

HIPERTENSIÓN PULMONAR EN NIÑOS CON ANEMIA DE CÉLULAS
FALCIFORMES QUE HABITAN AL NIVEL DEL MAR. ENERO DE 2009 A ENERO
DE 2010

CAROLINA SIERRA MUÑOZ

UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO PEDIATRÍA
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
2010

HIPERTENSIÓN PULMONAR EN NIÑOS CON ANEMIA DE CELULAS
FALCIFORMES QUE HABITAN AL NIVEL DEL MAR. ENERO DE 2009 A ENERO
DE 2010

CAROLINA SIERRA MUÑOZ

Trabajo de investigación para optar el título de
Especialista en Pediatría

Asesores

JAIME TRUCCO LEMAITRE
MD. Esp. Hematooncología pediátrica

FELICIANO CARMONA
MD. Esp. Cardiología pediátrica

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

Coautor

ANGEL CASTRO DAGER
MD. Pediatra, Residente 1er año Hematooncología pediátrica

UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO PEDIATRÍA
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
2010

Nota de Aceptación

Presidente del Jurado

Jurado

Jurado

CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.

DEDICTORIA

A Sila, mi madre, mi fuente de amor incondicional, mi ejemplo,
Única autora intelectual y material de todo lo que soy.

A Elkin, con su apoyo, amor y optimismo
en todos los momentos de la vida,
aún en los más difíciles,
puedo alcanzar todos mis ideales.

AGRADECIMIENTOS

A mi Padre Celestial por su infinito amor y misericordia, gracias por permitirme continuar, gracias por el milagro de mi salud y poder así culminar este sueño de ser Pediatra.

A mi madre Sila, por su amor y ejemplo, gestora de todos mis éxitos y responsable de lo que soy, gracias mamita, este triunfo es de las dos.

A Elkin, gracias por su amor, paciencia, sus consejos, su maravillosa energía positiva que contribuyeron a la realización de este sueño.

Al Doctor Jaime Trucco Lemaitre, por sus todas sus enseñanzas y su apoyo, para él mi respeto y admiración.

A mis asesores y mis maestros, por todo su tiempo, sus valiosas enseñanzas y toda su colaboración.

A todos mis amigos y compañeros quienes fueron instrumentos de Dios para lograr su propósito en mi vida y me ayudaron a levantar para poder llegar a mi meta.

A los niñitos y niñitas con anemia de células falciformes que participaron en este estudio y a sus padres, verdaderas fuentes de conocimiento y de enseñanzas de vida, sin su cariñosa colaboración no hubiese sido posible lograrlo.

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	9
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
2. VALORACION DE LA INVESTIGACIÓN	12
2.1 JUSTIFICACIÓN	12
2.2 OBJETIVOS	13
3. MARCO TEÓRICO	14
3.1 EPIDEMIOLOGÌA	14
3.2 GENETICA	15
3.3 FISIOPATOLOGÌA	15
3.4 MANIFESTACIONES CLÌNICAS	17
3.5 TRATAMIENTO	24
4. MATERIALES Y METODOS	26

4.1 TIPO DE ESTUDIO	26
4.2 POBLACIÓN	26
4.3 MUESTRA	26
4.4 DEFINICION Y OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	27
4.5 OBTENCION DE LA INFORMACIÓN	28
4.6 ANALISIS ESTADISTICO	29
4.7 ASPECTOS ETICOS	29
5. RESULTADOS	31
6. DISCUSION	32
7. CONCLUSIONES	34
BIBLIOGRAFÍA	35
TABLAS	39
GRAFICOS	40

LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

	Pág.
Tabla 1. Características de los niños con anemia de células falciformes por procedencia	29
Figura 1. Frecuencia de complicaciones de anemia de células falciformes	30

INTRODUCCION

La anemia de células falciformes (ACF) es una hemoglobinopatía que afecta a millones de personas en el mundo. Su espectro de manifestaciones clínicas es amplio y va desde las personas que sufren la enfermedad con disminución importante en la calidad de vida hasta pacientes que tienen manifestaciones clínicas leves. Las complicaciones de la enfermedad son múltiples y con consecuencias devastadoras.

