

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Estudio retrospectivo sobre el uso de la ecografía Doppler Transcraneal en la evaluación de la población pediátrica con drepanocitosis en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Período 01/02/2012 al 31/01/16.

Trabajo final de graduación sometido a la consideración del Comité Director del Posgrado en Pediatría para optar al grado académico de Especialista en Pediatría.

Dra. Karol Susana Acevedo Viales

**Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica
Diciembre 2016**

Investigadores

- Investigador principal:

- Dra. Karol Acevedo Viales
Residente Pediatría III Año
Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera
Correo electrónico: karoviales@gmail.com

- Subinvestigadores:

- Dr. Sixto Bogantes Ledezma
Neurólogo, Asistente Especialista
Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera
Correo electrónico: sixtobogantes@gmail.com

DEDICATORIA

A mis padres.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco infinitamente a Dios por guiar cada uno de mis pasos.
A mis padres por haberme proporcionado la mejor educación y lecciones de vida,
por enseñarme que con esfuerzo, trabajo y constancia los sueños se pueden
lograr.

A mi familia y amigos por todo su apoyo y estar siempre a mi lado en cada
momento importante de mi vida.

En especial a abuelita Susana, por su amor incondicional.

A mi tutor, Dr. Sixto Bogantes por su dedicación y guía durante la realización de
este proyecto.

15 de Diciembre 2016

Sistema de Estudios de Postgrado (SEP)

Universidad de Costa Rica

Estimados señores:

Por este medio hago constar que la investigación “Estudio Retrospectivo sobre el uso de la Ecografía Doppler Transcraneal en la evaluación de la población pediátrica con Drepanocitosis en el Hospital Nacional de Niños, “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Período 01/02/12 al 31/01/16”, sus resultados, discusión y conclusiones son obra y producto de mi persona, por lo que los derechos de propiedad intelectual sobre los mismos también me pertenecen. Este estudio fue debidamente aprobado por el Comité Local de Bioética e Investigación del Hospital Nacional de Niños, con el código CLOBI-HNN-018-2015.

Sin otro particular, se suscribe atentamente

Dra. Karol Acevedo Viales

Médico Residente de Pediatría

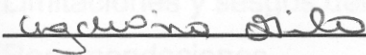
Cédula: 113930584

Código Médico: 11753

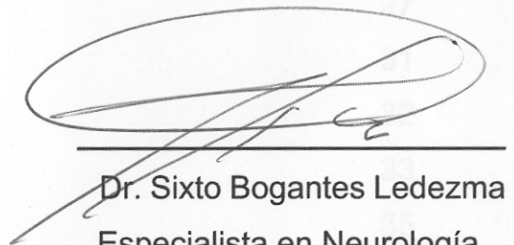
UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
ACTA DE REVISION DEL PROYECTO DE GRADUACIÓN

Estudio retrospectivo sobre el uso de la ecografía doppler transcraneal en la evaluación de la población pediátrica con Drepanocitosis en el Hospital Nacional de Niños, “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Período 01/02/12 al 01/01/16.

Trabajo de Graduación aceptado por el Comité Director del Postgrado en Pediatría para optar por el grado académico de Especialista en Pediatría.



Dra. Lydiana Ávila De Benedictis
Especialista en Pediatría
Sub-Especialista en Neumología pediátrica
Coordinadora Posgrado Pediatría



Dr. Sixto Bogantes Ledezma
Especialista en Neurología
Tutor académico



Dra. Karol Acevedo Viales
Autor principal

TABLA DE CONTENIDOS

Lista de abreviaturas	8
Lista de tablas y gráficos	9
Resumen	11
Introducción	13
Justificación del estudio	16
Objetivos	17
Pacientes y métodos	18
Análisis de datos	19
Aspectos éticos	20
Fuentes de financiamiento	21
Resultados	22
Discusión	27
Conclusiones	31
Limitaciones y sesgos del estudio	32
Recomendaciones	33
Anexos	35
Bibliografía	44

ABREVIATURAS

- HNN: Hospital de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera.
- CLOBI: Comité Local de Bioética e Investigación.
- CCSS: Caja Costarricense del Seguro Social
- STA: Síndrome torácico agudo
- CVO: Crisis vaso oclusiva
- AVC: Accidente Vascular Cerebral
- STOP: Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia
- DTC: Doppler Transcraneal
- TAMX: Time average maximal velocity
- ACM: Arteria Cerebral Media
- ACA: Arteria Cerebral Anterior
- FSC: Flujo sistólico cerebral
- SNC: Sistema Nervioso Central
- Hb F: Hemoglobina fetal
- Hb S: Hemoglobina S

LISTA DE TABLAS Y GRÁFICOS

Tabla N1 : Características epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de drepanocitosis valorados con Ecografía Doppler Transcraneal en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños (n=89) 1 de febrero 2012 al 31 enero 2016Pág 24

Tabla N2: Distribución de los pacientes por provincia con diagnóstico de drepanocitosis valorados con Ecografía Doppler Transcraneal en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños (n=89) 1 de febrero 2012 al 31 enero 2016Pág 25

Tabla N3: Genotipo de los pacientes con diagnóstico de drepanocitosis valorados con Ecografía Doppler Transcraneal en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños (n=89) 1 de febrero 2012 al 31 enero 2016.....Pág 26

Tabla N4: Hallazgos del examen neurológico de pacientes con diagnóstico de drepanocitosis valorados con Ecografía Doppler Transcraneal en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños (n=89) 1 de febrero 2012 al 31 enero 2016Pág 27

Tabla N5: Velocidades de flujo del primer estudio con *Doppler* Transcraneal en los pacientes con diagnóstico de drepanocitosis valorados en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños (n=89) 1 de febrero 2012 al 31 enero 2016.....Pág 28

Tabla N6: Comorbilidades asociadas en los pacientes con diagnóstico de drepanocitosis valorados con Ecografía Doppler Transcraneal en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños (n=89) 1 de febrero 2012 al 31 enero 2016.....Pág 29

Gráfico 1: Cambio de tratamiento en los pacientes con diagnóstico de drepanocitosis y reporte alterado en su primera evaluación con Doppler Transcraneal 1 de febrero 2012 al 31 enero 2016Pág 30

Gráfico 2: Frecuencia de complicaciones en los pacientes con diagnóstico de drepanocitosis en el año previo a valoración con Ecografía Doppler Transcraneal en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños 1 de febrero 2012 al 31 enero 2016Pág 31

RESUMEN

Introducción

La drepanocitosis es una anemia hemolítica crónica, heredada, responsable de la mayoría de los casos de hemoglobinopatías en la población pediátrica de Costa Rica. Introducida su detección en el tamizaje neonatal desde el año 2005.

