

**CARACTERIZACIÓN DE MANIFESTACIONES OTORRINOLARINGOLÓGICAS  
ASOCIADAS A LA ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES EN NIÑOS  
ATENDIDOS EN EL HOSPITAL INFANTIL NAPOLEÓN FRANCO PAREJA  
CARTAGENA DE INDIAS - COLOMBIA**

**AUTOR (A)**

**AURY GINETH PALACIOS ABADÍA**

Médico. Estudiante de Especialidad en Otorrinolaringología

**TUTORES**

**CINDY CARO VASQUEZ**

Docente Especialización en Otorrinolaringología  
Facultad de Medicina - Universidad de Cartagena

**INES BENEDETTI PADRÓN**

Docente Departamento de Ciencias Básicas  
Directora Grupo Histopatología  
Facultad de Medicina - Universidad de Cartagena

**PERLA VILLAMOR**

Otorrinolaringóloga pediatra  
Hospital infantil Napoleón Franco Pareja

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO QUIRÚRGICO  
ESPECIALIDAD EN OTORRINOLARINGOLOGÍA  
CARTAGENA, COLOMBIA  
2022**

Cartagena de Indias, 2 de Noviembre de 2022

Señores

**REVISTA CIENCIAS BIOMÉDICAS**

Departamento de Investigaciones

Facultad de Medicina - Universidad de Cartagena

E. S. D.

Cordial saludo.

Es mi deseo que el informe final del trabajo de investigación: **CARACTERIZACIÓN DE MANIFESTACIONES OTORRINOLARINGOLÓGICAS ASOCIADAS A LA ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES EN NIÑOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL INFANTIL NAPOLEÓN FRANCO PAREJA**, el cual fue realizado en conjunto con mi asesor y del cual los abajo firmantes somos autores:

\_\_\_\_\_ SI sea considerado, evaluado editorialmente, revisado por pares y publicado en la REVISTA CIENCIAS BIOMÉDICAS, órgano de información científica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena.

\_\_\_X\_\_\_ NO sea considerado, evaluado editorialmente, revisado por pares y publicado en la REVISTA CIENCIAS BIOMÉDICAS, órgano de información científica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena.

Atentamente.



---

**AURY GINETH PALACIOS ABADÍA**

Especialidad en Otorrinolaringología

## **CONFLICTOS DE INTERÉS**

Los autores del presente trabajo de Investigación no declaramos conflictos de intereses.

## **FINANCIACIÓN**

El presente Trabajo de Investigación fue financiado con recursos propios de los investigadores y por medio del acceso y uso de los medios y recursos, no económicos, ofrecidos por la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena y el Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja.

# CARACTERIZACIÓN DE MANIFESTACIONES OTORRINOLARINGOLÓGICAS ASOCIADAS A LA ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES EN NIÑOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL INFANTIL NAPOLEÓN FRANCO PAREJA CARTAGENA DE INDIAS - COLOMBIA

Palacios Abadía Aury Gineth <sup>1</sup>

Caro Vásquez Cindy Milena <sup>2</sup>

Benedetti Padrón Inés <sup>3</sup>

Villamor Rojas Perla <sup>4</sup>

1. Estudiante Especialidad en Otorrinolaringología. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Cartagena. Colombia.
2. Docente Asociado, Facultad de Medicina. Programa de Otorrinolaringología. Universidad de Cartagena. Otorrinolaringólogo. I.P.S. ORL Del Caribe. Cartagena. Colombia.
3. Docente Departamento de Ciencias Básicas. Directora Grupo Histopatología. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Cartagena. Colombia.
4. Otorrinolaringóloga Pediatra. Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja. Cartagena. Colombia.

## RESUMEN

**Introducción:** La enfermedad de células falciformes (EFC) es un síndrome clínico asociado a mutaciones en el gen de la  $\beta$ -globina, cuya forma más común es la anemia de células falciformes (ACF), un trastorno autosómico recesivo que afecta aproximadamente 100,000 personas en los Estados Unidos y millones en todo el mundo y cerca de 176,000 personas mueren cada año por esta causa y/o complicaciones secundarias. Presenta una mayor prevalencia en pacientes de raza negra, reportándose hasta en el 0.2% de los afroamericanos.

Se han descrito en la literatura diversas manifestaciones a nivel de cabeza y cuello, que incluyen pérdida auditiva, infecciones recurrentes, apnea obstructiva del sueño y mayores tasas de complicación postquirúrgica entre otras. En la actualidad no se cuenta con estudios que caractericen desde el punto de vista otorrinolaringológicos a los pacientes pediátricos con ACF, es así como surge la necesidad de conocer las principales manifestaciones otorrinolaringológicas de los niños con ACF atendidos en el Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja, centro médico donde se atienden la

mayoría de los pacientes pediátricos en Cartagena, y donde se encuentra una gran cantidad de pacientes con diagnóstico previo de ACF

**Objetivo:** Identificar las manifestaciones otorrinolaringológicas de los pacientes pediátricos con diagnóstico de anemia de células falciformes, atendidos en el Servicio de Otorrinolaringología Pediátrica del Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja (HINFP) de enero de 2015 a diciembre de 2021.

**Metodología:** Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, de corte transversal; se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos del periodo comprendido de enero de 2015 a diciembre 2021 de pacientes con Anemia de células falciformes (ACF) atendidos por el servicio de otorrinolaringología pediátrica del HINFP de la ciudad de Cartagena, Colombia, revisión de expedientes clínicos y quirúrgicos para recolección de información de las variables de estudio. Los datos se recopilaron y se tabularon en una base de datos en el programa Excel, se analizaron utilizando el paquete estadístico Stata Statistical versión 13. College Station, (TX: StataCorp LP). Se utilizaron tablas de contingencia para determinar las diferencias estadísticamente significativas entre la proporción de las categorías de las variables de naturaleza cualitativa utilizando el modelo Chi cuadrado de Pearson, estas fueron definidas y codificadas en la tabla de operacionalización de variables. Fueron consideradas diferencias estadísticamente significativas aquellas en las cuales el valor de p fue menor a 0.05.

