

Ultrasonido doppler transcraneal en la prevención del accidente vascular encefálico en niños con drepanocitosis

Transcranial doppler ultrasound in the prevention of cerebrovascular accident in children with sickle cell disease

Dra. Andrea Menéndez Veitía^I, Dr. Alberto Arencibia Núñez^I, Dra. Marilyn Chaviano de León^I, Prof. DraC. Eva Svarch^I, Dr. Claudio Scherle Matamoros^{II}, Dr. Alejandro González Otero^I, Dr. Sergio Machín García^I, Dr. Jesús Serrano Mirabal^I, Dra. Adys I Gutiérrez Díaz^I, Dra. Tamara Delgado Vargas^I, Dr. Francisco Valdés Cabrera^I

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

^{II} Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: las complicaciones neurológicas y sus secuelas se conocen casi desde la primera descripción de la drepanocitosis y son más frecuentes en la anemia drepanocítica. Varían con la edad; pueden ser agudas o crónicas y producen una elevada morbimortalidad.

Objetivo: conocer la frecuencia de niños con AD que tienen alteraciones en la velocidad del flujo sanguíneo cerebral, relacionar estas alteraciones con los eventos clínicos y los datos de laboratorio y evaluar la evolución en el tiempo de los pacientes con alteraciones y su asociación con el uso de hidroxiurea.

Métodos: se realizó un estudio prospectivo analítico que incluyó a 50 pacientes con anemia drepanocítica con edades comprendidas entre 5 y 18 años, atendidos en el Instituto de Hematología e Inmunología. Se determinaron las alteraciones del flujo sanguíneo cerebral (FSC) y su asociación con otros elementos clínicos y hematológicos.

Resultados: las arterias que mayor velocidad del FSC mostraron fueron la arteria cerebral media derecha (121,6 cm/s) y la izquierda (115 cm/s). Las alteraciones de la velocidad del FSC en el ultrasonido doppler transcraneal (UDTC) fueron: 11 (22 %) pacientes con velocidades mayores de 170 cm/s, 6 (12 %) con un flujo entre 170 – 199 cm/s, y 5 (10 %) mayor de 200 cm/s. Existió una correlación inversa entre la velocidad del FSC con la edad y las cifras de hemoglobina, y directa con la cifra de

plaquetas. El accidente vascular encefálico, las transfusiones y las hospitalizaciones fueron los eventos clínicos más frecuentes en los pacientes con UDTC anormal. Las velocidades del FSC disminuyeron significativamente (31 cm/s; $p = 0,034$) en los pacientes que recibieron tratamiento con hidroxiurea.

Conclusiones: la detección de alteraciones en el UDTC permite detectar el riesgo de AVE y adoptar las medidas oportunas de prevención del AVE.

Palabras clave: drepanocitosis, accidente vascular encefálico, ultrasonido Doppler transcraneal.

ABSTRACT

Introduction: neurological complications and their sequelae are known almost since the first description of sickle cell disease, most commonly in sickle cell anemia. They vary with age, can be acute or chronic and produce high morbidity and mortality.

Aims: to determine the frequency of children with AD who have alterations in cerebral blood flow velocity, relate these changes to clinical events and laboratory data and assess the evolution over time of patients with abnormalities and their association with the use of hydroxyurea.

Methods: a prospective analytical study involving 50 patients with sickle cell disease, aged 5 to 18, was performed in at the Institute of Hematology and Immunology where they are assisted. Alterations in cerebral blood flow (CBF) and the association with other clinical and hematological elements were determined.

Results: the arteries that showed larger speed were right middle cerebral artery (121.6 cm/s) and left (115 cm/s). Patients with impaired CBF velocity in transcranial Doppler ultrasound were 11 (22 %) with speeds greater higher than 170 cm/s , 6 patients (12 %) with a flow between 170-199 cm/s, and five (10 %) greater higher than 200 cm / s. There was an inverse correlation between CBF velocity with age and hemoglobin levels and directly with the platelet count. The *cerebrovascular accident*, blood transfusions and hospitalizations were the most frequent clinical events in patients with abnormal transcranial doppler ultrasound. FSC velocities were significantly decreased (31 cm /s; $p = 0,034$) in patients receiving treatment with hydroxyurea.

Conclusions: Patients with alterations in the transcranial Doppler ultrasound must be included in a program for primary prevention of *cerebrovascular accident*.

Keywords: *cerebrovascular Accident Prevention*, sickle cell disease, transcranial doppler ultrasound.

