica son una de cada 300 para la enfermedad de las SS, una de cada 500 para la enfermedad de la hemoglobina C (SC) de la célula falciforme, una de cada 3000 para la talasemia β + de las células falciformes, y una en 7,000 para células falciformes-β 0 talasemia; Cifras ligeramente más bajas ocurren en los Estados Unidos. Las formas raras de enfermedad de células falciformes pueden resultar de la interacción de HbS con HbD Punjab, HbO Arab y Hb Lepore24.

**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 afectada26.

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 . 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. La enfermedad de células falciformes (SCD, por sus siglas en inglés) afecta de 70,000 a 100,000 personas en los Estados Unidos y millones en todo el mundo; es prevalente en poblaciones negras cuyos orígenes se remontan en la región subsahariana de África, 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 Turquía26.

La OMS describió en el documento de la 59ª Asamblea Mundial de la Salud que, en algunas zonas del África subsahariana, el porcentaje de niños que nacen con este trastorno puede llegar al 2 %. En general, la prevalencia del rasgo drepanocítico (portadores sanos que han heredado el gen mutante solamente de uno de los progenitores) oscila entre el 10 % y el 40 % en África ecuatorial, disminuye al 1 % a 2 % en la costa norteafricana y a menos del 1 % en Sudáfrica26.

El origen multiétnico de la anemia de células falciformes 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 16.30026.

**EPIDEMIOLOGIA EN COLOMBIA:**

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 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 quienes plantean que dicho valor es de 11%. Otro estudio en Buenaventura, Valle del Cauca, plantea que la prevalencia de la HbS en nuestra población es de alrededor del 19% aunque resalta el hecho de que los infantes evaluados eran heterocigotos para HbS. Precisamente sobre la genética de esta enfermedad, según Huttle, Maestre, Lantigua & Green, 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 S26.

En Colombia la prevalencia no está bien establecida, es mayor en algunos territorios del país, en especial donde predomina la población negra encontrándose hasta 10 % de rasgo falciforme en algunos de esos territorios. En 2008, las naciones unidas reconocieron este evento como un problema de salud pública. En 2013 se incluye en el primer listado de enfermedades huérfanas, el cual se actualiza en 2015 y continúa incluyendo la drepanocitosis o ACF. En el censo realizado en el 2013 a través de la cuenta de alto costo, se identificaron 157 personas con la enfermedad, residentes en su mayoría en Cauca (n=86), Valle del Cauca (n=27) y Nariño (n=19). El evento se presentó en su mayoría en mujeres (50,4%). Posteriormente, en 2016, se inicia la vigilancia de enfermedades huérfanas a través del Sistema nacional de Vigilancia en salud pública – Sivigila27.

Fueron notificados 195 casos de drepanocitosis desde el inicio de la vigilancia de enfermedades huérfanas en 2016, año durante el cual se notificaron 35 casos. Durante 2017 fueron notificadas 160 personas. La tendencia de la notificación no fue sostenida en el tiempo durante 2016, situación que cambió en 2017, donde fueron notificados casos en la mayoría de las semanas epidemiológicas, con un aumento a partir de la semana 1727.

La prevalencia por sexo durante 2016 fue de 0,07 / 100.000 personas de ambos sexos. Durante 2017 fue de 0,33 en mujeres y de 0,32 en hombres. Por grupo de edad, la mayor prevalencia se presentó en población de 10 a 14 años27.

La media de edad de diagnóstico fue de nueve años con un límite inferior de cero días y un límite superior de 78,2 años. Fueron notificados casos que residían en nueve de las 37 entidades territoriales del país (24,3%), principalmente en la región pacífica. La prevalencia nacional fue de 0,07 / 100.000 personas en 2016 y de 0,32 en 2017. La prevalencia más alta durante el año 2016 se presentó en el Valle del Cauca y en Buenaventura durante el 2017. La prevalencia nacional fue superada durante 2017 en Buenaventura, Cauca, Nariño y Valle del Cauca27.

La prevalencia por municipio de residencia fue mayor en Puerto Tejada, Guachené y Buga en 2016. Durante 2017, las mayores prevalencias se presentaron en Nariño en el departamento de Nariño y Padilla en el Cauca. Todos los municipios con casos durante 2016 superaron la prevalencia nacional y todos los casos residían en municipios del Cauca y Valle del Cauca. Durante 2017, 27 de 29 municipios (93,1%) que reportaron casos superaron la prevalencia nacional27.

La incidencia nacional fue de 0,01 /100.000 personas en 2016 y de 0,03 en 2017. Las mayores incidencias durante los dos años de análisis se presentaron en Buenaventura27.

Con respecto a la pertenencia a grupos étnicos por parte de los pacientes, se encontró que, durante los años 2016 y 2017, 54 personas se reconocieron como afrocolombianos (27,7 %) y ninguna de las personas se reconoció como indígena. La prevalencia de drepanocitosis en población afrocolombiana fue de 0,13 /100.000 afrocolombianos en 2016 y de 1,02 en 2017. Los afrocolombianos residían en Guachené, Padilla, Puerto Tejada y Timbiquí en el Cauca, Tumaco en Nariño y Buenaventura, Cali, Candelaria, Dagua, Jamundí, Palmira, Pradera, Roldanillo, Tuluá y Zarzal en el Valle del Cauca. Las mayores prevalencias en los dos años de análisis se presentaron en el Valle del Cauca27.

**FISIOPATOLOGIA**

El evento primordial de la clínica y complicaciones en el paciente con ACF son producidas por la vaso - oclusión y la isquemia tisular secundaria. La Hb S a bajas concentraciones de oxígeno es menos soluble que la Hb A, lo cual genera polímeros y rigidez del eritrocito, que son menos deformables y causan su destrucción precoz. Los cambios constantes de oxigenación-desoxigenación producen lesión en la membrana del hematíe, alteración de la bomba de iones y deshidratación celular; lo anterior condiciona a destrucción intravascular temprana. Esta hemolisis genera reducción del óxido nítrico y conlleva a vaso-oclusión y activación plaquetaria. La exposición de la fosfatidilserina secundario al daño de membrana activa la cascada de la coagulación y se produce un incremento en la viscosidad sanguínea local25.

Otros factores que influyen en la vaso oclusión e isquemia son la activación del endotelio, el incremento de las propiedades adhesivas de células rojas y leucocitos reducen el flujo sanguíneo. Además, la leucocitosis y trombocitosis habitual aumentan la viscosidad sanguínea. La Hb S puede polimerizar con otros tipos de Hb; la Hb F es con la que polimeriza menos; esto es un mecanismo protector en los pacientes con ACF que condiciona una mayor o menor severidad25.

**MANIFESTACIONES CLINICAS**

Los síntomas se desarrollan a medida que la síntesis de la cadena γ, que resulta en un 60% -80% de hemoglobina fetal (HbF) al nacer, se reemplaza por la síntesis de la cadena β y el aumento de los niveles de HbS anormal. Esta transición ocurre a diferentes ritmos en diferentes individuos, pero en algunos, los niveles patológicos de HbS pueden alcanzarse dentro de las 8 a 10 semanas del nacimiento y pueden ocurrir complicaciones potencialmente mortales desde esa edad24.

 Las complicaciones tempranas incluyen dactilitis y la muerte puede deberse al síndrome torácico agudo y la función esplénica anormal que hace que el bebé sea propenso a una septicemia abrumadora y al secuestro esplénico agudo24.

El inicio de una mortalidad significativa entre 6 y 12 meses implica que la detección de la enfermedad al nacer es vital para implementar la educación familiar y las medidas profilácticas; esto puede ser un desafío particular porque la madre tiene un hijo aparentemente normal, asintomático y puede no entender la urgencia24.

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 y niveles de Hb entre 6 y 8 gr/dl. 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 colombiana26.

La vaso-oclusión en los diferentes órganos y la asplenia funcional, hacen parte de la sintomatología, la cual predispone a la infección, y es una causa importante de muerte en la edad pediátrica. Otras manifestaciones asociadas son el secuestro esplénico, la aplasia eritroide y las complicaciones órgano - especificas, que disminuyen la calidad de vida y predisponen a mayor mortalidad. La Hb S tiene poca afinidad por el oxígeno y no siempre hay sintomatología de anemia con niveles bajos de Hb; sin embargo, se debe evitar la sobrecarga de volumen por el riesgo de Cor anémico25.

Algunas de las características clínicas y de laboratorio más comunes de la ACF se resumen a continuación, junto con las descripciones de los enfoques actuales para su manejo22.

