

Capacidad neurocognitiva en niños con drepanocitosis y su relación con el valor de la hemoglobina

Neurocognitive ability in children with sickle cell disease and its relationship with the hemoglobin value

Lic. Raúl Martínez Triana,^I Prof. DraC. Eva Svarch,^I Dra. Andrea Menéndez Veitía,^I Téc. Teresita Machado Almeida,^I DrC. Miguel Ángel Álvarez González^{II}

^I Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

^{II} Instituto de Neurología y Neurocirugía. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Desde hace décadas se conoce que existe un déficit de la capacidad cognitiva en niños con drepanocitosis y se ha considerado a la anemia como una de las causas. Se obtuvieron mediciones neuropsicológicas con la escala de inteligencia de Wechsler en 119 pacientes entre 6 y 18 años, y se compararon con 42 niños sanos de la misma edad y sexo. En 87 de los casos se obtuvieron los promedios anuales de los valores de hemoglobina (Hb) recogidos de las historias clínicas en las consultas de seguimiento, hasta el momento de la evaluación. Se observó una disminución en los cocientes de inteligencia de la escala total (ET, $p=0,024$), de la escala ejecutiva (EE, $p=0,008$) y también en las subescalas información ($p=0,004$), ordenar figuras ($p=0,017$) y diseño de bloques ($p=0,003$), con respecto a los sanos. Se observaron diferencias entre los resultados de los pacientes con los genotipos considerados más severos (SS y $S\beta^0$ talasemia) con los menos severos (SC y $S\beta^+$ talasemia), en la ET ($p=0,033$) y la EE ($p=0,011$). Se encontró una relación significativa entre los promedios anuales de Hb, de los 4 a los 6 años de edad con la ET ($p=0,023$), la escala verbal ($p=0,028$), las subescalas información ($p=0,010$), comprensión ($p=0,024$), vocabulario ($p=0,022$) y diseño de bloques ($p=0,011$). Estos resultados confirman el déficit cognitivo en los pacientes con drepanocitosis y lo relacionan con la severidad de la anemia en la edad preescolar.

Palabras clave: Drepanocitosis, neurocognición, cognición, evaluación neuropsicológica.

ABSTRACT

It is known for decades that there is a cognitive deficit in children with sickle cell disease, and anemia has been regarded as one of the causes. Neuropsychological measures were obtained with the Wechsler Intelligence Scale in 119 patients aged 6 to 18 years, and compared with 42 healthy children of similar age and sex. In 87 cases, we obtained the annual averages of the values of hemoglobin (Hb) collected from medical records at follow-up visits until the time of evaluation. It was observed a decrease in the ratios of full-scale intelligence (ET, $p= 0.024$), the executive level (EE, $p= 0.008$) and also information on the subscales ($p= 0.004$), order figures ($p= 0.017$) and block design ($p= 0.003$), with respect to the healthy ones. Differences were observed between the results of patients with genotypes considered as more severe (SS and thalassemia $S\beta^0$) with less severe ($S\beta^+$ thalassemia SC) in ET ($p= 0.033$) and EE ($p= 0.011$). We found a significant relationship between Hb annual average of 4 to 6 years of age with ET ($p= 0.023$), the verbal scale ($p= 0.028$), sub scales information ($p= 0.010$), comprehension ($p= 0.024$), vocabulary ($p= 0.022$) and block design ($p= 0.011$). These results confirm the cognitive deficits in patients with sickle cell disease and relate them to the severity of anemia in preschool ages.

Key words: Sickle cell disease, neurocognition, cognitive, neuropsychological assessment.

INTRODUCCIÓN

La drepanocitosis es una enfermedad crónica que causa un deterioro progresivo en la calidad de vida. La disfunción cerebral es uno de los problemas más importantes y menos estudiados. Las alteraciones neurocognitivas, secundarias a accidentes vasculares agudos o a lesiones clínicamente silentes, son muy frecuentes.¹

Por la importancia que tienen para el desarrollo psicosocial las lesiones del sistema nervioso central (SNC) y su expresión conductual en la neurocognición, ha aumentado el interés por estas alteraciones en los últimos años.²

