



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE MEDICINA  
COMISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN HEMATOLOGIA  
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS

**UTILIDAD DEL ULTRASONIDO DOPPLER TRANSCRANEAL: PREVENCIÓN  
DE EVENTOS CEREBROVASCULARES EN PACIENTES DREPANOCITICOS.**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de  
Especialista en Hematología.

Carina del Valle Araujo.

Tutor: Leslie González

Caracas, junio de 2014.

**CERTIFICACION DEL TUTOR**  
**PARA LA ENTREGA DEL TRABAJO ACADEMICO**  
**EN FORMATO IMPRESO Y DIGITAL**

Yo, Leslie González, portadora de la cedula de identidad No 14096540, tutor del trabajo: **UTILIDAD DEL ULTRASONIDO DOPPLER TRANSCRANEAL: PREVENCIÓN DE EVENTOS CEREBROVASCULARES EN PACIENTES DREPANOCÍTICOS**, realizado por la estudiante Araujo, Caria del Valle, certifico que este trabajo es la versión definitiva.

Se incluyeron las observaciones y modificaciones indicadas por el jurado evaluador. La versión digital coincide exactamente con la impresa.

---

Leslie González/ C.I. 14096540

Caracas, a los 18 días del mes de Junio del 2014

**UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA**

**VICERRECTORADO ACADÉMICO**

**SISTEMA DE INFORMACIÓN CIENTÍFICA, HUMANÍSTICA Y TECNOLÓGICA (SICHT)**

FECHA: 18/06/2014

**AUTORIZACIÓN PARA LA DIFUSIÓN ELECTRONICA DE LOS TRABAJOS DE  
LICENCIATURA, TRABAJO ESPECIAL DE GRADO, TRABAJO DE GRADO Y TESIS  
DOCTORAL DE LA**

**UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.**

Yo, (Nosotros) Carina del Valle Araujo, autor(es) del trabajo o tesis **UTILIDAD DEL ULTRASONIDO DOPPLER TRANSCRANEAL: PREVENCIÓN DE EVENTOS CEREBROVASCULARES EN PACIENTES DREPANOCÍTICOS**. Presentado para optar: al título de Especialista en Hematología. Autorizo a la Universidad Central de Venezuela, a difundir la versión electrónica de este trabajo, a través de los servicios de información que ofrece la Institución, sólo con fines de académicos y de investigación, de acuerdo a lo previsto en la Ley sobre Derecho de Autor, Artículo 18, 23 y 42 (Gaceta Oficial N° 4.638 Extraordinaria, 01-10-1993).

<input type="checkbox"/>	<b>Si autorizo</b>
<input type="checkbox"/>	<b>Autorizo después de 1 año</b>
<input type="checkbox"/>	<b>No autorizo</b>
<input type="checkbox"/>	<b>Autorizo difundir sólo algunas partes del trabajo</b>
<b>Indique:</b>	

Firma(s) autor (es)

\_\_\_\_\_  
Carina del Valle Araujo

C.I: 13896433

[Cani22879@gmail.com](mailto:Cani22879@gmail.com)

En Caracas, a los 18 días del mes de Junio de 2014

Nota: En caso de no autorizarse la Escuela o Comisión de Estudios de Postgrado, publicará: la referencia bibliográfica, tabla de contenido (índice) y un resumen descriptivo, palabras clave y se indicará que el autor decidió no autorizar el acceso al documento a texto completo.

La cesión de derechos de difusión electrónica, no es cesión de los derechos de autor, porque este es intransferible.

## DEDICATORIA

A Dios Padre todo poderoso por mostrarme el camino correcto, por ser mi fuente de inspiración y conocimiento y por poner siempre en mi camino a las personas correctas.

A mi madre Marlene Araujo, que con sus consejos ha logrado hacer de mí una persona con valores, perseverancia y espíritu de lucha constante.

A mi querido esposo Hermes, que siempre se ha dedicado a apoyarme de manera incondicional.

A mis hijos, principales motores de mi vida, los amo, les dedico este y todos mis triunfos...

A mi mentora, La Dra. Dalia Velásquez de Lara, por su gran apoyo, por su paciencia y por sus enseñanzas

A mi gran amiga Yehey Calderón, por su gran apoyo incondicional.

A mi amiga Erika, a mi amiga Gaby...

A todos mis pacientes y a cada uno de los miembros del Servicio de Hematología por ser siempre tan atentos conmigo y darme su apoyo, haciéndome sentir como en casa.

*Araújo, Carina.*

## **UTILIDAD DEL ULTRASONIDO DOPPLER TRANSCRANEAL: PREVENCION DE EVENTOS CEREBROVASCULARES EN PACIENTES DREPANOCITICOS.**

**Carina del Valle Araujo**, C.I. 13.896.433. Sexo: femenino. E-mail: cani22879@gmail.com. Telf: 0414-1121098. Dirección: Urb. Los Caobos, Av. La Salle, Caracas. Curso de Especialización en Hematología.

Tutor: Leslie González, C.I: 14.096.540. Sexo: femenino. E-mail:lesliedgg@hotmail.com. Telf: 0416-6062920. Dirección: el Hatillo, Caracas. Especialista en Hematología.

### **RESUMEN**

**Objetivo:** Evaluar la utilidad del ultrasonido doppler transcraneal en la prevención de eventos cerebrovasculares en los pacientes con drepanocitosis (HbSS, Hb SC y HbS $\beta$ 0-tal) entre 2 y 18 años de edad. **Método:** se determinó la velocidad de flujo sanguíneo (VFS) de las principales arterias cerebrales en pacientes drepanocíticos mediante un método diagnóstico no invasivo y de bajo costo denominado ultrasonido doppler transcraneal (UDT). **Resultados:** 1) detección de VFS en rango condicionante en 2 de 26 pacientes drepanocíticos, que corresponde al 7,7% de la población estudiada. 2) La ocurrencia de un ECV isquémico en cada 1 de los 2 pacientes con VFS por UDT en rango condicionante. 3) La arteria cerebral más afectada fue la Arteria Cerebral Media (ACM). 4) La hemoglobinopatía de los pacientes que sufrieron un ECV fue la variante SS. **Conclusiones:** El UDT estandar es un metodo de bajo costo, no invasivo que ha objetivado la relación entre VFS elevada y la posibilidad de sufrir un evento cerebrovascular en pacientes drepanocíticos.

**Palabras clave:** drepanocitosis, ultrasonido doppler transcraneal, eventos cerebrovasculares.

### **ABSTRACT**

#### **USEFULLNESS OF TRANSCRANIAL DOPPLER ULTRASONOGRAPHY: STROKE PREVENTION IN PATIENTS WITH SICKLE CELL DISEASE.**

**Objective:** To evaluate the usefulness of transcranial Doppler ultrasound in the prevention of stroke in patients with sickle cell disease (HbSS , HbS $\beta$ 0tal - Hb SC) between 2 and 18 years old. **Method:** it was determined by transcranial doppler ultrasound (TCD), is a non-invasive and inexpensive diagnostic method blood flow velocity (BFV) of major cerebral arteries in sickle cell patients. **Results:** 1) BFV detection range in conditioning in 2 of 26 patients, which corresponds to 7.7 % of the study population. 2) The occurrence of a stroke in each of the 2 patients with BFV by UDT in conditioning range. 3) The most affected artery was Middle Brain Artery (MBA). 4) The hemoglobinopathy variant in two patients who suffered a stroke was SS. **Conclusions:** The standard TCD is a low cost and noninvasive method, which objectified relationship between BFV and raised the possibility of suffering a stroke in sickle cell patients.

**Keywords:** sickle cell disease, transcranial Doppler, stroke.

## INTRODUCCIÓN

La anemia de células falciformes comprende un grupo de alteraciones genéticas hereditarias como consecuencia de mutaciones en el gen beta de las cadenas globínicas de la hemoglobina, caracterizadas por anemia hemolítica crónica, crisis dolorosas y daño a órganos diana y es la forma más frecuente de hemoglobinopatía estructural <sup>(1)</sup>. Es de alta prevalencia en la raza negra, afectando aproximadamente al 10% de la población americana y a más del 40% de algunas poblaciones del continente africano <sup>(2)</sup>. La mayoría de la población venezolana es un híbrido de indígenas, europeos y africanos, pero con la posterior contribución de inmigrantes españoles, italianos, alemanes, portugueses y asiáticos la población se ha vuelto multirracial. Las variantes de hemoglobina más frecuentes son la S y la C. La hemoglobina S se encuentra distribuida en el país en un porcentaje que oscila entre 0-7% dependiendo del componente africano de la región <sup>(3)</sup>.

Las complicaciones agudas y crónicas como las crisis vasoclusivas, los procesos infecciosos, las crisis hemolíticas y aplásicas, resultan en un aumento en la morbimortalidad a edades tempranas e incremento del gasto en recursos de salud pública <sup>(4)</sup>. A pesar de que muchos caminos han sido explorados en la búsqueda de un mejor manejo de las complicaciones de la enfermedad de células falciformes, actualmente la tendencia en las áreas de investigación se centra en la prevención primaria, evitando la aparición de disfunción orgánica particularmente en niños y adolescentes.