INTRODUCCION

Las complicaciones neurológicas y sus secuelas se conocen casi desde la primera descripción de la drepanocitosis y son más frecuentes en la anemia drepanocítica (AD). Varían con la edad, pueden ser agudas o crónicas y producen una elevada morbimortalidad.^{1,2}

La enfermedad cerebrovascular (ECV) puede cursar de forma silente o expresarse clínicamente como un evento agudo de déficit neurológico que deja secuelas permanentes. Se presenta entre el 20 y 25 % de los niños con AD entre los 2 y 6 años de edad;³ sin embargo, la proporción de pacientes afectados aumenta hasta el 37 % a la edad de 14 años. En la ECV silente se producen infartos cerebrales en la sustancia blanca, que aunque no se acompañan de defecto motor, produce alteraciones neurocognoscitivas con deterioro de la capacidad intelectual.⁴⁻⁶

El accidente vascular encefálico (AVE) fue descrito por primera vez por Sidenstricker en 1923⁷ y se define como la aparición de manifestaciones neurológicas focales de más de 24 horas de duración.² Es más frecuente en la primera década de la vida y su incidencia es del 11 % aproximadamente, en todas las hemoglobinopatías.^{8,9} Se produce por la oclusión de las arterias cerebrales, sobre todo de la cerebral media en su parte proximal, de la parte intracraneal distal, de la carótida interna¹⁰⁻¹² y menos frecuentemente de las cerebrales anterior y posterior.¹²

Hay manifestaciones que predisponen al AVE, como son: los ataques isquémicos transitorios, el síndrome torácico agudo (STA) en días o semanas previas, la anemia severa, el aumento de la tensión arterial sistólica, la leucocitosis y la hipoxemia nocturna.^{8,13,14}

El ultrasonido doppler transcraneal (UDTC) permite detectar las estenosis arteriales y evaluar el vasoespasmo y la hemodinamia asociada a la oclusión vascular. Puede predecir la ocurrencia del un AVE. Este método es muy útil, no invasivo, aceptado por los niños aun pequeños y relativamente poco costoso. Se correlaciona bien con la arteriografía por resonancia magnética y la arteriografía convencional.¹⁵

La velocidad del flujo sanguíneo cerebral (FSC) se mide en cm/s y se señala qué valores de menos de 170 cm/s se considera normal, entre 170 y 199 cm/s, condicional y mayor o igual 200 cm/s, patológico; y en esta circunstancia existe el 60 % de probabilidad de que ocurra un AVE en los dos o tres años siguientes al estudio en la edad pediátrica. En el año 1992, Adams y col fueron los primeros en evaluar la eficacia del UDTC para pesquisar el riesgo de ictus isquémicos en pacientes con drepanocitosis. De forma particular, en el diagnóstico de estenosis arteriales intracraneales tiene una sensibilidad y especificidad mayor del 86 %.¹¹

En Cuba, los primeros estudios con UDTC en pacientes con drepanocitosis se realizaron en la década de los años 90 del pasado siglo, en el departamento de hemodinamia del servicio de imagenología en el Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". En la actualidad, este estudio continua en ejecución por los neurólogos de la unidad de ictus.¹³

Este trabajo se realizó con el objetivo de conocer la frecuencia de niños con AD que tienen alteraciones en la velocidad del FSC, relacionar estas alteraciones con los eventos clínicos (crisis vasoclusivas dolorosas (CVOD), síndrome torácico agudo (STA), accidente vascular encefálico (AVE), transfusiones y hospitalizaciones) y los datos de laboratorio (hemoglobina, leucocitos, plaquetas y reticulocitos) y conocer la evolución en el tiempo de los pacientes con alteraciones del UDTC y su asociación con el uso de hidroxiurea.

MÉTODOS

Durante el período comprendido entre julio de 2009 y diciembre de 2011 se realizó un estudio prospectivo analítico, en pacientes con AD atendidos regularmente en la consulta de hemoglobinopatías del Instituto de Hematología e Inmunología (IHI).

El universo estuvo conformado por 145 pacientes con AD inscritos en el registro de consultas del IHI. El cálculo del tamaño muestral se realizó teniendo en cuenta una prevalencia esperada de UDTC condicional y patológico del 25 %, una potencia de la estimación del 80 %, una precisión del 4 % con 95 % de confianza, y pérdidas esperadas del 5 % de los pacientes. Como resultado se seleccionaron 50 pacientes mediante muestreo aleatorio simple, utilizando una tabla de números aleatorios generada de forma automática.

Los pacientes incluidos cumplieron los siguientes criterios:

Criterios de inclusión: pacientes con AD con una edad comprendida entre 5 y 18 años en los que se apruebe por parte de sus padres o tutores la incorporación al estudio.

Criterios de exclusión: pacientes a los que no se les puede realizar el proceder por presentar ventana temporal inadecuada; que hayan requerido transfusiones o presentado crisis dos meses anteriores al estudio; que necesitan sedación.

