



**Universidad  
de Cartagena**  
Fundada en 1827

**PARÁMETROS ECOGRÁFICOS EN EL FLUJO SANGUINEO RENAL  
ASOCIADOS CON CAMBIOS RENALES EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO CON  
ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES**

**ANGELA MARIA ARISTIZABAL ECHEVERRY**  
MD. Residente de Pediatría

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA  
CARTAGENA DE INDIAS  
2021**

**PARÁMETROS ECOGRÁFICOS EN EL FLUJO SANGUINEO RENAL  
ASOCIADOS CON CAMBIOS RENALES EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO CON  
ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES**

**ANGELA MARIA ARISTIZABAL ECHEVERRY  
MD. Residente de Pediatría**

**Asesores:**

**ANGEL CASTRO DAGER  
MD. Esp. Pediatra Oncohematólogo**

**GUSTAVO ADOLFO GUERRERO TINOCO  
MD. Esp. Pediatra Nefrólogo**

**EMIL JULIO BARRIOS  
MD. Esp. Pediatra Nefrólogo**

**JAVIER A. LOPEZ BUENO  
MD. Esp. Radiólogo Pediatra**

**ENRIQUE CARLOS RAMOS CLASON  
MD M.Sc. Salud Pública**

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA  
CARTAGENA DE INDIAS  
2021**



**Universidad  
de Cartagena**  
Fundada en 1827

**Nota de aceptación**

---

---

---

---

---

**Nombre y firma del presidente del Jurado**

---

**Nombre y firma del Jurado 1**

---

**Nombre y firma del Jurado 2**

---

**Nombre y firma del Jefe de la Unidad Académica**

**Cartagena, junio de 2021**

Cartagena, 16 de junio de 2021

**Doctora**

**VIRNA CARABALLO**

Jefe Departamento de Postgrado y Educación Continua

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

L. C.

Cordial saludo.

La presente tiene como fin el dar a conocer la nota cuantitativa del informe final del proyecto de investigación: **PARÁMETROS ECOGRÁFICOS EN EL FLUJO SANGUINEO RENAL ASOCIADOS CON CAMBIOS RENALES EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO CON ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES.**

Realizado por el estudiante de postgrado: **ANGELA MARIA ARISTIZABAL ECHEVERRY**, del programa de: PEDIATRÍA

Calificación obtenida: \_\_\_\_\_

**Atentamente,**

---

ANGEL CASTRO DAGER  
Docente de Pediatría  
Universidad de Cartagena

---

GUSTAVO GUERRERO TINOCO  
Docente de Pediatría  
Universidad de Cartagena

---

JAVIER A. LOPEZ BUENO  
Docente de Pediatría  
Universidad de Cartagena

---

ENRIQUE C. RAMOS CLASON  
Docente de Investigación  
Universidad de Cartagena

---

EMIL JULIO BARRIOS  
Docente de Investigación  
Universidad de Cartagena

Cartagena, 16 de junio de 2021

**Doctor**

**ALVARO MONTERROSA CASTRO**

Jefe Departamento de Investigaciones

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

L. C.

Cordial saludo.

Por medio de la presente, autorizo que nuestro trabajo de investigación titulado: **PARÁMETROS ECOGRÁFICOS EN EL FLUJO SANGUINEO RENAL ASOCIADOS CON CAMBIOS RENALES EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO CON ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES** realizado por **ANGELA MARIA ARISTIZABAL ECHEVERRY**, bajo la asesoría de **ANGEL CASTRO DAGER, JAVIER A. LOPEZ BUENO, EMIL JULIO BARRIOS, GUSTAVO ADOLFO GUERRERO TINOCO, ENRIQUE CARLOS RAMOS CLASON**, sea digitalizado y colocado en la web en formato PDF, para la consulta de toda la comunidad científica. Lo anterior es exigencia de la rectoría de la Universidad de Cartagena según circular 021 de la vicerrectoría académica de la Universidad de Cartagena del 28 de agosto del 2012:

**Atentamente,**

---

ANGELA MARIA ARISTIZABAL ECHEVERRY  
Residente III de Pediatría  
C.C. 1.052.701.595

---

ANGEL CASTRO DAGER  
Docente de Pediatría  
Universidad de Cartagena

---

GUSTAVO A. GUERRERO TINOCO  
Docente de Pediatría  
Universidad de Cartagena

---

JAVIER A. LOPEZ BUENO  
Docente de Pediatría  
Universidad de Cartagena

---

ENRIQUE C. RAMOS CLASON  
Docente de Investigación  
Universidad de Cartagena

---

EMIL JULIO BARRIOS  
Docente de Pediatría  
Universidad de Cartagena



Cartagena, 16 de junio de 2021

**Doctor**

**ALVARO MONTERROSA CASTRO**

Jefe Departamento de Investigaciones

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

L. C.

Cordial saludo.

A través de la presente cedemos los derechos de propiedad intelectual del trabajo de investigación de nuestra autoría titulado: **PARÁMETROS ECOGRÁFICOS EN EL FLUJO SANGUINEO RENAL ASOCIADOS CON CAMBIOS RENALES EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO CON ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES** realizado por **ANGELA MARIA ARISTIZABAL ECHEVERRY**, bajo la asesoría de **ANGEL CASTRO DAGER, JAVIER A. LOPEZ BUENO, EMIL JULIO BARRIOS, GUSTAVO ADOLFO GUERRERO TINOCO, ENRIQUE CARLOS RAMOS CLASON** a la Universidad de Cartagena para la consulta y préstamos a la biblioteca únicamente con fines académicos y/o investigativos descartándose cualquier fin comercial, permitiendo de esta manera su acceso al público. Esto exonera a la Universidad por cualquier reclamo de tercero que invoque autoría de la obra. Lo anterior es exigencia de la rectoría de la Universidad de Cartagena circular 021 de la vicerrectoría académica de la Universidad de Cartagena del 28 de agosto del 2012:

Hago énfasis de que conservamos el derecho como autores de registrar nuestra investigación como obra inédita y la facultad de poder publicarlo en cualquier otro medio.

---

ANGELA MARIA ARISTIZABAL ECHEVERRY  
Residente III de Pediatría  
C.C. 1.052.701.595

---

ANGEL CASTRO DAGER  
Docente de Pediatría  
Universidad de Cartagena

---

GUSTAVO A. GUERRERO TINOCO  
Docente de Pediatría  
Universidad de Cartagena

---

JAVIER A. LOPEZ BUENO  
Docente de Pediatría  
Universidad de Cartagena

---

ENRIQUE C. RAMOS CLASON  
Docente de Investigación  
Universidad de Cartagena

---

EMIL JULIO BARRIOS  
Docente de Pediatría  
Universidad de Cartagena

Cartagena, 16 de junio de 2021

**Doctor**

**ALVARO MONTERROSA CASTRO**

Jefe Departamento de Investigaciones  
Facultad de Medicina  
Universidad de Cartagena  
L. C.

Cordial saludo.

Con el fin de optar por el título de: Pediatra, he presentado a la Universidad de Cartagena el trabajo de grado titulado: **PARÁMETROS ECOGRÁFICOS EN EL FLUJO SANGUINEO RENAL ASOCIADOS CON CAMBIOS RENALES EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO CON ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES.**

Por medio de este escrito autorizo en forma gratuita y por tiempo indefinido a la Universidad de Cartagena para situar en la biblioteca un ejemplar del trabajo de grado, con el fin de que sea consultado por el público.

Igualmente autorizo en forma gratuita y por tiempo indefinido a publicar en forma electrónica o divulgar por medio electrónico el texto del trabajo en formato PDF con el fin de que pueda ser consultado por el público.

Toda persona que consulte ya sea en la biblioteca o en medio electrónico podrá copiar apartes del texto citando siempre la fuente, es decir el título y el autor del trabajo. Esta autorización no implica renuncia a la facultad que tengo de publicar total o parcialmente la obra. La Universidad no será responsable de ninguna reclamación que pudiera surgir de terceros que reclamen autoría del trabajo que presento.

Lo anterior es exigencia de la rectoría de la Universidad de Cartagena según circular 021 de la vicerrectoría académica de la Universidad de Cartagena del 28 de agosto del 2012:

Atentamente,

---

ANGELA MARIA ARISTIZABAL ECHEVERRY  
Residente III de Pediatría  
C.C. 1.052.701.595

---

ANGEL CASTRO DAGER  
Docente de Pediatría  
Universidad de Cartagena

---

GUSTAVO A. GUERRERO TINOCO  
Docente de Pediatría  
Universidad de Cartagena

---

JAVIER A. LOPEZ BUENO  
Docente de Pediatría  
Universidad de Cartagena

---

ENRIQUE C. RAMOS CLASON  
Docente de Investigación  
Universidad de Cartagena

---

EMIL JULIO BARRIOS  
Docente de Pediatría  
Universidad de Cartagena

Cartagena, Junio 16 de 2021

Señores

**REVISTA CIENCIAS BIOMÉDICAS**

Jefe Departamento de Investigaciones

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

L. C.

Estimados señores:

Es mi deseo que el informe final del trabajo de grado: **PARÁMETROS ECOGRÁFICOS EN EL FLUJO SANGUINEO RENAL ASOCIADOS CON CAMBIOS RENALES EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO CON ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES**, que he realizado en conjunto con mis asesores y del cual los abajo firmantes somos autores:

SI, sea considerado, evaluado editorialmente y revisado por pares y publicado en la REVISTA CIENCIAS BIOMEDICAS, órgano de información científica de la Facultad de MEDICINA DE LA Universidad de Cartagena.

