

Relación entre los factores de riesgo de accidente vascular encefálico en niños con drepanocitosis

Relationship between stroke risk factors in children with sickle cell disease

Andrea Menéndez Veitía^I, María Adela Fernández Pla^{II}, Eva Svarch^I, Claudio Scherle Matamoros^{III}, Mildrey Gil Agramonte^I, Francisco Valdés Cabrera^I, Sergio Machín García^I, Alejandro González Otero^I, Jesús Serrano Mirabal^I

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

^{II} Hospital Provincial General Docente "Dr. Ernesto Guevara de la Serna", Las Tunas, Cuba.

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

RESUMEN

Introducción: la drepanocitosis es la enfermedad genética más frecuente en el mundo. Las complicaciones neurológicas y sus secuelas se conocen casi desde la primera descripción de la enfermedad. La más frecuente es el accidente vascular encefálico (AVE); especialmente en la primera década de la vida, posiblemente porque la velocidad del flujo circulatorio en las arterias cerebrales es más alta en el niño. El riesgo de tener AVE se puede monitorear mediante técnicas no invasivas como la ecografía doppler transcraneal del segmento supraclinoideo de la arteria carótida interna y cerebral media y, relacionando estos resultados con parámetros clínicos y de laboratorio.

Objetivo: caracterizar los factores de riesgo relacionados con el accidente vascular encefálico en niños con drepanocitosis.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo retrospectivo en 104 pacientes con diagnóstico de drepanocitosis atendidos en el servicio de Pediatría del Instituto de Hematología e Inmunología de La Habana, entre 2003 y 2011. Los enfermos se dividieron en dos grupos: genotipos más sintomáticos (HbSS y la HbSβ⁰) y menos sintomáticos (HbSC y HbSβ⁺). Se estudiaron las alteraciones del flujo sanguíneo cerebral (FSC) por ecografía doppler transcraneal y se relacionaron con elementos clínicos y hematológicos.

Resultados: el 48 % de los pacientes tenían edad entre los 3 y 11 años. Prevalció el grupo más sintomático, en el cual las arterias con mayor velocidad del FSC fueron la

arteria cerebral media derecha ($115,8 \pm 42,5$ cm/s) y la izquierda ($113,7 \pm 40,8$ cm/s). En este grupo prevalecieron significativamente las crisis vasoclusivas dolorosas ($136,4 \pm 20$; 1,3/100 pacientes/año), los ingresos ($90,9 \pm 14,3$; 0,9/100 pacientes/año), las transfusiones ($72,7 \pm 16,3$; 0,7/100 pacientes/año) y el síndrome torácico agudo (STA) ($27,3 \pm 8,2$; 2,8/100 pacientes/año). Hubo una correlación inversa entre la hemoglobina y la velocidad del FSC; la LDH tuvo significación estadística $1\ 211,8 \pm 503,9$ UI/L, con diferencias significativas entre los grupos; $p = 0,027$.

Palabras clave: accidente vascular encefálico; drepanocitosis; ecografía doppler transcraneal; factores de riesgo.

ABSTRACT

Introduction: Sickle cell disease is the most common genetic disease in the world. Neurological complications and their sequelae have been known almost since the first disease description. Stroke is the most frequent, especially in the first decade of life, perhaps as consequence of blood flow velocity of cerebral arteries is higher in children. The stroke risk could be monitorized by non-invasive technics such as transcranial Doppler ultrasound (TCD) of cerebral arteries and related with clinical and laboratorial parameters.

Objective: To characterize risk factors related to stroke in children with sickle cell disease.

Methods: A retrospective descriptive study was conducted in 104 patients diagnosed with sickle cell disease and treated in Pediatric Service of the Institute of Hematology and Immunology (IHI) in Havana from 2003 to 2011. The patients were divided into two groups: more symptomatic genotypes (HBSS and HbS β^0); and less symptomatic (HbSC and HbS β^+). Alterations of cerebral blood flow (CBF) were obtained TCD and were related to clinical and hematological elements.