Los eventos cerebrovasculares (ECV), que incluyen los infartos cerebrales y las hemorragias intracraneales, siendo más frecuentes los infartos cerebrales, ocurren en el 24% de los individuos con anemia drepanocítica a la edad de 45 años <sup>(5-8)</sup> y en los niños y adolescentes ocurre en el 10% de los individuos <sup>(9)</sup>. El impacto de los mecanismos fisiopatológicos de la drepanocitosis a nivel cerebral tiene otras manifestaciones que incluyen: los infartos cerebrales silentes, alteraciones en la velocidad del flujo vascular cerebral y alteraciones en la función neurocognitiva <sup>(10,11)</sup>. Las alteraciones del flujo sanguíneo cerebral debido a anemia severa y/o estenosis se manifiestan por una velocidad de flujo elevada demostrada a través

del ultrasonido doppler transcraneal (UDT) <sup>(12)</sup>. En el estudio “Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia” (STOP) <sup>(12)</sup>, en aproximadamente 10% de los niños y adolescentes se encontraron velocidades anormales en el UDT, con mayor frecuencia entre los pacientes de 2-8 años de edad <sup>(13)</sup>, pasando a ser una herramienta de gran utilidad en la consulta hematológica de niños y adolescentes drepanocíticos.

### **Planteamiento y delimitación del problema**

En el Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Caracas (HUC), centro de referencia hospitalaria de Venezuela, no se ha realizado ningún estudio sobre el uso del UDT para la detección y prevención de ECV en los pacientes drepanocíticos menores de 18 años. En vista de la importancia de este hecho, se plantean las siguientes interrogantes: ¿Cuál es la frecuencia de ECV en los pacientes drepanocíticos del Servicio de Hematología del HUC? ¿Hay alguna relación entre las diferentes velocidades de flujo registradas en el UDT y la posibilidad de ECV en los pacientes drepanocíticos de nuestro servicio? ¿Hay alguna relación entre las diferentes velocidades de flujo registradas en el UDT las manifestaciones clínicas de ECV en los pacientes drepanocíticos de nuestro servicio? ¿Es posible identificar las arterias más afectadas utilizando el UDT?

### **Justificación e importancia.**

Una de las complicaciones más devastadoras de la enfermedad de células falciformes es el daño cerebral, ya que limita el potencial neurocognitivo y psicosocial de los niños y jóvenes en desarrollo. El infarto cerebral en niños y adolescentes drepanocíticos, se asocia a vasculopatía oclusiva que compromete los segmentos intracraneales distales de la arteria carótida interna y de las arterias cerebrales proximal media y anterior. El UDT puede detectar estenosis arterial intracraneal y es hasta ahora el estudio ideal para detectar enfermedad de grandes vasos ya que es seguro, no invasivo, de relativo bajo costo y bien tolerado por los pacientes. En el Servicio de Hematología del HUC, nos

planteamos la necesidad del uso rutinario del UDT como método diagnóstico en la prevención primaria de ECV en los pacientes drepanocíticos menores de 18 años para implementar estrategias terapéuticas que cambien la evolución natural de esta enfermedad aminorando el daño cerebral, mejorando su desarrollo y calidad de vida, integrándose de forma natural a la sociedad.

### **Antecedentes.**

En Venezuela, con la llegada de los africanos en el siglo XVI se introdujeron en nuestro país las variantes hemoglobínicas S y C, siendo la variante S la más frecuente con tasas de hasta un 19% en algunas poblaciones costeras y mucho menor en las poblaciones andinas. En el siglo XIX se reporta que la población africana esclava (67%) se concentra en Caracas, poblaciones aledañas y en el litoral central; otro 20% se distribuye en las provincias de Maracaibo y Barinas y en las Serranías de Coro, el resto se distribuye en Cumaná, Barcelona y la provincia de Guayana. Según estudios de Arends et al, la mayor frecuencia de variantes hemoglobínicas por entidades federales se encuentran en los estados Bolívar, Guárico, Cojedes y Aragua, siendo este último el que presenta el mayor porcentaje de variante hemoglobínica S en estado heterocigoto <sup>(14)</sup>.

Se han realizado diversos estudios a nivel internacional para determinar la historia natural de la enfermedad de células falciformes desde el nacimiento hasta la muerte, dentro de estos tenemos el estudio "Cooperative Study of Sickle Cell Disease" (CSSCD), <sup>(8)</sup> que se inició en 1977 y tenía como finalidad identificar los factores contribuyentes a la morbilidad y mortalidad de la enfermedad drepanocítica. La incidencia de ECV en pacientes con anemia drepanocítica homocigota (HbSS) de todas las edades en el estudio CSSCD fue de 0,61 eventos por paciente-año <sup>(15)</sup>. Las tasas de ECV fueron de hecho más altas en niños drepanocíticos menores de 10 años de edad, con una tasa de 1,02 por 100 pacientes-año en niños de 2 a 5 años de edad y una tasa de 0,79 por 100 pacientes- año en niños de 6 a 9 años. Han pasado más de 3 décadas desde la recolección de estos datos y se han hecho importantes avances en la prevención

de ECV en este intervalo. El ultrasonido doppler transcraneal se introdujo por primera vez en la práctica clínica por Aaslid en 1982 <sup>(16,17)</sup> y está disponible desde hace más de 20 años para detectar alto riesgo de ECV en niños y adolescentes drepanocíticos <sup>(12,18)</sup>. Adams et al. demostraron que el 10% de los niños con signos o síntomas neurológicos tenían velocidades anormales de flujo sanguíneo, ya que dicho flujo está inversamente relacionado al diámetro arterial lo cual es indicativo de estenosis arterial significativa <sup>(12,13)</sup>. En una cohorte de 315 niños drepanocíticos sin antecedentes de ECV, el riesgo de infartos cerebrales aumentó significativamente con el aumento de la velocidad del flujo sanguíneo en la arteria carótida interna o la arteria cerebral media <sup>(10,13)</sup>. Este hallazgo es la base del estudio “Primary stroke prevention trial in children with sickle cell anemia” (STOP) <sup>(12)</sup>. Se ha reportado que velocidades de flujo de 200 cm/seg en la arterias cerebral media o la carótida interna están asociadas con un 40% de riesgo de desarrollar un infarto cerebral, mientras que velocidades de flujo menores de 170 cm/seg y entre 170-199 cm/seg están asociadas con un riesgo de infartos isquémicos de 2% y 7% respectivamente <sup>(12)</sup>. El estudio STOP también demostró que las transfusiones sanguíneas regulares redujeron el riesgo de ECV en más del 90% de los pacientes con resultados anormales en el UDT. Otro estudio mostró una reducción en la incidencia de un primer ECV de 0,46 a 0,18 por 100 pacientes/año en niños con drepanocitosis en la región de Memphis, USA, luego de implementar el uso regular del UDT <sup>(18)</sup>. Las transfusiones sanguíneas son altamente efectivas en reducir el riesgo de ECV recurrentes en individuos drepanocíticos <sup>(19-22)</sup>, ya que reducen la concentración de hemoglobina S a menos del 30% de la concentración total de hemoglobina, lo cual disminuiría el riesgo de ECV en un 70% comparado con el riesgo asociado a solamente la observación <sup>(19,20)</sup>.

## **Marco teórico**

La enfermedad de células falciformes comprende un grupo de alteraciones sanguíneas relacionadas, causadas por la Hemoglobina S (Hb S) <sup>(4)</sup>. Genéticamente transmitida como un rasgo autosómico dominante incompleto, la hemoglobina S (HbS) resulta de la sustitución de un aminoácido con carga (ácido glutámico), situado en la sexta posición de la cadena  $\beta$  de la globina por otro aminoácido neutro (valina). La forma más común y severa de la enfermedad de células falciformes es la anemia drepanocítica (Hb SS), el estado homocigoto para la Hb S. El estado de portador resulta de la herencia heterocigota simple del gen drepanocítico desde uno de los padres y el gen de la hemoglobina A del otro padre en una relación aproximada de 40:60 dentro del glóbulo rojo. La enfermedad de células falciformes del tipo SC resulta de la herencia heterocigota del gen HbS desde un padre y el gen HbC del otro en relaciones similares y la S $\beta$  talasemia resulta de la herencia heterocigota del gen HbS desde un padre y el gen talasémico del otro. En el caso de persistencia hereditaria de hemoglobina fetal (PHHF), la herencia resulta del componente heterocigoto del gen drepanocítico desde un padre y gen de herencia de persistencia de hemoglobina fetal del otro padre con una relación aproximada de 65:35 dentro del glóbulo rojo <sup>(4)</sup>.

Esta modificación de la carga superficial de la hemoglobina disminuye la solubilidad de la misma, especialmente en estado reducido (deoxi-Hb), y facilita la formación de agregados fibrilares o polímeros de moléculas de hemoglobina que alteran profundamente la morfología eritrocitaria y aumentan su rigidez a medida que los glóbulos rojos falciformes atraviesan la circulación. La escasa deformabilidad de los drepanocitos produce aumento de la viscosidad sanguínea, facilita la formación de microtrombos y la oclusión de los pequeños vasos (isquemia y microinfartos).