Las alteraciones neurológicas pueden ser clínicas o subclínicas.³ El daño cerebral focal con manifestaciones conductuales evidentes, así como las afectaciones cerebrales silentes, solo detectadas por técnicas imagenológicas, están asociados con un deterioro cognitivo con características dependientes del tamaño y lugar de la lesión.⁴⁻⁷ Se ha sugerido, además, la existencia de una afectación cerebral difusa que contribuye al deterioro de la capacidad cognitiva y que se ha asociado con el estado de hipoxia crónica debida a la anemia.⁸⁻¹²

Puesto que el desarrollo del SNC y específicamente el referido a las estructuras y zonas del cerebro sucede en diferentes etapas y edades, y además es influido por causas externas e internas, la anemia crónica existente en los primeros años de vida, sobre todo en la edad preescolar, constituye una condición anormal que puede producir un daño en el SNC, detectable en edades posteriores de la vida. Por esta razón, el valor de hemoglobina (Hb) es una variable importante en el estudio neuropsicológico.²

El objetivo de este trabajo fue evaluar la capacidad neurocognitiva de niños con drepanocitosis y conocer la relación de esta con los valores de Hb obtenidos en las consultas de seguimiento.

MÉTODOS

Pacientes

Se estudiaron 119 pacientes con drepanocitosis atendidos en la consulta del Instituto de Hematología e Inmunología (IHI).

Todos los pacientes se encontraban vinculados al sistema nacional de enseñanza y cursaban estudios entre el 1º y 12º grados.

Escala de Inteligencia de Wechsler

Esta prueba es la más frecuentemente utilizada en la drepanocitosis para la determinación de las variables neurocognitivas. Se estudiaron las 3 escalas principales: la escala verbal (EV), la escala ejecutiva (EE) y la escala total (ET), y además, las subescalas: información, comprensión, aritmética, semejanzas, vocabulario, dígitos, figuras incompletas, ordenar figuras y diseño de bloques. Se empleó la adaptación española de esta prueba. En 95 pacientes se utilizó la escala de inteligencia para niños (WISC)¹³ y en 24, la escala de Inteligencia para adultos (pacientes con una edad mayor de 14 años) (WAIS).¹⁴ Se computaron las subescalas comunes a las 2 escalas.

Los resultados obtenidos en esta prueba se compararon con los de 42 niños (20 del sexo masculino y 22 del femenino) con una media grupal de edad y escolaridad similar a la de los enfermos y que no padecían ninguna enfermedad crónica ni se encontraban bajo tratamiento médico.

Promedio anual de hemoglobina

Se analizó retrospectivamente el valor de Hb (en g/dL), recogido de las historias clínicas en cada una de las consultas de seguimiento desde el inicio de la atención del paciente en el IHI. Se calculó el promedio anual de los valores de Hb (PAHB) hasta el momento de la evaluación psicométrica de cada paciente y se relacionó con los resultados en la escala de inteligencia de Wechsler.

Procesamiento de los datos

El procesamiento de los datos fue realizado con el paquete estadístico SPSS versión 15, en español. Se utilizó el índice de correlación producto momento de Pearson y la t de Student para la comparación de las medias. Se estableció un nivel de significación del 5 % ($p=0,05$).

RESULTADOS

La distribución según su genotipo, así como por edad y sexo, de los 119 pacientes con drepanocitosis estudiados, se muestra en las tablas 1 y 2, respectivamente.

Tabla 1. Distribución de los pacientes estudiados, por genotipos

Genotipos	Frecuencia	Porcentaje
SS	74	62,2
SC	22	18,5
S β^0 Talasemia	6	5
S β^+ Talasemia	17	14,3
Total	119	100

Tabla 2. Distribución de los pacientes estudiados, por sexo y edad

Sexo	n	Edad (años)		
		Rango	Media	DE
Femenino	59	6 - 17	10,69	3,761
Masculino	60	6 - 18	11,07	3,560
Total	119	6 - 18	10,88	3,650

DE: Desviación estándar.

Resultados del estudio neurocognitivo en el grupo total de pacientes y comparación con los controles

Los valores medios de las 3 escalas principales de la prueba de Wechsler (EV, EE y ET) en los pacientes, se encontraron por debajo de la media esperada para esta prueba (100 puntos). La EE y ET resultaron significativamente menores que las del grupo de niños sanos, al igual que las subescalas: información, ordenar figuras y diseño de bloques (tabla 3).

