**INSTRUCTIVO:** el siguiente formato es para ser registrado en este, el Documento Consolidado de PAT Colectivo que da evidencia del ejercicio investigativo desarrollado por el colectivo (docentes y estudiantes) del nivel de formación (semestre o año).

En esta consideración el documento consolidado de PAT Colectivo, debe contener:

Portada

1. Ficha de Identificación

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Facultad:** Ciencias de la Salud | | **Colectivo Docente**  1. Doris Olier Castillo  2. Luz Estela Torres  3. Jeison Morales Periñán  4. Benito Cano Acevedo  5. María Victoria Zumaqué | **Asignatura**  1. Metodología de la investigación / Genética  2. Comportamiento humano  3. Morfofisopatología  4. Análisis Instrumental  5. Informática |
| **Programa:** Bacteriología | |
| **Semestre**:  II | **Periodo académico**:  I DE 2019 |
| **Docente Orientador del seminario** | | | |
| Doris Olier Castillo | | | |
| **Título del PAT Colectivo** | | | |
| Anemia de Células Falciformes | | | |
| **Núcleo Problémico** | | | |
| ¿Cuál es la causa de anemia de células falciformes, sus manifestaciones clínicas, diagnóstico, epidemiología y tratamiento? | | | |
| **Línea de Investigación** | | | |
| Ambiente y Salud | | | |

**2. Informe del Proyecto Académico de Trabajo Colectivo (PAT Colectivo)**

**1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La anemia es una afección en la sangre que se caracteriza por la disminución anormal del nivel de la hemoglobina y por ende, disminución del número o tamaño de los glóbulos rojos en el ser humano. Puede afectar a personas de todas las edades y grupos étnicos (1).

Con respecto a su origen, las anemias pueden ser de origen nutricional y genéticas. En base a esto, existen diferentes clasificaciones que agrupan a la variedad de tipos de anemia. Algunas son muy comunes y otras menos comunes; unas son muy leves y otras son graves o incluso mortales si no se hace un tratamiento enérgico. Adicionalmente, la anemia tiene relación con diversas enfermedades y problemas de salud (1).

Algunas se caracterizan porque sus manifestaciones clínicas aparecen a temprana edad; otras prevalecen en alguna etnia o raza en particular; y algunas son endémicas en algunas regiones geográficas debido a sus condiciones socio-económicas. Entre los diferentes tipos o clases de anemia, se encuentran la anemia por deficiencia de hierro, anemia perniciosa, anemia megaloblástica, anemia aplásica, anemia drepanocítica, entre otras.

La anemia drepanocítica o anemia de células falciformes, es hereditaria y se presenta con mayor frecuencia en personas de raza negra o con mestizaje con esta raza, como lo es la gran mayoría de los habitantes de la ciudad de Cartagena de Indias (Colombia). Teniendo en cuenta además, que la Organización Mundial de la Salud, considera que este tipo de anemia es un problema de salud pública (2), surge el siguiente interrogante: ¿cuál es la causa de anemia de células falciformes, sus manifestaciones clínicas, diagnóstico, epidemiología y tratamiento?

**2. JUSTIFICACIÓN**

Este Proyecto Académico de Trabajo colectivo, fue escogido por los autores ya que es importante que los profesionales de la salud, y aún aquellos en proceso de formación, tengan los conocimientos y sean competentes para el abordaje de las diferentes enfermedades, especialmente de aquellas que prevalecen en la ciudad en que se reside o trabaja.

En el caso de la anemia drepanocítica o anemia de células falciformes, se presenta con alta frecuencia en la ciudad de Cartagena de Indias, ciudad de la región caribe colombiana, donde el bagaje de raza negra que se encuentra habitándola es alto.

Igualmente, la realización de este trabajo, favorecerá el desarrollo de competencias tanto académicas como investigativas, que a futuro beneficiarán a la población donde se desempeñe cada uno de los autores por el hecho de estar preparados para la búsqueda de esta enfermedad en las muestras biológicas pertinentes.

**3. OBJETIVOS**

## 

**3.1 OBJETIVO GENERAL**

Indagar mediante un rastreo bibliográfico en libros y revistas científicas la causa de anemia de células falciformes, sus manifestaciones clínicas, diagnóstico, epidemiología y tratamiento.

