



**UNIVERSIDAD POLITÉCNICA SALESIANA
SEDE QUITO
CARRERA DE BIOTECNOLOGÍA**

**EVALUACIÓN COMPARATIVA DE TÉCNICAS GENOTIPADO DE SNP'S PARA
EL DIAGNÓSTICO DE DREPANOCITOSIS EN SUDAMÉRICA**

**Trabajo de titulación previo a la obtención del título de:
INGENIERAS EN BIOTECNOLOGÍA**

**AUTOR: ANGIE DENNISE CALISPA VALDIVIEZO Y ERIKA PAOLA PILLIZA
TONATO**

TUTOR: MARCO VINICIO IBARRA MARTINEZ

QUITO -Ecuador

2025

CERTIFICADO DE RESPONSABILIDAD Y AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Nosotros, Angie Dennise Calispa Valdiviezo y Erika Paola Pilliza Tonato con documento de identificación N° 1726320649 con documento de identificación N°1725336752; manifestamos que:

Somos los autores y responsables del presente trabajo; y, autorizamos a que sin fines de lucro la Universidad Politécnica Salesiana pueda usar, difundir, reproducir o publicar de manera total o parcial el presente trabajo de titulación.

Quito, 20 de Noviembre del año 2025

Atentamente,



Angie Dennise Calispa Valdiviezo
1726320649



Erika Paola Pilliza Tonato
1725336752

**CERTIFICADO DE CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR DEL TRABAJO DE
TITULACIÓN A LA UNIVERSIDAD POLITÉCNICA SALESIANA**

Nosotros, Angie Dennise Calispa Valdiviezo y Erika Paola Pilliza Tonato con documento de identificación No. 1725336752, expresamos nuestra voluntad y por medio del presente documento cedemos a la Universidad Politécnica Salesiana la titularidad sobre los derechos patrimoniales en virtud de que somos autores del Trabajo experimental: “ Evaluación comparativa de técnicas genotipado de SNP’s para el diagnóstico de drepanocitosis en Sudamérica”, el cual ha sido desarrollado para optar por el título de: INGENIERAS EN BIOTECNOLOGÍA, en la Universidad Politécnica Salesiana, quedando la Universidad facultada para ejercer plenamente los derechos cedidos anteriormente.
En concordancia con lo manifestado, suscribimos este documento en el momento que hacemos la entrega del trabajo final en formato digital a la Biblioteca de la Universidad Politécnica Salesiana.

Quito, 20 de Noviembre del año 2025

Atentamente,



Angie Dennise Calispa Valdiviezo
1726320649



Erika Paola Pilliza Tonato
1725336752

CERTIFICADO DE DIRECCIÓN DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Yo, Marco Vinicio Ibarra Martínez con documento de identificación N° 1720878329, docente de la Universidad Politécnica Salesiana, declaro que bajo mi tutoría fue desarrollado el trabajo de titulación: EVALUACIÓN COMPARATIVA DE TÉCNICAS GENOTIPADO DE SNP'S PARA EL DIAGNÓSTICO DE DREPANOCITOSIS EN SUDAMÉRICA, realizado por Angie Dennise Calispa Valdiviezo con documento de identificación N° 1726320649 y por Erika Paola Pilliza Tonato con documento de identificación 1725336752, obteniendo como resultado final el trabajo de titulación bajo la opción Trabajo experimental que cumple con todos los requisitos determinados por la Universidad Politécnica Salesiana.

Quito, 20 de noviembre del año 2025

Atentamente,



Ing. Marco Vinicio Ibarra Martínez, Msc.

1720878329

Dedicatoria

A Dios por ser un pilar fundamental en mi vida y siempre guiarme en cada decisión importante en mi vida. A mi madre Nelly Valdiviezo por su contante apoyo y dedicación en cada paso de mi vida y hermano Cristhian Valdiviezo, quienes me orientaron para culminar mis estudios universitarios, amigos que me han brindado su apoyo incondicional.

Angie Calispa

A Dios por ser mi guía diaria, iluminarme, por darme la fortaleza necesaria para superar los momentos difíciles y completa sabiduría para seguir adelante. A mis padres por su apoyo incondicional, por enseñarme lo importante que es esforzarse y perseverar, este logro también es suyo, a mi familia en general, pareja sentimental y amigos, que con su presencia hicieron más agradable este camino, a todas las personas que de una u otra forma formaron parte de este proceso, y a mi tutor por guiarme de la manera más acertada para culminar con este trabajo de titulación.

Erika Pilliza

Agradecimiento

Agradezco principalmente a Dios, por ayudarme a culminar este capítulo de mi vida profesional. A mi madre Nelly Valdiviezo que me apoyo en cada momento crucial de mi existencia guiándome con amor, firmeza para convertirme en un ser humano respetable, convirtiéndose en mi soporte incondicional, celebrando mis logros y reconfortándome en mis momentos difíciles. A mi hermano Cristhian Valdiviezo por cada uno de sus consejos durante mi trayectoria estudiantil, bríndame animo cada vez que lo necesitaba. A mi persona especial Juan Carlos, que a la distancia me apoyo y me amparo como su hija, ofreciéndome su cariño, comprensión y enseñanzas de la vida. A mis mascotas, especialmente a Sophia, Chepina y Frida que me acompañaron cada día con día hasta finalizar mi carrera

Al Msc. Marco Ibarra, por ser mi tutor en el trabajo de titulación, proporcionándonos todo su conocimiento, sus enseñanzas, guías y consejos para poder culminar el trabajo con éxito. A la docente Laura Huachi por aportarme más que una enseñanza académica, un aprendizaje a la vida con su orientación y cada palabra de apoyo brindada durante los 3 últimos semestres.

A mi amiga y pareja de trabajo Erika Pilliza, por ser un gran apoyo en mi ciclo universitario, brindándome su apoyo y consejos cuando más lo necesitaba, por cada risa, aventuras vividas durante la universidad, por su aporte en el trabajo para poder finalizarlo, A mis amigos Milton y Henry por su lealtad, amistad durante mi vida Universitaria. Finalmente, a la Universidad Politécnica Salesiana, docentes y personal que han colaborado para poder culminar mi carrera.

Angie Calispa

Agradezco de manera muy especial a Dios en primer lugar, por brindarme salud, perseverancia, fortaleza y sabiduría en cada paso recorrido para llegar a este momento tan importante de mi vida personal y profesional. A mis padres Jeanneth Tonato y Luis Pilliza por haber sido el pilar fundamental de todos mis logros con su enorme amor, comprensión, honestidad y apoyo incondicional. A mis tías Ximena y Elsa, por estar presentes, por sus palabras de aliento y por su cercanía hacia mí, en cada uno de los momentos más importantes de esta etapa y también en cada desafío, a mis abuelitos, primos y familia en general, inmensas gracias, a mi pareja Fernando Tobar, por su paciencia, su gran comprensión y enorme motivación diaria, gracias por confiar en mí.

A la Msc. Laura Huachi, por su gran valor de enseñanza por tener las palabras correctas cuando más he necesitado, por su gran aliento, por sus enormes e interminables pláticas especialmente por ser una gran maestra y consejera.

Al Msc. Marco Ibarra por ser mi tutor del trabajo de titulación, por su acompañamiento, dedicación y valiosos aportes para culminar este trabajo de titulación.

A mi gran amiga y compañera de tesis Angie, por su gran apoyo incondicional, por las risas, las salidas, los momentos vividos durante la carrera ha sido un enorme privilegio poder haberlos compartido juntas, especialmente por su gran aporte para culminar nuestros objetivos.

A mis amigos y compañeros en general, por los momentos compartidos, las risas, las conversaciones y por su compañía durante esta travesía académica.

Y a la Universidad Politécnica Salesiana, especialmente a la carrera de Biotecnología, al consejo directivo, profesores, técnicos de laboratorio y demás profesionales, gracias por proporcionarme una formación integral tanto personal como profesional. Inmensas gracias por ser el puente al conocimiento.

Erika Pilliza

Resumen

La anemia drepanocítica es un trastorno sanguíneo que se presenta debido a una sustitución errónea del ácido glutámico por valina en la sexta posición de la cadena del gen β -globina, provocando la deformación de los glóbulos rojos en forma de hoz, causando graves deterioros a la salud. A causa de esto, se ha convertido en una problemática a nivel mundial, que se ha movilizado a distintas regiones debido a la migración, originando un incremento de heterocigotos y homocigotos derivados de la hemoglobina S. Se determinó que en Sudamérica existen 14 técnicas de identificación, siendo una de estas el Polimorfismo de un solo Nucleótido que facilita el diagnóstico. Dentro de los SNP más empleado se encuentra el rs334, que es considerado el más específico para identificar hemoglobina drepanocítica HbS y sus variantes, siendo económicamente accesible y evitando la obtención de falsos positivos y negativos, juntamente con la secuenciación Sanger, ya que se permite ingresar la secuencia completa del ADN por lo cual, se analiza todos los nucleótidos, favoreciendo en la identificación de varias alteraciones genéticas. De esta manera los profesionales del área de la salud pueden emitir un tratamiento adecuado para cada caso, debido a la existencia de diversos síntomas que pueden llegar a ser confundidos con otros padecimientos. Por este motivo, el objetivo del presente trabajo es comparar técnicas de genotipado de SNP's para el diagnóstico de drepanocitosis en Sudamérica. La información fue recolectada mediante una revisión bibliográfica de investigaciones publicadas en los últimos 5 años, basándose en la fiabilidad del artículo, la calidad y versatilidad del contenido, de los cuales 87 fueron seleccionados en diferentes bases de datos.

Palabras clave: secuenciación Sanger – hemoglobina S – diagnóstico molecular – haplotipo

Abstract

Sickle cell anemia is a hematological disorder resulting from a point mutation that leads to the substitution of glutamic acid by valine at the sixth position of the β -globin gene. This mutation causes the erythrocytes to acquire a sickle-like shape, severely compromising their function and leading to significant health complications. Due to globalization and migratory movements, the condition has become a worldwide concern, contributing to an increased prevalence of heterozygous and homozygous individuals carrying the hemoglobin S allele. In South America, 14 genotyping methods have been identified for the detection of this mutation, among which Single Nucleotide Polymorphism (SNP) analysis stands out for its diagnostic utility. One of the most widely used and specific SNPs for the detection of sickle cell hemoglobin (HbS) is rs334, which offers high specificity and sensitivity, is cost-effective, and minimizes the risk of false positives and false negatives. This method is often used in conjunction with Sanger sequencing, which allows for the analysis of the full DNA sequence. This comprehensive approach enables the detection of multiple genetic variants, thereby supporting personalized treatment strategies based on individual genetic profiles. Given the phenotypic variability and the potential for misdiagnosis with other pathologies, the objective of the present study is to compare SNP genotyping techniques for the diagnosis of sickle cell disease in South America. Data were obtained through a systematic literature review of studies published within the last five years, selected based on article reliability, content quality, and methodological robustness. A total of 95 relevant articles were identified across various scientific databases.

Keywords: Sanger sequencing – hemoglobin S – molecular diagnosis – haplotype

Índice de contenidos

Contenido

1	Introducción	1
2	Fundamentación teórica	4
2.1	Glóbulo rojo.....	4
	Morfología de los Glóbulos rojos.....	5
2.1	Hemoglobina	5
2.2	Estructura de la hemoglobina (Hb).....	6
	Estructura Hemoglobina.....	7
2.3	Anemia.....	7
2.3.1	Anemia debido a la pérdida de sangre	8
2.3.2	Anemia producida por un daño en la producción de eritrocitos	8
2.3.3	Anemia hereditaria	9
2.4	Anemia falciforme	9
2.4.1	Anemia de células SC HbSC.....	10
2.4.2	Hemoglobina S-Betatalasemia: S β +tal	10
2.5	Fisiopatología de la anemia falciforme	11
	Fisiopatología de la anemia falciforme	12
2.6	Manifestaciones clínicas.....	12
2.6.1	Crisis de dolor	13
2.6.2	Anemia	13

2.6.3	Dactilitis	13
2.6.4	Infecciones frecuentes	13
2.6.5	Retraso en el crecimiento	13
2.6.6	Afecciones visuales	14
2.6.7	Ictericia.....	14
2.6.8	Síndrome torácico agudo.....	14
2.6.9	Crisis vasooclusivas (COV)	14
Sintomatología de la anemia drepanocítica.....		15
2.7	Polimorfismo de un solo nucleótido (SNP).....	15
2.8	Técnica de diagnóstico	16
2.8.1	Frotis de sangre periférica (PBF)	16
2.8.2	Electroforesis capilar.....	16
2.8.3	Enfoque isoeléctrico (IEF)	17
2.8.4	Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)	17
2.8.5	Técnicas de procesamiento de imagen.....	17
2.8.6	Citometría de flujo por imágenes	18
2.8.7	Sensores de microbalanza de cristal de cuarzo	18
2.8.8	Técnica de pirosecuenciación.....	18
2.8.9	SNP's.....	19
2.9	Los SNP's y la anemia drepanocítica	19
2.10	Técnicas de identificación de SNP	20
2.10.1	Microarrays	20

2.10.2	Secuenciación Sanger.....	21
2.10.3	Secuenciación de Nueva Generación (NGS)	21
2.10.4	PCR en tiempo real	22
2.10.5	TaqMan	22
2.11	Alternativas terapéuticas para el tratamiento de la anemia drepanocítica.....	22
2.11.1	Transfusión sanguínea.....	23
2.11.2	Hidroxiurea.....	23
2.11.3	Voxelotor.....	23
2.11.4	L-Glutamina	24
2.11.5	Crizanlizumab	24
2.11.6	Terapia Génica	24
3	Materiales y métodos	25
3.1	Tipo de investigación.....	25
3.2	Táctica de investigación	25
3.3	Mecanismo de análisis y manejo de datos.....	27
3.4	El rol del SNP en la identificación de la anemia drepanocítica.....	27
	Diagrama de Flujo Metodología	28
4	Resultados y Discusión	29
4.1	Análisis de las manifestaciones clínicas de la anemia drepanocítica	29
4.2	Diagnóstico eficaz para la detección de anemia drepanocítica	32
4.3	Diferentes genotipados de SNP's para identificar la anemia drepanocítica	35
4.3.1	Variantes de hemoglobina en Sudamérica	37

4.3.2	Tipos de SNP's para identificación de HbS	40
5	Conclusiones y recomendaciones	43
6	Bibliografía	45

Índice de figuras

FIGURA 1 MORFOLOGÍA GLÓBULO ROJO	5
FIGURA 2 ESTRUCTURA DE LA HEMOGLOBINA	7
FIGURA 3. FISIOPATOLOGÍA DE LA ANEMIA FALCIFORME	12
FIGURA 4 PRINCIPALES SÍNTOMAS DE LA ANEMIA DREPANOCÍTICA.....	15
FIGURA 5 METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	28

Índice de Tablas

TABLA 1 NIVELES ADECUADOS DE HEMOGLOBINA	6
TABLA 2 SÍNTOMAS SEGÚN LA EDAD DEL PACIENTE.....	30
TABLA 3 TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO DE LA ANEMIA DREPANOCÍTICA	33
TABLA 4 HAPLOTIPOS Y GENOTIPOS DE LA ANEMIA DREPANOCÍTICA SEGÚN DIVERSAS REGIONES DE BRASIL.....	36
TABLA 5 TIPOS DE HEMOGLOBINA PRESENTE EN BRASIL	38
TABLA 6 INCIDENCIA DE VARIANTES DE ANEMIA DREPANOCÍTICA DE AMÉRICA DEL SUR.....	39
TABLA 7 PORCENTAJE DE USO DEL SNP RS334 EN SUDAMÉRICA	41

1 Introducción

En el año de 1910 el médico y profesor estadounidense, James Herrick, descubrió una enfermedad a la cual, denominó anemia falciforme, a través de la muestra de un paciente en Granada, una isla ubicada en el Caribe. Esta condición se clasifica dentro del grupo de trastornos hereditarios que afectan a la producción de hemoglobina (Pereira et al., 2024).