**Resultados:** Se obtiene una cohorte de 1080 pacientes con ACF, resultan 297 atenciones por otorrinolaringología a 98 pacientes, una vez aplicados criterios de exclusión y confirmado el diagnóstico, se filtran un total de 80 pacientes de los cuales obtuvimos los siguientes resultados: igual proporción de hombres y mujeres atendidos tenían la enfermedad, el promedio de edad del diagnóstico fue de 34.9 meses (DE=  $\pm$  36 meses) y demoraron en promedio 4.6 años (DE=  $\pm$  4.4 años) para asistir por primera vez al otorrinolaringólogo. Entre los principales motivos de consulta se destacan los ronquidos, alteraciones de la audición, epistaxis, otitis y síntomas nasosinusales. En 5 audiometrías de 10 realizadas se documentó hipoacusia y en el timpanograma el resultado más frecuente fue una curva tipo C (40% de oídos derechos y 40% de oídos izquierdos) seguido por curvas tipo As principalmente en oído izquierdo. Los ronquidos se reportaron en el 31% de los pacientes, menos del 15% del total de pacientes presentaba hipertrofia de amígdalas palatinas, 11 pacientes presentaban hipertrofia de adenoides con obstrucción de acuerdo a hallazgos endoscópicos. 18.7% de los pacientes requirieron manejo quirúrgico, el procedimiento más frecuentemente realizado fue la adenoidectomía (53.3%) y no se presentaron complicaciones durante o después del procedimiento.

No hay una diferencia estadísticamente significativa para manifestaciones otorrinolaringológicas en relación con género, edad o diagnóstico de anemia vs rasgo falciforme.

**Conclusiones:** En el presente estudio encontramos el ronquido durante el sueño, principalmente en contexto de patología inflamatoria de la vía aérea como la principal causa de consulta y manejo por otorrinolaringología en los pacientes con ACF, no se identificaron factores asociados a la aparición de la sintomatología de sistemas otorrinolaringológicos con importancia estadística, ni se logra precisar los factores asociados a la persistencia o mejoría de la misma. Se requieren estudios con una base más amplia de pacientes que permitan conclusiones más precisas, además la elaboración de estudios prospectivos que permitan una mejor caracterización de estas manifestaciones.

**Palabras clave:** *Enfermedad de células falciformes, Anemia de células falciformes, Otorrinolaringología, niños, Colombia.*

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Sickle cell disease (SCD) is a clinical syndrome associated with mutations in the  $\beta$ -globin gene, whose most common form is sickle cell anemia (SCA), an autosomal recessive disorder that affects approximately 100,000 people in the United States and millions worldwide and about 176,000 people die each year from this cause and/or secondary complications. It has a higher prevalence in black patients, reporting up to 0.2% of African Americans people.

Various manifestations at the head and neck have been described in the literature, including hearing loss, recurrent infections, obstructive sleep apnea and higher rates of post-surgical complications, and others. At present, there are no studies that characterize pediatric patients with SCA from the otolaryngological point of view, which is how the need arises to know the main otolaryngological manifestations of children with SCA treated at the Napoleón Franco Pareja Children's Hospital, a center doctor where the majority of pediatric patients in Cartagena are cared for, and where a large number of patients with a previous diagnosis of SCA are found

**Objective:** To identify the otolaryngological manifestations of pediatric patients diagnosed with sickle cell anemia, treated at the Pediatric Otorhinolaryngology Service of the Napoleón Franco Pareja Children's Hospital (HINFP) from January 2015 to December 2021.

**Methods:** An observational, descriptive, retrospective, cross-sectional study was carried out; a non-probabilistic sampling of consecutive cases was carried out from January 2015 to December 2021 of patients with sickle cell anemia (SCA) treated by the pediatric otorhinolaryngology service of the HINFP in Cartagena city, Colombia, review of clinical records and surgical to collect information on the study

variables. Data were collected and tabulated in an Excel database and analyzed using the statistical package Stata Statistical version 13. College Station, (TX: StataCorp LP). Contingency tables were used to determine the statistically significant differences between the proportion of the categories of the variables of a qualitative nature using the Pearson Chi-square model, these were defined and coded in the variables operationalization table. Statistically significant differences were considered those in which the p value was less than 0.05.

**Results:** A cohort of 1080 patients with SCA was obtained, it was resulting in 297 otorhinolaryngology visits to 98 patients, once exclusion criteria were applied and the diagnosis confirmed, a total of 80 patients were filtered, from whom we obtained the following results: equal proportion of men and women attended had the disease, the average age of diagnosis was 34.9 months (SD=  $\pm$ 36 months) and it took an average of 4.6 years (SD=  $\pm$  4.4 years) to attend the otorhinolaryngologist for the first time. Among the main reasons for consultation are snoring, hearing disorders, epistaxis, otitis and nasal and sinus symptoms. In 5 audiometries out of 10 performed, hearing loss was documented and in the tympanogram the most frequent result was a type C curve (40% of right ears and 40% of left ears) followed by type As curves, mainly in the left ear. Snoring was reported in 31% of patients, less than 15% of all patients had palatine tonsil hypertrophy, 11 patients had adenoid hypertrophy with obstruction according to endoscopic findings. 18.7% of the patients required surgical management, the most frequently performed procedure was adenoidectomy (53.3%) and there were no complications during or after the procedure. There is no statistically significant difference for otorhinolaryngological manifestations in relation to gender, age or diagnosis of anemia vs. sickle cell trait.

**Conclusions:** In the present study we found snoring during sleep, mainly in the context of inflammatory pathology of the airway, as the main cause of consultation and management by otorhinolaryngology in patients with SCA, there were no factors associated with the appearance of symptoms. Of otorhinolaryngological systems with statistical importance, nor it is possible to specify the factors associated with its persistence or improvement. Studies with a broader base of patients are required to allow more precise conclusions, in addition to the development of prospective studies that allow a better characterization of these manifestations.

**Keywords:** *Sickle cell disease, Sickle cell anemia, Otorhinolaryngology, Children, Colombia*

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de células falciformes (EFC) es un síndrome clínico asociado a mutaciones en el gen de la  $\beta$ -globina, cuya forma más común es la anemia de células falciformes (ACF), un trastorno autosómico recesivo que afecta aproximadamente 100,000 personas en los Estados Unidos y millones en todo el

mundo y asociándose con 176.000 muertas directas o secundarias a esta causa cada año. La mayor prevalencia de EFC se da en pacientes de raza negra, reportándose hasta en el 0.2% de los afroamericanos. (1,2)

Las estimaciones recientes sugieren que, a nivel mundial, más de 300 000 niños nacen cada año con ACF, y proyecciones demográficas han estimado que el número anual de recién nacidos con ACF en todo el mundo superarán los 400.000 para 2050 (26).

En Colombia, de acuerdo al informe quinquenal de epidemiología nacional del Instituto Nacional de Salud, publicado en diciembre de 2018, se notificaron al Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública- SIVIGILA para el año 2016, 35 casos nuevos con una mayor concentración en el departamento del Valle del Cauca y una prevalencia en general de 0.07/100.000 habitantes, y para el año 2017 se notificaron 160 casos nuevos con mayor concentración en Valle del Cauca con una prevalencia estimada de 0.32/100.000 habitantes, lo cual evidencia un incremento en la prevalencia de la enfermedad. Por su parte, en la ciudad de Cartagena se reporta 1 caso para dicho periodo, estableciéndose una prevalencia de 0.1/100.000 habitantes (4).