Uno de los órganos blanco de esta enfermedad es el sistema nervioso central, observándose una marcada morbilidad y mortalidad producto de la isquemia cerebral.

Es por esta razón que a partir del año 2012, el Servicio de Hematología en conjunto con el Servicio de Neurología del Hospital Nacional de Niños, implementan el uso de ecografía doppler transcraneal como método de tamizaje para la población con Drepanocitosis definiendo el riesgo de presentar un evento cerebrovascular, y así poder brindarles cambios en el manejo con el fin de evitar complicaciones.

Nuestro objetivo principal es conocer la epidemiología y el impacto que se ha dado con el cambio de tratamiento en dicha población.

Materiales y métodos

Estudio retrospectivo y descriptivo, basado en registros médicos. Abarca un período de 4 años, del 01 de febrero del 2012 al 31 de enero 2016, caracterizando los pacientes tamizados con ecografía doppler transcraneal en la población pediátrica con drepanocitosis, en el Hospital Nacional de Niños. Se diseñó una hoja de recolección de datos que incluyó variables cualitativas y cuantitativas.

Resultados

Se analizó una población de 89 pacientes, de los cuales un 85.19% fueron homocigotos para Hb S y un 14.81% heterocigotos (Hb SC y SBeta talasemia). La incidencia de AVC dentro de la población estudiada fue de 12,36%, dicha cifra se asimila a lo reportado a nivel internacional, de estos el 54,54% presentó secuelas neurológicas, la más frecuente hemiparesia. Un total de 25 pacientes presentaron una alteración en el DTC (28,08%). Al evaluar los territorios de la ACMD se

obtuvieron anomalías en el 14,61% y en ACMI en un 13,48%. La velocidad media fue de $116,75 \pm 31,96$ para ACMD y $119,49 \pm 32,82$ cm/s.

El 100% de los pacientes con doppler alterado tuvo un cambio en el tratamiento. No se presentaron nuevos eventos posterior al cambio de tratamiento.

Conclusión

El elevado flujo sanguíneo cerebral y el incremento de los requerimientos de oxígeno durante la infancia proporcionales a la edad, junto con la anemia, los reticulocitos, Hb S y la morfología anormal del glóbulo rojo contribuyen al daño endotelial y por lo tanto a vasculopatía cerebral en pacientes con anemia drepanocítica. Siendo su tratamiento ideal la prevención. El objetivo primario es preservar la función cerebral normal en niños con drepanocitosis, así como prevenir la progresión de la isquemia preclínica y evitar el empeoramiento de la clínica ya establecida. Para ello el primer paso es identificar a los niños con alto riesgo de vasculopatía cerebral arterial antes del desarrollo de déficits neurológicos focales. La disminución en la incidencia de evento cerebrovascular reportado en este estudio apoya la recomendación internacional del uso de *Doppler* Transcraneal como método de tamizaje para esta población.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de células falciformes incluye un grupo de desórdenes genéticamente heredados, que se caracterizan por la sustitución del aminoácido ácido glutámico por valina en la sexta posición de la cadena β de la globina. Esto conduce a cambios en la solubilidad y estabilidad de la hemoglobina en situaciones de baja saturación de oxígeno, agregándose la hemoglobina S desoxigenada en polímeros rígidos que dan forma de hoz al hematíe y dañan el endotelio vascular. ⁽¹⁾

Estos hematíes falciformados colapsan la microcirculación sanguínea ocasionando las denominadas crisis vasooclusivas, responsables de isquemia la cual afecta virtualmente a todos los órganos del cuerpo, y en situaciones prolongadas produce infartos. Además, la alteración de la deformabilidad del hematíe ocasiona la destrucción del mismo y por tanto su hemólisis intravascular. ⁽²⁾

Esta enfermedad es la principal causa de accidente cerebral vascular en niños. ⁽³⁾ Los eventos cerebrovasculares, 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 y la principal causa de muerte en la edad pediátrica y adulta. ⁽⁴⁾

Las manifestaciones que predisponen a accidente vascular cerebral son los ataques isquémicos transitorios, el síndrome torácico agudo (STA) y la frecuencia de este, anemia severa y el aumento de la tensión arterial sistémica. Es posible también que pacientes con hipoxemia nocturna de menos de 96% de saturación de oxígeno en la sangre, tengan un mayor riesgo de padecer AVC. ⁽⁵⁾

La frecuencia de AVC en hermanos es mayor de lo que cabría esperar por el azar y plantea la posibilidad de una predisposición genética. Es posible que los genes

implicados sean los que intervienen en la adhesión del glóbulo rojo a las células endoteliales, la inflamación y la trombosis. ⁽⁵⁾

El primer paso para preservar la función cerebral y evitar el ictus isquémico como complicación de la anemia drepanocítica, radica en identificar los enfermos en riesgo de vasculopatía cerebral arterial avanzada antes del desarrollo de déficits neurológicos focales. ⁽⁶⁾

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 AVC. ⁽⁷⁾

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. ⁽⁸⁾

El 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 de 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. ⁽⁹⁾

En los niños una velocidad media mayor de 170 cm/s es una señal de alerta y valores mayores de 200 cm/s en la arteria cerebral media o la carótida se asocian con un incremento importante del riesgo de infarto cerebral. Estos hallazgos están presentes de manera precoz, aún antes de que los estudios de resonancia

magnética y angioresonancia cerebral demuestren imágenes sugestivas de lesión.
(10)

Por tratarse de un procedimiento de alta sensibilidad para la detección de anomalías de flujo sanguíneo cerebral, el doppler transcraneal se ha recomendado como herramienta para detección 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 controlarse con mayor frecuencia para determinar respuesta a cambio de tratamiento. (11)

JUSTIFICACIÓN

La enfermedad de células falciformes o drepanocitosis constituye la forma más frecuente y mejor conocida de hemoglobinopatía estructural. Dentro de sus manifestaciones clínicas, secundarias a la estructura anómala del glóbulo rojo, se encuentran las complicaciones neurológicas las cuales corresponden a las manifestaciones más graves que se presentan en estos pacientes y con frecuencia tienden a recurrir.

La ecografía con Doppler Transcraneal es una herramienta diagnóstica no invasiva que permite la evaluación indirecta en tiempo real de la circulación cerebral intracraneal. Siendo así la evaluación con DTC en niños con diagnóstico de anemia drepanocítica efectiva para la toma de decisiones terapéuticas, con el propósito de iniciar algún esquema de tratamiento con efecto sobre el mecanismo de daño de la pared vascular.