La drepanocitosis también conocida como enfermedad de células falciformes (SCD, por sus siglas en inglés), es una hemoglobinopatía de carácter autosómico recesivo. Esta condición es causada por una mutación del gen beta globina, ubicado en el cromosoma 11, que resulta en la mala sustitución del ácido glutámico por la valina en la sexta posición de la cadena de la proteína (Figueira et al., 2022). Esta alteración afecta la estructura y función de la hemoglobina, provocando la formación de glóbulos rojos rígidos y en forma de hoz. Como consecuencia se altera el transporte de oxígeno, se reduce la vida útil de los hematíes y desembocando en diversas afecciones a la salud (Chaudhari et al., 2024). Los individuos con anemia falciforme presentan diversas alteraciones debido a que los eritrocitos se encuentran totalmente afectados (Kumar et al., 2024).

La anemia drepanocítica (AD), tiene su origen en el continente africano, no obstante, debido a la migración, se ha expandido a diversas partes del mundo. Se estima que alrededor de 300 000 recién nacidos a escala mundial nacen con drepanocitosis (Uwaezuoke Odugu et al., 2023) y aproximadamente 176.000 individuos que padecen de esta enfermedad mueren cada año debido a complicaciones secundarias (Singh et al., 2023). En Sudamérica, la prevalencia de la anemia drepanocítica varía significativamente entre países. Brasil es uno de los más afectados con aproximadamente 3.500 reportados anualmente mientras que el Ministerio Salud Pública del Ecuador (2018) reporta que 1 de cada 12 400 individuos padecen AD, seguido por Venezuela donde intervinieron 101 301 muestras en distintos hospitales; de los cuales 1 989 poseían una

variable estructural de la hemoglobina, por otra parte Colombia presenta otro estudio en el que intervinieron neonatos de 5 a 15 días de nacidos, en los que se registraron 400 infantes con anemia drepanocítica (AD) que afecta a su salud (Cayupe & Barra, 2024).

Los pacientes que presentan esta falla génica pueden experimentar complicaciones graves. Una de las manifestaciones más comunes es la crisis vaso oclusiva, que se caracteriza por episodios de dolor intenso en diversas partes del cuerpo. Este dolor es causado por el bloqueo del flujo sanguíneo debido a la producción de células falciformes (Portilla et al., 2023). Además, el síndrome torácico agudo se manifiesta con un fuerte dolor en la zona superior del pecho, temperatura elevada en el cuerpo y dificultad respiratoria causando graves secuelas en el paciente (Jiya et al., 2024). La muerte de los eritrocitos es otra sintomatología, ya que los hematíes al tener una mala formación en su estructura, reduce la calidad y tiempo de vida en comparación con los eritrocitos sanos, provocando alteraciones en el organismo (Garrett et al., 2023). Asimismo, los accidentes cerebro vasculares agudos, ocurren por la obstrucción sanguínea en la hemoglobina S (HbS), llevando al taponamiento de los conductos sanguíneos en el sistema cerebrovascular, provocando daños irreparables y con consecuencias negativas (Guilherme et al., 2021). Finalmente, el dolor crónico se presenta por el daño tisular ocasionado por la vasooclusión repetida, desencadenando una respuesta inmunológica para poder contrarrestar los efectos de la enfermedad (Conte et al., 2023).

La repetición de las sintomatologías, indica la magnitud en la que se encuentra la enfermedad y de esta manera se desarrollan los diferentes tratamientos para mejorar la calidad de vida de los individuos que poseen esta falla génica, entre ellos, se utiliza el hidroxurea (HU), ácido fólico, transfusiones de sangre, tratamiento con antibióticos, vacunación, trasplante de células hematopoyéticas (HS) y por último terapia génica, cabe recalcar que la enfermedad no posee una cura conocida, solo se busca mejorar la condición de salud de los pacientes (Barros et al., 2024; Figueira et al., 2022).

El diagnóstico de la AD es de vital importancia, ya que detectar la enfermedad con prontitud, garantiza un mayor tiempo de vida de los pacientes. Por ello se utilizan métodos como el tamizaje neonatal, pruebas de detección prenatal, cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), la electroforesis capilar (CE, por sus siglas en inglés) y finalmente el enfoque isoeléctrico (IEF, por sus siglas en inglés). Estas técnicas se han usado por los últimos años, sin embargo, requieren varias muestras para poder determinar la presencia de un alto contenido de hemoglobina fetal adulta (HbA), que determina la presencia de la dolencia (Ferreira & Ramos, 2021).

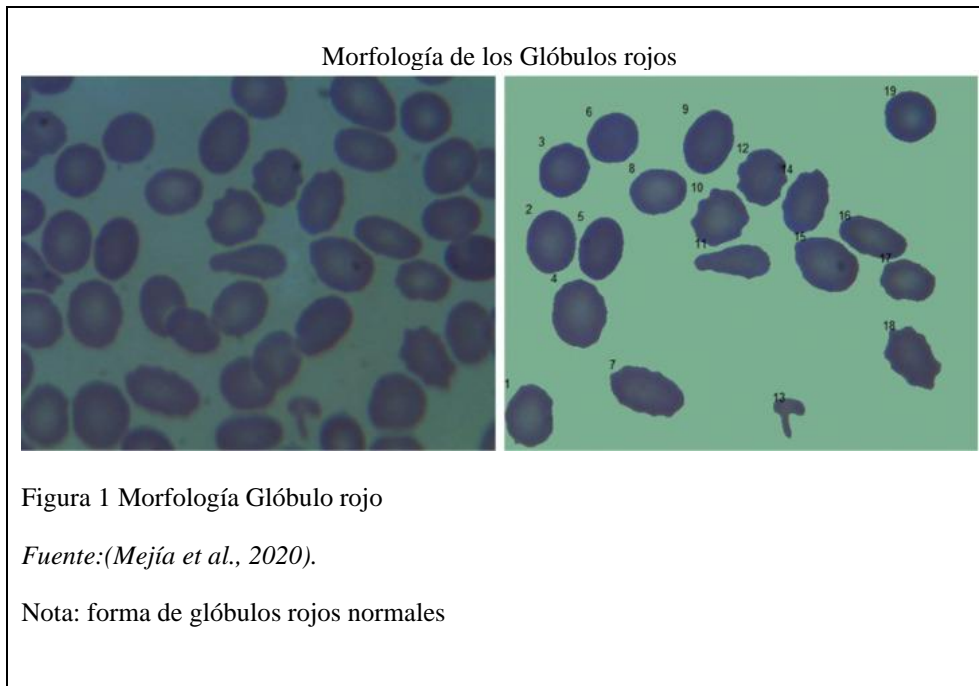
Los marcadores moleculares, especialmente el llamado Polimorfismo de un solo Nucleótido (SNP's), se usan para la identificación de las diferentes variantes génicas de la hemoglobina como, HBA, la HBS y la HBac. El análisis de los SNP's permite la separación de los haplotipos clásicos asociados al grupo de la β -globina, de esta manera proporciona información sobre la diversidad genética de la AD, que se dan en regiones específicas a diferencia de los diagnósticos tradicionales que no pueden ofrecer la mencionada separación (Díaz et al., 2024).

Basándonos en la información previa nos hemos planteado la siguiente pregunta de investigación, ¿Qué tipo de diagnóstico es considerado más eficiente al momento de identificar AD?, por ello es importante plantear el objetivo general que es evaluar el uso de SNP's a nivel regional para la identificación de anemia drepanocítica y de esa manera poder evitar más muertes.

2 Fundamentación teórica

2.1 Glóbulo rojo

Los glóbulos rojos, (RBC con sus siglas en inglés) son el tipo de células anucleadas (sin núcleo) que se encuentran en la sangre, también llamados hematíes o eritrocitos que se producen en la medula ósea roja, a través del proceso de eritropoyesis. Mientras se efectúa este proceso los precursores eritroides son inducidos por la eritropoyetina a convertirse en glóbulos rojos maduros y tienen un tiempo aproximado de vida de 120 días. Como se observa en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.;** cuentan con una estructura bicóncava que facilita la deformación mientras se transportan por capilares estrechos, adicionalmente, se encargan del transporte de oxígeno (O₂), a la vez que intercambia oxígeno y dióxido de carbono (CO₂) entre los tejidos (Leyva & Contreras, 2021). El compuesto principal de cada RBC es la proteína llamada hemoglobina, la cual se une al oxígeno mediante sus cuatro cadenas de globina, maximizando la facultad de transportar oxígeno, la morfología puede tener una ligera variación de hemoglobina; todo va a depender del tipo de muestra de sangre extraída para el análisis, un ejemplo claro, es la muestra de sangre entera capilar y las muestras de sangre venosa; esta diferencia puede confundir debido a la morfología y los índices de glóbulos rojos, entender la forma de los RBC es importante para pronosticar anticipadamente varios padecimientos médicos, debido a que la variación en forma, tamaño o cantidad son indicadores de trastornos clínicos (Chen et al., 2023). Después de cumplir con su tiempo de vida estimado los RCB son secretados por el sistema reticuloendotelial (bazo), la hemoglobina se recicla posteriormente el hierro se reutiliza y el sobrante se transforma en bilirrubina y se excreta (Yijun et al., 2023).



2.1 Hemoglobina

La hemoglobina es una proteína globular, que se localiza en los hematíes, es esencial para el transporte de oxígeno desde los pulmones hacia los distintos tejidos periféricos, contribuyendo a la respiración celular, producción de energía y la regulación de la presión arterial (Azmat et al., 2024), la mencionada proteína es responsable del transporte de óxido nítrico, además es una molécula implicada en la señalización de la vasodilatación y el regulamiento del flujo sanguíneo. Ayudando a mantener niveles adecuados de hemoglobina apta para la salud humana, evitando de esta manera diferentes síntomas y riesgos al paciente (Ahmed et al., 2020). Como se observa en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**, preservar una cantidad adecuada de hemoglobina es importante para tener una mejor recuperación, ya que el oxígeno llega de una manera más rápida hacia los tejidos que requieran reparación o regeneración. Los valores adecuados de hemoglobina se pueden cuantificar por medio de un análisis sanguíneo, que podría tener variaciones dependiendo de la edad y el sexo, la evaluación de los niveles de

hemoglobina puede ayudar a diagnosticar diferentes enfermedades, como la anemia y otras (Manalu & Mahfud, 2022).

Tabla 1 Niveles adecuados de hemoglobina

Hemoglobina en:	Valor normal (en g/dL)	Valores de anemia		
		Leve	moderna	grave
Mujeres	12.1-15.1	11-11.9	8-10.9	menos de 8
Mujeres embarazadas	11 o superior	10-10.9	7-9.9	menos de 7
Hombres	13.8-17.2	10-12.9	8-10.9	menos de 8
Niños (6 mese-4años)	11 o superior	10-10.9	7-9.9	menos de 7
Niños (5-11 años)	11.5 o superior	11-11.4	8-10.9	menos de 8
Niños (12-14 años)	12 o superior	11-11.9	8-10.9	menos de 8

Fuente: (Cutíño-Mirabal et al., 2023).

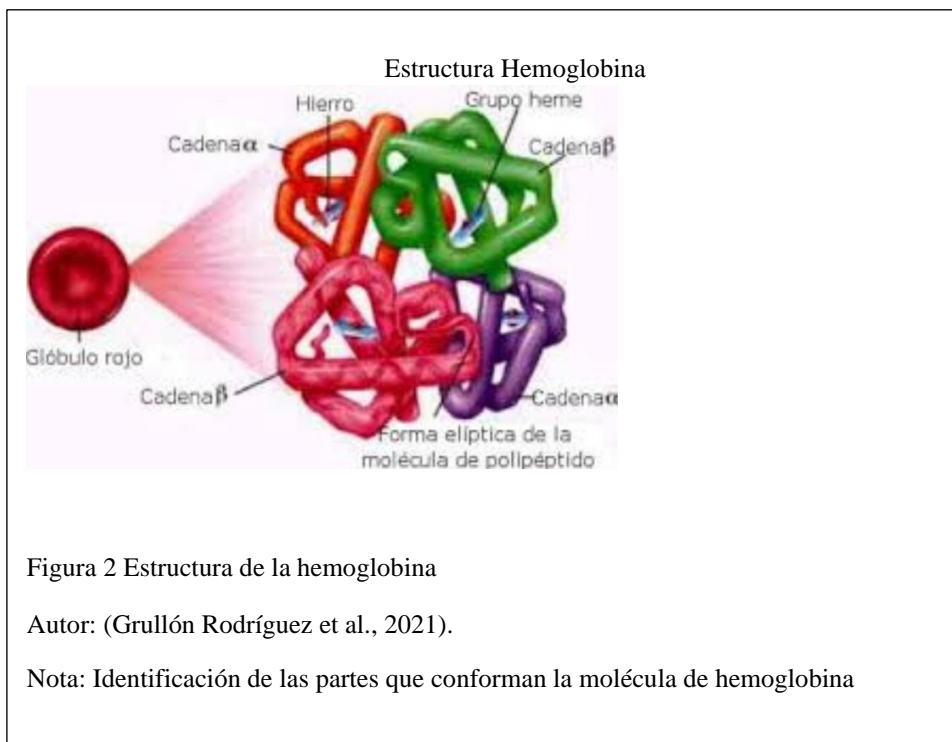
Nota: niveles de hemoglobina que deben presentar los individuos con respecto a sus edades.

2.2 Estructura de la hemoglobina (Hb)

Está constituida por cuatro subunidades, como se observa en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**, cada una de ellas posee un grupo hemo con un ion de hierro (Fe) en el centro de su estructura, generalmente en el adulto la Hb está compuesta por dos cadenas de globina alfa y dos de globina beta, a pesar de que se ha demostrado que existen variaciones en diferentes etapas de desarrollo, la presencia del grupo hemo en cada subunidad de globina ayuda a la Hb que se adhiera al oxígeno de forma reversible, esto facilita que cada molécula de hemoglobina transporte hasta cuatro moléculas de oxígeno, una por cada grupo hemo, lo que permite una eficiente carga de oxígeno hacia los pulmones y su posterior liberación en tejidos donde el nivel de oxígeno es considerablemente bajo (Faris et al., 2023).

Ciertos factores afectan la afinidad de la Hb por el oxígeno tales como: el pH, la temperatura, las condiciones de dióxido de carbono y otras moléculas que intervienen en la afinidad de la Hb por el oxígeno, en una investigación realizada por Bohr describe que, cuando existe una alta concentración de dióxido de carbono, se libera más oxígeno hacia los tejidos. La perceptibilidad a estos efectos desemboca en padecimientos de nivel crónico, lo que resulta en un déficit de

oxígeno a los tejidos periféricos, tales como, asma, fibrosis quística, diabetes mellitus, causan una sensibilidad crónica en cuanto a la hiperventilación para sustentar una oxigenación tisular adecuada. Se presenta una ventilación considerablemente mayor (15L) en comparación a la que se considera normal (6L) por minuto. Por ello cuando ocurre la hiperventilación se exhala excesiva cantidad de dióxido de carbono, provocando una hipocapnia (disminución de CO₂ en la sangre), resultando en una desviación a la izquierda de la disociación del oxígeno, y un incremento anormal de la unión oxígeno-hemoglobina, con una baja liberación de oxígeno hacia los tejidos de nuestros órganos vitales, por ello este efecto es necesario para el equilibrio y correcto funcionamiento del dióxido de carbono (Grullón et al., 2021).



2.3 Anemia

La anemia se considera como una minoría en los niveles normales de Hb, esto se da debido a una disminución en la producción de glóbulos rojos, así también, una destrucción excesiva de los mismos y viene juntamente con diversas patologías, es una cuestión conocida a nivel

universal, para orientar el estudio de los diferentes tipos de este padecimiento es fundamental considerar factores como la edad, sexo, raza y entorno, estos valores sanguíneos sirven de referencia ya que varían de una región a otra (Brito et al., 2021). Entre el 20% y el 30% de los niños sudamericanos menores de cinco años pueden verse afectados por anemia, una condición que mayoritariamente es asintomática en esta población, por lo que el diagnóstico preciso se vuelve un desafío ya que únicamente se puede testear con pruebas de laboratorio estándar. Aunque existen más de 400 tipos de anemia identificados, estos se clasifican principalmente en tres categorías según sus causas subyacentes, lo que facilita la comprensión y el abordaje clínico de esta condición (Albaroodi, 2021).