Resultados neurocognitivos en los diferentes genotipos

Al comparar los resultados obtenidos en las evaluaciones neurocognitivas de los pacientes agrupados en los genotipos considerados más severos (SS y S β^0 talasemia) con los menos severos (SC y S β^+ talasemia), se obtuvieron diferencias significativas en las EE y ET, según se observa en la tabla 4.

Relación entre los resultados de la prueba de Wechsler y el promedio anual de Hb

En 87 pacientes se encontró una relación significativa entre el promedio de las cifras de Hb recogidas entre los 4 y 6 años de edad y los resultados obtenidos posteriormente en la ET y la EV de la prueba de inteligencia de Wechsler. También el promedio de las Hb de este período se correlacionó significativamente con los resultados de las escalas secundarias: información, comprensión, vocabulario y diseño de bloques (tabla 5).

Tabla 3. Resultados en la escala de inteligencia de Wechsler de los pacientes y sujetos sanos

Escala	Pacientes n= 119		Control n= 42		p
	Media	DE	Media	DE	
Escala verbal	92,33	14,39	96,70	11,27	0,199
Escala ejecutiva	92,47	15,14	102,30	14,84	0,008
Escala total	91,79	14,69	99,60	10,38	0,024
Información	5,97	2,12	7,55	2,74	0,004
Comprensión	9,24	3,73	10,60	3,56	0,130
Aritmética	7,89	2,83	8,10	2,22	0,754
Semejanzas	10,37	3,67	12,00	2,32	0,057
Vocabulario	10,01	3,34	9,40	2,85	0,443
Dígitos	8,32	2,71	9,10	1,71	0,215
Figuras incompletas	10,10	3,44	11,15	3,38	0,209
Ordenar figuras	8,31	3,09	10,15	3,48	0,017
Diseño de cubos	8,61	2,93	10,70	2,68	0,003
Rompecabezas	7,37	3,30	8,85	3,84	0,072

DE: Desviación estándar.

Tabla 4. Resultados en la escala de inteligencia Wechsler según los genotipos

Escala	SS y S β^0 (n= 80)		SC y S β^+ (n= 39)		p
	Media	DE	Media	DE	
Escala verbal	90,93	14,60	95,21	13,69	0,128
Escala ejecutiva	90,04	15,61	97,46	12,91	0,011
Escala total	89,79	15,41	95,90	12,25	0,033

DE: Desviación estándar.

Tabla 5. Correlación del promedio de hemoglobina entre 4 y 6 años de edad con los resultados de la prueba de Wechsler obtenidos posteriormente (n= 87)

Escala	Índice de correlación de Pearson		p
Escala verbal	0,236	*	0,028
Escala ejecutiva	0,196		0,069
Escala total	0,243	*	0,023
Información	0,276	**	0,010
Comprensión	0,242	*	0,024
Aritmética	0,099		0,361
Semejanzas	0,194		0,072
Vocabulario	0,246	*	0,022
Dígitos	- 0,012		0,915
Figuras incompletas	0,079		0,467
Ordenar figuras	0,190		0,078
Diseño de bloques	0,271	*	0,011
Rompecabezas	0,085		0,436

* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).
 ** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

Al comparar las medias de los resultados en la escala de Wechsler alcanzados por el 20 % de los niños con los PAHB más altos ($\geq 9,62$ g/dL) con los del 20 % que tenían los valores más bajos ($\leq 7,08$ g/dL), se encontraron diferencias en las 3 escalas principales de la prueba. (EV: $p= 0,015$; EE: $p= 0,028$; ET: $p= 0,010$) (figura).