La anemia de células falciformes es un trastorno genético autosómico recesivo, cuya fisiopatología consiste en la presencia en sangre de glóbulos rojos que cambian de su forma normal a un disco bicóncavo en forma de hoz, provocando que mueran rápidamente, generalmente después de solo 10-20 días, resultado en una anemia crónica (9).

Se utiliza el término enfermedad de células falciformes en general, para todas las mutaciones en el gen de la  $\beta$ -globina que precipitan el mismo síndrome clínico. La anemia de células falciformes es la forma más común y representa el 70% de los casos de enfermedad de células falciformes en pacientes de etnia africana, seguido de HbSC (Hemoglobinopatía C) (aproximadamente 30%) (10,11)

Esta enfermedad es causada por la homocigosidad del alelo beta-S ( $\beta^S$ ), ubicado en el cromosoma 11p15.5, en el que GTG se sustituye por GAG en el sexto codón del gen de la  $\beta$ -globina. Esto lleva a reemplazar un residuo de ácido glutámico hidrofílico (Glu) con un residuo de valina hidrofóbico en la sexta posición en la cadena de la  $\beta$ -globina, lo que resulta en una hemoglobina tetramérica mutada HbS ( $\alpha_2\beta_2^S$ ) en los eritrocitos de individuos con anemia falciforme (10).

La herencia homocigota de la mutación  $\beta^S$  (HbSS) o la herencia conjunta de  $\beta^S$  con otras mutaciones como  $\beta^C$  (HbSC),  $\beta^D$  (HbSD),  $\beta^O$  (HbSO / Arab),  $\beta^E$  (HbSE) o un alelo de  $\beta$ -talasemia (HbS /  $\beta$ -thal0 o HbS /  $\beta$ -thal +) conduce a otras formas de enfermedad de células falciformes a través de múltiples mecanismos moleculares y celulares interconectados. Durante las últimas 7 décadas, los científicos han caracterizado tres procesos patobiológicos principales: polimerización de HbS,



vasooclusión, y disfunción endotelial mediada por hemólisis, los cuales conducen a la enfermedad clínica (10).

El rasgo falciforme ocurre cuando un individuo es heterocigoto, tiene una mutación S en una copia del gen de la hemoglobina beta, es decir cuando solo un cromosoma lleva el gen (Hb AS). La mitad de las subunidades beta se reemplazan con Beta S. La ACF al ser una enfermedad autosómica recesiva, el niño solo puede tener la enfermedad si ambos padres son portadores, para lo cual tienen un 25% de posibilidades (9).

El evento fundamental que subyace a las múltiples consecuencias fisiopatológicas de la ACF es la polimerización de HbS en condiciones de baja tensión de oxígeno. La polimerización de HbS altera tanto la estructura como la función de los eritrocitos, iniciando una cascada de eventos que finalmente afectan una amplia gama de tejidos, con consecuencias clínicas y patológicas de gran alcance, como lo son la vasooclusión y la hemólisis, algunas veces precipitadas por eventos predisponentes como la cocaína, la exposición al frío y la altitud, disfunción endotelial, vasculopatías e inflamación estéril, secuestro visceral, crisis aplásicas y hemolíticas (9, 10, 12)

La polimerización de HbS activa la deshidratación mediada por la entrada de calcio, aumentando la concentración de hemoglobina intracelular, exacerbando aún más la polimerización, y finalmente resultando en eritrocitos irreversiblemente distorsionados en forma, causando atascos en la microvasculatura que resultan en hipoxemia tisular local. Los eritrocitos falciformes también son muy frágiles y la liberación continua de hemoglobina libre de células de la hemólisis reduce la biodisponibilidad del óxido nítrico (NO), que contribuye a la patología (11).

Se han descrito en la literatura diversas manifestaciones a nivel de cabeza y cuello, que incluyen pérdida auditiva, infecciones recurrentes, apnea obstructiva del sueño y mayores tasas de complicación postquirúrgicas, entre otras. En la actualidad no se cuenta con estudios que caractericen desde el punto de vista otorrinolaringológico a los pacientes pediátricos con ACF, es así como surge la necesidad de conocer las principales manifestaciones otorrinolaringológicas de los niños con ACF atendidos en el Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja, centro médico donde se atienden la mayoría de los pacientes pediátricos del departamento de Bolívar, y donde se encuentra una gran cantidad de pacientes con diagnóstico previo de ACF.

Desde un contexto local, el Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja- HINFP, es el único hospital pediátrico de la región caribe colombiana, centro de referencia para patología pediátrica compleja incluyendo pacientes de los servicios de hematología pediátrica como otorrinolaringología pediátrica. Debido a que existen muy pocas publicaciones en las que se describan sobre los efectos de la enfermedad en las funciones de los oídos, la nariz y la laringe, lo cual cobra importancia al momento de abordar esta población, con el objetivo de brindar soluciones que contribuyan con el mejoramiento de la calidad de vida de estos pacientes.

Es así como surge la necesidad de conocer ¿Cuáles son las principales manifestaciones otorrinolaringológicas de los niños con ACF atendidos en el Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja de la ciudad de Cartagena?

Se plantea entonces como objetivo general, identificar las manifestaciones otorrinolaringológicas de los pacientes pediátricos con diagnóstico de ACF, atendidos en el Servicio de Otorrinolaringología Pediátrica del Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja (HINFP) de enero de 2015 a diciembre de 2021.

## **METODOLOGÍA**

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, de corte transversal, donde se revisan los expedientes clínicos y quirúrgicos de los pacientes atendidos por el servicio de otorrinolaringología pediátrica del HINFP de enero de 2015 a diciembre de 2021, recolectando la información de las variables de estudio.

Se incluyeron pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico de ECF atendidos en el servicio de otorrinolaringología del HINFP de la ciudad de Cartagena, con al menos 1 consulta por otorrinolaringología en el periodo de tiempo establecido.

Fueron excluidos de este estudio adolescentes en estado de gestación, paciente con malformaciones craneofaciales, Síndrome de Down, mucopolisacaridosis y obesidad.

Según las proyecciones del DANE para 2014 en Cartagena existen 106.222 niños y niñas entre 7 y 12 años, y en el rango de 13 a 17 años existen 91.824 adolescentes, para un total aproximado de 197.000 menores de 18 años. Teniendo en cuenta esta población y la prevalencia estimada de la enfermedad de células falciformes del 8% se calcula una muestra mínima de 114 pacientes para un nivel de confianza del 95%.

Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos del periodo comprendido de enero de 2015 a diciembre 2021, para lo cual se filtraron de la base de datos de pacientes atendidos en el HINFP el total de pacientes con diagnósticos de anemia de células falciformes consignados en el sistema, lo cual arrojó una cohorte de 1080 pacientes. Posteriormente se procedió a buscar de esos 1080 pacientes los que hayan tenido atenciones por otorrinolaringología pediátrica por la consulta externa, lo que resultó en 297 atenciones a 98 pacientes.

Se revisaron cada una de las atenciones de estos paciente por hematología, hematoncología y pediatría, donde se constató que estos pacientes tuvieran un diagnóstico confirmado de ACF de los cuales se filtraron un total de 80 pacientes, posteriormente se revisó cada una de las atenciones realizadas.

## Análisis estadístico

Los datos se recopilaron y se tabularon en una base de datos en el programa Excel, se analizaron utilizando el paquete estadístico Stata Statistical versión 13. College Station, (TX: StataCorp LP).

Se realizaron tablas de frecuencia para resumir las variables de naturaleza cualitativa que son presentadas como recuentos; Se utilizaron las medidas de tendencia central con sus respectivas medidas de dispersión para resumir las variables de naturaleza cuantitativa de acuerdo con cumplimiento de los criterios de normalidad.

Se utilizaron tablas de contingencia para determinar las diferencias estadísticamente significativas entre la proporción de las categorías de las variables de naturaleza cualitativa utilizando el modelo Chi cuadrado de Pearson, estas fueron definidas y codificadas en la tabla de operacionalización de variables. Fueron consideradas diferencias estadísticamente significativas aquellas en las cuales el valor de p fue menor a 0.05.

## RESULTADOS

En total se estudiaron 80 pacientes pediátricos con diagnóstico de anemia de células falciformes, atendidos en el Servicio de Otorrinolaringología Pediátrica del Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja entre enero de 2015 y diciembre de 2021, con una edad promedio de 9.8 años para mujeres (DE=  $\pm$  4.2) y 9.7 años para hombres (DE=  $\pm$  4.2) donde se observó igual proporción entre hombres (50%) y mujeres (50%), el 46,3% presentaron escolaridad primaria incompleta, el 95% eran del régimen subsidiado y 7 de cada 10 pacientes residían en Cartagena, el resto en otros municipios y veredas del departamento de Bolívar (tabla 1)

*Tabla 1. Distribución de características sociodemográficas de pacientes pediátricos con ECF del HINFP, Cartagena, 2022.*

Variable	Categoría	N	%	Media edad	DE= $\pm$
Sexo	Mujer	40	50,0	9.8	4.2
	Hombre	40	50,0	9.7	4.2
-----					
Escolaridad	Ninguna	18	22,5		
	Primaria	17	21,2		
	Primaria incompleta	37	46,3		
	Secundaria	4	5,0		

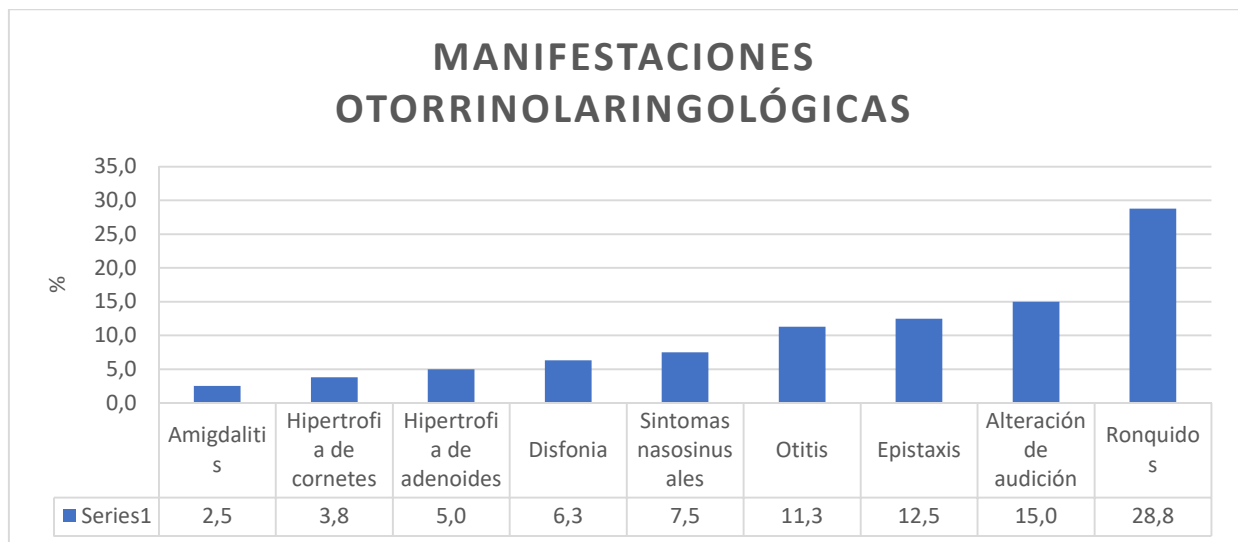
	Secundaria incompleta	4	5,0
Afiliación	Contributivo	4	5,0
	Subsidiado	76	95,0
Residencia	Cartagena	69	86,2
	Municipios	11	13,8

Respecto a las características clínicas, se halló que el promedio de edad al diagnóstico fue de 34,9 meses (DE= ± 36 meses) y en promedio, estos pacientes demoraron 4.6 años en asistir por primera vez a consulta de otorrinolaringología desde el momento del diagnóstico (DE= ± 4.4 años).

Se documentó en historia clínica que mediante electroforesis de proteínas se catalogaron 28 de estos pacientes como rasgo falciformes. Del total de la muestra el 65% (n= 52) documentó antecedentes familiares de ECF en la historia clínica. Se presentaron patologías hematológicas adicionales en la siguiente proporción: talasemia (8,7%, n= 7), anemia ferropénica (2,5%, n= 2) y otras (1,25%, n= 1).

Entre los principales motivos de consulta otorrinolaringológica se destacan los trastornos respiratorios del sueño, alteraciones de la audición, epistaxis, otitis y síntomas nasosinusales, discriminados por frecuencia en la figura 1.