En el año 1994, el estudio CSSCD reportó que la vida media de hombres y mujeres con anemia drepanocítica (Hb SS) era de 42 años y 48 años <sup>(23)</sup>; la tasa de mortalidad en 2.824 niños fue de 0,5 muertes por 100 pacientes/año <sup>(18)</sup>. En el año 2004, Quinn et al. reportaron una supervivencia global de 86% y una tasa de mortalidad de 0,59 por 100 pacientes/año para los niños con Hb SS que fueron seguidos desde el nacimiento hasta los 18 años de edad <sup>(24)</sup>. Por consiguiente, la

morbilidad y la mortalidad es significativa, sin embargo, no todos los individuos son afectados de la misma manera por la enfermedad. La genética mendeliana de la enfermedad de células falciformes es sencilla, pero la relación entre los genotipos y los fenotipos es menos clara <sup>(25)</sup>. Hay una gran heterogeneidad fenotípica entre individuos con alelos idénticos en el locus de la  $\beta$ -globina. Algunos pacientes con Hb SS frecuentemente tienen complicaciones vasoclusivas y mueren a edades tempranas, mientras que otros parecen muy poco afectados por la enfermedad y pueden tener una vida normal <sup>(26-28)</sup>. Para 1991, el CSSCD reportó que el 39% de los sujetos en la cohorte no tuvo crisis dolorosas durante el período de seguimiento y 1% tuvo más de 6 episodios por año <sup>(23)</sup>. En el mismo estudio, solo 11% de los niños con Hb SS sufrió un evento cerebrovascular. Las explicaciones para estas heterogeneidades fenotípicas siguen siendo incompletas, pero es necesaria la evaluación de la severidad de la enfermedad de cada individuo para formular un plan terapéutico adecuado.

La ocurrencia de eventos cerebrovasculares en pacientes drepanocíticos es una de las principales causas de morbimortalidad a nivel mundial. El proceso vasoclusivo en la enfermedad de células falciformes es de una naturaleza compleja, mediado por adhesión leucocitaria y de los glóbulos rojos, inflamación, estrés oxidativo y un estado de hipercoagulabilidad, dado por un aumento de la generación de trombina y fibrina y una mayor activación plaquetaria, todo esto resultando en daño y disfunción endotelial. Adicionalmente, hay una reducción de la biodisponibilidad del óxido nítrico y hay daño del endotelio a través de la catalización de reacciones oxidativas en las células endoteliales, teniendo como consecuencia la hemólisis crónica, la cual conlleva a complicaciones vasculares. Aunque el ECV puede ocurrir a cualquier edad, el grupo más vulnerable para un ECV isquémico se encuentra entre los 2 y los 20 años de edad (0.30-0.75 eventos agudos/100 pacientes/año) <sup>(7)</sup>. Las lesiones estenóticas comprenden básicamente grandes vasos en la carótida interna intracraneal, en la circulación cerebral anterior y media y puede progresar en meses e inclusive años antes de que sean desarrollados los síntomas <sup>(8,9)</sup>.

La terapia transfusional ha demostrado ser capaz de prevenir el desarrollo de ECV, pero desafortunadamente este procedimiento tiene efectos colaterales importantes, tales como la sobrecarga de hierro y la aloinmunización. La identificación de estos pacientes drepanocíticos en alto riesgo es crucial para la selección de los pacientes que se beneficiaran aun más con esta intervención. Basados en dos grandes estudios <sup>(11,12)</sup>, actualmente se puede identificar a los pacientes que están desarrollando vasculopatía cerebral utilizando el UDT.

La técnica Doppler se basa en el cambio de frecuencia de un eco emitido por una fuente de sonido en movimiento: al acercarse a un receptor se observa un incremento en la frecuencia percibida y al alejarse, un decremento. De esta manera es posible determinar la velocidad de flujo sanguíneo basado en el cambio de frecuencia reflejado por glóbulos rojos en movimiento con relación a un transductor fijo. El UDT es una tecnología método no invasiva que mide la velocidad de flujo en las arterias mayores del cerebro y comenzó a usarse para medir cambios en la velocidad de flujo sanguíneo en forma comparativa. Un incremento en la velocidad es un dato de estrechamiento arterial. Las señales emitidas por el transductor deben atravesar la cavidad craneal. Hay 3 ventanas para la exploración de los vasos cerebrales: transtemporal, transorbitaria y occipital; cada una permite la visualización de un grupo vascular específico. El UDT comenzó a emplearse como prueba de tamizaje de ECV en individuos drepanocíticos a finales de la década de los 90. Todos los estudios eran realizados por un técnico certificado o entrenado en el estudio STOP y todos los estudios fueron interpretados por un radiólogo, quien generó un reporte clínico calificado. Estos estudios fueron recomendados para todos los pacientes drepanocíticos con Hb SS, Hb SC y HbS $\beta$ 0-tal entre las edades de 2 y 18 años y se obtuvieron en niños y adolescentes en buen estado general, sin secuelas de ECV previos. A través de las ventanas temporales izquierdas y derechas, la velocidad media más alta fue registrada en la arteria cerebral media (ACM), arteria carótida interna distal (ACI) y su bifurcación, la arteria cerebral anterior (ACA) y la arteria cerebral posterior (ACP). La velocidad de la arteria basilar también se registró a través de la ventana occipital. Debido a que la velocidad puede variar

con la profundidad y el ángulo de la sonda utilizada, debe tenerse especial cuidado con la técnica; esto es requerido para registrar el segmento con la mayor velocidad. Todos los estudios de UDT fueron clasificados sobre la base de las más altas velocidades de flujo sanguíneo medio en la ACI o ACM de acuerdo a los criterios del estudio STOP como normal (<170 cm/seg), condicional (170-199 cm/seg) y anormal (>200 cm/seg) (2). Los estudios en los que las lecturas no pueden obtenerse en las ACI y ACM bilateralmente se clasifican como inadecuados, a menos que uno de los lados esté claramente anormal. Se recomienda realizar UDT anualmente para niños y adolescentes con resultados normales de UDT, estudios cada 3 a 6 meses para niños con resultados condicionantes y repetir el estudio 4 semanas después en caso de UDT con resultados anormales. Se recomienda la terapia transfusional crónica para niños y adolescentes con resultados anormales en el UDT, definido como 2 resultados de UDT anormales o un resultado de UDT único con una velocidad >220 cm/seg<sup>(9,12,13)</sup>.

Debe hacerse énfasis en que los criterios de velocidad del estudio STOP aplican solo a niños y adolescentes drepanocíticos que no han tenido un ECV previamente. Aquellos pacientes con velocidades de flujo condicionales deberían ser reevaluados dentro de 3-6 meses, mientras que aquellos con estudios normales pueden ser evaluados anualmente<sup>(15)</sup>. Es necesario mantener despierto y activo al paciente durante el estudio ya que cuando este se encuentra somnoliento, los niveles de CO<sub>2</sub> aumentan, lo cual eleva la velocidad de flujo sanguíneo media y pudiese dar un resultado falso-positivo. La hipoxia, la fiebre, la hipoglicemia y la anemia con respecto a los niveles basales hemoglobina también son causas de aumento de la velocidad de flujo sanguíneo aumentada, por consiguiente, a un paciente drepanocítico con síndrome torácico agudo, secuestro y/o crisis hemolítica no se le debe realizar UDT.

La realización del UDT por si sola solo sirve para estratificar el riesgo de ECV, pero no previene los ECV. La prevención del ECV depende de la implementación de una terapia transfusional crónica. Los principales problemas son las dificultades en la realización del UDT, diferencias en las técnicas e interpretación de las guías.

El uso de criterios diferentes a las mediciones de la Arteria Carótida Interna (ACI)/ACM ha sido analizado en diversos estudios, sin embargo no hay consenso que permita recomendar la administración de transfusiones crónicas. Aunque en la mayoría de los casos las velocidades de flujo podrían revertirse a un rango normal (<170 cm/seg) después de un periodo de 30 meses o más, discontinuarla puede resultar en una tasa alta de reversión a velocidades de flujo sanguíneo anormales en el UDT o inclusive en un ECV. El estudio STOP II concluyó que debe mantenerse el régimen transfusional crónico en forma indefinida <sup>(17,18)</sup>. Actualmente se están estudiando y poniendo a prueba otros regímenes de tratamiento <sup>(20)</sup>.

El curso clínico de los pacientes que padecen enfermedad de células falciformes es extremadamente variable y la severidad de las manifestaciones va desde un paciente asintomático hasta un curso muy severo de la enfermedad <sup>(1)</sup>. Las complicaciones agudas de la drepanocitosis incluyen ECV isquémicos y hemorrágicos, síndrome torácico agudo, crisis vasoclusivas dolorosas, secuestro esplénico, crisis aplásicas y sepsis de origen bacteriano debido a hipoesplenía. Las morbilidades crónicas incluyen enfermedad cerebrovascular, hipertensión pulmonar, osteonecrosis, nefropatía y falla de órganos <sup>(2)</sup>.

Actualmente se encuentran disponibles diversas opciones terapéuticas para los individuos con enfermedad de células falciformes. Debido a que muchos niños tienen problemas poco frecuentes el camino más conservador consiste en simplemente instituir medidas preventivas, tales como la penicilina profiláctica y tratar las complicaciones si éstas llegaran a ocurrir <sup>(5,29)</sup>. Más allá de ésta conducta expectante y propiamente correctiva, se conoce hasta ahora tres intervenciones modificadoras de la enfermedad drepanocítica, cada una con riesgos y beneficios únicos.

