

Riesgo de ictus isquémico en niños cubanos con anemia drepanocítica: Estudio con Doppler transcraneal

Risk of ischemic stroke in Cuban children with sickle cell anemia: A transcranial Doppler study

Scherle-Matamoros Claudio Enrique,* Alvarado-Henríquez José Darío,* Fernandez-Cue Leda,* Svarch Eva, ** González-Otero Alejandro**

* Unidad de Ictus. Servicio de Neurología. Hospital CQ "Hermanos Ameijeiras"; La Habana, Cuba.
** Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La elevación de la velocidad de flujo en las arterias cerebrales medias, determinada mediante ultrasonido Doppler transcraneal, predice la ocurrencia de isquemia cerebral en niños con anemia drepanocítica.

OBJETIVO: Describir las características del Doppler transcraneal y evaluar el riesgo de ictus isquémico en enfermos con hemoglobinopatía SS.

MÉTODOS: Se estudiaron 107 pacientes menores de 16 años remitidos desde el Instituto de Hematología e Inmunología de la Habana con diagnóstico de anemia drepanocítica. El riesgo de ictus isquémico se clasificó de acuerdo con el nivel de la velocidad media de flujo promediada en el tiempo (TAMM), según la escala del estudio STOP.

RESULTADOS: La edad media de los enfermos fue de 9.6 años. En 86.9% de los enfermos la TAMM en las arterias cerebrales medias eran inferiores a 170 cm/seg y en 7% superiores a 200 cm/seg. Existió una correlación inversa entre la edad y los niveles de hemoglobina con la velocidad de flujo en las arterias estudiadas. Se encontraron asimetrías interhemisféricas en la velocidad media de flujo de las arterias cerebrales anteriores en 38.3% de los casos, seguido de las cerebrales medias (30.8%) y en 15.9% de las carótidas internas extracraneales.

CONCLUSIONES: El riesgo de ictus isquémico en los enfermos estudiados parece ser inferior al que se describe en la literatura. La elevada velocidad de flujo en las arterias cerebrales es poco común. En cambio, las asimetrías interhemisféricas entre vasos homólogos son frecuentes.

Palabras clave: Anemia drepanocítica, Cuba, Doppler transcraneal, ictus, enfermedad cerebrovascular, neurología.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Elevated flow velocity in the internal carotid artery or middle cerebral artery, detected by transcranial Doppler (TCD) ultrasonography, predicts an increased risk of stroke in children with sickle cell disease.

OBJECTIVE: To describe the characteristics of TCD and to evaluate ischemic stroke risk in children with sickle cell anemia.

METHODS: We prospectively studied 107 patients less than 16 years old remitted from Hematology and Immunology Institute of Havana with the diagnosis of sickle cell disease. The risk of stroke was classified according to the highest time averaged mean blood flow velocity (TAMM), according to STOP study.

RESULTS: The mean age of patients was 9.6 years. An 86.9% have TAMM velocity in middle cerebral arteries below to 170 cm/s and 7% over 200 cm/s. There was an inverse correlation between the age and the level of the hemoglobin with the blood flow velocity in the studied arteries. We found inter-hemispheric asymmetry in the flow velocity of anterior cerebral artery in 38.3% of the cases, followed by the middle cerebral artery (30.8%) and the 15.9% of the extracranial internal carotid artery.

CONCLUSION: The risk of ischemic stroke in these patients appears to be lower than that described in the literature. The high flow velocity in cerebral arteries is uncommon. In contrast, hemispheric asymmetries between homologous vessels are frequent.

Key words: Cerebrovascular disease, Cuba, neurology, sickle cell anemia, stroke, transcranial Doppler.

Correspondencia: Claudio E. Scherle Matamoros.
San Lázaro 701, Ciudad Habana 3, Cuba. C.P. 10300.
Correo electrónico: csm@infomed.sld.cu, csmatamoros@yahoo.com

Artículo recibido: Marzo 3, 2013.
Artículo aceptado: Marzo 27, 2013.