Dentro de las publicaciones en nuestro país no se cuenta con reportes descriptivos acerca de las características de la población pediátrica con drepanocitosis y su control con ecografía *Doppler* Transcraneal, el cual dentro de las guías internacionales se encuentra como prueba anual en aquellos pacientes mayores de 2 años, utilizado como método de prevención primaria, debido a que esta población presenta un riesgo aumentado en comparación a la población general de eventos cerebrovasculares.

OBJETIVOS

Objetivo principal:

Describir los hallazgos del ultrasonido *doppler* transcraneal (como método ultrasonográfico no invasivo) en pacientes drepanocíticos con edades entre los 2 y 16 años en el HNN.

Objetivos específicos:

1. Definir relación de edad, niveles de hemoglobina con velocidades de flujo en los pacientes estudiados.
2. Determinar si los pacientes heterocigotos presentan velocidades sistólicas promediadas iguales o diferentes a los homocigotos para Hb S.
3. Enumerar los factores de riesgo para isquemia cerebral en dicha población.
4. Describir el beneficio en prevención primaria de evento cerebrovascular en la población estudiada con el uso de *Doppler* Transcraneal.

PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Retrospectivo, descriptivo.

Población del estudio

Población drepanocítica de 2 a 16 años valorada en el Servicio de Hematología Hospital Nacional de Niños, “Dr. Carlos Sáenz Herrera”.

Criterios de inclusión

1. Rango de edad: Pacientes mayores de 2 años y menores de 16 años
2. Género: Masculino y femenino
3. Etnia: no hay reserva en cuanto a etnia
4. Pruebas de laboratorio y Gabinete: US *Doppler* transcraneal, hemograma.

Criterios de exclusión

1. Expedientes incompletos que no cumplan con más del 50% de las variables de interés para el estudio.
2. Pacientes drepanocíticos a los que no se les realizó *Doppler* Transcraneal.

Tamaño de la muestra

Se obtuvo datos de los pacientes con diagnóstico de Drepanocitosis valorados en el Servicio de Hematología del HNN durante el período de 01/02/12 al 31/01/16, para un total de 120 pacientes de los cuales se excluyen 31 expedientes debido a que no cumplían con criterios de inclusión, para una muestra final de 89 expedientes completos.

ANÁLISIS DE LOS DATOS

El reclutamiento de los pacientes se obtuvo a través del Departamento de Estadística e Informática del HNN. Los datos se obtuvieron con una hoja de recolección diseñada para el estudio. La información fue vertida en una base de datos confeccionada con el programa EpiData 3.1. El procesamiento estadístico se realizó con el programa Epi Info versión 7 y STATA versión 14.

Se analizó la normalidad en la distribución de datos para variables continuas mediante histogramas y pruebas de Shapiro-Wilk. Las proporciones de variables cualitativas se compararon mediante las pruebas de Chi cuadrado y Fisher. La comparación de promedios se realizó mediante la prueba de t Student para muestras independientes y Wilcoxon-Mann-Whitney y análisis de varianza (ANOVA) o Kruskal-Wallis, de acuerdo a la normalidad de la variable estudiada. Se evaluó el grado de correlación lineal entre la velocidad de FSC y las variables de laboratorio mediante el cálculo de coeficiente de correlación lineal de Pearson y de Spearman. Finalmente, se elaboraron modelos de regresión lineal múltiple utilizando como variables dependientes el promedio del valor más alto de velocidades sistólicas promediadas de cada paciente, introduciendo como covariables independientes los diferentes genotipos de hemoglobina y ajustando por edad y nivel de hemoglobina. Además, se elaboraron modelos de regresión logística utilizando como variables dependientes cada una de las complicaciones registradas así como una variable compuesta que reunía el conjunto de complicaciones bajo una misma categoría. En estos modelos se introdujeron como covariables independientes los diferentes genotipos de hemoglobina y se ajustó por el valor promedio de velocidades sistólicas, nivel de hemoglobina, sexo y edad de los pacientes. Se reportaron los odds-ratios obtenidos de dichos modelos de regresión logística y se definió una $p < 0,05$ para considerar significativa la introducción de cada variable al modelo. Para el resto de pruebas estadísticas aplicadas se fijó el nivel de significancia estadística de $p < 0,05$.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio fue aprobado por el Comité Local de Bioética e Investigación del HNN con el código CLOBI-HNN-018-2015. El mismo se realizó de acuerdo a las guías nacionales, internacionales e institucionales correspondientes a la investigación observacional y de las buenas prácticas clínicas, así como cumpliendo los principios de autonomía, justicia, beneficencia y no maleficencia.

Principio de autonomía y respeto a las personas se cumplió, ya que no se trabajó con individuos físicos, sólo se realizó la revisión de expedientes.

El **derecho de la confidencialidad** se respetó mediante la implementación de medidas de seguridad y precaución en el manejo y almacenamiento de la información, mediante archivos con cerradura.

Principio de beneficencia: el estudio tiene un riesgo menor al mínimo y por lo tanto no se realizó consentimiento informado escrito. Por lo tanto, este no fue alterado.

El **principio de justicia** no tiene aplicación en este estudio, ya que no se trabajó con pacientes, únicamente con información de expedientes clínicos.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Esta investigación no contó con medios de financiamiento externo y no representó gastos extra para la institución de la Caja Costarricense del Seguro Social, puesto que consiste únicamente en una revisión de expedientes clínicos.

Los gastos de papelería e impresión fueron cubiertos en su totalidad por los investigadores, así como aquellos relacionados con la presentación final de los resultados en un congreso y su publicación final.

RESULTADOS

De acuerdo a la revisión de expedientes clínicos y registros de laboratorio, se identificaron un total de 120 pacientes, de los cuales se excluyeron 31 pacientes cuyos expedientes se encontraban incompletos o no cumplían criterios de inclusión, para una muestra final de 89 pacientes.

A partir del año 2012 se inicia el seguimiento con *Doppler* Transcraneal de los pacientes con drepanocitosis evaluados en el Servicio de Hematología del HNN (centro de referencia nacional para esta patología). Dicho estudio se realizó en el Hospital San Juan de Dios, se utilizó un equipo de DTC *DigiOne Rimed* con mediciones de Arteria Cerebral Media, Arteria Cerebral Anterior, Arteria Carótida Interna, a través de la ventana temporal y occipital, los pacientes no fueron sedados y no se les permitió dormir, sin período de infección previa. Todos los estudios fueron realizados por un único operador. Para un total de 172 estudios (basal y de control) en el período comprendido entre 01/02/12 al 31/01/16. En todos los casos se guardaron los espectros con mejor ganancia y en la profundidad en que se hallaron las mayores velocidades. Los resultados del DTC se organizaron según el riesgo de desarrollar un evento isquémico de acuerdo con la clasificación utilizada en el estudio STOP.

Se diagnosticó la patología en un 56,18% de varones y un 43,82% de mujeres (Tabla 1.)

