

Anemia de células falciformes en adultos

Estudio clínico de 51 pacientes tratados en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl

Luis F. Pinto, Francisco Cuéllar, Luz M. Maya, Magda L. Murillo, María C. Mondragón, Leonor Alvarez

La anemia de células falciformes (ACF) es la anemia hereditaria más común en el mundo. En nuestro medio la frecuencia de rasgo falciforme varía entre 1.2% en Medellín y 14.7% en poblaciones negras del Chocó.

El presente estudio informa el análisis clínico y de laboratorio de 51 pacientes adultos con ACF, tratados en la Sección de Hematología desde 1960 a 1989.

La ictericia (47%), el síndrome anémico (14%) y las crisis dolorosas (14%) fueron las causas más frecuentes de consulta, como se informa en la literatura. Desde el punto de vista del laboratorio, la hemoglobina promedio fue de 8.3 ± 1.3 gr%, los reticulocitos de $15+8\%$, la bilirrubina de 4.2 ± 2.4 mg% y la hemoglobina fetal de $8.5 \pm 4.9\%$. Datos parecidos a los encontrados en otros países del área del Caribe en donde la ACF tiene una frecuencia alta.

Se concluye que la ACF en nuestro medio tiene un fenotipo benigno, resultado del ancestro africano modificado por el mestizaje y los demás factores del ecosistema geográfico.

INTRODUCCION

La anemia de células falciformes (ACF) es una hemopatía que se caracteriza por glóbulos rojos

en forma de hoz cuando están desoxigenados, e identifica a una familia de hemoglobinopatías que tienen en común la herencia de un gene portador del defecto en la cadena beta de la hemoglobina (HbS) de al menos uno de los padres. La ACF o el estado homocigote de la HbS, también conocida como HbSS, se genera por la herencia de ambos padres del gen de la Hbs. La mutación falciforme se produce por la sustitución del aminoácido valina por ácido glutámico en el sexto aminoácido de la cadena beta de la globina. Estos aminoácidos tienen polaridades diferentes, como resultado de lo cual las moléculas de HbS desoxigenadas se cristalizan formando los tactoides que finalmente alteran al glóbulo rojo produciendo la patognomónica célula en hoz. Este fenómeno se conoce también como gelación y cuando es irreversible produce las manifestaciones clínico-patológicas de la enfermedad, fundamentalmente caracterizadas por hemolisis y obstrucción de la microcirculación, que priva de oxígeno a los tejidos con consecuente daño de los mismos (SNC, aparato cardiovascular, riñón, etc.) (1, 2).

Cerca de 70 millones de personas padecen esta hemoglobinopatía y 86% de ellos se localiza en el África tropical (3). La población de la región tropical del continente americano es ampliamente heterogénea en cuanto a factores genéticos, geográficos, ecológicos y culturales, todo lo cual determina, por ende, variabilidad en cuanto a la incidencia, prevalencia y forma de presentación de la enfermedad (4). Es así como la frecuencia del gene falciforme en nuestro medio varía entre 7.7 y 14.7% en una población negra del departamento del Chocó a 1.2% en Medellín (4-7). El

Dr. Luis Fernando Pinto Peñaranda: Residente III de Medicina Interna; Dr. Francisco Cuéllar Ambrosi: Jefe Sección Hematología; Lic. Luz Marina Maya Mejía: Bacterióloga; Lic. Magda Lucía Murillo Gil: Bacterióloga; Lic. María Cecilia Mondragón Arismendy: Bacterióloga; Lic. Leonor Alvarez Peláez, Sección de Hematología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín.

Solicitud de separatas al Dr. Cuéllar.

mismo patrón de frecuencia se observa en países vecinos de la cuenca del Caribe y Latinoamérica (4, 8).

El presente estudio analiza, desde el punto de vista clínico, a 51 pacientes adultos con ACF controlados en la Sección de Hematología del Hospital Universitario San Vicente de Paúl (HUSVP), entre los años 1960 y 1989.