La primera intervención es el uso de hidroxiurea (HU), fármaco antineoplásico que puede disminuir la frecuencia de las complicaciones en los pacientes drepanocíticos y puede prolongar la vida de los pacientes que la toman <sup>(30-32)</sup>, ejerce sus efectos beneficiosos en el tratamiento de la enfermedad drepanocítica a

través de varios mecanismos, incluyendo aumento de la HbF por regeneración de precursores eritroides y aumento de la actividad adenilatociclasa que estimula la expresión del gen de las gamma-globulinas. Otros mecanismos incluyen mielosupresión con reducción de neutrófilos y plaquetas circulantes mitigando su rol en el daño vascular, aumento del contenido de agua eritrocitario, modificación de las interacciones endoteliales y alteración del tono vascular por aumento de la biodisponibilidad de óxido nítrico (ON) <sup>(33)</sup>. La mayoría de los efectos secundarios son transitorios y reversibles relacionados a mielosupresión y hepatotoxicidad, sin embargo, persiste preocupación acerca de su uso a largo plazo en los niños y adolescentes, específicamente por un posible y no comprobado potencial leucemogénico, lo que ha limitado su uso extendido y su aceptación total <sup>(34)</sup>. El papel de la HU en la prevención de ECV en la enfermedad de células falciformes es un área de investigación activa. En un estudio retrospectivo, el tratamiento con HU se asoció con velocidades de flujo sanguíneo por UDT inferiores <sup>(35)</sup> y en un reciente estudio prospectivo se demostró que la HU disminuía significativamente las velocidades de flujo sanguíneo elevadas en el UDT, con frecuencia hasta el rango normal <sup>(36)</sup>, sugiriendo que la HU podría servir como una alternativa a las transfusiones crónicas de glóbulos rojos para profilaxis primaria de ECV. También se ha reportado que la HU puede ser una alternativa para continuar con seguridad la profilaxis secundaria (por ejemplo por alosensibilización eritrocitaria) <sup>(37)</sup>. Basados en estos resultados tan interesantes, el NHLBI patrocinó el estudio Stroke with transfusions changing to Hydroxiurea (SWITCH), en el cual se distribuyeron aleatoriamente niños con ECV previos indicándoseles ya sea terapia estándar (transfusiones crónicas regulares y quelación de hierro) o terapia alternativa (HU y flebotomía) para la prevención de ECV secundarios y manejo de la sobrecarga de hierro. Los resultados fueron publicados recientemente, concluyendo que las transfusiones crónicas de glóbulos rojos junto a la quelación de hierro siguen siendo la mejor manera de manejar los pacientes drepanocíticos con un ECV previo y con sobrecarga de hierro, en comparación al uso de HU más flebotomía para manejar la sobrecarga de hierro <sup>(38)</sup>.

La segunda intervención es la transfusión crónica de glóbulos rojos, que puede prevenir la mayoría de las complicaciones de la enfermedad de células falciformes (39-41); su mayor utilidad es prevenir eventos cerebrovasculares recurrentes. Las transfusiones son limitadas por sus inconvenientes, tales como la aloinmunización, el riesgo de infección y la morbilidad asociada a sobrecarga de hierro a largo plazo (42).

La tercera intervención es el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, que constituye la única cura para la enfermedad drepanocítica. Sin embargo, tiene riesgo elevado de mortalidad relacionado al régimen utilizado, morbilidad crónica relacionada a la Enfermedad Injerto Contra Huésped y falla debido a rechazo del injerto (43).

De forma óptima, cualquier tratamiento debería ser implementado antes de que ocurra cualquier daño orgánico, por consiguiente, lo ideal y práctico sería predecir estados premórbidos tempranos de la enfermedad considerando los factores de riesgo. Se han desarrollado predictores de severidad de la enfermedad global y predictores de complicaciones específicas en la enfermedad drepanocítica (15,44).

Los ECV son una complicación que ocurre en un bajo porcentaje de niños y adolescentes con drepanocitosis, pero su severidad e irreversibilidad hacen que sea un problema de salud pública, con una frecuencia de aproximadamente 0,5% por año (45). A los 18 años de edad, 11% de los niños que son HbSS sufrirán un ECV (46). El síntoma principal de un ECV es hemiparesia con o sin afasia y el hallazgo más frecuente es la obstrucción de la porción distal intracraneal de la arteria carótida interna o una parte proximal de la arteria cerebral media. Estos vasos sanguíneos son relativamente largos, con diámetros que normalmente se miden en milímetros. La sangre oxigenada viaja a través de estos vasos con velocidades de cientos de centímetros por segundo. La oclusión aguda de las arterias con diámetros milimetrados por glóbulos rojos que miden micrones, especialmente con un hematocrito bajo (condición típica en los drepanocíticos) ocurre porque las arterias son anormales, y es a través del uso del UDT que se estudia el flujo sanguíneo cerebral. La mayoría de los ECV en niños y adolescentes drepanocíticos son infartos relacionados a lesiones estenóticas u

oclusivas de los grandes vasos sanguíneos, aunque también pueden ocurrir infartos microvasculares <sup>(46-48)</sup>. Las lesiones de los grandes vasos se caracterizan por hiperplasia de la íntima que ocurre como resultado de las respuestas inflamatorias al daño causado por la tendencia bien conocida actualmente de las células falciformes a la adherencia, activación, y daño de las células endoteliales <sup>(49)</sup>. Aunque la mortalidad debida a un ECV trombótico inicialmente es baja, la morbilidad es sustancial y puede incluir déficit motor permanente y neuropsicológico <sup>(50)</sup>. El examen post mortem de los pacientes drepanocíticos que sufrieron un ECV reveló hiperplasia proliferativa de la capa íntima en el área de estenosis cerebral.

### **Objetivo general**

Evaluar la utilidad del ultrasonido doppler transcraneal en la prevención de eventos cerebrovasculares en los pacientes drepanocíticos (HbSS, Hb SC y HbS $\beta$ 0-tal) entre 2 y 18 años de edad atendidos en la consulta de hemoglobinopatías del Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Caracas entre enero de 2010 hasta Julio de 2012.

### **Objetivos específicos:**

1. Calcular la frecuencia de ECV en los pacientes drepanocíticos incluidos en el estudio.
2. Relacionar las variables de UDT con las manifestaciones clínicas.
3. Identificar la arteria más afectada a través del uso del UDT en este grupo de pacientes.
4. Establecer la utilidad del UDT en pacientes dobles heterocigotos para HbS (Hb SC, HbS $\beta$ 0tal).

### **Hipótesis**

El ultrasonido doppler transcraneal (UDT) es útil para el diagnóstico precoz y la predicción de eventos cerebrovasculares en pacientes drepanocíticos menores de 18 años.

### **Aspectos éticos.**

Se realizó evaluación clínica y radiológica a través de procedimientos no invasivos de los pacientes drepanocíticos con edades entre 2 y 18 años de edad, de la consulta de hemoglobinopatías del Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Caracas, todos sus representantes firmaron un consentimiento informado, haciendo de su conocimiento que no se realizará ningún experimento o tratamiento que atente contra su integridad física, moral e incluso religiosa, garantizándose el respeto a los cuatro principios bioéticos fundamentales: autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia.

### **Consentimiento informado**

Todos los pacientes y sus representantes, por ser menores de 18 años, que participaron en el mismo y al estar de acuerdo firmaron un formulario con una lista anexa (*Anexo A*) donde autorizaron la inclusión en el estudio. En el mismo se explicó el propósito del estudio y el uso de la información recolectada.

## **MÉTODOS**

### **Tipo de estudio.**

Estudio observacional, descriptivo y de tipo transversal

### **Población y muestra.**

La población estuvo conformada por todos los pacientes con diagnóstico de enfermedad de células falciformes y la muestra fueron 26 pacientes, seleccionados de manera intencional y no probabilística.

### **Criterios de inclusión:**

1. Pacientes mayores de 2 años y menores de 18 años.
2. Pacientes con enfermedad de células falciformes (HbSS, Hb SC, HbSBtal), con o sin complicaciones crónicas, independientemente del sexo, tiempo de evolución de la enfermedad, medicación recibida, peso, talla y raza.

### **Criterios de exclusión:**

1. Pacientes quienes por su condición física o mental no permitieron su inclusión en el trabajo o realización de estudios auxiliares.
2. Pacientes drepanocíticos a quienes no se les realizó el ultrasonido Doppler transcraneal.
3. Pacientes embarazadas.
4. Otras condiciones y/o enfermedades cerebrovasculares previas conocidas como epilepsia, eventos cerebrovasculares, traumatismo craneoencefálico.

### **Procedimientos**

Se realizó examen clínico con énfasis neurológico y recolección de datos a partir de la historia clínica. Se realizaron exámenes de laboratorio para cuantificación de Hb S y otros parámetros de laboratorio. Luego se realizó Ultrasonido Doppler transcraneal (UDT) con equipo digital de ultra-alta resolución y alta definición, Sonosite M-Turbo®, mediante el uso de transductor sectorial multifrecuencial de 5-1 MHz, con técnicas de ecografía avanzada en modo B, doppler pulsado, doppler

codificado a color, doppler de amplitud (angiografía digital US), para la medición de velocidades medias máximas en las arterias cerebrales medias, arterias cerebrales anteriores y segmentos distales de las arterias carótidas internas de ambos hemisferios cerebrales con especial visualización del polígono de Willis, de acuerdo con protocolo STOP (Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia).

#### **Planilla de recolección de Datos:**

El instrumento de recolección de datos (*Anexo B*): se asignó un número de identificación a cada paciente para efecto de ubicación dentro del estudio, datos contacto (teléfono de habitación y/o celular, dirección, numero de historia clínica, edad, sexo, raza, hábitos).

Se incluyeron en el registro los siguientes puntos: sexo, edad, valores de hemoglobina al momento de la evaluación, examen físico incluyendo examen neurológico, análisis cuantitativo de hemoglobinas por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), historia transfusional previa y tratamiento con hidroxiurea incluyendo tiempo de inicio de dicho fármaco.

#### **Tratamiento estadístico adecuado**

Se calculará el promedio y la desviación estándar de las variables continuas; en el caso de las variables nominales se calculará sus frecuencias y porcentajes.

Las comparaciones de las variables continuas según las variables nominales se hará mediante la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney; en el caso de las variables nominales según variables nominales, se aplicará la prueba chi-cuadrado de Pearson, en el caso de las tablas 2 x 2, se aplicará la prueba exacta de Fisher.