2.3.1 Anemia debido a la pérdida de sangre

Es producida por una notable falta de sangre, a consecuencia de úlceras, hemorroides, menstruaciones abundantes o hemorragias durante el parto, es importante identificar este problema rápidamente para que pueda ser controlado a tiempo (Albaroodi, 2021).

2.3.2 Anemia producida por un daño en la producción de eritrocitos

Este tipo de anemia es causada por un daño en la producción de eritrocitos ocurre cuando el cuerpo no produce suficientes glóbulos rojos, lo que resulta en una disminución en el transporte de oxígeno hacia los tejidos, y por ende disminuye la cantidad de hemoglobina, perjudicando el estado de salud del paciente (Cutíño-Mirabal et al., 2023).

2.3.2.1 Anemia hemolítica

La anemia hemolítica se caracteriza por la destrucción prematura de glóbulos rojos en menos de 120 días, provocando una disminución de estos. En respuesta a esta pérdida, la médula ósea intenta sin mucho éxito compensar la destrucción produciendo nuevos eritrocitos de manera eficiente (Albaroodi, 2021).

2.3.2.2 Anemia por disminución de hierro

La anemia por deficiencia de hierro es la forma más común de anemia y ocurre debido a una disminución significativa en los niveles de hierro en el cuerpo. El hierro es un nutriente esencial para la producción de hemoglobina, la proteína en los glóbulos rojos que transporta oxígeno a los tejidos. Sin suficiente hierro, la producción de hemoglobina se ve afectada, lo que resulta en una oxigenación inadecuada de los tejidos y órganos del cuerpo (Albaroodi, 2021).

2.3.3 Anemia hereditaria

La anemia hereditaria es un trastorno genético que se transmite de padres a hijos y afectan la producción o función de los glóbulos rojos. Entre estas condiciones se encuentran la talasemia, que afecta la producción de hemoglobina y que dependiendo de la gravedad y del tipo de talasemia, puede resultar en anemia, y la anemia drepanocítica (o de células falciformes), que causa una deformación en los glóbulos rojos y puede llevar a diversas complicaciones de salud (Cutíño-Mirabal et al., 2023).

2.4 Anemia falciforme

La anemia de las células falciformes es una enfermedad genética considerada grave, la cual provoca la inadecuada producción de glóbulos rojos forma de hoz, es ocasionada por una mutación en el gen de la beta globina encargado de la producción de hemoglobina (Obeagu et al., 2024). Los diversos genotipos existentes se clasifican en portadores que son asintomáticos

de AD aun teniendo niveles de Hb S, que presentan un 50% de glóbulos rojos en estado normal, que puede desembocar en una desoxigenación de la sangre que se la conoce como anoxia, conocida como anemia drepanocítica parcial (AS), también se puede presentar una homocigosis de Hb (AA) que sería un individuo en estado normal, por otro lado, cuando los dos progenitores poseen este gen con la mencionada alteración, el infante presentará anemia considerada en el nivel severo (SS) (Mobark et al., 2020)

2.4.1 Anemia de células SC HbSC

La hemoglobinopatía SC es un trastorno genético autosómico recesivo que resulta de la herencia combinada de los genes de hemoglobina S (HbS) y hemoglobina C (HbC). Esta condición se caracteriza por una mutación en la que el ácido glutámico en la sexta posición de la cadena beta de la hemoglobina es reemplazado por lisina en el caso de la HbC, similar a la mutación que causa la anemia falciforme (HbS), pero con un aminoácido diferente. Los síntomas de la hemoglobinopatía SC suelen ser menos graves que los de la anemia falciforme, pero pueden incluir episodios de dolor, anemia hemolítica y complicaciones como la esplenomegalia (Strouse et al., 2024).

2.4.2 Hemoglobina S-Betatalasemia: S β +tal

La beta-talasemia se produce debido a mutaciones en el gen de la betaglobina, que se encuentra en el cromosoma 11 junto con los genes delta y gamma. Estas mutaciones afectan la síntesis adecuada de las cadenas de betaglobina, lo que resulta en una producción reducida o ausente de hemoglobina normal. La combinación de los genes HbS y betatalasemia puede provocar afecciones clínicas graves que comparten similitudes con la anemia falciforme, incluyendo anemia severa, episodios de dolor y complicaciones relacionadas con la hemólisis crónica (Acharjee et al., 2024).

2.5 Fisiopatología de la anemia falciforme

Una mutación específica en el gen β -globina que codifica la cadena β de la hemoglobina como se observa en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** produce un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP), por lo cual se da un intercambio de dos aminoácidos, el ácido glutámico por valina, en la sexta posición de la cadena, provocando una deformación de los eritrocitos, lo que resulta en una modificación en las propiedades reológicas de la sangre, debido a la alteración ocasionada se apertura la interacción patológica entre los hematíes falciformes y otros elementos sanguíneos provocando interrupción en el flujo sanguíneo, debido a las anomalías de agregación y adherencia, conocido como vasooclusión, debido a esto se generan lesiones por isquemia-reperfusión (IR), incrementando el daño tisular. La hemoglobina S induce hemólisis y esta se libera hacia el torrente sanguíneo, la Hb oxigenada en su forma ferrosa (Fe^{2+}) afecta al funcionamiento endotelial al ingerir óxido nítrico (NO), generando nitrato (NO_3^-) y metahemoglobina (Fe^{3+}), causando daño a la vasodilatación, ocasionalmente, la Hb suele reaccionar con peróxido de hidrógeno (H_2O_2) por medio de la reacción de Fenton, generando radicales de hidroxilo (OH) con reactividad alta, mas, metahemoglobina. Por otra parte, la coenzima NADPH oxidasa (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato), la xantina oxidasa (XO) y la isoforma desacoplada del óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) ayudan a la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), aumentando el estrés oxidativo y comprometiendo la integridad endotelial. La metahemoglobina (Fe^{3+}) se desintegra liberando hemo libre, un patrón molecular de daño celular (DAMP) con un nivel alto de potencial inflamatorio. El almacenamiento de ROS activa el receptor tipo Toll 4 (TLR4), formando trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) acompañado de la liberación de DAMPs, ADN extracelular y otros componentes sin caracterización, inducidos por el fallo celular mediado por hemo o por IR, promoviendo la respuesta inflamatoria estéril, que se regula mediante la activación del inflasoma en las células

endoteliales y del sistema inmune, aumentando la producción de interleucina-1 beta (IL-1 β). Posteriormente se da un proceso de retroalimentación que intensifica la vasooclusión, a través de un aumento de la adhesividad celular (Sundd et al., 2020).

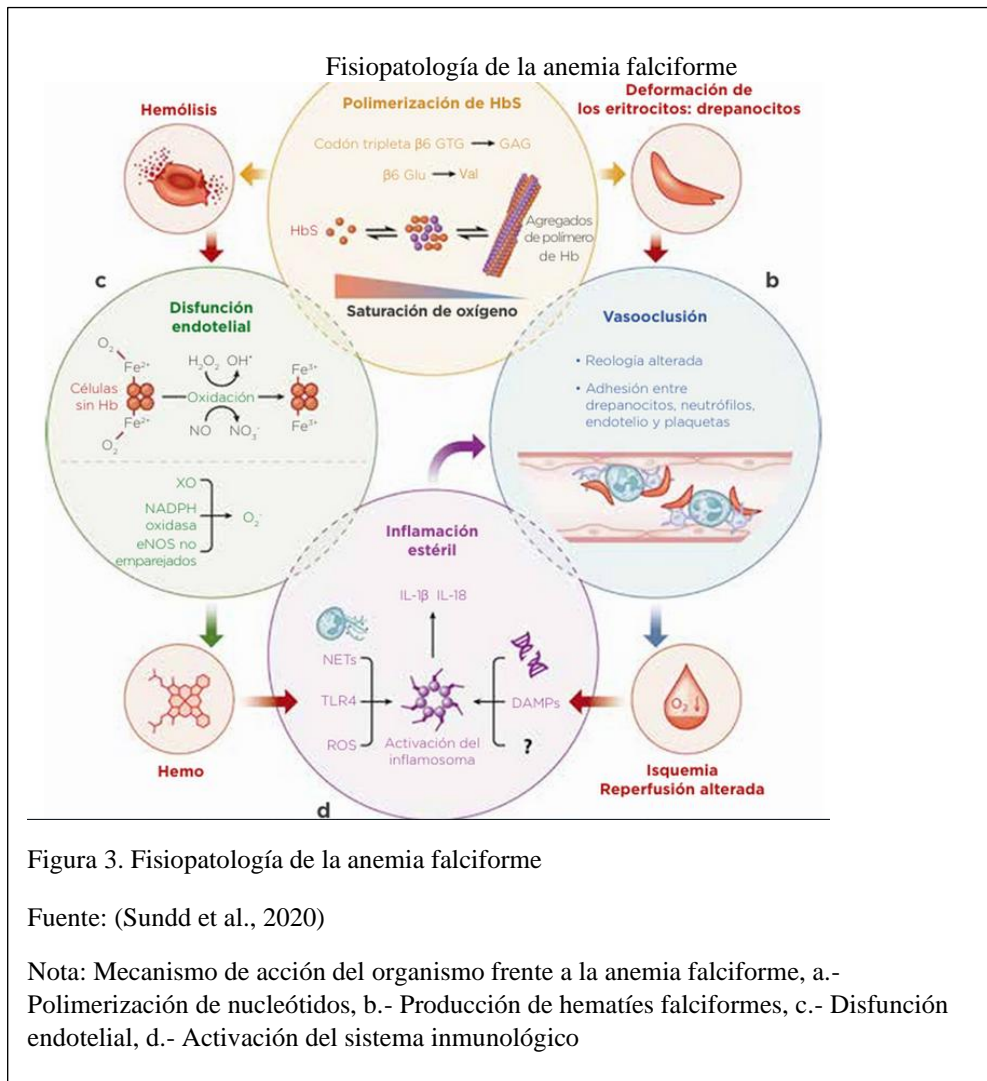


Figura 3. Fisiopatología de la anemia falciforme

Fuente: (Sundd et al., 2020)

Nota: Mecanismo de acción del organismo frente a la anemia falciforme, a.- Polimerización de nucleótidos, b.- Producción de hematíes falciformes, c.- Disfunción endotelial, d.- Activación del sistema inmunológico

2.6 Manifestaciones clínicas

La drepanocitosis, se distingue por tener una gran cantidad de sintomatologías como se observa en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** y son las que principalmente afectan al organismo. La identificación precisa de los síntomas es crucial para obtener un diagnóstico adecuado y proporcionar el tratamiento apropiado (Abdo et al., 2020).

2.6.1 Crisis de dolor

El síntoma más frecuente en (AD) es la manifestación de un intenso dolor, debido a que los eritrocitos deformes bloquean el correcto flujo sanguíneo en los capilares, provocando isquemia tisular y un nivel alto de dolor, y se presenta en varias zonas del cuerpo como tórax, abdomen y articulaciones (Lokesh et al., 2023).

2.6.2 Anemia

Las personas que poseen este padecimiento desarrollan anemia crónica, a consecuencia de la pronta destrucción de los glóbulos rojos falciformes, desencadenando episodios de fatiga, debilidad y palidez, debido a la deficiencia de hemoglobina, que altera la regulación de oxígeno en los tejidos (Lokesh et al., 2023).

2.6.3 Dactilitis

Debido al taponamiento de los vasos sanguíneos se produce la dactilitis que es la inflamación de manos y pies, siendo la primera señal para identificar drepanocitosis en neonatos (Lokesh et al., 2023a)

2.6.4 Infecciones frecuentes

Los eritrocitos falciformes llegan a dañar el bazo, que participa como defensa en contra de patógenos externos, debido a esto los niños son más propensos a adquirir ciertas infecciones haciendo más difícil el tiempo de recuperación (Lokesh et al., 2023).

2.6.5 Retraso en el crecimiento

Los pequeños que padecen anemia drepanocítica sufren una pubertad lenta alterando el crecimiento normal a causa de padecer una anemia crónica, ya que el cuerpo requiere una gran cantidad de energía para poder superar las crisis dolorosas (Lokesh et al., 2023).

2.6.6 Afecciones visuales

Por otra parte, la pérdida de visión a causa de un daño en la retina es provocado por la obstrucción de los vasos sanguíneos de los ojos, ya que puede causar ruptura de las venas oftálmicas ocurriendo derrames dentro de la zona ocular, de no ser tratada a tiempo se va perdiendo considerablemente la visión (Lokesh et al., 2023).

2.6.7 Ictericia

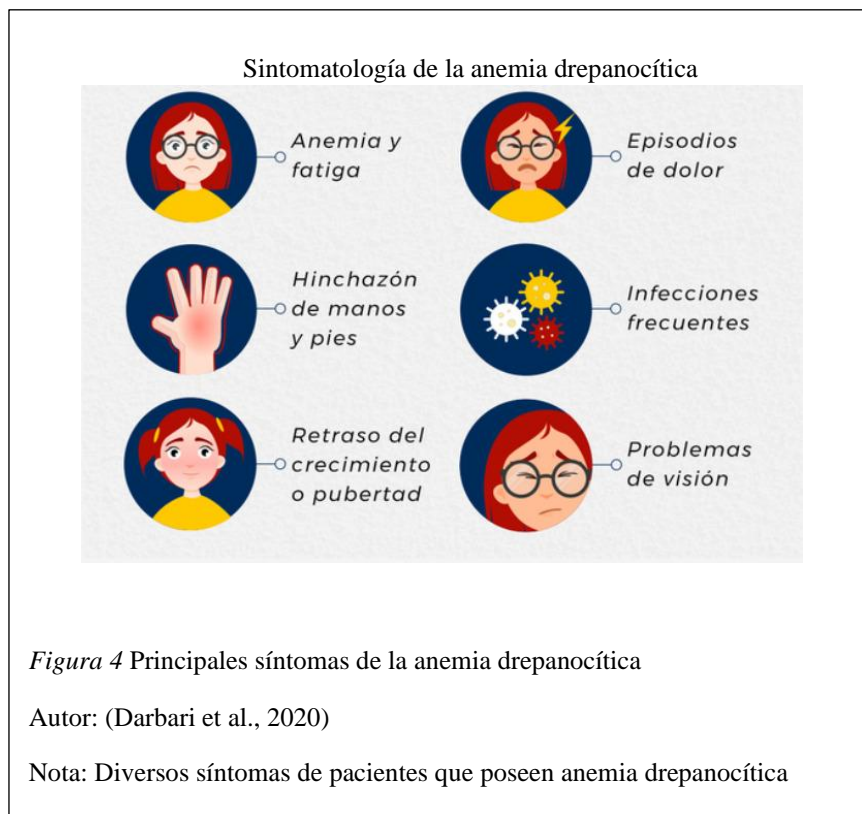
Los pacientes con anemia drepanocítica desarrollan una tonalidad amarillenta de la piel y de los ojos, consecuente a la elevación de los valores de bilirrubina que es producida cuando los glóbulos rojos no cumplen con su ciclo de vida al ser eliminados por la presencia de hemolisis en los eritrocitos (Lokesh et al., 2023a)

2.6.8 Síndrome torácico agudo

Se presenta como un fuerte dolor torácico, acompañado de fiebre, también se presentan síntomas respiratorios como taquipnea, tos y disnea 1, que es producido por la desoxigenación de la hemoglobina, causando vasooclusión, isquemia y lesión endotelial. La anemia drepanocítica puede aumentar significativamente el riesgo de complicaciones pulmonares graves, incluyendo neumonía e infarto pulmonar, que pueden ser indistinguibles en términos de síntomas (Settelmeyer & Girzadas, 2023).

2.6.9 Crisis vasooclusivas (COV)

Las crisis vasooclusivas son una complicación común y dolorosa en la anemia drepanocítica y que más muertes ha provocado en individuos con este padaciemnto. Estas ocurren cuando los eritrocitos deformados bloquean el flujo sanguíneo normal en los capilares, lo que causa isquemia tisular y un fuerte dolor. El dolor puede presentarse en diversas partes del cuerpo, incluyendo el tórax, abdomen y articulaciones (Darbari et al., 2020).