MATERIAL Y METODOS

La Sección de Hematología de adultos del Hospital Universitario San Vicente de Paúl (HUSVP) en el periodo comprendido entre 1960 y 1989 tiene registrados 51 pacientes con diagnóstico de ACF cuyas historias clínicas y de laboratorio se han podido analizar. Las pautas diagnósticas aceptadas para la inclusión e el presente análisis, además de la historia clínica y el examen físico sugestivos de anemia hemolítica hereditaria, fueron las de tener un cuadro hemático completo con estudio de sangre periférica, electroforesis de hemoglobina (9), prueba de inducción de drepanocitos y/o prueba de solubilidad (10, 11), determinación de la hemoglobina fetal (12), estudios clínicos y paraclínicos que pudieran reflejar la repercusión de la anemia falciforme a nivel cerebral, cardiopulmonar, hepatobiliar, renal, óseo, cutáneo (úlceras maleolares) y procesos infecciosos sobreagregados, según criterios sugeridos por Colombo y Martínez (4) y el Programa Protocolizado de Hematología Colcicencias N° 1115-05-070-86(13).

Para el análisis estadístico de los resultados se utilizó la prueba de diferencia de proporciones; para el manejo del texto un procesador de palabras y para las gráficas se utilizó el programa de Harvard Graphics (HG).

RESULTADOS

En el lapso comprendido entre 1960 y 1989 se evaluaron 51 pacientes con hemoglobinopatía SS en el Servicio de Hematología de adultos de HUSVP; 28 (55%) eran mujeres y 23 (45%) hombres. Once pacientes fueron evaluados en forma ocasional, cuando eran hospitalizados por alguna complicación y su estudio concluía con el

diagnóstico de ACF; los 40 pacientes restantes fueron seguidos por periodos entre 1 y 28 años, con un promedio de 9.9 años.

Características del grupo

Edad en el momento del diagnóstico (Figura 1). En nuestro medio, la edad más frecuente al momento del diagnóstico estuvo en el período de 1 a 9 años, en el cual se hizo el diagnóstico a 37.2% de los pacientes. En los períodos entre 10 y 19 años y en mayores de 20 años, el diagnóstico se efectuó en 29.4% y 27.4% respectivamente. Tres pacientes fueron diagnosticados antes del año de edad, dos de ellos con hemoglobinas fetales de 2.1% y 2.08% y el tercero con 12.4%.

Lugar de procedencia, a) Procedencia por departamentos: 32 pacientes con ACF viven en Antioquia; 11 proceden del Chocó y ocho de la Costa Atlántica, b) En el departamento de Antioquia, 56.3% de los pacientes con anemia drepanocítica viven en el Valle de Aburrá, muy cerca de los centros de salud de tercer nivel como el HUSVP.

Motivo de consulta (Tabla 1). El 47% de los pacientes consultaron por ictericia, siendo ésta la primera causa que obligó el estudio pertinente de falciformia. Las crisis dolorosas y el síndrome anémico fueron en frecuencia las segundas manifestaciones que llevaron a consultar a los pacientes, ambas con 14%. Las úlceras maleolares se

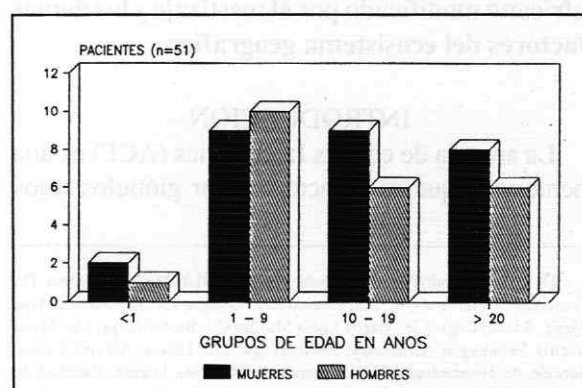


Figura 1. Edad en el momento del Dx de anemia falciforme.

Tabla 1. Motivo de consulta que llevó al Dx de anemia falciforme.