Se considerará un valor significativo de contraste si  $p < 0,05$ . Los datos serán analizados con JMP-SAS 11.0.

## Resultados

Se realizó estudio de UDT a un total de 26 pacientes drepanocíticos de la consulta de hemoglobinopatías del Hospital Universitario de Caracas, con edades entre 2 y 18 años. La edad promedio de los pacientes fue de  $9 \pm 4$  años, con una edad mínima de 3 años y la edad máxima 17 años. Se observó una mayor proporción de pacientes masculinos, con 18 pacientes (69,2%). 21 pacientes (80,8%) tenían hemoglobinopatía SS, 3 pacientes (11,5%) tenían Hb SC, y 2 (7,7%) tenían HbS $\beta$  talasemia (Tabla 1).

La media de la hemoglobina inicial de los pacientes fue de 9,22 gr/dl, con un valor mínimo de 7,0 gr/dl y un valor máximo de 12,8 gr/dl. La media del porcentaje de HbS de los pacientes fue de 64,5%, con un valor mínimo de 46% y un valor máximo de 78%. La media del porcentaje de HbF fue de 9,33%, con un valor mínimo de 2,1% y un valor máximo de 22,0% (Tabla 2).

El examen neurológico inicial y final de los pacientes resultó normal en el 100% de los pacientes estudiados.

La velocidad de flujo sanguíneo del UDT inicial realizado a los pacientes fue menor de 170 cm/seg en 24 pacientes (92,3%), en 2 pacientes (7,7%) se registró una velocidad de flujo sanguíneo entre 170 y 199 cm/seg (Tabla 3), con alteración de flujo sanguíneo de la arteria cerebral media (Tabla 4). En los 24 pacientes restantes (92,3%) no se observaron alteraciones del flujo sanguíneo en las arterias evaluadas.

En los 2 pacientes con alteración del flujo sanguíneo se presentó en el primero un ECV inmediatamente después de iniciado el estudio y en el segundo a los 16 meses.

En 23 de los 26 pacientes se realizó control de UDT al final del estudio (30 meses) con los siguientes resultados: 21 pacientes (80,8%) con VFS <170 cm/seg y 2 pacientes presentaron VFS entre 170 y 200 cm/seg (7,7%). Solo en 5 pacientes fue posible realizar imágenes de RMN cerebral, con hallazgos anormales relacionados a infarto cerebral en 1 de ellos (20%).

Todos los pacientes drepanocíticos incluidos presentaron durante el estudio episodios de crisis drepanocíticas, constituidas principalmente por crisis vasoclusivas: síndrome torácico agudo y crisis dolorosas (Tabla 4).

23 pacientes (88,5%) recibieron entre 1 y 13 transfusiones de concentrado globular previamente a la realización del UDT por causas diversas (crisis hemolíticas, procesos infecciosos agudos) (Tablas 6, 7 y 8).

El promedio de consultas médicas realizadas durante el seguimiento fue de 4 consultas (Tabla 9).

19 pacientes (73,1%) recibían tratamiento con hidroxiurea previo al inicio del estudio, con una duración promedio de  $25 \pm 9$  meses. Dicho tratamiento se mantuvo durante el estudio (Tablas 10 y 11).

## DISCUSIÓN

La enfermedad de células falciformes es reportada como la primera causa de eventos cerebrovasculares (ECV) isquémicos en la infancia y adolescencia, con un riesgo anual de sufrir un primer ECV en pacientes con genes homocigotos para HbS de 0,5% <sup>(1)</sup>. De acuerdo al estudio STOP (Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia) <sup>(12)</sup>, el riesgo de ECV en pacientes drepanocíticos puede predecirse con la medición de las velocidades de flujo sanguíneo máximo (VFS) detectadas a través de la realización del Ultrasonido Doppler Transcraneal (UDT) en las principales arterias intracraneales. Los pacientes son categorizados como “normales” si la VFS es <170 cm/seg, “condicional” si la VFS está entre 170 y 200 cm/seg y “anormal” si la VFS es >200 cm/seg. Las velocidades de flujo de 200 cm/seg o más en la arterias cerebral media o la carótida interna están asociadas con un 40% de riesgo de desarrollar un infarto cerebral, mientras que velocidades de flujo menores de 170 cm/seg y entre 170-199 cm/seg están asociadas con un riesgo de infartos isquémicos de 2% y 7% respectivamente <sup>(12)</sup>. De acuerdo con éste criterio, en nuestra casuística solo encontramos 2 pacientes con VFS en el rango condicionante (entre 170 y 200 cm/seg), que corresponden el 7,7% de los pacientes, similar a los resultados del estudio STOP. Se recomienda repetir el UDT a los 3 meses en este grupo de pacientes para tomar decisiones terapéuticas. El estudio STOP fue realizado en Georgia, EEUU y solo fueron incluidos pacientes con Hb SS entre 2 y 18 años sin antecedentes de ECV. En ese momento no había suficiente experiencia con la técnica en niños y adolescentes y no se habían definido valores de anormalidad y había poco personal entrenado en la realización del UDT, siendo estas las principales limitantes de dicho estudio. Tampoco era mandatorio repetir el UDT en aquellos pacientes con VFS en rango condicionante o anormal; fueron sus resultados los que sentaron las bases para la realización de las diferentes guías en diversos países donde se considera la drepanocitosis como un problema de salud pública.

En otro estudio publicado recientemente en Brasil <sup>(58)</sup> 6,5% de la población drepanocítica estudiada presentó VFS medida a través del UDT en rango condicionante, lo que concuerda con los resultados obtenidos en nuestro estudio.

Como segundo hallazgo, tenemos la ocurrencia de un ECV isquémico en cada uno de los 2 pacientes con VFS por UDT en rango condicionante, demostrando que existe una relación directa entre los resultados del UDT y la posibilidad de que se presente un ECV posteriormente. En el primer paciente ocurrió un ECV antes de cumplirse el primer mes de habersele realizado el estudio, por lo que no se había tomado ninguna conducta terapéutica ya que la recomendación es iniciar profilaxis transfusional según los resultados del UDT control a los 3 meses. En el segundo paciente ocurrió un ECV a los 18 meses de realizarse el estudio. Este paciente no acudió a los subsiguientes controles por lo que no se aplicaron medidas preventivas, demostrando así la importancia del seguimiento y control periódico con UDT en pacientes con VFS alterada. Los estudios de laboratorio predictores de infarto silente al momento de realizar el primer UDT reportados hasta ahora son los siguientes: variantes de hemoglobinopatía que, en nuestro caso se trataba de una HbS homocígota; la presencia o ausencia de alfa talasemia, la hemoglobina por debajo de 7 gr/dl, reticulocitosis, leucocitosis mayor de  $15 \times 10^9/L$  en ausencia de infección y trombocitosis mayor de  $500 \times 10^9/L$  <sup>(58)</sup>. En los dos pacientes con VFS alterado el único de estos factores presente fue la homocigotidad para la HbS. Hay otros factores que influyen en la aparición de complicaciones en pacientes drepanocíticos, como por ejemplo el porcentaje de HbS, la administración previa de transfusiones sanguíneas, administración de hidroxiurea y la presencia de complicaciones relacionadas a la enfermedad de base. Los dos pacientes que presentaron un ECV no habían recibido transfusiones sanguíneas en el año previo a la ocurrencia del ECV y su nivel de HbS era superior a 30%, tampoco recibían tratamiento con hidroxiurea. La morbilidad asociada en éstos pacientes estuvo representada por crisis dolorosas recurrentes.

Diversos estudios ya citados, realizados en pacientes drepanocíticos demuestran la utilidad del UDT para detectar precozmente alteraciones de la VFS antes de que ocurra un ECV. Sin embargo, no hay estrategias terapéuticas sugeridas para pacientes con VFS en rango condicionante, a pesar de presentar factores de laboratorio predictores de ECV y la Asociación Americana de Neurología sugiere régimen transfusional crónico sólo en pacientes con VFS en rango anormal, es

decir >200 cm/seg. Aunque en la mayoría de los casos las velocidades de flujo podrían revertirse a un rango normal (<170 cm/seg) después de un periodo de 30 meses o más, discontinuarla puede resultar en una tasa alta de reversión a velocidades de flujo sanguíneo anormales en el UDT o inclusive en un ECV. El estudio STOP II concluyó que debe mantenerse el régimen transfusional crónico en forma indefinida <sup>(17,18)</sup>.

En el grupo de pacientes con VFS normal, no se identificaron factores de riesgo para ocurrencia de ECV. Es de hacer notar que 23 pacientes habían recibido entre una y 13 transfusiones previas al estudio, por lo que su nivel de HbS era más bajo en comparación con los dos pacientes afectados. De la misma manera 19 de éstos pacientes estaban recibiendo tratamiento con hidroxiurea, con una duración promedio de  $25 \pm 9$  meses, lo cual pudiera explicar su evolución favorable ya que ha sido descrito que la hidroxiurea disminuye las velocidades de flujo sanguíneo en las arterias cerebrales y por ende el riesgo de sufrir ECV. <sup>(12)</sup>. Igualmente, esta evolución pudiera sugerir la necesidad de implementar medidas profilácticas (régimen transfusional crónico, hidroxiurea) en pacientes con VFS en rango condicionante para lo cual todavía no existe consenso. En un estudio retrospectivo, el uso de la hidroxiurea disminuyó la velocidad del flujo sanguíneo en las arterias cerebrales en el UDT. Lo mismo ocurrió en un estudio prospectivo reciente, en el que se demostró la disminución significativa de las velocidades del flujo sanguíneo que previamente estaban elevadas, lo que confirmaría la utilidad de esta droga en la prevención primaria del ECV.

