

**PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN PARA EL DIAGNÓSTICO
DE LA DREPANOCITOSIS EN POBLACIÓN ADULTA A PARTIR
DE CARACTERÍSTICAS MICRO Y MACROSCÓPICAS EN
RELACIÓN CON ASPECTOS SOCIODEMOGRÁFICOS**

Andrea Valentina Fuentes Arévalo

Jean Marco Garzón Castro

Universidad El Bosque

Facultad de Medicina

Pregrado en Medicina

Bogotá DC.

2023

**PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN PARA EL DIAGNÓSTICO
DE LA DREPANOCITOSIS EN POBLACIÓN ADULTA A PARTIR
DE CARACTERÍSTICAS MICRO Y MACROSCÓPICAS EN
RELACIÓN CON ASPECTOS SOCIODEMOGRÁFICOS**

Andrea Valentina Fuentes Arévalo

Jean Marco Garzón Castro

Director:

Dr. Carl Steven Machuca

Trabajo de Grado para Optar por el Título de Médico Cirujano

Universidad El Bosque

Facultad de Medicina

Pregrado en Medicina

Bogotá

2023



La Universidad El Bosque no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia

Agradecimientos

Queremos agradecer a nuestros padres por su apoyo constante en nuestra formación, a la Universidad El Bosque, a los Docentes que nos acompañaron en este proceso de formación profesional y especialmente al Dr. Carl Steven Machuca, que gracias a su apoyo y sus conocimientos nos guío para la correcta elaboración de este protocolo de Investigación.

Tabla de contenido

Resumen	6
Planteamiento del problema	8
Justificación	10
Objetivos	12
Objetivo general	12
Objetivos específicos	12
Estado del Arte	13
Marco Teórico	16
1. Fisiopatología	16
2. Fenotipos	17
3. Características Macroscópicas	19
4. Características Microscópicas	19
5. Diagnóstico	20
6. Grupo étnico	21
7. Aspectos sociodemográficos	21
Metodología	23
Segunda Parte	24
Materiales	26
Plan de análisis	28
Aspectos éticos	30
Consideraciones Logísticas y Administrativas	31
Productos esperados	34
Recomendaciones	35
Instrumento/ Herramienta	37
Anexo 1. Tabla de Aspectos Sociodemográficos y Características Macroscópica y Microscópicas	39
Anexo 2. Formato de Consentimiento informado	40
Anexo 3. Diagrama de Gantt	41
Bibliografía	43

Resumen

Identificar las diferentes características tanto macroscópicas y microscópicas presentes en la drepanocitosis dentro de la población general mediante el análisis de la relación existente entre dichas manifestaciones y los componentes sociodemográficos de los pacientes para poder elaborar un diagnóstico de manera oportuna y temprana por médicos generales y llevar así un seguimiento de la patología

MATERIALES Y MÉTODOS: Para el desarrollo de este protocolo de investigación se plantea el desarrollo de un instrumento es pertinente la revisión de la historia clínica de pacientes con drepanocitosis independiente de su diagnóstico principal ya sea pre o post mortem. Comparando los componentes sociodemográficos de la historia con los hallazgos tanto macroscópicos como microscópicos

OBJETIVOS: Establecer las características macro y microscópicas junto con los componentes sociodemográficos que describen la relación con el diagnóstico de la drepanocitosis

RESULTADOS: Establecer las diferentes relaciones y factores de riesgo para la drepanocitosis, con el fin de dar un diagnóstico de manera temprana dentro de la población general

CONCLUSIÓN: Reconocer los factores sociodemográficos que pueden llevar a la sospecha de la drepanocitosis para dar un diagnóstico temprano mediante las características macroscópicas como microscópicas

Palabras Clave: Drepanocitosis, Diagnóstico, Microscópico, Macroscópico, Sociodemográfico

Abstract

To identify the different macroscopic and microscopic characteristics present in sickle cell disease in the general population by analyzing the relationship between these manifestations and the sociodemographic components of patients in order to make a diagnosis in a timely and early manner by general practitioners and thus monitor the pathology

MATERIALS AND METHODS: For the development of this research protocol, the development of an instrument is proposed, it is pertinent to review the clinical history of patients with sickle cell disease independent of their main diagnosis, either pre or post mortem. Comparing the sociodemographic components of the history with both macroscopic and microscopic findings

OBJECTIVES: To establish the macro and microscopic characteristics together with the sociodemographic components that describe the relationship with the diagnosis of sickle cell disease

RESULTS: To establish the different relationships and risk factors for sickle cell disease, in order to give an early diagnosis within the general population

CONCLUSION: Recognize the sociodemographic factors that may lead to the suspicion of sickle cell disease to give an early diagnosis using both macroscopic and microscopic features

Keywords: Sickle Cell Disease, Diagnosis, Microscopic, Macroscopic, Sociodemographic

Planteamiento del problema

La Drepanocitosis es una enfermedad genética multisistémica causada por mutaciones en el gen HBB, la cual se encarga de codificar la subunidad β de la hemoglobina, esta enfermedad está predominante en la comunidad afrodescendiente. Cada año nacen entre 300.000 y 400.000 bebés a nivel mundial que padecen de drepanocitosis aproximadamente¹. En USA esta es una de las enfermedades más comunes donde 1 de cada 500 la padece, pero solo 1 de cada 12 tiene la información genética para llegar a presentar el fenotipo².

En Colombia la prevalencia ha ido variando por la diferencia en métodos usados para el diagnóstico, siendo en el 2017 una prevalencia de 0.32 por cada 100.000 personas principalmente en la región pacífica, teniendo como edad promedio los 9 años, pero con mayor prevalencia en personas de 10 a 14 años³. Aunque en estos datos se encuentra una falla en lo referente a diagnóstico en general, puesto que se describen solo casos diagnosticados en la periferia del territorio colombiano, mas no en la centralidad del mismo, pero hay evidencia de que esta enfermedad está repartida en el territorio, incluyendo la misma capital donde se reportan 0 casos en el informe.³

Teniendo en cuenta la prevalencia de la drepanocitosis, se hace preciso definir lo que es una enfermedad huérfana, de modo que según el Artículo 140 de la Ley 1438 de 2011 se definen como Enfermedades Huérfanas⁴ todas aquellas enfermedades crónicamente debilitantes, graves, que amenazan la vida y tienen una prevalencia menor de 1 por cada 5.000 personas. Del mismo modo, al hablar de las enfermedades olvidadas que son propias de los países en desarrollo y afectan ordinariamente a la población más pobre y no cuentan con tratamientos eficaces o adecuados y accesibles a

la población afectada.⁵ dentro de este mismo artículo se precisa la necesidad de mantener actualizada la lista de estas enfermedades cada 2 años, siendo el Ministerio de la Protección Social la entidad encargada de emitir dicha actualización a través de acuerdos con la Comisión de Regulación en Salud (CRES), o en su defecto el organismo competente que actúe en el momento donde se deba realizar la actualización, pero la actualización actualmente no cuenta con el sesgo que se tiene al momento de diagnosticar las mismas a lo largo del territorio nacional, ya sea por desconocimiento o simplemente por falta de herramientas.

