

FACULTAD DE MEDICINA

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA SUB
ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**“Prevalencia de anomalías en ultrasonido doppler transcraneal en un grupo de niños
con anemia de células falciformes en la UMAE Hospital de Pediatría”**

Registro número:

R-2014-1302-63

Presenta:

MRHP JOSE ALBERTO REGALADO RAMOS

Febrero del 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

“Prevalencia de anomalías en el ultrasonido doppler transcraneal en un grupo de niños con anemia de células falciformes de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO”

MRHP José Alberto Regalado Ramos

Residente de Hematología Pediátrica

Hospital de Pediatría, CMNO, IMSS, Guadalajara, Jalisco

Belisario Domínguez No. 735

Correo electrónico: betoregalado@hotmail.com

MHP JANET MARGARITA SOTO PADILLA

DIRECTOR DE TESIS

Hematólogo Pediatra

Hospital de Pediatría, CMNO, IMSS, Guadalajara, Jalisco

Belisario Domínguez No. 735

Correo electrónico: sirenajanet@hotmail.com

DR. FRANCISCO JAVIER PEREA DIAZ

ASESOR METODOLÓGICO

Dr. En Genética Humana Investigador Asociado “D”

Laboratorio de. CIBO IMSS. Guadalajara, Jalisco

Sierra Mojada 800, Col. Independencia. Guadalajara, Jalisco CP 44340

Correo Electrónico: javier_perea_diaz@yahoo. Com.mx

DR. JOSE LUIS SOTO MANCILLA

COLABORADOR

Neurocirujano

Antiguo Hospital Civil Fray Antonio Alcalde

Guadalajara, Jalisco. Febrero del 2015

AGRADECIMIENTOS

*En primer lugar a **Dios**, por permitirme terminar este proyecto y por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.*

*A mi tutor de tesis, **Dra. Janet Margarita Soto Padilla** por su dedicación, paciencia e invaluable enseñanzas durante la realización del proyecto de investigación, haciendo posible lo que al principio resultaba complicado y efímero.*

*A mi asesor metodológico, **Dr. Francisco Javier Perea Díaz** por la disciplina que me inculcó durante este proceso de aprendizaje y al **Dr. José Luis Soto Mancilla**, por su colaboración desinteresada en el proyecto.*

*A mi **familia** por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, en toda mi educación, tanto académica, como de la vida, por su incondicional apoyo perfectamente mantenido a través del tiempo.*

“Lo importante en la vida no es el triunfo sino la lucha.

Lo esencial no es haber vencido, sino haber luchado bien” ...

Barón Pierre de Coubertin

Índice

1. Resumen.....	6
2. Antecedentes.....	7
a. Antecedentes históricos	7
b. Epidemiología.....	8
c. Aspectos genéticos y moleculares.....	9
d. Fisiopatología.....	12
e. Manifestaciones clínicas.....	14
f. ACV en niños con anemia drepanocítica.....	16
f.1. Bases fisiopatológicas.....	18
f.2. Factores de riesgo.....	19
f.3. Abordaje.....	20
f.4. Eco doppler como herramienta diagnóstica en ACV.....	20
f.5. Tratamiento.....	24
2. Justificación.....	27
3. Planteamiento del problema.....	28
4. Pregunta de investigación.....	28
5. Objetivos.....	28
<i>Objetivo general</i>	28
<i>Objetivo particular</i>	29
6. Metodología.....	29
Hipótesis de trabajo.....	29
Universo de trabajo.....	29
Lugar donde se desarrollará el estudio.....	29
Periodo de estudio.....	30
Tipo de estudio.....	30
Tamaño de la muestra.....	30
Criterios de inclusión.....	30
Criterios de no inclusión.....	30
Procedimientos.....	31
Procesamiento de datos.....	32
7. Definición operacional de variables.....	32
8. Aspectos éticos.....	33
9. Financiamiento.....	34
10. Resultados.....	35
11. Discusión.....	38
12. Conclusiones.....	39
13. Anexos.....	40
14. Bibliografía.....	43

RESUMEN

Objetivo: Determinar la prevalencia de anomalías en el eco doppler transcraneal en un grupo de niños con anemia de células falciformes en la UMAE Hospital de Pediatría.

Material y métodos: Se realizó un muestreo por conveniencia de tipo censal de la población con diagnóstico de anemia de células falciformes, con edad entre 2 y 16 años, ambos sexos y con los diferentes genotipos estudiados. El estudio se realizó con un equipo portátil de eco doppler marca EZ- Dop, con el paciente en decúbito supino y se colocó un transductor de 2 MHz en la región temporal del cuero cabelludo. Se determinó la velocidad de flujo mínima, máxima y promedio de las arterias cerebral media derecha y luego izquierda en centímetros por segundo y de acuerdo al estudio STOP (Protocolo de estudio para la prevención de evento vascular cerebral en la enfermedad de células falciformes) se consideró de la siguiente manera: < 170 cm/seg: Normal, 170 – 184 cm/seg: Baja condicional, 185 – 199 cm/seg: Alta condicional y \geq 200 cm/seg: Anormal.

Resultados: Se estudiaron 10 pacientes: el 40 % fueron del sexo masculino y 60% del sexo femenino, con una media de edad de 11 años (4 – 16 años). Dentro de la población estudiada, el genotipo predominante fue doble heterocigoto para anemia de células falciformes y Beta talasemia. Respecto al patrón de anomalías en el eco doppler transcraneal, el 100% de los pacientes estudiados se encontró dentro de parámetros normales, con una media de 70.7 cm/seg de flujo para la arteria cerebral media derecha y de 59.4 cm/seg para la arteria cerebral media izquierda. El promedio de las velocidades máximas para la arteria cerebral media derecha fue de 98.8 cm/seg, mientras que para la arteria cerebral media izquierda fue de 86.7 cm/seg.

Conclusiones: La investigación reafirma la importancia de monitorizar a los pacientes con drepanocitosis a través de un estudio no invasivo como el ultrasonido doppler transcraneal para prevenir la principal complicación y la de mayor morbilidad como lo es el infarto cerebral.

Prevalencia de anomalías en el ultrasonido doppler transcraneal en un grupo de niños con anemia de células falciformes de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO

ANTECEDENTES

La enfermedad de células falciformes o drepanocitosis constituye la forma más frecuente y mejor conocida de hemoglobinopatía estructural y ha sido enlistada como una de las principales causas de accidentes cerebro vasculares en niños.¹

a. Antecedentes Históricos

En 1910, el Dr. James B. Herrick de Chicago, describió el caso de un estudiante de 20 años de edad, procedente de la India, con úlceras en los miembros inferiores, anemia, dolor articular y abdominal, y un “gran número de glóbulos rojos delgados en forma de hoz y media luna”. Esta fue la primera descripción completa documentada de Anemia de células falciformes en la medicina occidental.¹

En 1927, Hahn y Gillespie demostraron que los glóbulos rojos falciforman en respuesta a una disminución de la tensión de oxígeno. En 1949, Linus Pauling descubre las bases moleculares de la anemia de células falciformes, describiendo que es debida a una hemoglobina (Hb) anormal. Posteriormente, el mismo año J. Neel publicó un artículo relacionado con la genética médica. J.B. Haldane hace más de 50 años, postuló que la mutación que origina la drepanocitosis es producto del incremento en la resistencia a la malaria en personas portadoras o heterocigotos para la enfermedad.²