La arteria cerebral afectada en los dos pacientes con VFS en rango condicionante fue la arteria cerebral media, lo que concuerda con los resultados descritos en otros estudios como el STOP I y II. Esta localización pudiera relacionarse con el hecho de que adicionalmente a la alteración de la VFS en éstos pacientes, las lesiones estenóticas afectan principalmente grandes vasos en la carótida interna intracraneal, en la circulación cerebral anterior y media y puede progresar en meses e inclusive años antes de que sean desarrollados los síntomas <sup>(8,9)</sup>.

Aunque la incidencia de ECV es más alta en pacientes con HbSS y genotipo Hb S/β0 talasemia, es de hacer notar que los ECV también ocurren en pacientes con otros genotipos, en éste estudio solo hubo hallazgos anormales en pacientes homocigotos para HbS. No existen datos en cuanto a la incidencia de ECV en los niños con hemoglobinopatía SC que presentan velocidades en el UDT mayores de 200 cm/seg sin transfusiones profilácticas. Es importante, por lo tanto, profundizar en el estudio del ECV en estos pacientes. La información en las Sβ talasemias es muy limitada, por lo que la Academia Americana de Neurología de los Estados Unidos recomienda realizar UDT en todas las drepanocitosis <sup>(15)</sup>

El uso de criterios diferentes a las mediciones de la Arteria Carótida Interna (ACI)/ACM ha sido analizado en diversos estudios, sin embargo no hay consenso que permita recomendar la administración de transfusiones crónicas. Actualmente se están estudiando y poniendo a prueba otros regímenes de tratamiento <sup>(20)</sup>.

Aunque el ECV puede ocurrir a cualquier edad, el grupo más vulnerable para un ECV isquémico se encuentra entre los 2 y los 20 años de edad (0.30-0.75 eventos agudos/100 pacientes/año) <sup>(7)</sup>. La edad de los dos pacientes con VFS alterada que sufrieron ECV estaba dentro de éste rango etario. Éste hecho pudiera ser modificado por el uso de medidas como la administración de hidroxiurea, ya que la terapia transfusional que ha demostrado ser capaz de prevenir el desarrollo de ECV, tiene efectos colaterales importantes, tales como la sobrecarga de hierro y la aloinmunización. La identificación de estos pacientes drepanocíticos en alto riesgo es crucial para la selección de los pacientes que se beneficiaran aun más con esta intervención.

## Conclusiones

Los hallazgos más relevantes de este estudio son los siguientes: 1) la detección de velocidades de flujo sanguíneo máximo por UDT en rango condicionante en 2 pacientes drepanocíticos, portadores de HbSS, lo cual corresponde al 7,7% de la población estudiada. 2) La ocurrencia de un ECV isquémico en cada uno de los 2 pacientes con VFS por UDT en rango condicionante, demostrando que existe una relación directa entre los resultados del UDT y la posibilidad de que se presente un ECV posteriormente. 3) La arteria cerebral más afectada que fue evaluada a través de UDT fue la Arteria Cerebral Media (ACM). 4) La hemoglobinopatía de los pacientes que sufrieron un ECV fue de la variante tipo SS, 5) en ninguno de los pacientes dobles heterocigotos para HbS (HbSC, HbSB0tal) hubo alteración en la VFS.

El UDT estandar es un método de bajo costo, no invasivo y es costo-efectivo, pero necesita ser realizado por individuos con la debida experiencia y entrenamiento. Ha objetivizado la relación entre VFS elevada y la posibilidad de sufrir un evento cerebrovascular en pacientes drepanocíticos. Por ello, se impone el seguimiento de estos pacientes mediante UDT. Valores de VFS en arteria cerebral media inferiores a 170 cm/s se consideran seguros; entre 170-200 cm/s con riesgo moderado, y por encima de 200 cm/s, el riesgo es elevado; está indicada transfusión profiláctica para disminuir el riesgo de infarto isquémico.

Uno de los factores limitantes de este estudio fue el bajo número de pacientes que presentaron VFS alteradas medidas a través de UDT, lo que hace difíciles establecer comparaciones con grandes estudios como el STOP en el que fueron incluidos casi 200 pacientes. En nuestro estudio solo 2 de 26 pacientes presentaron VFS en rango condicionante.

## **Recomendaciones**

1. Debe realizarse UDT a todos los pacientes drepanocíticos con edades comprendidas entre los 2 y los 18 años.
2. En pacientes con VFS en rango condicionante, debe realizarse control de UDT a los 3 meses.
3. En pacientes con factores clínicos y/o de laboratorio de alto riesgo recomendamos iniciar tratamiento con hidroxiurea.
4. Iniciar régimen transfusional crónico en pacientes con VFS anormal.
5. Adquisición del equipo de UDT por parte del Servicio de Imagenología del Hospital Universitario de Caracas para la realización del estudio de manera rutinaria en la numerosa población de pacientes drepanocíticos que asisten a nuestra consulta.
6. Capacitación del personal del servicio de Imagenología del Hospital Universitario de Caracas para la realización del UDT.
7. En pacientes drepanocíticos en los que la VFS es anormal y no es posible la inclusión en régimen transfusional crónico, se recomienda la administración de hidroxiurea.

## REFERENCIAS

1. Embury SH. The clinical pathophysiology of sickle cell disease. *Ann Rev Med* 1986;357:361.
2. Pagnier J, Mears JG, Dunda-Belkhdja O, et al. Evidence for the multicentric origin of the sickle cell hemoglobin gene in Africa. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:177.
3. Salazar L. Raquel. La hemoglobina S en la población Venezolana. *Invest. Clín* 2004;45:175-183.
4. Hoffman: *Hematology: Basic Principles and Practice*, páginas 424-474. 5th ed. 2008 Churchill Livingstone.
5. Powars D, Wilson B, Imbus C, Pegelow C, Allen J: The natural history of stroke in sickle cell disease. *Am J Med* 1978;455:461.
6. Sarnaik SA, Lusher JM. Neurological complications of sickle cell anemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1982;4:386–394.
7. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moohr JW, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 1998;91:288-294.
8. Powars DR, Chan LS, Hiti A, Ramicone E, Johnson C. Outcome of sickle cell anemia: a 4-decade observational study of 1056 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84:363-376.
9. McCarville MB, Goodin GS, Fortner G, Li CS, Smeltzer MP, Adams R, et al. Evaluation of a comprehensive transcranial doppler screening program for children with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:818-821.
10. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood*.1998;91:288-294.

11. Switzer JA, Hess DC, Nichols FT, Adams RJ. Pathophysiology and treatment of stroke in sickle-cell disease: present and future. *Lancet Neurol*. 2006;5:501-512.
12. 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;326:605-610.
13. Lee MT, Piomelli S, Granger S, Miller ST, Harkness S, Donald J et al. Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia (STOP): extended follow-up and final results. *Blood*, 2006;108:847-852
14. Arends A, Chacín M, Bravo-Urquiola M, Montilla S, Guevara JM, Velásquez D et al. Hemoglobinopatías en Venezuela. *INCI Caracas* ago. 2007, v.32 n.8
15. Miller ST, Sleeper LA, Begelow CH et al. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2000;342:83-89
16. Moohr JW, Wilson H, Pang EJM. Strokes and their management in sickle cell disease. In: Fried W, editor. *Comparative clinical aspects of sickle cell disease*. New York 7 Elsevier North Holland;1982;101–111.
17. American Academy of Neurology, Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee. Assessment: transcranial doppler. *Neurology*, 1990;40:680-681.
18. 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;103:3689-3694.
19. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med*. 1998;339:5-11.

20. Fullerton HJ, Adams RJ, Zhao S, Johnston SC. Declining stroke rates in Californian children with sickle cell disease. *Blood* 2004;104:336-339.
21. Sesok-Pizzini DA, Friedman DF, Smith-Whitley K, Nance SJ. Transfusion support of patients with sickle cell disease at the Children's Hospital of Philadelphia. *Immunohematology* 2006;22:121-125.
22. Scothorn DJ, Price C, Schwartz D, Terrill C, Buchanan GR, Shurney W, et al. Risk of recurrent stroke in children with sickle cell disease receiving blood transfusion therapy for at least five years after initial stroke. *J Pediatr* 2002;140:348-354.
23. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, et al: Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994;330(23):1639.
24. Quinn CT, Rogers ZR, Buchanan GR. Survival of children with sickle cell disease. *Blood*. 2004;103:4023-4027.
25. Adams RJ, McKie VC, Carl EM, Nichols FT, Perry R, Brock K, et al. Long-term stroke risk in children with sickle cell disease screened with transcranial Doppler. *Ann Neurol*. 1997;42:699-704.
26. Wood DH. Cerebrovascular complications of sickle cell anemia. *Stroke* 1978;9:73– 75.
27. Powars DR, Schroeder WA, Weiss JN, Chan LS, Azen SP. Lack of influence of fetal hemoglobin levels or erythrocyte indices on the severity of sickle cell anemia. *J Clin Invest* 1980;65:732–740.
28. Adams RJ, Kutlar A, McKie V, Carl E, Nichols FT, Liu JC, et al. Alpha thalassemia and stroke risk in sickle cell anemia. *Am J Hematol* 1994;45:279–282.
29. Falletta JM, Woods GM, Verter JI, et al. Discontinuing penicillin prophylaxis in children with sickle cell anemia. Prophylactic Penicillin Study II. *J Pediatr*. 1995;127:685-690.