2.7 Polimorfismo de un solo nucleótido (SNP)

Un polimorfismo de un solo nucleótido es un cambio o sustitución de un nucleótido por otro en el ADN, que está compuesto por cuatro nucleótidos: adenina, guanina, citosina y timina. Por ende, el SNP está constituido por cuatro posibles alelos, sin embargo, la mayoría de estos son bialélicos, siendo los más relevantes los que se deben al cambio de una base purínica por otra o de una pirimidínica por otra (A/G o C/T). Los SNP no están sujetos a selección neutra, como en sitios intergénicos neutros. Los organismos eucariotas presentan un SNP cada mil bases en el genoma (Cortés & Casanova, 2021), al contrario de los microsatélites estos marcadores moleculares son importantes para diagnosticar distintas enfermedades complejas por medio del estudio de los genes, brindan información relevante sobre ciertos genes pueden causar ciertas enfermedades cardiovasculares, anemia drepanocítica, cáncer, obesidad, su importancia va mucho más allá de solo proporcionar un diagnóstico, si no también, da información para poder

obtener un tratamiento personalizado. Igualmente, los SNP's son primordiales para identificar la expresión génica de un tejido, brindando información sobre genes activos en un tejido en particular, el SNP es más factible en comparación a otros métodos debido a que es mucho más accesible económicamente y menos complejo (Phogat & Kumar, 2021).

2.8 Técnica de diagnóstico

La detección de la anemia drepanocítica (AD) se puede realizar a través de diferentes métodos, que se enfocan en análisis de sangre y pruebas genéticas. Estos métodos permiten identificar la enfermedad y emitir un tratamiento adecuado.

2.8.1 Frotis de sangre periférica (PBF)

Este método consta de tres puntos clave para la detección, en primer lugar la prueba falciforme que busca evaluar la sensibilidad y especificidad, mediante una muestra de sangre con metabisulfito de sodio, para poder inducir la formación de células falciformes, ya que reducen el oxígeno de los mismos, luego se menciona el frotis de sangre que con ayuda de la tinción Leishman se logra observar la presencia de eritrocitos en forma de hoz, por último la electroforesis de hemoglobina permite identificar AD, sin embargo es una técnica poco eficiente que arroja varios falsos positivos y negativos, además de no poder identificar los genotipos de la enfermedad, retrasando un tratamiento adecuado para el paciente (Bawane & Vodithala, 2023).

2.8.2 Electroforesis capilar

La electroforesis capilar es una técnica utilizada para confirmar la presencia de anemia drepanocítica (AD) y las posibles variantes de hemoglobina (HbC, HbS) en las muestras de sangre analizadas. Esta técnica representa una alta resolución y precisión en el diagnóstico, lo que es fundamental para la detección y caracterización de la enfermedad. Sin embargo, requiere

un equipo más especializado y personal capacitado para la emisión de los resultados, lo que eleva significativamente el costo. Además, es crucial tener una concentración adecuada de hemoglobina en la muestra para poder detectar con exactitud la presencia o ausencia de la enfermedad, ya que una concentración insuficiente puede afectar la precisión de los resultados (Delicat et al., 2023).

2.8.3 Enfoque isoelectrico (IEF)

Esta técnica se basa en la salida de las proteínas que se encuentran en un campo eléctrico, en el que la hemoglobina se llega a desplazar a varias velocidades dependiendo de su carga eléctrica, de esta manera se detecta la presencia de AD, además de las variantes de la hemoglobina dañada, sin embargo, la IFE es poco accesible a las personas convirtiéndola en un método poco usado (Awuonda et al., 2024).

2.8.4 Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)

La cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) es una técnica que permite la separación de los diferentes tipos de hemoglobina que se asocian a la anemia drepanocítica (AD), emitiendo resultados por medio de picos en gráficos que simbolizan la variante presente en la muestra. Dicho proceso es fácil y automatizado, convirtiéndose en una herramienta valiosa. Sin embargo, se deben tomar en cuenta también factores como el costo de la maquinaria. Aunque logra determinar diferentes tipos de hemoglobina dañada, no puede distinguirlos en su totalidad, por lo que puede emitir falsos negativos (Rao et al., 2024).

2.8.5 Técnicas de procesamiento de imagen

El análisis de imágenes es fundamental para la identificación de eritrocitos falsiformes, mediante técnicas de procesamiento de imagen automatizados que utilizan algoritmos para clasificar a los glóbulos rojos según su morfología, arrojando resultados sobre los tipos de

hemoglobina presentes. Aunque resulta ser un método bastante eficiente, presenta ciertas complicaciones, si hay una concentración alta de hemoglobina fetal (HbF) esta puede interferir en la polimerización de la hemoglobina S (HbS) que es la hemoglobina anormal responsable de la anemia drepanocítica (AD), afectando los resultados de esta prueba, especialmente en recién nacidos o niños pequeños que todavía tienen niveles altos de HbF. Por ende, se excluyen a los grupos de recién nacidos (Nithya & Nirmala, 2022).

2.8.6 Citometría de flujo por imágenes

La citometría de flujo por imágenes es una técnica utilizada para distinguir las características morfológicas de las células sanguíneas, especificando de manera detallada la forma y el tamaño, lo que facilita la identificación de eritrocitos falciformes. Sin embargo, requiere de un equipo bastante costoso y no es completamente verídica, ya que puede arrojar resultados erróneos y tardar en emitir un resultado adecuado (Buhari et al., 2023).

2.8.7 Sensores de microbalanza de cristal de cuarzo

La microbalanza de cristal de cuarzo se utiliza para detectar cambios morfológicos en los hematíes por medio de modelos matemáticos que brindan información detallada sobre la elasticidad de los glóbulos rojos, lo que permite detectar la presencia de anemia drepanocítica (AD). Sin embargo, no garantiza la detección precisa de los genotipos distintos de los hematíes, lo que la hace poco eficiente en este aspecto (Arishi et al., 2023).

2.8.8 Técnica de pirosecuenciación

La pirosecuenciación es una técnica molecular utilizada para identificar varios tipos de hemoglobina presentes en la anemia drepanocítica (AD), lo que permite detectar la enfermedad con alta precisión. Sin embargo, presenta desventajas como la clasificación errónea de diferentes muestras, lo que puede resultar en picos bajos en los pirogramas, lo que la hace poco

fiable. Además, tiene un alto costo, lo que la hace poco accesible para individuos que deseen someterse a este método (Liem, 2022).

2.8.9 SNP's

Los Polimorfismo de un solo Nucleótido (SNP), es un marcador genético que facilita la identificación de un único nucleótido, por lo tanto, permiten detectar la anemia drepanocítica (AD), además de brindar información importante sobre los genotipos específicos de recién nacidos y personas con antecedentes familiares, permitiendo que los pacientes que presenten la enfermedad se traten con prontitud mejorando el estilo de vida futura (Hassan & Al-zahrani, 2020). La misma es una técnica eficiente, confiable que otorga resultados rápidos, igualmente es bastante económica, usada en gran cantidad en Sudamérica por encima de los demás métodos existentes (Manu et al., 2022).

2.9 Los SNP's y la anemia drepanocítica

Actualmente el uso de los SNP's ha mejorado considerablemente el diagnóstico e investigación de la anemia drepanocítica que afecta directamente a la hemoglobina, para detectar la mutación específica a diferencia del método anteriormente usado que es el Polimorfismo de Longitud de Fragmentos de Restricción (RFLPs) para identificar haplotipos relacionados con la AD, este método resulta ser complicado y menos eficiente, mientras que diversos estudios han corroborado que el uso del SNP es más seguro al momento de emitir un resultado que sea considerado real, uno de ellos es cuando se aplica la PCR en tiempo real para conocer la enfermedad, en el que se usa datos del proyecto 1000 Genomas, eligiendo SNP's específicos para distinguir los diferentes haplotipos relacionados con el gen β -globina, otro estudio utilizó datos de matrices de SNP's (SNP array data), igualmente seleccionando cuatro SNP's relacionados con el mismo gen, además, ambas investigaciones optaron por desarrollar una secuenciación del gen y un estudio específico del SNP rs334, que está asociado a la AD, el

empleo de los SNP's permite obtener detallada información sobre la mutación genética que causa la enfermedad, para poder comprenderla y encaminar a un tratamiento adecuado así como su prevención (Waterfall & Cobb, 2020).

2.10 Técnicas de identificación de SNP

Existen diversas técnicas para identificar un SNP con el objetivo de utilizarse en varias áreas científicas, tales como las ciencias forenses, el diagnóstico prenatal y la investigación de enfermedades genéticas. Mediante estas técnicas, se obtiene información sobre diversas anomalías congénitas que afectan a los individuos (Kling et al., 2022).

2.10.1 Microarrays

Este análisis se utiliza para identificar anomalías genéticas en fetos, así como la expresión de varios genes al mismo tiempo. Su objetivo principal es detectar los cambios en el número de copias proteicas y otras anomalías estructurales, lo que lo convierte en una técnica fundamental en el diagnóstico prenatal de la drepanocitosis (Ye et al., 2024).

Mediante este método se puede colocar miles de secuencias genéticas sobre un portaobjetos de vidrio llamado chip, colocando varias secuencias genéticas de ADN o ARN en lugares específicos, la fusión de las bases de la muestra y las secuencias de los genes colocados sobre el chip generan una luz que se puede medir, los espacios que emiten luz son genes que se expresan en la muestra, este método es muy útil ya que se puede utilizar en diferentes áreas de la ciencia (Xiong et al., 2020).

2.10.2 Secuenciación Sanger

La secuenciación Sanger también conocida como dideoxise secuenciación o método enzimático de terminación de cadena, se fundamenta en el uso de dideoxinucleótidos (ddNTP), marcados con fluoróforo en asociación con desoxinucleótidos reglars (dNTP), se emplea para corroborar resultados ya obtenidos a partir de otras bases de datos de secuenciación de ADN (Sánchez et al., 2024).

Los actuales avances en la investigación de la secuenciación del genoma humano han logrado determinar 3.1 millones de SNP válidos, favoreciendo la investigación genómica al permitir examinar de manera rápida varios fragmentos de ADN y ARN al mismo tiempo, brindando datos completos sobre la estructura del genoma, variaciones genéticas, perfiles de expresión genética y alteraciones epigenéticas, generando de esta manera un diagnóstico más eficaz con un costo más accesible (Sánchez et al., 2024).

2.10.3 Secuenciación de Nueva Generación (NGS)

La secuenciación de nueva generación (Next Generation Sequencing [NGS]) es un conjunto de investigaciones creadas para secuenciar un gran número de segmentos de ADN de forma continua y en paralelo, en una menor cantidad de tiempo y a un precio más accesible. En sus inicios se utilizaba para identificar variantes de un único nucleótido, con el paso de los años se ha ido desarrollando para otro tipo de variantes como inserciones y deleciones. Esta técnica es beneficiosa dado que es de gran utilidad para la prevención, diagnóstico, tratamientos y el seguimiento de una gran cantidad de padecimientos, incluidas las enfermedades genéticas, patologías crónicas y enfermedades infecciosas (Rubio et al., 2020).

2.10.4 PCR en tiempo real

La PCR en tiempo real se utiliza para la síntesis enzimática de varias copias de una región específica de ADN, destinada a diversos estudios científicos relacionados con la biología y medicina, debido a su alta capacidad cuantitativa, precisa, sensible y rápida. En la actualidad la PCR en tiempo real integra la expresión génica, detección de mutaciones y cuantificación de patógenos, la detección de organismos modificados genéticamente, detección de alérgenos, el monitoreo de la degradación microbiana, la identificación de especies y la identificación de enfermedades génicas (Artika et al., 2022).

2.10.5 TaqMan

Este tipo de técnica es utilizada principalmente para identificar variantes relacionadas con enfermedades provenientes de la sangre y otros padecimientos, de una manera rápida y sencilla para poder identificar los sitios de SNP, con esta sonda molecular que comprende más de 17 millones de colecciones prediseñadas divididas en dos sondas TaqMan MGB (específica para cada alelo) y un par de cebadores, para ser utilizadas en distintos formatos por medio de un PCR en tiempo real y OpenArray, mediante estos, se obtiene una alineación de única del ADN ofreciendo una gran especificidad para el alelo de interés, este método brinda especificidad, eficiencia y sensibilidad, además de un alto grado de confiabilidad al momento de realizar el diagnóstico (Rubio et al., 2020).

2.11 Alternativas terapéuticas para el tratamiento de la anemia drepanocítica

Existen diferentes tipos de tratamientos para poder contrarrestar los efectos de la AD, ya que al no existir un tipo de cura que se haya garantizado, se requiere terapias farmacológicas, transfusiones y trasplantes e incluso terapia génica en casos especiales.

2.11.1 Transfusión sanguínea

Las Transfusiones son necesarias en situaciones en que la enfermedad se encuentra en un grado severo, influye en la mejora del paciente, además de brindar una estabilidad en la salud de los individuos, ya que previene los accidentes cerebrovasculares, mejora la oxigenación en la sangre brindando una calidad de vida mejor, la cual se puede realizar regularmente dependiendo de la condición en que se encuentre el convaleciente (Lee et al., 2024).

2.11.2 Hidroxiurea

Este medicamento es aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), el mismo ayuda a reducir las sintomatologías de la AD y mejora la supervivencia del convaleciente, su principal mecanismo de acción se basa en la inhibición de la polimerización de la hemoglobina S (HbS), previniendo la formación de glóbulos rojos deformes, y promoviendo la producción de hemoglobina fetal (HbF), ayudando a mejorar las molestias de la enfermedad (Xiao & Zhao, 2020).

2.11.3 Voxelotor

Fue aprobada en el 2019 por la FDA, posee un proceso en el que impide la polimerización de la HbS, previniendo la deformación de los eritrocitos, aumentando la solubilidad de la hemoglobina S, por lo que reduce la hemólisis y aumenta la oxigenación de la sangre que se reparte a los diferentes tejidos, de esta manera ayuda a mejorar las crisis de dolor, aunque es un medicamento adecuado y con buenos resultados, su uso aún no se recomienda en totalidad en prácticas clínicas (Xiao & Zhao, 2020).

2.11.4 L-Glutamina

Es un aminoácido que reduce el estrés oxidativo de los hematíes, reduciendo los episodios de dolor, especialmente las crisis vasooclusivas, incluso contribuye a la reducción de transfusiones sanguíneas y hospitalizaciones continuas, a pesar de ello presenta efectos secundarios como náuseas, dolor abdominal, además de ser muy costosa y de difícil adquisición (Migotsky et al., 2022).

2.11.5 Crizanlizumab

Este medicamento a base de anticuerpos monoclonales que inhibe la proteína P-selectina, reduciendo la adherencia de los glóbulos rojos falciformes a las paredes de los vasos sanguíneos, por ende, disminuye la COV, el dolor y el consumo de opioides que pueden efectuar efectos secundarios negativos, aunque es una medicina adecuada para los pacientes es bastante costosa (Migotsky et al., 2022)

2.11.6 Terapia Génica

La terapia génica es uno de los métodos más actuales para el tratamiento de la AD, la que se ejecuta mediante técnicas como CRISPR/Cas9, que han representado un éxito en los diversos ensayos clínicos realizados, destacando el Casgevy que busca la cura total de la enfermedad, los vectores lentivirales se han convertido en otra opción para abordar de manera directa el daño génico, los nombrados se convierten en una opción para pacientes que se encuentran en estado crítico (Tang & Shan, 2024).

3 Materiales y métodos

3.1 Tipo de investigación

Se escogió el método descriptivo como se visualiza en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** ya que se realizó una revisión minuciosa, como nivel de investigación para la recolección de datos, por lo que se describe las características de la anemia falciforme y un correcto y más eficiente diagnóstico, lo cual nos encaminará a cumplir los objetivos de la investigación.