*Figura 1. Distribución de manifestaciones otorrinolaringológicas desde el motivo de consulta de pacientes pediátricos con ACF del HINFP, Cartagena, 2022.*



La roncopatía nocturna se evidenció en 25 pacientes, siendo muy frecuente en 16 pacientes, frecuente en 8 pacientes y rara vez en 1 paciente. En un paciente se documentó diagnóstico de Síndrome de Apnea e Hipopnea del Sueño (SAHOS) severo mediante polisomnografía (índice de apnea hipopnea (IAH) 18) con un estudio endoscópico con hallazgo de colapso concéntrico de la faringe.

Respecto a los estudios audiológicos, se realizaron audiometrías en 10 pacientes, en los cuales se encontró audiometría normal en 5 pacientes, 1 paciente presentó hipoacusia neurosensorial leve bilateral, 1 paciente con hipoacusia conductiva leve bilateral, 1 paciente con hipoacusia conductiva leve para oído derecho y audición normal para oído izquierdo, 1 paciente hipoacusia mixta leve de forma bilateral, 1 paciente presentó hipoacusia conductiva severa en oído derecho con audición normal del lado izquierdo, que mejoró después de cirugía de adenoides más turbinoplastia, siendo normal en ambos oídos.

Solo 3 pacientes tenían PAETC (Potenciales auditivos evocados del tallo cerebral) de los cuales 2 tenían alteración en la conducción del oído derecho con oído izquierdo normal y en 1 paciente el estudio era totalmente normal. También se encontraron 3 pacientes con PEAE (Potenciales auditivos evocados en estado estable) el cual fue anormal de forma bilateral en 1 paciente (33%) y normal en 2 pacientes (66%). Ninguno de estos pacientes es portador de ayudas auditivas.

Se reporta un paciente con antecedente de retardo en el neurosedarrollo e implante coclear unilateral en 2013, en 2021 retiro de imán para RM y desde entonces con implante disfuncional. No se documentan estudios audiológicos en el expediente clínico.

Figura 2. Distribución de estudios de audición (PEAEE, PEATC) de pacientes pediátricos con ECF del HINFP, Cartagena, 2022.

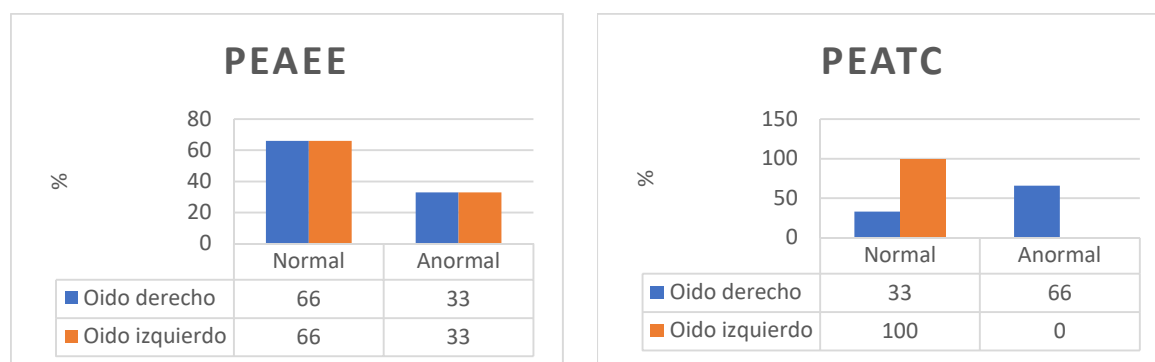


Tabla 2. Distribución de estudios audiológicos (Audiometría) de pacientes pediátricos con ECF del HINFP, Cartagena, 2022.

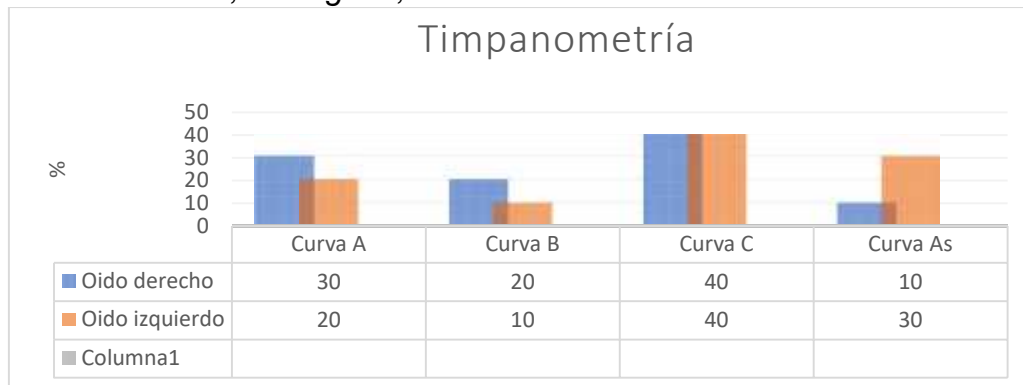
Variable	Categoría	n	%
Resultados De	Total de pacientes	10	12.5
	Normal	5	50
	HNS leve bilateral	1	10
	Hipoacusia conductiva leve bilateral	1	10
	Hipoacusia conductiva leve unilateral (oído derecho)	1	10

<b>audiometría</b>	Hipoacusia mixta leve de bilateral	1	10
	Hipoacusia conductiva severa unilateral (oído derecho)	1	10

En la figura 3 se grafican los hallazgos del timpanograma en estos pacientes y en la tabla 3 se discriminan por pacientes y desenlace de acuerdo a lo consignado en las historias clínicas.

**Figura 3.**

*Distribución de hallazgos en Timpanometría por oído en pacientes pediátricos con ECF del HINFP, Cartagena, 2022.*



**Tabla 3. Distribución discriminan por pacientes y desenlace de acuerdo a lo consignado en las historias clínicas de pacientes pediátricos con ECF del HINFP, Cartagena, 2022.**

<b>Edad*</b>	<b>OD</b>	<b>OI</b>	<b>Edad</b>	<b>OD</b>	<b>OI</b>	<b>Desenlace</b>
6	A	A	6	As	C	Otitis media con efusión dx 26/11/2021 se dio seguimiento por 3 meses sin mejoría, se programa para colocación de tubos de ventilación
4	A	As	4	C	As	Inicio de corticoide inhalado por 3 meses, no seguimiento
4	C	C	5	A	A	Tratamiento con corticoide nasa, mejoría y alta.
6	B	As				Se describe en historia clínica que se hizo audiológicos que fueron *normales* sin valores, se da de alta por adecuada evolución
12	C	C				Se propone adenoidectomía pero no acepta, sin seguimiento posterior a ello.
6	C	C				Se solicitó NFL, no se había realizado al momento del estudio
6	A	A				Curvas tipo A bilateral y ante otitis a repetición se sospecha probable timpanoesclerosis. Se solicitó tomografía de oídos que fue normal, se solicitan audiológicos de control a la fecha sin reporte de resultados

-*	C	C	3	A	A	Adenoidectomía y turbinoplastia, mejoría y alta
-	B	B				Se desconoce manejo
-	As	AS				Cirugía adenoides + tubos realizado se retiran a los 18 meses en 2021

(-)\* No se documentó edad del examen (EDAD)\* Edad en años al momento del examen

Un paciente tenía TAC de oídos con resultado normal, en un paciente se reportó una resonancia magnética cerebral con hallazgo de ocupación de mastoides y oído medio.