NO, sea considerado, evaluado editorialmente y revisado por pares y publicado en la REVISTA CIENCIAS BIOMEDICAS, órgano de información científica de la Facultad de MEDICINA DE LA Universidad de Cartagena.

---

ANGELA MARIA ARISTIZABAL ECHEVERRY  
Residente III de Pediatría  
C.C. 1.052.701.595

---

ANGEL CASTRO DAGER  
Docente de Pediatría  
Universidad de Cartagena

---

GUSTAVO A. GUERRERO TINOCO  
Docente de Pediatría  
Universidad de Cartagena

---

JAVIER A. LOPEZ BUENO  
Docente de Pediatría  
Universidad de Cartagena

---

ENRIQUE C. RAMOS CLASON  
Docente de Investigación  
Universidad de Cartagena

---

EMIL JULIO BARRIOS  
Docente de Pediatría  
Universidad de Cartagena

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a Dios primero por permitirme culminar este proceso y acompañarme en cada momento.

A mis padres Bernardo y María Esther, mi hermana Diana Carolina y mi sobrina María Antonia, por motivarme en cada paso, por todo el amor, el apoyo incondicional y por confiar en mí.

A los Doctores Angel Castro, Gustavo Guerrero, Javier López, Enrique Ramos y Emil Julio por sus enseñanzas, su tiempo y el apoyo en la realización de este trabajo.

Al Dr. Francisco De la Hoz, a la Dra. Ayslin González y al Dr. Víctor Rodríguez por su disposición e incondicional apoyo para la recolección de datos para este trabajo.

A mis compañeros de residencia por el acompañamiento, por permitirme aprender con ustedes y de ustedes.

A los niños con anemia de células falciformes que participaron en este estudio y a sus padres.

**CONFLICTO DE INTERESES: Ninguno**

**FINANCIACIÓN: Ninguna**

# PARÁMETROS ECOGRÁFICOS EN EL FLUJO SANGUINEO RENAL ASOCIADOS CON CAMBIOS RENALES EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO CON ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES

## ECHOGRAPHIC PARAMETERS IN THE RENAL BLOOD FLOW ASSOCIATED WITH RENAL CHANGES IN THE PEDIATRIC PATIENT WITH SICKLE CELL ANEMIA

Aristizábal Echeverry Angela María (1)

Castro Dager Angel (2)

Guerrero Tinoco Gustavo Alfonso (3)

López Bueno Javier (4)

Ramos Clason Enrique Carlos (5)

Julio Barrios Emil (6)

(1) Médico. Residente III año de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena.

(2) Médico. Esp. Pediatría y Oncohematología. Docente del programa de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena.

(3) Médico. Esp. Pediatría y Nefrología. Docente del programa de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena.

(4) Médico. Esp. Radiología Pediátrica. Docente del programa de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena.

(5) Médico. Esp. Salud Pública. Docente del programa de investigación. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena.

(6) Médico. Esp. Pediatría y Nefrología. Docente del programa de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena.

### RESUMEN

**Contexto:** La anemia de células falciformes (ACF) se caracteriza por fenómenos vasooclusivos con compromiso multiorgánico. Se recomienda tamizar lesión renal a partir del año de edad, mediante bioquímica sanguínea y urinaria. La ecografía Doppler renal se sugiere como predictor de compromiso renal, por tanto, es necesario compararlo con resultados paraclínicos determinando manifestaciones tempranas y estableciendo un tamizaje ideal.



**Objetivo:** Determinar la relación entre los parámetros de la ecografía Doppler renal y la presencia de compromiso renal determinado por la tasa de filtración glomerular (TFG) y el índice albuminuria/creatinuria.

**Metodología:** Estudio observacional, analítico, de corte transversal. Se incluyeron 33 pacientes entre 1 y menos de 18 años de edad, diagnosticados con ACF homocigotos, heterocigotos o con rasgo falciforme con comportamiento de enfermedad. Se compararon índices de pulsatilidad (IP) y resistencia (IR) con paraclínicos sanguíneos y urinarios; con  $p < 0,05$  estadísticamente significativa, y nivel de confianza de 95%. Se determinaron frecuencias, porcentajes, medianas y rango intercuartílico.

**Resultados:** El 33% de pacientes presentaron cambios renales (definido como alteración en la tasa de filtración glomerular y/o en el índice albuminuria/creatinuria). No se encontró relación entre el incremento del IP y la presencia de cambios renales en la mayoría de pacientes, únicamente hubo asociación entre el IP normal en la arteria renal derecha y la ausencia de cambios renales ( $p = 0,012$ ). Tampoco hubo asociación entre cambios renales y los valores del IR, excepto en la arteria renal izquierda, donde el 72,7% de pacientes con IR disminuido presentaron alteración de la TFG y/o del índice albuminuria/creatinuria ( $p < 0,0001$ ), además, un IR normal en este mismo lado, se asoció con la ausencia de cambios renales ( $p < 0,0001$ ). El IR derecho fue más bajo cuando se diagnosticó ACF antes de los 12 meses de vida ( $p = 0,42$ ), aunque la mayoría de IR no tuvo esta asociación. La toma de medicamentos no se relacionó con cambios en el IR e IP.

**Conclusiones:** Un IR e IP disminuido o normal puede relacionarse con una TFG e índice albuminuria/creatinuria normales. Se sugiere fortalecer estrategias para la tamización y diagnóstico temprano de la ACF, dado que en la medición en una de las arterias renales se encontró un IR bajo en los pacientes diagnosticados antes del año de edad. En el presente estudio no se encontró relación de la velocidad pico sistólico y el cociente renal aórtico con la presencia de cambios renales.

**Palabras clave:** Anemia de células falciformes, ecografía Doppler, enfermedad renal, arteria renal.

## SUMMARY

**Context:** Sickle cell anemia (SCA) is characterized by vaso-occlusive phenomena with multi-organ involvement. It is recommended to screen kidney lesions from one year of age, using paraclinics in blood and urine. Renal Doppler ultrasound has been suggested as a predictor of renal compromise, therefore, it is necessary to compare it

with biochemical findings, determining early manifestations and establishing an ideal screening.

**Objective:** To determine the relationship between the parameters of the renal Doppler ultrasound and the presence of renal involvement determined by the glomerular filtration rate (GFR) and the albuminuria/creatinuria index.

**Methodology:** Observational, analytical, and cross-sectional study. Included 33 patients between 1 and less than 17 years of age, diagnosed with SCA homozygous, heterozygous, or sickle cell trait with disease behavior. Pulsatility (PI) and resistance (IR) indices were compared with blood and urine paraclinics, with statistically significant  $p < 0.05$  and 95%CI. Frequencies, percentages, medians and interquartile range were determined.

**Results:** Results: 33% of patients presented kidney changes (defined as an alteration in the glomerular filtration rate and/or in the albuminuria/creatinuria index). No relationship was found between the increase in PI and the presence of renal changes in most patients; there was only an association between normal PI in the right renal artery and the absence of renal changes ( $p = 0.012$ ). There was also no association between renal changes and RI values, except in the left renal artery, where 72.7% of patients with decreased RI presented altered GFR and/or the albuminuria/creatinuria index ( $p < 0.0001$ ). Furthermore, a normal IR on this same side was associated with the absence of kidney changes ( $p < 0.0001$ ). The right RI was lower when SCA was diagnosed before 12 months of life ( $p = 0.42$ ), although the majority of RI did not have this association. Medication was not related to changes in IR and PI.

**Conclusions:** A decreased or normal IR and PI can be related to a normal GFR and albuminuria/creatinuria index. It is suggested to strengthen strategies for screening and early diagnosis of SCA, since in the measurement in one of the renal arteries a low RI was found in patients diagnosed before one year of age. In this study, no relationship was found between the peak systolic velocity and the renal aortic ratio with the presence of renal changes.

**Key words:** Sickle cell anemia, Doppler ultrasound, kidney disease, renal artery.

## INTRODUCCION

La anemia de células falciformes (ACF) es una enfermedad autosómica recesiva, que cursa con afectación multisistémica, como consecuencia de una mutación en el gen de la cadena beta de la hemoglobina que lleva al cambio de los aminoácidos glutamina por valina. Esta sustitución produce la denominada hemoglobina S, con sus cambios estructurales, causantes de fenómenos oclusivos y hemolíticos [1]. Según la Organización Mundial de la Salud anualmente nacen cerca de 330.000 niños con alguna hemoglobinopatía, 83% de las cuales corresponden a ACF y son las responsables de aproximadamente el 3.4% de muertes en menores de 5 años [2]. En Colombia tiene una prevalencia de 0.56 por 100.000 habitantes y corresponde a la tercera enfermedad huérfana más prevalente [3]; En Chocó, San Andrés, Putumayo, Nariño, Guajira y Valle del Cauca se ha estimado una tasa del 7% de hemoglobinopatía en los recién nacidos evaluados [4], y en Cartagena se reporta una incidencia del 5,6% [5].

Las complicaciones crónicas de esta enfermedad se dividen en dos grupos principales: las relacionadas con la vasculopatía (enfermedad cerebrovascular, hipertensión pulmonar, priapismo y retinopatía) y las causadas por daño progresivo de los órganos isquémicos (hipoesplenismo, insuficiencia renal, enfermedad ósea y daño hepático) [6].