Por su parte, en 1957 Vernon Ingram describió la diferencia bioquímica entre la hemoglobina normal y la de los drepanocitos, utilizando estudios de electroforesis y cromatografía, y determinó que el cambio es en el aminoácido de la sexta posición de la beta-globina, en la hemoglobina S (HbS) existe

valina en comparación con la hemoglobina normal que hay ácido glutámico y se abrevia β^6 $\text{GAG} \rightarrow \text{GTG}$; Gln \rightarrow Val. En 1978, Y.W. Kan realizó estudios sistemáticos de biología molecular con enzimas de restricción para detectar polimorfismos en el DNA de los genes de la beta globina, y demostró al menos tres posibles orígenes de la mutación. En el año 2004, Hebbel y Kaul, fueron los primeros en caracterizar un subfenotipo de la drepanocitosis, el cual comprende las manifestaciones clínicas de hipertensión pulmonar, enfermedad vascular cerebral, priapismo y úlceras cutáneas, asociado a la disminución en la biodisponibilidad del óxido nítrico.²

b. Epidemiología

La drepanocitosis es pues un trastorno hereditario, reconocido como la primera enfermedad genética descrita en el hombre, es de las más estudiadas y la primera en ser denominada enfermedad molecular. Desde 2008 fue reconocida por la OMS como un problema de salud pública y celebra el día mundial de esta enfermedad el 19 de junio.³

Actualmente se estima que un 5-7% de la población mundial es portadora de un gen de la hemoglobina anormal y que cada año nacen en el mundo cerca de 300, 000 niños con hemoglobinopatías, de los cuales la drepanocitosis es la forma más frecuente y mejor conocida de hemoglobinopatía estructural. La mortalidad en países desarrollados se estima en 0.25 pacientes por año, con una supervivencia global del 97.5%.³

La anemia de células falciformes predomina pero no es exclusiva de la raza negra, encontrándose entonces con mayor frecuencia en el África subsahariana donde el gen se encuentra hasta en un 40% de la población, mientras que en descendientes afro americanos sólo en el 8%.⁴ El país con la más alta incidencia de esta enfermedad es Nigeria, considerándose que entre el 2 y 3% de los niños nacen

anualmente con el gen de la HbS.⁵ Por otra parte, también existen núcleos mediterráneos en Grecia, Italia, Turquía y Norte de África así como en Arabia Saudí e India.⁴

En América, las migraciones son las responsables de la presencia del gen de la hemoglobina anormal, ya que estudios realizados en poblaciones autóctonas no han encontrado evidencia de esta hemoglobinopatía.³

Está reportado que en México existe una prevalencia de hemoglobinopatías de 1.25 a 26.1%, donde la β -talasemia y la Hb S son los hallazgos más frecuentes.⁶ En México se ha notificado una frecuencia variable en individuos mestizos, desde menos de 1% en el centro del país hasta más de 14% en las costas, algo atribuible al factor de la mezcla con sujetos de origen africano.⁷ Lisker y colaboradores en un estudio de 5 poblaciones mexicanas comparando nahuas y mestizos, encontró un prevalencia de HbAS del 0.6% y 13.7% respectivamente.⁷ Cobián y colaboradores en su estudio sobre los tipos y frecuencia de hemoglobinopatías en cuatro estados de la costa del pacífico de México, encontró una prevalencia del 3.015% para Jalisco, siendo la HbS el trastorno estructural más frecuente.⁸

Finalmente cabe señalar que la distribución geográfica de la anemia de células falciformes coincide con la distribución de la malaria, ya que la presencia del gen heterocigoto protege contra la infección por *Plasmodium falciparum*.⁴

c. Aspectos genéticos y moleculares

La herencia de la drepanocitosis sigue las leyes mendelianas con un carácter autosómico recesivo caracterizado por la presencia de hemoglobina S (Hb S) en el eritrocito producto de la sustitución de

ácido glutámico por valina (GAG por GTG) en el codón 6 del gen de la β globina localizado en el cromosoma 11.⁴

La hemoglobina S (Hb S) resulta de la sustitución de un aminoácido con carga (ácido glutámico), situado en la sexta posición de la cadena β , por otro neutro (valina). Esta modificación de la carga superficial de la hemoglobina disminuye la solubilidad de la Hb, especialmente en su estado deoxi Hb, y facilita la formación de agregados fibrilares o polímero de molécula de Hb que alteran profundamente la morfología eritrocitaria y aumentan su rigidez. Los hematíes deformados por este mecanismo, reciben el nombre de **drepanocitos** y, debido a su elevada rigidez, no pueden atravesar normalmente la microcirculación de los tejidos, siendo hemolizados y eliminados de la misma por los macrófagos del sistema mononuclear fagocítico. Igualmente, la escasa deformabilidad de los drepanocitos produce aumento de la viscosidad sanguínea, facilita la formación de microtrombos y oclusión de los pequeños vasos (isquemia y microinfartos).⁹

La falciformación puede precipitarse por hipoxia, cambios en los niveles de pH, el frío, la deshidratación del eritrocito e infecciones.

La hemoglobinopatía S puede existir bajo cuatro genotipos diferentes:

- a) **Forma heterocigota o rasgo falciforme (HbAS):** Aparece cuando la mutación afecta a uno solo de los alelos que codifican la cadena β (β^A/ β^S). En este caso, el paciente tiene un 30 – 40% de HbS y no presenta manifestaciones clínicas.
- b) **Forma homocigota o anemia falciforme (HbSS):** Aparece cuando la mutación afecta a los 2 alelos del gen correspondiente a la cadena β (β^S/ β^S). En estos casos prácticamente toda la Hb (75 a 95%) es HbS, siendo el resto (5- 15%) F. Presenta graves síntomas clínicos.

- c) **Forma doble heterocigota HbS-beta-talasemia (HbS – β Tal):** Aparece cuando en el mismo paciente coexisten 2 alelos anormales, uno para la HbS y otra la β - talasemia (β^S / β^{Tal}). Si la síntesis a nivel del gen talasémico es nula (β^0 – tal), la cantidad de la HbS será prácticamente la misma que en el estado homocigoto (70 a 90%). Si, por el contrario, sólo presenta una disminución en el gen talasémico (β^+ -tal), se observa la coexistencia de HbA (10 a 30%), HbS (60 a 85%), y una pequeña proporción de HbF (5%). No son tan graves como las formas homocigotas HbSS y predominan en el área mediterránea más que en la raza negra.
- d) **Forma doble heterocigota HbS – HbC (HbSC):** Se debe a la coexistencia de 2 alelos anormales. Un alelo codifica la síntesis de HbS y el otro, la síntesis de HbC (β^S / β^C). No existe HbA y presencia de cantidades similares de HbS y HbC (50%). La expresión clínica suele ser menos severa.
- e) **Otras formas** de asociación de HbS con distintas hemoglobinopatías pueden tener una variabilidad clínica diversa.⁹

Además del genotipo que clasifica la drepanocitosis en las formas ya comentadas, existen mutaciones que originan los denominados haplotipos y que se encuentran relacionados con el carácter migratorio de ciertos grupos étnicos. Los seis de mayor importancia se denominan: haplotipo Benín (Ben), República Centroafricana (CAR) o Bantú, Senegal (Sen), Camerún (Cam), Árabe saudí y asiático (indio).³ Los haplotipos Senegal y el Árabe/India se asocian con la forma más benigna de la enfermedad, el haplotipo Benin con una forma moderada, mientras que los haplotipos Camerún y República Centroafricana se asocian con la forma más grave. Las formas más frecuentes en México son el Bantú y Benin.¹⁰

d. Fisiopatología

En condiciones normales un eritrocito transita en la circulación arterial en 1 a 2 segundos, en la micro circulación en un segundo y en la venosa en 15 segundos, por consiguiente un eritrocito atraviesa el pulmón en un promedio de 4 veces por minuto.²