**APLASIA PURA TRANSITORIA ERITROIDE**:

Corresponde a la supresión temporal de la respuesta eritroide, que conlleva a una anemia grave. 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 días26.

**SECUESTRO ESPLÉNICO:**

Se presenta entre los 6 y 24 meses de edad, usualmente puede ser fatal. Se caracteriza por esplenomegalia progresiva y masiva con atrapamiento de grandes cantidades de sangre en el bazo, lo cual produce dolor abdominal, náuseas y vómitos. El nivel de Hb puede caer bruscamente, seguido por shock hipovolémico y muerte. En el hemograma hay anemia, y puede haber trombocitopenia asociada. Se sospecha cuando aumenta la necesidad de transfusión en forma repetida cada 30 a 45 días, debido a que estos pacientes requieren en promedio de 2 a 3 transfusiones al año. La esplenectomía es el tratamiento de elección si el episodio es mayor, asociado a falla multisistémica o más de dos episodios menores25.

**CRISIS HIPERHEMOLÍTICAS**:

 A pesar de ser una anemia hemolítica, estas crisis han sido descritas asociándolas a infecciones y ciertos medicamentos, o durante una crisis vaso-oclusiva severa, los cuales aumentan la destrucción del glóbulo rojo, con una marcada disminución de la hemoglobina, reticulocitosis y exacerbación de la ictericia25.

**CRISIS VASO – OCLUSIVAS:**

Son las que generan las principales manifestaciones y complicaciones de esta patología. Entre las crisis óseas encontramos la dactilitis, que es la primera manifestación en el lactante y se caracteriza por edema del dorso de manos y pies, dolor, fiebre, derrame articular, leucocitosis con neutrofília, disminución del movimiento secundaria al compromiso de las falanges, llanto e irritabilidad. Es más común en las estaciones frías y asociada a infecciones. Con el tiempo el tejido medular rojo es reemplazado por tejido fibroso, el cual presenta menos demanda de oxígeno y puede perdurar en situaciones de anaerobiosis. Por la injuria continua aparecen los dedos marfanoides o bradidactilia, además de las epífisis en cono y metáfisis con cavidades. Las crisis de dolor óseo, características de esta patología, son las más frecuentes, representadas por la isquemia de la médula ósea. Afecta usualmente a huesos largos y también planos. Si hay fiebre, se deben cultivos para descartar infección por *Staphylococcus Aureus* y *Salmonella*25*.*

Los dolores óseos son 50 veces o más frecuentes que la osteomielitis. La intensidad, duración y características del dolor son variables, comprometen múltiples sitios a la vez. En caso de que se sospeche de infección, debe completarse el estudio con imágenes diagnósticas y pruebas bacteriológicas que pueden incluir la punción. Cuando los dolores óseos mejoran y de manera residual persiste dolor óseo único con o sin signos inflamatorios, podemos estar ante la presencia de una infección o un infarto óseo25.

**SINDROME DE PECHO AGUDO:**

Es la segunda causa más frecuente de hospitalización22, teniendo su mayor incidencia en la adolescencia y junto con la infección son causas frecuentes de muerte. Debe sospecharse ante dolor torácico, asociado a tos, disnea, fiebre, y es indistinguible de una neumonía. Su etiología más frecuente en niños son las infecciones por *Mycoplasma Pneumoniae,* *Chlamydia Pneumoniae*, seguida por Neumococo, Parvovirus B 19 y otros virus. Otras causas son la embolización grasa secundaria a necrosis de la médula ósea posterior a una crisis vasooclusiva, por oclusión vascular pulmonar (trombosis in situ) y por hipoventilación con hipoxemia y vaso-oclusión subsiguiente como en el infarto costal o en la anestesia general25.

**DOLOR ABDOMINAL:**

El dolor abdominal es una manifestación común que puede semejar un abdomen agudo quirúrgico. Puede producirse por obstrucción de vasos mesentéricos o por infarto hepático, esplénico o de nódulos linfáticos. Otras causas son la necrosis papilar renal, infarto vertebral y costal. Una causa importante es la colelitiasis, que se puede presentar en edades tempranas. El dolor abdominal con fiebre, ictericia obstructiva y aumento de enzimas hepáticas lleva diagnosticar de colestasis intrahepática25.

**SINDROME DE LA FAJA:**

El dolor abdominal intenso, que a menudo no responde a la analgesia y se asocia con íleo intestinal y colitis isquémica aguda, se denomina "síndrome de faja" debido a la distribución circunferencial del dolor. Un alto índice de sospecha y la implementación temprana de la terapia de apoyo (incluida la transfusión de emergencia de glóbulos rojos, la analgesia y los fluidos) puede prevenir el daño isquémico irreversible al intestino22.

**PRIAPISMO**:

Del griego Priapus, que era el dios de la fertilidad y la suerte. Es una erección mantenida y dolorosa. Se produce por obstrucción del flujo de salida venosa e ingurgitación secundaria de los cuerpos cavernosos. La consulta a urgencias se estima en un 30 %, aunque podría ser superior, sin embargo, en muchos casos no consultan por prejuicio social. La erección fisiológica es usual en la madrugada por la deshidratación y la acidosis, con aumento de la polimerización y rigidez del eritrocito25.

Como factores predisponentes se encuentran la masturbación, infección y trauma local. Pueden ser episodios cortos, múltiples e intermitentes durante 3 horas, generalmente nocturnos, que aparecen como premonitorios de episodios largos, Su tratamiento es la hidratación oral, analgésicos, micciones frecuentes, ejercicios, baños con agua caliente y el apoyo de urología25.

 Los episodios prolongados mayores de 3 horas pueden ser concomitantes a manifestaciones neurológicas y cuando persisten más de 4 horas pueden generar injuria irreversible y disfunción sexual. Su tratamiento es intrahospitalario con líquidos endovenosos, analgesia, aspiración del cuerpo cavernoso, seguido de irrigación con adrenalina (1:1.000.000), o incluso una infusión con fenilefrina y un agente alfa adrenérgico. Considerar la exanguinotransfusión si persiste, la cual se ha asociado a eventos neurológicos. Si continúa se debe realizar derivación cavernosa - esponjosa o cavernosa - safena. Se han descrito fármacos que eviten la recurrencia temprana, como la pseudoefedrina, hidroxiurea, inyecciones de leuprolide, además de un protocolo de transfusiones por 6 a 12 meses25.

**ENFERMEDAD CEREBRO-VASCULAR (ECV)**:

Aunque frecuente, no tiene una alta mortalidad, pero sus secuelas generan deterioro de la calidad de vida. Se produce por el daño de la célula falciforme a la íntima vascular, lo cual genera proliferación de fibroblastos y musculo liso, lo cual se produce estrechez del lumen de las arterias cerebrales, y esto, un aumento de la velocidad de flujo, dejando zonas isquémicas con posterior revascularización25.

Esta angiogénesis posterior se denomina enfermedad de moyamoya, la cual se confirma con la angioresonancia de cerebro. La forma isquémica es la más frecuente, con una prevalencia del 11 % antes de los 20 años, y mayor en la primera década, con 1.02 por cada 100 niños de 2 a 5 años y 0.79 por cada 100 niños de los 6 a 9 años25.

Los vasos más comprometidos son la arteria carótida interna y la cerebral media izquierdas. Pueden haber episodios asintomáticos o infartos silenciosos en 20 a 30 %, que se diagnostican por resonancia magnética de cerebro, porque son micro vasculares, y el doppler transcraneal (DTC) no es útil, debido a que este último detecta en mayor proporción las macrovasculopatías25.

Los síntomas incluyen cefalea, convulsiones, hemiparesia, alteración en la marcha, habla, del estado mental y cognitivo. Puede haber recuperación motora, pero el déficit neurocognitivo habitualmente persiste25.

 Su tratamiento es la exanguinotransfusión automatizada (eritrocitoaféresis) o manual (flebotomías) para reducir la Hb S un 30 % o menos y elevar la Hb a 10 gr/dl. Si no es posible lo anterior, realizar la transfusión de eritrocitos para alcanzar el mismo nivel de Hb. Por tener recurrencia elevada, el paciente debe ingresar a transfusiones crónicas de manera indefinida y debe acompañarse de rehabilitación25.