**3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

* Reconocer la causa y manifestaciones clínicas.
* Diferenciar las pruebas fundamentales para el diagnóstico en el laboratorio.
* Identificar el componente epidemiológico y tratamiento.

**4. MARCO TEÓRICO**

**4.1. ESTADO DEL ARTE O ANTECEDENTES.**

Según un estudio de Sickle Cell Anemia de Alfonso J. et al dice que la anemia hemolítica más frecuente en la población mundial es la anemia de células falciformes (ACF), 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 prevalencia. La transmisión de la ACF es autosómica dominante. Los homocigotos (SS) no sintetizan Hb A y poseen eritrocitos con un 90 % de Hb S. El portador o heterocigoto (AS) tiene hematíes con Hb A mayor que 50 % y Hb S de 20 - 40 % y son usualmente asintomáticos. La Hb S se debe a una mutación en el gen de la cadena beta de globina, lo cual conlleva a la polimerización de la Hb en condiciones de baja oxigenación, lo cual origina un cambio en la morfología del eritrocito que adquiere la forma falciforme. La sintomatología es secundaria a la anemia hemolítica crónica, la vaso-oclusión en los diferentes órganos y la asplenia funcional, la cual predispone a la infección. Otras manifestaciones asociadas son el secuestro esplénico, la aplasia eritroide y las complicaciones órgano - específicas, que disminuyen la calidad de vida y predisponen a mayor mortalidad. Su manejo debe realizarse 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 reportes (3).

La detección precoz de esta enfermedad es fundamental para poder manejarla de forma adecuada y prevenir las complicaciones. Según el estudio de Grounded Theory (4) afirma que el proceso de enfermar por una enfermedad genética, crónica y degenerativa implica cambios en la forma de vivir y modifica la vida cotidiana, en particular exigiendo la atención continua y de largo plazo, centrada en las diversas complicaciones que aparecen a lo largo de la vida, por ejemplo, el dolor intenso en las articulaciones y lesiones osteomusculares con pérdida progresiva de la capacidad funcional. Las repercusiones de la anemia falciforme en la vida adulta han indicado que mujeres y hombres que tienen esta enfermedad necesitan de servicios de salud con frecuencia, dependen del acompañamiento en los servicios especializados, tienen actividad laboral restringida, con reducción de la participación en los presupuestos domésticos y jubilación anticipada. Se considera que la comprensión de la experiencia de enfermar de mujeres y hombres con anemia falciforme.

Otros datos epidemiológicos del estudio Acuña Camila et al (5) afirma que 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.

**4.2. CAUSAS**

La anemia falciforme es una hemoglobinopatía estructural de origen genético, caracterizada por la presencia de hemoglobina S, que, debido a la presión inmigratoria, es cada vez más frecuente en nuestro medio. La hemoglobina anormal es inestable, tiende a polimerizarse y ocluir la microcirculación, produciendo manifestaciones multisistémicas tanto agudas como crónicas, y aumenta la susceptibilidad a infecciones causada por una mutación genética que le ordena al cuerpo producir el compuesto rojo, rico en hierro que le da a la sangre el color rojo (hemoglobina). La hemoglobina permite que los glóbulos rojos transporten oxígeno desde los pulmones a todo el cuerpo. En la anemia de células falciformes, la hemoglobina anormal hace que los glóbulos rojos se vuelvan rígidos, pegajosos y deformes (6).

El gen de las células falciformes se transmite de una generación a otra en un patrón de herencia llamado «autosómico recesivo». Esto significa que tanto la madre como el padre deben transmitir la forma defectuosa del gen para que un niño padezca esta afección (6).

Si solo uno de los padres transmite al niño el gen de células falciformes, ese niño tendrá el rasgo genético de células falciformes. Con un gen de hemoglobina normal y una forma defectuosa del gen, las personas con rasgo de células falciformes producen tanto hemoglobina normal como hemoglobina de células falciformes. Su sangre podría contener algunas células falciformes, pero generalmente no presentan síntomas. Sin embargo, son portadores de la enfermedad, lo que significa que pueden transmitirles el gen a sus hijos.

La anemia de células falciformes (también llamada anemia drepanocítica o drepanocitosis) es una enfermedad genética frecuente en la que la herencia de dos genes mutantes de la hemoglobina, uno de cada progenitor, produce un trastorno de la hemoglobina (hemoglobinopatía). Las hemoglobinopatías, especialmente las talasemias y la anemia falciforme, están extendidas por todo el mundo (7).