Por ello, se hace importante cuestionar si actualmente se reconocen tanto las características macroscópicas como microscópicas de la drepanocitosis para su diagnóstico y destacar si existe relación alguna con diferentes componentes sociodemográficos.

Justificación

Este trabajo busca, por medio de la elaboración de un protocolo de investigación, conocer las características microscópicas y macroscópicas de la *drepanocitosis*, enfermedad clasificada rara o huérfana. Pese a que, según el Boletín epidemiológico en Colombia de la semana 07, durante el 2021 se presentaron 1097 casos reportados al Sivigila, la *drepanocitosis* se ubica dentro de las primeras 5 notificadas con mayor frecuencia⁵, no se cuenta con numerosos registros que faciliten la tarea clínica de identificación de dicha enfermedad. Por lo cual, se pretende aportar herramientas que faciliten por medio de una investigación la identificación de esta patología, para así, el país cuente con un número de casos reportados más preciso, lo que simultáneamente, posibilitará un mayor seguimiento y estudio de esta enfermedad.

De otro lado, este trabajo busca integrar y analizar la importancia de relacionar los factores externos con las características sociodemográficas, de tal manera que permita estimar sectores con mayor propensión y tome el papel de herramienta a la hora de plantear estrategias de salud pública y práctica clínica en estos territorios. Lo anterior se basa en la importancia de emplear las variables como edad, sexo, pertenencia étnica y entidad territorial de residencia para la descripción de prevalencia, incidencia y distribución geográfica³, expuesta en el informe quincenal epidemiológico nacional presentado en el mes de Enero del año 2018.

Consecuentemente, con el fin de brindar una herramienta al ejercicio clínico, y sentar un precedente frente a las estrategias de salud pública. Se construirá una herramienta en donde se mencionen las características clínicas mediante la revisión bibliográfica que

apunte a facilitar y dar a conocer el diagnóstico de *drepanocitosis* de una manera oportuna.

Adicionalmente se plantea ampliar la investigación de esta enfermedad con los resultados obtenidos, para generar un impacto a futuro dentro de las políticas de salud pública en el estado Colombiano, dando a resaltar la importancia y el impacto de la enfermedad dentro de la población Colombiana

Objetivos

Objetivo general

Establecer las características macro y microscópicas junto con componentes sociodemográficos que describen la relación con el diagnóstico de la drepanocitosis en población adulta, en conjunto con la construcción de una herramienta para el análisis de los datos.

Objetivos específicos

- 1.** Conocer el registro bibliográfico acerca de las características microscópicas y macroscópicas clínicas de la drepanocitosis en población adulta registrada en la literatura.
- 2.** Exponer la existencia de componentes sociodemográficos predisponentes para el desarrollo de la drepanocitosis en población adulta.
- 3.** Elaborar una herramienta que facilite la identificación de las características para el diagnóstico de drepanocitosis en población adulta dentro de la investigación.

Estado del Arte

Aunque el encontrar información que abarque las mismas temáticas que se buscan desarrollar y profundizar a lo largo de este protocolo de investigación cuenta con limitaciones, debido a la poca cantidad de trabajos realizados que profundicen dentro de las características y el diagnóstico de la drepanocitosis, se pueden encontrar estudios y guías basados en experiencias y estudios estadísticos, entre otros, los cuales se toman como guía.

Basándonos en un inicio, desde 1949 la Sociedad Americana de Hematología⁶ estableció el diagnóstico de la drepanocitosis por medio de las pruebas de solubilidad y las técnicas electroforéticas.

En 1994 cuando en Reino Unido se realizó una auditoría de detección de células falciformes en una población pediátrica en preparación para procedimientos quirúrgicos y se destacó la identificación de dicha patología por medio de la prueba SSD y su relación con características raciales propios y sus progenitores (bakata 1994). Hacia 1997⁷, debido a que de 2 millones de Americanos aproximadamente 50.000 millones se veían afectados con anemia de células falciformes, Scott y Castro⁷ resaltan la importancia del estudio sanguíneo por electroforesis en niños, con el fin de identificar temprana y su implicación genética.

En el año 2000 en Reino Unido se estimó que cada año “se conciben 28-60 fetos, 17 nacen con talasemia y se conciben 133-238 fetos, 160 nacen con anemia de células falciformes”⁸, por lo cual se busca establecer la política de detección de células falciformes y talasemia mayor, en la cual se destaca la importancia de aplicar el cribado mediante pruebas hematológicas y se discute su pertinencia de forma universal o selectiva.

En el año de 2006, la OMS publica una guía durante la asamblea mundial de salud número 59⁹, se realiza una descripción sobre la drepanocitosis y su importancia dentro de la población, desde la epidemiología de 300.000 recién nacidos al año, y una distribución geográfica donde países africanos como Ghana y Nigeria son predominantes en esta enfermedad, con una prevalencia del 15 al 30%. Siendo Nigeria uno de los países que más recién nacidos vivos con drepanocitosis tiene al año, estando cerca de los 150.000 debido a que cerca del 24% de su población cuenta con el gen mutante de la enfermedad¹⁰.

En el año 2007 la Academia de Pediatría Americana¹¹ publicó un artículo exclusivo de la drepanocitosis, en donde se destacan tres herramientas diagnósticas que son: “Enfoque isoeléctrico, análisis de hemoglobina electroforesis, cromatografía líquida de alta resolución o análisis de ADN”¹¹ y mencionan desde manifestaciones clínicas hasta la presentación de diversos manejos.