Cuando la Hb S se encuentra en estado desoxigenado, el residuo sustituto de valina en esta molécula participa en un contacto intermolecular, dentro del espacio hidrofóbico, sobre una molécula de hemoglobina cercana, esta interacción conduce a la formación de un polímero de hemoglobina con la subsecuente polimerización, esta es reversible si las condiciones del ambiente son favorables; la polimerización se vuelve irreversible si el eritrocito tarda en llegar a una zona con adecuada tensión de oxígeno. La polimerización irreversible solo ocurre en eritrocitos intensamente dañados por oxidación o deshidratación.²

La polimerización y despolimerización de la hemoglobina en los eritrocitos es un proceso recurrente durante toda su vida; según la teoría cinética de la polimerización de la Hb, existe un periodo de retraso entre la generación de la desoxihemoglobina S y la iniciación de la polimerización, este periodo se sabe es lo suficientemente prolongado para muchos eritrocitos como alcanzar el pulmón y ser re-oxigenados. Si el tiempo de tránsito capilar excede este periodo, el eritrocito falciforme queda detenido causando oclusión física transitoria o permanente e inicia una cascada de eventos de señalización afectando la hemodinamia.²

Después de la desoxigenación, aparece una leve deformación en el borde con desplazamiento de la Hb a una región de la célula. Entonces se alarga y se vuelve rígida debido a la polimerización de la

Hb S en barras, las cuales están compuestas por filamentos monomoleculares de 6 a 7 nm, entrelazados en una hélice de 6 filamentos; conforme aumenta la polimerización, estos filamentos sufren alineación con el eje mayor del eritrocito. Si se reoxigena vuelve a su forma normal, pero mientras tanto, en este proceso de falciformación y desfalciformación pierde membrana mediante fragmentación, volviéndose irreversible en su forma. La polimerización de la Hb S conduce a la desestabilización de la membrana del eritrocito, se produce hemólisis intravascular, liberando hemoglobina al plasma, así como arginina eritrocitaria, la cual convierte la L-arginina a L- ornitina, esto es importante ya que la L- arginina sirve como sustrato para la síntesis de óxido nítrico.²

La formación de los cuerpos tactoides en el citoplasma del eritrocito, se acompaña de la formación de sustancias oxidantes, como ion superóxido, peróxido de hidrógeno y radicales libres, los cuales alteran la estructura de la membrana, la composición y distribución de los fosfolípidos, lo que provoca aumento de la permeabilidad al potasio y un exceso de calcio intraeritrocitario por el canal de Gardos, también se vuelven fácilmente adheribles al endotelio vascular, facilitado por la trombospondina, debido a la activación plaquetaria.²

La inflexibilidad de los eritrocitos les impide pasar a través de la circulación de una manera eficiente, esto provoca su destrucción lo cual conlleva a la aparición de anemia y a vaso-oclusión intermitentes que causan daño tisular y dolor. Los factores que contribuyen con los fenómenos de vaso-oclusión son la inflamación, activación endotelial, alteración de la membrana del eritrocito, adhesión leucocitaria, activación y agregación plaquetaria, activación de la coagulación y alteración de la biodisponibilidad de factores vasoactivos.²

e. Manifestaciones clínicas

En edades tempranas, las manifestaciones clínicas están ausentes debido a que están protegidos por un alto nivel de Hb fetal en las primeras 8 a 10 semanas.²

Existen dos formas clínicas: **la homocigota (HbSS)** en la que los pacientes sufren anemia falciforme, con manifestaciones de anemia hemolítica y crisis vasooclusivas y la forma **heterocigota (HbAS)** que generalmente es asintomática. Existen dos subfenotipos de la enfermedad; uno que se manifiesta por un fenotipo de viscosidad, vasooclusión y otro de disfunción endotelial. En el primero las complicaciones son principalmente consecuencia de la obstrucción vascular por eritrocitos falciformes, la patogénesis se caracteriza por daño de isquemia – reperfusión, adhesión, infarto e inflamación. En el segundo hay anemia hemolítica, hipertensión pulmonar, hipertensión sistólica sistémica, úlcera cutánea en miembros pélvicos, asma y muerte súbita.²

Las manifestaciones las podemos dividir en:

- **Crisis vasooclusivas:** Es patognomónica y la más común, provocada por la obstrucción de los vasos sanguíneos por los drepanocitos rígidos, causa hipoxia y muerte hística; es más frecuente en huesos, tórax y abdomen. Hay oclusión microvascular en la médula ósea, causando necrosis de la misma, sobre todo en los huesos largos, costillas, esternón, cuerpos vertebrales y pelvis. La oclusión de los vasos mesentéricos puede semejar un cuadro de abdomen agudo. El bazo es tan repetidamente afectado que a los seis u ocho años de edad el paciente se halla “autoesplenectomizado”, lo que se puede reflejar en la presencia de eritrocitos, conteniendo los cuerpos de Howell – Jolly en la sangre periférica.

- **Crisis aplásicas:** Ocurren por la hemólisis o por depleción de la eritropoyesis a causa de una infección por parvovirus B19, hay disminución de reticulocitos con la producción ineficiente de eritrocitos.
- **Crisis de secuestro:** Se observan en niños pequeños y aparece por almacenamiento súbito masivo de eritrocitos en hígado o bazo, aparecen hepatomegalia o esplenomegalia, hay disminución en el nivel de Hb, riesgo de choque hipovolémico, falla cardiovascular y muerte.
- **Crisis hemolítica:** Está dada por una crisis de acortamiento de la vida media del eritrocito, aparece ictericia, disminución de la Hb, aumento de reticulocitos.²

Alrededor del 25% de los episodios vasooclusivos está asociado a estrés físico, especialmente infecciones, por esta razón los pacientes con crisis agudas deben tener una evaluación acerca de signos y síntomas de infección, incluyendo pulmonar, urinaria, biliar, cutánea u otras sistémicas. Otros factores incluyen en 75% estrés emocional o físico, deshidratación o cambios de temperatura ambiental.²

Otras manifestaciones son retraso del crecimiento, alteraciones óseas como ensanchamiento óseo, dactilitis por necrosis avascular, necrosis de la cabeza del fémur, síntomas parecidos a osteomielitis o artritis, pérdida de la capacidad de concentración de la orina, necrosis papilar renal, insuficiencia renal, priapismo, colestasis intrahepática, obstrucción de vasos retinianos, desprendimiento de retina, ceguera, úlceras en piernas y propensión a infecciones como neumonía.²

Entre las complicaciones crónicas se encuentran anemia hemolítica crónica, episodios intermitentes de vasooclusión y dolor, aumento del riesgo de infecciones debido a auto esplenectomía, síndrome torácico agudo, accidente vascular cerebral, retinopatía, hipertensión pulmonar y daño orgánico ².