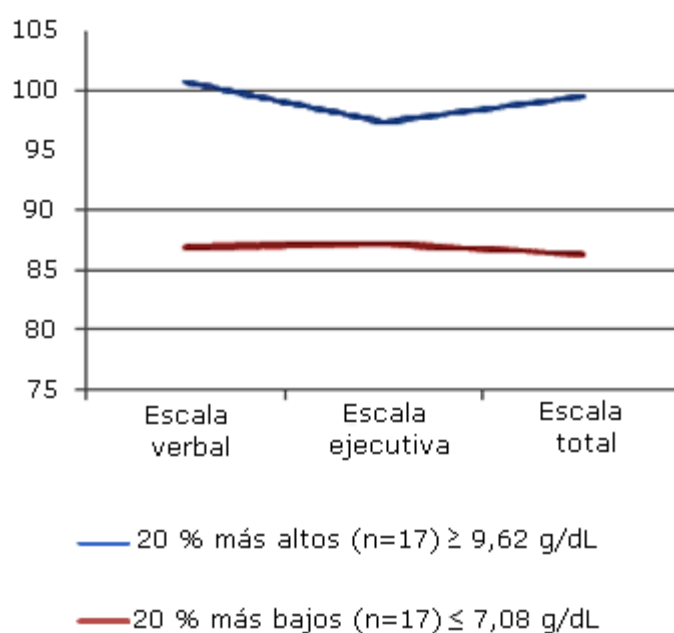


Fig. Resultados obtenidos en la prueba de Wechsler por los pacientes con los promedios de hemoglobina más altos (20 %) y más bajos (20 %), recogidos entre los 4 y 6 años de edad.

En el presente estudio los PAHB en otras edades no mostraron diferencias significativas de las variables neurocognitivas evaluadas.

DISCUSIÓN

Los resultados neurocognitivos obtenidos en el grupo total de pacientes en la escala de Wechsler se encontraron por debajo de la media esperada y en la ET y la EE los valores fueron menores que en los niños sanos. Esto coincide con los resultados de otros autores y lo observado por nosotros con anterioridad,^{2,10} y apoya el criterio de que existen alteraciones neurocognitivas en pacientes con drepanocitosis.

Si bien la puntuación en la ET y en la EE no disminuyen más de una desviación estándar (15 puntos), que es lo que convencionalmente se utiliza para considerar un diagnóstico de "normal", sí clasifican en la categoría de "normal bajo".^{13,14}

Los niños estudiados obtuvieron puntuaciones significativamente más bajas que los sanos en la subescala información. Esta prueba está diseñada para evaluar la habilidad del niño para adquirir, retener y recordar conocimientos principalmente referidos a aspectos que están en la base del llamado "conocimiento general". Por lo tanto, el rendimiento en esta se relaciona con la memoria a largo plazo que es básica para la capacidad de conservar conocimientos escolares y del medio en general. Involucra también a la percepción auditiva y a la habilidad de comprensión y de expresión verbal.

Los resultados obtenidos en la prueba de comprensión resultaron bajos, lo que denota falta de habilidad para resolver problemas de la vida cotidiana. La obtención de valores disminuidos en esta prueba puede estar relacionada con la incapacidad para hacer una buena utilización de la experiencia pasada y de las normas de conductas convencionales.¹⁵

La prueba de vocabulario se ha considerado como una de las que más se correlaciona con la ET. Su relación con la formación de conceptos hace que se valore dentro de las más importantes en la exploración de la inteligencia. Los valores bajos alcanzados por los pacientes en esta prueba son un indicador importante de déficit cognitivo.

Se ha comprobado que niños con drepanocitosis con genotipos de alto riesgo han presentado déficit en procesos relativos a la semántica, a la sintaxis y a procesos fonológicos.¹⁶

Los resultados más bajos obtenidos por este grupo en la escala de ordenar figuras sugieren una menor capacidad para captar las relaciones causa-efecto en conductas sociales y en los aspectos generales del pensamiento lógico-secuencial. Un resultado similar encontramos en niños con el genotipo SS sin afectación neurológica evidente.¹⁰ Desde hace varias décadas se considera importante el valor de esta prueba para identificar problemas orgánicos del SNC como causas de un inadecuado desempeño social.¹⁷

En este grupo de niños, se observó también una disminución de la capacidad cognitiva en los aspectos lógicos y de razonamiento aplicados a las relaciones espaciales, como muestran los valores alcanzados en la prueba de diseño de bloques. Dada la implicación de los procesos perceptivos para la ejecución de esta

subescala, se le considera un buen indicador de posible daño orgánico cuando los resultados están disminuidos. Estas 2 pruebas son esenciales para el estudio del rendimiento intelectual general y combinadas, son una excelente medida de la inteligencia no verbal dentro del conjunto de subescalas de la escala de Wechsler.¹⁵ Existen evidencias de la asociación entre estructuras del hemisferio derecho y las posibilidades de ejecución en ambas pruebas.¹⁸