INTRODUCCIÓN

La drepanocitosis es la hemoglobinopatía más frecuente en el mundo. Se debe a una alteración estructural de la cadena β de la globina en la que el ácido glutámico es reemplazado por la valina en la posición 6, y es la principal causa de infarto cerebral en la infancia.¹ Antes de la segunda década de la vida, cerca de 17% de los enfermos con anemia drepanocítica (AD) presentan manifestaciones isquémicas cerebrales, las cuales pueden ser recurrentes hasta en 66% de los casos.^{2,3}

La isquemia cerebral como complicación de la AD suele ser el resultado de la estenosis u oclusión de la porción distal de las carótidas internas y los segmentos proximales, principalmente de las arterias de la circulación anterior.^{3,4} En este contexto clínico, la detección de las velocidades medias de flujo (VMF) altas en el Doppler transcraneal (DTC) es un indicador indirecto de estenosis en las arterias intracraneales.⁵

Con el propósito de identificar a los enfermos en riesgo de enfermedad cerebrovascular el parámetro utilizado es la velocidad media de flujo promediada en el tiempo (TAMM) en la arteria cerebral media (ACM) y la arteria carótida interna (ACI).⁵⁻⁷ Sin embargo, cuando se estudian series de pacientes con AD es frecuente registrar velocidades de flujo elevadas en las arterias cerebrales anteriores (ACA) y asimetrías interhemisféricas en los vasos intracraneales, parámetros que podrían ayudar a decidir la frecuencia con que se debe monitorizar el enfermo o la variante de tratamiento a seguir. El objetivo de este trabajo es describir las características del DTC en los niños con AD.

MÉTODOS

Realizamos un estudio descriptivo y de corte transversal de los resultados de la evaluación con DTC en enfermos menores de 16 años con diagnóstico de AD remitidos de forma consecutiva por el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI), sin antecedentes de enfermedad cerebrovascular sintomática o de haber sido tratado con transfusiones durante un periodo de tres meses previos al estudio. El estudio del tipo de hemoglobinopatía se realizó por electroforesis en acetato de celulosa a un pH de 8.6.

Las evaluaciones con DTC se realizaron entre abril de 2008 y diciembre de 2010, en el laboratorio de hemodinámica del hospital clínico quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" por neurólogos de la unidad de ictus entrenados al respecto. Previo a la realización del estudio, se explicó al familiar y al paciente las características no invasivas y la metodología a seguir. Los enfermos no fueron sedados y no se les permitió dormir. Se utilizó un equipo de DTC, T2 de la casa comercial DWL alemana. Con el enfermo en posición supina, se colocó el transductor de 2 mHz sobre las ventanas temporales; el volumen muestra fue situado en 12 mm. Las arterias cerebrales medias (ACM) se estudiaron a una profundidad entre 30 y 65 mm. La bifurcación carotídea y la arteria cerebral anterior (ACA) se exploraron entre 40-70 mm de profundidad. La porción proximal de la arteria carótida interna (ACI) extracraneal se examinó en el cuello desplazando la sonda de 4 mHz por dentro del músculo esternocleidomastoideo, en la modalidad de Doppler continuo, y la distal al ángulo de la mandíbula a través de la ventana

submandibular con la sonda de 2 mHz, en Doppler pulsado, a una profundidad entre 20-55 mm. Los registros fueron realizados con intervalos de 2 mm.

Los resultados del DTC se organizaron según el riesgo de desarrollar un ictus isquémico de acuerdo con la clasificación para la TAMM utilizada en el estudio "Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia" (STOP): Grupo normal, velocidad de flujo < 170 cm/s, condicional entre 171-200 cm/s y de riesgo o anormales, superiores a 200 cm/s).^{7,8} En los enfermos en los que la TAMM registrada fue mayor de 170 cm/s y/o existieron asimetrías hemisféricas mayores o iguales al 30% entre las vmf de vasos homólogos, la prueba fue repetida por otro examinador. El punto de corte de TAMM asumido para decir que en la ACA la velocidad de flujo era elevada fue de 170 cm/s.

Antes de iniciar el estudio se obtuvieron los siguientes datos: edad, sexo, color de la piel, última cifra de hemoglobina, tipo de hemoglobinopatía, fecha de la última transfusión de sangre y si el niño tenía alguna causa de síndrome febril agudo.

Aspectos éticos

Se explicó a los familiares la importancia de los resultados del estudio con ultrasonido para el seguimiento del enfermo y la selección del tratamiento. En cada caso se obtuvo el consentimiento informado para utilizar los resultados obtenidos con fines de investigación. La información personal se conservó de forma confidencial.

Análisis estadístico

Se describieron las variables usando números absolutos, porcentajes, medias y desviación estándar. Para detectar diferencias entre los valores medios de las variables cuantitativas se empleó la t de Student. La relación entre la velocidad de flujo en las arterias intracraneales y los niveles de hemoglobina se calculó con el coeficiente de correlación lineal de Pearson. Con el paquete estadístico SPSS versión 11.5 se realizó el análisis. El nivel de significancia estadística fue establecido en 0.05.