Entre las complicaciones neurológicas de la drepanocitosis, las más frecuente es el infarto cerebral. Se produce por la obstrucción de la porción intracraneal distal de la carótida interna y con menor frecuencia, por la afectación de las arterias cerebrales anterior y posterior. El cuadro clínico es variable, siendo las más frecuentes el déficit neuromotor lateralizado tipo hemiplejía o hemiparesia con o sin afasia, la de mayor frecuencia de presentación, las convulsiones focales o generalizadas y el estupor o coma.²

Se establece que la presencia de síntomas neurológicos con una duración mínima de 24 horas, como déficits focales motores, trastornos del lenguaje, alteraciones para la marcha, y/o cambios en el nivel del sensorio definen clínicamente la presencia de un accidente cerebrovascular. Aún cuando los pacientes no fallecen agudamente por un infarto cerebral, estos se acompañan de un incremento significativo de la morbilidad.²

f. Accidentes cerebrovasculares en niños con anemia drepanocítica

La anemia drepanocítica ha sido listada como una de las principales causas de accidentes cerebrales vasculares en niños. Los eventos cerebro vasculares, tales como accidentes isquémicos transitorios, infartos cerebrales, hemorragias intracraneales y alteraciones silentes de la microvasculatura cerebral que conllevan a disfunción neuropsicológica son evidenciadas en una alta proporción de los pacientes, siendo la complicación de mayor impacto en esta enfermedad y la principal causa de muerte en población pediátrica y en la edad adulta.¹¹

La tasa de presentación llega a ser 300 veces mayor al comparar pacientes con drepanocitosis con la población general. La ocurrencia de eventos vasculares se relaciona con variables genéticas y epigenéticas.¹¹

Los reportes sugieren que la incidencia de evento cerebrovascular en pacientes con drepanocitosis en África es tan alta como 1.3/ 100 pacientes por año, comparada con 0.6/100 pacientes por año en los Estados Unidos¹². La prevalencia estimada de evento cerebrovascular en niños con drepanocitosis en Nigeria es entre 5 y 7% y se estima que entre 40 y 75% de los niños con anemia de células falciformes que han tenido su primer cuadro de evento vascular cerebral tendrán una recurrencia sin ninguna intervención.⁵

Los accidentes cerebro vasculares pueden acompañarse de manifestaciones clínicas en un 11% de los pacientes en la primera década de la vida, con una mayor incidencia entre los dos y cinco años de edad.¹³

Estimaciones de la prevalencia de infartos cerebrales silenciosos en niños con anemia de células falciformes, oscilan entre el 17 y 35%. A pesar de la terminología, los infartos silentes son clínicamente significativos en relación a eventos subsecuentes y al déficit neurocognitivo observado en los niños en edad escolar.¹⁴

Los infartos cerebrales recurrentes pueden ocurrir en las dos terceras partes de pacientes en un periodo de dos años posterior al evento inicial. Este riesgo se incrementa en aquellos pacientes que han sufrido un primer insulto antes de los 20 años.¹²

f.1. Bases fisiopatológicas

Los infartos cerebrales se asocian principalmente con la estenosis u oclusión de las arterias cerebrales de gran calibre, como la arteria cerebral media y la carótida interna y es consecuencia directa de la polimerización de deoxihemoglobina S como fenómeno responsable de la distorsión y falta de deformabilidad del eritrocito en la enfermedad. La deoxihemoglobina S lesiona los eritrocitos que destruyen de manera prematura quedando atrapados en el sistema retículo endotelial y en menor proporción son hemolizados en el espacio intravascular. Los eritrocitos falciformes ocluyen los vasos sanguíneos de diverso calibre. Estos fenómenos se conjugan para generar fallas en la regulación del volumen eritrocitario, cambios en la biodisponibilidad de óxido nítrico, daño en la reperfusión, inflamación y daño oxidativo, interacciones intercelulares anómalas, lesión endotelial y activación de leucocitos y plaquetas.¹¹

El incremento en la incidencia de eventos cerebrovasculares en niños, adolescentes y adultos jóvenes se ha relacionado con un mayor flujo sanguíneo cerebral en las estructuras vasculares de gran calibre en estas edades. Adicionalmente, el enlentecimiento y oclusión del flujo sanguíneo de vasos distales de menor calibre por eritrocitos rígidos que con lleva a las alteraciones en la microcirculación cerebral, y la presencia de otros factores intercurrentes como la anemia crónica que compromete la reserva funcional cerebro vascular, el daño de la íntima vascular que agrava la adherencia de las células falciformes y genera mayor daño endotelial, la hipertrofia de la musculatura lisa perivascular y el desarrollo de vasos de Moya-Moya, la hipercoagulabilidad sanguínea y la presencia de una mayor susceptibilidad para trombosis cerebral relacionada con el sistema HLA son todas variables de importancia en la patogénesis del daño encefálico en la drepanocitosis.¹¹

Otras causas de accidentes cerebro vasculares son el embolismo graso posterior a infarto de la médula ósea, la trombosis de los senos venosos intracraneales y la hemorragia que se presenta más frecuentemente en la edad adulta.¹⁵

f.2. Factores de riesgo

Es importante definir la presencia de factores precursores o de riesgo de enfermedad cerebrovascular en pacientes con drepanocitosis:

- a) Accidentes isquémicos transitorios:** Sirven para alertar al clínico sobre la inminencia de daño agudo vascular cerebral. Sin embargo es importante recalcar que en la población pediátrica estos accidentes no son fácilmente detectados.
- b) Episodios de dolor torácico agudo:** Siendo la hipoxia asociada a enfermedad pulmonar un factor predisponente en pacientes con daño cerebrovascular previo, y se ha identificado una asociación temporal en la que los episodios de dolor torácico preceden en un lapso aproximado de dos semanas a los eventos vasculares, por lo que deben considerarse como un evento premonitorio.
- c) Anemia severa:** Se estima que el incremento del flujo sanguíneo cerebral y de la velocidad aumentada del mismo puede generar daño vascular, así como la elevación de las cifras de tensión arterial sistólica.¹¹

f.3. Abordaje

En las últimas dos décadas, el abordaje del paciente drepanocítico con accidente cerebrovascular estaba destinado a prevenir las recurrencias. Sin embargo, en los momentos actuales, el mayor interés está en identificar a los pacientes con alto riesgo antes de que sufran el primer evento y así poder instaurar terapias específicas que lo prevengan.¹⁶

En épocas pasadas se utilizaba como un indicador de alto riesgo para recurrencias, la presencia de pequeñas arterias reunidas en forma de red vascular que producen en los estudios de arteriografía una imagen de bocanada de humo y que se conoce como vasos de Moya-Moya.¹⁶

La disponibilidad de estudios de resonancia magnética nuclear, de la angi resonancia y del eco doppler transcraneal son en la actualidad, herramientas útiles para la identificación de pacientes con anomalías de la estructura vascular intracraneal y del flujo sanguíneo vascular cerebral que están en mayor riesgo de sufrir un accidente cerebro vascular. Estos procedimientos son técnicas no invasivas y basándose en los hallazgos detectados, se puede implementar la utilización de terapia transfusional de recambio en situación aguda, terapia transfusional crónica, hidroxiurea y otras medidas destinadas a reducir la incidencia de los eventos vasculares y su recurrencia.¹⁶

f.4. Eco doppler como herramienta diagnóstica en ACV

Christian Doppler formuló en 1842 un principio que establece la relación entre la velocidad de un objeto en movimiento y el cambio de frecuencia que produce al reflejar una onda en función de la frecuencia emitida, la velocidad del objeto y el coseno del ángulo de incidencia, efecto conocido como Doppler. En medicina esto permite utilizar el ultrasonido para medir la velocidad del torrente

sanguíneo en movimiento, utilizando transductores que emiten y reciben ultrasonidos con frecuencia conocida.¹⁷

La mala conductancia del hueso para el ultrasonido hizo que la aplicación de este principio a la circulación intracraneal se retrasara hasta 1982 con los primeros trabajos de Aaslid. Para la insonación de las arterias basales se utilizan unas llamadas “ventanas” que son zonas del cráneo que permiten el paso de los ultrasonidos; habitualmente se emplea la ventana transtemporal, la ventana suboccipital y la ventana orbitaria.¹⁷