El UDTC se realizó con un equipo de ultrasonido Doppler T2 DWL (Elektronische Systeme GmbH, Alemania). Con el enfermo acostado, en posición supina, sin sedación, se colocó el transductor de 2 MHz sobre las ventanas temporales; el volumen muestra fue situado en 12 mm. Las arterias cerebrales medias (ACM) se estudiaron a una profundidad entre 30 y 65 mm, en dependencia de la edad y el tamaño del cráneo de niño. La bifurcación carotídea y la arteria cerebral anterior (ACA) se exploraron entre

40-70 mm de profundidad. La porción extracraneal distal de la arteria carótida interna (ACI) se examinó a través de las ventanas submandibulares a una profundidad entre 30 - 55 mm, con el transductor de 2 MHz en la modalidad de Doppler pulsado. Los registros se realizaron con intervalos de 2 min.¹³

Se consideró un valor normal cuando la velocidad del FSC fue menor a 170 cm/seg (cm/s); condicional, de 170 cm/s hasta 199 cm/s; y patológico cuando fue mayor o igual a 200 cm/s.¹⁵

En los pacientes con velocidades condicionales o patológicas se repitió el estudio al mes para confirmar el diagnóstico; en los que persistió se indicó tratamiento con hidroxiurea y se realizó nuevamente el estudio a los 3 y 6 meses. En los pacientes con estudio normal se repitió con frecuencia anual, de acuerdo con las recomendaciones del Programa Cubano de Atención Integral a Pacientes con Drepanocitosis.¹⁶

Además, a todos los pacientes se les realizó un interrogatorio exhaustivo y un examen físico completo. Se calculó el promedio de los valores de la hemoglobina, leucocitos, plaquetas y reticulocitos, realizados en las consultas durante el último año. Estas determinaciones se realizaron utilizando un contador celular marca MINDRAY BC-3200.

Para conocer las características del cuadro clínico de los pacientes se revisaron las historias clínicas y se determinaron el número de CVOD, STA, AVE. Se reflejaron los totales y el número de crisis presentadas desde que el paciente comenzó a atenderse en el IHI hasta el momento del estudio. Se documentaron los antecedentes de hospitalizaciones, transfusiones y tratamiento con hidroxiurea. Se calculó el número de eventos por cada 100 pacientes / año para comparar los grupos de pacientes.

Análisis estadístico

La información fue vertida en una base de datos confeccionada con el programa Microsoft Excel de Office 2003. El procesamiento estadístico se realizó con el programa SPSS versión 12.0.0. Las variables cualitativas se analizaron por medio del cálculo de la distribución de frecuencia, su validación estadística se realizó mediante la prueba de Chi cuadrado. Se determinó la relación entre la velocidad de FSC y las variables de laboratorio mediante el cálculo de coeficiente de correlación lineal de Pearson. La comparación de medias se realizó mediante la prueba de t de Student para muestras independientes. El nivel de significación estadística se fijó en 95 % ($p < 0,05$).

RESULTADOS

En la distribución de los pacientes según la edad y sexo, se observó que el grupo de niños entre 5 y 10 años fue más numeroso (52 %), sobre todo en el sexo femenino (57,7 %). Los pacientes de 11 a 18 años fueron predominantemente de sexo masculino (54,2 %). No se encontraron diferencias significativas en relación con esta distribución.

En cuanto a las características del seguimiento, la edad media al momento del UDTC fue de 10 años, con un rango entre 5 - 18 años (tabla 1). El número de UDTC por paciente tuvo como promedio 2 con rango de 1 - 7 estudios. El tiempo entre un UDTC y otro fue de 12 meses (rango: 1 - 29) y el tiempo de seguimiento fue de aproximadamente 18 meses (rango: 7 - 23 meses).

Tabla 1. Distribución de los pacientes por grupos de edad y sexo

Grupo de edad	Masculino		Femenino		Total	
	n	%	n	%	n	%
De 5 a 10 años	11	45,8	15	57,7	26	52,0
De 11 a 18 años	13	54,2	11	42,3	24	48,0
Total	24	100	26	100	50	100

En la tabla 2 se muestra la exploración de la velocidad de FSC en las arterias cerebrales medias, cerebrales anteriores y carótida interna. Las arterias que mayor velocidad mostraron fueron la ACM derecha ($121,6 \pm 48,1$ cm/s) y la izquierda ($115,6 \pm 49,6$ cm/s). Estas velocidades fueron significativamente superiores que en el resto de las arterias, las que se encontraron por debajo de 90 cm/s ($p < 0,0001$).

En la figura 1 se observa la distribución de los pacientes según la velocidad de FSC. De los pacientes estudiados, 11 (22 %) tuvieron velocidades mayores de 170 cm/s; 6 pacientes (12 %) entre 170 - 199 cm/s; y cinco (10 %) mayor de 200 cm/s.

De los 7 enfermos con antecedente de AVE, seis tuvieron un UDTC alterado. El trastorno más frecuente fue la velocidad del FSC < 70 cm/s y solo un paciente presentó velocidad ≥ 200 cm/s.