Se informó sobre el tamaño amigdalino en 64% de la población, se encontró una mayor proporción de pacientes con amígdalas grado II, en total 30 pacientes que corresponden al 46.8%, el 39% de los pacientes tenían amígdalas grado I (25 pacientes), se encontró hipertrofia de amígdalas en 9 pacientes, de los cuales 7 tenían amígdalas grado III Y 2 tenían amígdalas grado IV, que corresponde al 10.9% y 3.1% respectivamente.

En 26 pacientes se realizó radiografía de cavum faríngeo, encontrándose hipertrofia de adenoides grado I en 9 pacientes, grado II en 10 pacientes y 7 pacientes con hipertrofia grado III. Mientras que, en el estudio endoscópico, que fue realizado a 26 pacientes, 11 de ellos se presentaban hipertrofia de adenoides con obstrucción severa en 5 pacientes y leve a moderada en 6 de los mismos.

También se demostró que el procedimiento quirúrgico más frecuente realizado fue la adenoidectomía 8 pacientes (53.3%), de un total de 15 pacientes que debieron ser llevados a cirugía, otros procedimientos realizados fueron: turbinoplastias, amigdalectomías, liberación de frenillo lingual corto, control de epistaxis por cauterización de vasos septales, miringotomía y colocación de tubos de ventilación, en ninguno se presentó complicaciones (tabla 4).

*Tabla 4. Distribución de hallazgos de NFL y procedimientos quirúrgicos.*

Variable	Categoría	n	%	
<b>Hallazgos en estudio endoscópico</b>	Total estudios realizados	26	32.5	
	Normal	1	3.8	
	<i>Anormales en fosas nasales:</i>			
	Hipertrofia de cornetes	7	26.9	
	Varices septales	7	26.9	
	Desviación septal	3	11.5	
	Secreciones amarillentas/verdosas	2	7.2	
	Poliposis nasal	1	3.8	
	<i>Anormales en faringe:</i>			
	Hipertrofia de adenoides	11	42.3	
	Colapso concéntrico de hipofaringe	1	3.8	
	<i>Anormales en laringe/tráquea:</i>			
	Signos de laringitis por reflujo faringo laríngeo	3	11.5	

	Lesiones estructurales de pliegues vocales (quistes/nódulos)	2	7.2
<b>Procedimientos quirúrgicos realizados</b>	Total de pacientes intervenidos	15	18.7
	Adenoidectomía	8	53.3
	Turbinoplastia	5	33.3
	Amigdalectomía	3	20
	Control de epistaxis	3	20
	Miringotomía/Colocación de tubos de ventilación	2	13.3
	Liberación de frenillo lingual	1	6.6

Se encontró que la prevalencia de niñas con manifestaciones otorrinolaringológicas fue del 85%, mientras que en niños fue del 82,5%, ser niña aumenta en un 3% la proporción del desenlace, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Por otra parte, se encontró que tener anemia con rasgo falciforme reduce en un 26% la prevalencia de manifestaciones ORL, sin embargo, en esta asociación tampoco hay diferencias desde la estadística, por último, por cada año de edad de los niños de enfermedad de células falciformes, la proporción de manifestaciones otorrinolaringológicas aumenta en un 2%, en toda caso, esta relación no es significativa.

Con respecto a la prevalencia de niños con talasemia que presentaron manifestaciones ORL fue del 83,3%, comparado con la prevalencia de aquellos que no tenían talasemia (16,7%). Tener talasemia aumentó en un 3% la prevalencia de los síntomas, pero estas diferencias no fueron significativas (p: 0,95) (tabla 5).

*Tabla 5. Asociación entre sexo, edad y rasgo falciforme y manifestaciones ORL en pacientes pediátricos con ECF del HINFP, Cartagena, 2022.*

Variable	Manifestaciones ORL				RP crudo [IC 95%]	valor p
	Si		No			
	n	%	n	%		
<b>Sexo</b>						
Mujer	34	85,0	6	15,0	1,03 [0,64 – 1,66]	0,90
Hombre	33	82,5	7	17,5	1	-
<b>Rasgo falciforme</b>						
Si	19	67,9	9	32,1	0,74 [0,43 – 1,25]	0,26
No	48	92,3	4	7,7	1	-
<b>Edad (años)</b>	10.3*	4.6	7.9	4.8	1,02 [0,97 – 1,07]	0,48
<b>Talasemia</b>						
Si	5	83.3	1	16.7	1,03 [0,44 – 2,37]	0,95
No	62	83.8	12	16.2	1	-



\*media (desviación estándar)

En el modelo ajustado se mantiene la misma dirección de la asociación, los valores de las medidas epidemiológicas y como en el modelo crudo, no hay diferencias estadísticamente significativas (tabla 6).

Tabla 6. Modelo ajustado de asociación entre sexo, edad y rasgo falciforme y manifestaciones ORL en pacientes pediátricos con ECF del HINFP, Cartagena, 2022.

Variable	RP crudo [IC 95%]	valor p	RP ajustado [IC95%]	valor p
<b>Sexo (mujer)</b>	1,03 [0,64 – 1,66]	0,90	1,03 [0,63 – 1,67]	0,91
<b>Rasgo falciforme (si)</b>	0,74 [0,43 – 1,25]	0,26	0,75 [0,44 – 1,28]	0,29
<b>Edad (años)</b>	1,02 [0,97 – 1,07]	0,48	1,01 [0,96 – 1,07]	0,61
<b>Talasemia (si)</b>	1,03 [0,44 – 2,37]	0,95	0,92 [0,39 – 2,17]	0,85

## DISCUSIÓN

Se ha descrito en la literatura, la asociación de la ACF con algunas manifestaciones otorrinolaringológicas, principalmente de tipo otológico, que van a estar dadas por diversas formas de hipoacusia neurosensorial, uni o bilateral, de inicio insidioso o repentino, con evolución reversible o irreversible y de diferentes grados que van de leves hasta profundas (5, 14,13). Específicamente, la isquemia de la estría vascular y el órgano de Corti como consecuencia de la formación de glóbulos rojos en forma de hoz que obstruyen el flujo sanguíneo a nivel de la cóclea explica la causa de la hipoacusia en la ECF. La tasa de prevalencia de hipoacusia neurosensorial súbita (SNHL) en niños mayores y adultos está entre el 11 a 41% (15) y se ha encontrado que ocurren en el 8% de los niños con SCA en Nigeria, el 12% en EE. UU., el 22% en Jamaica, 36,5% en Kenia y 60% en Ghana (16).