Se realizó la recolección de información basándonos en ciertas características relevantes con respecto al tema propuesto, asegurando la originalidad del mismo, brindando datos relevantes y específicos, los cuales fueron tomados mediante una recopilación de diversos estudios, el análisis e interpretación de estos, usando varios estudios para poder resumir información sobresaliente de fácil entendimiento para los interesados del área científica o a quienes sea de interés, y tiene como plan principal informar de manera oportuna y bien detallada, datos clave para la comprensión del tema, tales como, glóbulo rojo, la hemoglobina y su estructura, anemia, anemia drepanocítica, fisiopatología, sintomatología, SNP's, y la AD,

3.2 Táctica de investigación

Se ejecutó una búsqueda informática mediante diferentes artículos publicados en los últimos 5 años en repositorios digitales como: Springer, Web of Science, Proquest, Journal Medical, Brazilian journal of medical and Biological Research, Scielo, Google Academic, SCOPUS, Science Direct, National Center for Biotechnology Information (NCBI), PubMed.

Se utilizaron criterios claves para la búsqueda incluyendo: anemia falciforme, SNP, pre y posnatal, epidemiología genética, Sudamérica, PCR, Secuenciación, estos criterios fueron escogidos debido a que es importante la limitación cuando se realizó la búsqueda del tema,

brindando mayor precisión en la recopilación de información, mediante esto se garantizó la calidad y la eficacia del estudio, siendo claves para garantizar el cumplimiento de los propósitos planteados que partieron de la pregunta de investigación; al emplear términos incluyentes y congruentes, disminuye la probabilidad de utilizar artículos secundarios que sean menos confiables y puedan bajar la calidad de la información planteada.

Los criterios de exclusión que se descartaron fueron los siguientes: hemoglobina, debido a que varios artículos presentaban el mencionado termino de manera general; no específicamente al tema tratado, eritrocitos o hematíes, ya que estos vocablos dirigen hacia un punto sin relevancia abordando información trivial, así también crisis vasooclusiva, esta expresión ha sido utilizada en diferentes estudios debido a que es un síntoma de varios padecimientos, mas no del tema en particular, seguido por grupos de control dado que el sesgo poblacional posee diferentes variables genéticas complicando la recopilación de datos para el estudio, de la misma forma la terminología diagnóstico puede arrojar diferentes métodos que son útiles para saber qué tipo de padecimiento posee el paciente; mas no brindó de la técnica requerida.

Los marcadores moleculares porque no brindaron información del requerido más bien otorgó una información general de todos los biomarcadores, en pocas palabras, el uso de los criterios de exclusión es principalmente que la búsqueda de información cumpla con lo requerido y que no se mezcle con artículos que no aporten información de interés, siendo categorizados como documentos de menor relevancia que no aportan datos fiables de esta manera se reduce el tiempo de búsqueda y se centra en lo que se requiere para tener una indagación pertinente del presente artículo.

Se tomó en cuenta artículos en diversos idiomas como español, inglés y portugués, que contenían información relevante y abordaran datos que se encuentren relacionados con drepanocitosis o anemia falciforme. No obstante, se excluyeron textos que no contenían

información requerida como generalidades y estudios no relevantes; es decir que no poseían datos claros que brindaran una indagación significativa para la investigación, en pocas palabras, se descartaron estudios que no estuvieran relacionados directamente con el tema central, incluidos en textos de bajo impacto dentro del cuartil 1 y 2, que tenían publicaciones poco manejables, evidencias básicas y poco claras, lo que hacía que sus datos fuesen menos destacables.

3.3 Mecanismo de análisis y manejo de datos

Para el avance del escrito se indagaron diferentes artículos científicos en los que se consideró de mayor importancia cuando fueron analizados de primera mano el título, que resultó ser un elemento básico; ya que permitió observar si contenía la información requerida ahorrando tiempo en la búsqueda, después se analizó el objetivo para verificar que la investigación contenga un enfoque direccionado a la investigación, subsiguiente se revisó resumen permitiendo saber un contenido general de lo que tratara el documento, de esta manera se tomó la decisión de acoger o descartar la información para incluir en el escrito, por último los resultados en el que se verificó si son relevantes y adecuados para su posterior uso. En general se ejecutó una lectura comprensiva para seleccionar los más relevantes en cuanto al tema de investigación, y finalmente se realizó una redacción adecuada basándose en los datos recopilados.

3.4 El rol del SNP en la identificación de la anemia drepanocítica

Para un diagnóstico adecuado es importante seleccionar la mejor técnica, y lo que requiere la misma, que en este caso es identificar la hemoglobina drepanocítica Hb S, es decir que el método posea afinidad con la misma y pueda ser detectado de una forma más rápida, saliendo completamente de los métodos tradicionales, se conoce, tiene un tiempo de identificación más prolongado, por este motivo se seleccionó el marcador molecular SNP, ya que permite una

detección rápida, se visualizan haplotipos y genotipos brindando una mayor comprensión de la enfermedad, y por ende, un tratamiento adecuado. Además, se complementó, con un tipo de secuenciación adecuado, que posea la capacidad de analizar toda la secuencia de ADN del paciente.

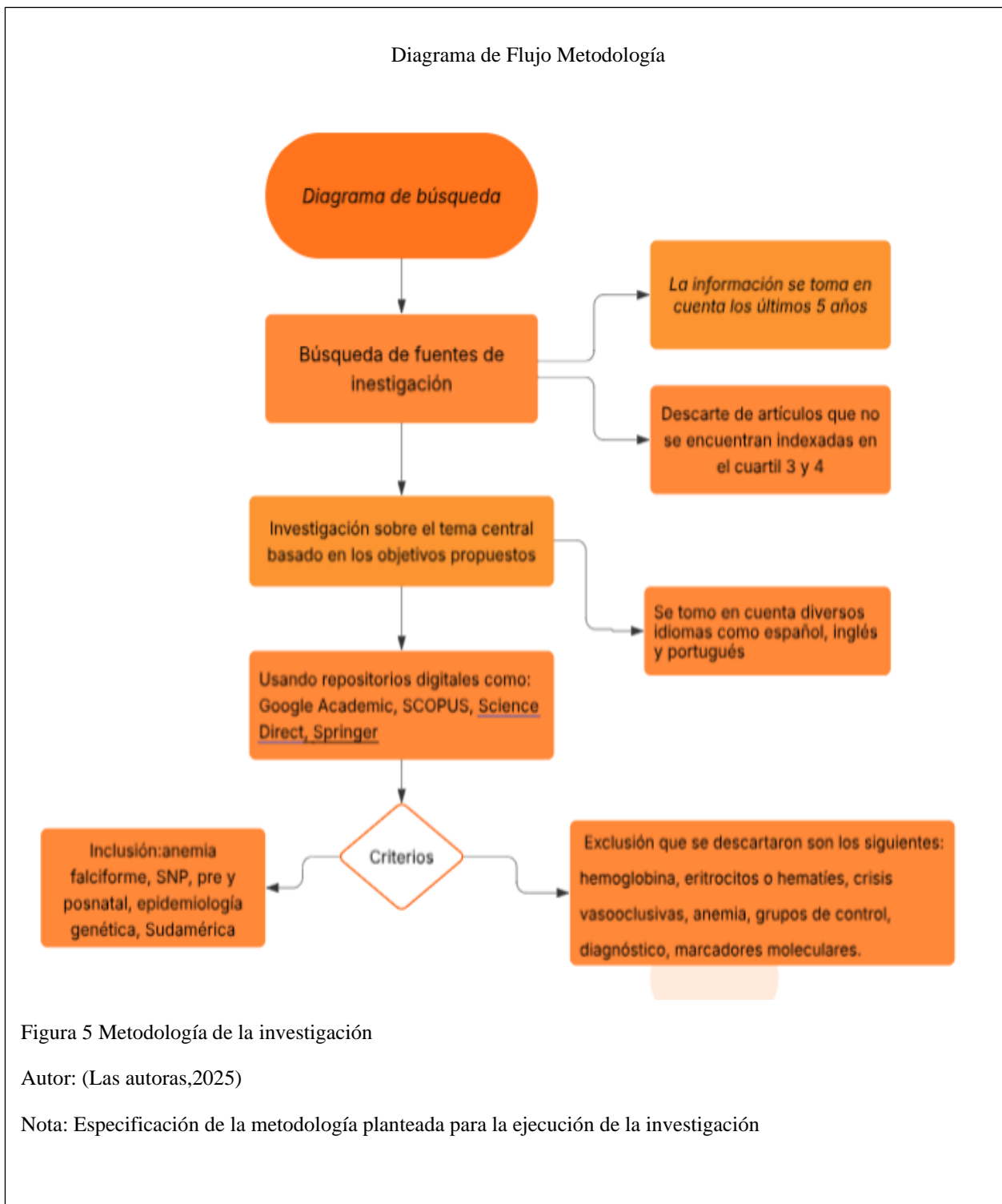


Figura 5 Metodología de la investigación

Autor: (Las autoras,2025)

Nota: Especificación de la metodología planteada para la ejecución de la investigación

4 Resultados y Discusión

Se analizaron 100 artículos y 200 reviews, en el que se utilizó 87 estudios de diferentes fuentes bibliográficas que brindaron información relevante sobre el tema central, además de estar relacionado con los objetivos planteados en la investigación; por ello se describen tres puntos principales como: manifestaciones clínicas, técnicas de diagnóstico y finalmente los tratamientos usados para combatir la enfermedad genética.

4.1 Análisis de las manifestaciones clínicas de la anemia drepanocítica

La sintomatología de la AD, se presenta de maneras diferentes dependiendo de la edad de las personas como se puede observar en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** , por ello se recopila información de infantes de 6 meses a 3 años que presentan con mayor frecuencia como primera manifestación clínica la fiebre aguda, cambio de coloración de la piel, finalmente la crisis de dolor agudo, seguido por pacientes de 3 a 6 años que manifiestan, fiebre aguda y crisis de dolor continua, después se encuentran los niños de 9 a 12 años que incluyen capítulos de dolor intenso, mayor número de infecciones presentes en el organismo, ya que mientras el niño crece la gravedad de la enfermedad va en aumento (Singh et al., 2023).

En la adolescencia se experimenta de manera más seguida la obstrucción del flujo sanguíneo desencadenado en una crisis de dolor aguda, la limitación de las actividades que se realizan con frecuencia tienden a ser las más causantes de un cansancio severo, afectando la calidad de vida, aumenta la probabilidad de sufrir un síndrome torácico agudo, que afectara a sus pulmones, posteriormente en la etapa adulta se presenta daño crónico, lesiones pulmonares, insuficiencia renal y problemas cardiacos, por otra parte la crisis de dolor agudo se sigue haciendo presente, en caso de presentar un embarazo se debe tener mayor precaución, debido a que se pueden presentar complicaciones tanto para el bebé como para la madre incluso llevando a la muerte de ambos, y finalmente se encuentran los adultos mayores que por su avanzada edad los

problemas de salud se van complicando incluyendo el daño de órganos importantes como cerebro y corazón, se convierten en seres más vulnerables para adquirir infecciones y otras complicaciones de salud graves. Comprender la sintomatología relacionado a las diferentes edades es crucial para poder realizar un control adecuado de las mismas, dado que se desarrollan mejores tratamientos y terapias para garantizar que el individuo tenga una mejor calidad de vida (Almarghalani et al., 2024).

Tabla 2 Síntomas según la edad del paciente

Descripción	Rango de edad	Síntomas
Infantes	6 meses a 3 años	Fiebre, piel amarillenta, crisis de dolor agudo, afecciones en el bazo
Niños	3 a 6 años	Fiebre aguda, crisis de dolor continua, daños en el bazo, pérdida de la visión, ojos amarillentos
Niños	9 a 12 años	Dolor intenso, infecciones en el organismo, pérdida de la visión, retraso del crecimiento
Adolescentes	14 a 18 años	Obstrucción de vasos sanguíneos, crisis de dolor, cansancio, pérdida de visión, dactilitis, ojos amarillentos
Jóvenes/Adultos	18 a 59 años	Dactilitis, taquicardia, cansancio, debilidad muscular
Ancianos (tercera edad)	60 en adelante	Derrame cerebral, fallas cardíacas, palidez, mareos, dolores crónicos

Fuente: (Las autoras,2025).

Nota: Expresión de los diferentes síntomas que presentan los pacientes dependiendo la edad.

Desde el punto de vista de Piccin et al. (2022) la anemia drepanocítica posee múltiples síntomas que se asemejan con los de las enfermedades autoinmunes, lo que genera una desorientación al momento de identificar que padecimiento posee, especialmente, enfermedades autoinmunitarias como, el lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, las manifestaciones clínicas tanto de las enfermedades autoinmunitarias como de la AD presentan, hinchazón, fatiga, malestar, fiebre, dolor muscular y óseo, en consecuencia a la mencionada similitud un diagnóstico clínico no es suficiente para corroborar el padecimiento, por ello se recomienda realizar pruebas de laboratorio, adicionalmente, los hematólogos clínicos suelen

tener complicaciones para distinguir entre la anemia drepanocítica y el Alzheimer, ya que, ambas afecciones presentan distintas alteraciones cognitivas, debido a la reducción de flujo sanguíneo, y por ende el suministro de oxígeno al cerebro (tejido) disminuye, deteriorándolo y desviando hacia un diagnóstico erróneo, por ende su posterior tratamiento inadecuado, al igual que, Lokesh et al. (2023b) menciona, que la AD, se llega a confundir con la artritis reumatoide (AR), por causa de las características clínicas similares, como se puede mencionar; molestias articulares, debido a las crisis vasooclusivas, episodios de dolor agudo, inflamación, fatiga y movilidad reducida, etc., presentes también en la AD, adquieren similitud, con la AR, al no obtener con seguridad un diagnóstico conciso, se puede emitir tratamiento inadecuado, provocando que empeore el cuadro clínico del paciente e incluso, provocándole más un daño, que un alivio, por ende es recomendable, realizar exámenes de laboratorio específicos con ello se determina cual es realmente, la causa del dolor de paciente, con ello, se puede, emitir un tratamiento adecuado.

Las sintomatologías clínicas son herramientas valiosas para poder diagnosticar la AD a edad temprana, aun así, las dolencias se presentan en diferentes edades dependiendo de la gravedad de la enfermedad, también permite observar la evolución de los pacientes.

Según Zempsky et al., (2022), menciona que las crisis de dolor, dactilitis, daño el vaso ocurren por primera vez a los dos años, poniendo en un grave riesgo la vida del infante, a medida que el paciente va creciendo entre 6 a 12 años se suman manifestaciones como fatiga, palidez y un retraso en su adecuado desarrollo, mientras que en los adolescentes las complicaciones son graves, ya que incluyen dolor crónico e incluso los tratamientos dejan de surtir efecto y se deben modificar ocasionando accidentes cerebrovasculares, síndrome torácico agudo, depresión ,entre otras, en la etapa adulta el dolor crónico sigue presente y empieza a ser más difícil realizar actividades comunes, aumentando el riesgo de presentar complicaciones en el organismo a nivel renal, cardíaco, cerebral, por otro lado Zolaly et al. (2024), menciona los síntomas se presentan

desde recién nacidos con déficit respiratorios, problemas gastrointestinales que debilitan a los infantes, mientras que en la niñez y adolescencia los problemas musculoesqueléticos, neurológicos se hacen presentes deteriorando la salud.

4.2 Diagnóstico eficaz para la detección de anemia drepanocítica

El diagnóstico de la anemia drepanocítica se basa en diversos métodos combinados que van desde pruebas genéticas, electroforesis de hemoglobina, SNP's, técnicas de diagnóstico por imágenes, entre otras. Estos análisis son cruciales para confirmar la presencia o ausencia de la enfermedad, además del tratamiento adecuado que se debe brindar a los pacientes como se ve en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** Cada técnica presenta diversos factores ubicándolas entre las más adecuadas e inadecuadas para otorgar resultados satisfactorios.