En el año 2013 la Universidad de Sussex¹² destacó la implementación de la prueba rápida en microfluidos basados en papel metro PAD con resultados de color y medida por intensidad, diseñada a partir de la necesidad en los servicios de urgencia.

En 2015 la Sociedad Americana de Hematología¹³ estableció la electroforesis, la cromatografía líquida de alta resolución, enfoque isoeléctrico, prueba de solubilidad en

hoz y estudios de ADN como métodos para el diagnóstico primario o como pruebas de confirmación.

En el 2019 se realizó un reporte basado en la experiencia y recolección de datos sacados de Italia, llevando por nombre “Current challenges in the management of patients with sickle cell disease – A report of the Italian experience”¹⁴, esta revisión pone en evidencia la problemática que llevan varias guías de este estilo aplicadas a enfermedades huérfanas.

El artículo “Sickle Cell Disease”¹⁵ realizado por el doctor MA Bender, el cual en un inicio fue publicado en el 2003, pero con el paso de los años se han ido haciendo revisiones siendo la última publicada en el 2021, acá podemos encontrar diferentes métodos de diagnósticos desde temprana edad como el recuento de CBC y reticulocitos, medición de la HbF (%), evaluación del estado del hierro, vitamina D basal; pruebas de función renal y hepática, fenotipo extendido de glóbulos rojos entre otros, además de estudios complementarios genéticos como la tipificación de HLA al individuo afectado y a todos los hermanos biológicamente compatibles completo, adicionalmente se describen algunos cambios en órganos afectados por esta enfermedad y el manejo de posibles complicaciones que el paciente llegue a presentar.

Marco Teórico

Si bien el conocimiento de características macroscópicas y microscópicas de la drepanocitosis ha sido descrito con anterioridad y ha ido en seguimiento además de la evolución en la descripción de la misma, algunos casos no son muy claros en las características que se presentan debido a las variantes que están relacionadas con la de la enfermedad.

Existen pocos estudios en relación a características que pueda a llegar a presentarse en la drepanocitosis, al hablar sobre el contexto especial de cada persona y el cómo varía según las diferencias socioeconómicas de las personas, incluso al hablar de Colombia como país foco de donde se busca conseguir la información.

Por lo anterior, resaltaremos algunas distinciones específicas como prevalencia por grupo étnico, fisiopatología y criterios para su diagnóstico, buscando dar base a la exploración posterior que se realizará con los casos a presentar.

1. Fisiopatología

La polimerización de la HbS es el factor principal para la generación de la drepanocitosis.

Ante la presencia de una hipoxia celular o tisular, la deshidratación o el estrés oxidativo, las cadenas mutadas de la molécula de HbS tienden a cristalizar en un núcleo de polímero. Dicha polimerización va a alterar la arquitectura y a la forma del eritrocito

a una medialuna u hoz característica, aumentando así su rigidez. Esta polimerización de la HbS es dinámica y dependiente de la tensión de oxígeno local, del mismo modo es promovida por la acidosis (disminuye la afinidad por el oxígeno de la HbS) y la hiperosmolaridad (aumenta la concentración de Hb en los eritrocitos)¹⁵.

La polimerización está influenciada por la presencia o ausencia de HbF, que contiene cadenas de γ -Hb en lugar de β -Hb ($\alpha_2\gamma_2$). En los eritrocitos que contienen HbF (conocidas como células F), la presencia de HbF diluye la concentración de HbS, lo que aumenta el umbral en el que se produce la polimerización¹⁵. El proceso de la formación de una hoz es cíclico, donde los eritrocitos están oscilando entre la forma bicóncava normal y la forma de media luna anormal. Sin embargo, con el tiempo dicho cambio pasa a ser irreversible y los eritrocitos falciformes adquieren una forma de hoz permanente, lo que aumenta el riesgo de hemólisis y crisis vaso oclusivas¹⁶.

Como consecuencia de los ciclos de polimerización repetidos, estos nuevos eritrocitos suelen exhibir una adhesión anormalmente alta al endotelio activado, debido a cambios de membrana adquiridos y receptores de adhesión retenidos en los reticulocitos, especialmente los reticulocitos de estrés. Aumentando el tiempo de tránsito microvascular, estimulando aún más la formación de falciformes. Esto da como resultado la hemólisis prematura de los eritrocitos y episodios vasooclusivos frecuentes y generalizados con daño orgánico agudo y crónico posterior¹⁵.

2. Fenotipos

La existencia de algunos fenotipos se ha mostrado en una distribución geográfica específica y está asociada con variantes genéticas ya conocidas o sospechadas. Estos fenotipos no son necesariamente excluyentes entre sí, ya que se pueden superponer.

Fenotipo Vasooclusivo. Se caracteriza por un hematocrito más alto. Los individuos con este fenotipo están predispuestos a frecuentes crisis de dolor vasooclusivo, como el síndrome torácico agudo (que es, una crisis vasooclusiva de la vasculatura pulmonar) y la osteonecrosis. La coherencia de la α -talasemia reduce la hemólisis (al reducir la concentración intracelular de HbS, que ralentiza la polimerización y hemólisis de la HbS) pero promueve un mayor hematocrito ¹.

Fenotipo de hemólisis y vasculopatía. Se caracteriza por un hematocrito más bajo acompañado de niveles más altos de lactato deshidrogenasa y bilirrubina séricas, lo que indica una anemia hemolítica más severa. Los individuos de este grupo tienen riesgo de accidente cerebrovascular isquémico, hipertensión pulmonar, úlceras en las piernas, cálculos biliares, priapismo y posiblemente nefropatía. También va a promover un gasto cardíaco elevado como mecanismo compensatorio, sugiriendo que dicho flujo sanguíneo excesivo promueve la vasculopatía ¹.

Fenotipo alto de HbF: Se caracteriza por la expresión persistente de HbF en un rango del 10 a 25% de la Hb total debido a diferentes variantes genéticas que generalmente reducen la gravedad clínica. Sin embargo, no todos los individuos con la distribución celular desigual común de la HbF llegan a tener un fenotipo leve. Los niveles de expresión del 25-50% de HbF en cada eritrocito conducen a una mejora casi completa de la SCA, con síntomas clínicos raros y sin anemia ¹.