En nuestro estudio, encontramos que solo 10 de los 80 pacientes estudiados contaba con estudios audiológicos que permitieran establecer el estado de su función auditiva, de estos, el 50% tenía exámenes normales y en el resto prevalecen las alteraciones de tipo conductivo leve, en relación con disfunción tubárica e hipertrofia de tejido adenoideo, obteniéndose mejoría con corticoides inhalados y adenoidectomía en 2 de los pacientes estudiados y el resto se desconoce evolución por falta de seguimiento.

Se han descrito 3 hipótesis para explicar la asociación entre la hipertrofia amigdalina y enfermedad de células falciformes, estas son: la hipertrofia compensatoria

secundaria a la autoesplenectomía, mayor probabilidad de desarrollar infección recurrentes de las vías aéreas superiores por disminución de la opsonización de bacterias patógenas y la función de las adenoides y las amígdalas palatinas como centros hematopoyéticas debido a anemia hemolítica (18). Sidman y Fry informaron completa remisión de crisis vaso oclusivas frecuentes secundarias a apnea obstructiva del sueño en una niña afrodescendiente de 12 años después de una amigdalectomía y adenoidectomía, concluyendo que la desaturación de oxígeno durante los períodos de apnea exacerbaba las crisis vasoclusivas (17); en nuestro estudio, la cirugía de adenoides fue el procedimiento quirúrgico más frecuentemente realizado (8 de 15 pacientes intervenidos), en ninguno se pudo documentar por historia clínica disminución de las crisis posterior al procedimiento, estos pacientes no tenían historia de hospitalizaciones por crisis de anemia y tampoco se documentaron posterior al procedimiento, tampoco se puede descartar que hayan tenidos crisis manejadas en otros centros médicos de la ciudad.

La prevalencia de hipertrofia amigdalina obstructiva en niños con ECF es del 19%, y la prevalencia de hipertrofia adenoidea es del 55%, mayor que en niños sanos en quienes se reportan prevalencias del 12% y del 34% respectivamente (9)... Se ha descrito también una prevalencia mayor de SAHOS en niños y adolescentes con enfermedad de células falciformes, que oscila entre 5% y 79%, la cual demuestra ser muy alta cuando se compara con niños sin enfermedad de células falciformes, en quienes se presenta una prevalencia de 1% a 4% y que puede estar asociado al tamaño del tejido linfoide en niños con esta enfermedad (7) . En nuestro estudio, se informó sobre el tamaño amigdalino en el 64% del total de pacientes, se encontró una mayor proporción de pacientes con amígdalas grado I y II que corresponden al 85.8% de los pacientes y el 14% tenían amígdalas obstructivas, cifra similar a la reportada en pacientes sanos. Solo en un paciente se documentó diagnóstico de Síndrome de Apnea e Hipoapnea del Sueño (SAHOS) severo mediante polisomnografía con un IAH de 18 y en estudio endoscópico del sueño se documenta colapso concéntrico de la faringe, condición médica que no se relaciona con el motivo del estudio; Este paciente fue tratado con CPAP, con buena adaptación al tratamiento.

Desde el punto de vista nasosinusal, en la enfermedad de células falciformes puede presentarse un fenómeno similar al priapismo en los cornetes, puesto que el suministro de sangre a los cornetes ha sido descrito como pseudoerectil y similar al del pene, lo cual puede ocasionar obstrucción nasal. Este fenómeno en general se maneja con hidratación adecuada, corrección de acidosis, y eliminación de infecciones, suministro adecuado de oxígeno y transfusión sanguínea si es necesario, puede ser la cirugía de cornetes. El uso de vasoconstrictores tópicos puede producir el efecto contrario, llevando a isquemia e hipoxia tisular empeorando la patología, por lo cual no se recomiendan. En nuestros pacientes se documentó hipertrofia de cornetes inferiores en 7 de 26 pacientes llevados a endoscopia nasales, de los cuales más de la mitad (5 pacientes) debieron ser llevados a cirugía.

Adicionalmente, se sabe que la hematopoyesis extramedular surge como respuesta compensatoria ante una mayor necesidad de producción de eritrocitos y ocurre en cualquier parte del cuerpo, es así como se han descrito en pocos casos hematopoyesis extramedular en los senos paranasales (19). La hematopoyesis extramedular debe considerarse en el diagnóstico diferencial de cualquier masa nasosinusal que se presente en un paciente con anemia crónica conocida. Estos tejidos sinusales hematopoyéticos radiográficamente causan opacificación completa y ocupación de los senos paranasales con densidades de tejidos blandos, con calcificaciones intrasinusales y ausencia de erosión ósea o extensión intracraneal o intraorbitaria (9). En esta cohorte de pacientes no se documentó masas u ocupación en senos paranasales, en 2 pacientes se diagnosticó sinusitis aguda con respuesta al manejo médico.

## **CONCLUSIÓN**

En este estudio encontramos una población de 1080 niños con enfermedad de células falciformes de los cuales solo 80 niños habían sido valorados por otorrinolaringología, ninguno en el contexto de una valoración primaria sino como intervención secundaria a síntomas que manifestaba el paciente o cuidador.

Se destaca dentro de las manifestaciones otorrinolaringológicas más frecuentes, el ronquido durante el sueño, principalmente en contexto de patología inflamatoria de la vía aérea.

No se identifican factores asociados a la aparición de la sintomatología de sistemas otorrinolaringológicos en los casos de ACF con importancia estadística, ni se logra precisar los factores asociados a la persistencia o mejoría de la misma.

En el Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja- HINFP, se atiende un alto número de paciente con ACF, que son valorados por un grupo de hematólogos pediatras, hematóncólogos pediatras y pediatras de manera regular, pero al revisar los expedientes clínicos evidenciamos que la valoración por otorrinolaringólogo y el tamizaje auditivo no hace parte del protocolo de seguimiento a estos pacientes, tampoco se indaga sobre manifestaciones otorrinolaringológicas de importancia como ronquidos o alteraciones del sueño e hipoacusia, por lo que es probable que un porcentaje alto de estos pacientes puedan padecer, de manera inadvertida, patologías de la vía aérea superior o pérdidas auditivas que puedan estar interfiriendo en su calidad de vida y en su desarrollo cognitivo y psicosocial.