Tabla 2. Velocidad de flujo sanguíneo cerebral (cm/s) en las arterias exploradas

Arterias	Media	DE	Rango
ACM-D	121,6	48,1	49 - 287
ACM-I	115,6	49,6	45 - 291
ACA-D	87,3	29,9	37 - 170
ACA-I	86,7	37,6	26 - 206
ACI-D	66,2	20,6	30 - 141
ACI-I	64,7	21,5	23 - 150

ACM-D: Arteria cerebral media derecha; ACM-I: Arteria cerebral media izquierda;
 ACA-D: Arteria cerebral anterior derecha; ACA-I: Arteria cerebral anterior izquierda;
 ACI-D: Arteria carótida interna derecha; ACI-I: Arteria carótida interna izquierda.

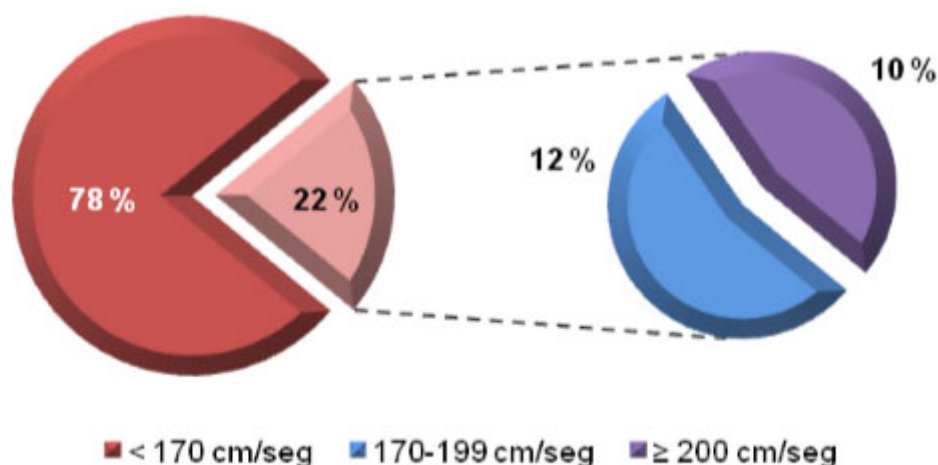


Fig. 1. Distribución de la velocidad de flujo sanguíneo cerebral.

Al analizar las diferentes variables hematológicas se encontró que la hemoglobina promedio fue de $78,1 \pm 8,4$ g/L; el recuento de reticulocitos de 13 ± 4 %; el valor medio de los leucocitos fue de $11,5 \pm 2,5 \times 10^9$ /L; y el de las plaquetas $373 \pm 88,2 \times 10^9$ /L.

Hubo correlación inversa entre la velocidad del FSC en la ACM y la edad ($r = -0,33$; $p = 0,035$), la hemoglobina ($r = -0,39$; $p = 0,018$) y directa con las plaquetas ($r = 0,24$; $p = 0,034$). Cuando se comparó la frecuencia de los eventos clínicos x 100 pacientes/año según el resultado del UDTc, se observó que en el grupo de pacientes con UDTc anormal fueron más frecuentes las CVOD ($78,0 \pm 23,3$; $p = 0,434$), el STA ($28,8 \pm 8,74$; $p = 0,064$) y el AVE ($3,7 \pm 23,3$; $p = 0,020$). Como consecuencia de la mayor gravedad clínica también fueron más frecuentes las transfusiones ($98,1 \pm 19,9$; $p = 0,005$) y las hospitalizaciones ($96,2 \pm 20,67$; $p = 0,034$). Tabla 3.

La figura 2 refleja las variaciones en la velocidad de FSC en la ACM, entre el UDTc inicial y el final. En los pacientes que no tomaban hidroxiurea ocurrió una disminución de la velocidad de FSC de 10 cm/s; sin embargo, en el grupo tratado con hidroxiurea la reducción fue significativamente mayor (31 cm/s; $p = 0,034$).