Fenotipos de dolor: Se caracteriza por una sensibilidad al dolor o protectores del dolor. Los individuos de este grupo, experimentan el dolor de una manera diferente, se cree, es posiblemente por la neurofisiología alterada. Un ejemplo de un modificador genético del dolor es GCH1, que está asociado con la sensibilidad al dolor y una variante del mismo está asociada con la frecuencia de dolor severo¹.

Para el desarrollo de este trabajo se realizó una búsqueda sistemática de artículos relacionados con características fisiopatológicas, genéticas, sociales y diagnósticas.

3. Características Macroscópicas

Las principales características que se pueden encontrar están relacionadas con los eventos vasooclusivos que se puedan generar, dichos eventos vaso oclusivos van a estar relacionados principalmente con la isquemia en los tejidos, lo cual conlleva a dolor y lesión tanto aguda como crónica de un órgano o sistema, teniendo como principales focos el hígado, los riñones, el bazo, los pulmones, el cerebro y la médula ósea¹⁸

Las complicaciones de dichos eventos incluyen la dactilitis que es la inflamación dolorosa de las manos y/o pies, episodios de dolor agudos y dolor agudo en el pecho, otra complicación común es el arresto esplénico que puede conllevar a una anemia aguda secundaria¹⁸, del mismo modo la población joven cuenta con más predisposición a las infecciones que se desarrollen en una septicemia o una meningitis¹⁹, además de ser vulnerables a la enfermedad neumocócica invasora debido a la hipo/asplenia¹⁸.

Por último, debido a las complicaciones comunes que conlleva la drepanocitosis, se puede llegar a encontrar cambios que se pueden correlacionar con infartos en órganos como el cerebro y el corazón¹⁸, causando lesiones en los órganos que terminan dando una limitación de la vida de los mismos¹⁸.

4. Características Microscópicas

Como es bien sabido y ha sido mencionado previamente, la principal característica de este tipo de anemia es la forma de los eritrocitos donde estos toman un aspecto de hoz o

semilunar el cual es fácilmente diferenciado. Del mismo modo se ha encontrado evidencia donde la densidad de los eritrocitos disminuye durante la evolución de las crisis dolorosas¹⁸.

En extendidos de sangre, se puede llegar a encontrar un incremento de las células blancas, siendo más presente los neutrófilos dentro de todos los leucocitos, esto esta asociado a un incremento de la Proteína C reactiva, cuando el cuerpo se encuentra sometido al estrés por la falta de oxígeno¹⁸.

5. Diagnóstico

Según el texto *La sangre y sus enfermedades*¹⁷, el recién nacido posee un gran porcentaje de Hb fetal entre 8-10 semanas, no es posible su diagnóstico temprano. Por lo tanto, pese a su prevalencia asintomática se identifica debido a diversas crisis.

Crisis de infarto: Se caracteriza por la obstrucción de los vasos sanguíneos rígidos, causando muerte tisular debido a la hipoxia. Se manifiesta en huesos, debido a la oclusión de la microvasculatura de la médula ósea, como abdomen agudo por la oclusión de vasos mesentéricos y modificaciones esplénicas (auto esplenectomizado) identificables mediante cuerpos de Howell-Jolly en los eritrocitos.

Crisis aplásica: Usualmente se evidencia por reticulocitopenia, causado por infección viral de parvovirus humano B19, de características citotóxicas ante precursores eritroides.

Crisis secuestro esplénico: Se caracteriza por presentar un recuento de Hb <6g/100µl, esplenomegalia, reticulocitosis y trombocitopenia. Debido al atrapamiento de eritrocitos en el bazo.

Laboratorio: Mediante el análisis de sangre periférica se observa la célula en forma de hoz, cuerpos de Howell-Jolly en los eritrocitos, hemoglobina 6-9g/dl, aumento bilirrubina indirecta, aumento IgA y reticulocitosis. El aumento de los leucocitos se considera un marcador de morbimortalidad.

6. Grupo étnico

El desarrollo a nivel genético para la formación de las células falciformes tiene mayor prevalencia en el grupo afro, debido a que esta mutación en sus inicios era benéfica al darse como un modo de protección para la población de ese momento que se encontraba en zonas endémicas de malaria, zonas como lo son África, India, el Mediterraneo o incluso el Medio Este¹⁶.

7. Aspectos sociodemográficos

1. Sexo: Según la OMS se define como las características biológicas y fisiológicas que definen al sujeto como hombre o como mujer²⁰. Se le adjudica como realidad biológica inalterable hembra o macho en la especie humana¹⁸.

2. Raza: Se define como “el conjunto de señales visuales y genéticas de la diversidad humana”, variables dependientes de la distribución geográfica, cultura, económica, científica y política²¹.

En 2017 Carlos Galindo se propuso estudiar la diversidad de “razas” con distinción geográfica por países, por medio de un censo de categorías raciales en donde conciden: blanco, negro, indígena y mestizo²¹.

3. Procedencia: Según la OMPI se define como "una indicación referida a un país o a un lugar situado dentro del país en tanto que país o lugar de origen de un producto"²².

Se seleccionaron los términos MeSH, con el fin de establecer algoritmos de búsqueda dirigidos exclusivamente al tema de interés, los cuales fueron: Sickle cell disease, Drepanocitosis, Hematologic Disease a partir de dichos algoritmos fueron aplicados en las bases de datos: PubMed, Clinical Key, Access Medicina y Elseiver.

Metodología

El presente protocolo de investigación se aplicará para el desarrollo de estudios cuantitativos de tipo observacional serie de casos, los cuales se recomienda desarrollar en dos partes, mediante el abordaje de mínimo 5 historias clínicas, dentro de una población de pacientes con drepanocitosis independientemente de su diagnóstico base. En consideración de la clasificación de la drepanocitosis como enfermedad “rara” o “huérfana” es necesario desarrollar revisión bibliográfica previa y durante su desarrollo. Debido a la constante actualización y seguimiento, de igual manera, a su importancia a nivel mundial en términos de salud pública.

Reconociendo la importancia del seguimiento estadístico, se buscará identificar características macro y microscópicas de la drepanocitosis que fortalecerán los criterios de diagnóstico para dicha enfermedad, en relación con características sociodemográficas, por medio de un plan de análisis estadístico descriptivo.

Adicionalmente, se destaca la importancia de contar con el aval y acompañamiento de la institución seleccionada para la investigación durante la planeación, desarrollo y conclusión del estudio, con datos verídicos y confiables que serán aplicados como soporte en las conclusiones garantizando el cumplimiento de derechos de confidencialidad en las historias clínicas.