 Otras alternativas son la estimulación de la Hb fetal, trasplante de precursores hematopoyéticos y revascularización. Para evaluar el riesgo y prevenir la enfermedad cerebrovascular isquémica se utiliza el Doppler Transcraneal, el cual mide la velocidad del flujo en las arterias cerebrales grandes y debe realizarse periódicamente entre los 2 y 16 años. Su valor normal es de 170 cm/seg o menor. Velocidades inferiores a 70 cm/seg indican estenosis severa y riesgo aumentado de ECV25.

**SEPSIS BACTERIANA:**

 Es la causa más frecuente de muerte en los primeros 5 años. Es secundaria al hipoesplenismo funcional causado por el siclaje intraesplénico que conduce a fibrosis progresiva y autoesplenectomia, la cual favorece las infecciones por gérmenes encapsulados y malaria. Las infecciones por Neumococo son 300 a 600 veces más frecuentes22.

 En menores de 5 años con fiebre debe realizarse hemograma, hemocultivo, uroanalisis, urocultivo, radiografía de tórax e iniciar cefalosporina de tercera generación; pero si hay compromiso pulmonar, adicionar claritromicina. Todos los pacientes deben recibir profilaxis con penicilina oral desde los 3 meses, a dosis de 250 mg/día, hasta los 3 años, y después 500 mg/ día hasta los 5 años. Las complicaciones crónicas deterioran la calidad de vida e incluyen compromiso de órganos como corazón, cerebro, pulmones, riñones, hígado, ojos, piel, entre otros. Es una enfermedad silente en muchos de ellos, pero con complicaciones graves e irreversibles al diagnóstico25.

En relación con el desarrollo pondoestatural y gonadal, se comprometen desde el segundo año de vida, aplanando la curva. Al final de la adolescencia puede recuperarse la altura pero no el peso de los controles sanos. La maduración sexual máxima se alcanza a los 17 años en promedio. El Sulfato de Zinc, a dosis de 220 mg, 3 veces al día desde los 10 años, ha mostrado mejoría significativa en el crecimiento y desarrollo gonadal25.

En los países de ingresos altos, la mortalidad por sepsis se redujo en gran medida tras la introducción del cribado neonatal y la implementación temprana de la profilaxis con penicilina, mientras que posteriormente se lograron mejoras adicionales en la supervivencia y reducciones en las infecciones documentadas en el torrente sanguíneo después de Introducción de las vacunas contra *Haemophilus influenza* e y *Streptococcus pneumoniae.*  Sin embargo, la combinación de un cumplimiento subóptimo y la resistencia a la profilaxis con penicilina, los serotipos no vacunados de *S. pneumoniae* y el hipoesplenismo significa que aún hoy en día los niños con ACF siguen teniendo un mayor riesgo de infecciones bacterianas22.

**PERSPECTIVA**

 Con respecto a los principales eventos clínicos, estos están claramente influenciados por la edad del paciente. La enfermedad es asintomática en los primeros 2 meses de vida, pero entre los 3 y 6 meses surgen dactilitis y problemas esplénicos. Los segundos 6 meses del primer año presentan peligros graves y la mayor tasa de mortalidad para el paciente por secuestro esplénico agudo, septicemias abrumadoras y síndrome torácico agudo, la mayoría de los cuales se pueden prevenir o tratar de manera más efectiva, pero solo si el diagnóstico subyacente se conoce ya que la enfermedad de células falciformes, es una justificación importante para el cribado neonatal. Desde el primer año a los 5 años de edad, los síntomas continúan siendo comunes con la dactilitis y el secuestro esplénico agudo (ambos pueden recurrir). El síndrome torácico agudo continúa como un problema importante. Después de los 5 años, la dactilitis se vuelve rara pero se reemplaza por la contraparte adulta de la crisis del dolor óseo a medida que la médula ósea activa desaparece de los huesos pequeños de las manos y los pies y se enfoca en las áreas yuxtaarticulares de los huesos largos, la vértebra. , costillas, y esternón24.

La adolescencia es un momento grave para muchos pacientes con enuresis, ulceración de la pierna, aumento de la crisis del dolor óseo, retraso en el crecimiento y desarrollo sexual, priapismo y enfermedad de la cadera. Se necesita mayor apoyo clínico y social en este momento24.

En la vida adulta temprana, muchos de estos problemas continúan y pueden ser amplificados por las dificultades del manejo del embarazo. Después de los 25 a 30 años de edad, las crisis de dolor en los huesos disminuyen en frecuencia y gravedad y puede haber un largo período sin dolores en los huesos cuando la calidad de vida es mejor que antes y los pacientes pueden participar en actividades sociales y de empleo a tiempo completo. Después de la edad de 40 años, la insuficiencia renal con la disminución asociada en el nivel de hemoglobina se vuelve común y puede conducir a problemas cardíacos y de otro tipo24.

En general, la supervivencia en la enfermedad en las sociedades desarrolladas ahora muestra una supervivencia media de 45 a 55 años en los Estados Unidos y Jamaica. Sin embargo, la ausencia de datos de supervivencia de períodos anteriores hace que sea difícil evaluar si esta mejora es real o aparente debido a un menor sesgo sintomático en las poblaciones observadas. El resultado de la enfermedad en las sociedades en desarrollo donde los servicios están menos organizados y los recursos más limitados sigue siendo desconocido y en el África subsahariana, la supervivencia media puede ser <5 años24.

**DIAGNOSTICO:**

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 (tamizaje neonatal), el seguimiento de estos pacientes es importante ya que necesitan un control continuado toda su vida26.

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. 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 hoz26.

Se realiza una prueba de solubilidad con metabisulfito de sodio, este reducen 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 F26.

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 β-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. 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 deshidrogenasa26.

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 umbilical26.

**Diagnósticos tardíos y diagnósticos erróneos**

En raras ocasiones, los pacientes que nacieron antes de que se introdujera la detección universal o que se perdieron en el momento del seguimiento de la detección neonatal positiva solo se diagnostican más tarde en la vida. Este es particularmente el caso de los pacientes con HbSC, que podrían tener hemoglobina y hematocrito normales y un fenotipo de enfermedad leve. Ocasionalmente, la enfermedad se diagnostica erróneamente como deficiencia de hierro en pacientes con HbS / β + -thalasemia debido a su microcitosis, y se someten a ensayos prolongados inútiles y potencialmente dañinos de suplementos de hierro. Los pacientes que tienen un nivel bajo de HbS (<40%) debido a una transfusión reciente o que tienen solo una disminución leve de la hemoglobina (HbSC o HbS / β + -talasemia) pueden recibir un diagnóstico erróneo del rasgo de células falciformes (estado de portador) 29.

**TRATAMIENTO**

Desde la descripción original de la ACF en 1910 hasta la década de 1970, no hubo una terapia eficaz para esta patología, y la mayoría de los pacientes murieron dentro de las primeras 2 décadas de vida, siendo las complicaciones infecciosas responsables de la mayoría de las muertes pediátricas29.

Varios hitos preventivos y farmacológicos desde entonces, y la comprensión de que la atención debe darse en un entorno multidisciplinario, han afectado profundamente la historia natural de la enfermedad29.

 La mediana de edad en el momento de la muerte en los países ricos en recursos fue de 42 años en los pacientes masculinos y de 48 años en las pacientes con HbSS, según los datos del Estudio cooperativo de la enfermedad de células falciformes en la década de 1980 (una configuración prehidroxiurea), por lo que todavía se retrasa aproximadamente 2 a 3 décadas detrás de la de la población afroamericana en general29.

Por todo lo anterior es que se recomienda que el tratamiento se realice en centros de referencia donde haya un manejo integral, incluyendo el recurso humano y físico, ya que el manejo inadecuado y sus complicaciones disminuyen la sobrevida, la cual no es superior a los 45 años según reportes25.

 El diagnóstico temprano permite un mejor manejo en la edad pediátrica y disminuye o evita complicaciones tardías. Todo procedimiento quirúrgico es de riesgo mayor y los pacientes deben ser hospitalizados previamente para evaluar necesidad de transfusión, Doppler Transcraneal reciente, hidratación, antibióticos y valoración por anestesia25.

Las cirugías más frecuentes en estos pacientes son la colecistectomía por colelitiasis, esplenectomía en secuestros esplénicos graves o repetidos, adenoidectomía y amigdalectomía en hipertrofias con obstrucción de vía aérea y colocación de catéteres centrales permanentes25.

El tratamiento es integral y para el seguimiento del paciente se recomienda estudios en forma periódica. Otras modalidades terapéuticas son las transfusiones, hidroxiurea y trasplante25.