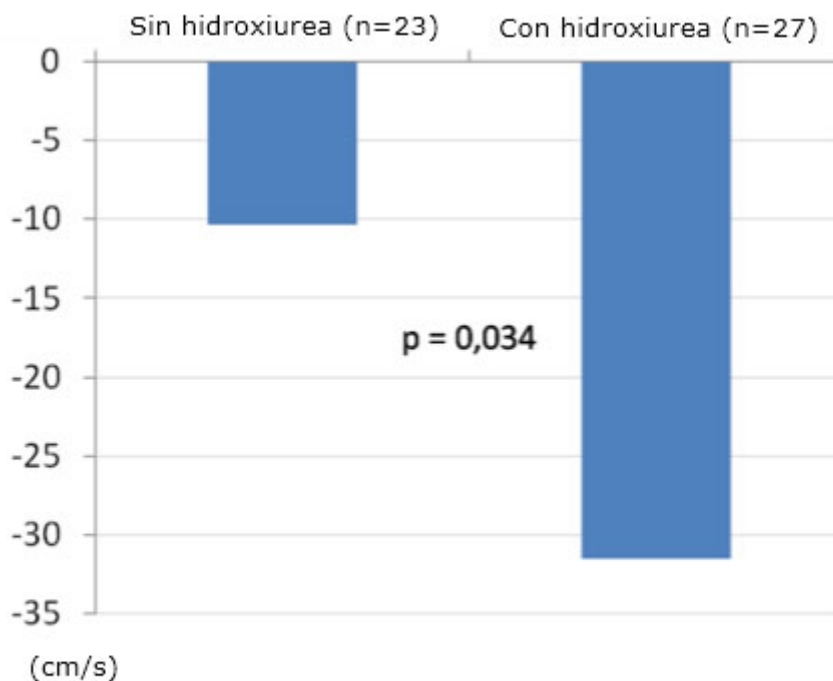


Fig. 2. Variaciones en la velocidad de flujo sanguíneo cerebral en la arteria cerebral media en los pacientes con el tratamiento con hidroxíurea.

DISCUSIÓN

En los momentos actuales, la enfermedad cerebrovascular se diagnostica con más frecuencia y se dispone de técnicas imagenológicas con mayor capacidad de resolución e inocuas para los niños.¹⁷

El UDTC es utilizado para detectar el riesgo de enfermedad cerebrovascular en pacientes con AD. Adams y col, basados en este método, reportaron un alto riesgo de AVE isquémico en niños con velocidades del FSC mayor o igual a 200 cm/s.^{10,18} En los pacientes menores de 15 años, la incidencia de AVE ha sido reportada en un amplio rango; sin embargo, en los niños con AD la incidencia es del 11 %.^{8, 9,18}

La distribución por edad y sexos de los pacientes incluidos, así como el tamaño y las características de selección de la muestra, garantizaron que fuera representativa de la población de pacientes con AD y, por tanto, los resultados se puedan extrapolar.

El UDTC se realiza en la edad pediátrica en mayores de 2 años. En el 2009, un estudio en fase III (*Baby Hug*) demostró la factibilidad de realizar este estudio en menores de 2 años.¹⁹ En nuestro caso, la edad media al momento del UDTC fue mayor; no se realizó en niños menores porque sería necesaria la sedación. El tiempo que debe transcurrir entre la realización del UDTC aun no está definido, pero la *National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute* y las guías de la *American Heart Association* recomiendan su realización una vez al año en los pacientes que padecen AD, para aquellos que velocidades normales; en los que se encuentran en los límites de normalidad o tienen ligeramente aumentada la velocidad, realizarlo cada tres o seis meses; y mensual para aquellos con

velocidades por encima de 200 cm/s.²⁰ En el Programa Nacional de Atención Integral de la Drepanocitosis en Cuba se establece realizarlo anual si es normal y cada tres meses en los estudios alterados.¹⁵

En la edad pediátrica, los valores de velocidad del FSC en la ACM considerados como normales se encuentran por debajo de 90 cm/s; sin embargo, en pacientes con drepanocitosis se registran velocidades entre 130-140 cm/s debido a la anemia, sin asociarse a incremento del riesgo de AVE. Las velocidades del FSC en los pacientes estudiados resultaron superiores a lo considerado como normal para los niños que no padecen esta enfermedad, lo que coincide con investigaciones previas.^{21,22}

En la muestra estudiada, el 22 % de los pacientes presentó incremento de las velocidades del FSC, similar comportamiento se observó en los que tienen velocidades condicionales (12 %) y patológicas (10 %). En un estudio realizado en 173 pacientes con drepanocitosis se encontró que el 8,4 % de la muestra presentaba FSC igual o mayor a 200 cm/s; sin embargo, al analizar de forma independiente los pacientes con AD, esta incidencia aumentó al 9,6 %. La proporción de pacientes con velocidad de FSC entre 170 – 199 cm/s fue del 9 %.²³ En el estudio STOP-I, que incluyó más de 2 300 pacientes, se encontró una incidencia de UDTC condicional del 17,6 %, ligeramente superior a la de este estudio; sin embargo la proporción de pacientes con UDTC patológico fue similar (9,3 %).²⁴

El estudio STOP empleó como único criterio para la prevención primaria del AVE, la detección de velocidades de FSC mayores de 170 cm/s. No obstante, existen otros elementos medibles por el UDTC que se consideran predictivos de ECV silente o manifiesta. En una investigación que comparó los resultados del UDTC con la angiografía cerebral, se estableció un grupo de alteraciones asociadas a la ECV con una sensibilidad del 90 % y especificidad del 100 %. Los criterios utilizados por este grupo fueron: velocidad de FSC en la ACM \geq 190 cm/s; velocidad de FSC en la ACM $<$ 70 cm/s; asimetría significativa entre las ACM con relación (mayor / menor) $<$ 0,5; relación ACA / ACM $>$ 1.2; imposibilidad de visualizar la ACM en un paciente con una ventana sonográfica adecuada.¹⁰