Primera Parte

Teniendo en cuenta la importancia de la enfermedad y su seguimiento a nivel mundial, es primordial ahondar sobre su fisiopatología, características clínicas, posible prevalencia étnica, criterios diagnósticos y caracterización genética de manera continua mediante una revisión de la bibliografía tanto retrospectiva como la más actualizada, siendo esta una de las enfermedades que llegan a afectar a una gran parte de la población adulta a nivel mundial con una gran cantidad de complicaciones y pocos tratamientos accesibles.

Segunda Parte

Para esta segunda parte, se recomienda la aplicación del estudio en un mínimo de cinco casos clínicos, de manera que permitan contar con material suficiente para su caracterización y diferenciación, teniendo como condición que cumplan con los siguientes criterios de inclusión: tener un diagnóstico de drepanocitosis, contar con el acceso a muestras de tejidos o fluidos y el aval para su manipulación, conocimiento de datos sociodemográficos y la historia clínica completa, para que de esta manera sea posible identificar características macro y microscópicas. Es decir, químicas, histopatológicas, fisiopatológicas, microscópicas, anatómicas, clínicas, paraclínicas, imagenológicas, étnicas, raciales, demográficas, económicas, nutricionales y poblaciones. De manera que sea posible identificar y destacar el comportamiento fisiopatológico y su relación con la genética y el medio ambiente.

Con la información obtenida hasta el momento se deberá realizar y documentar el análisis detallado mediante la comparación de los datos. Para ello se implementará la herramienta, que ayuda a focalizar el estudio y el abordaje hacia la información

obtenida. Es de gran importancia el uso adecuado de la herramienta, pues permite identificar y resaltar las propiedades características de la enfermedad, teniendo en cuenta la visión panorámica que refleja, de tal manera que se consiga facilitar su seguimiento en el futuro.

Una vez se realice el estudio y la caracterización detallada, se deberán destacar y buscar las congruencias frente al diagnóstico y evaluar la eficacia de la herramienta para futuras mejoras, intervenciones y aplicaciones. Para finalizar, se consignarán cada uno de los resultados obtenidos, las novedades identificadas, las dificultades y/o incongruencias, de manera que permita el análisis tanto específico como general y la comprensión de la enfermedad. Lo cual fortalecerá el ejercicio médico mediante su integración como impresiones diagnósticas.

Materiales

Para el desarrollo del presente estudio se especificó la búsqueda mediante criterios de inclusión tales como: Sickle cell disease, Drepanocitosis, Hematologic Disease, Anemia de Células Falciformes, Adult y de exclusión como: Leishmaniasis, Pediatric.

Como herramienta principal de análisis y comparación se especificaron características macro y microscópicas. Es decir, químicas, histopatológicas, fisiopatológicas, microscópicas, anatómicas, clínicas, paraclínicas, imagenológicas, étnicas, raciales, demográficas, económicas, nutricionales y poblaciones. Las cuales permitirán la comparación y distinción para estudios de mayor especificidad al momento del diagnóstico de un caso posible o sospechoso de drepanocitosis.

Asimismo, la aprobación e inclusión de características macro y microscópicas anteriormente detalladas y su relación con aspectos socio demográficos, permitiendo guiar la sospecha diagnóstica y la determinación basada en la evidencia del diagnóstico final de anemia de células falciformes.

Instrumento de análisis

Teniendo en cuenta la necesidad de la organización de la información para el análisis de un caso clínico, de manera que permita eliminar sesgos, minimice los errores y centralice la interpretación. Se debe tabular, con base a las características químicas, histopatológicas, fisiopatológicas, microscópicas, anatómicas, clínicas, paraclínicas, imagenológicas, identificadas mediante la investigación adecuadamente desarrollada previamente y posterior a ello complementar con aspectos de relevancia identificados en la historia clínica, en concordancia con características sociodemográficas como raza, sexo, edad, procedencia, natural y comorbilidades. Siendo estos pilares fundamentales desde la visión epidemiológica y frente al ejercicio de salud pública en publicaciones previas (Anexo 1).

Plan de análisis

¿Qué datos se buscan y cuál es su importancia?

Entre los principales datos que se buscan conseguir están las características Micro/Macroscópicas, mediante estos datos se deberán establecer los diferentes hallazgos de mayor probabilidad y recurrencia dentro de los casos realizados, teniendo en cuenta la prevalencia de la enfermedad. Adicionalmente es de gran importancia el tipo de diagnóstico, pre o post mortem del paciente, para que de esta manera se logren aportar comparaciones entre ambos tipos de diagnósticos, además de la relación de la drepanocitosis dentro de la morbi-mortalidad de los pacientes y la calidad de vida.

Por último, dentro de los datos con más importancia que se buscan conseguir, están las características sociodemográficas de los diferentes casos, puesto que, es pertinente el evaluar la entidad de los aspectos comportamentales, culturales, sociales y demográficos de los pacientes respecto al desarrollo y expresión de la drepanocitosis a lo largo de su historia natural, la expresión de los fenotipos y el impacto de la misma patología dentro del entorno.

¿Cómo aportan en el abordaje y resolución de los objetivos de la investigación?

Destacar la caracterización de la drepanocitosis bajo la integración de aspectos paraclínicos, patológicos, diagnósticos y sociodemográficos, que permitan, fortalecer y familiarizar el ejercicio médico, ahondando en la distribución del territorio nacional, aportando de forma significativa en el registro epidemiológico Colombiano. Permitiendo de esta manera, direccionar el enfoque, abordaje y aportar a la visión de salud pública, que permita optimizar recursos, establecer tasas de riesgo y tiempo de

identificación, redireccionamiento y respuesta oportuna por parte de los profesionales e instituciones de salud.

Aspectos éticos

La investigación a desarrollar se clasifica como “investigación con riesgo mínimo” basados en la Resolución 8430 de 1993⁶, dado que para la recolección de datos para el desarrollo buscado, se hace necesario el conocer además de la historia clínica, el estado físico de los sujetos y estudios de laboratorio con fluidos de los mismos para cumplir con los objetivos. Por lo cual, es importante destacar que dada su clasificación, el Comité de Ética en Investigación de la institución investigadora, podrá autorizar que el Consentimiento Informado se obtenga sin formularse por escrito y podrá dispensar al investigador de la obtención del mismo.