Tabla 3 Técnicas de diagnóstico de la anemia drepanocítica

Técnica	Sensibilidad	Especificidad	Exactitud	Ventajas	Desventajas	Resultados
Frotis de sangre periférica (PBF)	35.0%	96.7%	90.5%	Preparación fácil y económica con un tiempo de entrega (TAT) de 44 min	No se diferencia entre los tipos de AD	Detección de células falciformes
Electroforesis capilar	No reportado	No reportado	No reportado	Adecuado para distinguir los tipos de células falciformes	Costoso, requiere técnicos cuantificados	Identifica y cuantifica HbF, Hb A, Hb A2, Hb S, Hb C, Hb Barts y otras
Enfoque isoeléctrico (IEF)	No reportado	No reportado	No reportado	Detecta con facilidad la presencia de anemia falciforme y su genotipado, pequeña muestra de sangre con un TAT de 45 minutos	Alto precio Requiere personal capacitado para poder interpretar los resultados	Detección de AD, Hb A, Hb F
Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)	No reportado	No reportado	No reportado	Capacidad para distinguir los tipos de enfermedades de células falciforme	Diagnostica erróneamente las diferentes variantes de la hemoglobina dañada, es muy costosa	Detecta AD y variantes de Hb A y Hb F
SNP's	100%	β A: 94.7% β S: 97.1%	<95%	Asequible, rápido (30 minutos) precio bajo y mucho más preciso	Es un ensayo difícil de diseñar, se detectan la cantidad de hemoglobina adulta y fetal en el individuo	β A: 94.7% β S: 97.1% Hb A Hb F
Técnicas de procesamiento de imagen	96.55%	No reportado	95%	Es un método automatizado usado para la detección de AD	No se pueden distinguir los diferentes tipos de AD	Detección de anemia drepanocítica
Citometría de microflujo de impedancia eléctrica	91%	86%	No reportado	Usado para monitorear las AD con precisión	No se puede diferenciar entre los genotipos de AD	Detecta glóbulos rojos falciforme
Citometría de flujo por imágenes	No reportado	No reportado	No reportado	Automatiza la relación entre el porcentaje de Hb F y el de las células falciformes	Poca eficiencia	Cuantifica células falciformes
Pinza para capturar sangre roja	No reportado	No reportado	No reportado	Prueba de monitorización, fácil de realizar	No puede indicar la gravedad de la enfermedad	Mide la elasticidad de los glóbulos rojos
					No es una técnica clara y no	

Citometría de flujo fotoacústica	No reportado	No reportado	No reportado	Técnica simple de bajo costo	distingue los genotipos de la enfermedad	Detecta la AD
Inmunoensayo de flujo lateral falciforme SCAN	90%	100%	98%	Simple y rápido	Es una técnica más costosa de baja especificidad, no identifica la Hb F, el límite de detección de Hb A es del 2%.	Identifica Hb s y Hb c
Sensores de microbalanza de cristal de cuarzo	No reportados	No reportados	No reportados	Simple de bajo costo y confiable	Determina la presencia de anemia drepanocítica	Detecta AD
Biosensores basados en resonancia plasmónica de superficie	No reportado	No reportado	No reportado	Simple, rápido	Necesita ser validado es más costoso	Detecta AD
Técnica de pirosecuenciación	98.2%	No reportado	AD 98,7% Hemoglobina c 98,7% Heterocigotos 92,2%	Simple, rápido, usada a gran escala	Muy costosa, presencia de falsas negativas frecuentes	Detecta $\beta S\beta S$, $S\beta 0$ talasemia hemoglobina C

Fuente: (Arishi et al., 2021).

Nota: Diferentes técnicas para el diagnóstico de la anemia drepanocítica evaluando diferentes factores para determinar la más adecuada y fiable en Sudamérica

Actualmente, se utilizan técnicas modernas como SNP's, citometrías, pirosecuenciación, biosensores, imagen digital, Sickle SCAN; son mucho más sensibles y específicas, logrando detectar las mutaciones genéticas exactas, tiempo reducido en obtención de resultados es posible aplicar en recién nacidos y gestantes, otorgando un diagnóstico verídico y un pronto tratamiento dichas técnicas son más utilizadas en Brasil y Chile; dejando atrás métodos antiguamente utilizados como, frotis, electroforesis, IEF, HPLC; aunque en algunos países aún son poco aplicados, por su bajo costo, no requiere laboratorios ni personal especializados, se encuentran en todas las instituciones de salud tanto públicas como privadas (Dexter, McGann, et al., 2022).

La revisión de diversos artículos revela que en Sudamérica se emplean 14 técnicas diferentes para el diagnóstico de la anemia drepanocítica. Sin embargo, como señala Thakur et al. (2022), las más utilizadas son las siguientes: frotis de sangre periférica, electroforesis capilar, cromatografía líquida de alta resolución, técnicas de procesamiento de imagen, inmunoensayo de flujo lateral falciforme y en los últimos años se ha considerado como una herramienta importante a los SNP's, por su fácil accesibilidad en diferentes centros hospitalarios, por el contrario Araújo et al. (2020) menciona que ciertos países Sudamericanos no poseen la tecnología adecuada para realizar diagnósticos de alta calidad, como es el caso de Venezuela y Perú, al contrario, Brasil, Argentina y Uruguay, poseen métodos más actualizados, como pirosecuenciación, SNP's, biosensores, conllevando a un diagnóstico rápido y eficiente, por otro lado Oliveira et al. (2024), indica que los SNP's se han convertido en herramientas fundamentales, especialmente en el Ecuador, ya que, identifican de manera más certera el padecimiento, usando específicamente los siguientes tipos de SNP's, rs3834466, rs284401015, rs10128556, rs968857, se debe tomar en cuenta que estas variedades, se encuentran en muy escasas áreas de salud, siendo las más beneficiadas las que se encuentran dentro del sector privado, debido a, los limitados conocimientos del personal de laboratorio, igualmente Shaikho et al. (2017) ,corroboran que solo ciertos tipos de SNP's son viables en Sudamérica, debido a sus limitaciones económicas por falta de recursos, apoyo, académicas, conocimiento, interés, por consiguiente, Brasil, encabeza el uso técnica de SNP ofreciendo diagnósticos más eficientes, ofreciendo un rápido control del padecimiento y por ende un adecuado tratamiento.

4.3 Diferentes genotipados de SNP's para identificar la anemia drepanocítica

Los polimorfismos de un solo nucleótido en América del Sur son ampliamente usados en la detección de la AD, debido a los avances que se han dado los últimos tiempos y los equipos más sofisticados han mejorado significativamente la capacidad de identificar los diferentes genotipos de la enfermedad y técnicas con las que se puede usar la metodología de los SNP's.

Las variantes genéticas de la anemia drepanocítica (AD), son una fuente valiosa de información para un diagnóstico preciso de este trastorno genético. Un ejemplo claro se observa en Brasil, el país sudamericano más afectado por esta enfermedad, presentan 4 haplotipos y genotipos como se observa en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**, identificados mediante la metodología del SNP, en el que se determinó que el haplotipo más común en este país es el conocido como la República de Centroafricana (CAR) encontrado en un 68% en las regiones del sureste, 64% en el centro-oeste y al sur en un 74%, seguido por el Benín (Ben), en el que se determinó porcentajes de 28%, 35% y 19% respectivamente, dicha distribución reveló que el genotipo que más se presenta en los ciudadanos es el CAR/CAR determinando los siguientes datos, Sudeste 51%, sur 58% y por último el más elevado encontrado en el Centro-Oeste 78%, se presentan también genotipos heterocigotos en un 44% BEN/CAR, CAR/CAR con un 43% y finalmente BEN/BEN con un 13%, de esta manera se determina el origen de la enfermedad y la prevalencia de la misma en los diferentes individuos y se puede determinar cuál de estos genotipos resultan ser más agresivos en cuanto a los síntomas (Bastos et al., 2023).

Tabla 4 Haplotipos y genotipos de la anemia drepanocítica según diversas regiones de Brasil

Región	Haplotipo CAR	Haplotipo Benín	Genotipo CAR/CAR	Genotipo BEN/CAR	Genotipo BEN/BEN
Sudeste	68 %	28%	51%		
Centro-Oeste	64%	35%	43%	44%	13%
Sur	74	19%	58%		

Fuente: (Bastos et al., 2023).

Nota: Distribución de genotipos y haplotipos en diferentes regiones de Brasil con predominancia de CAR/CAR en Sudeste, Sur y en BEN/CAR en Centro-Oeste.

La prevalencia de los haplotipos CAR y BEN en Sudamérica presenta beneficios relacionados al estudio de la enfermedad al encontrar la diversidad génica y de esta manera mejorar el conocimiento de la misma, por este motivo (Echeverri et al., 2024) indica que en varios países de América del Sur, especialmente en Brasil el Haplotipo CAR es el más común en la población seguido del BEN que desempeña un papel importante en la AD, continuamente se presenta el CAR/CAR en una cantidad superior al haplotipo BEN/BEN Y CAR/CAR, indicando que se tiene mayor incidencia de personas con un tipo de hemoglobina fetal baja y con un tipo de AD grave o moderada, asimismo Díaz-Matallana et al. (2021) reafirma la prevalencia del haplotipo CAR/CAR en Brasil e incluye países como Ecuador, Chile y Colombia, al igual menciona que el haplotipo BEN se encuentra en menor cantidad pero está presente, determinado que en los mencionados países la AD ayuda a comprender que antecedente genético presentan, como se asocia a los niveles de hemoglobina fetal, además de los parámetros clínicos con los que se debe tratar al paciente.

4.3.1 Variantes de hemoglobina en Sudamérica

En el estudio realizado por (Soares et al., 2020) en la comunidad Quilombos en Brasil, se analizó muestras de ciudadanos descendientes de poblaciones negras antiguas, se empleó la técnica de polimorfismo de un solo nucleótido, se logró identificar la presencia de variantes de hemoglobina en diferentes porcentajes, indicando una gran diversidad genética, como se ve en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** se idéntica que entre la Hb S y Hb C se encuentra en mayor cantidad, en este caso como la Hb S es la variación de hemoglobina más común en individuos con AD, además se conoce que la población con mayor porcentaje entre las dos hemoglobinas son personas de raza negra o mulata.

Tabla 5 Tipos de Hemoglobina presente en Brasil

Hemoglobina	porcentaje
Hb S	2%
Hb C	1,5%
Otras	3.9%

Fuente: (Soares et al., 2020),

Nota: Distribución de genotipos y haplotipos en diferentes regiones de Brasil con predominancia de CAR/CAR en Sudeste, Sur y en BEN/CAR en Centro-Oeste.

En otro estudio, realizado por (Svarch & García, 2020) determinaron la cantidad de personas que poseen el rasgo drepanocítico, en Ecuador, Venezuela, Colombia y Brasil; encontraron diferentes genotipos de hemoglobina, como la Hb SS, Hb AS y la Hb AC, en diferentes porcentajes como se visualiza en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**, se debe tomar en cuenta que los habitantes en su mayoría pertenecían a la población afrodescendiente. Brasil, siendo el país con mayor incidencia de anemia drepanocítica (AD), presentó un 20% de homocigosis y un 12% de heterocigosis en su población negra y mulata. Esto confirma que la AD es mucho más frecuente en esta población. Si bien la consanguinidad con otras etnias se hereda la heterocigosis al nuevo individuo, pero no presentara síntomas significativos como una homocigosis que causa dolor y graves complicaciones en la salud a lo largo de la vida de una persona que tiene AD.

Tabla 6 Incidencia de variantes de anemia drepanocítica de América del Sur

País	Hb SS (%)	Hb AS (%)	Hb AC (%)	Notas
Venezuela	1.96	-	-	Prevalencia baja de Hb SS.
Ecuador	1	14	1	Alta prevalencia de Hb AS y baja de Hb AC.
Colombia	-	12.4	1.4	Heterocigotos sufren con mayor intensidad la anemia drepanocítica (AD).
Brasil	20	12	-	Mayor incidencia de AD, con alta homocigosis entre la comunidad negra y mulata.

Fuente: (Svarch & García, 2020).

Nota: Variantes de anemia drepanocítica registrada en América del Sur mayormente atribuida a la población afrodescendiente, con mayor incidencia de poseer la enfermedad en Brasil.

Un tipo de hemoglobina que representa un gran peligro en el ámbito médico es la Hemoglobina S (HbS), según Costa et al. (2020), dice que es una variedad común que forma parte de la anemia drepanocítica que generalmente tuvo su origen en países como, África, Mediterráneo e India, y a consecuencia de la migración ahora se encuentra en diversos países sudamericanos, como es el caso de Brasil, a pesar de que, existen otras hemoglobinopatías destaca la HbS con un 25% de pacientes confirmados, de la misma forma (Fonseca et al., 2023), divulgó, que en varias zonas de Brasil existen 1.73% de portadores drepanocíticos, pero que, no expresan la enfermedad, por consiguiente, un 2.4% de habitantes, poseían la HbS, es decir que son pacientes confirmados de AD, por lo tanto, se confirma que el gen mutado es de los más prevalentes dentro de la zonas analizadas, de igual importancia (Penteado et al., 2023), indica que, en el Amazonas ubicado en Brasil, se encuentra un estimado de 2% de portadores, y un 4% de

parecientes de AD, y destaca un dato importante de que los factores ambientales como la malaria (*Plasmodium*), al tener una interacción con anemia drepanocítica puede generar dos caminos completamente diferentes, si se trata de un portador, generando una mayor resistencia al paludismo, ya que tiene mayores dificultades para implantarse y multiplicarse en los glóbulos rojos ya que se encuentran en forma de media luna, generando una ventaja evolutiva, mientras que, se presenta homocigosis, complica la reacción al contagio, provocando una sintomatología peligrosa al paciente, que puede llevarlo a consecuencias fatales como la muerte.

4.3.2 Tipos de SNP's para identificación de HbS

El uso de SNP's en Sudamérica para identificar AD, conlleva varias metodologías que busca determinar su presencia, desde la PCR en tiempo real hasta los microarrays, cada técnica es usada según los diferentes países, por ejemplo en Bolivia, Colombia, Brasil, Perú, se emplea la secuenciación Sanger, que permite determinar con precisión las hemoglobinopatías estructurales, además de ser fiable y exacta al momento de determinar secuencias de nucleótidos específicos, siendo la más adecuada para clasificar las variantes de la hemoglobina HBA, HBSS, HBac, igualmente en Ecuador emplean en su mayoría la secuenciación Sanger, mientras que Brasil usa métodos como Sanger, NGS, microarrays al igual que Chile, no obstante todos los países mencionados tienen a la PCR en tiempo real como un método común, cada técnica posee un procedimiento diferente y al existir diferentes técnicas se acogen los efectivos y más relevantes, que se ajusten con la economía de los diferentes estados (Peral et al., 2022).

Existen diferentes tipos de SNP's que identifican la mutación drepanocítica. Entre ellos, el rs334 es el más utilizado, ya que identifica la sustitución de nucleótidos y está directamente relacionado con la detección de la hemoglobina HbS. Seguido por, rs1 1549465; que se encuentra directamente asociado con la hemoglobina fetal HbF determinando la cantidad presente de la misma en la muestra analizada, seguido de, rs7482144 que permite adquirir

información sobre el estado en el que se encuentra el paciente, seguidamente de rs28384513 que facilita la visibilidad del gen mutante en diferentes grupos de habitantes, y por último, rs6265 que identifica la hemoglobina S, no obstante no es preciso. En América del Sur destaca el uso del SNP rs334, como se observa en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** en poblaciones pequeñas afrodescendientes; destacando Brasil, seguido por Colombia, y en menor porcentaje Ecuador, Perú y Venezuela (Dexter & McGann, 2022).

Tabla 7 Porcentaje de uso del SNP rs334 en Sudamérica

País Sudamericano	Prevalencia del SNP rs334 (%)
Brasil	15-30
Colombia	10-20
Ecuador	5-10
Perú	5-10
Venezuela	5

Fuente:(Dexter & McGann, 2022).

Nota: porcentajes del uso del SNP rs334 en Sudamérica, para identificar HbS, en poblaciones afrodescendientes

Desde el punto de vista de Gupta et al. (2023), la secuenciación Sanger en análisis sanguíneos, permite determinar la presencia de las células drepanocíticas, debido a su avanzada sensibilidad y especificidad, así como también, una cobertura integral de mutación, ya que, posibilita registrar todas las mutaciones en gen de la β -globina, igualmente, este método proporciona una lectura adecuada, arrojando secuencias más largas, que no han pasado por el proceso de curación, lo que favorece disminuyendo tiempo y costo, por otra parte, luego de obtener la secuenciación de una muestra, esta se transfiere a un software bioinformático, y se ejecuta un análisis automático, ya que, se ingresan secuencias completas, se garantiza una lectura completa del ADN verificando cada nucleótido y evitando de esta manera fallos en la lectura, o falsos positivos y negativos, al emitir un resultado al paciente.