La disfunción renal se manifiesta como hematuria, necrosis papilar renal y defectos de la función tubular [7]. Esta complicación se relaciona con la baja tensión de oxígeno (10 – 35mmhg), hiperosmolaridad y acidosis a nivel de la médula renal, haciendo del riñón un órgano propicio para la polimerización de la HbS desoxigenada, lo cual lleva a un aumento de los episodios vasooclusivos, la viscosidad sanguínea y el edema intersticial que predisponen a la activación del factor 1alfa inducible por hipoxia (HIF1alfa), quien regula la expresión de endotelina 1. Esta última, aumenta la liberación de especies reactivas de oxígeno cuando se presenta una disminución del óxido nítrico, favoreciendo la vasoconstricción, hipoxia medular e isquemia renal, sin afectar de forma inmediata la función renal dado que inicialmente se mantiene una tasa de filtración glomerular (TFG) elevada por el aumento de la perfusión a nivel cortical, secundaria a una mayor liberación de prostaglandinas. Posteriormente, se presenta la microalbuminuria, evidente principalmente en niños mayores o adultos jóvenes, de los cuales un 20% puede desarrollar enfermedad renal crónica, principalmente si son homocigotos [8, 9].

Se ha descrito que hasta un 18% de los pacientes que presentan enfermedad renal crónica asociada a la ACF, requerirán hemodiálisis, lo cual está fuertemente relacionado con la presencia de proteinuria inicialmente; por tanto, una evaluación temprana de esta y el inicio oportuno de los inhibidores de la enzima convertidora

de angiotensina (IECA) se ha visto que disminuye la progresión de esta complicación [10].

Dado lo anterior, la Academia Americana de Pediatría (AAP) recomienda iniciar el tamizaje de lesión renal a partir del año de edad, con controles semestrales o anuales de creatinina sérica (evaluando la tasa de filtración glomerular), parcial de orina e índice de albuminuria/creatinina en orina al azar [11-13].

En un estudio realizado en India, se observó una elevación del Índice de Pulsatilidad (IP) e Índice de Resistencia (IR) de las arterias renales en pacientes con ACF al compararse con el grupo control; sin embargo, no encontraron relación entre el IP e IR renal, y el número de crisis vasooclusivas ni la duración de la enfermedad. Consideraron puntos de corte para IR de 0,7 e IP 1,15, con una sensibilidad 100% y especificidad de 66,7% para pacientes homocigotos SS y 100% sensible y 80% específico en el grupo de heterocigotos, para detectar incremento en la resistencia vascular a nivel renal en pacientes con ACF [14]. Sin embargo, otros estudios, han reportado una sensibilidad del 63-75% de la ecografía Doppler renal para el diagnóstico de estenosis de las arterias renales en niños [15].

Guvenc et al. compararon dos grupos de pacientes con ACF homocigotos. Un grupo tenía pacientes con crisis vasooclusivas dolorosas, mientras que el control no presentaba estos episodios y observaron mayores IR en los primeros [16]. Aasem et al. igualmente reportaron aumento en los IR e IP en la vasculatura renal de pacientes con ACF; además indicaron que el aumento era aún mayor en los pacientes homocigotos que en formas más leves de la enfermedad (beta-talasemia falciforme), sugieren además que la elevación de la resistencia en el IP e IR en estos pacientes, pudieran ser debido a un incremento en el tono de la vasculatura renal, debido a los mecanismos vasooclusivos, que incluyen hiperplasia de la íntima, trombosis y alteración de la reactividad vascular y vasoespasmo [17].

En la evaluación ecográfica de las características morfológicas renales en la ACF los pacientes tienen riñones hipertróficos por lo anteriormente mencionado en relación con el aumento del volumen sanguíneo renal secundario a la anemia. Dado todo lo anterior se considera importante la detección temprana de cambios renovasculares en pacientes pediátricos con anemia de células falciformes, antes de que ocurran daños irreversibles secundarios a la vasculopatía crónica.

El objetivo de este estudio es determinar la relación entre los parámetros de la ecografía Doppler renal y la presencia de compromiso renal determinado por la TFG y el índice albuminuria/creatinuria.

## MATERIALES Y METODOS

Diseño observacional, analítico, de tipo corte transversal. Se incluyeron 33 pacientes entre 1 y menos de 18 años de edad, diagnosticados con ACF, homocigotos, heterocigotos o con rasgo falciforme con comportamiento de enfermedad, quienes asistieran por consulta externa para seguimiento de su enfermedad en el Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja (HINFP) de la ciudad de Cartagena, entre septiembre de 2020 y febrero de 2021. Se excluyeron pacientes que tuvieran alguna otra enfermedad renal primaria o secundaria que pudiera sesgar los resultados, como pacientes monorrenos, que cursaran con proceso infeccioso activo, que tuviesen crisis falciforme reciente (últimas 2 semanas) y transfundidos en el último mes.

Los 33 pacientes incluidos en el estudio se realizaron marcadores bioquímicos para evaluar función renal, grado de anemia (leve: 9-11mg/dl; moderado: 7 – 8 mg/dl; severa: < 7mg/dl), presencia de lisis y la ecografía Doppler renal solicitados para ser parte de este estudio. El cálculo de la muestra fue apoyado con el software Epidat 4.1.

Se definió como compromiso renal, una TFG aumentada o disminuida para la edad del paciente [18] y el índice albuminuria/creatinuria >30mg/dl (Tabla 1).

### Tasa de filtración glomerular según la edad [18]

Edad	TFG media (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	Rango (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )
<b>Recién nacidos menores de 34 semanas de gestación</b>		
2-8 días	11	11-15
4-28 días	20	15-28
30-90 días	50	40-65
<b>Recién nacidos mayores de 34 semanas de gestación</b>		
2-8 días	39	17-60
4-28 días	47	26-68
30-90 días	58	30-86
1-6 meses	77	39-114
6-12 meses	103	49-157
12-19 meses	127	62-191
2-12 años	127	89-165
Referencia: Holliday, M. and T. Barratt, <i>Normal Glomerular Filtration Rate. Paediatric nephrology</i> . 1994, Baltimore: Williams.		

La ecografía Doppler renal fue realizada por un mismo evaluador que desconocía los resultados bioquímicos, para disminuir sesgos.

Se realizó una evaluación completa de los riñones, considerando ecogenicidad, grosor del parénquima y la longitud del riñón de cada lado, mediante dos abordajes: Pared abdominal anterior y flanco.

Además de la morfología renal se evaluó la aorta en el plano longitudinal desde el Tronco Celiaco hasta las Arterias Iliacas. De cada lado se tomaron 7 formas de ondas.

Se midió la velocidad pico sistólico desde el origen de la arteria renal hasta el hilio, se evaluaron las arterias segmentarias del polo superior-medio e inferior renal bilateral.

Se calculó el IP e IR a nivel de las arterias renales principales, segmentarias, interlobares y arqueadas, derechas e izquierdas (Figura 2). Así mismo, se determinó el índice arteria renal - aorta con cada segmento, para lo cual se utilizó un equipo Alpinion Ecube 7.

Se consideraron como resultados normales valores entre 0,5 – 0,7 para IR y 0,78 – 1,33 para IP, como predictores radiológicos de cambios renovasculares en estadios tempranos de enfermedad renal de pacientes con ACF. Los valores se consideraron aumentados o disminuidos cuando estaban por encima o por debajo del margen de normalidad respectivamente. En los segmentos arteriales que no fue posible evaluar estos índices, se interpretó como no evaluado; sin embargo, si en una misma arteria hubo segmentos evaluados y no evaluados (origen, tercio medio e hilio), la interpretación global de los IP e IR se hizo teniendo en cuenta el segmento que si fue medido.

La velocidad pico sistólica (VPS) se considera normal menor de 180 - 200 cm/seg y la relación arteria renal – aorta (AR/Ao) menor de 3.5.

Además de los estudios ecográficos se tomaron los siguientes paraclínicos: nitrógeno ureico (BUN), creatinina, bilirrubina total y directa, deshidrogenasa láctica (LDH), hemoglobina, hematocrito, porcentaje de reticulocitos, creatinina en orina, microalbuminuria, uroanálisis (pH urinario, densidad urinaria, hematuria) y primera electroforesis de hemoglobina. Se determinó la TFG mediante la fórmula de Schwartz [19]; se indagó además la edad de diagnóstico, el requerimiento de terapia transfusional crónica y medicamentos que recibe. En caso de tomar IECAs y/o hidroxiurea, se indagó sobre el tiempo que llevaba con estos tratamientos.

Una vez realizadas las pruebas, se calcularon frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y para las variables cuantitativas se tomaron medidas de centralización tipo promedio o Mediana (Me) y el rango intercuartílico (RIC), considerando un nivel de confianza del 95%.

Los supuestos de distribución normal en las variables de interés fueron evaluados con el test no paramétrico de Shapiro-Wilk. Para comparar la distribución de las variables cuantitativas del estudio entre los pacientes con y sin cambios renales, se utilizó el test de Mann Whitney. Las comparaciones de variables cualitativas se realizaron con la prueba Chi<sup>2</sup> y el test exacto de Fisher. Se consideró un valor de  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.

El trabajo fue aprobado por el comité de ética de la institución y se firmó consentimiento informado por parte de los padres o cuidadores para participar en el estudio.

## **RESULTADOS**

Del total de 171 pacientes pediátricos con ACF activos en el HINFP, se identificaron en los 6 meses de recolección 35 pacientes que cumplieron los criterios de selección, sin embargo 2 fueron excluidos dado que uno de ellos al momento de realizar la ecografía no permitió la medida los índices de pulsatilidad y resistencia por poca colaboración y otro paciente se realizó la ecografía durante una hospitalización por crisis vasooclusiva, razones por las cuales en total se analizaron 33 pacientes, acorde con la muestra calculada previamente (Figura 1).

En la figura 2 se grafican las ondas medidas que determinan la velocidad pico sistólico, el IP e IR.