Cabe destacar, que se debe realizar la solicitud a la institución mediante una carta de presentación y explicación, especificando el número o datos de las historias clínicas y de presentar consentimiento informado, adjuntar el mismo.

Anexo 2 Modelo de consentimiento informado.

Consideraciones Logísticas y Administrativas

Para la implementación del instrumento y desarrollo de la investigación, se propone un cronograma de actividades como se muestra en el **Anexo 3** compuesta por tres momentos, el primero se destaca la revisión bibliográfica detallada, estado del arte, innovaciones científicas, protocolos, simposios, guías de práctica clínica, en población adulta, con el fin de actualizar el marco teórico y desarrollar un seguimiento adecuado de los avances frente a las enfermedades huérfanas, específicamente drepanocitosis.

Seguido a ello, por lo que se propone durante la investigación el uso o participación de material legal (historias clínicas, tejidos, muestras, fluidos) se deben discutir, redactar y presentar la propuesta al comité de ética de la institución, de tal manera que mediante la solicitud de investigación, sea concedido el acceso al material suficiente que permita aplicar completamente la herramienta **Tabla No.1** y no limite ni entorpezca la calidad de la información, hallazgos o conclusiones allí descritos.

Finalmente y debidamente avalado, se realiza la evaluación del material recolectado, su pertinencia mediante los criterios de inclusión y exclusión anteriormente detallados, para aplicar correcta y totalmente la herramienta, se verifica la funcionalidad de la misma mediante la socialización del análisis y la conformación de conclusiones dentro del grupo investigador respectivamente y conjunto a esto se destacan aspectos potencialmente adicionales y/ correctivos tanto de la herramienta como del enfoque investigativo. Logrando de esta manera y partiendo de un primer modelo un mayor enfoque en la importancia de sospechar e identificar una de las enfermedades huérfanas con una alta prevalencia.

Presupuesto

Es de notar, que para la aplicación del presente protocolo es necesario contar con recursos físicos y monetarios como: Una computadora para la investigación en bases de datos y fuentes que complementen la investigación, la redacción del documento y a manera de ayuda para el análisis mediante la comparación de los resultados archivados y obtenidos, para la consecuente generación de las conclusiones. Acceso a internet, con el cual se busca mantener actualizadas las referencias bajo las cuales se trabajará a lo largo del proyecto. Método de transporte para dirigirse al Hospital o Institución correspondiente las veces que sean necesarias además de tener presupuesto para la alimentación, ya sea tanto el refrigerio como el almuerzo.

Para gran parte de este estudio es necesario contar con material para realizar estudios microscópicos (microscopio, láminas, laminillas, aceite de inmersión) y una cámara con la cual se busca tomar foto tanto de los hallazgos anormales como de los normales en el microscopio de cada una de las muestras obtenidas de los pacientes y de este modo poder comparar para los resultados.

Médico general: El médico general es el encargado de la recolección de datos por parte del paciente y la familia previa información dada y firma del consentimiento informado, es decir, es el encargado de realizar la entrevista e interpretar tanto datos de la misma como de los estudios a realizar, los cuales deben ser ingresados en la base de datos con la intención de ir archivando la información de cada paciente de manera ordenada para el posterior análisis.

Estudiante: El estudiante cumple con un rol de apoyo para el médico general en caso de ser necesario, entre sus principales funciones son el apoyo en la búsqueda de la información, participación en la recolección de los datos y el ingreso de los mismo

dentro de la base de datos que tiene como fin recabar los hallazgos obtenidos a lo largo de la investigación.

	Recurso	Cantidad	Valor Unitario	Valor total
Recursos Físicos	Computador	2	1'200.000	~2'400.000
	Wi - Fi	1	50.000	50.000
	Microscopio	1	4'300.000	4'300.000
	Base de Datos	1	200.000	200.000
	Papelería	-	22.500	~22.500
Talento Humano	Medico General	1	2'300.000	~2'300.000
	Estudiante	-	1'500.000	~1'500.000
Otros	Transporte	-	2.500	~200.000
	Almuerzo	-	12.000	~400.000
	Refrigerio	-	8.000	~240.000
Total				~11'612.500

Productos esperados

El producto académico esperado, será un estudio de una serie de casos de pacientes con drepanocitosis en donde se actualice el marco teórico, se aplique la herramienta propuesta o una herramienta modificada según intereses y necesidades del grupo investigador, con la presentación del análisis y de las conclusiones pertinentes para el diagnóstico de la drepanocitosis en la población. En busca de generar o sentar las bases para un estudio de mayor complejidad que complemente y encuentre espacios blancos en la herramienta propuesta.

Adicionalmente se busca que, mediante el trabajo realizado, se pueda utilizar a manera de interés y capacitación en los médicos generales, estudiantes del área de la salud y actores en la salud pública, para así dar seguimiento y manejo a esta patología mediante un diagnóstico oportuno y medidas públicas para llegar a las poblaciones que tienen mayor predisposición.

Recomendaciones

Este protocolo de investigación, ha sido realizado con la intención de ser aplicado en un estudio de pacientes con drepanocitosis independiente de su estrato socioeconómico, raza y demás variables sociodemográficas. El estudio puede ser realizado por médicos generales en hospitales de cualquier nivel los cuales pueden contar con el apoyo de estudiantes de medicina en caso de que estén interesados para la investigación.

Es importante planear con anticipación el tiempo en el que se busca realizar la investigación para cumplir en el tiempo el cronograma deseado, del mismo modo la cantidad de casos a usar y el hospital del cual se busca obtener el aval, por esta razón un contacto constante y estrecho con el hospital es necesario para agilizar el proceso y evitar el uso de intermediarios. Para la actualización y búsqueda de la bibliografía, se pueden usar bases de datos como Orphanet, Pubmed y BMJ Journals, puesto que son actualizados con cientos de artículos diariamente entre los cuales se pueden llegar a encontrar nuevos estudios sobre la drepanocitosis, del mismo modo que en Orphanet se puede encontrar información sobre planes de estudios a futuro sobre dicha enfermedad

Para lograr el aval por parte de la institución, es necesario realizar una carta de presentación con los nombres de todos los participantes, especificando materiales, tiempos, y demás requerimientos, la justificación y/o finalidad del estudio y la metodología que se utilizará, para el primer acercamiento es necesario mantener una relación de cordialidad y respeto al mismo tiempo que se explica con detalles la intención del estudio y el procedimiento del mismo además de mostrar seguridad y compromiso con la obtención de resultados al presentarse ante la institución y el comité de ética en caso de que se requiera. Es de gran importancia nombrar a la institución que apoya o financia su desarrollo.