Cuando se ocluye la luz de las arterias cerebrales, el flujo de sangre en la zona distal a la obstrucción disminuye considerablemente su velocidad. Por este motivo, la detección de velocidades de FSC por debajo de 70 cm/s en la ACM puede indicar la estenosis parcial.²⁷ Es interesante resaltar que 3 de los 7 pacientes con historia de AVE presentaron esta alteración, lo cual apoya la afirmación previa. Otro elemento de interés es que solo uno de los pacientes con antecedentes de AVE presentó aumento de la velocidad de FSC. En los pacientes estudiados por Adams se demostró por angiografía, que el flujo sanguíneo lento dependía del suministro de sangre a la ACM mediante colaterales, en un punto distal a la oclusión.¹⁰

La edad y las velocidades del FSC pudieran ser factores de riesgo independientes en la aparición del AVE isquémico en la AD. En el presente estudio se encontró una correlación inversa en relación a estas dos variables. En una revisión realizada en el año 2007, se describió la incidencia del primer AVE, con un pico de 1,02 / 100 pacientes por año entre los 2 y 5 años de edad; y de 0,79 / 100 pacientes por año entre 6 y 9 años, lo que pudiera explicar la tendencia que tiene la velocidad del FSC a disminuir con la edad en los pacientes estudiados.^{1,8}

En la oclusión vascular juegan un papel importante la hemoglobina plasmática liberada durante la hemólisis y la interacción de los eritrocitos, reticulocitos, leucocitos y plaquetas con el endotelio vascular. En este estudio, al analizar los valores de las diferentes variables hematológicas, se obtuvieron resultados similares a los descritos en la literatura consultada.^{10,18}

La anemia crónica contribuye al incremento de las velocidades del FSC, aunque no constituye un elemento aislado en la fisiopatología de la ECV, sino que se implican con otros factores. La disminución de la hemoglobina limita el aporte de oxígeno al tejido cerebral y como mecanismo de compensación ocurre hiperemia que se evidencia en el aumento de las velocidades de FSC. La relación entre la gravedad de la anemia y el aumento de estas velocidades ha sido confirmada en varios estudios.²⁵⁻²⁸

Los factores procoagulantes, anticoagulantes y las plaquetas desempeñan un papel importante en la oclusión vascular, que es favorecida por la generación de trombina *in vivo*.²⁹ El endotelio activado y la fosfatidilserina en la superficie de los hematíes condicionan un estado trombofílico.^{30,31} En un estudio preliminar, el aumento del fragmento 1.2 de la protrombina y el aumento de la fosfatidilserina del glóbulo rojo se correlacionaron con el aumento de la velocidad del FSC medido por UDTC en algunas arterias cerebrales.³² El aumento del número de plaquetas puede ser otro de los factores de riesgo detectados en estos pacientes o estar en relación con la hiperplasia medular secundaria a la hemólisis crónica.

Las manifestaciones que predisponen al AVE son los ataques transitorios de isquemia, el antecedente de STA, la anemia grave, entre otros.³³ En los pacientes con UDTC anormal fue más frecuente el STA y el AVE, aunque las transfusiones e ingresos fueron también significativamente frecuentes en relación con la severidad del cuadro clínico.

La disminución significativa de la velocidad de FSC en el grupo de pacientes que tomaba hidroxiurea, independientemente de la causa de su prescripción, coincide con lo reportado por otros autores en los últimos años, lo cual sugiere que este medicamento puede ser una alternativa al régimen de transfusión crónica para la prevención primaria del AVE.³⁴

Los pacientes con alteraciones en el UDTC deben ser incluidos en un programa para la prevención primaria del AVE. En algunos centros se realiza un régimen de transfusión crónica, que resulta efectivo en la disminución del riesgo de AVE; sin embargo, tiene como inconvenientes la aloinmunización a antígenos eritrocitarios, la sobrecarga de hierro, el riesgo de infección viral y las molestias al paciente por los accesos venosos periódicos.³⁵⁻³⁷

En Cuba se recomienda el tratamiento con hidroxiurea en los pacientes con cuadro clínico grave en dosis de 15 mg/kg; sin embargo, en los pacientes con UDTC condicional o patológico se aumenta la dosis a 25 mg/kg.¹⁶ De los pacientes que presentaron esta condición al inicio del estudio, en la mayoría se logró la normalización. Además, ningún paciente presentó AVE, lo cual refuerza la utilidad de la hidroxiurea en la prevención de esta complicación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kossorotoff M, Grevent D, de Montalembert M. Cerebral vasculopathy in pediatric sickle-cell anemia. Arch Pediatr. 2014 Apr;21(4):404-14. doi:10.1016/j.arcped.2014.01.005.
2. Ballas SK, Lieff S, Benjamin LJ, Dampier CD, Heeney MM, Hoppe C, et al. Definitions of the phenotypic manifestations of sickle cell disease Am J Hematol. 2010;85:6-13.