30. Adams RJ, Pavlakis S, Roach ES. Sickle cell disease and stroke: primary prevention and transcranial Doppler. *Ann Neurol* 2003;54:559–563.
31. National Heart, Lung and Blood Institute. Pediatric Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia (BABY HUG) Phase III Trial.
32. Ware RE, Aygun B. Advances in the use of hydroxyurea. *Hematology Am Soc Hematol. Educ Program.* 2009:62-69.
33. Cokic VP, Smith RD, Beleslin-Cokic BB, Njoroge JM, Miller JL, Gladwin MT, et al. Hydroxyurea induces fetal hemoglobin by the nitric oxide-dependent activation of soluble guanylyl cyclase. *J Clin Invest.* 2003;111:231–239.
34. Strouse JJ, Lanzkron S, Beach MC, et al. Hydroxyurea for sickle cell disease: a systematic review for efficacy and toxicity in children. *Pediatrics.* 2008;122:1332-1342.
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.
36. Pavlakis SG, Rees RC, Huang X, et al. Transcranial Doppler ultrasonography (TCD) in infants with sickle cell anemia: baseline data from the BABY HUG trial. *Pediatric Blood Cancer.* 2010;54:256-259.
37. Thompson A. Primary Prophylaxis in Sickle Cell Disease: Is It Feasible? Is It Effective? American Society of Hematology, 2011
38. Ware RE, Helms RW; SWiTCH Investigators. Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea (SWiTCH). *Blood.* 2012 Apr 26;119:3925-3932.
39. Miller ST, Wright E, Abboud M, Berman B, Files B, Scher CD, et al. Impact of chronic transfusion on incidence of pain and acute chest syndrome during the Stroke Prevention Trial (STOP) in sickle-cell anemia. *J Pediatr* 2001;139:785-789.

40. Adamkiewicz TV, Abboud MR, Paley C, Olivieri N, Kirby-Allen M, Vichinsky E, et al. Serum ferritin level changes in children with sickle cell disease on chronic blood transfusion are non-linear, and are associated with iron load and liver injury. *Blood* 2009;114:4632-4638.
41. Cho G, Hambleton IR. Regular long-term red blood cell transfusions for managing chronic chest complications in sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; Sep 7:CD008360.
42. Smith-Whitley K, Thompson AA. Indications and complications of transfusions in sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Aug;59:358-364.
43. Hansbury EN, Schultz WH, Ware RE, Aygun B. Bone marrow transplant options and preferences in a sickle cell anemia cohort on chronic transfusions. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Apr;58:611-615.
44. Al-Haggag M, Al-Marsafawy H, Abdel-Razek N, Al-Baz R, Mostafa AH. Acute painful crises of sickle cell disease in Egyptian children: predictors of severity for a preventive strategy. *Int J Hematol*. 2006 Apr;83:224-228.
45. Pavlakis SG, Prohovnik I, Piomelli S, DeVivo DC. Neurologic complications of sickle cell disease. *Adv Pediatr* 1989;36:247-276.
46. Kwiatkowski JL, Zimmerman RA, Pollock AN, et al. Silent infarcts in young children with sickle cell disease. *British Journal of Haematology*. 2009;146:300-305.
47. Dowling MM, Quinn CT, Rogers ZR, Buchanan GR. Acute silent cerebral infarction in children with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:461-464.
48. Telen Marilyn J. Role of adhesion molecules and vascular endothelium in the pathogenesis of sickle cell disease. *Sickle Cell Anemia ASH* 2007; 84-90.
49. Armstrong FD, Thompson Jr RJ, Wang W, Zimmerman R, Pegelow CH, Miller S, et al. Cognitive functioning and brain magnetic resonance imaging

in children with sickle Cell disease. Neuropsychology Committee of the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Pediatrics* 1996;97:864–870.

50. Koshy M, Thomas C, Goodwin J. Vascular lesions in the central nervous system in sickle cell disease (neuropathology). *J Assoc Acad Minor Phys* 1990;71–78.
51. Verlhac S, Bernaudin F, Tortrat D, Brugieres P, Mage K, Gaston, A et al. Detection of cerebrovascular disease using transcranial Doppler sonography: Correlation with RMI and conventional angiography. *Pediatr Radiol* 1995;25:514-9.
52. Powars D, Wilson B, Imbus C, Allen J. The natural history of stroke in sickle cell disease. *Am J Med* 1978;65:461-71.
53. Kirkham FJ, Lerner NB, Noetzel M, De Baun MR, Datta AK, Rees DC, et al. Trials in sickle cell disease. *Pediatr Neurol* 2006;34:450-8.
54. Fullerton HJ, Elkind MS, Barkovich AJ, Glaser C, Glidden D, Hills NK, Leiva-Salinas C, Wintermark M, Deveber GA. The Vascular Effects of Infection in Pediatric Stroke (VIPS) Study. *Journal of Child Neurology*. 2011; 26:1101–1110. [PubMed: 21616922]
55. Hills NK, Johnston SC, Sidney S, Fullerton HJ. Minor infection predisposes to arterial ischemic stroke in children. *Stroke*. 2009; 40:e124.
56. Michael R. DeBaun<sup>1</sup> and Joshua J. Field. Limitations of Clinical Trials in Sickle Cell Disease: A Case Study of the Multi-center Study of Hydroxyurea (MSH) Trial and the Stroke Prevention (STOP) Trial. *Hematology*. 2007; 482-488.
57. Steven G. Pavlakis, Renée C. Rees, Xiangke Huang, R. Clark Brown, James F. Casella, Rathi V. Iyer. Transcranial Doppler Ultrasonography (TCD) in Infants with Sickle Cell Anemia: Baseline Data from the BABY HUG Trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 February ; 54(2): 256–259.
58. Bezerra A, Carvalhaes R, Gomes Patrícia, Silva C, Lobo C. Abnormal transcranial Doppler ultrasonography in children with sickle cell disease. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2012;34(4):307-10
59. Lobo CL, Cançado RD, Leite AC, Anjos AC, Pinto AC, Matta AP, et al. Brazilian Guidelines for transcranial doppler in children and adolescents with sickle cell disease. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2011;33(1):43-8.

60. Zimmerman SA, Schultz WH, Burgett S, Speller-Brown B. Hydroxyurea therapy lowers TCD velocities in children with sickle cell disease. *Blood* 2007;110:1043-7
61. Kratovil T, Bulas D, Driscoll MC, Mortier NA, Ware RE. Hydroxyurea therapy lowers TCD velocities in children with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47:894-900.

## ANEXOS

### ANEXO 1

#### Consentimiento Informado de Participación

Por medio de la presente, Yo,  
\_\_\_\_\_, C.I. \_\_\_\_\_,  
Nacionalidad \_\_\_\_\_ Representante Legal de  
\_\_\_\_\_, siendo mayor de 18 años, en uso pleno de mis facultades mentales y sin que medie coacción ni violencia alguna, en completo conocimiento naturaleza, forma, duración, propósito, inconvenientes y riesgos relacionados con el estudio que más abajo indico, declaro mediante la presente que he sido informado y se me ha explicado de forma clara y entendible para mí, la participación en la investigación titulada **“UTILIDAD DEL ULTRASONIDO DOPPLER TRANSCRANEAL: PREVENCIÓN DE EVENTOS CEREBROVASCULARES EN PACIENTES DREPANOCÍTICOS”** a realizarse en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Caracas. Se me informo que existen estudios realizados a nivel internacional que comprueban la utilidad del ultrasonido doppler transcraneal para la detección temprana de riesgo de eventos cerebrovasculares en los pacientes drepanocíticos y con la consiguiente posibilidad de implementación de medidas médicas. He tenido el debido tiempo para realizar las preguntas y aclarar mis dudas correspondientes a la incorporación del estudio. Se conserva mi derecho de rehusarme a participar y a retirarme del estudio en cualquier momento, sin ninguna pena por ello o pérdida de beneficios como individuo o paciente. Mi identidad no será conocida sino

solamente por el personal participante en el estudio, garantizándome también la confidencialidad de los resultados de las pruebas obtenidas hasta los límites permitidos por las leyes y regulaciones. Así mismo autorizo revisión de la historia clínica de mi representado para la obtención de datos clínicos y de laboratorio que sean necesarios a juicio de los investigadores del estudio correspondiente.

Luego de haber leído, comprendido y recibido las respuestas a mis preguntas con respecto a este formato de consentimiento:

A.- Acepto las condiciones estipuladas en el mismo y a la vez autorizo al equipo de investigadores coordinados por el Jefe de Servicio del Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Caracas a realizar el referido estudio a los fines indicados anteriormente.

Representante Legal:

Nombres \_\_\_\_\_

C.I. \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

Lugar: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR:

Luego de haber explicado detalladamente al Sr. (a)  
\_\_\_\_\_, Representante Legal  
de \_\_\_\_\_, la naturaleza del protocolo mencionado,  
certifico mediante la presente que, a mi leal saber, el sujeto que firma este  
formulario de consentimiento comprende la naturaleza, requerimientos, riesgos y  
beneficios de la participación en este estudio.

Por el Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Caracas,

Nombres \_\_\_\_\_

C.I. \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

Lugar: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**ANEXO 2**  
**FICHA DE DATOS DEL PACIENTE**

Apellidos y nombres:

Código:

Edad:

Sexo:

Lugar y fecha de nacimiento:

Grado de instrucción:

Dirección:

Teléfono:

**EVALUACIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE**

¿Qué tipo de hemoglobinopatía tiene el paciente?