También Heavenlight et al. (2021), apoya que, la secuenciación Sanger posee particularidades positivas al momento de diagnosticar la anemia drepanocítica, debido a su, alta precisión, se asocia, por su alta capacidad, ya que se ve asociado con los polimorfismos de un solo nucleótido, de esta manera proporciona, resultados rápidos, lo que es importante para, otorgar un diagnóstico y correcto tratamiento, evitando de esta manera complicaciones a futuro, aplicando también el uso de programas bioinformáticos que ayudan con el estudio de las secuencias, adicionalmente, genera una alta resolución al identificar diferentes fenotipos de la AD, por su larga secuencia, ofrece una mejor lectura, de este modo, favorece la identificación de la enfermedad, conjuntamente con el SNP rs334.

Como afirma Zhang et al. (2022), que, este tipo de SNP, es más utilizado en Sudamérica, debido a su afinidad y sensibilidad con la HbS, concediendo, información fundamental para conocer la prevalencia de la enfermedad en varias poblaciones y como se relaciona con los factores genéticos y ambientales, mientras que, el SNP rs6265, es menos utilizado en Sudamérica, debido a su disminuida precisión para identificar HbS, fue utilizado, pero tiempo después se descartó debido a que, mostro más afinidad para la identificación de tumores, cáncer, factores neurotróficos derivado del cerebro, sumando a esto, es considerado costoso y sale del presupuesto de la población sudamericana, es considerado no inmediato, debido al tiempo que se tarda en arrojar los resultados (Xiang et al., 2020), concuerda, ya que, el SNP rs334, ha sido investigado, y posee una alta relación con la HbS, identificando su presencia, y sus variantes, brindando un tratamiento personalizado, incluso si el paciente es un neonato, a diferencia del SNP rs6265, que emite resultados erróneos, por su poca especificidad frente a la enfermedad, considerándola eficiente para el diagnóstico de diferentes enfermedades, adicionalmente representa una gran carga económica.

5 Conclusiones y recomendaciones

Los SNP's han alcanzado un nivel de alta relevancia, ya que se ha categorizado como una eficiente herramienta diagnóstica completa, identificando los diferentes genotipos de la anemia drepanocítica, de esta manera se logra reconocer el padecimiento y otorgar un pronto tratamiento, utilizando, varias técnicas de genotipado, tales como, PCR en tiempo real, Secuenciación Sanger, Secuenciación de Nueva Generación, Microarrays, TaqMan, siendo accesibles y sumamente eficientes, ya que, dentro de Sudamérica es muy importante tener en cuenta la relación costo-beneficio, debido a que otras técnicas genéticas más avanzadas poseen altos niveles económicos, por motivo de la escases de recursos y tecnologías institucionales, por ello, esta técnica es de gran uso y relevancia.

En Sudamérica, el tipo de SNP que mayormente se ha utilizado es el rs334, porque posee más efectividad, dado que logra identificar de manera temprana y precisa a la anemia drepanocítica y sus variantes, adaptándose eficazmente a la economía de América del Sur, además que, se usa en neonatos, ayudando a un diagnóstico temprano y por ende un tratamiento preciso, antes de que la enfermedad llegue a complicaciones graves.

Los diferentes haplotipos encontrados en Sudamérica, identificados mediante el análisis de SNPs, revelan una amplia diversidad genética. Entre las variantes que se pueden distinguir se encuentran HbS, HbC y Hb β -tal, de igual manera, se puede diferenciar los diferentes tipos de hemoglobina que pueden afectar la salud, entre ellas, se menciona, HbA, HbF, HbS, permitiendo un enfoque específico y personalizado.

Recomendaciones

Para mejorar la eficiencia en la detección de la anemia drepanocítica en Ecuador, es crucial implementar diversas acciones en conjunto con el Ministerio de Salud Pública. Este organismo tiene la responsabilidad de asegurar que los exámenes genéticos estén disponibles en todas las instituciones de salud, tanto públicas como privadas.

Es necesario que se estandarice protocolos de los diferentes tipos de SNP's, estableciendo guías clínicas para detectar de manera específica, la mutación que es la causante de la enfermedad, de esta manera se facilita la obtención rápida y correcta de los resultados.

Es importante integrar el uso del SNP con la prueba de cribado neonatal. Esta combinación arrojará resultados mucho más efectivos sobre la salud del recién nacido, al proporcionar evidencia genética temprana que permitirá mejorar significativamente su calidad de vida a través de un tratamiento oportuno.

6 Bibliografía

- Abdo, S., Nuseir, K. Q., Altarifi, A. A., Barqawi, M., Ayoub, N. M., & Mukkatash, T. L. (2020). Management of sickle cell disease pain among adolescent and pediatric patients. *Brain Sciences*, 9(8). <https://doi.org/10.3390/brainsci9080182>
- Acharjee, Dr. S., Biswas, Prof. (Dr.) C., & Biswas, Dr. C. (2024). Case Series of Sickle Cell Disease with Spectrum of Clinical Presentation. *International Journal of Life Sciences Biotechnology and Pharma Research*, 13(6), 40–43. https://doi.org/10.69605/ijlbpr_13.6.6
- Ahmed, M. H., Ghatge, M. S., & Safo, M. K. (2020). Hemoglobin: Structure, Function and Allostery. In *Subcellular Biochemistry* (Vol. 94, pp. 345–382). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-030-41769-7_14
- Albaroodi, K. (2021). Anaemia among children who attended the children's teaching hospital in karbala, iraq. *Journal of Blood Medicine*, 12, 377–383. <https://doi.org/10.2147/JBM.S309425>
- Almarghalani, D. A., Alotaibi, R. A., Alzlamy, T. T., Alhumaidi, O. F., Alharthi, N. M., Alboqami, F. M., Almeahmadi, K. A., Miski, S. F., Alshahrani, A., Alamri, F. F., Alsolami, K., Doman, S. M., Alhamdi, M. T., Zubaid, A., & Aloufi, W. S. (2024). Clinical Insights into Sickle Cell Disease: A Comprehensive Multicenter Retrospective Analysis of Clinical Characteristics and Outcomes Across Different Age Groups. *Journal of Clinical Medicine*, 13(23). <https://doi.org/10.3390/jcm13237224>
- Araújo, F., Sousa, É., Rodrigues, T., Rodrigues, I., Monte, A., Andrade, S., & Oliveira, E. (2020). Diagnóstico precoce da anemia falciforme: uma revisão da literatura. *Research, Society and Development*, 9(4), e79942516. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i4.2516>
- Arishi, W. A., Al-hadrami, H. A., & Zourob, M. (2021). Techniques for the detection of sickle cell disease: A review. In *Micromachines* (Vol. 12, Issue 5, pp. 1–22). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/mi12050519>
- Arishi, W. A., Eissa, S., Al-Kattan, K., & Zourob, M. (2023). Aptamer-based label-free electrochemical biosensors for the diagnosis of sickle cell anemia. *Biosensors and Bioelectronics: X*, 14. <https://doi.org/10.1016/j.biosx.2023.100389>
- Artika, I. M., Dewi, Y. P., Nainggolan, I. M., Siregar, J. E., & Antonjaya, U. (2022). Real-Time Polymerase Chain Reaction: Current Techniques, Applications, and Role in COVID-19 Diagnosis. In *Genes* (Vol. 13, Issue 12). MDPI. <https://doi.org/10.3390/genes13122387>
- Awuonda, B. O., Kiyaga, C., Chirande, L., Franklin, P. C., Nnodu, O. E., Ambrose, E. E., Dogara, L. G., Chunda-Liyoka, C. M., Segbefia, C. I., Coetzer, T. L., & Ware, R. E. (2024). Newborn Screening for Sickle Cell Disease in Sub-Saharan Africa: Initial Results of the ASH Consortium on Newborn Screening in Africa (CONSA) Program. *Blood*, 144(Supplement 1), 541–541. <https://doi.org/10.1182/blood-2024-204280>

- Azmat, J., Waseem, M., Dar, Y. F., Ambreen, S., Shafqat, H., & Yousaf, Z. (2024). ROLE OF HEMOGLOBIN AND ITS IMPACT ON HUMAN HEALTH-A NARRATIVE REVIEW Narrative Review. *Insights Journal of Health* .
- Barros, G. dos S., Leal, C. V. F., Leite, L. A. C., Fujimoto, D. E., & Cançado, R. D. (2024). Real-world evidence of the burden of sickle cell disease: a 5-year longitudinal study at a Brazilian reference center. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, 46(2), 161–166. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.10.001>
- Bastos, V., Arnold, B., Zanellato, M., Pereira, C., Domingues, M., Filho, S., & L., N.-M. (2023). REAÇÃO LEUCO-ERITROBLÁSTICA POR CRIPTOCOCOSE DISSEMINADA DIAGNOSTICADA POR INFILTRAÇÃO MEDULAR: RELATO DE CASO. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, 45, S94–S95. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.245>
- Bawane, T., & Vodithala, S. (2023). Evaluating the reliability of the sickling test and peripheral blood film method for screening of sickle cell disease: a study protocol. *F1000Research*, 12, 1124. <https://doi.org/10.12688/f1000research.139432.1>
- Brito, M., Costa, S., Mendes, A., & Rocha, L. (2021). Pathophysiology, diagnosis and treatment of iron deficiency anemia: A literature review. *Revista de Cosos e Consultoria* , 12(1), 2237–7417. <https://orcid.org/0000-0002-9514-6292>
- Buhari, H. A., Ahmad, A. S., & Obeagu, E. I. (2023). Current Advances in the Diagnosis and Treatment of Sickle Cell Anaemia. *NEWPORT INTERNATIONAL JOURNAL OF BIOLOGICAL AND APPLIED SCIENCES*, 4(1), 1–10. <https://doi.org/10.59298/NIJBAS/2023/1.1.11111>
- Cayupe, B., & Barra, R. (2024). Population characterization of mutations for sickle cell anemia and its treatment: One step towards personalized medicine for the disease. *Andes Pediatrica*, 95(1), 41–52. <https://doi.org/10.32641/andespediatr.v95i1.4752>
- Chaudhari, K. S., Dhapkas, M. P., & Ingle, R. G. (2024). Sickle Cell Anemia – A Societal and Clinical Challenge in a Wardha City. *INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICAL QUALITY ASSURANCE*, 15(02), 769–772. <https://doi.org/10.25258/ijpqa.15.2.34>
- Chen, M., Leng, Y., He, C., Li, X., Zhao, L., Qu, Y., & Wu, Y. (2023). Red blood cells: a potential delivery system. In *Journal of Nanobiotechnology* (Vol. 21, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12951-023-02060-5>
- Conte, T. O. de C., De Souza, Á. E. G., Figueira, A. B. de L., De Sá, A. V. R., Queiroz, G. M. V., Franco, J. S., Russo, L. M. M., Golin, M. T. M., & Sales, T. M. (2023). Incidência e manejo das urgências clínicas de pacientes portadores de anemia falciforme. *Brazilian Journal of Health Review*, 6(4), 18603–18619. <https://doi.org/10.34119/bjhrv6n4-357>
- Cortés, O., & Casanova, L. (2021). *Marcadores moleculares de ADN* (Vol. 6).
- Costa, W. K. S., Filho, A. C. dos S., Neto, B. M., & Vieira, J. F. P. do N. (2020). Distribuição geográfica das hemoglobinopatias em recém-nascidos em Teresina, Piauí. *Research, Society and Development*, 9(3), e01932259. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i3.2259>

- Cutiño-Mirabal, L., Valido-Valdes, D., & Valdes-Sojo, C. (2023). Factores de riesgo de la anemia por déficit de hierro en el paciente pediátrico. *Rev Ciencias Médicas*, 27, 5616.
- Darbari, D. S., Sheehan, V. A., & Ballas, S. K. (2020). The vaso-occlusive pain crisis in sickle cell disease: Definition, pathophysiology, and management. In *European Journal of Haematology* (Vol. 105, Issue 3, pp. 237–246). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/ejh.13430>
- Dexter, D., McGann, P., & Poket, T. (2022). Saving lives through early diagnosis: the promise and role of point of care testing for sickle cell disease. *British Journal of Haematology*, 196(1), 63–69. <https://doi.org/10.1111/bjh.17678>
- Díaz-Matallana, M., Márquez-Benítez, Y., César Martínez-Lozano, J., Briceño-Balcázar, I., Benavides-Benítez, E., & Bernal, J. E. (2021). Anemia falciforme: una revisión sobre el genotipo de la enfermedad, haplotipos, diagnóstico y estudios asociados. *Rev Med Chile*, 1(149), 1322–1329.
- Echeverri, L. D., Saavedra Valencia, M. E., Vergara Yáñez, D., María Martínez-Sánchez, L., Lina, C., & Martínez Sánchez, M. (2024). Sickle cell disease in emergency department: An evidence-based review. *Med Int Mex*. <https://doi.org/10.24245/mim.v40iOctubre.9013>
- Faris, Y., Bowma, S., & Lecat, P. (2023). *Bioquímica, Síntesis de Hemoglobina*.
- Ferreira, M., & Ramos, A. (2021). Prevalência da anemia falciforme em crianças no Brasil. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(6), 26903–26908. <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n6-261>
- Figueira, C. O., Surita, F. G., Fertrin, K., Nobrega, G. D. M., & Costa, M. L. (2022a). Main Complications during Pregnancy and Recommendations for Adequate Antenatal Care in Sickle Cell Disease: A Literature Review. In *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia* (Vol. 44, Issue 6, pp. 593–601). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1742314>
- Figueira, C. O., Surita, F. G., Fertrin, K., Nobrega, G. D. M., & Costa, M. L. (2022b). Main Complications during Pregnancy and Recommendations for Adequate Antenatal Care in Sickle Cell Disease: A Literature Review. In *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia* (Vol. 44, Issue 6, pp. 593–601). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1742314>
- Fonseca, K., Mesquita, C., Silva, C., Coelho, D., & Bandeira, F. (2023). REAÇÕES TRANSFUSIONAIS EM PACIENTES ONCOLÓGICOS DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO RIO DE JANEIRO. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, 4(4), 750–753. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.1363>
- Garrett, E. R., Chonat, S., Briones, M., & Rollins, M. R. (2023). Patients with Sickle Cell Disease Can Demonstrate a Constellation of Symptoms Associated with Hyper-Hemolysis without Recent Transfusion. *Blood*, 142(1), 5293–5293. <https://doi.org/10.1182/blood-2023-187100>
- Grullón Rodríguez, H. M., Céspedes Batista, Y., Ramírez Osoria, L., Rosario Díaz, E., & Gutiérrez Martínez, A. J. (2021). SARS-CoV-2 y hemoglobina: análisis estructural y