Se encontraron cambios renales en 11 pacientes (33%), de los cuales 8 presentaron elevación de la TFG, 2 tuvieron un índice albuminuria/creatinuria igualmente aumentado y 1 solo paciente presentó ambos criterios elevados. Ninguno presentó disminución de estos parámetros (Tabla 1).

La media de edad de los pacientes incluidos fue 10 años (RIC 7-13), 60,6% de sexo femenino. La edad media de diagnóstico fue 10 meses (RIC 4-18) para aquellos con cambios renales y 9 meses (RIC 8-24) sin cambios ( $p = 0,78$ ) (Tabla 2).

En el presente estudio se encontró un total de 22 pacientes homocigotos (HbSS) (66,6%), 5 dobles heterocigotos SC (15,1%), 4 dobles heterocigoto S – B talasemia (12%) y 2 rasgos con comportamiento de enfermedad (6%). Al evaluar los cambios renales, se encontró más frecuentemente la presencia de pacientes homocigotos (Figura 3).

El 48,5% de los pacientes cursaron con anemia leve y el 6% con anemia severa; también se encontró en la mayoría reticulocitosis (57,6%), elevación de LDH

(39,9%) y niveles de bilirrubina indirecta normal (72,7%). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que estos parámetros no fueron evaluados en todos los participantes (21,2%, 3,03% y 27,27% respectivamente). Los niveles de creatinina permanecieron normales en la mayoría de pacientes (93,85%). Sólo se reportó hematuria en el 3,03%, el pH urinario fue normal en el 87,88% de los pacientes, y la densidad urinaria se encontró alterada en un 57,5% (n=19) (Tabla 3).

No se observó relación entre la toma de carvedilol, deferaxiros ni losartán, con cambios renales. Sólo el 9% de pacientes recibió terapia transfusional crónica (Tabla 4).

### **Asociación de parámetros Doppler con compromiso renal:**

No se encontró relación entre el incremento del IP en ninguno de los 3 segmentos de las arterias evaluadas y la presencia de cambios renales. Al evaluar el origen de la arteria renal derecha, se observó una relación entre el valor normal del IP y la ausencia de cambios renales (45% vs 0%; p 0,012).

Con relación al IR, en la mayoría de evaluaciones no hubo asociación con cambios renales, salvo en la arteria renal izquierda donde se evidenció que el 72,7% de los pacientes con IR disminuido presentaban cambios renales, mientras que un 4,6% no presentaba dichos cambios (p <0,0001). Por otra parte, el IR dentro de valores normales, se asoció con la ausencia de cambios renales (81,8% vs 0%; p <0,0001) (Tabla 5).

El índice arteria renal-aorta se encontró normal en todos los pacientes al evaluarlo en cada segmento (origen, tercio medio, hilio) de cada arteria renal, y no se encontró asociación con la presencia de cambios renales (Tabla 5).

No se encontraron diferencias en cuanto a disminución de IR ni IP con relación al tiempo de tratamiento con IECAs (Tabla 6).

Los IR derecho fueron ligeramente más bajos cuando el diagnóstico se realizó en los primeros 12 meses de vida (p = 0,042), sin embargo, el IR en la mayoría de segmentos evaluados se encontró normal, independientemente del momento del diagnóstico, de forma bilateral (p>0,05) y el IP presentó elevación en la mayoría de pacientes sin guardar relación con el tiempo de diagnóstico, en ambas arterias renales (p>0,05) (Tabla 7).

De los pacientes evaluados, 26 tomaban hidroxiurea al momento del estudio y no se encontró relación entre los valores del IP e IR con el tiempo de la toma del medicamento (Tabla 9).



## DISCUSIÓN

La ACF es una enfermedad de carácter autosómico recesivo, caracterizado por la presencia de hemoglobina S, ya sea de forma homocigota en la cadena de globina beta de la hemoglobina (HbSS), heterocigota, los cuales pueden considerarse portadores únicamente, rasgo (sin padecer enfermedad) o dobles heterocigotos, en los cuales el gen de la hemoglobina S se une a otro gen anormal, afectando la cadena B de globina y llevando así al desarrollo de la enfermedad. Las formas más frecuentes de heterocigocidad son la Hb SC, la S- $\beta$ -talasemia+ (S $\beta$ +) y la S- $\beta$ -talasemia0 (S $\beta$ 0) [6], similar a lo encontrado en esta publicación. Además se ha descrito que la S $\beta$ 0 junto con la forma homocigota son las asociadas a mayor severidad en la nefropatía falciforme [8], sin embargo en este estudio no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el tipo de falciformía y la presencia de cambios renales ( $p=0,70$ ) (Figura 3).

La lesión renal se relaciona con la hipoxia glomerular, hiperosmolaridad y acidosis del medio medular, convirtiendo el riñón en un ambiente ideal para la polimerización de la HbS desoxigenada, favoreciendo una serie de sucesos que llevan a la ocurrencia de episodios vasooclusivos generando microinfartos sin la afectación inicial la función renal [8, 20], debido a la liberación de prostaglandinas que genera aumento de la perfusión cortical y de la TFG [21], siendo esta la manifestación inicial de la nefropatía falciforme hasta en el 75% de los pacientes pediátricos, seguido de proteinuria [20, 22]. En este estudio se reportó hiperfiltración en un 27,3% de los pacientes (Tabla 1), sin embargo, la mayoría de los participantes se encontraban tomando IECAs (54,6%) e hidroxiurea (78,8%) (Tabla 3) lo cual puede generar cambios en los resultados.

Un estudio que incluyó a 102 pacientes pediátricos (2-18 años) con ACF que tenían seguimiento en un centro en Michigan encontró microalbuminuria en un 26,5% [20], mientras que esta investigación evidencia un 9,1%, de los pacientes con índice albuminuria/creatinuria alterado, aunque estos datos no son concluyentes, considerando que el 18,2% no tienen resultados de estos exámenes.

En la literatura se ha descrito frecuentemente la presencia de hipostenuria, hematuria secundaria a necrosis papilar, síndrome nefrótico y uremia asociados a la ACF [20, 21, 23, 24], sin embargo, en los pacientes incluidos en este estudio, se encontró hipostenuria y hematuria solo en un 3%, con niveles de BUN dentro de parámetros normales (7,8 mg/dl; RIC 5,4 – 9,2), sin albuminuria en rango nefrótico en la mayoría de ellos.

Los niveles más bajos de hemoglobina y la elevación de la LDH se han asociado con aumento del riesgo de albuminuria [20], no obstante, en el presente estudio, la

severidad de la anemia no se relacionó con cambios renales, mientras que si se observó que un 63% de los pacientes que presentaban aumento de la TFG y del índice albuminuria/creatinuria tenían también LDH elevada ( $p = 0,064$ ).

La ecografía Doppler renal es una herramienta no invasiva, segura y de bajo costo, útil en la determinación del IR e IP como predictores de cambios renovasculares en estadio temprano. Sin embargo, se deben considerar la influencia otros factores ajenos a la ACF que influyen en el resultado, como la frecuencia cardiaca, presión arterial, aterosclerosis, la compresión del transductor y la variabilidad interobservador [25], por lo cual en este estudio las imágenes se realizaron con un mismo equipo y un mismo evaluador, intentando disminuir algunos de estos sesgos.

En la literatura se han descrito niveles de sensibilidad y especificidad diferentes según el punto de corte de normalidad de los índices de resistencia y pulsatilidad en pacientes con ACF para la estimación del compromiso renal [14, 15], sin embargo, no existe clara evidencia del Doppler para la evaluación de estos pacientes, lo cual puede estar relacionado con la variabilidad en los niveles de sensibilidad de la prueba.

En un estudio realizado en la India, donde se incluyeron 62 pacientes entre 7 y 30 años de edad, se reportaron unos IP e IR de arterias renales elevados en pacientes con ACF comparados con el grupo control; dicha elevación fue bilateral y simétrica, denotando la naturaleza difusa de la lesión [14]; sin embargo, en las ecografías realizadas en los participantes de esta investigación, las elevaciones de los índices de resistencia y pulsatilidad se encontraron solo en algunos de los segmentos evaluados (origen, tercio medio e hilio de las arterias renales derecha e izquierda) de un mismo individuo.

El IR es un indicador de disfunción endotelial y rigidez arterial, que se ha correlacionado con la aparición de proteinuria [26], siendo la distensibilidad vascular y el flujo pulsátil sus principales determinantes [27, 28]. En este estudio se encontró que la mayoría de pacientes no presentaban asociación entre el aumento del IR y cambios renales. A nivel de la arteria renal izquierda, el IR normal se relacionó con un índice albuminuria/creatinuria y TFG igualmente normales ( $p < 0,0001$ ), mientras que cuando este índice se encontraba disminuido, la mayoría de pacientes (72,7%), presentaron cambios renales ( $p < 0,0001$ ), lo cual difiere de lo esperado, dado que generalmente estos se relacionan con aumento del IR [29, 30].

También se encontró que el IR en la mayoría de segmentos de las arterias renales era normal, independientemente del momento del diagnóstico, pero se debe resaltar que a nivel de la arteria renal derecha fue ligeramente más bajo cuando el diagnóstico se realizó en los primeros 12 meses de vida ( $p = 0,042$ ), lo que puede

motivar a continuar el tamizaje temprano dentro de la población en riesgo de presentar ACF.