La distribución por área geográfica se muestra en la Tabla 2. El Gran Área Metropolitana es donde se encuentra concentrada la mayoría de pacientes con un 23,59% al igual que Guanacaste 23,59%, Limón 17,97%, seguidas por Puntarenas 12,35%, Cartago 9,88%, Heredia 8,98% y Alajuela 6,74%.

En cuanto al nivel de escolaridad y trastornos de aprendizaje, no se logró obtener información, únicamente se anotó en 3 pacientes (3,37%) un nivel de escolaridad

no acorde a la edad y un 5,62% de los pacientes presentaron un diagnóstico asociado de trastorno del aprendizaje (n=5). El 94,38% de los pacientes no han tenido valoración ni se ha dado seguimiento en este aspecto.

Con respecto a la disposición de acuerdo a mutación genética, se demostró que la mayoría de nuestros pacientes son homocigotos (Tabla 3). Para un total de 85,39% con Hb SS (n= 76), y el 14,61% heterocigotos (n=13), de estos un 84,62% fueron S β Talasemia y 15,38% HbSC.

El examen neurológico se reporta alterado en un total de 6,74% de los pacientes. Siendo la manifestación más frecuente la hemiparesia derecha. (Tabla 4)

Se evaluaron los territorios de las arterias cerebral media y cerebral anterior. Se reportaron anomalías en la ACMD en un 14,61% y en ACMI 13,48%. El 71,60% de los pacientes se reportan aumentos de leves a moderados en velocidades de flujo sistólico con una media de 116,75 cm/s \pm 31,96 cm/s para la ACMD y de 119,49 cm/s \pm 32,82 cm/s para la ACMI, ubicándolos fuera de rango crítico. (Tabla 5)

De acuerdo a los rangos establecidos, se encontró que en arteria cerebral media derecha el 12,36% de los pacientes se encontró dentro de rango condicionante y un 2,25% en rango crítico. Para la arteria cerebral izquierda el 12,36% cae dentro de rango condicionante y un 1,12% en rango crítico. De estos 3 pacientes presentaron alteración bilateral lo cual corresponde a un 3,37%. (Tabla 5)

Durante el período de estudio se reportan un total de 11 pacientes con antecedente de evento cerebrovascular lo cual corresponde a un 12,36%, todos ellos de origen isquémico. Únicamente 4 de estos eventos se presentaron dentro del período de estudio, sin Doppler control previo. La mortalidad fue de 1,12% (n=1), sin embargo, cabe destacar que este paciente no tenía una adecuada adherencia al tratamiento. Y su primer Doppler transcraneal se realizó durante el evento agudo.

Un total de 25 pacientes (28,08%) obtuvieron un resultado alterado en su ecografía doppler transcraneal. Con base en los hallazgos anormales se realizó un cambio en el tratamiento. En el grupo de pacientes con doppler alterado y cambio de tratamiento no se notificaron nuevos eventos a nivel de sistema nervioso central. (Figura 1)

En cuanto al tratamiento de base el 100% se encuentra con ácido fólico, el 87,64% utilizan hidroxiurea, el 71,91% ameritan profilaxis antibiótica, un 12,38% se encuentran en esquema de transfusión mensual y un 7,87% se mantienen con quelante.

El 37,58% asoció algún tipo de comorbilidad, estas se agruparon dentro de neurológicas, cardiovasculares, respiratorias y hematológicas. Dentro de las neurológicas se encontró antecedente cefalea migrañosa en 7,87% (n=7), antecedente de AVC en 6 pacientes (6,74%), episodio previo de isquemia cerebral transitoria 1,12% (n=1) y epilepsia 1,12%. Las respiratorias corresponden a asma en un 6,74% (n=6) de los casos. Como alteraciones hematológicas sobreagregadas se encontraron 3 pacientes (3,37%) con deficiencia parcial de Factor VII y 1 paciente con niveles bajos de proteína S (1,12%). (Tabla 6)

Se observó una correlación negativa estadísticamente significativa entre la edad de los pacientes y las velocidades sistólicas promediadas ($r=-0.24$, $p=0.03$). A partir de los 5 años, la correlación obtenida fue mejor ($r=-0.37$, $p=0.003$). A su vez, también se observó una correlación positiva y estadísticamente significativa entre la edad y los valores de hemoglobina de los pacientes ($r=0.29$, $p=0.008$). De nuevo, en mayores de 5 años esta correlación adquiere mayor fuerza ($r=0.35$, $p=0.005$). No se observó correlación significativa entre la edad y los valores de HbS o Hb fetal.

Aunque las mujeres presentaron un valor promedio de velocidades sistólicas promediadas mayor al de los hombres ($132,33 \pm 34.0$ vs. $127,79 \pm 29,6$) no se encontraron diferencias significativas en esta comparación entre ambos sexos.

Tampoco se encontraron diferencias significativas entre sexo en relación con los valores de hemoglobina, HbS o Hb fetal. No se encontraron diferencias significativas entre sexo en cuanto a la distribución de genotipos (genotipo SS, SC y beta talasemia).

Se observó una moderada correlación lineal negativa ($r=-0.37$) que alcanzó significancia estadística ($p=0.001$) entre los valores de hemoglobina y las velocidades sistólicas promediadas medidas. No obstante, no se obtuvo significancia estadística en la correlación lineal entre los valores de hemoglobina S (Spearman=-0.16, $p=0.26$) o hemoglobina fetal (Spearman=0.13, $p=0.32$) y las velocidades sistólicas promediadas.

Si bien los pacientes con genotipo SS presentaron velocidades sistólicas promediadas mayores ($131,66 \pm 32,75$) en comparación con las observadas en pacientes con el genotipo SC ($91,2 \pm 6,4$) y Beta talasemia ($125,04 \pm 19,7$), la comparación de promedios no resultó significativa, posiblemente debido a la alta variabilidad presente en los valores de los genotipos SS y SC. Más aún, en el modelo de regresión lineal múltiple utilizando como variable dependiente el valor más alto de velocidad sistólica promediada para cada paciente y como variables independientes la presencia de los diferentes genotipos (SS, SC y Beta talasemia), tampoco se encontró correlación estadísticamente significativa entre las velocidades sistólicas promedias y ninguno de estos genotipos, luego de ajustar por edad y nivel de hemoglobina en sangre. En este modelo únicamente el nivel de hemoglobina mantuvo una correlación negativa estadísticamente significativa luego de ajustar por edad y genotipo del paciente.