Durante el tiempo de espera para el aval, se debe ir adelantando el formato del consentimiento informado a usar, conseguir datos de contacto de los pacientes en caso de ser posible y mantener en constante actualización la información para evitar la desinformación por ir desactualizado en los últimos estudios y avances realizados durante la práctica.

La idea de este protocolo es realizarse de manera asertiva, para así conseguir información viable y con sesgos de datos reducidos que den un análisis no objetivo. De este modo se busca el proporcionar documentos o artículos con relevancia en el campo para el cual fue diseñado.

Instrumento/ Herramienta

	E d a d	S e x o	Proc eden cia	Nat ural	Comor bilidad es	R H	Ocupac ión	Raza	Tipo de dx	Cuerpos de Howell- Jolly	Eritrocito en Hoz	Osteo necros is	ACV	Fibrosis hepática	GEF	Hallazgos macroscópi cos	Espleno megalia	Necrosis Papilar
C a s o 1	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
C a s o 2	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
C a s o 3	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
C a s o 4	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*

C a s o 5	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
-----------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Tabla N 1. Elaboración propia. Características de cada caso.

Anexo 1. Tabla de Aspectos Sociodemográficos y Características Macroscópica y Microscópicas

	Caso N°
Raza	
Sexo	
Edad	
Procedencia	
Lesion de Medula Espinal	
Esplenomegalia	
Osteonecrosis	
Dactilitis	
Enfermedad Neumocócica Invasora	
Secuestro Esplenico	

Tabla N°2. Elaboración propia: Muestra estadística de casos analizados.

Anexo 2. Formato de Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO USO DE DATOS PERSONALES E IMÁGENES

Yo _____ identificado(a) con el número de cédula _____ expedida en _____ en calidad de familiar/tutor/representante legal de _____ con el número de documento _____. Por medio de la presente, declaro que el Doctor _____, me ha manifestado su intención de divulgar y hacer público el caso clínico relacionado con Celulas de Anemias Falciformes (Drepanocitosis)

Y que solicita mi permiso para usar datos de mi historia clínica y tomar fotografías clínicas que serán utilizadas con fines académicos y científicos.

En conformidad con lo dispuesto en las normas vigentes sobre protección de datos personales, en especial las Leyes 1581 de 2012, 1712 de 2014 y los Decretos 1074 de 2015 y 1081 de 2015, autorizo libre, expresa e inequívocamente para proceder al tratamiento de los siguientes datos:

Historia Clínica	Fotografías Macroscópicas	Fotografías Microscopicas
------------------	---------------------------	---------------------------

Manifiesto que he sido informado que el producto de este reporte puede ayudar a personas que padezcan la misma condición médica, que mi identidad no será revelada y que se garantizará la confidencialidad de los datos y se velará porque mi privacidad y anonimato se mantengan en todo momento.

Teniendo en cuenta lo anterior, autorizo de manera voluntaria, previa, explícita, informada al grupo de estudiantes de la Universidad el Bosque para tratar los datos personales solicitados para cumplir con los fines relacionados con su objetivo del desarrollo de artículo de serie de casos en relación a la drepanocitosis como proyecto de grado. La información obtenida para el Tratamiento de los datos personales la he suministrado de forma voluntaria y es verídica.

Nombre, firma y Número de identificación del TESTIGO 1
Dirección
Teléfono
Correo Electrónico

Nombre, firma y Número de identificación del TESTIGO 2
Dirección
Teléfono
Correo Electrónico

Nombre, firma y Número de identificación del INVESTIGADOR
 Dirección
 Teléfono
 Correo Electrónico Paciente o representante legal