Los valores referentes del IR varían dependiendo de la edad, lo cual es propio de la vasculatura renal y no se observa en otros lechos vasculares. En niños menores de 4 años, un  $IR \geq 0,7$  puede ser normal debido a la estructura anatómica del riñón en ese momento y no se asocia a ningún proceso patológico [30]. A partir de esa edad los valores no deben exceder ese límite, en cuyo caso se ha descrito como predictor independiente de riesgo de disminución de la TFG [29, 30] o de la necesidad de diálisis a largo plazo [26]. Sin embargo, en este estudio no se evidenció ningún caso de disminución de la TFG, y por el contrario, el IR izquierdo se elevó en relación principalmente con el aumento del índice albuminuria/creatinuria tanto en pacientes con TFG normal ( $IR 0,76$ ;  $RIC 0,68 - 0,85$ ) como aumentada ( $IR 0,8$ ;  $RIC 0,8 - 0,8$ ) ( $p = 0,12$  y  $0,24$  respectivamente) (Tabla 8). En los participantes de este estudio todos tenían 4 años o más, por lo que el valor de referencia fue el mismo.

Por su parte, el IP aumentado también se ha asociado con aumento del tono vascular debido a mecanismos vasooclusivos [21], sin embargo, al evaluar este parámetro no se encontró aumento con relación al desarrollo de cambios renales; únicamente se confirmó que los pacientes que no presentaron cambios en la TFG ni en el índice albuminuria/creatinuria, tampoco tuvieron aumento del IP en el origen de arteria renal derecha ( $p = 0,012$ ).

Se ha descrito que hasta un tercio de los pacientes que presentan microalbuminuria desarrollarán enfermedad renal crónica y el 18% requerirán hemodiálisis; por tanto, el inicio oportuno de los IECAs puede reducir la progresión de esta complicación [10], además de disminuir el IR [31], aunque en este estudio no se encontró asociación entre los niveles del IR e IP con la toma de este tipo de medicamentos ni la duración del mismo (Tabla 6).

Otro medicamento importante dentro del tratamiento de pacientes con ACF es la Hidroxiurea, la cual tiene como función aumentar la producción de HbF, disminuyendo la hemólisis. Además, reduce el recuento de leucocitos y de las moléculas de adhesión, generando menos crisis vasooclusivas, por lo que la utilización de este medicamento también se ha relacionado con prevención del desarrollo de proteinuria en niños [32]. Un estudio reportó relación con el inicio temprano de Hidroxiurea y el desarrollo más tardío de nefropatía falciforme [9], mientras que otro no encontró diferencia significativa con relación a la presencia de microalbuminuria [33], lo cual estaría a favor de los resultados de esta investigación ( $p=0,37$ ), en los cuales tampoco se encontró relación con los hallazgos a nivel del Doppler renal y el tiempo de tratamiento con este medicamento (Tabla 9).

Existen otros determinantes de estenosis vascular en la ecografía Doppler renal como la VPS y el cociente renal aórtico; la primera determina el grado de estenosis, ya que es inversamente proporcional al área transversal de la misma, aunque también está influenciada por otros factores. El cociente renal aórtico, compara el aumento de la velocidad de flujo en el área de estenosis con el valor de referencia en la aorta y disminuye los otros factores sistémicos que influyen sobre la VPS (presión arterial, distensibilidad de los vasos de la pared, tortuosidad de las arterias renales y daño crónico del parénquima renal). La evaluación combinada de estos dos parámetros aumenta la sensibilidad y especificidad de la prueba para detectar estenosis de la arteria renal [34], por lo que se evaluó dentro de este estudio, encontrando únicamente la elevación de la VPS en un lado u otro en dos pacientes diferentes, sin representación estadísticamente significativa. Así mismo, los índices reno aórtico derecho e izquierdo no se encontraron elevados en ninguno de los segmentos evaluados y tampoco se evidenció relación estadísticamente significativa entre estos y la presencia de cambios renales (Tabla 5).

Otros hallazgos ecográficos que se han descrito son la necrosis papilar, mostrando un aumento de la ecogenicidad a nivel de la médula interna [21]; pérdida de la diferenciación cortico – medular y nefromegalia causada por glomérulos hipertróficos secundarios a la hiperfiltración glomerular [24], sin embargo en ninguno de los pacientes incluidos en este estudio se evidenció.

Dentro de las limitaciones de esta investigación se consideran la falta de paraclínicos completos realizada por parte de los pacientes, el tamaño de muestra actual debido a la contingencia del COVID-19 que ha limitado la atención por consulta externa y la imposibilidad para evaluar todos los segmentos de las arterias renales al momento de medir el IP e IR con la ecografía Doppler renal.

## **CONCLUSIONES**

Teniendo en cuenta todo lo anterior, se sugiere que un IR e IP disminuido o normal pudiera asociarse con una TFG e índice albuminuria/creatinuria normales. Se sugiere continuar fortaleciendo estrategias para la tamización y diagnóstico temprano de la ACF, dado que se encontró un IR bajo la medición de una de las arterias renales en los pacientes diagnosticados antes del año de edad.

El IR se ha relacionado con disfunción endotelial y rigidez arterial, lo cual guarda relación con la presencia de proteinuria en los pacientes con ACF [26], y el IP se asocia con aumento del tono vascular secundario a mecanismos vasooclusivos [21], por lo cual estos dos índices son de gran utilidad como parte del seguimiento de los pacientes con drepanocitosis; sin embargo, los valores de sensibilidad y

especificidad para el estudio de estenosis de los vasos renales en estos pacientes son muy variables, por lo que se sugiere la realización de futuros estudios que aclaren estos datos.

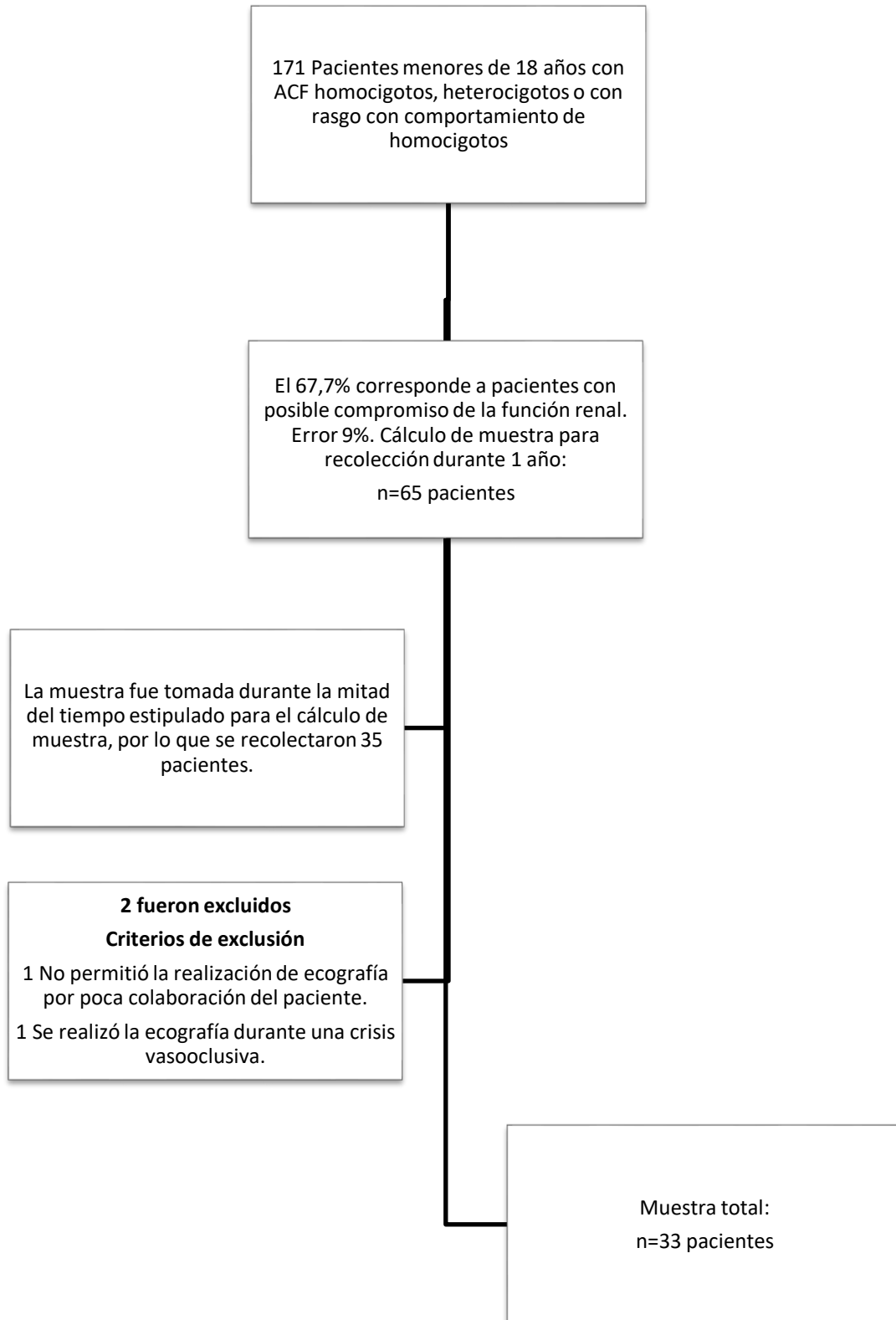
Con relación a la VPS y al cociente renal aórtico no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas con la TFG ni el índice albuminuria/creatinuria, sin embargo esto puede deberse al tamaño actual de la muestra, por lo que se sugiere la realización de un estudio con una población de mayor tamaño en la cual se pueda determinar con más precisión la utilidad de la ecografía doppler renal, como predictor del compromiso renal en la población de estudio y de esta manera permita la toma de decisiones sobre su utilización dentro del tamizaje renal en pacientes con ACF.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Williams, T.N. and S.L. Thein, *Sickle cell anemia and its phenotypes*. Annual review of genomics and human genetics, 2018. **19**: p. 113-147.
2. Modell, B. and M. Darlison, *Epidemiología mundial de las hemoglobinopatías e indicadores de los servicios correspondientes*. Boletín de la Organización Mundial de la Salud, 2008. **86**(Junio 2008): p. 419 - 496.
3. Salud, I.N.d., *Modelo de monitoreo de comportamientos inusuales o conglomerados de defectos congénitos*, in *BOLETIN EPIDEMIOLOGICO SEMANAL. Semana epidemiológica* 36, I.N.d. Salud, Editor. 2018, MINSALUD: Colombia. p. 4-5.
4. Rosero, M.J. and A.J. Fernández, *Análisis de hemoglobinopatías en regiones afrocolombianas usando muestras de sangre seca de cordón umbilical*. Acta Medica Colombiana, 2012. **37**(3): p. 118-124.
5. Alvear, C.C., et al., *Pilot study of hemoglobinopathies in newborns of the Rafael Calvo maternity clinic of Cartagena, Colombia*. Colombia Médica, 2012. **43**(3): p. 196 - 199.
6. Piel, F.B., M.H. Steinberg, and D.C. Rees, *Sickle cell disease*. New England Journal of Medicine, 2017. **376**(16): p. 1561-1573.
7. López Revuelta, K. and M. Ricard Andrés, *Afectación renal en la enfermedad falciforme*. Nefrología, 2011. **31**(5): p. 591-601.
8. Sharpe, C.C. and F.A. Arogundade, *Sickle Cell Diseases and the Kidney*, in *Comprehensive Clinical Nephrology*, Elsevier, Editor. 2019. p. 597 - 606.
9. Villa Delgado, R., et al., *Función renal evaluada por biomarcadores en pacientes con anemia de células falciformes menores de 20 años.*, in *Pediatría*. 2019, Universidad de Cartagena: Cartagena, Colombia. p. 29.
10. Nath, K.A. and R.P. Hebbel, *Sickle cell disease: renal manifestations and mechanisms*. J Nature Reviews Nephrology, 2015. **11**(3): p. 161.
11. Gosmanova, E.O., et al., *Prevalence and progression of chronic kidney disease in adult patients with sickle cell disease*. Journal of Investigative Medicine, 2014. **62**(5): p. 804-807.
12. Lane, P.A., et al., *Health supervision for children with sickle cell disease*. Pediatrics, 2002. **109**(3): p. 526-535.
13. Ware, R.E., et al., *Sickle cell disease*. The Lancet, 2017. **390**(10091): p. 311-323.
14. Kishor B, T., et al., *Renal Doppler Indices in Sickle Cell Disease: Early Radiologic Predictors of Renovascular Changes*. American Journal of Roentgenology, 2008: p. 239 - 242.
15. Trihan, J.-E., et al., *Normative and pathological values of hemodynamic and Doppler ultrasound arterial findings in children*. Vasa, 2020.
16. Guvenc, B., et al., *Renal vascular resistance in sickle cell painful crisis*. 2005. **82**(2): p. 127-131.
17. Saif, A., N. Soliman, and A. Abdelhamid, *Doppler Assessment of Renal Hemodynamic Alterations in Homozygous Sickle Cell Disease and Sickle Beta-Thalassemia*. Ultrasonic imaging, 2015. **37**(3): p. 258-264.