1. Ictericia	24 pacientes
2. Crisis dolorosas	7 pacientes
3. S. Anémico	7 pacientes
4. Ulceras maleolares	5 pacientes
5. Otras	8 pacientes

Tabla 2. Hemoglobina fetal.

% HbF	Hombres	Mujeres
< 2	0	0
2 - 4 . 9	7	5
5 - 9 . 9	10	12
> 10	3	11
TOTALIS	20	28

presentaron como motivo inicial de consulta en 9.5% de los casos. Causas menos frecuentes de consulta inicial fueron, en cuatro pacientes infecciones a repetición; en tres el estudio de causa de litiasis vesicular y en una paciente una crisis megaloblástica en su tercer embarazo.

La hemoglobina fetal (HbF). Todos los pacientes estudiados en esta serie tuvieron valores de HbF altos (> 2%), con promedio de 6.9% en los hombres y 9.75% en las mujeres, lo cual no fue estadísticamente significativo (Tabla 2).

Valores hematológicos. El 85% de los pacientes presentaron niveles de hemoglobina entre 5 y 9.9 gr%. Ningún paciente presentó hemoglobinas menores de 5.0 gr% ni valores normales, como se mencionó previamente. Setenta y siete por ciento de los casos presentó valores de reticulocitos entre 2 y 20% y las cifras de bilirrubina indirecta oscilaron entre 0.5 y 3.0 mg% en 57% de los pacientes y fue mayor de 3.0 mg% en 43% de éstos.

Complicaciones

Crisis Agudas (Tabla 3). Las crisis agudas más frecuentes fueron las dolorosas con un promedio

de 8.4 episodios-paciente durante el período de observación. De los 431 episodios dolorosos de los 51 pacientes estudiados, 269 fueron de dolor óseo, que correspondió a un promedio de 5.2 episodios-paciente; las crisis abdominales siguieron en orden descendente con 104 episodios y un promedio de 3.4 episodios-paciente. En tercer lugar se presentó el síndrome torácico con 48 episodios y un promedio de 2.1 episodios-paciente. Se presentaron 78 episodios de crisis hemolíticas con un promedio de 1.52 por paciente.

En los 51 pacientes se observaron 23 episodios de fenómenos vasooclusivos (media 0.45/paciente) los cuales se pueden discriminar de la siguiente manera: 16 con úlcera maleolar (31.5%), tres con priapismo (13%) y cuatro con daño neurológico (dos con infarto retiano, una isquemia cerebral transitoria y uno con infarto del bulbo y del núcleo del VII par).

Los cuatro pacientes que presentaron cuadro de secuestro esplénico, lo hicieron antes de los 10 años de edad, razón por lo cual fueron esplenectomizados de urgencia y la histopatología reveló siderosis esplénica. Cuatro pacientes, una en embarazo al momento del diagnóstico, desarrollaron crisis megaloblástica por deficiencia de folatos, los cuales se utilizan rutinariamente en el manejo de estos pacientes ya que por la hemólisis sus requerimientos están aumentados.

Infecciones. Se presentan 204 episodios infecciosos con una media de 4 episodios-paciente. Ciento treinta y un episodios (64%) correspondieron a infecciones piógenas del tracto respiratorio, de las cuales la faringoamigdalitis (99 episodios) y las bronconeumonías (24 episodios) fueron las más frecuentes (Tabla 4) siendo fácilmente controla-

Tabla 3. Crisis drepanocíticas.

	Totales	Episodio/paciente
Dolorosas	431	8.4
Hemolíticas	78	1.5
Vasooclusivas	23	0.45
Secuestro esplénico	4	0.08
Megaloblásticas	4	0.08

Tabla 4. *Episodios infecciosos.*

Entidades	No.
1. Tracto respiratorio superior	107
Faringoamigdalitis	99
Otitis media	4
Sinusitis aguda	4
2. Neumonías	24
3. Tejidos blandos	16
4. Infecciones urinarias	12
5. Osteomielitis	8
6. Malaria	6
Vivax	5
Falciparum	1
7. Stafilococemia	4
8. Colecistitis Aguda	4
9. Hepatitis B	3
10. Otras*	20
* Fiebre entérica 7, Artritis séptica 1, TBC pulmonar 1, Impeligo 6, Absceso dentario 1, Conjuntivitis 4.	

das con penicilina G. Hubo 20 episodios de infección estafilocócica, 16 relacionados con infección de tejidos blandos y cuatro episodios de bacteremias fatales de foco no identificado.