El ultrasonido utilizado en doppler transcraneal emite una frecuencia conocida (generalmente 2 MHz) como doppler pulsado, de forma que se emite un tren de ondas que se repite con una cierta frecuencia de repetición de pulsos. Cada tren de ondas será reflejado y volverá en un tiempo determinado en función de la profundidad de la estructura de interés y la velocidad de propagación del ultrasonido en el tejido. Solo los impulsos recibidos en un determinado intervalo de tiempo después de su emisión y correspondiente a la profundidad de interés son analizados.¹⁸

En 1992 el Eco doppler transcraneal demostró ser una herramienta útil para detectar a los pacientes con drepanocitosis que tenían un riesgo incrementado de evento vascular cerebral y hoy por hoy es una de las mejores herramientas de diagnóstico no invasivas que permite la evaluación indirecta en tiempo real de la circulación cerebral intracraneal.¹⁸

El Eco doppler transcraneal mide la velocidad media del flujo sanguíneo en los vasos intracraneales de gran calibre. La velocidad del flujo está inversamente relacionada con el diámetro de la luz arterial. Un incremento focal de la velocidad del flujo es indicativo de estenosis arterial, mientras que si el incremento de la velocidad del flujo se registra de manera bilateral, es un indicador de enfermedad vascular arterial bilateral.⁵

El estrechamiento de los vasos intracraneales en la anemia de células falciformes resulta de la proliferación fibrosa de la íntima y en algunos casos, formación de trombina. Las lesiones aparentemente progresan por meses o años antes de desarrollar síntomas cerebrales y por tanto es una oportunidad de detectar dicho estrechamiento vascular antes de que se desarrolle una lesión. Las velocidades de flujo por arriba de 200 cm/seg en las arterias cerebral media y carótida interna han sido reportadas a estar asociadas con el 40% de riesgo para desarrollar un evento vascular cerebral, mientras velocidades de flujo menores a 170 cm/seg y 170 – 199 cm/seg están asociadas con un riesgo del 2 y 7%, respectivamente ⁵. Estos hallazgos están presentes de manera precoz, aún antes de que los estudios de resonancia cerebral y angio-resonancia cerebral demuestren imágenes sugestivas de lesión.¹³

Por tratarse de procedimientos de alta sensibilidad para la detección de anomalías del flujo sanguíneo cerebral, el doppler transcraneal se ha recomendado como herramienta para el abordaje precoz de niños drepanocíticos en situación de riesgo. Se recomienda su utilización desde los dos años de edad cronológica, con nuevas determinaciones realizadas con intervalo de un año en evaluaciones sucesivas y en aquellos niños con resultados anormales de velocidad de flujo, se considera que debe repetirse el estudio una semana después para establecer si son candidatos a recibir terapia transfusional crónica.¹⁹

De la misma manera, la monitorización de la saturación de oxígeno (SpO₂) se utiliza para identificar a los niños que están en riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular.²⁰

La saturación de oxígeno por debajo de 95% y la historia de más de 3 episodios febriles en los años precedentes fueron reportadas como buenos predictores de alto flujo cerebral en una cohorte en niños de Kenia con anemia de células falciformes. Dichos reportes también han mostrado una correlación

significativa entre las velocidades del flujo sanguíneo cerebral y los eventos cerebrovasculares y edad, concentración de hemoglobina y conteo de leucocitos. En estos pacientes la utilización de intervenciones terapéuticas destinadas a mejorar la saturación de la hemoglobina, así como para disminuir la hemólisis, reduce el riesgo del infarto cerebral.¹²

Las velocidades de flujo sanguíneo normal obtenidas por eco doppler transcraneal son influenciadas por múltiples factores, de los cuales las tres principales determinantes son la diferencia en el gradiente de presión a lo largo del vaso, la relación entre la longitud y el calibre del vaso y finalmente la viscosidad sanguínea. El hematocrito y los niveles de leucocitos y plaquetas pueden influir en la viscosidad sanguínea y con ellos alterar la velocidad del flujo sanguíneo.²¹

Adams y colaboradores han realizado múltiples estudios usando el ultrasonido doppler transcraneal en pacientes con anemia de células falciformes para demostrar su utilidad en la evaluación del riesgo de evento vascular cerebral. Ellos definieron que velocidades de flujo sanguíneo por debajo de 170 cm/seg se consideran normales, de 170 a 200 cm/seg se catalogaron como condicionados y por arriba de 200 cm/seg anormales con alto riesgo de presentar un evento vascular cerebral. Esta escala ha sido utilizada en la mayoría de los estudios realizados hasta la fecha para estandarizar el riesgo de acuerdo al flujo sanguíneo cerebral.²¹

Lagunju et al⁵ investigaron la prevalencia de anormalidades en el ultrasonido doppler transcraneal en niños de Nigeria con anemia de células falciformes encontrando que el 4.7% de los homocigotos era anormal, comparado con el 8% que reporta el resto de las cohortes áfrico-americanas. Encontraron también que por cada mes que incrementaba la edad de los pacientes se reducía 0.22 cm/seg el promedio de la velocidad de flujo sanguíneo transcraneal; mientras que por cada unidad de incremento en el hematocrito se observó una reducción de hasta 2.5 cm/seg. También encontraron

una correlación negativa entre el hematócrito ($P = 0.002$ y la edad ($P = 0.001$) con la velocidad del flujo sanguíneo cerebral; las velocidades consideradas anormales se asociaron con un hematócrito bajo y menor edad. No hubo correlación con el conteo total de leucocitos, la cifra absoluta de neutrófilos y la cuenta total de plaquetas.

Melo et al²¹ en Sergipe, Brasil en el 2005 compararon 34 pacientes con anemia de células falciformes menores de 18 años y 80 controles y ninguno de ellos tuvo velocidades del flujo sanguíneo cerebral anormales, sólo el 11.7% de los casos tuvo resultados condicionales.

En Sao Paolo, Park²¹ evaluó 77 pacientes con drepanocitosis entre 2 y 16 años encontrando sólo el 2.6% de resultados anormales y el 14.3% condicionales. Por su parte, Silva²¹ realizó un estudio en Minas Gerais, Brasil con 153 niños con anemia de células falciformes encontrando un 4.6% resultados anormales en el eco doppler y el 14.3% de resultados condicionantes.

Finalmente, Pawlak et al¹⁹ evaluaron 68 niños con HbSS sin encontrar diferencias por edad y sexo, así como los parámetros de la citometría hemática en relación con la velocidad del flujo sanguíneo cerebral; tampoco encontraron ningún valor por encima de 200 cm/seg.

f.5. Tratamiento

En situación aguda, cuando se ha presentado un accidente cerebrovascular isquémico, la utilización de las transfusiones de recambio se consideran de mayor efectividad que las transfusiones simples, ya que garantizan una disminución más rápida del porcentaje de células falciformes.²²

Al comparar la modalidad de transfusión simple con la transfusión de recambio, se ha evidenciado que los pacientes que han recibido la primera de éstas como tratamiento inicial tienen un incremento

de 5 veces el riesgo relativo de sufrir un segundo accidente cerebrovascular, contra aquellos que han recibido la transfusión de recambio.²²

Por otra lado, en aquellos pacientes a los que no se le suministró transfusiones, el riesgo de recurrencia se elevó a 70% mientras que los pacientes sometidos a terapia transfusional crónica (logrando mantener el nivel de HbS en valores menores del 30%) la tasa de recurrencia registrada es de apenas el 10%.²³