Se requieren estudios con una base más amplia de pacientes que permitan conclusiones más precisas, además la elaboración de estudios prospectivos que permitan una mejor caracterización de estas manifestaciones.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, et al. Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Primer*. 7 de junio de 2018;4(1):18010.
2. Piltcher O, Cigana L, Friedriech J, Ribeiro FA, da Costa SS. Sensorineural hearing loss among sickle cell disease patients from southern Brazil. *Am J Otolaryngol*. abril de 2000;21(2):75-9.
3. Stuart MJ, Nagel RL. Sickle-cell disease. *Lancet Lond Engl*. 364(9442):1343-60.
4. Misnaza, S. Drepanocitosis en Colombia: análisis de la notificación como enfermedad huérfana o rara al sistema de vigilancia en salud pública, 2016 y 2017. 2018;23(1):2-13.
5. Olajuyin OA, Olatunya OS, Adegbiyi AW, Oyenibi AS, Faboya OA. Otological burdens of Nigerian children with sickle cell disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* [Internet]. 1 de abril de 2018 [citado 23 de julio de 2020];107:1-5. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165587618300363>
6. Díaz C, Goycoolea M, Cardemil F. Hipoacusia: Trascendencia, Incidencia y prevalencia. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 1 de noviembre de 2016 [citado 13 de julio de 2020];27(6):731-9. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864016301055>
7. Temima Strauss, et al. Upper airway lymphoid tissue size in children with sickle cell disease - PubMed. *Chest*. 2012;142:94-100.
8. Páez-Moya S, Parejo-Gallardo KJ. Cuadro clínico del síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS). *Rev Fac Med* [Internet]. 2 de agosto de 2017 [citado 13 de julio de 2020];65(1Sup):29-37. Disponible en: <http://revistas.unal.edu.co/index.php/revfacmed/article/view/59726>
9. Abou-Elhamd K-EA. Otorhinolaryngological manifestations of sickle cell disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* [Internet]. 1 de enero de 2012 [citado 23 de julio

de 2020];76(1):1-4. Disponible en:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165587611005222>

10. Sundd P, Gladwin MT, Novelli EM. Pathophysiology of Sickle Cell Disease. *Annu Rev Pathol Mech Dis* [Internet]. 2019 [citado 23 de julio de 2020];14(1):263-92. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012838>
11. Williams TN, Thein SL. Sickle Cell Anemia and Its Phenotypes. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 31 de 2018;19:113-47.
12. Ça ıcı CA, Asma S, ener M. Septorhinoplasty in sickle cell anemia: a case report. *Braz J Otorhinolaryngol Engl Ed* [Internet]. [citado 23 de julio de 2020]; Disponible en: <http://www.bjorl.org/en-septorhinoplasty-in-sickle-cell-anemia-avance-S1808869416301641>
13. Friedman, Luban, Heren, Williams. Sickle Cell Anemia and Hearing -. *Ann* [Internet]. 1980 [citado 23 de julio de 2020];89. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/000348948008900409>
14. Alkindi S, Arafa N, Al Okbi M, Pathare A. Complete recovery following sudden sensorineural hearing loss in a patient with sickle cell disease. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* [Internet]. 1 de abril de 2011 [citado 23 de julio de 2020];4(2):97-9. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1658387611500445>
15. Koussi A, Zafeiriou DI, Kontzoglou G, Tsatra I, Noussios G, Athanassiou M. Hearing loss in children with sickle cell disease. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 2001;55(3):235-9.
16. Mgbor, N, Emodi, I. Sensorineural hearing loss in Nigerian children with sickle cell disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* [Internet]. 1 de noviembre de 2004 [citado 23 de julio de 2020];68(11):1413-6. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/15488973>
17. James D. Sidman, MD; Terry L. Fry, MD. Exacerbation of Sickle Cell Disease by Obstructive Sleep Apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1988;114(8):916-7.
18. Maddern BR, Reed HT, Ohene-Frempong K, Beckerman RC. Obstructive sleep apnea syndrome in sickle cell disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. marzo de 1989;98(3):174-8.
19. Ajulo SO. «Priapism» of the turbinates: a cause of nasal obstruction in sickle cell anaemia. *J Laryngol Otol*. octubre de 1991;105(10):851-2.
20. Kapoor S, Little JA, Pecker LH. Advances in the Treatment of Sickle Cell Disease. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 1 de diciembre de 2018 [citado 23 de julio de

2020];93(12):1810-24.

Disponible

en:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025619618305858>

21. Department of Health and Human Services. Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease: Expert Panel Report, 2014. [Internet]. 2014 [citado 4 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/evidence-based-management-sickle-cell-disease>
22. Karimi M, Zekavat OR, Sharifzadeh S, Mousavizadeh K, Mosavizadeh K. Clinical response of patients with sickle cell anemia to cromolyn sodium nasal spray. *Am J Hematol.* noviembre de 2006;81(11):809-16.
23. Serjeant, G. Sickle cell disease. Seminar [Internet]. 1997 [citado 23 de julio de 2020]; 350:725-30. Disponible en: <http://scinfo.org/wp-content/uploads/2016/02/sickle-cell-disease.pdf>
24. Koshy M, Weiner SJ, Miller ST, Sleeper LA, Vichinsky E, Brown AK, et al. Surgery and anesthesia in sickle cell disease. Cooperative Study of Sickle Cell Diseases. *Blood.* 15 de noviembre de 1995;86(10):3676-84.
25. Sarac ET, Boke B, Okuyucu S. Evaluation of Hearing and Balance Functions of Patients with Sickle Cell Anemia. *Audiol Neurootol.* 2018;23(2):122-5.
26. Rissatto - Lago MR, da Cruz Fernandes L, Lyra IM, Terse – Ramos R, Teixeira R, Salles C, et al. Hidden hearing loss in children and adolescents with sickle cell anemia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* [Internet]. 1 de enero de 2019 [citado 23 de julio de 2020];116:186-91. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165587618305561>
27. da Silva LPA, Nova CV, Lucena R. Sickle Cell anemia and hearing loss among children and youngsters: literature review. *Braz J Otorhinolaryngol* [Internet]. 1 de enero de 2012 [citado 23 de julio de 2020];78(1):126-31. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1808869415303761>
28. Sullivan K. Estadísticas de código abierto para la salud pública. [Internet] [citado 4 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.openepi.com/SampleSize/SSPropor.htm>