Results: 48 % of patients were aged between 3-11 years. The most symptomatic group prevailed and the arteries in it showing greater speed FSC were right middle cerebral artery (MCA) ($115.8 \pm 42,5$ cm/s) and left MCA ($113.7 \pm 40,8$ cm/s). Also in this group prevailed significantly: painful vaso-occlusive crises (136.4 ± 20 , 1.3 per 100 patients/year), admissions (90.9 ± 14.3 , 0.9 per 100 patients/year), transfusions (72.7 ± 16.3 , 0.7 per 100 patients/year), and acute chest syndrome (27.3 ± 8.2 ; 2.8 100 patients/year). There was an inverse correlation between hemoglobin and CBF velocity; and lactate dehydrogenase LDH had statistical significance $1211,8 \pm 503.9$ IU / L, establishing a significant difference between groups ($p = 0.027$).

Keywords: stroke, sickle cell disease; transcranial Doppler ultrasound; risk factors.

INTRODUCCIÓN

La drepanocitosis es la enfermedad genética más frecuente en el mundo y se ha identificado como marcador genético en la raza negra, su frecuencia es mayor en África, Oriente Medio, algunos países de la cuenca del Mediterráneo y provincias occidentales de Arabia Saudita y la India. Fue trasladada por el comercio de esclavos a Estados Unidos de Norteamérica, América Central, el Caribe y algunos países de

América del Sur.¹⁻³ Una de sus manifestaciones más graves es la crisis vasoclusiva (CVO) del sistema nervioso central (SNC) porque puede llevar a la muerte o dejar secuelas graves.⁴

La forma más frecuente de drepanocitosis en Cuba es la anemia drepanocítica (AD) o hemoglobinopatía SS. Le siguen en frecuencia la hemoglobinopatía SC (HSC) y la S β talasemia (S β tal); esta última puede ser HbS β^0 o HbS β^+ .⁵

Las complicaciones neurológicas y sus secuelas en la drepanocitosis se conocen casi desde la primera descripción de la enfermedad. La más frecuente es el accidente vascular encefálico (AVE), descrito por primera vez por Sidenstricker en 1923,⁶ que se define como la aparición de manifestaciones neurológicas de más de 24 horas de duración. Se produce por la oclusión de la arteria cerebral media en su parte proximal, de la parte intracraneal distal de la arteria carótida interna y menos frecuentemente de las arterias cerebrales anterior y posterior. Estos vasos son relativamente grandes con diámetros que se miden en milímetros y en los cuales la sangre fluye a una velocidad de centímetros por segundo (cm/s).⁷

La fisiopatología de la oclusión de las arterias cerebrales inicia con el aumento de adhesión de reticulocitos, leucocitos y plaquetas al endotelio vascular debido a la deformación de la membrana eritrocitaria, que expresa receptores de moléculas de adhesión, secundario a la hipoxia lo que contribuye a la polimerización de la hemoglobina S. Como resultado se produce isquemia por daño de reperfusión y de las células del endotelio que conllevan a la inflamación crónica, liberación de citocinas proinflamatorias, atracción de granulocitos, macrófagos, linfocitos T y células T asesinas naturales, lo que produce áreas de infarto e inflamación.⁸ También participa en la oclusión un estado procoagulante que se evidencia por marcadores de la coagulación y de la fibrinólisis.^{9,10}

En el cerebro, las arterias son de gran calibre y pueden también mostrar señales de oclusión o estenosis. Las más afectadas son la carótida interna (ACI), la cerebral media (ACM) y la cerebral anterior (ACA), esto se debe a que la circulación cerebral es más lenta y a que progresivamente se produce una lesión endotelial en los vasos sanguíneos ya mencionados. Por lo tanto, el calibre de estos disminuye. La anemia y la hipoxia correspondiente influyen en el daño del endotelio vascular, la hipertrofia de la musculatura lisa perivascular y la aparición de la lesión descrita como Moya Moya.^{10,11} Hay una mayor susceptibilidad de trombosis cerebral relacionada con antígenos humanos leucocitarios (HLA).^{11,12} Otras causas de daño cerebro vascular, menos comunes en el niño, son el embolismo graso posterior a infarto de la médula ósea, la trombosis de los senos venosos intracraneales y la hemorragia que es más frecuente en la edad adulta.¹³ Otras complicaciones cerebrales como el ataque de isquemia transitoria (ATI) y el infarto cerebral silente (ICS) son también comunes.⁷ La cefalea recurrente es más frecuente que en niños normales y no se conoce bien su relación con el AVE.^{13,14}