RESULTADOS

Se estudiaron 107 pacientes, predominó el sexo masculino y el color de piel negro o mestizo (99/67.3%). La edad media fue de 9.6 años y el promedio de la hemoglobina fue de 79.5 g/L (7.9 g/dL) (*Tabla 1*). En 14 enfermos la TAMM superaba los 170 cm/s (siete en el rango condicional y siete en el grupo de riesgo); en el resto (93 casos/ 86.9%) los registros fueron inferiores a 170 cm/s (normales) (*Figura 1*).

Tabla 1. Características generales de los pacientes (n = 107).

Edad x (DE; rango)	9.6 años (3.7; 3-16)
Sexo masculino (n, %)	60 (40.8)
Color de la piel (n, %)	Negro 71 (48.3) Mestizo 28 (19) Blanco 8 (5.4)
Hemoglobina g/L x (DE/ rango)	79.5 (14/ 50-11.5)

DE: Desviación estándar.

Tabla 2. Resultados del Doppler transcraneal.

	Media	Derecha DE	TAMM (cm/s)	Izquierda			p
				Media	DE	Rango	
Arteria cerebral media	120.6	39	49-287	118.9	44.2	45-312	0.675
Arteria cerebral anterior	95.9	29.6	33-198	93.8	34.7	35.6-270	0.525
Arteria carótida interna	65.1	16.1	32-115	67.1	17.4	38-112	0.274

TAMM: Velocidad media de flujo promediada en el tiempo. **DE:** Desviación estándar. t de Student.

No se encontró una diferencia interhemisférica significativa entre los valores medios de TAMM de los tres vasos evaluados. Los valores medios de TAMM para las ACM, ACA y ACI fueron de 119.9, 95.2 y 66.1 cm/s, respectivamente (*Tabla 2*). En seis enfermos (5.6%) el registro de la TAMM superó los 170 cm/s en algunas de las ACAs. No se demostró relación entre la TAMM y el género de los pacientes. Existió una correlación inversa entre la velocidad de flujo de los tres vasos estudiados con respecto a los niveles de hemoglobina y la edad, con una tendencia a la disminución (*Tabla 3*). El mayor porcentaje de asimetrías se registró para la ACA (*Figura 2*).

DISCUSIÓN

El primer paso para preservar la función cerebral y evitar el ictus isquémico como complicación de la AD, radica en identificar

a los enfermos en riesgo de vasculopatía cerebral arterial avanzada antes del desarrollo de déficits neurológicos focales. Al respecto, la realización de exámenes periódicos con DTC ha tenido un impacto significativo en la atención a niños con esta enfermedad, a partir de la selección de los enfermos para ser tratados con exanguíneo transfusiones o hidroxiurea.^{4,7-9}

Adams R, et al. en 1992 encontraron que la detección de niveles de TAMM condicionales y anormales en las ACMs predicen el riesgo de ictus isquémico en 7 y 40% de los enfermos, respectivamente.⁷ Seis años más tarde, en el estudio STOP demostraron que las transfusiones periódicas para mantener la Hb S en menos de 30% reducen el riesgo de eventos isquémicos en 70%.⁸ Teniendo en cuenta las complicaciones del tratamiento con transfusiones y su duración, se inició el STOP II en el que participaron niños asintomáticos que habían sido tratados con

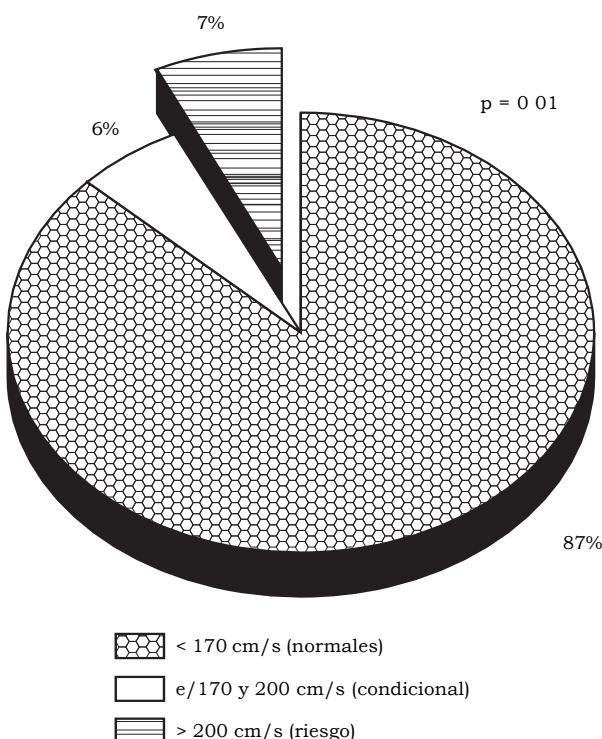


Figura 1. Clasificación del riesgo de ictus isquémico según el resultado del DTC (n = 107 pacientes).