No se observó asociación significativa entre las complicaciones registradas (ver lista de complicaciones) y ninguna de las variables de interés estudiadas (sexo, edad, nivel de hemoglobina, HbS, HbF y genotipo). Secundariamente se analizó la asociación entre dichas variables de interés y una variable compuesta que agrupaba el resto de complicaciones bajo una misma categoría. De esta forma se encontró

que los pacientes con un genotipo SS presentaron una probabilidad cuatro veces mayor, de asociar cualquier tipo de complicación en comparación con los pacientes que no tenían este genotipo (OR: 4.2; IC 95: 1,1 – 15,9).

De igual manera, los pacientes que mostraban el genotipo de beta talasemia, tuvieron una reducción de casi un 80% de la probabilidad de asociar cualquiera de las complicaciones registradas en dicha variable compuesta (OR: 0,23; IC 95: 0,06 – 0,94). Ambos resultados se obtuvieron luego de ajustar por el valor de las velocidades sistólicas promediadas, nivel de hemoglobina, la edad y sexo del paciente.

DISCUSIÓN

Las complicaciones a nivel de sistema nervioso central son desafortunadamente comunes en pacientes con anemia drepanocítica. Estas se encuentran en relación al fenómeno vasooclusivo y hemólisis y se pueden manifestar como infarto cerebral, ataque isquémico transitorio, hemorragia intracraneana, cambios cognitivos o de comportamiento y convulsiones. Ocasionalmente se pueden encontrar aneurismas y malformaciones arteriovenosas.¹²

Es por esta razón que en los últimos 40 años se han dado avances en busca del diagnóstico y tratamiento de pacientes con riesgo de AVC, siendo esta una complicación mayor, la cual genera gran morbilidad y mortalidad asociada. Con los estudios realizados, se determinó el uso de *Doppler* Transcraneal como el método más costo efectivo de tamizaje para riesgo de infarto cerebral en pacientes con drepanocitosis.¹³ En este contexto, la detección de velocidades medias de flujo altas con DTC, es un indicador indirecto de estenosis que puede ayudar a seleccionar la modalidad terapéutica y la frecuencia con que se deben monitorizar los enfermos.

En general la incidencia por edad del primer evento cerebrovascular en anemia drepanocítica, en pacientes con tamizaje y profilaxis adecuada, es de 0.13% en pacientes menores de 24 meses, aumentando hasta un 1% entre los 2 a 5 años con una ligera disminución a un 0.79% entre los 6 a 9 años. Su incidencia declina hasta presentar un segundo pico el cual se observa en pacientes mayores de 50 años donde se ha reportado un aumento de hasta un 1.3%. En contraste la incidencia reportada en pacientes sin tamizaje ni tratamiento es de hasta un 11% para evento isquémico y 3% para hemorrágico antes de los 20 años de edad.¹⁴

Se encontró que la edad promedio y desviación estándar del primer estudio con ecografía doppler transcraneal fue de 6.92 años con $\pm 3,23$ años y la edad promedio y desviación estándar del primer evento neurológico fue de 6,36 años con $\pm 4,52$ años, lo cual correlaciona con los rangos de edad reportados a nivel internacional donde se produce una mayor incidencia de eventos cerebrovasculares.

Dentro de los hallazgos encontrados hubo una discreta mayoría en la prevalencia del género masculino sobre el género femenino. En los análisis realizados en relación al sexo, se describe una afectación equitativa para hombres y mujeres. Esta hemoglobinopatía es un desorden irreversible, cuya herencia es autosómica recesiva (no ligada al sexo). La importancia en cuanto al género afectado por esta patología recae sobre la relación de aumento en la morbilidad en pacientes masculinos. Gladwin et al describe como posible hipótesis una mayor producción de Hb Fetal en mujeres debido a una mayor respuesta y biodisponibilidad al óxido nítrico en comparación con el género masculino, lo cual confiere un factor protector.

15

La ubicación geográfica según los sitios de residencia de los pacientes estudiados se encuentra ampliamente distribuida por todo el país, con un mayor volumen en la provincia de San José, esto en probable relación a la migración hacia zona urbana, así como la permanencia de extranjeros en la capital. Sin embargo, al obtener las tasas de prevalencia de enfermedad por provincia, se observa que la región Chorotega y del Atlántico son las de mayor porcentaje, esto apoya que el desequilibrio observado es un reflejo de la expansión de la población afrocaribeña desde la región Atlántica al Valle Central. Dichas poblaciones se han mantenido como comunidades reproductoras separadas y solo recientemente han iniciado un proceso de mezcla racial e integración cultural, lo cual favorece la mutación. En el caso de la región de Guanacaste, las raíces parcialmente africanas de la población se remontan hasta la segunda mitad del siglo XVI con la trata de esclavos.¹⁶ Estos datos indican que el tamizaje de hemoglobinas anormales debe orientarse y realizarse en toda la población tanto caucásica como etnia negra ya que ambas están en riesgo.

Al evaluar el genotipo se encuentra que la mayoría de nuestros pacientes son homocigotos (Hb SS en un 85,39%). A nivel mundial se observa esta predominancia, con un estimado de 65% para SS. Aproximadamente un 25% de los pacientes presentan una condición heterocigota, la cual se asocia a

manifestaciones clínicas más leves y una mayor sobrevida del eritrocito.¹⁷ Entre los pacientes con genotipos comunes de síndrome drepanocítico, el accidente vascular cerebral es más común en aquellos con anemia drepanocítica (SS). La proporción para pacientes con otros genotipos (dentro de los más frecuentes SC y S Beta talasemia) no se han reportado.¹⁸

En cuanto al examen neurológico, es importante recordar que la forma clínica más común de aparición del evento suele ser una hemiparesia, siendo este el síntoma residual más reportado, sin embargo, los pacientes suelen recuperarse de su clínica neurológica hasta en un 62,5% en un plazo de días o semanas, independientemente del tratamiento aplicado.¹⁸ Esto también se vió reflejado en nuestra población de estudio ya que un total de 6 pacientes se describió con examen neurológico anormal, todos estos con eventos previos, es decir, un 54,54% de los pacientes con antecedente de AVC persisten con secuelas.

El estudio STOP demostró que al tratar con transfusión a aquellos pacientes con anomalías en las velocidades de acuerdo al rango en que se encontrara la velocidad media máxima (TAMV por sus siglas en inglés) se obtendría una reducción del riesgo de evento isquémico hasta llegar a un 1%.¹⁹ Las categorías asignadas incluyen los rangos de velocidades menores de 170 cm/s la cual se clasifica como normal, velocidades de 170 a 199 cm/s el cual se considera un rango condicionante y velocidades mayores de 200 cm/s las cuales corresponden a anormales.²²

Al analizar el flujo sistólico cerebral en la ACM en edad pediátrica, los valores normales se encuentran por debajo de 90 cm/s; sin embargo, en pacientes con drepanocitosis se registran velocidades entre 130-140 cm/s debido a la anemia crónica, sin asociarse a incremento del riesgo de AVC.⁵ Las velocidades del FSC en los pacientes estudiados resultaron superiores a lo considerado como normal para los niños que no padecen esta enfermedad, lo que coincide con investigaciones previas.