Respecto a episodios de malaria en pacientes con HbSS, es importante hacer notar que se registraron seis, provenientes del bajo Cauca antioqueño y del Chocó, regiones que aportaron 17 pacientes a la serie, contra ningún caso en pacientes residentes en otras regiones.

Hubo ocho episodios de osteomielitis y cinco de fiebre entérica, y aunque en ningún caso se demostró como agente etiológico la *Salmonella*, la respuesta al tratamiento la sugiere como agente causante.

A pesar de que los pacientes con ACF tienen un riesgo alto de infección por los virus de la hepatitis, sólo hubo tres episodios de hepatitis B transfusional.

Complicaciones cardiopulmonares (Tabla 5). El análisis de las pruebas espirométricas y los gases arteriales reveló que las alteraciones funcionales respiratorias en los pacientes con HbSS tienen un espectro amplio que va desde la normalidad (66%)

Tabla 5. *Complicaciones cardiopulmonares.*

1. Pruebas pulmonares	
Patrón restrictivo	16
Leve	11
Moderado	4
Severo	1
Patrón obstructivo	1
Patrón normal	34
2. Gases arteriales	
Normales	34
Hipoxemia aislada	1
Alcalosis Resp. + Hipoxemia	16
3. E. K. G.	
Hipertrofia ventricular	23
Izquierda	7
Derecha	5
Global	11
Isquemia	1
Normal	27

hasta la enfermedad pulmonar restrictiva crónica terminal (2%), pasando por restricción moderada en 32% de los pacientes.

Desde el punto de vista electrocardiográfico, 53% de los pacientes presentaron la prueba dentro de límites normales; se encontró hipertrofia ventricular izquierda aislada en 29% de los casos, relacionada más con la anemia misma que con el daño pulmonar, dado que la alteración pulmonar era leve en 60% o normal en 40% de estos casos; hipertrofia biventricular en 45.8% los cuales además de la anemia tenían pruebas funcionales pulmonares con restricción moderada a severa, y finalmente sólo hubo 20.8% con hipertrofia ventricular derecha aislada. Se presentó un caso de isquemia de cara inferior sin ningún otro compromiso.

Complicaciones genitourinarias. El desarrollo sexual fue aparentemente normal en 98% de las mujeres ya que solamente se registró un caso de menarquia tardía. No hay registro del desarrollo puberal en hombres. Hubo cinco embarazos en dos pacientes con las siguientes complicaciones: dos abortos en la misma paciente, bajo peso al

nacer en dos casos y dos partos fueron por cesárea por complicaciones obstétricas.

Por otro lado, en lo que respecta a la función renal, la hipostenuria fue el hallazgo más frecuente en 55% de los pacientes.

Complicaciones hepatobiliares. La litiasis vesicular se documentó en 31.4% de los pacientes, 56% fueron colecistectomizados. No se detectaron pacientes con hepatopatía crónica y los que se infectaron con el virus B de la hepatitis cursaron con hepatitis aguda sin complicaciones.

DISCUSION

La mayoría de casos de ACF son diagnosticados entre el primer y tercer años de vida en los países desarrollados (1,3,4, 14), 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 hemoglobinopatía (2, 14, 15). En nuestra serie 37% de los paciente fueron diagnosticados entre uno y nueve años, llamando la atención que 27% de los casos fueron diagnosticados después de los 20 años de edad. El análisis de estos pacientes reveló que presentaban los niveles más altos de HbF, lo cual creemos que ejercía un efecto protector, disminuyendo la severidad de la enfermedad y por lo tanto retardando su diagnóstico, como se informó previamente (16-18). Resultados similares fueron informados en niños por Pereira (19) en Santiago de Cali y al igual que él, creemos que hay una tardanza desproporcionada para hacer el diagnóstico temprano de la ACF, todo lo cual contribuye a mayor morbimortalidad en los primeros años de vida.