Una disminución en la neurocognición se observó en las EE y ET en los genotipos SS y S β^0 talasemia. La localización y tamaño de las lesiones cerebrales (clínicas o subclínicas) y la severidad de la anemia, son considerados los 2 aspectos que más determinan las características del daño cognitivo. La disminución de la capacidad cognitiva puede estar relacionada con el hecho de que las diferencias en los genotipos de esta enfermedad constituyen uno de los factores que predicen los niveles de riesgo neurológico. En las hemoglobinopatías SS y S β^0 talasemia, el porcentaje de HbS es de aproximadamente el 95 %, en la S β^+ del 70 % y en la hemoglobinopatía SC del 50 %.¹⁹ Se ha encontrado que velocidades elevadas del flujo sanguíneo detectadas con ultrasonido *Doppler* transcraneal en niños con hemoglobinopatías SS y S β^0 talasemia, puede predecir trastornos específicos del lenguaje y disfunciones relacionadas con la memoria a corto plazo y de trabajo.²⁰

Hasta donde conocemos, no existen estudios anteriores en los que se hayan relacionado los valores de Hb durante la evolución de niños con drepanocitosis con el rendimiento alcanzado en evaluaciones cognitivas.

La relación hallada en este trabajo entre el promedio anual de Hb entre los 4 y 6 años y los resultados posteriores obtenidos en la prueba de Wechsler, apoya el criterio expuesto por algunos investigadores de la necesidad de concebir la afectación neurocognitiva como un trastorno del neurodesarrollo.^{21,22}

En los seres humanos, los procesos del desarrollo cerebral duran años luego del nacimiento; algunos autores plantean que no es hasta la adolescencia tardía en que este adquiere todas las características propias de la adultez.²³ Los resultados de este trabajo sugieren que el período entre los 4 y 6 años, puede resultar clave para el desarrollo de las estructuras o zonas cerebrales relacionadas con los dominios neuropsicológicos detectados con déficit en las pruebas utilizadas en este trabajo y que han sido influidas por la severidad de la anemia. Se ha encontrado que un déficit en las funciones ejecutivas relacionadas a la corteza prefrontal emerge en etapas tempranas en estos enfermos.²⁴

En estudios de afecciones del neurodesarrollo, es de suma importancia la detección de "ventanas temporales" que constituyen períodos sensibles a una posible intervención terapéutica. Sin embargo, existen muy pocos estudios que examinen el funcionamiento neuropsicológico de la edad preescolar en niños con drepanocitosis. Es importante comprender los efectos de la enfermedad desde una perspectiva del desarrollo para considerar la contribución de los factores medioambientales en esta población de riesgo.²⁵

Si bien se considera que la plasticidad cerebral alcanza su máxima expresión en los primeros años de la vida, este criterio se refiere por lo general a daños que son unilaterales. En la drepanocitosis, la hipoxia es sistémica, lo que plantea una hipótesis diferente.

La maduración del sistema nervioso central está estructurada en una secuencia compleja de eventos en la que el fallo en uno de sus eslabones intermedios, produce un daño final en la estructura funcional. El rápido crecimiento desde el neonato al adolescente hace que su repertorio neuroconductual sea tan vasto, que

las expresiones de un daño previo en un subsistema no tienen que estar presentes o detectables en cualquier momento. Los daños pueden estar en centros corticales superiores que solo comienzan a expresarse en la edad escolar. En la medida en que el niño madura, adquiere una amplia gama de habilidades que pueden detectarse mediante pruebas psicométricas más confiables y precisas y se tiene acceso a criterios externos, como el rendimiento escolar.