**4.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

La sintomatología es secundaria a la anemia hemolítica crónica, la vaso-oclusión en los diferentes órganos y la asplenia funcional, 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. Usualmente el paciente sin crisis presenta palidez, ictericia, esplenomegalia, peso bajo por la hipoxia y niveles de Hb entre 6 y 8 gr/ dl. La Hb S tiene poca afinidad por el oxígeno y no siempre hay sintomatología de anemia con niveles bajos de Hb (8).

**APLASIA PURA TRANSITORIA ERITROIDE:** Es el freno en la producción de glóbulos rojos a nivel medular, asociado a infección generalmente por parvovirus B19 y se presenta a cualquier edad. Se caracteriza por disminución brusca de la Hb, usualmente inferior a 5 gr, y puede descender hasta 1 gramo, con reticulocitopenia. El recuento de leucocitos y plaquetas son normales. Esta puede persistir por 10 a 14 días; su manejo es la observación, el ácido fólico para prevenir la megaloblastosis y la transfusión, si se requiere (9).

**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, la 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 menores (10).

**CRISIS HIPER HEMOLÍTICAS:** A pesar de ser una anemia hemolítica, estas crisis han sido descritas, asociándose 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, reticulocitos y exacerbación de la ictericia (11).

**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 (12). 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 (10). 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 (13).

**SÍNDROME DE TÓRAX AGUDO (STA):** Tiene su mayor incidencia en la adolescencia y con la infección son causas frecuentes de muerte y hospitalización. 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 general. Su tratamiento incluye hidratación, analgesia, antibioticoterapia de amplio espectro (cefalosporinas y macrólidos), oxigenoterapia, que puede requerir ventilación mecánica, broncodilatadores, dexametasona y transfusión (14).

**DOLOR ABDOMINAL:** El dolor abdominal es una manifestación común que puede semejar un abdomen agudo. 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 intrahepática (15).

**PRIAPISMO:** 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 eritrocito. 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 urología. 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 (16).

**ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR (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 músculo 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 revascularización. 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 (17).

**4.4. EPIDEMIOLOGÍA**

La anemia de células falciformes (o drepanocitosis) es la hemoglobinopatía S homocigótica, por doble herencia (padre y madre heterocigóticos), es una de las más graves anemias hemolíticas que tiene prevalencia entre 5 y 10% de las poblaciones negras del África ecuatorial; es común, también en arabia Saudita, en Grecia y en el sur de Italia y de Asia. Se cree que la considerable prevalencia africana de debe a siglos de selección natural, por la mayor resistencia de los eritrocitos con HB S a la infección por el *Plasmodium falciparum*, es interesante señalar que las áreas geográficas con la frecuencia mayor de genes drepanocitosis también son áreas en donde la infección por *Plasmodium* es común. La HB S arribó a Brasil con la esclavitud; la prevalencia africana original se diluyó por el mestizaje racial; por otro lado, pasó a ser encontrada incluso en personas aparentemente blanca (18).

La drepanocitosis es la forma más frecuente de hemoglobinopatía estructural. Es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la presencia de hemoglobina S (Hb S) en el hematíe. La Hb S es el producto de la sustitución de un ácido glutámico por valina en la cadena de βglobina. Los heterocigotos, con rasgo drepanocítico (Hb AS), son portadores asintomáticos. Los enfermos pueden ser homocigotos o dobles heterocigotos, cuando el gen anormal de la Hb S se une a otro gen anormal que afecta a la cadena de β-globina. Entre éstos, las formas más frecuentes son la Hb SC, o la Hb S-β-talasemia, bien S-β-talasemia, cuando se produce cierta cantidad de Hb A (la hemoglobina normal del adulto) en el gen afecto de β-talasemia; o bien S-β-talasemia.

Cuando no se produce nada de Hb A, por lo que sólo existe Hb S dentro del hematíe. Las formas más graves de enfermedad son la Hb SS y S-β-talasemia, mientras que la Hb SC y la S-β-talasemia cursan de forma más leve (8, 9).