Diferentes estudios antropológicos muestran que las poblaciones negras de las costas colombianas provienen de la Costa Atlántica africana en donde prevalecen los haplotipos Baritú y Senegal de HbS, que se caracterizan por niveles de HbF entre 8% y 12% respectivamente (20-22). Este hecho podría explicar los niveles de HbF altos encontrados en nuestra serie; los hombres con un promedio de HbF de 6.9% y las mujeres de 9.75%.

Es de anotar que los pacientes son de raza negra, principalmente los originarios del departamento del Chocó y mestizos los del bajo Cauca antioqueño.

Las causas de consulta de los pacientes en el presente estudio fueron parecidas a las informadas en otros países latinoamericanos, en donde la prevalencia del gene falciforme es similar al del Chocó y Medellín (4-7). Así por ejemplo, en Cuba las primeras causa fueron las infecciones (20%), seguida por síndrome anémico (14%) y la ictericia y las crisis dolorosas con 10% cada una (23). En nuestro medio, la ictericia (47%) y las crisis dolorosas (14%) son las causas más frecuentes de consulta. En la literatura médica las crisis dolorosas son las más frecuentes, no sólo como causa de consulta sino también como complicación de la anemia falciforme (16,24). En nuestro estudio corresponde a la complicación más frecuente (8.4 episodios/paciente) y es la segunda causa de consulta (Tablas 1 y 3). A pesar de que las crisis de dolor óseo son las más frecuentes como causa de morbilidad en nuestro medio y en la literatura, es el síndrome o episodio torácico agudo (3, 25) el más importante desde el punto de vista de daño orgánico terminal (enfermedad pulmonar restrictiva crónica, *cor pulmonale* e insuficiencia respiratoria) y como causa de mortalidad (26-28). En nuestros pacientes, el síndrome torácico agudo tuvo una baja frecuencia, sólo dos episodios/paciente; sin embargo, se evidenció que la enfermedad pulmonar intersticial se presentó en 34% de los casos, indicando que el síndrome torácico agudo no es la única explicación del daño pulmonar en nuestros pacientes con ACF; resultados similares han sido informados en Nigeria (16, 24) y diferentes en Norteamérica (25), sugiriendo de nuevo, que la variabilidad genética y por ende los niveles de hemoglobina fetal son los factores protectores más importantes en nuestros pacientes.

El 33% de los pacientes desarrollaron úlceras maleolares, éstos tenían una HbF promedio de 7.23% comparada con 9.1% en los pacientes sin úlcera, lo cual al no ser estadísticamente significativo, nos está indicando que a pesar del efecto protector de la HbF, la aparición de úlceras

Tabla 6. Valores hematológicos en pacientes con anemia falciforme. Cuadro comparativo.

País	Hb ³	Hb F ²	Retis ³	Bilirrubina
Cuba (23)	7.9 ± 1.3	5.4 ± 4.3	12.7 ± 4.7	3.2 ± 2.6
Jamaica (4)	7.9 ± 1.2	5.6 ± 3.6	10.3 ± 4.2	3.1
Italia (39) (Sicilia)	9.0 ± 1.5	15.8 ± 7.8		2.8 ± 1.5
Presente estudio	8.3 ± 1.3	8.5 ± 4.9	15.0 ± 8.0	4.2 ± 2.4
1= Hemoglobina; 2= Hemoglobina fetal; 3= Reticulocitos.				

maleolares (29) se puede deber a deficiente cuidado medico en nuestro medio (4, 14, 29-31).