En 1998 el estudio para la prevención de eventos cerebro vasculares en niños con anemia de células falciformes y anomalías en el Eco doppler transcraneal (STOP-I por sus siglas en inglés) de tipo multicéntrico y prospectivo fue pionero en la prevención primaria del accidente cerebrovascular, demostrando una reducción del 92% de infartos en los pacientes identificados con alto riesgo que se sometieron al programa de transfusión crónica. Asimismo el STOP II demostró que la terapia transfusional no podría suspenderse con seguridad aún en aquellos pacientes con velocidades de flujo sanguíneo normal; sin embargo estudios recientes como el realizado por Bernaudin indican que en pacientes con velocidades de flujo normal y sin antecedente de infarto cerebral, se puede reemplazar la transfusión crónica por hidroxiurea con seguridad.¹⁸

Así pues, la terapia transfusional crónica es reconocida como la primera opción de tratamiento para la prevención de accidentes cerebrovasculares en niños de alto riesgo y en aquellos en los que se desea disminuir la tasa de recurrencias y se recomienda su uso de manera indefinida en los niños pertenecientes a estas categorías hasta que otras medidas preventivas sean implementadas, ya que se ha documentado que con el cese de la terapia se retorna a los niveles de riesgo previos al tratamiento. Sin embargo, los efectos colaterales de este procedimiento como son la sobrecarga de hierro, la aloimmunización y las complicaciones infecciosas no han sido desestimados.²⁴

La hidroxiurea es la única droga aprobada por la “Food and Drug Administration” para el tratamiento preventivo primario del infarto cerebral en anemia drepanocítica y es efectiva en la mayoría de los pacientes que se adhieren de manera estricta al tratamiento, al punto que algunos estudios recomiendan su uso de manera precoz en la enfermedad, antes de que se establezcan la vasculopatía y el daño tisular.¹⁰

JUSTIFICACION

Uno de los mayores avances en el tratamiento de la anemia de células falciformes ha sido el éxito del ultrasonido doppler transcraneal para identificar a niños asintomáticos que tienen un riesgo incrementado para evento vascular cerebral. Se considera que la tasa de presentación llega a ser 300 veces mayor al comparar pacientes con drepanocitosis con la población general.

Se ha demostrado que hasta el 27.7% de los infartos cerebrales cursan asintomáticos y la recurrencia puede ocurrir hasta en dos terceras partes de los pacientes en un periodo de dos años posterior al evento inicial. Este riesgo se incrementa en aquellos pacientes que han sufrido un primer evento antes de los 20 años. De ahí la gran importancia de detectar en forma oportuna a todos aquellos pacientes con un flujo cerebral incrementado ubicados dentro del grupo de alto riesgo por el Doppler transcraneal e iniciar o reforzar las estrategias profiláctico – terapéuticas.

En nuestra unidad no existe ningún estudio al respecto y contamos con los recursos humanos, institucionales, de espacio e infraestructura, por lo que la determinación de la prevalencia de anomalías en el ultrasonido doppler transcraneal en pacientes con drepanocitosis fue factible de realizar, y con los resultados obtenidos se podrán iniciar medidas preventivas para disminuir la ocurrencia de eventos vasculares cerebrales en estos pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los accidentes cerebro vasculares en pacientes con drepanocitosis representan una causa significativa de morbimortalidad, por lo que nos parece crucial determinar el flujo sanguíneo cerebral mediante eco doppler en niños con anemia de células falciformes y detectar así los de alto riesgo, con la finalidad de implementar estrategias que puedan prevenir el infarto cerebral en estos niños. Con base en lo anterior la pregunta de investigación es:

¿Cuál es la prevalencia de anomalías en el eco doppler transcraneal en pacientes con drepanocitosis en UMAE Hospital de Pediatría CMNO?

Con dicho estudio se intenta repercutir en la morbimortalidad de los pacientes atendidos en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO.

OBJETIVOS

Objetivo General

- Determinar la prevalencia de anomalías en el eco doppler transcraneal en un grupo de niños con anemia de células falciformes en la UMAE Hospital de Pediatría.

Objetivos Particulares

- Estimar la prevalencia de anomalías en el eco doppler transcraneal en pacientes homocigotos, heterocigotos y doble heterocigotos HbS – β Tal y HbSC para anemia de células falciformes.

METODOLOGIA

Hipótesis de trabajo

En virtud de que la presente investigación es un estudio descriptivo en el que la causa y el efecto son medidos en forma simultánea no es posible generar ninguna hipótesis.

Universo de Trabajo

Pacientes pediátricos de 2 a 16 años, de ambos géneros, con diagnóstico molecular, clínico y morfológico de anemia de células falciformes que sean derechohabientes del IMSS y se encuentren en seguimiento en la UMAE Hospital de Pediatría.

Lugar donde se desarrollará el estudio

UMAE Hospital de Pediatría CMNO.

Periodo de estudio

Se programaron dos sesiones para la realización de los eco doppler transcraneal a los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, los días 3 y 10 de diciembre del 2014.

Diseño del estudio

Es un estudio de tipo transversal descriptivo.

Tamaño de la muestra

Se realizó un muestreo por conveniencia de tipo censal de la población con diagnóstico clínico, bioquímico y molecular de anemia de células falciformes atendida en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO, de ambos sexos y con los diferentes genotipos estudiados.

Criterios de inclusión

- Pacientes de 2 a 16 años y de ambos géneros, con diagnóstico de anemia de células falciformes derechohabientes de la UMAE Hospital de Pediatría.
- Autorización del padre o tutor para participar en el estudio mediante la firma del consentimiento informado.

Criterios de no inclusión

- Pacientes que se encuentren hospitalizados por un cuadro de crisis vasooclusiva o hemolítica.

Procedimientos

El estudio se realizó en uno de los consultorios de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO, utilizando un equipo portátil de eco doppler marca EZ- Dop, utilizando el siguiente protocolo: Con el paciente en decúbito supino, se colocó un transductor de 2 MHz en la región temporal del cuero cabelludo probando angulación, posición y profundidad. Se determinó la velocidad de flujo mínima, máxima y promedio de las arterias cerebral media derecha y luego izquierda en centímetros por segundo. El estudio se realizó con el paciente despierto sin requerir sedación.

Acorde con los protocolos del estudio para la prevención de evento vascular cerebral en la enfermedad de células falciformes (STOP por sus siglas en inglés), el promedio de las velocidades de flujo se consideró de la siguiente manera:

- < 170 cm/seg: Normal.
- $170 - 184$ cm/seg: Baja condicional.
- $185 - 199$ cm/seg: Alta condicional.
- ≥ 200 cm/seg: Anormal.

Procesamiento de datos

Los datos generales y resultados finales de cada paciente fueron capturados en una hoja de registro (anexo 1) y posteriormente almacenados como base de datos en una hoja de cálculo de Excel. Para el análisis estadístico, se utilizó el programa SPSS versión 17.0, mediante el cual se realizó un análisis descriptivo (calculando frecuencias, media y desviación estándar, así como correlación de Pearson) así como la prevalencia de anomalías en el eco doppler transcraneal en niños con drepanocitosis de la UMAE Hospital de Pediatría.

DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

Variables dependientes

- Velocidad del flujo sanguíneo cerebral

Variables independientes

- Genotipo de drepanocitosis.
- Hematócrito.
- Leucocitos.
- Neutrófilos.
- Linfocitos.
- Plaquetas.
- Edad.
- Sexo.

Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Estadística
Velocidad del flujo sanguíneo cerebral	Normal (< 170 cm/seg) Baja condicional (170 – 184 cm/seg) Alta condicional (185 – 199 cm/seg) Anormal (\geq 200 cm/seg)	Cuantitativa ordinal	Ordinal	Promedio, DS
Genotipo de drepanocitosis	Heterocigoto (HbAS) Homocigoto (HbSS) Doble heterocigoto (HbSTal) Doble heterocito (HbSC)	Cualitativa Nominal	Nominal	χ^2
Hematócrito	Porcentaje	Cuantitativa continua	Continua	Promedio, DS
Plaquetas	Miles/ μ l	Cuantitativa continua	Continua	Promedio, DS
Leucocitos	Miles/ μ l	Cuantitativa Continua	Continua	Promedio, DS
Neutrófilos	Miles/ μ l	Cuantitativa continua	Continua	Promedio, DS
Linfocitos	Miles/ μ l	Cuantitativa continua	Continua	Promedio, DS
Edad	Años	Cuantitativa continua	Continua	Promedio, DS.
Género	Masculino Femenino	Cualitativa nominal	Nominal	χ^2

ASPECTOS ÉTICOS

Se consideraron las disposiciones del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, en el Título Segundo, Capítulo primero en sus artículos: 13, 14 incisos I al VIII, 15, 16, 17, en su inciso II, 18, 19, 20, 21, incisos I al XI y 22 incisos I al V. Así como también, los principios bioéticos de acuerdo a la declaración de Helsinki con su modificación en 1989 en Hong Kong basados primordialmente en la beneficencia (se agregará el resultado al expediente del paciente), autonomía y equidad. Se garantizó la confidencialidad de los resultados mediante el consentimiento firmado por uno de los padres o tutores y la codificación por número de folio de cada uno de los niños participantes. Conflictos de interés no existen.

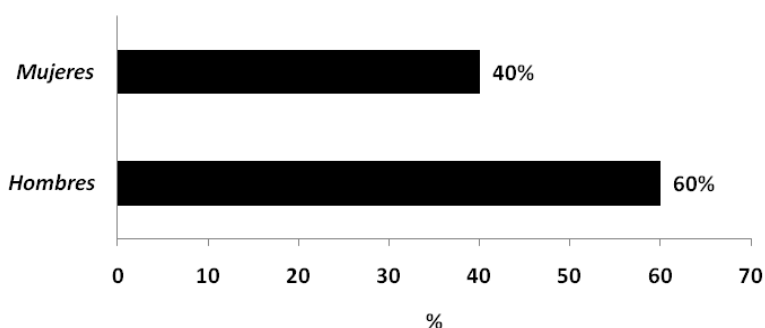
FINANCIAMIENTO

El hospital cuenta con los recursos humanos y de infraestructura para la realización del proyecto, sin representar costos extras y el proceso metodológico será realizado por el propio investigador.

RESULTADOS

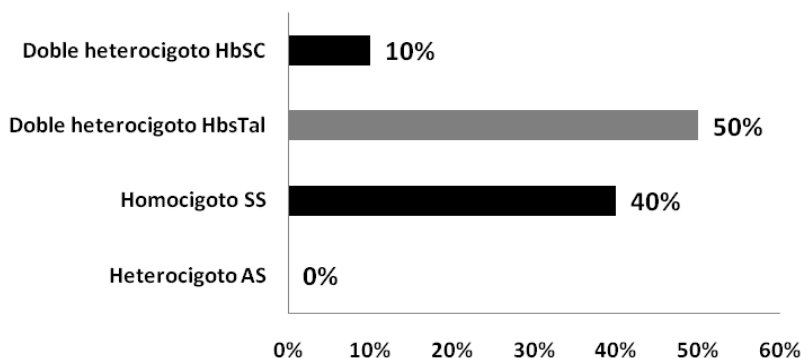
Se estudiaron 10 pacientes con diagnóstico clínico, bioquímico y molecular de anemia de células falciformes. El 40 % fueron del sexo masculino y 60% del sexo femenino, con una media de edad de 11 años (4 – 16 años) (Gráfico 1).

Gráfico 1. Frecuencia por sexo de pacientes con drepanocitosis

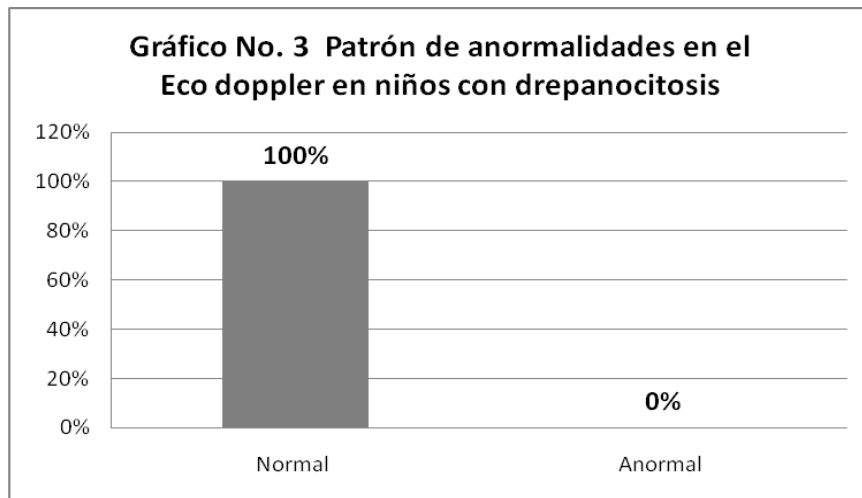


Dentro de la población estudiada, el genotipo predominante fue doble heterocigoto para anemia de células falciformes y Beta talasemia, seguido del homocigoto para drepanocitosis y del doble heterocigoto HbSC. No se encontró ningún caso de drepanocitosis heterocigota (Gráfico 2).

Gráfico 2. Relación de genotipos de drepanocitosis



Respecto al patrón de anomalías en el eco doppler transcraneal, el 100% de los pacientes estudiados se encontró dentro de parámetros normales, con una media de 70.7 cm/seg de flujo para la arteria cerebral media derecha y de 59.4 cm/seg para la arteria cerebral media izquierda (Gráfico 3). El promedio de las velocidades máximas para la arteria cerebral media derecha fue de 98.8 cm/seg, mientras que para la arteria cerebral media izquierda fue de 86.7 cm/seg.



En un paciente no fue posible determinar el flujo de la arteria cerebral media derecha, debido a que presentaba una variante anatómica con irrigación del lado derecho de colaterales izquierdas consideradas ramas leptomeníngicas con flujo bidireccional. Asimismo en un segundo paciente, no se logró establecer el flujo de la arteria cerebral media izquierda debido a una ventana acústica inadecuada para realizar el estudio (Tabla 1).

Tabla 1.
VELOCIDADES DE FLUJO EN CM/SEG DE LA ARTERIA CEREBRAL MEDIA DE PACIENTES CON ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES

Paciente	Arteria Cerebral Media Derecha			Arteria Cerebral Media Izquierda		
	Mínima	Máxima	Media	Mínima	Máxima	Media
1	35	113	73	4	106	23
2	37	113	86	26	109	64
3	28	113	76	55	113	97
4	0	35	13	0	0	0
5	23	103	79	7	69	62
6	39	103	81	24	68	48
7	27	94	57	6	36	25
8	32	103	81	45	113	82
9	31	113	91	63	113	104
10	0	0	0	9	54	30
Promedio	31.5	98.8	70.7	26.5	86.7	59.4

DISCUSION

La prevalencia de anemia de células falciformes en México se ignora con exactitud, pero se estima entre 1 y 14%; las investigaciones realizadas sobre esta enfermedad han sido escasas en nuestro país y particularmente en el tópico abordado por este estudio, prácticamente nulas. En este sentido, la principal fortaleza de esta investigación radica en ser la primera a nivel nacional que realiza un screening para determinar cuáles pacientes tienen riesgo de presentar un evento vascular cerebral.