Los ATI, el ICS, el síndrome torácico agudo (STA) en días o semanas previas, la anemia grave, el aumento de la tensión arterial sistémica, la leucocitosis y la hipoxemia nocturna predisponen al AVE.^{12,15}

El AVE es más frecuente en la primera década de la vida posiblemente porque la velocidad del flujo circulatorio en las arterias cerebrales es más alta en el niño. Su incidencia es del 11 % en la primera década de la vida, entre los dos y cinco años de edad. El riesgo es bajo en el periodo anterior a esa edad, probablemente por la influencia protectora que ejerce la hemoglobina fetal antes de los 2 años de edad en estos niños. Los ICS aparecen en el 17 al 22 % de los niños afectados; solo se diagnostican por resonancia magnética nuclear (RMN).^{16,17}

En 1982 se comenzó a realizar el ultrasonido Doppler transcraneal (DTC) que permite detectar las estenosis arteriales y evaluar el vasoespasmo y la hemodinamia asociada a la oclusión vascular.¹⁶ Este método es muy útil, no invasivo, aceptado por los niños aún pequeños, relativamente poco costoso y se correlaciona bien con la angiografía por RMN y con la angiografía convencional (RMIA).¹⁷

La velocidad del flujo sanguíneo cerebral (FSC) está inversamente relacionada con el diámetro de la luz arterial. Un incremento focal de la velocidad del flujo es indicativo de estenosis arterial. La velocidad se mide en cm/s; valores de menores de 170 cm/s se consideran normales, entre 170 y 199 cm/s condicionales y mayores de 200 cm/s patológicos; en este último caso existe 60 % de probabilidades de que ocurra un AVE en los 2 a 3 años siguientes al estudio en los niños entre 2 a 16 años de edad.¹⁸⁻²²

La prevención del AVE es uno de los elementos más importantes en el manejo de la AD porque a pesar de no ser muy frecuentes puede llevar a la muerte o producir secuelas graves. Además, tiene el peligro de que se produzcan recurrencias en un número alto de niños.^{17,23-25}

El método ideal, aunque no siempre concluyente, es el DTC. Hay pacientes en los que se registran velocidades del FSC de más 200 cm/s y nunca presentan AVE y por otro lado niños con valores menores pueden presentarlo.¹⁸

En la actualidad se recomienda realizar DTC anual en los pacientes en la primera década de la vida¹⁸ y realizar tratamiento profiláctico con transfusiones crónicas o con hidroxiurea.²⁰

Este trabajo tuvo como objetivo caracterizar los factores de riesgo relacionados con el AVE en niños con drepanocitosis, evaluar los resultados del DTC en niños en edades comprendidas entre 3 y 18 años con cualquier variedad de drepanocitosis y relacionar el cuadro clínico general y los datos de laboratorio con los hallazgos del DTC.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo en pacientes con diagnóstico de drepanocitosis atendidos en el Servicio de Pediatría del Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) de La Habana desde el año 2003 hasta el 2011.

El universo estuvo conformado por 149 pacientes con drepanocitosis inscritos en el registro de consultas del IHI. La muestra estuvo conformada por 104 pacientes con drepanocitosis que cumplieron los siguientes criterios.

Criterios de inclusión

Pacientes con edad de 3 a 18 años; pacientes con diagnóstico de drepanocitosis (anemia drepanocítica (SS) y S β^0 talasemia; hemoglobinopatía SC y S β^+ talasemia).

Criterios de exclusión

Pacientes transfundidos en los 3 meses anteriores al DTC y que presentaron en el mes anterior algún tipo de crisis; pacientes que presentaron algún tipo de crisis en

el mes anterior; pacientes que no asistieron a consulta previa en los dos años anteriores al estudio.