3. Majumdar S, Webb S, Norcross E, Mannam V, Ahmad N, Lirette S, et al. Stroke with intracranial stenosis is associated with increased platelet activation in sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Jul;60(7):1192-7. doi:10.1002/psc.24473.
4. Verlhac S, Balandra S, Cussenot I, Kasbi F, Vasile M, Kheniche A, et al. Extracranial carotid arteriopathy in stroke-free children with sickle cell anemia: detection by submandibular Doppler sonography. *Pediatr Radiol*. 2014 May;44(5):587-96. doi:10.1007/s00247-014-2880-9.
5. Casella JF, King AA, Barton B, White DA, Noetzel MJ, Ichord RN, et al. Design of the silent cerebral infarct transfusion (SIT) trial. *Pediatr Hematol Oncol*. 2010 Mar;27(2):69-89. doi:10.3109/08880010903360367.
6. Schatz J, Brown RT, Pascual JM, Hsu L, DeBaun MR. Poor school and cognitive functioning with silent cerebral infarcts and sickle cell disease. *Neurology*. 2001 Apr 24;56(8):1109-11.
7. Schatz J, Finke R L., Kellett JM, Kramer JH. Cognitive functioning in children with sickle cell disease: A meta-analysis. *J Pediatr Psychol*. 2002 Dec;27(8):739-48.
8. Sidenstricker VP, Mulherin WA, Houseal RW. Sickle cell anemia. Report of two cases in children with necropsy in one case. *Am J Dis Child*. 1923. 26:132-54.
9. De Montalembert M, Wang W. Cerebrovascular complications in children with sickle cell disease *Handb Clin Neurol*. 2013;113:1937-43. doi: 10.1016/B978-0-444-59565-2.00064-2.
10. Arkuszewski M, Krejza J, Chen R, Ichord R, Kwiatkowski JL, Bilello M, et al. Sickle cell anemia: intracranial stenosis and silent cerebral infarcts in children with low risk of stroke. *Adv Med Sci*. 2014 Mar;59(1):108-13. doi: 10.1016/j.advms.2013.09.001.
11. Venkataraman A, Adams RJ. Neurologic complications of sickle cell disease. *Handb Clin Neurol*. 2014;120:1015-25. doi:10.1016/B978-0-7020-4087-0.00068-1.
12. Hussain S, Nichols F, Bowman L, Xu H, Neunert C. Implementation of transcranial Doppler ultrasonography screening and primary stroke prevention in urban and rural sickle cell disease populations. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Nov 8. doi: 10. 1002/psc. 25306.
13. Scherle CE, Fernández L, Alvarado JD, Svarch E, González A. Riesgo de ictus isquémico en niños con S β talsemia. Estudio con Doppler transcraneal. *Rev Cubana Hematol. Inmunol Hemoter*. 2012;28(2):169-76.
14. Quinn CT, Variste J, Dowling M. Haemoglobin oxygen saturation is a determinant of cerebral artery blood flow velocity in children with sickle cell anemia. *Br J Haematol*. 2009 May;145(4):500-5. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07652.x.
15. Helton KJ, Adams RJ, Kesler KL, Lockhart A, Aygun B, Driscoll C, Heeney MM, et al. Magnetic resonance imaging/angiography and transcranial Doppler velocities in sickle cell anemia: results from the SWITCH trial. *Blood*. 2014 Aug 7;124(6):891-8. doi: 10.1182/blood-2013-12-545186.

16. Svarch E. Programa cubano de atención integral al paciente con drepanocitosis. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2011 Jun;27(2):165-7.

17. Vargas-Díaz J, Puga-Gómez R, Seijo-Hernández JL, Quevedo-Sotolongo L, Corona-Rodríguez PI, Izaguirre-Corrales A. Infartos cerebrales de repetición y anemia drepanocítica en un niño:revisión de la literatura médica. *Rev Cubana Pediatr [revista en la Internet].* 2009 Dic;81(4): 98-109. (citado ene 28, 2015). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312009000400011&lng=es&nrm=iso&tlng=es

18. Sheehan VA, Hansbury EN, Smeltzer MP, Fortner G, McCarville MB, Aygun B. Transcranial Doppler velocity and brain MRI/MRA changes in children with sickle cell anemia on chronic transfusions to prevent primary stroke. *Pediatr Blood Cancer.* 2013 Sep;60(9):1499-502. doi: 10.1002/pbc.24569.