**Transfusión de sangre**

Una serie de ensayos controlados aleatorios y observacionales han establecido el papel fundamental de la terapia de transfusión en el tratamiento de la ACF, especialmente en la prevención primaria del ictus y mediante la mejora de la oxigenación en el SCA.  El análisis secundario de dos ensayos controlados aleatorios pediátricos de gran tamaño, a saber, los ensayos de Prevención de accidentes cerebrovasculares (STOP) y Stoke con transfusiones que cambian a hidroxiurea (SWiTCH), indicó que la terapia de transfusión fue más eficaz para reducir la incidencia de crisis dolorosas y SCA que cualquier estándar de Cuidados de apoyo o hidroxicarbamida22.

Usualmente estos pacientes requieren transfusión de hematíes con niveles de Hb de 5 gr/dl o inferiores si no están asociados a un evento agudo o una complicación crónica. La aloinmunización en ACF es aproximadamente del 17 % y la mayor frecuencia es a Kell y Rh. Idealmente debe realizarse fenotipo de células rojas al momento del diagnóstico y los concentrados leucoreducidos25.

Existen tres tipos de modalidades transfusionales: las simples, utilizadas en secuestro esplénico, aplasia eritroide, previo a cirugía e insuficiencia cardiaca. Exanguinotransfusión en crisis graves como ECV, STA con mala evolución, priapismo y crisis de dolor refractarias, la cual se puede realizar en forma automatizada o manual; y esta última por vía central o periférica25.

Todas las extracciones y transfusiones pueden ser realizadas por la misma vía Con Hb entre 8 y 9 gr/dl se remueven 5 cc/kg de sangre, luego se infunden 5 cc/kg de solución salina 0,9% (SSN), y posteriormente se transfunde hematíes a 15 cc/kg. Cuando la Hb es mayor que 9 gr/dl se practica flebotomía de 5 cc/kg de sangre con infusión posterior de 10 cc/kg de SSN, una segunda flebotomía de 5 cc/kg y transfusión de 15 cc/kg de hematíes. La última modalidad es la profiláctica, periódica, generalmente mensual, ante riesgo de ECV, STA a repetición y ulceras crónicas25.

Sin embargo, a pesar de sus beneficios bien reconocidos, la terapia de transfusión crónica puede resultar en una sobrecarga de hierro (que causa daño a los órganos y requiere una terapia de quelación adicional de hierro), aloinmunidad, infecciones adquiridas por transfusión, problemas relacionados con el acceso venoso, como trombosis y sepsis, pérdida de trabajo y escolaridad.  Junto con el hecho de que los costos económicos totales de la terapia de transfusión crónica superan con creces los del tratamiento con hidroxicarbamida, la terapia de transfusión, se reserva principalmente para indicaciones específicas como la reducción del riesgo de accidente cerebrovascular, insuficiencia renal o crisis dolorosas recurrentes que responden menos al tratamiento con hidroxicarbamida22.

El monitoreo de la sobrecarga se puede realizar por la medición de los niveles de ferritina sérica y concentración de hierro en hígado o corazón por resonancia magnética. Otra manera menos utilizada es la biopsia hepática, indicada cuando se requiere diagnostico histológico25.

Recientemente se está introduciendo la medición de fracciones de hierro no unido a transferrina, que representa el hierro plasmático lábil responsable de la acción catalítica oxidativa libre a nivel celular hepático, cardiaco y endocrino25.

 Las indicaciones de quelación del hierro son una carga transfusional acumulada de 120 cc/kg o mayor, niveles de ferritina de 1000 ng/ml o mayor y concentración hepática de hierro mayor que 5-7 mg/gr de peso seco25.

El único quelante oral en nuestro medio es el deferasirox, y los estudios han mostrado eficacia similar a la deferoxamina utilizada por vía subcutánea o endovenosa. Aún faltan estudios que demuestren la eficacia para remover el hierro cardiaco. La dosis es 20 - 40 mg/kg/día, su vida media de 12 - 16 horas con eliminación intestinal. Su presentación es en tabletas de 250 y 500 mg. Tiene mínimos efectos adversos, sobre todo gastrointestinal; además se ha descrito elevación de transaminasas, rash y aumento de creatinina25.

**Hidroxicarbamida**

La hidroxicarbamida (o hidroxiurea) sigue siendo el único agente que se ha demostrado que reduce el número de episodios de crisis dolorosas, SCA y hospitalizaciones en ensayos controlados aleatorios en adultos, niños en edad escolar y lactantes con SCD. A pesar de sus efectos beneficiosos bien conocidos y excelente perfil de toxicidad a largo plazo, su utilización sigue siendo subóptima debido a las incertidumbres por el usuario con respecto a la toxicidad, la supervisión y la eficacia22.

Los pacientes con niveles de Hb F presentes o aumentados se asocian a menos vasooclusión. La hidroxiurea es un estimulador de la producción de Hb F, pero requiere varios meses para obtener el efecto deseado. Se caracteriza por su rápida absorción, alta biodisponibilidad y adecuada tolerancia. Otros efectos mediatos son la hidratación celular, aumento de óxido nítrico, disminución de leucocitos, plaquetas y adhesividad del hematíe25.

Las indicaciones son: tres o más eventos vasooclusivos severos en 1 año y que usualmente ameriten hospitalización, prevención de un STA recurrente, priapismo persistente sin respuesta a manejo convencional, prevención de ECV recurrente y con Doppler Transcraneal anormal asociados o no a transfusiones. Hay estudios recientes de su utilización en Doppler anormal para evitar progresión a ECV25.

La dosis inicial es de 15 - 20 mg/kg/día por vía oral y se incrementa 5 mg/kg/día cada 8 semanas hasta una dosis máxima de 35 mg/ kg/día. Su presentación es en tabletas de 500 mg. La toxicidad es infrecuente y se sospecha cuando los neutrófilos son < 1000/mm3, plaquetas < 80000/mm3, caída de hemoglobina 2 gr/dl y reticulocitos < 80000 /mm3. Se han reportado efectos adversos en el crecimiento, desarrollo y teratógenos, además de caída del cabello, cambios pigmentarios en piel, alteraciones gastrointestinales y reducción de conteo espermático y motilidad25. Realizar hemograma cada 4 semanas hasta estabilizar y luego cada 8 -12 semanas. Otros moduladores son los butiratos y la decitabina25.

**CRISIS VASOOCLUSIVAS**

La vaso-oclusión en la drepanocitosis es una característica única entre las anemias hemolíticas30.

Esta 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 isquémico30.

El proceso vaso-oclusivo en la drepanocitosis 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 continuación30:

**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 HbF30.

La inhibición de la polimerización de la HbS por la HbF requiere de la formación de formas híbridas asimétricas de HbS/HbF. Los residuos y especialmente 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. 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 deformables30. 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-oclusión30.

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. 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: 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-oclusivas30.

**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 hemólisis30.

La presencia de moléculas pro-inflamatorias induce la activación de los canales Gardos, 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. Entre las drogas evaluadas actualmente en este sentido se encuentra el pidolato de Mg, clotrimazol, L-arginina y el dipiridamol30.

**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 trombina30.

Entre las moléculas de adhesión expresadas en los glóbulos rojos están la VLA-4/alfa-4beta-1 y CD 36. La integrina alfa-4beta-1se 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 cotoquinas y a la hipoxia, la que también incrementa la adhesión de VCAM-1 al endotelio a través de alfa-4beta-130.

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. 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. Solo cuando un número crítico de estas células está presente en la vénula se produce vaso-oclusión significativa30.

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.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 específicos30.

**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.Entre las causas de esta exposición se encuentran la inactivación de la translocasa de aminofosfolípidos depediente 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 330.

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 pro coagulante 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 enfermedad30.

**Cambios fisiológicos extraertrocitarios.**

**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 granulociticas como expresión de activación leucocitaria, degranulación, hiporegulación de L selectina que une leucocito al endotelio y aumento de la concentración de leucotrieno B4.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 reperfusión en el que el stress oxidativo y la inflamación llevan a daño crónico de órganos. La reducción cuantitativa y la disfunción de los leucocitos durante el tratamiento con hidroxiurea se correlacionan con la disminución de la severidad clínica30.

**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 enfermedad30.

**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). La activación frecuentemente tiene lugar a través del factor nuclear (NF) kappa-B, un factor de transcripción que sobreregula varias moléculas endoteliales proinflamatorias, proadhesivas y procoagulantes en respuesta a estímulos inflamatorios y citoquinas30. 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 vasos30.

**La fase plasmática**.

La fase plasmática de la coagulación en la anemia de células falciformes 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 fosfatidilserina30.