PROCEDIMIENTO EMPLEADO

El DTC se realizó en el Departamento de Imagenología del HCQ "Hermanos Ameijeiras"; con un equipo de ultrasonido Doppler T2 DWL Elektronische Systeme GmbH, Alemania. Con el enfermo acostado sin sedación, en posición supina, se colocó el transductor de 2 MHz sobre las ventanas temporales; el volumen muestra fue situado en 12 mm. Las ACM se estudiaron a una profundidad entre 30 y 65 mm, en dependencia de la edad y el tamaño del cráneo del niño. La bifurcación carotídea y la ACA se exploraron entre 40-70 mm de profundidad. La porción extracraneal distal de la ACI se examinó a través de las ventanas submandibulares a una profundidad entre 30-50 mm, con el transductor de 2 MHz en la modalidad de Doppler pulsado. Los registros se realizaron con intervalos de 2 m.²⁶

En los enfermos en que se detectaron velocidades de FSC mayores de 170 cm/s, asimetrías hemisféricas o ambos, la prueba fue repetida por otro examinador. Se consideró un valor normal cuando la velocidad del FSC fue menor de 170 cm/s, condicional de 170 cm/s hasta 199 cm/s y patológico cuando fue mayor o igual a 200 cm/s.

Se revisaron las historias clínicas para determinar el número de AVE, STA, CVO dolorosas, hospitalizaciones, transfusiones el año anterior al DTC; se calculó el promedio de los valores de hemoglobina, leucocitos, plaquetas, hemoglobina fetal, LDH (lactato deshidrogenasa) y reticulocitos realizados en las consultas y durante el año anterior al estudio. Se reflejaron los totales de las crisis presentadas. Se calculó el número de eventos por cada 100 pacientes/año para comparar los grupos de pacientes.

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 el test de Chi cuadrado. Se determinó la relación entre la velocidad de FSC y las cifras de Hb, leucocitos, plaquetas y reticulocitos, mediante el cálculo de coeficiente de correlación de Pearson. La comparación de medias se realizó mediante la prueba de t de Student para muestras independiente. El nivel de significación estadística se fijó en 95 % ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Se estudiaron 104 pacientes con drepanocitosis (HbSS, HbS β^0 Tal y HbSC, HbS β +Tal), con edades comprendidas de 3 a 18 años, prevaleció la edad de 3 a 11 años, en un grupo de 50 pacientes (48 %); 62 niños fueron del sexo masculino (59,6 %).

Para el estudio se agruparon según el genotipo: AD y S β^0 tal; y SC y S β +tal.

En la tabla 1 se muestra la distribución de los pacientes según la velocidad del FSC. Los pacientes con más alteraciones fueron los SS y S β^0 tal.

Las arterias en las que existió mayor velocidad del FSC fueron la ACM derecha ($115,8 \pm 42,5$ cm/s) y la ACM izquierda ($113,7 \pm 40,8$ cm/s) en el grupo más grave (SS y S β^0 tal). Hubo una diferencia significativa ($p < 0,05$) con la HSC y S β^+ tal, ([tabla 2](#)).

Tabla 1. Velocidad del flujo sanguíneo cerebral (VFSC), según grupos de drepanocitosis

GRUPO	VFSC < 170 cm/s		VFSC \geq 170 cm/s		Total
	n	%	n	%	
SC y S β^+	39	41,9	1	9,1	40
SS y S β^0	54	58,1	10	90,9	64
Total	93	100	11	100	104

$p = 0,034$.

Tabla 2. Velocidad del flujo sanguíneo cerebral (cm/s) en las arterias, según el tipo de drepanocitosis

ARTERIA	SS y S β^0		SC y S β^+		p
	MEDIA	DE	MEDIA	DE	
ACMd	115,8	42,5	79,2	21,9	0,000
ACMi	113,7	40,8	83,1	21,7	0,000
ACAd	89,2	30,2	63,4	18,5	0,000
ACAi	84,6	26,0	65,4	17,8	0,000
ACId	63,6	19,4	52,6	12,8	0,002
ACIi	61,8	15,3	54,6	15,0	0,021

ACM: arteria cerebral media (d: derecha, i: izquierda); ACA: arteria cerebral anterior (d: derecha, i: izquierda); ACI: arteria carótida interna (d: derecha, i: izquierda).