Tabla 3. Correlación entre el resultado del DTC, la edad y los niveles de hemoglobina.

Velocidad de flujo (cm/s)	Edad	p	Hemoglobina	p
Arteria cerebral media	-201	0.003	-158	0.021
Arteria cerebral anterior	-256	0.000	-228	0.001
Arteria carótida interna	-089	0.194	-158	0.021

TAMM. Velocidad media de flujo promediada en el tiempo. Correlación lineal de Pearson.

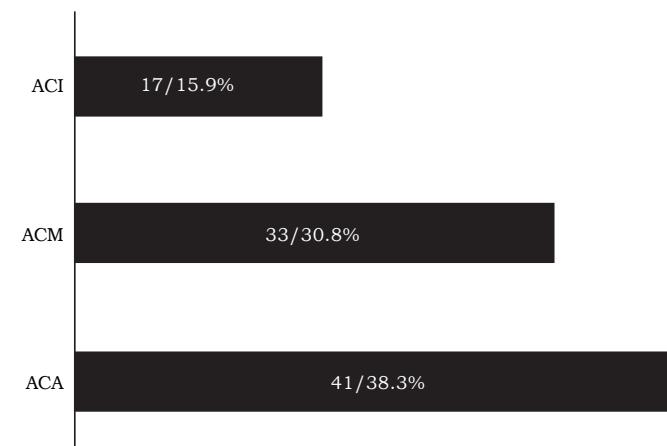


Figura 2. Asimetría en la velocidad de flujo de vasos homólogos (mayor de 30%) (n, %).

ACA: Arteria cerebral anterior. **ACM:** Arteria cerebral media. **ACI:** Arteria carótida interna.

transfusiones repetidas en el estudio anterior. A partir de los 30 meses de tratamiento los pacientes se dividieron al azar en dos grupos, para continuar o suspender la medicación. El grupo en el que se detuvieron las transfusiones, la velocidad del flujo sanguíneo aumentó en las arterias estudiadas y ocurrieron eventos isquémicos. Mientras que los casos tratados permanecieron asintomáticos. Esta investigación llevó a la conclusión de que el esquema de transfusiones debe mantenerse por tiempo indefinido. En el STOP II, 26.9% de los casos evaluados correspondían al grupo condicional y en 22.2% los registros de vmf eran mayores de 200 cm/s y sólo incluyeron pacientes con hemoglobinopatías SS o Sá.¹⁰

En nuestros casos, el menor porcentaje de niños en el grupo condicional y de riesgo (13.1%) debe responder al seguimiento especializado (por hematología) que reciben desde el momento en que se realiza el diagnóstico, prenatal o bien temprano en la vida.

En la drepanocitosis el valor pronóstico de los niveles elevados de TAMM en las ACAs está por determinar y es razonable pensar que tenga una correlación similar al de las ACMs. En un análisis reciente, a partir de los resultados del estudio multicéntrico STOP, Kwiatkowski, *et al.* concluyeron que la coexistencia de vmf anormales en la ACM y mayores de 170 cm/s en la ACA comportan un riesgo doble de lesión isquémica que debe ser tomado como criterio de exanguíneo transfusión.¹¹

La disminución de las cifras de hemoglobina es una condición que se caracteriza por niveles elevados de la velocidad de flujo en el ultrasonido lo que fue confirmado en este estudio. Por otro lado, en la drepanocitosis como expresión de las variaciones en el calibre del lumen arterial secundario a la vasculopatía que la distingue el aumento de la velocidad de flujo puede corresponder a una estenosis.¹¹

Una característica del DTC en la drepanocitosis es la frecuencia con que se encuentran asimetrías en la vmf de vasos homólogos, independientemente de los niveles de velocidad registrados. Schmidt, *et al.* describen en 44 adultos jóvenes (edad media de 21 años) que una diferencia mayor de 95% del límite de confianza debe ser tomada como patológica, valor que correspondió a 20 cm/s.¹² En un estudio reciente con DTC en enfermos con drepanocitosis sin estenosis intracraneales en la angio IRM, los autores proponen tomar como límite de tolerancia 75 cm/s.¹³ Nosotros consideramos significativa la diferencia interhemisférica mayor o igual a un 30%, por ser el valor aceptado en publicaciones referentes a Neurosonología.¹⁴ Resulta interesante que la frecuencia de las asimetrías coincide con el patrón de afectación anatómica de los vasos en la drepanocitosis, con predominio por la porción proximal de la ACM, ACA y la ACI intracraneal.¹²