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 y que los suplementos dietéticos de ácido omega-3 reducen la frecuencia de episodios dolorosos con disminución de la actividad trombínica30.

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-oclusión30.

**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. 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 macrófagos30.

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 vascular30.

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 macrófago. 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 trombospondina30.

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 significativa30.

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. 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-adhesivos30.

La comprensión de la fisiopatología de la ACF 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 enfermedad30.

MARCO CONCEPTUAL

**ANEMIA:** La anemia ha sido definida por la OMS como una condición en la cual el contenido de hemoglobina en la sangre está por debajo de valores considerados normales, los cuales varían con la edad, el sexo, el embarazo y la altitud31.

**ERITROCITOS:** Tipo de célula sanguínea que se produce en la médula ósea y que se encuentra en la sangre35.

**ERITROPOYESIS:** Formación de glóbulos rojos en el tejido que compone la sangre. En la formación inicial del feto, la eritropoyesis tiene lugar en el saco vitelino, el bazo y el hígado. Después del nacimiento, toda la eritropoyesis tiene lugar en la médula ósea35.

**GLOBINA:** Proteína del grupo de las globulinas. En la sangre se encuentra en la hemoglobina34.

**GENOTIPO:** Un genotipo es la colección de genes de un individuo. El término también puede referirse a los dos alelos heredados de un gen en particular36.

**HETEROCIGOTO:** Heterocigoto se refiere a haber heredado dos formas diferentes de un gen en particular, una de cada progenitor36.

**ISQUEMIA:** Falta absoluta o déficit de perfusión hística como consecuencia de una disminución o ausencia del aporte de sangre oxigenada arterial36.

**ASPLENIA:** Ausencia de bazo, bien sea congénita o por extirpación34.

**ESPLENOMEGALIA:** Aumento anormal del tamaño del bazo34.

**SEPSIS:** Situación clínica grave con manifestaciones sistémicas de una infección (las más frecuentes urinarias, peritonitis por perforación, neumonías, infecciones biliares, etc.)34.

**HEMOGLOBINA:** Proteína presente en los glóbulos rojos, cuya misión fundamental es el transporte de oxígeno: lo capta a través de la sangre de los vasos capilares, en contacto con los alveolos del pulmón, y lo libera a través de los capilares tisulares34.

**RETICULOCITOS:** Los reticulocitos representan a los eritrocitos inmaduros en el estadío final de diferenciación. Se originan de los eritroblastos ortocromáticos luego de la eyección del núcleo y maduran gradualmente, parte en la médula ósea y en la sangre periférica 32.

**TALASEMIA:** Las talasemias son un grupo heterogéneo de anemias hereditarias, caracterizadas por la síntesis reducida o ausente de una o más cadenas de globina de la hemoglobina32.

**DEPRANOCITOSIS:** La drepanocitosis o anemia de células falciformes esta ocasionada por un defecto en la hemoglobina que le hace adoptar una forma de media luna y romperse con facilidad dando lugar a una enfermedad hemolítica crónica33.

**HEMOLISIS:** Ruptura de los eritrocitos con liberación de hemoglobina al plasma. Se produce al final de la vida media de los hematíes, aproximadamente a los 120 días34.

**LEUCOSITOSIS:** Aumento del número de leucocitos en la sangre periférica por encima de 9.000/μl. En el hemograma diferencial se habla de granulocitosis, linfocitosis y monocitosis, dependiendo del tipo leucocitario predominante34.

**TROMBOCITOSIS:** Aumento anormal del número de plaquetas. La trombocitosis esencial se caracteriza por episodios de sangrado espontáneo, alternando con otros de trombosis. Las plaquetas pueden superar la cifra de 1.000.000/mm334.

**ICTERICIA:** Color amarillo de la piel y de las mucosas, debido al aumento de la concentración de la bilirrubina en la sangre34.

**DACTILITIS:** Inflamación de un dedo34.

**ELECTROFORESIS:** Técnica que permite separar compuestos cargados eléctricamente, como las mezclas de proteínas o ácidos nucleicos, en función de su distinta movilidad en un campo eléctrico homogéneo34.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIBLES

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Variable | Definición conceptual | Tipo  | Categorización  | Indicadores  |
| Edad | Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales.37 | Cuantitativo  | Promedio de edad  | Años cumplidos  |
| sexo  | Características fisiológicas y sexuales con las que nacen las mujeres y hombre37 | cualitativa | FemeninoMasculino  | Razón por sexoFrecuencia absoluta  |
| Raza | Cada uno de los grupos en que se subdividen algunas especies biológicas y cuyos caracteres diferenciales se perpetúan por herencia.37 | cualitativa | Raza blancaRaza negraRaza mestiza  | Frecuencia porcentual |
| Lugar de dolor por la crisis | Punto del cuerpo humano en donde siente el dolor por la crisis | cualitativo |  | Número absoluto y porcentaje  |
| Intensidad del dolor | Grado de dolor que puede experimentar un paciente38 | cualitativo | Leve Moderadosevero | Número absoluto y porcentaje |
| Comorbilidades | Coexistencia de dos o más enfermedades en un mismo individuo, generalmente relacionadas37 | Cualitativo  |  | Número absoluto y porcentaje  |
| Transfusiones  | Operación por medio de la cual se hace pasar directa o indirectamente la sangre o plasma sanguíneo de las arterias o venas de un individuo a las arterias o venas de otro, indicado especialmente para reemplazar la sangre perdida por hemorragia. | Cualitativo  |  | Número absoluto y porcentaje |

METODOLOGIA

TIPO DE INVESTIGACIÓN.

* **OBSERVACIONAL**: Se observara con atención los factores de riesgo asociados que estén presentes en cada paciente y la relación con la historia natural de la crisis.
* **DESCRIPTIVO**: Se detallará las características de las crisis presentadas por cada paciente en la historia clínica, así como también sus datos personales, antecedentes personales, enfermedades asociadas, entre otras cosas.
* **RETROSPECTIVO**: expondremos datos recogidos en el año 2017
* **CUALITATIVO:** Ya que permite observar, describir y extraer conclusiones sobre los datos encontrados en la población determinada

POBLACIÓN Y MUESTRA.

La población objeto del presente estudio son los pacientes que fueron atendidos en la Clínica Cartagena del mar por diagnóstico de anemia de células falciforme con crisis dolorosas en el período comprendido entre enero a diciembre del año 2017, de los cuales encontramos un total de 35 pacientes con diagnóstico; 18 son mujeres de entre 7 a 58 años y 12 hombres de 7 a 41 años de edad.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

**CRITERIO DE INCLUSIÓN**

Pacientes que tengan diagnóstico de anemia de células falciformes que presentan crisis dolorosas atendidas en la clínica Cartagena del mar en el transcurso del año 2017

**CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Pacientes atendidos en la clínica Cartagena del mar bajo el diagnóstico de anemia de células falciformes pero que no presentaron crisis dolorosas o que su historia clínica no estuviera correctamente diligenciada.

**TECNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN**.

* **FUENTES PRIMARIAS:** historias clínicas proporcionadas directamente por la clínica Cartagena del mar
* **FUENTES SECUNDARIAS:** Leyes, decretos, libros con fines educativos, bases de datos como: PubMed, SciELO, ScienceDirec google académico, bases de datos de la universidad, investigaciones similares, revistas, revisiones bibliográficas y publicaciones.

TECNICAS DE ANALISIS DE RESULTADOS.

* **PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN**: Los datos recolectados serán procesados en el programa Epi-Info 7, Microsoft Word versión 2003 y Microsoft Excel versión 2003
* **PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS**: Los resultados se presentarán por medio de tablas y gráficos tipo barra, pastel, columna.
* **DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS**: para la difusión de los resultados de la investigación se realizará: socialización de los resultados a docente de la asignatura, estudiantes que asistirán a la ponencia que se organizara en la Universidad del Sinú “Elías Bechara Zainum” seccional Cartagena y entrega de la misma a dirección de escuela.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este proyecto de investigación se apegó a la resolución 08430 de 1993 del ministerio de salud y la resolución 2378.39 La información será confidencial, se protegerá la privacidad de los encuestados involucrados en el estudio.

El estudio es descriptivo sin implicación de riesgo para la salud, intimidad y derechos individuales de los encuestados. Además, se ajusta a las normas e instructivos institucionales en materia de investigación científica.