La anemia crónica contribuye al incremento de las velocidades del FSC, aunque no constituye un elemento aislado en la fisiopatología de la ECV, sino que se implican otros factores. La disminución de la hemoglobina limita el aporte de oxígeno al tejido cerebral y como mecanismo de compensación ocurre hiperemia que se evidencia en el aumento de las velocidades de FSC. La relación entre la gravedad de la anemia y el aumento de estas velocidades ha sido confirmada en varios estudios.⁵

Se ha descrito la ECV silente en pacientes con anemia drepanocítica. En contraste a ECV aguda, el diagnóstico de isquemia silente está basado en las siguientes características: ausencia de historia de eventos neurológicos durante más de 24h, área (más de 3 mm de diámetro) de incrementada intensidad en T2 en imágenes de RMN, resultados anormales de evolución neurocognoscitiva. Se ha demostrado que la memoria a corto plazo juega una función importante en la adquisición de vocabulario y destreza en la lectura, comprensión del habla, aritmética y razonamiento, así como defectos en la habilidad visual, atención, memoria a corto plazo, que tienen implicaciones profundas para el logro educacional y en las actividades diarias de la vida.²¹ Por lo antes expuesto se debe considerar el abordaje integral. Según los datos recolectados un 5,62% de los pacientes tienen diagnóstico de trastorno de aprendizaje, dicha patología probablemente se encuentre subdiagnosticada.

En cuanto a comorbilidades asociadas, se encontró la deficiencia parcial de factor VII en un 3,37%. Raffini et al reportaron en el 2005, mediante el estudio prospectivo de las pruebas de coagulación en pacientes con drepanocitosis, niveles disminuidos de Factor V y VII con la consiguiente prolongación del TP en un 8% de los pacientes, dentro de la fisiopatología propuesta se encuentra una disminución en la síntesis hepática secundaria a injuria por hipoxia en el sistema hepatobiliar o aumento en el consumo debido a un aumento en la actividad procoagulante.²⁰

CONCLUSIONES

Con el estudio realizado fue posible describir las características epidemiológicas y variables hematológicas de los pacientes con drepanocitosis que se someten a evaluación con *Doppler* Transcraneal.

Se dio respuesta al objetivo principal del estudio pues se logró demostrar el impacto que se genera en esta población al utilizar como método de prevención primaria el tamizaje con DTC para detectar pacientes en riesgo de ECV de acuerdo a la categorización en base a la velocidad de flujo sistólico dada por la TAMX. Llegando a una incidencia de 0 casos nuevos por año (2014-2015) a partir del uso sistematizado de esta prueba de gabinete.

Se obtuvo una asociación en relación a la edad y niveles de hemoglobina, en cuanto a la edad se observa el comportamiento biológico que se da en población sana donde hay un aumento en el flujo sistólico cerebral en niños pequeños y conforme aumenta la edad una desaceleración de la misma, sin embargo, en nuestra población de estudio estas velocidades se van a encontrar aumentadas con respecto a los rangos normales, debido en parte a la anemia característica de la enfermedad. Así mismo se encontró una asociación entre niveles bajos de hemoglobina y aumento en las velocidades.

Al comparar velocidades en pacientes homocigotos y heterocigotos se observa diferencia en el promedio de velocidades sistólicas. Sin embargo, no logra ser estadísticamente significativo debido al tamaño de la muestra.

A partir del 2005 con el tamizaje neonatal para hemoglobinopatías se logra una detección temprana de la drepanocitosis favoreciendo no solo la sobrevivencia, sino que también produce una mejor calidad de vida debido al inicio de un tratamiento temprano. Así mismo, la detección de portadores junto al consejo genético prevendría la aparición de nuevos casos.

LIMITACIONES Y SEGOS

Limitaciones:

- Nuestro estudio al ser retrospectivo con revisión de expedientes, se encuentra limitado en gran parte por el tipo de diseño, ya que existen expedientes incompletos y/o extraviados. Todos estos datos no recopilados generan importantes sesgos de información.

RECOMENDACIONES

- El Doppler Transcraneal ha demostrado ser una herramienta de tamizaje con adecuada sensibilidad y especificidad, en base a sus resultados se logra optimizar la terapia de los pacientes drepanocíticos para disminuir el impacto de la vasculopatía oclusiva a nivel de sistema nervioso central. Según lo observado en nuestros resultados la incidencia de evento cerebrovascular disminuyó a través de los años de estudio, siendo en un inicio una incidencia mayor a lo reportado a nivel internacional y para el año 2016 de un 0%. Basándose en el cambio de enfoque hacia prevención primaria según las guías presentadas en el estudio STOP, los pacientes drepanocíticos en edad pediátrica deberían tener acceso a su evaluación anual, así como ajustes de frecuencia y tratamiento de acuerdo a los hallazgos encontrados, con el fin de mantener este abordaje la institución debería contar con el equipo de US apropiado.
- El infarto silente genera un gran porcentaje de discapacidad cognitiva lo cual va a generar impacto tanto en rendimiento escolar como en el desempeño de las actividades cotidianas, aunque en este momento se encuentre subdiagnosticado se debe dar énfasis al manejo de los trastornos cognitivos o de aprendizaje, como parte del abordaje integral del paciente. A pesar de que no se logre un diagnóstico definitivo debido al costo de los estudios para diagnóstico, dada la alta prevalencia en esta población se debe dar apoyo tanto de Psicología como Psicopedagogía.
- El aumento de la presión sistólica sistémica así como períodos de hipoxia nocturna se han descrito en la literatura como factores de riesgo para enfermedad cerebrovascular, sin embargo no se logró obtener datos con respecto a estas variables, por lo que se sugiere retomar el seguimiento de estas durante los controles de esta población.

- Debido a la asociación encontrada con un aumento de velocidad sistólica cerebral y riesgo de complicaciones se sugiere mantener terapia agresiva en pacientes con elevación de velocidades tanto rango crítico como condicionante.

ANEXOS

Tabla N1

**Características epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de drepanocitosis valorados con Ecografía Doppler Transcraneal en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños (n=89)
1 de febrero 2012 al 31 enero 2016**

Características Epidemiológicas		
Característica	N° de pacientes	Porcentaje
Género		
Masculino	50	56,18
Femenino	39	43,82
Edad		
2 a 4	23	25,84
5 a 9	43	48,31
10 a 14	22	24,71
15 a 16	1	1,12
Total	89	100

Fuente: Expedientes Clínicos, Hospital Nacional de Niños, "Dr. Carlos Sáenz Herrera".