18. Holliday, M. and T. Barratt, *Normal Glomerular Filtration Rate. Paediatric nephrology*. 1994, Baltimore: Williams &.
19. Fraga, G. and B. Huertes, *Evaluación básica de la función renal en Pediatría*. Protoc diagn ter pediatr, 2014. **1**(1): p. 21-35.
20. Belisário, A.R., et al., *Sickle cell disease nephropathy: an update on risk factors and potential biomarkers in pediatric patients*. Biomarkers in medicine, 2019. **13**(11): p. 965-985.
21. Gargiulo, R., et al., *Sickle cell nephropathy*. Disease-a-month, 2014. **60**(10): p. 494-499.
22. Lebensburger, J.D., et al., *Hyperfiltration during early childhood precedes albuminuria in pediatric sickle cell nephropathy*. American journal of hematology, 2019. **94**(4): p. 417-423.
23. Donato, H., M.C. Rapetti, and R.L. Crisp, *Anemias en Pediatría*. 1a ed. 2014, Argentina.
24. Olaniran, K.O., et al., *Sickle cell nephropathy in the pediatric population*. Blood purification, 2019. **47**(1-3): p. 205-213.
25. Krumme, B. and M. Hollenbeck, *Doppler sonography in renal artery stenosis—does the Resistive Index predict the success of intervention?* 2007, Oxford University Press.
26. Spatola, L. and S. Andrulli, *Doppler ultrasound in kidney diseases: a key parameter in clinical long-term follow-up*. Journal of ultrasound, 2016. **19**(4): p. 243-250.
27. O'Neill, W.C., *Renal resistive index: a case of mistaken identity*. Hypertension, 2014. **64**(5): p. 915-917.
28. Chirinos, J.A. and R.R. Townsend, *Systemic Arterial Hemodynamics and the "Renal Resistive Index:" What is in a Name?* The Journal of Clinical Hypertension, 2014. **16**(3): p. 170-171.
29. Boddì, M., *Renal ultrasound (and Doppler sonography) in hypertension: an update*. Hypertension: from basic research to clinical practice, 2016: p. 191-208.
30. Bude, R., et al., *Age dependency of the renal resistive index in healthy children*. Radiology, 1992. **184**(2): p. 469-473.
31. Leoncini, G., et al., *Changes in renal resistive index and urinary albumin excretion in hypertensive patients under long-term treatment with lisinopril or nifedipine GITS*. Nephron, 2002. **90**(2): p. 169-173.
32. Alhwiesh, A., *An update on sickle cell nephropathy*. Saudi Journal of Kidney Diseases Transplantation 2014. **25**(2): p. 249.
33. Aygun, B., et al., *Hydroxyurea treatment decreases glomerular hyperfiltration in children with sickle cell anemia*. American journal of hematology, 2013. **88**(2): p. 116-119.
34. Schäberle, W., et al., *Ultrasound diagnostics of renal artery stenosis*. Gefässchirurgie, 2016. **21**(1): p. 4-13.

**Figura 1.** Algoritmo de selección de pacientes.





**Figura 2.** Ecografía Doppler renal, con determinación de VPS, IP e IR.



**Tabla 1.** Índice albuminuria/creatinuria y TFG como indicadores de cambio renal.

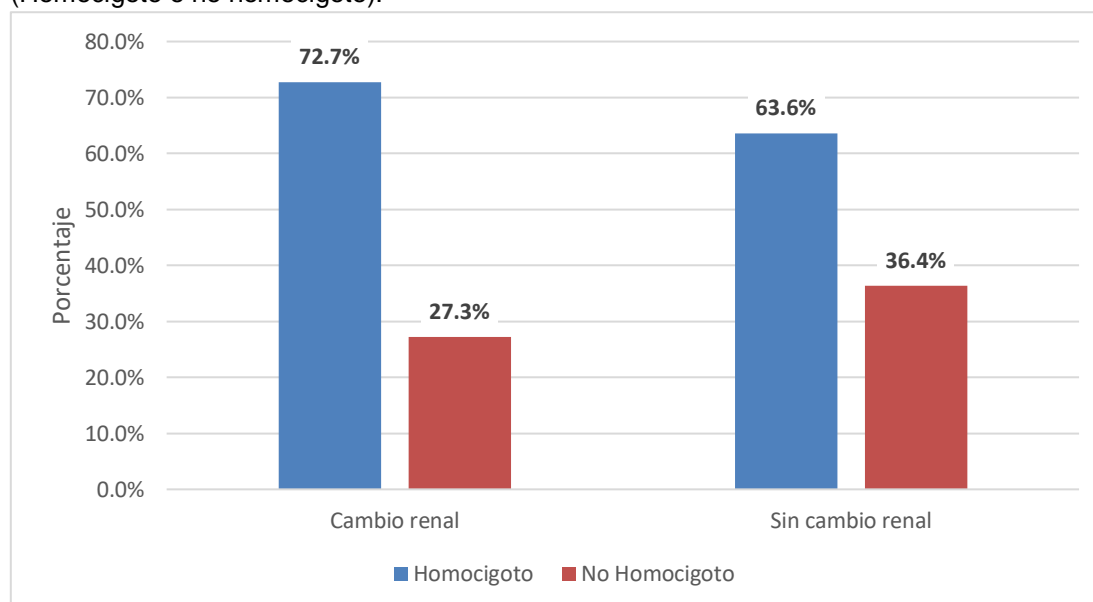
	N	%
<b>INDICE ALBUMINURIA/CREATINURIA</b>		
< 30mg/gr	24	72,7
>30mg/gr	3	9,1
No evaluado	6	18,2
<b>TFG</b>		
Normal	24	72,7
Aumentado	9	27,3
Disminuido	0	0.0

**Tabla 2.** Características demográficas de la población y edad de diagnóstico.

	<b>TODOS N=33 n (%)</b>	<b>Cambios Renales* N=11 n (%)</b>	<b>Sin Cambios Renales N=22 n (%)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Sexo</b>				
F	20 (60,6)	6 (54,5)	14 (63,6)	0,6143
M	13 (39,4)	5 (45,4)	8 (36,4)	0,6143
<b>Edad (años) Me (RIC)</b>				
< 2	0	0	0	--
2-4	2 (6,1)	0	2 (9,1)	0,5416
5-9	13 (39,4)	4 (36,4)	9 (40,9)	0,8040
10 – 14	12 (36,4)	4 (36,4)	8 (36,4)	0,9999
15 – 17	6 (18,2)	3 (27,2)	3 (13,6)	0,3752
<b>Edad DX Meses Me (RIC)</b>				
< 2	2 (6,1)	2 (18,2)	0	0,1041
2-6	5 (15,2)	1 (9,1)	4 (18,2)	0,6431
7-12	14 (42,4)	4 (36,3)	10 (45,5)	0,7193
13 – 18	4 (12,1)	2 (18,2)	2 (9,1)	0,2584
18 – 24	0	0	0	--
24 – 48	8 (24,2)	2 (18,2)	6 (27,3)	0,6870

\* Cambios renales fueron definidos como aumento o disminución en la TFG según la edad del paciente y aumento en el índice albuminuria/creatinuria (normal menor de 30).