RESULTADOS

TABLA 1. PACIENTES INGRESADOS A LA CLINICA CARTAGENA DEL MAR EN EL AÑO 2017 POR CRISIS DOLOROSA A CAUSA DE ANEMIA DE CELULAS FALCIFORMES POR GRUPO ETARIO.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | % | N |
| 1-8 | 17% | 5 |
| 9-16 | 20% | 6 |
| 17-24 | 27% | 8 |
| 25-32 | 17% | 5 |
| 33-40 | 3% | 1 |
| 41-48 | 7% | 2 |
| 49-56 | 7% | 2 |
| 57-64 | 3% | 1 |
| TOTAL | **100%** | 30 |

GRAFICA 1. PACIENTES INGRESADOS A LA CLINICA CARTAGENA DEL MAR EN EL AÑO 2017 POR CRISIS DOLOROSA A CAUSA DE ANEMIA DE CELULAS FALCIFORMES POR GRUPO ETARIO.



Grafica 1: en la anterior grafica muestra que del total de nuestra población el grupo etario en donde más frecuentemente se presentó anemia de células falciformes fue el de 17 a 24 años con un 26,67%, le sigue el grupo de edad de 9 a 16 años con un 20,00% y en tercer lugar encontramos al grupo de 25 a 32 años y de 1 a 8 años con 16,67%

TABLA 2. INCIDENCIA POR SEXO DE PACIENTES INGRESADOS A LA CLINICA CARTAGENA DEL MAR EN EL AÑO 2017 POR CRISIS DOLOROSA A CAUSA DE ANEMIA DE CELULAS FALCIFORMES

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Pacientes Por Sexo | n | % |
| Masculino | 12 | 40% |
| Femenino | 18 | 60% |

GRAFICA 2. INCIDENCIA POR SEXO DE PACIENTES INGRESADOS A LA CLINICA CARTAGENA DEL MAR EN EL AÑO 2017 POR CIRISIS DOLOROSA A CAUSA DE ANEMIA DE CELULAS FALCIFORMES

Grafica 2: apreciamos que del 100% de los pacientes que ingresaron la clínica Cartagena del mar en el año 2017, 60% son de sexo femenino y el 40% restante son del sexo masculino, de acuerdo con lo anterior la anemia de células falciformes es más frecuente en las mujeres que en los hombres.

TABLA 3. INTENSIDAD DEL DOLOR EN PACIENTES QUE FUERON INGRESADOS A LA CLINICA CARTAGENA DEL MAR EN EL AÑO 2017 POR ANEMIA DE CELULAS FALCIFORMES EN CRISIS

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| INTENSIDAD DE DOLOR  | % | N |
| LEVE | 20,00% | 6 |
| MODERADO | 33,33% | 10 |
| NO ESPECIFICADO | 13,33% | 4 |
| SEVERO | 33,33% | 10 |
| **Total general** | **100,00%** | 30 |

GRAFICO 3. INTENSIDAD DEL DOLOR EN PACIENTES QUE FUERON INGRESADOS A LA CLINICA CARTAGENA DEL MAR EN EL AÑO 2017 POR ANEMIA DE CELULAS FALCIFORMES EN CRISIS

Al revisar cada uno de los 31 expedientes clínicos de estudio, diagnosticado previamente como Anemia de Células Falciformes, se evidencio que de los 31 pacientes con crisis vasooclusiva un 33% presento una intensidad del dolor moderada, de igual forma un 33% crisis de intensidad severa, un 20% de intensidad descrita como leve y un 13% la intensidad no fue especificada en los pacientes.

TABLA 4. ANTECEDENTE DE TRANSFUSIONES DE PACIENTES QUE INGRESARON A LA CLÍNICA CARTAGENA DEL MAR EN EL AÑO 2017 CON CRISIS DOLOROSA A CAUSA DE ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES

|  |  |
| --- | --- |
|  ANTECEDENTES DE TRANSFUSIONES  |  |
| SI | 11 | 37% |
| NO  | 19 | 63% |

GRAFICO 4. ANTECEDENTE DE TRANSFUSIONES DE PACIENTES QUE INGRESARON A LA CLÍNICA CARTAGENA DEL MAR EN EL AÑO 2017 CON CRISIS DOLOROSA A CAUSA DE ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES

De los pacientes ingresados bajo diagnostico con anemia de células falciformes en la clínica Cartagena del mar durante el periodo de estudio se encontró que un 63% de los pacientes tuvieron la necesidad de ser transfundidos en algún momento de su vida a diferencia de un 37% que no lo tenían como antecedente.

TABLA 5. ANTECEDENTE FAMILIAR DE ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES EN PACIENTES INGRESADOS A LA CLÍNICA CARTAGENA DEL MAR EN EL AÑO 2017 POR PRESENTAR TAL ENFERMEDAD.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ANTECEDENTES FAMILIARES DE ACF  | N | % |
| SI | 14 | 47% |
| NO | 16 | 53% |

GRAFICO 5. ANTECEDENTE FAMILIAR DE ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES EN PACIENTES INGRESADOS A LA CLÍNICA CARTAGENA DEL MAR EN EL AÑO 2017 POR PRESENTAR TAL ENFERMEDAD.

De los antecedentes familiares de anemia de células falciformes en los 30 pacientes estudiados se observó que la mayoría con 53% no tenía antecedentes familiares de anemia de células falciformes o drepanocitosis, mientras que un 47% de los pacientes si tenían antecedentes familiares de anemia de células falciformes.

TABLA 6. INCIDENCIA DE ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES SEGÚN LA RAZA, EN PACIENTES INGRESADOS A LA CLÍNICA CARTAGENA DEL MAR EN EL AÑO 2017, CON CRISIS DOLOROSA A CAUSA DE ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **RAZA** | **%** | N |
| MESTIZO  | 16,67% | 5 |
| NO ESPECIFICADA | 83,33% | 25 |
| **Total general** | **100,00%** | 30 |

GRAFICO 6. INCIDENCIA DE ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES SEGÚN LA RAZA, EN PACIENTES INGRESADOS A LA CLÍNICA CARTAGENA DEL MAR EN EL AÑO 2017, CON CRISIS DOLOROSA A CAUSA DE ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES.

De los 30 pacientes con anemia de células falciformes solo se reportaron en la historia clínica la raza de 5 pacientes (16,67%), en la gran mayoría de ellos (83,33%) no se reportaron en la historia clínica la raza.

TABLA 7. INCIDENCIA DE COMORBILIDADES EN PACIENTES CON ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES CON CRISIS DOLOROSA, INGRESADOS A LA CLÍNICA CARTAGENA DEL MAR EN EL AÑO 2017

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **COMORBILIDAD**  | **VALOR %**  | **VALOR #**  |
| ASMA, ACV ISQUEMICO | 3,33% | 1 |
| DISFUNCION MIOCARDICA SECUNDARIA, HIPERTENSION PULMONAR, INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA, HEMOSIDEROSIS. | 3,33% | 1 |
| GASTRITIS | 3,33% | 1 |
| HIPOCLICEMIA  | 3,33% | 1 |
| HTA | 3,33% | 1 |
| INSUFICIENCIA TRICUSPIDIA LEVE, MIOCARDIOPATIA DILATADA | 3,33% | 1 |
| IVU RECURRENTE | 3,33% | 1 |
| NO PRESENTA  | 76,67% | 23 |
| **Total general** | **100,00%** | 30 |

GRAFICO 7. INCIDENCIA DE COMORBILIDADES EN PACIENTES CON ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES CON CRISIS DOLOROSA, INGRESADOS A LA CLÍNICA CARTAGENA DEL MAR EN EL AÑO 2017

Del total de casos revisados encontramos que un 76,67% no presenta ninguna otra enfermedad, con esto podemos concluir que padecer anemia de células falciformes no hace a la persona más susceptible a otras enfermedades.

TABLA 8. LUGAR DE DOLOR DURANTE LA CRISIS, EN PACIENTES CON ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES INGRESADOS A LA CLÍNICA CARTAGENA DEL MAR EN EL AÑO 2017.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **LUGAR DE DOLOR**  | **VALOR %** | **VALOR #** |
| ABDOMEN | 26,67% | 8 |
| ARTICULACIONES (M. SUP E INF) | 13,33% | 4 |
| CABEZA | 6,67% | 2 |
| MIEMBROS INFERIORES  | 13,33% | 4 |
| MIEMBROS SUPERIOR  | 3,33% | 1 |
| OSTEOMUSCULAR GENERALIZADO | 10,00% | 3 |
| TORAX | 13,33% | 4 |
| ZONA LUMBAR | 13,33% | 4 |
| **Total general** | **100,00%** | 30 |

GRAFICO 8. LUGAR DE DOLOR DURANTE LA CRISIS, EN PACIENTES CON ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES INGRESADOS A LA CLÍNICA CARTAGENA DEL MAR EN EL AÑO 2017.