Tabla N2

**Distribución de los pacientes por provincia con diagnóstico de drepanocitosis valorados con Ecografía Doppler Transcraneal en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños (n=89)
1 de febrero 2012 al 31 enero 2016**

<i>Provincia</i>	<i>N° pacientes</i>	<i>Tasa x 100 000 nacimientos</i>
<i>Guanacaste</i>	18	30,61
<i>Limón</i>	16	20,05
<i>Heredia</i>	8	12,29
<i>Puntarenas</i>	9	11,77
<i>San José</i>	19	8,32
<i>Cartago</i>	6	8,19
<i>Alajuela</i>	5	3,46
<i>TOTAL (prevalencia)</i>	89	11,15

Fuente: Expedientes Clínicos, Hospital Nacional de Niños, "Dr. Carlos Sáenz Herrera".

INEC proyección de la población nacional por provincias de 2005 a 2014.

Tabla N3

**Genotipo de los pacientes con diagnóstico de drepanocitosis valorados con Ecografía Doppler Transcraneal en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños (n=89)
1 de febrero 2012 al 31 enero 2016**

Genotipo	N° Pacientes	Porcentaje (%)
Homocigoto (Hb SS)	76	85,39
Heterocigoto	13	14,61
Total	89	100
Distribución de pacientes heterocigotos (n 13)		
Hb SBeta talasemia	11	78,57
Hb SC	2	2,24

Fuente: Expedientes Clínicos, Hospital Nacional de Niños, "Dr. Carlos Sáenz Herrera"

Tabla N4

**Hallazgos del examen neurológico de pacientes con diagnóstico de drepanocitosis valorados con Ecografía Doppler Transcraneal en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños (n=89)
1 de febrero 2012 al 31 enero 2016**

Examen Neurológico		
Hallazgos al examen neurológico	N° Pacientes	Porcentaje (%)
Normal	83	93,26
Anormal	6	6,74
Total	89	100

Fuente: Expedientes Clínicos, Hospital Nacional de Niños, "Dr. Carlos Sáenz Herrera".

Tabla N5

**Velocidades de flujo del primer estudio con *Doppler* Transcraneal en los pacientes con diagnóstico de drepanocitosis valorados en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños (n=89)
1 de febrero 2012 al 31 enero 2016**

Característica	Ubicación	
	ACMD	ACMI
Velocidad media cm/s (DE)	116,75 ± 31,96	119,49 ± 32,82
Rango normal (<170 cm/s)	76	77
Rango condicionante (170-199 cm/s)	11 (12,36%)	11 (12,36%)
Rango crítico (>200 cm/s)	2 (2,25%)	1 (1,12%)

Fuente: Expedientes Clínicos, Hospital Nacional de Niños, "Dr. Carlos Sáenz Herrera".

Tabla N6

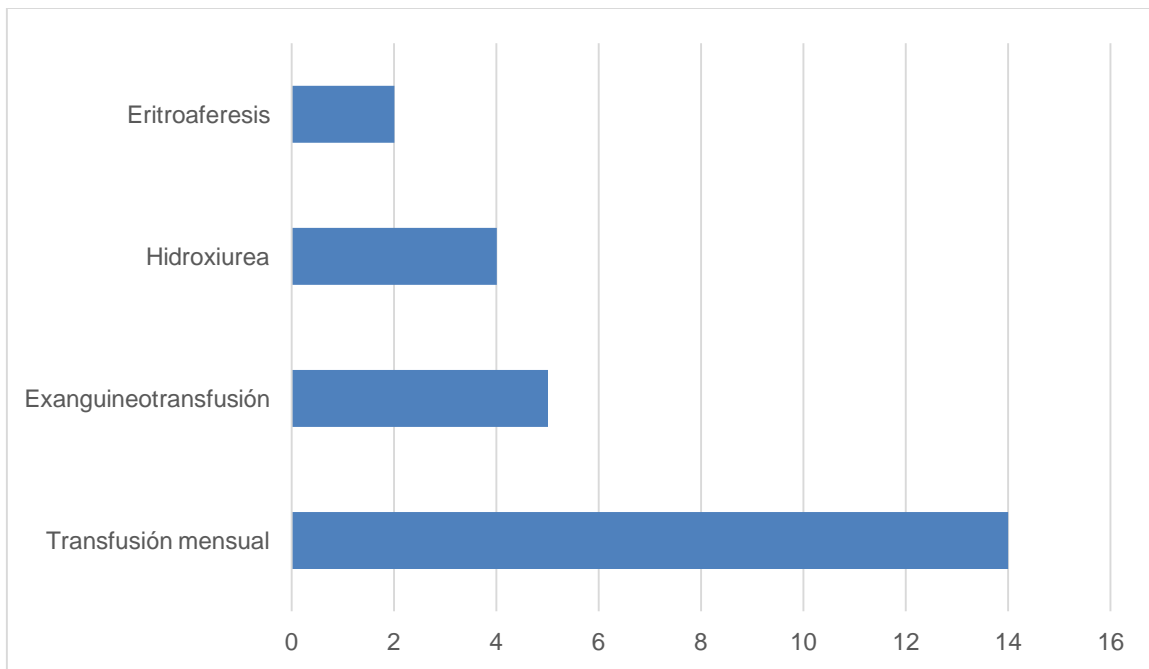
**Comorbilidades asociadas en los pacientes con diagnóstico de drepanocitosis valorados con Ecografía Doppler Transcraneal en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños (n=89)
1 de febrero 2012 al 31 enero 2016**

Tipo de complicación	N° Pacientes	Porcentaje (%)
Neurológicas		
Cefalea migrañosa	7	7,87
Antecedente de AVC	6	6,74
Epilepsia	1	1,12
ICT	1	1,12
Cardiovascular		
CIA OS	2	2,25
Insuficiencia aórtica	2	2,25
Hematológicas		
Déficit parcial de factor VII	3	3,37
Proteína S baja	1	1,12
Respiratorias		
Asma	6	6,74
Total	29	32,58

Fuente: Expedientes Clínicos, Hospital Nacional de Niños, "Dr. Carlos Sáenz Herrera".