La mutación surgió en al menos cinco momentos diferentes (cuatro en África y uno en Asia) –los llamados haplotipos– hace unos 4.000 años y se mantuvo gracias a la especial protección que confiere frente a la malaria. Eso explica la diferente frecuencia en la presencia de portadores: de un 8% en la población afroamericana hasta un 30-40% en algunos países subsaharianos, donde la malaria sigue siendo una causa importante de mortalidad (1,8). La enfermedad es pues característica, pero no exclusiva, de la raza negra. Existen núcleos mediterráneos con el gen de Hb S (Grecia, Italia, Turquía y norte de África).

**4.5. DIAGNÓSTICO**

El hemograma en el SS muestra anemia normocítica normocrómica, usualmente leucocitosis y trombocitosis, asociados a reticulocitosis. Si es S-beta talasemia, habrá microcitosis. La sedimentación globular estará disminuida por la rigidez de los glóbulos rojos. Es usual en sangre periférica la policromatofilia, normoblastos, células falciformes y dianocitos. La siclemia es una prueba de tamizaje con metabisulfito de sodio que indica la presencia de células falciformes pero no hace diagnóstico y es poco útil en recién nacidos y lactantes por el alto contenido de Hb F. La electroforesis de hemoglobina en el recién nacido es ASF, en el mayor de 1 año AS en los heterocigotos y en el homocigoto será SS o SF. Ver tabla 1 para los diferentes síndromes falciformes (19, 20, 22).

La analítica inicial al diagnóstico debe incluir: − Electroforesis de Hb a pH alcalino, test de solubilidad, test de falciformación, cuantificación de HbA2 y HbF. La HbA2 suele estar alta cuando se combinan Hb falciforme con β talasemia. La electroforesis alcalina permite separar las Hb normales de un hemolizado, así como determinadas variantes estructurales (HbS, HbE, HbJ, etc.), pero HbC, HbE, HbA2 y HbO migran de forma similar, al igual que HbS, HbD y HbG. Si se identifica alguna Hb anómala, se amplía el estudio con electroforesis a pH ácido, separación de cadenas de globina e isoelectroenfoque si es posible (IEF). Si la Hb es inestable o con afinidad por el oxígeno alterada hay que añadir el test de estabilidad térmica (por calor) y química (isopropanol). Alternativamente, es frecuente que muchos laboratorios realicen únicamente al principio sólo HPLC de intercambio iónico (cromatografía líquida de alta resolución), que identifica HbS, HbC y otras variantes como HbD, HbE. El instrumento más usado es el Variant de Bio-Rad, pero el sickle-Variant no permite diferenciar HbA2 de HbE y la cuantificación de HbA está aumentada en pacientes adultos con HbS; esto no ocurre en el cribado neonatal con muestra de 48 horas.

* Electroforesis de Hb de los padres. Es muy útil para establecer un diagnóstico definitivo sin tener que recurrir a estudios moleculares complejos, pero debe realizarse con precaución puesto que puede revelar paternidad equivocada. No debe realizarse si tras informar a la madre, ésta pone objeciones.
* Hemograma con reticulocitos y morfología eritroide. La Hb suele ser normal en las formas heterocigotas, mientras que en las formas graves, la Hb varía según la intensidad de la enfermedad. Las formas asociadas a talasemias suelen ser microcíticas e hipocromas, de ahí la importancia del VCM (fL). Un VCM< 72fL es significativo y sugiere la coexistencia de un síndrome talasémico.
* Bioquímica en sangre con LDH
* Coagulación
* Ferritina
* Inmunoglobulinas
* Serología hepatitis B, hepatitis C, VIH, IgG CMV, parvovirus B19 − Grupo sanguíneo, Rh y Fenotipo eritrocitario extendido (por lo menos C, E y Kell), asegurando que lleva al menos 2 meses sin transfundirse.
* Glucosa 6P Deshidrogenasa
* Estudio molecular en algunos casos donde se sospechen variantes de Hb difíciles de diagnosticar por electroforesis, o mutaciones de α o β talasemia, o se precise para asesoramiento genético.
* Orina simple (23, 24).