- perspectivas de la vida real. *Ciencia y Salud*, 5(3), 37–48.
<https://doi.org/10.22206/cysa.2021.v5i3.pp37-48>
- Guilherme, H., Fonseca, N., Sousa, M., Wanderson, H., & Oliveira, M. (2021). Sickle Cell Disease. *Acta Pediatrica Espanola*, 7(11), 2675–3375.
<https://doi.org/10.51891/rease.v7i11.3054>
- Gupta, P., Arvinden, V. R., Thakur, P., Bhoyar, R. C., Saravanakumar, V., Gottumukkala, N. V., Goswami, S. G., Nafiz, M., Iyer, A. R., Vignesh, H., Soni, R., Bhargava, N., Gunda, P., Jain, S., Gupta, V., Sivasubbu, S., Scaria, V., & Ramalingam, S. (2023). Scalable noninvasive amplicon-based precision sequencing (SNAPseq) for genetic diagnosis and screening of β -thalassemia and sickle cell disease using a next-generation sequencing platform. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 10.
<https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1244244>
- Hassan, F. M., & Al-zahrani, F. M. (2020). BCL11A rs1427407 genotypes in sickle cell anemia patients undergo to stroke problems in Sudan. *Korean Journal of Family Medicine*, 40(1), 53–57. <https://doi.org/10.4082/kjfm.17.0144>
- Heavenlight, C., Burns, A., Makani, J., Schuh, A., & Nkya, S. (2021). Using DNA testing for the precise, definite, and low-cost diagnosis of sickle cell disease and other Haemoglobinopathies: findings from Tanzania. *BMC Genomics*, 22(1).
<https://doi.org/10.1186/s12864-021-08220-x>
- Jiya, F. B., Jiya, N. M., Baba, J., Bakare, A. T., Ibitoye, P. K., Adamu, A., Isezuo, K. O., & Abba, M. H. (2024). Depressive Symptoms among Children with Sickle Cell Anemia in a Tertiary Health Facility in North-Western Nigeria. *Nigerian Journal of Basic and Clinical Sciences*, 21(1), 58–64. https://doi.org/10.4103/njbc.njbc_62_23
- Kling, D., Vidaki, A., Arp, P., Kalamara, V., Verbiest, M. M. P. J., Piniewska-Róg, D., Parsons, T. J., Uitterlinden, A. G., & Kayser, M. (2022). Impact of SNP microarray analysis of compromised DNA on kinship classification success in the context of investigative genetic genealogy. *Forensic Science International: Genetics*, 56.
<https://doi.org/10.1016/j.fsigen.2021.102625>
- Kumar, A., Shalini, Yuvraj, Srinandhinidevi, K. M., Chapkanade, P. S., Nisha, K. B., Machhi, D. A., Sinha, S., & Khongshei, R. (2024). Sickle Cell Anemia Its Epidemiology, Pathophysiology, Nutraceuticals Role: A Review. *Journal for Research in Applied Sciences and Biotechnology*, 3(4), 99–106. <https://doi.org/10.55544/jrasb.3.4.12>
- Lee, H. Y., Colson, C. B., McNamara, M. K., & Cordell, M. B. (2024). Sickle Cell Anemia Treatment and Advancement Toward Cure Through Stem Cell Therapy: A Comprehensive Review. *Georgetown Medical Review*, 8(1).
<https://doi.org/10.52504/001c.125984>
- Leyva, A., & Contreras, F. (2021). *Muéstrame tus glóbulos rojos y te diré qué padeces*. 1, 4–10.
- Liem, R. (2022). Brandow and Liem Journal of Hematology & Oncology. *Journal of Hematology and Oncology*, 15(20), 2–13. <https://doi.org/13045-022-01237-z>

- Loembet, L., Mabiala, A. D. N., Bisvigou, U., Avoune, E., Bongo, S., N'Tchoreret, A., Kouoyo, A., Ondo, A., Dokekias, A., Koko, J., & Ategbo, S. (2023). Diagnosis of Sickle Cell Disease in Gabon Using Sickle SCAN®: A Point-of-Care Blood Test. *International Journal of Translational Medical Research and Public Health*, 6(2).
<https://doi.org/10.21106/ijtmrph.315>
- Lokesh, K., Selvaraju, V., Devipriya, v, Suganya, c, & Jagadeesan, M. (2023a). Sickle cell anemia: a mimicker of rheumatoid arthritis. *International Journal of Advances in Medicine*, 10(2), 174–176. <https://doi.org/10.18203/2349-3933.ijam20230072>
- Lokesh, K., Selvaraju, V., Devipriya, S., Suganya, V., & Jagadeesan, M. (2023b). Sickle cell anemia: a mimicker of rheumatoid arthritis. *International Journal of Advances in Medicine*, 10(2), 174–176. <https://doi.org/10.18203/2349-3933.ijam20230072>
- Manalu, Y., & Mahfud, I. (2022). HUBUNGAN INTENSITAS LATIHAN, PERSEN LEMAK TUBUH, DAN KADAR HEMOGLOBIN DENGAN KETAHANAN KARDIORESPIRASI ATLET SEPAK BOLA. *Journal of Nutrition College*, 3(1), 179–183. <https://doi.org/10.14710/jnc.v3i1.4556>
- Manu, G. P., Segbefia, C., N'guessan, B. B., Coffie, S. A., & Adjei, G. O. (2022). Association Between Selected Single Nucleotide Polymorphisms in Globin and Related Genes and Response to Hydroxyurea Therapy in Ghanaian Children with Sickle Cell Disease. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 15, 205–214.
<https://doi.org/10.2147/PGPM.S351599>
- Mejia, M., Alzate, M., & Rodríguez, J. (2020). *Clasificación automática de glóbulos rojos en frotis de sangre periférica*. 8(3).
- Migotsky, M., Beestrup, M., & Badawy, S. M. (2022). Recent Advances in Sickle-Cell Disease Therapies: A Review of Voxelotor, Crizanlizumab, and L-glutamine. *Pharmacy*, 10(5), 123. <https://doi.org/10.3390/pharmacy10050123>
- Ministerio Salud Pública. (2018). *Taller de Atención Integral de Pacientes con Anemia Falciforme o Drepanocitosis se realiza en Ibarra y Guayaquil*.
- Mobark, N. A., Alharbi, M., Alhabeeb, L., Al Mubarak, L., Alaljelaify, R., Al Saeed, M., Almutairi, A., Alqubaishi, F., Ahmad, M., Al-Banyan, A., Alotabi, F. E., Barakeh, D., Al Zahrani, M., Al-Khalidi, H., Ajlan, A., Ramkissoon, L. A., Ramkissoon, S. H., & Abedalthagafi, M. (2020). Clinical management and genomic profiling of pediatric low-grade gliomas in Saudi Arabia. *PLoS ONE*, 15(1).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228399>
- Nithya, R., & Nirmala, K. (2022). Detection of Anaemia using Image Processing Techniques from microscopy blood smear images. *Journal of Physics: Conference Series*, 2318(1).
<https://doi.org/10.1088/1742-6596/2318/1/012043>
- Obeagu, E. I., Adias, T. C., & Obeagu, G. U. (2024). Advancing life: innovative approaches to enhance survival in sickle cell anemia patients. *Annals of Medicine & Surgery*.
<https://doi.org/10.1097/ms9.0000000000002534>
- Oliveira, A., Wagner, A., Avelar, D., Gevert, F., Oliveira, G., Nascimento, L., Caleffi, M., Ikoma-Colturato, M., Beltrame, M., & Pontes, R. (2024). ANÁLISE DE LÍQUIDO

CEFALORRAQUIDIANO EM PACIENTES ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS: IDENTIFICAÇÃO DE VARIABILIDADE ENTRE CENTROS BRASILEIROS DA ALIANÇA AMARTE E IDEALIZAÇÃO DE UM GUIA DE BOAS PRÁTICAS PARA EQUALIZAR PROCEDIMENTOS. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, 46, S644–S645. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.1080>

Penteado, R., Bastos, R., Villarinho, A., Ito, C., Monteiro, C., Santos, I., Sousa, F., Sukanuma, L., Cardoso, A., & Guerra, J. (2023). ACURÁCIA DOS ALERTAS DE BLASTOS E LINFÓCITOS ATÍPICOS DE UM ANALISADOR HEMATOLÓGICO AUTOMATIZADO EM AMOSTRAS DE MEDULA ÓSSEA. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, 4(5), 101–107. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.266>

Peral, M., Sánchez-Martínez, L., Rochas, S., Gómez-Álvarez, G., Nieto, J., González, M., Villegas, A., & Benavente, C. (2022). FENOTIPO DE LA ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORME. RELACIÓN DE LOS HAPLOTIPOS Y LOS POLIMORFISMOS EN EL CLÚSTER β , BCL11A Y HBSIL-MYB. ESTUDIO PILOTO. 1(2), 76–90. <https://doi.org/10.32440/ar.2022.139.03>

Pereira, N. de S., Nepomuceno Filho, L. da C., Cavalcante, R. dos S., & Andrade, W. M. G. (2024). Diagnostic evaluation and treatment of osteoarticular lesions in patients having sickle cell anemia: Literature review. *Research, Society and Development*, 13(4), e9013445489. <https://doi.org/10.33448/rsd-v13i4.45489>

Phogat, M., & Kumar, D. (2021). Disease Single Nucleotide Polymorphism Selection using Hybrid Feature Selection Technique. *Journal of Physics: Conference Series*, 1(1). <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1950/1/012079>

Piccin, A., Daves, K., & Farshbanf, A. (2022). Enfermedad autoinmune y anemia de células falciformes: vías interseccionales y diagnóstico diferente. *British Journal of Haematology*.

Portilla, E., Suarez, A., Moreno, T., Hernández, E., & Fong, C. (2023). *Symptom Patterns and Progression of Complications in Sickle Cell Anemia and Sickle Cell Trait: Implications for Enhanced Medical Care and Education* (pp. 1–11). <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3328980/v1>

Rao, P., Raj, E. A., Natesan, S., & Gudi, N. (2024). Prevalence of Sickle cell disease, Sickle cell trait and HBS-beta-thalassemia in India: A systematic review and Meta-analysis. In *Clinical Epidemiology and Global Health* (Vol. 28). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2024.101678>

Rubio, S., Pacheco-Orozco, R. A., Gómez, A. M., Perdomo, S., & García-Robles, R. (2020). Secuenciación de nueva generación (NGS) de ADN: presente y futuro en la práctica clínica. *Universitas Médica*, 61(2). <https://doi.org/10.11144/javeriana.umed61-2.sngs>

Sánchez Madriz, L. J., Shion Pérez, J. F., Palma González, L. D., Camacho Arias, N. P., & Campos Duarte, K. V. (2024). El análisis genómico en el diseño de tratamientos personalizados: una revisión actual. *Revista Científica de Salud y Desarrollo Humano*, 5(2), 289–305. <https://doi.org/10.61368/r.s.d.h.v5i2.184>

- Settelmeyer, T. P., & Girzadas, D. (2023). *Síndrome torácico agudo Actividad de Educación Continua*. https://www-ncbi-nlm-nih-gov.translate.goog/books/NBK441872/?_x_t...
- Shaikho, E. M., Farrell, J. J., Alsultan, A., Qutub, H., Al-Ali, A. K., Figueiredo, M. S., Chui, D. H. K., Farrer, L. A., Murphy, G. J., Mostoslavsky, G., Sebastiani, P., & Steinberg, M. H. (2017). A phased SNP-based classification of sickle cell anemia HBB haplotypes. *BMC Genomics*, *18*(1), 608. <https://doi.org/10.1186/s12864-017-4013-y>
- Singh, A., Bokade, C., Tirpude, B., Suryawanshi, M. M., & Rohadkar, L. A. (2023a). Clinical Profiles of Children With Sickle Cell Anaemia Presenting With Acute Clinical Events: A Single-Center Study. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.39008>
- Singh, A., Bokade, C., Tirpude, B., Suryawanshi, M., & Rohadkar, L. (2023b). *Clinical Profiles of Children With Sickle Cell Anaemia Presenting With Acute Clinical Events: A Single-Center Study*. *15*(5). <https://doi.org/10.7759/cureus.39008>
- Soares, L. F., Lima, E. M., da Silva, J. A., Fernandes, S. S., Silva, K. M. da C., Lins, S. P., Damasceno, B. P. G. de L., Verde, R. M. C. L., & Gonçalves, M. de S. (2020). Prevalência de hemoglobinas variantes em comunidades quilombolas no estado do Piauí, Brasil. *Ciencia e Saude Coletiva*, *22*(11), 3773–3780. <https://doi.org/10.1590/1413-812320172211.04392016>
- Strouse, J. J., Kayle, M., Oyedeji, C. I., Rothman, J. A., Bihlmeyer, N., Ashley-Koch, A. E., Garrett, M. E., & Telen, M. J. (2024). Electronic Health Record Phenotypes to Classify Sickle Cell Anemia Versus Other Subtypes of Sickle Cell Disease. *Blood*, *144*(Supplement 1), 7652–7652. <https://doi.org/10.1182/blood-2024-200373>
- Sundd, P., Gladwin, M. T., & Novelli, E. M. (2020). Pathophysiology of Sickle Cell Disease. *Mechanisms of Disease*, *14*(2), 63–92. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis>
- Svarch, E., & García, S. (2020). Epidemiología de la drepanocitosis en países de América Latina y del Caribe. *Revista Cubana de Hematología*, *36*(2), 2–14. <https://orcid.org/0000-0002-8727-5896>
- Tang, M. S., & Shan, H. (2024). Current state of gene therapy in sickle cell disease. In *Vox Sanguinis* (Vol. 119, Issue 6, pp. 521–528). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/vox.13612>
- Thakur, P., Gupta, P., Bhargava, N., Soni, R., Varma Gottumukkala, N., Goswami, S. G., Kharya, G., Saravanakumar, V., Gunda, P., Jain, S., Dass, J., Aggarwal, M., & Ramalingam, S. (2022). A Simple, Cost-Effective, and Extraction-Free Molecular Diagnostic Test for Sickle Cell Disease Using a Noninvasive Buccal Swab Specimen for a Limited-Resource Setting. *Diagnostics*, *12*(7). <https://doi.org/10.3390/diagnostics12071765>
- Uwaezuoke Odugu, B., & Johnson Onyekpa, Ifeanyi. (2023). Sickle Cell Disease in Pregnancy: Obstetrician’s Nightmare in Resource-Poor Countries! *Journal of Applied Health Sciences and Medicine*, *3*(5), 32–35. <https://doi.org/10.58614/jahsm358>
- Waterfall, C. M., & Cobb, B. D. (2020). Single tube genotyping of sickle cell anaemia using PCR-based SNP analysis. *Nucleic Acids Research*, *29*(23), 119.

- Xiang, J., Ding, Y., Song, X., Mao, J., Liu, M., Liu, Y., Huang, C., Zhang, Q., & Wang, T. (2020). Clinical Utility of SNP Array Analysis in Prenatal Diagnosis: A Cohort Study of 5000 Pregnancies. *Frontiers in Genetics*, *11*. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.571219>
- Xiao, Y., & Zhao, L. D. (2020). Treating sickle cell anemia: New drugs, stem cell transplants, and gene therapy show promise in treating sickle cell anemia. In *Science* (Vol. 367, Issue 6483, pp. 1196–1197). American Association for the Advancement of Science. <https://doi.org/10.1126/science.aba3827>
- Xiong, Y., Shen, Y., Tian, L., Hu, Y., Zhu, P., Sun, R., & Wong, C.-P. (2020). *A Flexible, Ultra-Highly Sensitive and Stable Capacitive Pressure Sensor with Convex Microarrays for Motion and Health Monitoring*.
- Ye, F., Xu, X., Wang, Y., Chen, L., Shan, Q., Wang, Q., & Jin, F. (2024). The yield of SNP microarray analysis for fetal ultrasound cardiac abnormalities. *BMC Pregnancy and Childbirth*, *24*(1). <https://doi.org/10.1186/s12884-024-06428-9>
- Yijun Ren, Cheng Kai Yan, & Huan Yang. (2023). Eritrocitos: Miembro del sistema inmune que no debe ignorarse. *ScienceDirect*, *187*. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2023.104039>
- Zempsky, W. T., Yanaros, M., Sayeem, M., Boruchov, D., Piccone, C. M., Manwani, D., Strunk, C., Tartaglione, I., Colombatti, R., Akatue, S., Oteng, B., Owda, A., Bamfo, R., Wilson, S., Rivers, A., Farooq, F., Urbonya, R., Boatemaa, G. D., Rao, S., ... Campbell, A. D. (2022). Pain Burden in the CASiRe International Cohort of Sickle Cell Patients: United States and Ghana. *Pain Medicine (United States)*, *23*(8), 1379–1386. <https://doi.org/10.1093/pm/pnac023>
- Zhang, C., Zheng, H., Ma Qian, Yang, L., Zhang, M., Wang, J., Xiao Yan, T., Yanyan M, & Lin, Y. (2022). Logical Analysis of Multiple Single-Nucleotide-Polymorphisms with Programmable DNA Molecular Computation for Clinical Diagnostics. *Journal of German Chemical Society*, *61*(15).
- Zolaly, M. A., Alharbi, A., Algrafi, S., Balkhair, M., Aljohani, J., Quordi, M. M., Alharbi, L., & Turkistani, W. A. (2024). Outcome of Pediatric Patients With Sickle Cell Anemia Admitted With Fever: A Retrospective Single-Center Study. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.69570>