Figura N1

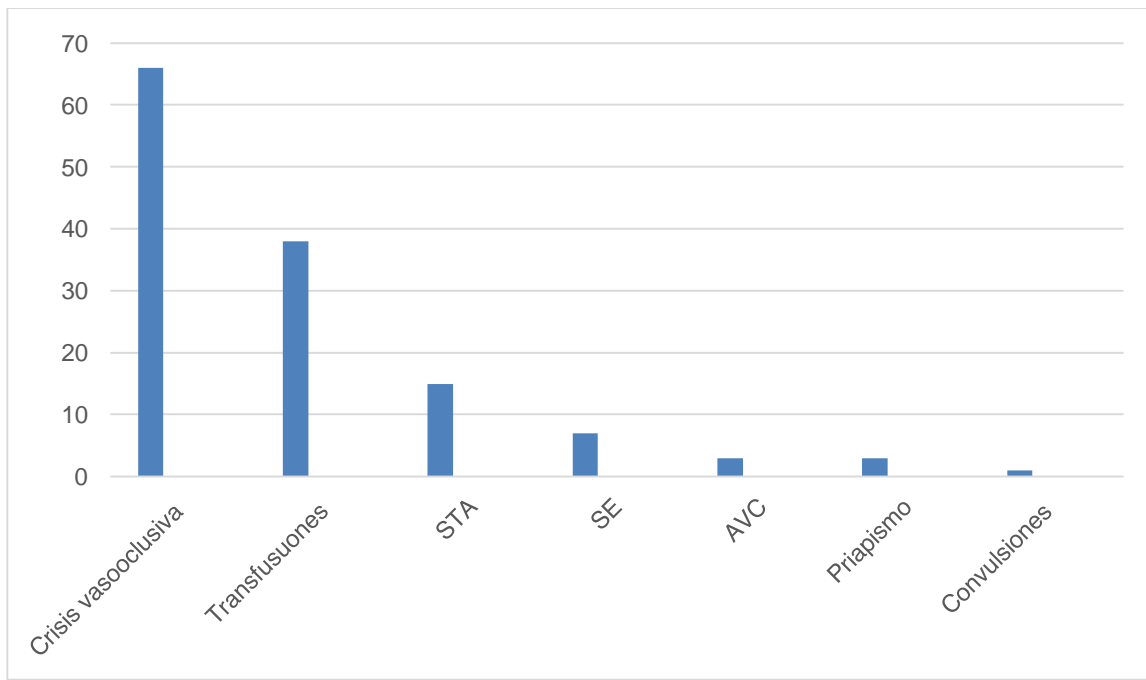
**Cambio de tratamiento en los pacientes con diagnóstico de drepanocitosis y
reporte alterado en su primera evaluación con Doppler TranscraNeal
1 de febrero 2012 al 31 enero 2016**



Fuente: Expedientes Clínicos, Hospital Nacional de Niños, "Dr. Carlos Sáenz
Herrera".

Figura 2

Frecuencia de complicaciones en los pacientes con diagnóstico de drepanocitosis en el año previo a valoración con Ecografía Doppler Transcraneal en el Servicio de Hematología del Hospital Nacional de Niños 1 de febrero 2012 al 31 enero 2016



Fuente: Expedientes Clínicos, Hospital Nacional de Niños, "Dr. Carlos Sáenz Herrera".

BIBLIOGRAFÍA

1. Buchanan I, James-Herry A, Osunkwo I. The Other Side of Abnormal: A case Series of Low Transcranial Doppler Velocities Associated With Stroke in Children With Sickle Cell Disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012; 35: 543-6.
2. Holmstedt C, Adams R. Neurologic Complications of Hemoglobinopathies. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2011;17(1):56–72.
3. Dampier C, Setty Y, Eggleston B, Brodecki D, O`Neil P, Stuart M. Vaso-Occlusion in Children With Sickle Cell Disease Clinical Characteristics and Biological Correlates. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 785-790.
4. Powars D. Mangement of Cerebral Vasculopathy in Children With Sickle Cell Anemia. *British Journal of Hematology* 2000; 108: 666-678.
5. Verlhac S. Transcranial Doppler in Children. *Pediatr Radiol*. 2011; 41: S153-S156.
6. Carvajal G, Díaz A, Chacón L. Manejo del Dolor en la Drepanocitosis. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*. 2011; 597: 229-234.
7. Sarkar N, Sharma VK. Transcranial Doppler in Sickle Cell Disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014; 36: 664-7.
8. Salazar R. La Hemoglobina S en la población Venezolana. *Invest Clín*. 2004; 45: 175-183.
9. Buchanan I, James-Herry A, Osunkwo I. The Other Side of Abnormal: A Case Series of Low Transcranial Doppler Velocities Associated With Stroke in Children With Sickle Cell Disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013; 35: 543-6.
10. Berra A, Cavalhaes R, Gomes P, Silva C, Lobo C. Abnormal Transcranial Doppler Ultrasonography in Children with Sickle Cell Disease. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2012; 34: 307-10.
11. Steven G, Reneé C, Xiangke H, Clark R, James F, Rathi V. Transcranial Doppler Ultrasonography in Infants with Sickle Cell Anemia: Baseline Data from the BABY HUG Trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 54(2): 256-259.

12. Venkataraman A, Adams R. Neurologic complications of sickle cell disease. *Handbook of Clinical Neurology*, Vol 120 (3rd series)
13. Bulas D. Screening children for sickle cell vasculopathy: guidelines for transcranial Doppler evaluation. *Pediatr Radiol*. 2005; 35: 235-241.
14. DeBaun M, Kirkham F. Sickle Cell Disease: Challenges and Progress. *Blood*. 2016; 127: 829-838
15. Olatundum O. Gender Differences in Sickle Cell Crises: Implications for Genetic Counselling and Psychoterapy. *J Psychol Psychoter*. 2013; 3: 2-11.
16. Morera B, Marín R, Barrantes R. Análisis de varios marcadores genéticos clásicos en la población de Costa Rica. *Rev biol trop*. 2001; 49: 1237-1252.
17. Wang W. Central Nervous System Complications of Sickle Cell Disease in Children: an Overview. *Child Neuropsychology*. 2007; 13: 103-119.
18. Ohene-Frempong S, Weiner J, Sleeper L, Miller S, Embury S, Moohr J et al. Cerebrovascular Accidents in Sickle Cell Disease: Rates and Risk Factors. *Blood*. 1998; 288-294.
19. Naffa L, Tandon Y, Irani N. Transcranial Doppler Screening in sickle cell disease: The implications of using peak systolic criteria. *World J Radiol*. 2015; 28: 52-56.
20. Raffini L, Niebanck A, Hrusovsky J, Stevens A, Blackwood-Chirchir A, Ohene-Frempong K, et al. Prolongation of the Protrombin Time an Activated Partial Tromboplastin Time in Children With Sickle Cell Disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2006; 47: 589-593.
21. Steven A, Raghvan P, Rath T, Gandhi D. Neurologic and Head and Neck Manifestations of Sickle Cell Disease. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2016; 30 (4): 779-798.
22. Flumignan V. Role of TCD in sickle cell disease: A review. *J. Permed*. 2012; 1: 265-268.