Dentro de los síndromes vasooclusivos es importante hacer mención del priapismo (5.8%) y de los episodios cerebrovasculares (7.8%). Por un lado, el priapismo ocupó un lugar intermedio comparado con lo encontrado en otras series latinoamericanas (Cuba 2.4%, Jamaica 18%) (4,14) y por otro lado, los episodios cerebrovasculares fueron sorprendentemente más frecuentes en nuestro medio que en países del Caribe en donde sólo 2% de los adultos presentaron esta complicación (4, 14). Se anota que todos los pacientes estaban radicados en Medellín y Fredonia, ambas poblaciones situadas por encima de los 1.600 m sobre el nivel del mar (a menor tensión de oxígeno más probabilidad de desarrollar crisis falciforme), cuando presentaron las alteraciones neurológicas (33).

Por la revisión de las historias clínicas se pudo detectar que 7.8% de los pacientes presentaron crisis de secuestro esplénico antes de los 10 años de edad, pero desconocemos si constituye una causa importante de morbimortalidad ya que carecemos de registros sobre las causas de mortalidad de estos pacientes en la niñez. En Jamaica este fenómeno se presenta hasta en 12% de los pacientes y representa la primera causa de mortalidad en la infancia (4).

Con respecto a las crisis megaloblásticas se detectaron en cuatro pacientes (.7.8%), lo cual es similar a lo informado en Nigeria (3); anotamos que hay escasas referencias al respecto en la literatura.

Las infecciones en los pacientes con ACF son muy frecuentes (1-3, 34) especialmente las causadas por bacterias encapsuladas y que requieren para su control la integridad de los mecanismos de opsonización (tuftsinas y factores del complemento) y fagocitosis (sistema reticuloendotelial del bazo), los cuales se encuentran alterados en estos pacientes. El primero por hipercatabolismo relacionado con la severidad de la hemolisis y el segundo por hipoesplenismo relacionado con la historia natural de la enfermedad (35-37). En nuestra serie, las infecciones más frecuentes fueron las comúnmente relacionadas con estreptococo beta-hemolítico y neumococo y son en su orden las infecciones del tracto respiratorio superior (faringo-amigdalitis, otitis y sinusitis) y las neumonías (Tabla 4). Llamamos la atención sobre la rareza de meningitis en nuestros pacientes, complicación que ha sido encontrada hasta en 8% de los pacientes con drepanocitosis (3).

A pesar que la mayoría de los pacientes con ACF viven en áreas no maláricas, esta se presentó en seis pacientes (11%) que se recuperaron sin secuelas. Contrario a la creencia medica, los pacientes con ACF no están exentos de padecer malaria; eso sí, es menos frecuente en ellos que en la población normal, pero, cuando la padecen las manifestaciones clínicas son más ruidosas por la severidad de las crisis hemolíticas y los infartos óseos y constituye, entre estos pacientes, una importante causa de morbimortalidad (3, 38).

Finalmente, en las Tablas 2 y 6 se analizan y se comparan los valores hematológicos de los pa-

cientes con drepanocitosis del área del Caribe, los del presente estudio y los de Sicilia, Italia. En términos generales, los diferentes parámetros biológicos (Hb, reticulocitos y niveles de bilirrubina indirecta) tienen un comportamiento similar, como es lo usual en esta hemoglobinopatía (4, 23, 39). Los valores altos de HbF no sólo en los pacientes del área del Caribe, sino también en los sicilianos pueden estar indicando que además de los factores genéticos de la población negra del Caribe (haplotipo benigno), hay otros factores desconocidos que influyen en la producción de HbF en los pacientes con ACF (4, 23, 39).

En conclusión, los pacientes con ACF estudiados en el HUSVP se caracterizan por cuadro clínico similar a los de otros pacientes del área del Caribe. Los niveles altos de HbF sugieren, en ellos, un haplotipo benigno, que se traduce clínicamente en un cuadro menos agresivo.

Se hace énfasis en la necesidad de un diagnóstico precoz para disminuir la morbimortalidad en la infancia, ya que esta población con ACF puede tener una mayor expectativa de vida.