Como lugar de crisis vasooclusiva, se encontró que un 26,67% tuvo crisis dolorosa a nivel abdominal, un 2° lugar le corresponde a las articulaciones tanto en miembro inferior como superior con una frecuencia de 4 pacientes o lo que es igual a un 13,33%, la crisis a nivel de la cabeza estuvo presente en un 6,67% de los pacientes estudiados. En comparación de los miembros inferiores con los superiores se presentó crisis dolorosa con 13,33% de los pacientes y 3,33% respectivamente. Un 13,33% tuvo crisis dolorosa a nivel lumbar como torácico y finalmente un 10% de los pacientes manifestó crisis dolorosa de forma generalizada.

DISCUSIÓN

El nexo epidemiológico es sin lugar a dudas el factor más importante a la hora del diagnóstico. Se sabe que la mayor incidencia de drepanocitosis se encuentra en la población negra de África Ecuatorial, donde se reconoce la mutación en el 40% de la población.40 En Colombia la prevalencia de la enfermedad no está bien establecida, pero en algunas zonas del país se habla hasta de 10%.41 Un dato importante para el diagnóstico de drepanocitosis son las antecedentes familiares de anemia de células falciformes, ya que se considera que es una enfermedad hereditaria. Sin embargo en nuestro estudio con respecto a los antecedentes familiares de anemia de células falciformes en los 30 pacientes estudiados se observó que la mayoría con 53% no tenía antecedentes familiares de anemia de células falciformes o drepanocitosis, mientras que un 47% de los pacientes si tenían antecedentes familiares de anemia de células falciformes.41

La mayoría de casos de anemia de células falciformes son diagnosticados entre el primer y tercer años de vida en los países desarrollados42,43, es decir, después de que la HbF alcanza los niveles de la vida adulta. Al perderse el efecto protector de esta hemoglobina sobre la polimerización y gelación de la HbS, aparecen los primeros síntomas de esta hemoglobinopatía44, 46. En nuestro estudio encontramos que la mayoría de los pacientes ingresados a la clínica (8 pacientes) tenían una edad entre 17 y 24 años, 6 pacientes entre un rango de edad de 9-16 años, 5 pacientes entre 25-32 años, 5 pacientes entre 1-8 años, 2 paciente entre 41-48 años, 2 paciente entre 49-56 años y finalmente 1 paciente entre 57-64 años.44,46

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. Resultados similares a nuestro estudio donde se estudiaron un total de 30 pacientes, siendo 12 masculinos (40%) y 18 femeninos (60%) los afectados45.

En la literatura médica las crisis dolorosas son las mayores causas de consulta de los pacientes y son las que generan las principales manifestaciones y complicaciones de esta patología. La intensidad, duración y características del dolor son variables, comprometen múltiples sitios a la vez. En nuestro estudio encontramos que la intensidad del dolor de las crisis vasooclusivas en su mayoría era moderada y las zonas donde mayormente presentaban dolor era a nivel abdominal y articular tanto en miembros superiores como inferiores afectando entonces la calidad de vida de los pacientes.

Una de las principales causas de muerte en pacientes con la enfermedad de células falciformes corresponde a accidentes cerebrovasculares y complicaciones pulmonares. De los 30 pacientes que entraron al estudio, un 76.67% no tenía en el momento ninguna comorbilidad diagnosticada, sin embargo el ACV isquémico y la hipertensión pulmonar ya estaba establecida en un paciente.

CONCLUSIÓN

* En el presente proyecto de investigación se estableció que la población mayormente afectada por variable de sexo en la muestra tomada de pacientes que ingresaron a la clínica Cartagena del mar en el año 2017, bajo el diagnostico de crisis dolorosa a causa de anemia de células falciformes fue el género femenino.
* El grupo etario con mayor prevalencia de episodios de crisis dolorosa a causa de anemia de células falciformes en la población objeto de ingresos en la clínica Cartagena del mar durante el año 2017 bajo es diagnostico antes mencionado fue de 17-24 años de edad.
* La intensidad del dolor padecida por los pacientes ingresados a la clínica Cartagena del mar con crisis dolorosa a causa de anemia de células falciformes en el año 2017 es de predominio moderado y severo, estableciéndose una igualdad porcentual del 33 %.
* En el presente proyecto de investigación se determinó que los pacientes que ingresaron a la clínica Cartagena del mar bajo el diagnostico de crisis dolorosa por anemia de células falciformes la gran mayoría no han tenido que requerir transfusiones sanguíneas para resolver el cuadro de dolor.
* Se identificó en la población de muestra de pacientes ingresados a la clínica Cartagena del mar bajo el diagnostico de crisis dolorosa por anemia de células falciforme en el año 2017, no presentan en su mayoría antecedentes familiares de la enfermedad antes mencionada.
* Mediante la revisión sistemática de historias clínicas de pacientes ingresados a la clínica Cartagena del mar bajo el diagnostico de crisis dolorosa por anemia de células falciformes en año 2017, se valora en un mayor porcentaje que no se especifica la raza de los personas que padecieron el cuadro.
* El sitio anatómico con mayor compromiso por cuadro de dolor producto de anemia de células falciformes en población de estudio de pacientes ingresados a la clínica Cartagena del mar bajo el diagnostico de crisis dolorosa por anemia de células falciformes en año 2017 fue abdomen.

BIBLIOGRAFIA

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Ruiz A, Briceño O, Arteaga M, Plumacher Z, Gonzales 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.
5. 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.
6. 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
7. 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=MCqtcdpFIssDpsHx2c2ZeHddR0I% - 3D&response-content-disposition=inline%3B%20 filename%3DJournal\_of\_Life\_Sciences\_Volume\_8\_ Number.pdf#page=5
8. Acuña C. Cuero K. Espitia K. Rojas R. Torres R. (2017).Anemia Drepanocítica y situación en Colombia: Revisión. RECUPERADO DE: [file:///C:/Users/Maria/Downloads/2242-6196-1-SM.pdf](file:///C%3A/Users/Maria/Downloads/2242-6196-1-SM.pdf).
9. Misnaza Castrillón S. P. Drepanocitosis en Colombia: análisis de la notificación como enfermedad huérfana o rara al sistema de vigilancia en salud pública, 2016 y 2017; 23 (1):1 - 13 Disponible en: http://www.ins.gov.co/ buscador-eventos/IQEN/IQEN%20vol%2023%202018%20num%2001.pdf
10. Chaves W, Amador D, Sánchez J. Anemia de células falciformes. Repert.med.cir. [Internet] 2014 [fecha de consulta: enero 31 de 2018];23(3): 221-225. Disponible en: http://www.fucsalud.edu.co/sites/default/ files/2017-01/ANEMIA%20DE%20CE%CC%81LULAS%20FALCIFORMES.pdf
11. Acuña Camila , Cuero Kelin , Espitia Karen , Rojas Roger, Torres Richar, Anemia drepanocítica y situación en colombia: Revisión