La frecuencia estimada de los eventos clínicos por 100 pacientes/año, según el resultado del DTC, se presenta en la [tabla 3](#). En el grupo con FSC elevado prevalecieron significativamente las CVO dolorosas ($136,4 \pm 20$; 1,3 por 100 pacientes/año), los ingresos ($90,9 \pm 14,3$; 0,9 por 100 pacientes/año), transfusiones ($72,7 \pm 16,3$; 0,7 por 100 pacientes/año), STA ($27,3 \pm 8,2$; 2,8 por 100 pacientes/año) y AVE ($3,1 \pm 0,67$; 0,02 por 100 pacientes/año).

Con relación a la variable de laboratorio ([tabla 4](#)), la hemoglobina mostró un valor más bajo y los reticulocitos, leucocitos y plaquetas mostraron valores elevados en los pacientes con FSC mayor de 170 cm/s, pero sin diferencias significativas. El único valor que mostró diferencias significativas fue la LDH cuyas cifras altas se correlacionaron significativamente con el aumento de la velocidad del FSC ($p = 0,027$).

Tabla 3. Frecuencia de eventos clínicos por 100 pacientes/año (E), según flujo sanguíneo cerebral (FSC)

EVENTOS CLÍNICOS	FSC < 170 cm/ s			FSC > 170 cm/s			p
	MEDIA	DE	E	MEDIA	DE	E	
AVE	0,70	0,03	0,01	3,1	0,67	0,02	0,000
CVOD	164,5	2,6	1,6	136,4	20,0	1,3	0,000
STA	22,6	0,7	0,2	27,3	8,2	2,8	0,009
Transfusiones	50,5	2,3	0,5	72,7	16,3	0,7	0,001
ingresos	104,3	2,0	1,0	90,9	14,3	0,9	0,000

AVE: accidente vascular encefálico; CVOD: crisis vasoclusiva dolorosa; STA: síndrome torácico agudo.

Tabla 4. Variables de laboratorio, según el flujo sanguíneo cerebral (FSC)

VARIABLE DE LABORATORIO	FSC < 170 cm/ s		FSC > 170 cm/ s		p
	MEDIA	DE	MEDIA	DE	
Hemoglobina (g/L)	91,7	17,6	81,8	13,1	0,072
Reticulocitos (%)	10,2	5,4	12,0	5,2	0,279
Leucocitos (x10 ⁹ /L)	11,0	3,9	12,0	2,3	0,397
Plaquetas(x10 ⁹ /L)	362,1	122,5	396,3	54,3	0,365
Hemoglobina Fetal (%)	6,3	4,4	8,2	4,0	0,169
LDH (UI)	938,3	355,0	1211,8	503,9	0,027

LDH: lactato deshidrogenasa.

DISCUSIÓN

El AVE afecta selectivamente a niños con drepanocitosis con los genotipos AD o HbS⁰. Los factores que pueden predecir el AVE incluyen fundamentalmente la isquemia transitoria, el ICS, el STA y la anemia grave, así como el aumento del FSC. También se señala que la leucocitosis y la trombocitosis pueden aumentar el riesgo de AVE.²² La probabilidad de experimentar un AVE antes de los 20 años de edad es del 11 % en los pacientes con AD y HbS⁰ tal.^{22,24,25} De particular importancia resulta el aumento de la VFSC producto de la vasculopatía que actúa como compensación a la anemia y al incremento del porcentaje de Hb S.²⁶

Entre los factores clínicos, el STA es uno de los más importantes debido a que la hipoxia, consecuencia de la anemia crónica se agrega a la desoxigenación de la sangre en el STA.^{16,25-27}