19. Pavlakis SG, Rees RC, Huang X, Brown RC, Casella JF, Iyer RV, et al. Transcranial Doppler Ultrasonography (TCD) in Infants With Sickle Cell Anemia: Baseline Data From the BABY HUG Trial. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;54(2):256 – 9.

20. Jordan LC, Caslla JF, De Baun MR). Prospects for primary stroke prevention in children with sickle cell anaemia. *Br J Hematol.* 2012;10:1365-2141.

21. Roach ES, Golomb MR, Adams R. Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Stroke.* 2008;39:2644–91.

22. Svarch E, Marcheco B, Machín-García S, Menéndez-Veitía A, Nordet-Carrera I, Arencibia-Núñez A. La drepanocitosis en Cuba. Estudio en niños. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2011;27(1):51-67.

23. Bernaudin S, Verlhac F, Fréard F, Roudot-Thoraval M, Benkerrou I, Thuret, et al. Multicenter Prospective Study of Children With Sickle Cell Disease: Radiographic and Psychometric Correlation. *J Child Neurol.* 2000;15(5):333-43.

24. Adams RJ, Brambilla DJ, Granger S, Gallagher D, Vichinsky E, Abboud MR, et al. Stroke and conversion to high risk in children screened with transcranial Doppler ultrasound during the STOP study. *Blood.* 2004 May 15;103(10):3689-94.

25. Arkuszewski M, Krejza J, Chen R, Ichord R, Kwiatkowski JL, Bilello M, et al. Sickle cell anemia: intracranial stenosis and silent cerebral infarcts in children with low risk of stroke. *Adv Med Sci.* 2014 Mar;59(1):108-13. doi:10.1016/j.advms.2013.09.001.

26. Hokazono M, Silva GS, Silva EMK, Braga JAP. Results from transcranial Doppler examination on children and adolescents with sickle cell disease and correlation between the time-averaged maximum mean velocity and hematological characteristics: a cross-sectional analytical study. *Sao Paulo Med J.* 2011;129(3):134-8.

27. Galadonci NA, Abdullahi SU, Taboni MA, Abubakar S, Belonwu R, Salihu A, et al. Primary stroke in Nigerian children with sickle cell disease (SPIN). Challenges of conducting a feasibility trial. *Pediatr Blood Cancer* 2014 Nov 14 doi:10. 1002/pbc. 25289.

28. Melo HA, Barreto-Filho JAS, Prado RC, Cipolotti R. Doppler transcraniano em portadores de anemia falciforme: estudo dos parâmetros de fluxo sanguíneo cerebral em crianças de Aracaju, Sergipe. *Arq Neuropsiquiatr.* 2008;66(2b):360-4
29. Majumdar S, Webb S, Norcross E, Mannam V, Ahmad N, Lirette S, et al. Stroke with intracranial stenosis is associated with increased platelet activation in sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2013 Jul;60(7):1192-7. doi: 10.1002/pbc.24473.
30. Matsui NM, Varki A, Embury SH. Heparin inhibits the flow adhesion of sickle red blood cell to P-selectin. *Blood.* 2002;100:3790-6.
31. Switzer JA, Hess DC, Nichols FT, Adams RJ. Pathophysiology and treatment of stroke in sickle cell disease: present and future. *Lancet Neurol.* 2006;5(6):501-12.
32. Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Deconstructing sickle cell disease: Reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Rev.* 2007;21:37-47.
33. Svarch Eva. Fisiopatología de la drepanocitosis. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [revista en la Internet].* 2009 Abr [citado 2015 Ene 27] ;25(1):. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892009000100003&lng=es&nrm=iso&tIng=es
34. Wong TE, Brandow AM, Lim W, Lottenberg R. Update on the use of hydroxyurea therapy in sickle cell disease. *Blood.* 2014 Dec 18;124(26):3850-7;quiz 4004. doi:10.1182/blood-2014-08-435768.
35. Zimmerman SA, Schultz WH, Burgett S, Mortier NA, Ware RE. Hydroxyurea therapy lowers transcranial Doppler flow velocities in children with sickle cell anemia. *Blood.* 2007;110:1043-47.
36. Adams RJ, Brambilla D. Optimizing primary stroke prevention in sickle cell anemia (STOP II) trial investigator. Discontinuing prophylactic transfusion used to prevent stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2005;353:2769-78.
37. Wang WC, Dwan K. Blood transfusion prevent and secondary stroke in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Nov 14;11:CD003146. doi: 10.1002/14651858.CD003146.pub2.

Recibido: noviembre 25, 2015.

Aceptado: mayo 27, 2015.

Dra. Andrea Menéndez Veitía . Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CUBA. CP 10800. Email: rhematologia@infomed.sld.cu