<http://hemeroteca.unad.edu.co/index.php/Biociencias/article/download/2242/2406>

1. Organización mundial de la salud, Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad, VMNIS | Sistema de Información Nutricional sobre Vitaminas y Minerales <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin_es.pdf>
2. La anemia de hematíes falciformes: investigaciones para el diagnóstico y tratamiento, Eloy Daniel Álvarez-Guerra, centro de biofísica médica, santiago de cuba, cuba. Adolfo Fernández-García. centro de biofísica médica, santiago de cuba, cuba.
3. 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, universidad de el salvador facultad de medicina posgrado en especialidades médicas, Melvin Antonio Moisa Martínez.
4. Síndrome torácico agudo y crisis vaso oclusiva. emergencias médicas en pacientes con anemia de células falciformes. reporte de un caso y revisión de la literatura, revista de la asociacion mexican de medicina critica y terapia intensiva, vol. xxviii, núm. 2 / abr.-jun. 2014 pp 129-133, Javier Benjamín Zatarain Guerrero, Elianna Fabiola González Flores, Francisco De J Takao Keneko Wada.
5. Perfil clínico y epidemiológico de pacientes con anemia de células falciformes que presentan cuadro infeccioso  agudo como causa de morbilidad y egreso en menores de 18 años en el hospital nacional de niños benjamin bloom desde enero de 2009 hasta diciembre 2011, universidad de el salvador, facultad de medicina postgrado en especialidades médicas, Dra. Ana Yaneth Palomo Ortiz ,Dra. Rosa Jeaneth Flores Gómez.
6. Evaluación de la crisis dolorosa aguda en pacientes con anemia drepanocitica que acuden al hospital de niños, universidad de carabobo facultad de ciencias de la salud dirección de estudios de postgrado hospital de niños “dr jorge lizarraga” postgrado de pediatría y puericultura, Domingues, Jessika.
7. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 2048. [Internet] 2015 [fecha de consulta: febrero 1 de 2018]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20 2048%20de%202015.pdf
8. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 3681. [Internet] 2013 [fecha de consulta: febrero 1 de 2018]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/
9. Ministerio de Salud y Protección Social. Sistema integral de información de la protección social. Consulta de Cubos de enfermedades huérfanas [Internet] 2018 [fecha de consulta: marzo 5 de 2018]. Disponible en: http://www.sispro.gov.co/
10. Instituto Nacional de Salud. Protocolo de vigilancia de enfermedades huérfanas – raras. [Internet] 2018 IQEN INFORME QUINCENAL EPIDEMIOLÓGICO NACIONAL 13 [fecha de consulta: marzo 3 de 2018]. Disponible en: http://www.ins.gov.co/buscador-eventos/ZIKA%20 Lineamientos/PRO%20Enfermedades%20hu%C3%A9rfanas%20y%20raras-.pdf
11. Chakravorty S, Williams TN Enfermedad de células falciformes: una enfermedad crónica descuidada de importancia para la salud global en aumento Archives of Disease in Childhood Publicado en línea, primero: 19 de septiembre de 2014. Disponible en: https://adc.bmj.com/content/archdischild/early/2014/09/19/archdischild-2013-303773.full.pdf
12. Vichinsky EP. Overview of the clinical manifestations of sickle cell disease. UpToDate [internet]. 2017.
13. Graham R. La historia natural de la enfermedad de células falciformes. Downloaded from http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/ on October 27, 2018 - Published by Cold Spring Harbor Laboratory Press
14. Alfonso J. Ayala Viloria, Henry J. González Torres, Gabriel J. David Tarud. 2. Anemia de células falciformes: una revisión. Scielo [Internet]. 2016 [cited 27 October 2018];(Vol. 32, N° 3, 2016):513-527. Disponible en: http://www.scielo.org.co/pdf/sun/v32n3/v32n3a14.pdf
15. Acuña Camila, Cuero Kelin, Espitia Karen, Rojas Roger, Torres Richar. Anemia drepanocítica y situación en Colombia: Revisión. 12 de diciembre de 2017
16. Misnaza Castrillón S. P. Drepanocitosis en Colombia: análisis de la notificación como enfermedad huérfana o rara al sistema de vigilancia en salud pública, 2016 y 2017; 23 (1):1 - 13 Disponible en: http://www.ins.gov.co/buscador-eventos/IQEN/IQEN%20vol%2023%202018%20num%2001.pdf
17. Mano S. Medal. ANEMIA DE CELULAS FALCIFORMES. Asociación Pediátrica Hondureña el da viernes 30 de abril da 1965. http://www.bvs.hn/RHP/pdf/1965/pdf/Vol2-1-1965-3.pdf
18. Enrico M. Novelli MD, Mark T. Gladwin MD y Lakshmanan Krishnamurti MD. Conn's Current Therapy 2018. 432-444
19. Campo Díaz Mirta Caridad, Fortún Prieto Adalberto, Fortún Campo Adalberto, Hernández González Jorge Luis. Fisiopatología de la vaso-oclusión en la drepanocitosis. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2009 Mar [citado 2018 Nov 15] ; 13( 1 ): 80-89. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\_arttext&pid=S1561-31942009000100010&lng=es.
20. Organización Mundial de la Salud. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1) (http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglob in\_es.pdf, consultado el [10/11/2018]).
21. Bioquímica. Servicio Laboratorio, Hospital Británico de Buenos Aires. Índices Reticulocitarios: Fracción inmadura de reticulocitos (FIR), Contenido de Hemoglobina de Reticulocitos (CHr). HEMATOLOGIA, Vol. 17 Nº 1: 67-69 Enero-Abril, 2013(http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol17-n1-67-69-sah1-5c.pdf, consultado el [10/11/2018])
22. Misnaza Castrillón S. P. Drepanocitosis en Colombia: análisis de la notificación como enfermedad huérfana o rara al sistema de vigilancia en salud pública, 2016 y 2017; 23 (1):1 - 13 Disponible en: http://www.ins.gov.co/ buscador-eventos/IQEN/IQEN%20vol%2023%202018%20num%2001.pdf
23. Clinica Universidad de Navarra [Internet]. 2018 [citado 10 de noviembre del 2018]. Disponible en: https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos
24. Instituto Nacional Del Cáncer [Internet]. 2018[citado 12 de noviembre del 2018]. Disponible en: https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/eritropoyesis
25. National Human Genome Research Institute [Internet]. 2018 [citado 12 de noviembre del 2018]. Disponible en: https://www.genome.gov/glossarys/index.cfm?id=101
26. Real Academia Española. (2017). Diccionario de la lengua española. Edición del Tricentenario | Actualización 2017. http://www.rae.es/
27. Puebla Díaz F.. Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S.: Dolor iatrogénico. Oncología (Barc.) [Internet]. 2005 Mar [citado 2018 Nov 13] ; 28( 3 ): 33-37. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-48352005000300006&lng=es>
28. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 08430. [Internet] 1993 [fecha de consulta: febrero 1 de 2018]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF>
29. 8. Tsaras G, Owusu-Ansah A, Boateng FO, Amoateng-Adjepong Y. Complications associated with sickle cell trait: a brief narrative review. Am J Med. 2009;122(6):507-12.
30. 9. Durán CL, Morales OL, Echeverri SJ, Isaza M. Haplotipos del gen de la globina beta en portadores de hemoglobina S en Colombia. Biomedica. 2012;32(1):103-11
31. 10. Fleming A. The presentation management and prevention of crisis in Sickle Cell disease in Africa. Blood Reviews 1989; 3: 18-28.
32. 11. Colombo B, Martínez G. Sickle Cell anemia in tropical America. Clin Hematol 1981; 10: 731-757
33. 12. Embury S. The Clinical Pathophisiology of SickleCell disease. Ann Rev Med 1986; 37: 361-376.
34. 13. 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/bitstre am/10665/177094/1/9789241564960\_eng.pdf
35. 14. Goldberg MA, Brugnara C, Dover GJ, et al. Treatment of Sickle Cell Anemia with Hydroxyurea and Erythropoietin. N Engl J Med 1990; 323: 366-372.

ANEXOS

CRONOGRAMA

|  |
| --- |
| **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**  |
| ACTIVIDADES / SEMANA ASIGNADA. |  JULIO 2017 |  AGOSTO 2017 |  JULIO2017-OCTUBRE 2018 |  |
| 1Se | 2Se | 3Se | 4Se | 1Se | 2Se | 3Se | 4Se |  |  |  |  |
| 1 |  Título del proyecto. |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 2 | Introducción. |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 3 | Planteamiento del problema. |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 4 | Objetivos. |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 5 | Justificación. |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 6 | Marco Teórico.  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 7 | Marco Legal. |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 8 | Marco conceptual.  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 9 | Hipótesis.  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 10 | Metodología.  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 11 | Presupuesto. |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 12 | Resultados. |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |  |
| RECURSOS | **CANTIDAD** | **VALOR UNITARIO** | **VALOR TOTAL** | **FINANCIACION UNISINU** |
| HUMANOS |  |  |  |  |
| Investigadores | 5 |  $ 50.000 | $ 250.000 | $ 0 |
| Tutora y asesora del trabajo | 2 | $0 | $ 0 | $ 0 |
| FISICOS |  |  |  |  |
| Impresiones | 70 | $200 | $ 14.000 | - |
| Refrigerios | 5 | $ 7.000 | $ 35.000 | - |
| Transporte | 5 | $ 15.000 | $ 75.000 | - |
| INSTITUCIONAL |  |  |  |  |
| Computador | 0 | $ 0 | $ 0 | $ 0 |
| OTROS |  |  |  |  |
| Imprevistos | 3 | $ 20.000 | $ 60.000 | $ 0 |
| TOTAL |  |  | **$ 434.000** |  |

PRESUPUESTO