Una velocidad máxima media del tiempo promediado en la ACM está asociada con el incremento del riesgo de AVE. Los ICS ocurren principalmente en la materia blanca de las zonas fronterizas entre la ACA y territorios de ACM, por las variaciones hemodinámicas. En los niños una velocidad media mayor de 170 cm/s es una señal de alerta y valores mayores de 200 cm/s en la ACM o la ACI se asocian con un incremento importante del riesgo de infarto cerebral. Estos hallazgos están presentes de manera precoz, aún antes de que los estudios de resonancia cerebral y angiorrsonancia cerebral demuestren imágenes sugestivas de lesión.^{15,23}

En el presente estudio las arterias que mayor velocidad del FSC mostraron fueron las ACM en el grupo más sintomático (SS y Sβ⁰). Estas velocidades fueron superiores con respecto al resto de las arterias que se encontraban por debajo de 90 cm/s con una diferencia significativa entre ambos grupos de drepanocitosis (p<0,05), lo que se corresponde con estudios anteriores (tabla 3).

Los ingresos y las transfusiones guardan relación con los eventos clínicos, ya que permiten mejorar las opciones terapéuticas en estos pacientes. Siendo las transfusiones en este estudio mayor en los que presentaron FSC> 170 cm/s (tabla 4).

De los factores hematológicos que pueden incidir en la ocurrencia del AVE la anemia ha sido frecuentemente. La leucocitosis en el niño pequeño es un factor de mal pronóstico y de aumento de la mortalidad¹³ y por lo tanto puede incidir en la frecuencia del AVE. No existen datos en la literatura que relacionen la trombocitosis con el AVE.²⁴ Es interesante el hallazgo de un aumento significativo de la LDH en los pacientes con la velocidad elevada de FSC medido por DTC, lo que tiene relación con su concentración alta en los eritrocitos. El nivel de LDH en suero esta elevado en pacientes con anemia lo que podría estar en relación con el proceso inflamatorio crónico que ocurre en el paciente con drepanocitosis.²⁸

Las velocidades bajas de FSC también son patológicas cuando están por debajo de 70 cm/s, se debe pensar en que las arterias tienen una estenosis muy grave o están ocluidas, en ese caso puede ocurrir la enfermedad Moya-Moya.¹⁰

Sería recomendable profundizar estos estudios para llegar a conclusiones más concretas y poder tomar las medidas preventivas más efectivas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pagnier J, Mears JG, Dunda-Belkhodja O, Schaefer-Rego KE, Beldjord C, Nagel RL, et al. Evidence for the multicentric origin of the sickle cell hemoglobin gene in Africa Proc Natl Acad Sci. 1984;81:1771-3.
2. Livingsstone, FB. Anthropological aspects of the distribution of the human hemoglobin variant. En: Winter WP ed. Hemoglobin variants in human populations, New York: CRC Press; 1986.
3. Serjeant GR, Serjeant BE, Forbes M, Hayes RJ, Higgs DR, Lehmann H. Haemoglobin gene frequencies in the Jamaican population: A study of 100,000 newborns. Br J Haematol. 1986;64:253-62.