**Figura 3.** Porcentaje de pacientes con cambios renales, según el tipo de hemoglobinopatía (Homocigoto o no homocigoto).



**Tabla 3.** Relación entre cambios renales y marcadores bioquímicos en sangre y orina.

	<b>TODOS N=33 n (%)</b>	<b>Cambios Renales N=11 n (%)</b>	<b>Sin Cambios Renales N=22 n (%)</b>	<b>Valor p</b>
<b>PARACLINICOS</b>				
HB (gr/dl)	9 (8,2-10)	8,7 (7,8 – 9,8)	9 (8,3 – 10,1)	0,3392
HTO (%)	26,4 (24-29)	26 (22 – 28)	27 (24 – 30)	0,3593
<b>ANEMIA</b>				
Leve	16 (48,5)	5 (45,5)	11 (50)	0,8083
Moderada	15 (45,5)	6 (54,5)	9 (41)	0,4875
Severa	2 (6)	0	2 (9)	0,5416
RETICULOCITOS (%)	0,03 (0,01-0,1)	0,05 (0,03– 0,1)	0,03 (0,01– 0,1)	0,4662
Normal	7 (21,2)	2 (18,2)	5 (22,7)	0,7668
Aumentados	19 (57,6)	7 (63,6)	12 (54,6)	0,6184
No evaluado	7 (21,2)	2 (18,2)	5 (22,7)	0,7668
BILIRRUBINA INDIRECTA (mg/dl)	0,4 (0,2-0,9)	0,5(0,2 - 3)	0,34 (0,1-0,6)	0,0670
<b>Hiperbilirrubinemia indirecta</b>				
Si	8 (24,24)	4 (46,4)	4 (18,2)	0,3914
No	24 (72,73)	7 (63,6)	17 (77,3)	0,4375
No evaluado	1 (3,03)	0	1 (4,5)	0,4692
LDH (U/L)	378 (303-465)	440 (359-473)	346(248-428)	0,0602
Normal	11 (33,33)	2 (18,2)	9 (41)	0,2584
Aumentado	13 (39,39)	7 (63,6)	6 (27,2)	0,0645
No evaluado	9 (27,27)	2 (18,2)	7 (31,8)	0,6807
CREATININA (mg/dl)	0,53 (0,46-0,58)	0,5 (0,4-0,6)	0,6 (0,5-0,7)	0,0664
Normal	31 (93,85)	11 (100)	20 (91)	0,5416
Alta	1 (3,03)	0	1 (4,5)	0,4795
No evaluado	1 (3,03)	0	1 (4,5)	0,4795
BUN (mg/dl)	7,8 (5,4-9,2)	6,4 (5,4-9,8)	7,9 (7-9,2)	0,5396
PH URINARIO	6 (5,5 – 6)	5,5 (5,5 – 6)	6 (5,5 – 6)	0,2366
Normal	29 (87,88)	9 (81,8)	20 (91)	0,5860
Alcalino	3 (9,09)	2 (18,2)	1 (4,5)	0,2520
No evaluado	1 (3,03)	0	1 (4,5)	0,4795
DENSIDAD URINARIA (gr/ml)	1025 (1017- 1025)	1025 (1015- 1025)	1020 (1020- 1025)	0,6169
Hipostenuria	1 (3,03)	0	1 (4,5)	0,4795
Isostenuria	13 (39,39)	3 (27,3)	10 (45,5)	0,4558
Hipertenuria	18 (54,55)	8 (72,7)	10 (45,5)	0,2659
No evaluado	1 (3,03)	0	1 (4,5)	0,4795
<b>HEMATURIA</b>				
Si	1 (3,03)	1 (9)	0	0,3333
No	31 (93,94)	10 (91)	21 (95,5)	0,6114
No evaluado	1 (3,03)	0	1 (4,5)	0,4795

**Tabla 4.** Relación entre cambios renales, la toma de medicamentos y el tiempo de inicio de los mismos.

	<b>TODOS N=33 n (%)</b>	<b>Cambios Renales N=11 n (%)</b>	<b>Sin Cambios Renales N=22 n (%)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Hidroxiurea</b>				
Si	26 (78,8)	10 (91)	16 (72,7)	0,3784
No	7 (21,2)	1 (9)	6 (27,3)	0,3784
<b>Tiempo hidroxiurea en años (RIC)</b>	<b>5 (3 - 7)</b>	<b>5 (3 - 7)</b>	<b>4 (3 - 8)</b>	<b>0,9367</b>
0 - 5	14 (42,4)	6 (54,6)	8 (36,4)	0,4587
6 - 10	11 (33,3)	4 (36,4)	7 (31,8)	0,7970
11 - 15	1 (3)	0	1 (4,6)	0,4795
No toma Hidroxiurea	7 (21,2)	1 (9)	6 (27,3)	0,3784
<b>IECA</b>				
Si	18 (54,6)	6 (54,5)	12 (54,6)	0,9999
No	15 (45,4)	5 (45,5)	10 (45,4)	0,9999
<b>Tiempo IECA en años (RIC)</b>	<b>3 (1 - 6)</b>	<b>2 (1 - 3)</b>	<b>3 (1,5 - 8,5)</b>	<b>0,2986</b>
0 - 5	13 (39,4)	5 (45,45)	8 (36,4)	0,7136
6 - 10	4 (12,1)	1 (9,1)	3 (13,6)	0,7103
11 - 15	1 (3,0)	0	1 (4,6)	0,4795
No toma IECA	15 (45,4)	5 (45,45)	10, (45,4)	0,9999
<b>Terapia Transfusional Crónica</b>				
Si	3 (9,1)	0	3 (13,6)	0,5342
No	30 (90,9)	11 (100)	19 (86,4)	0,5342
<b>Ácido Fólico</b>	<b>33 (100)</b>	<b>11(100)</b>	<b>22 (100)</b>	<b>0,5378</b>
<b>Otros medicamentos</b>				
Carvedilol	7 (21,2)	2 (18,2)	5 (22,7)	0,7668
Deferaxiros	3 (9,1)	1 (9,1)	2 (9,1)	0,9999
Losartán	2 (6,1)	2 (18,2)	0 (0,0)	0,1041
Otros	9 (27,3)	4 (36,4)	5 (22,7)	0,4375
No toma Otros	15 (45,5)	3 (27,3)	12 (54,6)	0,1518

**Tabla 5.** Relación entre hallazgos en el Doppler renal y la presencia de cambios renales.

	<b>TODOS N=33 n (%)</b>	<b>Cambios Renales N=11 n (%)</b>	<b>Sin Cambios Renales N=22 n (%)</b>	<b>Valor p</b>
IP origen AR* Derecha	1,32 (1,1 – 1,6)	1,37 (1,2-1,5)	1,30 (1,03-1,7)	0,2497
Aumentado	12 (36,36)	5 (45,45)	7 (31,8)	0,4718
Disminuido	1 (3,03)	1 (9,1)	1 (4,5)	0,6114
No evaluado	5 (15,15)	5 (45,45)	4 (18,2)	0,1210
Normal	15 (45,45)	0 (0,0)	10 (45,5)	<b>0,0129</b>
IP Tercio Medio AR Derecha	1,3 (1,2-1,5)	1,27 (1,1-1,53)	1,27 (1,2-1,63)	0,6159
Aumentado	9 (27,27)	2 (18,2)	7 (31,8)	0,6807
No evaluado	10 (30,30)	4 (36,4)	6 (27,2)	0,6959
Normal	14 (42,42)	5 (45,45)	9 (41)	0,8062
IP Hilio AR Derecha	1,4 (1,23-1,7)	1,65 (1,36-1,9)	1,32 (1,2-1,6)	0,2036
Aumentado	15 (45,45)	6 (54,5)	9 (40,9)	0,4875
No evaluado	8 (24,24)	4 (36,4)	4 (18,2)	0,3914
Normal	10 (30,30)	1 (9,1)	9 (40,9)	0,1085
<b>IP Global - Arteria renal derecha</b>				
Aumentado	21 (63,64)	8 (72,7)	13 (59,1)	0,7025
Disminuido	1 (3,03)	0	1 (4,5)	0,4795
No evaluado	3 (9,09)	1 (9,1)	2 (9,1)	0,9999
Normal	8 (24,24)	2 (18,2)	6 (27,3)	0,6870
IP origen AR Izquierda	1,5 (1,2-1,7)	1,46 (1,1-2,29)	1,49 (1,2-1,6)	0,6720
Aumentado	12 (36,36)	4 (36,4)	8 (36,4)	0,9999
No evaluado	11 (33,33)	4 (36,4)	7 (31,8)	0,7079
Normal	10 (30,30)	3 (27,2)	7 (31,8)	0,9193
IP Tercio Medio AR Izquierda	1,4 (1,2-1,4)	1,4 (1,3 – 1,7)	1,33 (1,2 – 1,4)	0,3083
Aumentado	11 (33,33)	3 (27,3)	8 (36,3)	0,7295
No evaluado	11 (33,33)	6 (54,5)	5 (22,7)	0,1171
Normal	11 (33,33)	2 (18,2)	9 (41)	0,2589
IP Hilio AR Izquierda	1,4 (1,1 - 1,7)	1,42 (1,1-1,7)	1,44 (1,1-2,1)	0,8952
Aumentado	16 (48,48)	6 (54,5)	10 (45,5)	0,7206
Disminuido	2 (6,06)	1 (9,1)	1 (4,5)	0,6114
No evaluado	7 (21,21)	1 (9,1)	6 (27,3)	0,3784
Normal	8 (24,24)	3 (27,3)	5 (22,7)	0,7772
<b>IP Global - Arteria renal izquierda</b>				
Aumentado	19 (57,58)	7 (63,6)	12 (54,6)	0,7193
Disminuido	2 (6,06)	1 (9,1)	1 (4,6)	0,6114
No evaluado	4 (12,12)	1 (9,1)	3 (13,6)	0,7103
Normal	8 (24,24)	2 (18,2)	6 (27,2)	0,6870
<b>IR Derecho</b>	0,65 (0,6-0,7)	0,65 (0,63-0,7)	0,64 (0,6-0,7)	0,6982
Aumentado	5 (15,15)	2 (18,2)	3 (13,6)	0,7353
Normal	28 (84,85)	9 (81,8)	18 (86,4)	0,9999
<b>IR Izquierdo</b>	0,7 (0,62 – 0,7)	0,69 (0,65-0,8)	0,65 (0,58-0,7)	0,0659
Aumentado	6 (18,18)	3 (27,3)	4 (13,6)	0,6609
Disminuido	1 (3,03)	8 (72,7)	1 (4,6)	<b>&lt;0,0001</b>
Normal	26 (78,79)	0 (0,0)	18 (81,8)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Índice AR* - Aorta derecho</b>				
Origen	0,84 (0,7–0,9)	0,75 (0,5-0,9)	0,85 (0,67-0,9)	0,2365