Los resultados del estudio concuerdan con lo reportado en otras investigaciones realizadas en América latina, tales como la de Melo et al en Sergipe, Brasil, quienes encontraron una prevalencia de 0% de anomalías en el eco doppler transcraneal de pacientes con drepanocitosis. Asimismo Park y Silva reportan una prevalencia de 2.6 y 4.6% en grupos de 77 y 153 niños respectivamente.

Si bien es cierto, la cantidad de la muestra estudiada es relativamente pequeña, esto está en relación a la baja prevalencia de dicha patología en nuestra población; por otra parte el estudio servirá para protocolizar el abordaje y manejo de pacientes con anemia de células falciformes en la UMAE Hospital de Pediatría.

Así pues pese a que los resultados del estudio fueron normales, la investigación reafirma la importancia de monitorizar a los pacientes con drepanocitosis a través de un estudio no invasivo como el ultrasonido doppler transcraneal para prevenir la principal complicación y la de mayor morbilidad como lo es el infarto cerebral.

CONCLUSIONES

Dado los planteamientos previamente expuestos y los resultados obtenidos en nuestra investigación, podemos reafirmar lo siguiente:

- La prevalencia de anormalidades en el ultrasonido doppler transcraneal en niños con anemia de células falciformes de la UMAE Hospital de Pediatría es comparable a la de otros estudios publicados.
- El ultrasonido doppler transcraneal puede ser considerado el estándar de oro para el diagnóstico oportuno del riesgo aumentado de evento vascular cerebral en pacientes con drepanocitosis.
- En pacientes con antecedente de evento vascular cerebral, el ultrasonido doppler transcraneal deberá realizarse con regularidad para detectar oportunamente el riesgo de recurrencia.
- El ultrasonido doppler transcraneal debe formar parte de la evaluación inicial y seguimiento de los pacientes con anemia de células falciformes, ya que la detección oportuna de un riesgo incrementado para evento vascular cerebral, permite realizar ajustes en el manejo y con ello impactar favorablemente en la morbilidad e indirectamente mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Frenette PS, Atweh GF. Sick cell disease: old discoveries, new concepts, and future promise. *J Clin Invest.* 2007; 117 (4): 850 – 858.
2. Palacios H, Reyes E. Papel de los factores endoteliales en la drepanocitosis [Tesis de especialidad]. Instituto Politécnico Nacional. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas; 2010. México, Distrito Federal.
3. Moreno VT. Epidemiología de la drepanocitosis. *Boletín de la Fundación integral para la drepanocitosis.* 2012; 1: 1-4.
4. Quintero M, Jiménez HA. Anemia de células falciformes. *Gastrohnp.* 2012; 14 (2): 27 – 35
5. Lagunju I, Sodeinde O, Telfer P. Prevalence of transcranial Doppler abnormalities in Nigerian children with sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2012; 87 (5): 544 -547.
6. García RF, Rodríguez RL, Gómez PA, Martínez GO, Martínez CS, González LO, et al. Anemias hemolíticas hereditarias desde la perspectiva de un laboratorio de referencia del Norte de México. *Hematología.* 2010; 11 (3): 136 – 140.
7. Peñaloza ER, Buentello ML, Hernández MM, Nieva GB, Lisker YR, Salamanca GF. Frecuencia de la hemoglobina S en cinco poblaciones mexicanas y su importancia en la salud pública. *Salud Pública Mex.* 2008; 50: 325 – 329.

8. Cobián JG, Sánchez LJ, Magaña MT, Chávez ML, Perea FJ, Ibarra B. Types and frequencies of hemoglobin disorders in the pacific coast of four states of Mexico. *Rev Invest Clin.* 2009; 61 (5): 399 – 404.
9. Cantalejo LM. Protocolo de anemia de células falciformes o drepanocitosis. *Bol. S Vasco – Nav Pediatr.* 2005; 38: 20-38.
10. Ruiz CE, Hernández MA, Nieva GB, García AJ, Hernández CC, Salamanca GF, et al. Anemia de células falciformes y niveles de hemoglobina fetal. *Rev Med IMSS.* 2003; 41 (4): 299 – 303.
11. 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 – 512.
12. Makani J, Kirkham F, Komba A, Ajala – Agbo T, Otieno G, Fegan G, et al. Risk factors for high cerebral blood flow velocity and death in Kenyan children with sickle cell anaemia: role of haemoglobin oxygen saturation and febrile illness. *Bri J Haematol.* 2009; 145: 529 – 532.
13. Silva GS, Vicari P, Figueiredo MS, Carete H, Idagawa MH, Massaro AR. Brain magnetic resonance imaging abnormalities in adult patients with sickle cell disease: correlation with transcranial doppler findings. *Stroke.* 2009; 40: 2408 – 2412.
14. Abboud MR, Yim E, Musallam KM, Adams RJ. Discontinuing prophylactic transfusions increases the risk of silent brain infarction in children with sickle cell disease: data from STOP II. *Blood.* 2011; 118 (4): 894 – 898.

15. Svarch E. El accidente vascular encefálico en niños con drepanocitosis. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Medicina Transfusional*. 2009; 25 (1): 1-8.
16. Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH. Assessment: transcranial doppler ultrasonography: report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2004; 62: 1468-1472.
17. Arenas BW, Silva FA, Zarruk JG, Romero OJ, Ruiz NP, Cárdenas DN. Utilidad del doppler transcraneal en enfermedad cerebrovascular crítica. *Acta Neurol Colomb*. 2007; 23 (4): 267 – 277.
18. Bernaudin F, Verlhac S, Arnaud C, Kamdem A, Chevret S, Hau I, et al. Impact of early transcranial Doppler screening and intensive therapy on cerebral vasculopathy outcome in a newborn sickle cell anemia cohort. *Blood*. 2011; 117 (4): 1130 – 1140.
19. Pawlak MA, Krejza J, Rudzinski W, Kwiatkowski JL, Ichord R, Jaward AF, et al. Sickle cell disease: Ratio of blood flow velocity of intracranial to extracranial cerebral arteries – Inicial experience. *Radiology*. 2009; 251 (2): 525 – 534.
20. Quinn ChT, Variste J, Dowling MM. Haemoglobin oxygen saturation is a determinant of cerebral artery blood flow velocity in children with sickle cell anaemia. *Bri J Haematol*. 2009; 145: 500 – 505.
21. Hokazono M, Sampaio SG, Mariko KS, Pellegrini BJ. 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 – 138.

22. Kwiatkowski JL, Yim E, Miller S, Adams RJ. Effect of transfusion therapy on transcranial doppler ultrasonography on transcranial doppler ultrasonography velocities in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2011; 56 (5): 777 – 782.
23. Enniful-Eghan H, Moore RH, Ichord R, Smith WK, Kwiatkowski JL. Transcranial doppler screening and prophylactic transfusion program is effective in preventing overt stroke in children with sickle cell disease. *J Pediatr*. 2010; 157 (3): 479 – 484.
24. Islam MS, Anoop P. Current concepts in the management of stroke in children with sickle cell disease. *Childs Nerv Syst*. 2011; 27: 1037 – 1043.