**4.6. TRATAMIENTO**

En la mayoría de los países donde la anemia drepanocítica constituye un problema importante de salud pública, el tratamiento sigue siendo inadecuado, no hay programas nacionales de control, generalmente no existen servicios básicos para tratar a los pacientes, la detección sistemática no es una práctica habitual, y el diagnóstico suele establecerse cuando los pacientes presentan complicaciones graves. En muchos países no existe un acceso pleno a intervenciones simples, económicas y eficaces en función del costo, tales como la administración de penicilina para prevenir las infecciones. Así pues, el reto más importante consiste en mejorar el futuro de los pacientes con anemia falciforme en los países en desarrollo. El principal aspecto de la atención integral es la intervención temprana frente a problemas prevenibles con medidas como la administración de analgésicos, antibióticos y suplementos de ácido fólico, la nutrición o la ingesta abundante de líquidos. El tratamiento con hidroxiurea ha reducido muchas de las complicaciones más importantes. Hay pruebas de que la detección neonatal de la anemia falciforme, combinada con la realización oportuna de pruebas diagnósticas, la información de los padres y la atención integral, reduce sensiblemente la morbilidad y la mortalidad de la enfermedad en la lactancia y la primera infancia. Incluso la atención holística bien organizada, con asesoramiento por expertos y acceso a los cuidados necesarios, independientemente de la capacidad de pago de los pacientes, puede reducir de forma significativa la mortalidad y la morbilidad, y mejorar la calidad de vida de los pacientes con anemia falciforme en los países en desarrollo. Durante los últimos 10 años se han hecho progresos en varios aspectos: el tratamiento a largo plazo con hidroxiurea ha disminuido la frecuencia de las crisis dolorosas y mejorado la calidad de vida de los pacientes con anemia drepanocítica; los estudios radiológicos pueden facilitar el tratamiento rápido de las complicaciones potencialmente mortales, como los accidentes cerebrovasculares y el síndrome torácico; el trasplante de médula ósea puede curar la anemia drepanocítica, aunque no está exento de riesgos ni disponible para todos los pacientes; las transfusiones sanguíneas periódicas combinadas con el tratamiento quelante del hierro pueden prevenir las complicaciones, y la genoterapia ha tenido éxito en modelos animales, aunque todavía tiene que probarse en ensayos clínicos en el ser humano. Por consiguiente, es posible mejorar la calidad de vida de los pacientes y, en algunos casos, curar definitivamente la anemia drepanocítica. Desafortunadamente, estos avances, aplicables sobre todo en los países con grandes recursos, han ampliado la diferencia de calidad de vida entre los pacientes de los países desarrollados y los países en desarrollo, diferencia que sólo podrá reducirse mediante una mejora general de los servicios de salud (21, 22).

**BIBLIOGRAFÍA**

**1.** Valdes Y, Pérez J, Fuentes I, Gámez G, Álvarez A, Suárez B. Resultados del Programa de Prevención de Anemia Falciforme en el Centro Nacional de Genética Médica de Cuba (2008-2014). Rev Cubana Genet Comunit. 2016;10(1):36-40.

**2.** Cordeiro RC, Ferreira SL, da Cruz AC. El proceso de enfermar de mujeres y hombres con anemia falciforme: un estudio de Grounded Theory. Rev. Latino-Am. Enfermagem. 2015; 23 (6):1113-20. DOI: 10.1590/0104-1169.0594.2656 [www.eerp.usp.br/rlae](http://www.eerp.usp.br/rlae)

**3**. Alfonso J. Ayala Viloria. et al. Sickle Cell Anemia: A review [internet] 2016, julio. 31 de mayo del 2019. <http://www.scielo.org.co/pdf/sun/v32n3/v32n3a14.pdf>

**4**. Rosa Cândida Cordeiro, Silvia Lúcia Ferreira, Ane Caroline da Cruz Santos.El proceso de enfermar de mujeres y hombres con anemia falciforme: un estudio de Grounded Theory [internet]. 2015, nov-dic. 31 de mayo del 2019.

<https://mail.google.com/mail/u/0/#search/doris.olier%40curnvirtual.edu.co?projector=1>

**5**. Acuña Camila, Cuero Kelin, Espitia Karen, Rojas Roger, Torres Richar. Anemia drepanocítica y situación en colombia: Revisión [internet]. 2017, nov-dic.31 de mayo del 2019. <https://mail.google.com/mail/u/0/#inbox?projector=1>

**6.** Organización mundial de la salud. Anemias falciformes (2006) 59ª asamblea mundial de la salud.

**7.** Manual de interpretación/ Renato Failace. [et al.]-5. ed.- porto alegra. Artmed. (2011) 439p. pag. 135.

**8.** Madero-López L, Muñoz Villa A. Hematología y oncología pediátricas. 2a ed. Madrid: Ergon; 2005.

**9.** Madero-López L, Muñoz Villa A. Hematología y oncología pediátrica. 3a ed. Madrid: Ergon; 2008.

**10.** Orkin SH, DG Nathan , DG insburg , Look AT, DE Fisher, LI S. Nathan and Oski’s Hematology of Infancy and Childhood: Expert Consult. 2012.