SUMMARY

Sickle-cell disease is the commonest hereditary anemia in the world. In Colombia, the frequency of the Sickle-cell trait ranges between 1.2% in the city of Medellín and 14.7% in the black population of the Department of Chocó. This study reports 51 patients with Sickle-cell anemia seen at the Hematology Section of the San Vicente de Paúl Hospital of city of Medellín, Colombia. The most frequent chief complaints were: jaundice (47%), anemia (14%) and painful crisis (14%). From the laboratory point of view the relevant findings were: hemoglobin 8.3 ± 1.3 g/dL, reticulocyte count $15.0 \pm 8\%$, total bilirubin 4.2 ± 2.4 mg/dL, and fetal hemoglobin $8.5 \pm 4.9\%$; all of the agree with reports of other caribbean countries where the disease is common. From these data it is concluded that among us the disease is benign.

AGRADECIMIENTOS

Trabajo auspiciado por Colciencias a través del

Programa Protocolizado de Hematología 1115-05-070-86.

REFERENCIAS

1. **Beutler E.** The Sickle Cell diseases and related disorders. En Williams W, Beutler E, Erslev A, Lichtman M, eds. Hematology. New York. McGraw-Hill Publishing Company. 1990: 613-654.
2. **Embury S.** The Clinical Pathophysiology of Sickle Cell disease. *Ann Rev Med* 1986; **37**: 361-376.
3. **Fleming A.** The presentation management and prevention of crisis in Sickle Cell disease in Africa. *Blood Reviews* 1989; **3**: 18-28.
4. **Colombo B, Martínez G.** Sickle Cell anemia in tropical America. *Clin Hematol* 1981; **10**: 731-757.
5. **Restrepo A.** Hemoglobinas anormales y talasemia. *Antioquia Med* 1963; **13**: 580-593.
6. **Restrepo A, Restrepo M, Luna J.** Características sanguíneas y encuesta de morbilidad de la población escolar de Quibdó (Chocó - Colombia). *Antioquia Med* 1966; **16**: 681-708.
7. **Escobar MA, Duque HE, Caicedo CH, et al.** Hemoglobinopatías en un grupo étnico negro colombiano. *Colombia Med* 1988; **19**: 34-35.
8. **Jara N, Guevara A, Guderlan R.** Investigación de hemoglobinas anormales en poblaciones ecuatorianas de raza negra. *Sangre* 1989; **34**: 10-13.
9. **Fairbanks V.** Fetal hemoglobin determination (Alkali-resistant hemoglobin). En Fairbanks V, eds. Hemoglobinopathies and thalassemias. New York Thieme-Stratton Inc. 1980: 97-98.
10. **Karduss A, Cuéllar F, Molina J, Pinto L.** Síndrome hemofagocítico y Salmonelosis en un paciente con Hemoglobina SC. *Iatreia* 1989; **2**: 171-174.
11. **Fairbanks V.** Electrophoresis of hemoglobin at pH 8.6 (Celulose Acetate). En Fairbanks V, eds. Hemoglobinopathies and thalassemias. New York Thieme-Stratton Inc. 1980: 85-88.
12. **Nalbandian R, Nichols B, Camp F, et al.** Dithionite tube test a rapid inexpensive technique for detection of hemoglobin S and non-S sickling hemoglobin. *Clin Chem* 1971; **17**: 1028-1032.
13. **Cuéllar F, Lozano J, Sarmiento J, et al.** Programa Protocolizado de Hematología, Medellín: Universidad de Antioquia 1986: 1-70.
14. **Serjeant G.** Comparison of Sickle Cell - beta Thalassemia with homozygous Sickle Cell disease. *Br J Haematol* 1989; **41**: 83-93.
15. **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.
16. **Kaine W.** Morbidity of homozygous Sickle Cell anemia in Nigerian children. *J Trop Ped* 1983; **29**: 104-111.
17. **Powars D, Weiss J.** Is there a threshold level of fetal hemoglobin that ameliorates morbidity in Sickle Cell anemia? *Blood* 1984; **63**: 921-926.
18. **Villanueva LJ, Mondragón MC, Cuéllar F, et al.** Protección de la hemoglobina F en pacientes con anemia falciforme. *Acta Med Colomb.* 1988; **13**(Supl4):376.
19. **Peretra F, Sardi A.** Hemoglobinopatías en niños. *Acta Pediat. Colomb.* 1985; **3**: 15-18.
20. **Ojwang P.** Haplotypes and alpha globin genes analysis in Sickle Cell anemia patients from Kenya. *Br J Haematol* 1987; **65**: 211-215.
21. **Schechter AN, Noguchi CT, Rodgers GP.** Sickle Cell Diseases. En Stamatoyannopoulos G, Nienhuis AW, Leder P, Majerus Pw, eds. The molecular basis of blood diseases. Philadelphia. W. B. Saunders Company. 1987: 179-218.
22. **Nagel RL, Fabry ME, Pagnier J, Zohoun I, et al.** Hematologically and genetically distinct forms of Sickle Cell anemia in Africa: the Senegal type and the Benin type. *N Engl J Med* 1985; **312**: 880-884.
23. **García Pérez W.** Anemia a hematies falciformes. Estudio clínico integral de un grupo de niños. Ministerio Salud Pública. La Habana, Cuba (Tesis) 1975.