Anexo 3. Diagrama de Gantt

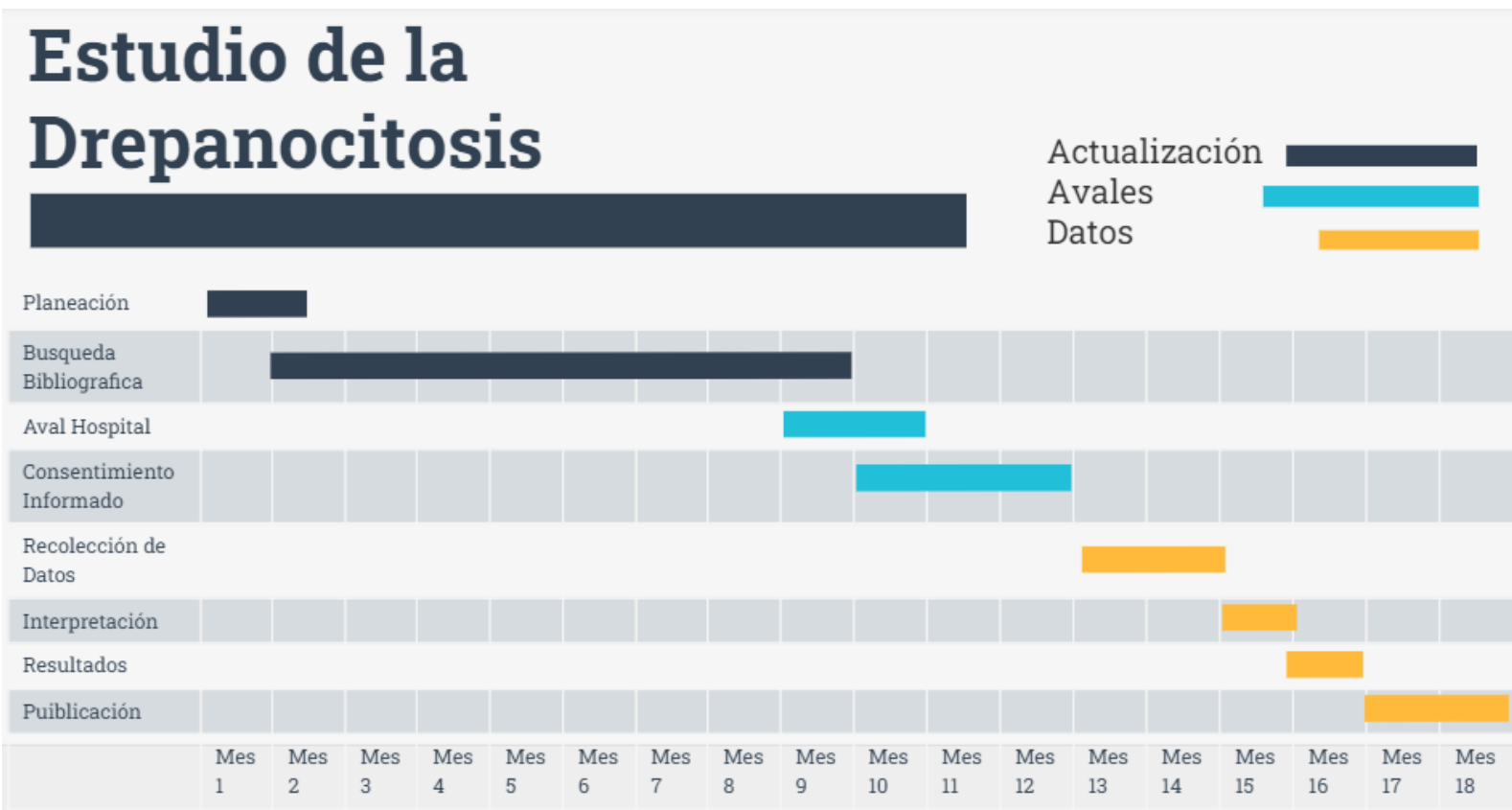


Tabla N°3: Elaboración propia. Muestra de cronograma de actividades

Tener en cuenta que el tiempo esperado para el desarrollo del protocolo de investigación se puede ver alterado debido a diferentes factores que pueden suceder causando así su prolongación, tales como, demora en la autorización y aval por parte de la institución, procesos adicionales que solicite la institución para poder realizar el

trabajo, dificultad para la recolección de datos debido a la dificultad de acceso para la información archivada o el contacto con los pacientes.

Bibliografía

- (1) Kato G, Piel F, Reid C, Gaston M, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, Smith W, Panepinto J, Weatherall D, Costa F, Vichinsky E. Sickle cell disease. Nature Reviews Disease Primers
- (2) Sedrak A, Kondamudi N. Sickle Cell Disease. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- (3) Gaviria Uribe A, Edwin Prieto Alvarado F, Edwi. Iqen informe quincenal epidemiológico Ministro de Salud y Protección Social
- (4) Ley 1438 de 2011. República de Colombia. 2011.
- (5) Semana epidemiológica 07
- (6) Itano Ha, Pauling L. A rapid diagnostic test for sickle cell anemia. Blood. 1949 Jan;4(1):66Pmid: 18103217.
- (7) Scott RB, Castro O. Screening for sickle cell hemoglobinopathies. Jama. 1979 Mar 16;241(11):1145-7. Pmid: 762766.
- (8) Streetly A. A national screening policy for sickle cell disease and thalassaemia major for the United Kingdom. Questions are left after two evidence based reports. Bmj. 2000 May 20;320(7246):1353-4. doi: 10.1136/bmj.320.7246.1353. Pmid: 10818007; Pmcid: Pmc1118032.

- (9) World Health Organization. Sickle-cell anaemia. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/20890/A59_9-en.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
- (10) Resolución 8430 de 1993. República de Colombia. República de Colombia Ministerio de Salud
- (11) M. Catherine Driscoll; Sickle Cell Disease. *Pediatr Rev* July 2007; 28 (7): 259–268. <https://doi.org/10.1542/pir.28-7-259>
- (12) Yang X, Kanter J, Piety NZ, Benton MS, Vignes SM, Shevkoplyas SS. A simple, rapid, low-cost diagnostic test for sickle cell disease. *Lab Chip*. 2013 Apr 21;13(8):1464-7. doi: 10.1039/c3lc41302k. PMID: 23429713.
- (13) Naik RP, Haywood C Jr. Sickle cell trait diagnosis: clinical and social implications. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015(1):160-7. doi: 10.1182/asheducation-2015.1.160. PMID: 26637716; PMCID: PMC4697437.
- (14) Bender MA. Sickle cell disease. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al, eds. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1377/>. Accessed 2022.
- (15) Russo, G., De Franceschi, L., Colombatti, R. *et al*. Current challenges in the management of patients with sickle cell disease – A report of the Italian experience. *Orphanet J Rare Dis* 14, 120 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1099-0>
- (16) Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson R. *Comprehensive Clinical Nephrology Sixth Edition*. (2019)

(17) Carlos J, Pérez J. Hematología. La sangre y sus enfermedades, 4 ed capítulo 11: Drepanocitosis

(18) Ekman K. Sobre la existencia del sexo reflexiones sobre la nueva perspectiva de género. 1st ed. UNIVERSITAT DE VALÈNCIA: Ediciones Cátedra; 2021. https://www.catedra.com/primer_capitulo/sobre-la-existencia-del-sexo.pdf.

(19) Lobitz S, Telfer P, Cela E, Allaf B, Angastiniotis M, Backman Johansson C, Badens C, Bento C, Bouva MJ, Canatan D, Charlton M, Coppinger C, Daniel Y, de Montalembert M, Ducoroy P, Dulin E, Fingerhut R, Frömmel C, García-Morin M, Gulbis B, Holtkamp U, Inusa B, James J, Kleanthous M, Klein J, Kunz JB, Langabeer L, Lapouméroulie C, Marcao A, Marín Soria JL, McMahon C, Ohene-Frempong K, Périni JM, Piel FB, Russo G, Sainati L, Schmutz M, Streetly A, Tshilolo L, Turner C, Venturelli D, Vilarinho L, Yahyaoui R, Elion J and Colombatti R. Newborn Screening for Sickle Cell Disease in Europe: recommendations from a Pan-European Consensus Conference. British Journal of Haematology. Jul 02, 2018

(20) Trejo Pérez F, Padilla-Bautista J, El significado del sexo: Edad y sexo como características determinantes. . September 14, 2014.

(21) Yudel M. Breve historia del concepto de raza. 2009. <https://roderic.uv.es/bitstream/handle/10550/48890/32-47.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

(22) Londoño J. La denominación de origen y el alcance de su protección. La propiedad inmaterial. 2009 (13):41-58. <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/3135157.pdf>.