4. Debaun MR, Amstrong FD, Mc Kinstry RC, Ware RE, Vichinsky E, Kirkham FJ. Silent cerebral infarcts: a review on prevalent and progressive cause of neurologic injury in sickle cell anemia. *Blood*. 2012;119:4582-96
5. Colombo B, Svarch E, Martínez G. *Genética y clínica de las hemoglobinas humanas*. La Habana: Pueblo y Educación. 1993. p. 146-83.
6. Sidenstricker VP, Mulherin WA, Houseal RW. The AJDC archives. 1923. Sickle cell anemia report of two cases in children with necropsy in one case. *Am J Dis Child*. 1987;141(6):612-5.
7. Brousse V, Kossorotoff M, de Montalembert M. How I manage cerebral vasculopathy in children with sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2015;170(5):615-25.
8. Adewoyin AS. Management of Sickle cell disease: A review for physician education in Nigeria (sub-saharian Africa). *Anemia*. 2015. doi: 10.1155/2015/791498.
9. Kossorotoff M, Lasne D, Brousse V, Desguerre I, de Montalembert M, Gaussem P. Imbalance coagulation profile as biomarker of migraine in children with sickle cell: is this a link with cerebral ischemia? *J Pediatr*. 2014 Sep;165(3):645-6. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.05.052.
10. Dobson SR, Holden KR, Nietert PJ, Cure JK, Laver JH, Disco D. Moyamoya syndrome in childhood in sickle cell disease: a predictive factor for recurrent cerebrovascular events. *Blood*. 2002 May;99(9):3144-50.
11. Styles LA, Hoppe C, Klitz W, Vichinsky E, Lubin B, Trachtenberg E. Evidence for HLA-related susceptibility for stroke in children with sickle cell disease. *Blood*. 2000;95(11):3562-7.
12. Kossorotoff M, Brousse V, Grevent D, Naggara O, Brunelle F, Blauwblomme T, et al. Cerebral haemorrhage risk in children with sickle-cell disease. *Dev Med Child Neurol*. 2015;57(2):187-93. doi: 10.1111/dmcn.12571.
13. Svarch Eva El accidente vascular encefálico en niños con drepanocitosis. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2009;25(1):1-7.
14. Bernaudin F, Verlha C, Arnaud C, Kamdem A, Vasile M, Kasbi F, et al. Chronic acute anemia y extracranial internal carotid stenosis and risks factors for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia. *Blood*. 2015;125:1653-61 doi: 10.1182/blood-2014-09-599852.
15. Oniyani O, Ahmed P, Otuneye OT. Stroke in children with sickle cell disease at the National Hospital, Abuja Nigeria. *Nigerian J Paediatr*. 2013;2(40):158-66.
16. Adams R, McKie V, Nichols F, Carl E, Zhang DL, McKie K, et al. The use of transcranial ultrasonography to predict stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med*. 1992;326(9):605-10.
17. Verlhac S, Balandra S, Cussenot J, Kasbi F, Vasile M, Kheniche A, et al. Extracranial arteriopathy in stroke-free children with sickle cell anemia: detection by submandibular Doppler sonography. *Pediatr Radiol*. 2014;44(5):587-96.
18. Powars, D., Wilson, B., Imbus, C., Pegelow, C. Allen, J. The natural history of stroke in sickle cell disease. *Am J Med*. 1978;65:461-71.

19. Hankins, J.S., Helton, K.J., Mc Carville, M.B., et al. Preservation of spleen and brain function in children with sickle cell anemia treated with hydroxyurea. *Pediatric Blood Cancer*. 2008;50:293-7.
20. Kirkham, F., Hewes, D.K., Prengler, M., Wade, A., Lane, R. Evans, JPM. Nocturnal hypoxemia and central -nervous-system events in sickle cell disease. *Lancet*. 2001;357:1656-9.
21. Connes P, Verlhac S, Bernaudin F. Advances in understanding the pathogenesis of cerebrovascular vasculopathy in Sickle Cell Anemia. *Br J Haematol*. 2013;161:484-94.
22. Scherle CE, Fernández L, Alvarado JD, Svarch E, González A. Riesgo de ictus isquémico en niños con S β talasemia. Estudio Doppler transcraneal. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2012;28(2):169-76.
23. Webb J, Kwiatkowski J. Stroke in patients with sickle cell disease. *Expert Rev Hematol*. 2013;6(3):301-16.
24. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence based report expert panel members. *JAMA*. 2014;312:1033-48.
25. DeBaun MR, Kirham FJ. Central nervous complications and management in sickles cell disease. *Blood*. 2016;18(127)7:829-38.
26. 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.
27. Brousse V, Kossorotoff M, Montalembert M. How I manage cerebral vasculopathy in children with sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2015Sep;170(5):615-25.
28. Hesieh MM, Tisdale JF, Rodgers GP. Haemolytic anaemias: thalassemsias and sickle cell disorders. In: GP Rodgers and NS Young, eds. *Bethesda Handbook of Clinical Haematology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 37-56.

Recibido: 9 de enero de 2016.

Aprobado: 24 de febrero de 2017.

Dra. Andrea Menéndez Veitía. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, Cuba.
Correo electrónico: rchematologia@infomed.sld.cu