24. **Akinyanju O.** Acute illness in Nigerian children with Sickle Cell anemia. *Ann Trop Ped* 1987; **9**: 181-186.
25. **Powars D.** Sickle Cell chronic lung disease: prior morbidity and the risk of pulmonary failure. *Medicine* 1988; **89**: 66-76.
26. **Collins F, Orriger K.** Pulmonary hypertension and cor pulmonale in Sickle Cell hemoglobinopathy. *AmerJMed* 1982; **95**: 814-821.
27. **Jaupt H.** The lung in Sickle Cell Disease. *Chest* 1982; **3**: 332-337.
28. **Mallory TB.** Case records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1941; **447**: 626-630.
29. **Koshy M, Envsuah R.** Leg Ulcers in patients with Sickle Cell Disease. *Blood* 1989; **96**: 1403-1408.
30. **Serjeant G.** Leg ulceration in Sickle Cell anemia. *Arch Inter Med* 1974; **355**: 690-695.
31. **Whitten CF, Krizek TJ.** Sychosocial effects of Sickle Cell disease. *Arch Inter Med* 1974; **355**: 681-686.
32. **Gaston M, Rosse WF.** The comparative study of Sickle Cell disease: review of study design and objectives. *Amer J Ped Oncol Hematol* 1982; **4**: 197-201.
33. **Harknes D.** Sickle Cell trait revisited. *Amer J Med* 1989; **87** (3N): 30-34.
34. **Bunn F.** Disorders of hemoglobin. En Braunwald E, Iselbacher K, PeterdorsfR, Wilson J, Martin J, Fauci A. Harrison's Principles of Internal Medicine. New York. McGraw-Hill Company, 1987: 1518-1525.
35. **Pearson H.** Sickle Cell Anemia and infection due to encapsulated bacterias. *J Inf Dis* 1977 (Suppl 136): 125-131.
36. **Pearson H.** Development aspects of splenic function in Sickle Cell Diseases. *Blood* 1979; **53**: 358-365.
37. **Johnson R, Newman S.** An abnormality of the alternative pathway of complement activation in Sickle Cell Diseases. *Blood* 1973; **288**: 803-808.
38. **Molineaux L, Fleming A.** Abnormal hemoglobins in the Sudan Savanna of Nigeria. Malaria immunoglobulins and antimalarial antibodies in Sickle Cell disease. *Ann Trop Med Parasitol* 1979; **73**: 301-310.
39. **Schiliro G, Spena M, Giambelluca E, et al.** Sickle hemoglobinopathies in Sicily. *Am J Hematol* 1990; **33**: 81-85.