El enramado dendrítico es una de las características de las neuronas que puede ser afectado por la interacción del sujeto con el medio externo.²³ Se debe tener en cuenta también, que la expresión que puede tener el daño del SNC en un trastorno del neurodesarrollo puede ser modulado por un conjunto de otros factores como la influencia social, la experiencia individual con diferentes factores estresantes y la nutrición. En ocasiones, los niños con drepanocitosis poseen un pobre desarrollo somático como resultado de efectos metabólicos y nutricionales relativos a su enfermedad,²⁶ lo que puede incluir estructuras del SNC, y se ha estudiado la relación entre las características inherentes a su desarrollo físico y las potencialidades neurocognitivas.²⁷

La cognición es un proceso complejo, cuyo desarrollo depende no solo de que exista un sistema nervioso saludable, sino también de una adecuada interacción social y sistemas de apoyo. Por lo tanto, adquieren mucha importancia los estudios sobre las regularidades con que se expresan estos procesos durante su desarrollo en los pacientes con drepanocitosis, así como las peculiaridades de su interacción con el medio social.

Estos resultados contribuyen a un mejor conocimiento del estado cognitivo en los pacientes atendidos en nuestra institución. Sin embargo, consideramos conveniente ampliar los estudios en este campo y que incluyan otras variables neuropsicológicas que permitan conformar estrategias de atención integral que contemplen el mejoramiento de las capacidades de los niños con esta enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Colombo B, Guerchicoff E, Martínez G. Genética y clínica de las hemoglobinas humanas. La Habana: Pueblo y Educación; 1993.
2. Schatz J, Finke RL, Kellett JM, Kramer JH. Cognitive functioning in children with sickle cell disease: a meta-analysis. *J Pediatr Psicol.* 2002 Dec;27(8):739-48. PMID: 12403864 [PubMed-indexed for MEDLINE]
3. Gold JI, Johnson CB, Treadwell MJ, Hans N, Vichinsky E. Detection and assessment of stroke in patients with sickle cell disease: neuropsychological functioning and magnetic resonance imaging. *Pediatr Hematol Oncol.* 2008 Jun;25(5):409-21. PMID: 18569843 [PubMed - indexed for MEDLINE]
4. Schatz J, White DA, Moinuddin A, Armstrong M, DeBaun MR. Lesion burden and cognitive morbidity in children with sickle cell disease. *J Child Neurol.* 2002 Dec;17(12):891-5. PMID: 12593461 [PubMed-indexed for MEDLINE]
5. Schatz J, Buzan R. Decreased corpus callosum size in sickle cell disease: relationship with cerebral infarcts and cognitive functioning. *J Int Neuropsychol Soc.* 2006 Jan;12(1):24-33. PMID: 16433941 [PubMed-indexed for MEDLINE]

6. Brown RT, Davis PC, Lambert R, Hsu L, Hopkins K, Eckman J. Neurocognitive functioning and magnetic resonance imaging in children with sickle cell disease. *J Pediatr Psicol.* 2000 Oct-Nov;25(7):503-13. PMID: 11007807 [PubMed-indexed for MEDLINE]
7. Svarch E. El accidente vascular encefálico en niños con drepanocitosis. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [serie en Internet]. 2009 Abr [citado 2011 Feb 28]; 25(1): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892009000100004&lng=es
8. Steen RG, Miles MA, Helton KJ, Strawn S, Wang W, Xiong X, et al. Cognitive impairment in children with hemoglobin SS sickle cell disease: relationship to MR imaging findings and hematocrit. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003 Mar;24:382-9. PMID: 12637286 [PubMed-indexed for MEDLINE]
9. Nabors N A. Attention deficits in children with sickle cell disease. *Percept Mot Skills.* 2002 Aug;95(1):57-67. PMID: 12365276 [PubMed-indexed for MEDLINE]
10. Martínez R, Svarch E, Menéndez A. Limitación cognitiva en niños con anemia drepanocítica sin historia de afectación neurológica. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [serie en Internet]. 2009 Abr [citado 2011 Feb 28]; 25(1): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892009000100009&lng=es
11. Vichinsky EP, Neumayr LD, Gold JI, Weiner MW, Rule RR, Truran D, et al. Neuropsychological dysfunction and neuroimaging abnormalities in neurologically intact adults with sickle cell anemia. *JAMA.* 2010 May;303:1823-31. PMID: 20460621 [PubMed-indexed for MEDLINE] PMID: PMC2892214.
12. Hogan AM, Pit-ten Cate IM, Vargha-Khadem F, Prengler M, Kirham. Physiological correlates of intellectual function in children with sickle cell disease: hypoxaemia, hyperaemia and brain infarction. *Dev Sci.* 2006 Jul;9(4):379-87. PMID: 16764611 [PubMed-indexed for MEDLINE]
13. Wechsler D. WISC Escala de Inteligencia de Wechsler para niños. En: Manual adaptacion española. 11 ed. Madrid: TEA; 1989.
14. _____. WAIS Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos. En: Manual adaptacion española. 7 ed. Madrid: TEA; 1989.
15. Glasser AJ, Zimmerman IL. Interpretación clínica de la Escala de Inteligencia de Wechsler para niños (WISC). 9 ed. Madrid: TEA; 1990.
16. Schatz J, Puffer ES, Sanchez C, Stancil M, Roberts CW. Language processing deficits in sickle cell disease in young school-age children. *Dev Neuropsychol.* 2009;34(1):122-36. PMID: 19142770 [PubMed-indexed for MEDLINE]
17. Fogel ML. The proverb test in the appraisal of the cerebral disease. *J Gen Psicol.* 1965 Apr;72:269-75. PMID:14285623 [PubMed-indexed for MEDLINE]
18. Warrington EK, James M, Maciejewski C. The WAIS as a lateralizing and localizing diagnostic instrument: A study of 656 patients with unilateral cerebral lesions. *Neuropsychologia.* 1986;24(2):223-39. PMID: 3714027 [PubMed-indexed for MEDLINE].