Nuestro trabajo tiene limitaciones evidentes. La falta de correlación de los resultados del DTC con estudios de imagen con administración de fármacos de contraste o de imagen por resonancia magnética (IRM) con técnica de Time of Flight no permite definir si la causa de los niveles elevados de velocidad de flujo y las asimetrías encontradas son consecuencia de estenosis o hiperemia inducida por la disminución de la viscosidad sanguínea, aunque en esta última condición se afectarían todos los vasos por igual. La no realización de

estudios de IRM en los casos con velocidades de flujo elevadas en las ACAs no permite establecer la relación con lesiones isquémicas en ese territorio vascular. Por otro lado, no se controló la temperatura del enfermo (aunque no se recogió la referencia de síndrome febril en ninguno de los enfermos) y el nivel de glucemia; variables que pueden modificar la velocidad de flujo de manera transitoria.

CONCLUSIÓN

El porcentaje de enfermos con TAMM en niveles anormales y condicionales en las ACMs es inferior al descrito en otros estudios. El registro de velocidades de flujo elevadas en las ACAs es infrecuente a diferencia de las asimetrías entre vasos homólogos que son detectadas con frecuencia.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

No existen potenciales conflictos de interés para ninguno de los autores, en este informe científico.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Los autores no han declarado fuente alguna de financiamiento para este informe científico.

REFERENCIAS

1. Earley CJ, Kittner SJ, Feeser BR, Gardner J, Epstein A, Wozniak MA, et al. Stroke in children and sickle-cell disease: Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. *Neurology* 1998; 51: 169-76.
2. Zimmerman RA. MRI/MRA evaluation of sickle cell disease of the brain. *Pediatr Radiol* 2005; 35: 249-57.
3. Adams RJ. Neurological complications. In: Embury SH, Hebbel RP, Narla M, et al. (eds.). *Sickle cell disease: scientific principles and clinical practice*. Vol. 40. New York: Raven Press; 1994, p. 599-621.
4. Ohene-Frempong K, Wiener SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moehr JW, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 1998; 91: 288-94.
5. Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, Spencer MP, Caplan LR, Feldmann E, et al. Assessment: Transcranial Doppler ultrasonography. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004; 62: 1468-81.
6. Bulas D. Screening children for sickle cell vasculopathy: guidelines for transcranial Doppler evaluation. *Pediatr Radiol* 2005; 35: 235-41.
7. 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: 605-10.
8. Adams RJ, Brambilla DJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, et al. Transfusion prevents first stroke in children with Sickle Cell Disease: The "STOP" Study. *N Engl J Med* 1998; 339: 5-11.
9. Svarc E, Marcheco-Teruel B, Machín-García S, Menéndez-Veitia A, Nordan-Carrera I, Arencibia-Núñez A y cols. La drepanocitosis en Cuba. Estudio en niños. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2011; 27: 51-67.

10. Adams RJ, Brambilla D. Optimizing primary stroke prevention in sickle cell anemia (STOP II) trial investigators. Discontinuing prophylactic transfusion used to prevent stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 2769-78.
11. Kwiatkowski JL, Granger S, Brambilla DJ, Brown RC, Miller ST, Adams RJ. Elevated blood flow velocity in the anterior cerebral artery and stroke risk in sickle cell disease: extended analysis from the STOP trial. *Brit J Haematol* 2006; 134: 333-9.
12. Schmidt EA, Piechnik SK, Smielewski P, Raabe A, Matta BF, Czosnyka M. Symmetry of cerebral hemodynamic indices derived from bilateral transcranial Doppler. *J Neuroimaging* 2003; 13: 248-54.
13. Krejza J, Chen R, Romanowicz G, Kwiatkowski JL, Ichord R, Arkuszewski M, et al. Sickle cell disease and transcranial Doppler Imaging: Inter-hemispheric differences in blood flow Doppler parameters. *Stroke* 2011; 42: 81-6.
14. Alexandrov AV, Sloan MA, Wong LKS, Douville C, Razumovs AY, Koroshetz W, et al. Practice standards for transcranial Doppler ultrasound: Part I - test performance. *J Neuroimaging* 2007; 17: 11-18.