**11.** Conran N, Franco-Penteado CF, Costa FF. Newer Aspects of the Pathophysiology of Sickle Cell Disease Vaso-Occlusion. Hemoglobin 2009; 33(1):1-16. Doi:10.1080 / 03630260802625709

**12.** Kupersmith LM, Norton KI, Hausman MR. Sickle cell anemia and the hand. J Am Soc Surg Hand 2003; 3(3):145-51. Disponible en: http://dx.Doi.org/10.1016/S1531- 0914(03)00068-8

**13.** Booth C, Inusa B, Obaro SK. Infection in sickle cell disease: A review. Int J Infect Dis 2010; 14(1):e2-12. Doi: http://dx.doi. org/10.1016/j.ijid.2009.03.010

**14.** Ohara DG, Ruas G, Castro SS, Martins PRJ, Walsh IAP. Musculoskeletal pain, profile and quality of life of individuals with sickle cell disease. Rev Bras Fisioter 2012;16(5):431- 8. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih. gov/pubmed/22886311

**15.** Lanzkowsky P. Classification and Diagnosis of Anemia in Children. En Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Elsevier 2011. p. 1-13.

**16.** Cela E, Cervera Á, Díaz de Heredia C, Rives S, Salinas JA, Sevilla J et al. Guía de práctica clínica sobre enfermedad de células falciformes pediatrica. Sehop, editor. SEHO, Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas; 2010.

**17.** Telfer PT. Management of sickle cell disease: out-patient and community aspects. Paediatr Child Health (Oxford) [en línea]. Elsevier Ltd; 2011 Aug;21(8):357-62. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j. paed.2011.03.005

**18.** Hematología: guía práctica para el diagnóstico microscopico, -11a° ed. 1a° remp. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Médica panamericana, 2014. 152 p.; pag. 135.

**19.** Madero-López L, Muñoz Villa A. Hematología y oncología pediátricas. 2a ed. rid: Ergon; 2005. Mad

**20.** Lanzkowsky P. Classification and Diagnosis of Anemia in Children. En Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Elsevier 2011. p. 1-13**.**

**21.**Jain S, Kapetanaki MG, Raghavachari N, Woodhouse K, Yu G, Barge S et al. Expression of Regulatory Platelet MicroRNAs in Patients with Sickle Cell Disease. Chi J-TA, editor. PLoS One 2013;8(4):e60932. Disponible en: http://dx.plos.org/10.1371/journal. pone.0060932.

**22.**Damanhouri GA, Jarullah J, Mushtaq G, Kamal MA. Clinical biomarkers in sickle cell 526 Salud Uninorte. Barranquilla (Col.) 2016; 32 (3): 513-527 disease. Saudi J Biol Sci King Saud University 2015;22(1):24-31. Disponible en: http:// dx.Doi.org/10.1016/j.sjbs.2014.09.005

**23.** Saunthararajah Y, Vichinski EP, Embury SH. Sickle cell disease. En: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P (Eds.): Hematology. Basic Principles and Practice. Churchill Livingstone, 4ª edición, Philadelphia 2005, 37: 605-44

**24.** Hebbel RP: Pathobiology of sickle cell disease. En: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P (Eds.): Hematology. Basic Principles and Practice. Churchill Livingstone, 4ª edición, Philadelphia 2005, 36: 591-604.

**25.** Cervera Bravo A, Rueda Núñez F, Benedit Gómez M, López-Vélez R, Sánchez Guilarte J. Drepanocitosis y paludismo: agravación de la enfermedad de base. An Esp Pediatr. 1997;47:191-4.

1. **Aporte del PAT Colectivo al DHS (Desarrollo Humano Sostenible)**

No aplica.

1. **Aportes puntuales del PAT Colectivo al plan de estudios del programa Académico**

No aplica.

1. **Impacto del PAT Colectivo en la producción del Programa.**

No aplica.