	<b>TODOS N=33 n (%)</b>	<b>Cambios Renales N=11 n (%)</b>	<b>Sin Cambios Renales N=22 n (%)</b>	<b>Valor p</b>
Tercio Medio	0,8 (0,7 – 0,9)	0,8 (0,8-0,9)	0,8 (0,7-1,0)	0,8486
Hilio	0,76 (0,6 – 0,9)	0,7 (0,7-0,8)	0,8 (0,6 – 1,2)	0,6468
<b>Índice AR - Aorta Izquierdo</b>				
Origen	0,7 (0,6 – 0,9)	0,7 (0,5-0,8)	0,8 (0,6 - 0,9)	0,2075
Tercio Medio	0,007 (0,005-0,01)	0,01 (0,003-0,01)	0,01 (0,006-0,01)	0,1087
Hilio	0,0001 (0 - 0,0001)	0,0001 (0,0001-0,0001)	0,0001(0-0,0001)	0,0726

\*AR: Arteria renal

**Tabla 6.** Relación entre el tiempo de tratamiento con IECA y hallazgos en el Doppler (IR e IP).

	<b>TIEMPO IECA</b>		<b>Valor p</b>
	<b>0 – 5 años N=13</b>	<b>≥ 6 años N=5</b>	
<b>IP Global - Arteria renal derecha</b>			
Aumentado	10 (76,9)	5 (100,0)	0,2163
Disminuido	0 (0,0)	0 (0,0)	--
No evaluado	0 (0,0)	0 (0,0)	--
Normal	3 (23,1)	0 (0,0)	0,5220
<b>IP Global – Arteria renal izquierda</b>			
Aumentado	8 (61,5)	5 (100,0)	0,2489
Disminuido	1 (7,7)	0 (0,0)	0,5351
No evaluado	1 (7,7)	0 (0,0)	0,5351
Normal	3 (23,1)	0 (0,0)	0,5220
<b>IR Derecho</b>			
Aumentado	0,670 (0,60 – 0,70)	0,630 (0,59 – 0,68)	0,5198
Normal	2 (15,4)	1 (20,0)	0,8190
	11 (84,6)	4 (80,0)	0,8190
<b>IR Izquierdo</b>			
Aumentado	0,700 (0,70 – 0,73)	0,650 (0,58 – 0,70)	0,0595
Disminuido	2 (15,4)	2 (40,0)	0,5326
Normal	0 (0,0)	0 (0,0)	--
	11 (84,6)	3 (60,0)	0,5326

**Tabla 7.** Relación entre hallazgos ecográficos (IP e IR) y el tiempo en meses para el diagnóstico

	TIEMPO Diagnóstico		Valor p
	≤ 12 meses N=21	> 12 meses N=12	
<b>IP Global - Arteria renal derecha</b>			
Aumentado	14 (66,7)	7 (58,3)	0,7025
Disminuido	1 (4,8)	2 (16,7)	0,5381
No evaluado	1 (4,8)	0 (0,0)	0,4496
Normal	5 (23,8)	3 (25,0)	0,9397
<b>IP Global – Arteria renal izquierda</b>			
Aumentado	12 (57,1)	7 (58,3)	0,9477
Disminuido	1 (4,8)	1 (8,3)	0,6837
No evaluado	1 (4,8)	3 (25,0)	0,1250
Normal	7 (33,3)	1 (8,3)	0,2062
<b>IR Derecho</b>	0,60 (0,55 – 0,67)	0,66 (0,63 – 0,68)	<b>0,0422</b>
Aumentado	3 (14,3)	2 (16,7)	0,8566
Normal	18 (85,7)	10 (83,3)	0,8566
<b>IR Izquierdo</b>	0,65 (0,57 – 0,67)	0,68 (0,64 – 0,70)	0,0809
Aumentado	5 (23,8)	1 (8,3)	0,3791
Disminuido	0 (0,0)	1 (8,3)	0,3636
Normal	16 (76,2)	10 (83,3)	0,9679

**Tabla 8.** Relación entre la TFG y los hallazgos en el Doppler (IR e IP).

	TFG NORMAL N=18			TFG AUMENTADA		
	IAC* Normal N=16	IAC Aumentado N=2	Valor p	IAC Normal N=8	IAC Aumentado N=1	Valor p
<b>IP Global - Arteria renal derecha</b>						
Aumentado	11 (68,8)	2 (100,0)	0,9258	6 (75,0)	0 (0,0)	0,5929
Disminuido	0 (0,0)	0 (0,0)	--	0 (0,0)	0 (0,0)	--
No evaluado	0 (0,0)	0 (0,0)	--	1 (12,5)	0 (0,0)	0,7236
Normal	5 (31,2)	0 (0,0)	0,9258	1 (12,5)	1 (100,0)	0,2222
<b>IP Global – Arteria renal izquierda</b>						
Aumentado	10 (62,5)	2 (100,0)	0,5294	5 (62,5)	0 (0,0)	0,4444
Disminuido	1 (6,3)	0 (0,0)	0,7236	1 (12,5)	0 (0,0)	0,7236
No evaluado	1 (6,3)	0 (0,0)	0,7236	1 (12,5)	0 (0,0)	0,7236
Normal	4 (25,0)	0 (0,0)	0,4358	1 (12,5)	1 (100,0)	0,2222
<b>IR Derecho</b>	0,645 (0,59 – 0,69)	0,620 (0,50 – 0,74)	0,8328	0,650 (0,63 – 0,68)	0,680 (0,68 – 0,68)	0,2606
Aumentado	2 (12,5)	1 (50,0)	0,3137	1 (12,5)	0 (0,0)	0,7236

Normal	14 (87,5)	1 (50,0)	0,3137	7 (87,5)	1 (100,0)	0,7236
<b>IR Izquierdo</b>	0,660 (0,56 – 0,69)	0,765 (0,68 – 0,85)	0,1209	0,680 (0,63 – 0,70)	0,80 (0,80 – 0,80)	0,2433
Aumentado	3 (18,8)	1 (50,0)	0,3851	1 (12,5)	1 (100,0)	0,2222
Disminuido	1 (6,3)	0 (0,0)	0,7236	0 (0,0)	0 (0,0)	--
Normal	12 (75,0)	1 (50,0)	0,4901	7 (87,5)	0 (0,0)	0,2222

\*IAC: Índice albuminuria/creatinuria

**Tabla 9.** Relación entre el tiempo de tratamiento con Hidroxiurea y hallazgos en el Doppler (IR e IP).

	TIEMPO HIDROXIUREA		Valor p
	0 – 5 años N=14	≥ 6 años N=12	
<b>IP Global - Arteria renal derecha</b>			
Aumentado	8 (57,1)	10 (83,3)	0,2163
Disminuido	0 (0,0)	0 (0,0)	--
No evaluado	2 (14,3)	0 (0,0)	0,4380
Normal	4 (28,6)	2 (16,7)	0,6521
<b>IP Global – Arteria renal izquierda</b>			
Aumentado	9 (64,3)	8 (66,7)	0,9007
Disminuido	0 (0,0)	0 (0,0)	--
No evaluado	2 (14,3)	1 (8,3)	0,6423
Normal	3 (21,4)	3 (25,0)	0,8326
<b>IR Derecho</b>			
	0,655 (0,60 – 0,68)	0,670 (0,60 – 0,70)	0,4119
Aumentado	4 (28,6)	0 (0,0)	0,1003
Normal	10 (71,4)	12 (100,0)	0,1003
<b>IR Izquierdo</b>			
	0,680 (0,64 – 0,70)	0,660 (0,64 – 0,70)	0,5519
Aumentado	2 (14,3)	2 (16,7)	0,8694
Disminuido	0 (0,0)	0 (0,0)	--
Normal	12 (85,7)	10 (83,3)	0,8694