19. Eaton WA, Hofrichter J. Sick cell haemoglobin polymerization. *Adv Protein Chem.* 1990;40:63-279. PMID: 2195851 [PubMed-indexed for MEDLINE]
20. Sánchez CE, Schatz J, Roberts CW. Cerebral blood flow velocity and lenguaje functioning in pediatric sickle cell disease. *J Int Neuropsychol Soc.* 2010 Mar;16(2):326-34 Epub 2010 Feb 3. PMID: 20128934 [PubMed-indexed for MEDLINE]
21. Schatz J, McClellan C. Sick cell disease as a neurodevelopmental disorder. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2006;12(3):200-7. PMID: 17061284 [PubMed-indexed for MEDLINE]
22. Steen RG, Hu XJ, Elliott VE, Miles MA, Jones S, Wang WC. Kindergarten readiness skills in children with sickle cell disease: evidence of early neurocognitive damage? *J Child Neurol.* 2002 Feb;17(2):111-6. PMID: 11952070 [PubMed-indexed for MEDLINE]
23. De Haan M, Johnson MH. *The Cognitive Neuroscience of Development.* New York: Psychological Press; 2003.
24. Schatz J, Roberts CW. Neurobehavioral impact of sickle cell disease in early childhood. *J Int Neuropsychol Soc.* 2007 Nov;13(6):933-43. PMID: 17942011 [PubMed-indexed for MEDLINE]
25. Tarazi RA, Grant ML, Ely E, Barakat LP. Neuropsychological functioning in preschool-age children with sickle cell disease: the role of illness-related and psychosocial factors. *Child Neuropsychol.* 2007 Mar;13(2):155-72. PMID: 17364572 [PubMed-indexed for MEDLINE]
26. Al-Saqladi AW, Cipolotti R, Fijnvandraat K, Brabin BJ. Growth and nutritional status of children with homozygous sickle cell disease. *Ann Trop Paediatr.* 2008 Sept;28(3):165-89. PMID: 18727846 [PubMed-indexed for MEDLINE]
27. Puffer ES, Schatz JC, Roberts CW. Relationships between somatic growth and cognitive functioning in young children with sickle cell disease. *J Pediatr Psycho.* 2010 Sep;35(8):892-904. Epub 2009 Dec 21. PMID: 20026570 [PubMed-indexed for MEDLINE]

Recibido: 7 de junio de 2011.

Aprobado: 25 de junio de 2011.

Lic. *Raúl Martínez Triana*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, CP 10800, La Habana, Cuba. Tel (537) 643 8695, 8268, Fax (537) 644 2334.
Correo electrónico: ihidir@hemato.sld.cu
Website: <http://www.sld.cu/sitios/ih>