HbSS\_\_\_\_\_ HbSC\_\_\_\_\_ HbSBtal\_\_\_\_\_

1. Edad:\_\_\_\_\_
2. Sexo: F\_\_\_\_\_ M\_\_\_\_\_
3. Examen neurológico inicial:
  - a. Normal:\_\_\_\_\_
  - b. Anormal:\_\_\_\_\_
4. Hemoglobina inicial (gr/dl):\_\_\_\_\_
5. Hematocrito inicial (%):\_\_\_\_\_
6. Reticulocitos (%):\_\_\_\_\_
7. Hb S (%):\_\_\_\_\_
8. HbF (%):\_\_\_\_\_
9. Velocidad de flujo sanguíneo del primer Doppler transcraneal (cm/seg):  
<170:\_\_\_\_\_
- 170-199:\_\_\_\_\_
- >200:\_\_\_\_\_
10. Arteria con alteración de flujo: ACM\_\_\_\_ ACA\_\_\_\_
11. Tiempo de presentación del ECV posterior a iniciar el estudio (meses):\_\_\_\_\_

12. Hallazgos de RMN cerebral:
13. Tiempo desde realización del doppler transcraneal hasta ocurrencia de ECV (meses): \_\_\_\_\_
14. Examen neurológico a los 6 meses:  
Normal:  
Anormal (especifique):
15. Velocidad de flujo sanguíneo del segundo Doppler transcraneal (cm/seg):  
<170: \_\_\_\_\_  
170-199: \_\_\_\_\_  
>200: \_\_\_\_\_
16. ¿Ha recibido transfusiones sanguíneas previamente?  
Si \_\_\_\_\_ cuántas? \_\_\_\_\_  
No \_\_\_\_\_
17. Tiempo de seguimiento (meses): \_\_\_\_\_
18. Número de consultas médicas durante el seguimiento: \_\_\_\_\_
19. Terapia con HU: Si \_\_\_\_\_ Desde cuándo antes del estudio \_\_\_\_\_  
No \_\_\_\_\_
20. Escolaridad acorde a edad: SI \_\_ NO\_\_
21. Comorbilidades

# TABLAS

## ANEXO 3. UTILIDAD DEL ULTRASONIDO DOPPLER TRANSCRANEAL: PREVENCION DE EVENTOS CEREBROVASCULARES EN PACIENTES DREPANOCITICOS

**Tabla 1.**  
**Características Demográficas.**

<b>Variables</b>	<b>Parámetros</b>	
N	26	
Edad (años)	9 ± 5	
Sexo		
Femenino	8	69,8%
Masculino	18	30,8%
Hemoglobinopatía		
HB SC	3	11,5%
HB SS	21	80,8%
HB Sβ talasemia	2	7,7%

Fuente: Instrumento de evaluación (Ficha de datos del paciente)

#### **ANEXO 4. UTILIDAD DEL ULTRASONIDO DOPPLER TRANSCRANEAL: PREVENCION DE EVENTOS CEREBROVASCULARES EN PACIENTES DREPANOCITICOS**

**Tabla 2. Valores de hemoglobina de los pacientes drepanocíticos del Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Caracas a quienes se les realizó UDT entre enero de 2010 y julio de 2012.**

	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Media</b>	<b>Desv. Típica</b>
<b>Hb inicial</b>	7,0	12,8	9,22	1,5782
<b>HbS</b>	46	78	64,5	4,721
<b>HbF</b>	2,1	22	9,338	5,5931

Fuente: Instrumento de evaluación (Ficha de datos del paciente)

**ANEXO 5. UTILIDAD DEL ULTRASONIDO DOPPLER TRANSCRANEAL:  
PREVENCION DE EVENTOS CEREBROVASCULARES EN PACIENTES  
DREPANOCITICOS**

**Tabla 3.**

**Relación de la velocidad de flujo sanguíneo medido  
a través de UDT y las variables demográficas.**

<b>Variables</b>	<b>Velocidad de Flujo Sanguíneo (VFS) en rango condicionante (170-199 cm/seg)</b>	
	<b>Si</b>	<b>No</b>
N	2	24
Edad	9 ± 3	10 ± 5
Sexo		
Masculino	1 (3,85%)	17 (65,3%)
Femenino	1 (3,85%)	7 (27,0%)
Hemoglobinopatía		
HB SC	0 (0,0%)	3 (11,5%)
HB SS	2 (7,7%)	19 (80,8%)
HB Sβ talasemia	0 (0,0%)	2 (7,7%)

Fuente: Instrumento de evaluación (ficha de datos del paciente)

**ANEXO 6. UTILIDAD DEL ULTRASONIDO DOPPLER TRANSCRANEAL:  
PREVENCIÓN DE EVENTOS CEREBROVASCULARES EN PACIENTES  
DREPANOCÍTICOS**

**Tabla 4. Arteria afectada en los pacientes drepanocíticos del Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Caracas a quienes se les realizó UDT entre enero de 2010 y julio de 2012.**

<b>Arteria afectada</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>ACM</b>	2	7,7
<b>Ninguna</b>	24	92,3
<b>Total</b>	26	100

Fuente: Instrumento de evaluación (Ficha de datos del paciente)

**ANEXO 7. UTILIDAD DEL ULTRASONIDO DOPPLER TRANSCRANEAL:  
PREVENCION DE EVENTOS CEREBROVASCULARES EN PACIENTES  
DREPANOCITICOS**

**Tabla 5.**

**Relación de las complicaciones asociadas a drepanocitosis y VFS medido a través de UDT.**

<b>Velocidad de Flujo Sanguíneo (VFS) en rango condicionante (170-199 cm/seg)</b>		
<b>Variabes</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>
STA	2 (100%)	14 (53,8%)
Crisis dolorosas	2 (100%)	20 (76,9%)
Crisis hemolíticas	2 (100%)	19 (73,07%)

Fuente: Instrumento de evaluación (Ficha de datos del paciente)

## ANEXO 8. UTILIDAD DEL ULTRASONIDO DOPPLER TRANSCRANEAL: PREVENCIÓN DE EVENTOS CEREBROVASCULARES EN PACIENTES DREPANOCÍTICOS

**Tabla 6. Transfusiones previas recibidas por los pacientes drepanocíticos del Servicio de Hematología del H**

**ospital Universitario de Caracas a quienes se les realizó UDT entre enero de 2010 y julio de 2012.**

<b>Transfusiones</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Si</b>	23	88,5
<b>No</b>	3	11,5
<b>Total</b>	26	100

Fuente: Instrumento de evaluación (Ficha de datos del paciente)

**Tabla 7. Numero de transfusiones recibidas por los pacientes drepanocíticos del Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Caracas a quienes se les realizó UDT entre enero de 2010 y julio de 2012.**

<b>Número de transfusiones</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>0</b>	3	11,5
<b>1</b>	7	26,9
<b>2</b>	5	19,2
<b>3</b>	2	7,7
<b>4</b>	4	15,4
<b>5</b>	4	15,4
<b>13</b>	1	3,8
<b>Total</b>	26	100

Fuente: Instrumento de evaluación (Ficha de datos del paciente)

## **ANEXO 9. UTILIDAD DEL ULTRASONIDO DOPPLER TRANSCRANEAL: PREVENCION DE EVENTOS CEREBROVASCULARES EN PACIENTES DREPANOCITICOS**

**Tabla 8. Media de transfusiones recibidas por los pacientes drepanocíticos del Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Caracas a quienes se les realizó UDT entre enero de 2010 y julio de 2012.**

	<b>N</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Media</b>	<b>Desv. típica</b>
<b>Número de transfusiones</b>	23	1	13	3,13	2,634

Fuente: Instrumento de evaluación (Ficha de datos del paciente)

**ANEXO 10. UTILIDAD DEL ULTRASONIDO DOPPLER TRANSCRANEAL:  
PREVENCIÓN DE EVENTOS CEREBROVASCULARES EN PACIENTES  
DREPANOCÍTICOS**

**Tabla 9. Consultas médicas realizadas durante el seguimiento de los pacientes drepanocíticos del Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Caracas a quienes se les realizó UDT entre enero de 2010 y julio de 2012.**

	<b>N</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Media</b>	<b>Desv. típica</b>
<b>Número de consultas médicas durante el seguimiento</b>	26	1	8	4,38	1,835

Fuente: Instrumento de evaluación (Ficha de datos del paciente)

**ANEXO 11. UTILIDAD DEL ULTRASONIDO DOPPLER TRANSCRANEAL: PREVENCIÓN DE EVENTOS CEREBROVASCULARES EN PACIENTES DREPANOCITICOS**

**Tabla 10. Terapia con hidroxiurea en los pacientes de la consulta de hemoglobinopatías del Servicio de hematología del Hospital Universitario de Caracas entre enero de 2010 y julio de 2012 a los que se les realizó UDT.**

<b>Terapia con HU</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Si</b>	19	73,1
<b>No</b>	7	26,9
<b>Total</b>	26	100

Fuente: Instrumento de evaluación (Ficha de datos del paciente)

**Tabla 11. Tiempo de terapia en meses con hidroxiurea en los pacientes de la consulta de hemoglobinopatías del Servicio de hematología del Hospital Universitario de Caracas a los que se les realizó UDT entre enero de 2010 y julio de 2012.**

	<b>Número de pacientes</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Media</b>	<b>Desv. típica</b>
<b>Tiempo de terapia con HU (meses)</b>	19	12	41	25,32	9,286

Fuente: Instrumento de evaluación (Ficha de datos del paciente)