La hipertensión pulmonar (HTP) secundaria es una de las complicaciones que se ha correlacionado como predictor de mayor morbimortalidad en estos pacientes, por lo que se hace indispensable establecer el grado de afectación de la vasculatura pulmonar. La HTP se define como una regurgitación jet de la válvula tricúspide (RJVT) mayor a 2,5 m/seg.

Recientemente en Bogotá, en la Universidad Nacional se realizó un estudio de niños con ACF a quienes se les realizó ecocardiograma y marcadores de hemólisis, encontrando un porcentaje de HTP del 26,7%, hallándose una correlación directa entre el número de crisis de secuestro y los valores de RJVT, sin correlación con otros marcadores de hemólisis. Se concluyó que un porcentaje importante de los niños con ACF tienen HTP y que las crisis de secuestro son un factor predisponente para esta complicación. Se debe tener en cuenta que el factor altura sobre el nivel del mar condiciona a dicha población de pacientes con ACF a permanecer en constante estado de hipoxemia con respecto a la población que habita al nivel del mar.

1. PROBLEMA

Las hemoglobinopatías, entre las que destacan la anemia drepanocítica (o de células falciformes) y las talasemias, son trastornos hereditarios que en la actualidad representan un creciente problema de salud pública para las áreas afectadas en el mundo (1, 2, 3, 4, 5). La anemia falciforme es la hemoglobinopatía más frecuente en el mundo, afecta a unos 50 millones de personas en todo el planeta. (5)

En la anemia de células falciformes, el espectro de manifestaciones clínicas es amplio y va desde las personas que sufren la enfermedad de manera seria con disminución importante en la calidad de vida hasta pacientes que tienen manifestaciones clínicas leves.

Los pacientes pediátricos son generalmente los más afectados ya que la enfermedad se presenta desde temprana edad y es por ello que el personal de salud que brinda atención pediátrica debe tener conocimiento de la fisiopatología, manifestaciones clínicas, complicaciones y tratamiento de la anemia de células falciformes para proporcionar a los pacientes la mejor atención posible.

En Colombia no existen estadísticas exactas sobre la frecuencia de la drepanocitosis, sin embargo hay estudios parciales en poblaciones consideradas de riesgo (6, 7, 8, 9, 10) encontrando en regiones como San Andrés una incidencia de la enfermedad de 12.8% y en Providencia 20.8% en el año 1994 (8), en la zona pacífica Colombiana 3.8% en el año 1991 (9), y en la ciudad de Cartagena en una población de 230 pacientes se identificaron 10% de ellos con hemoglobinopatías, en los cuales la raza negra correspondía al 70 % de los detectados (6).

Las complicaciones de la enfermedad son múltiples y con consecuencias devastadoras. La hipertensión pulmonar secundaria es una de las complicaciones que se ha correlacionado como uno de los factores predictores de mayor morbilidad y mortalidad en estos pacientes.

La Hipertensión Pulmonar (HTP) es una elevación de la presión en la vasculatura pulmonar puede ser solo de la arteria pulmonar o también de todo el sistema venoso pulmonar. Es una condición progresiva que usualmente termina en Cor Pulmonare, insuficiencia cardiaca derecha e incluso muerte súbita. Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, la hipertensión pulmonar que se presenta en los pacientes con anemia de células falciformes se ubica en el grupo III (asociada a hipoxemia).

Los pacientes con anemia de células falciformes tienen una alta probabilidad de padecer hipertensión pulmonar con una incidencia aproximada de 10 a 30% (11). Otras series informan una frecuencia de hipertensión pulmonar hasta 32% en pacientes adultos con drepanocitosis. El estudio más amplio en adultos, muestra que el grupo de pacientes con anemia de células falciformes e HTP tienen elevación de la presión sistólica sistémica, menor saturación de oxígeno y hemoglobina, mayores niveles de bilirrubina directa, LDH, creatinina, BUN y ferritina. (12).

En niños se conocen 3 estudios retrospectivos, la mayoría entre 12 y 19 años, con porcentajes de hipertensión pulmonar de 26%, (13), en adolescentes con historia de patología pulmonar mostró un 57,5% (11) y del 28% en niños mayores de 10 años con diagnóstico de anemia de células falciformes que habitan en alturas sobre el nivel del mar de 366 msnm. (14).

En otras series, se encontró HTP hasta en un 30% de los adultos jóvenes con anemia de células falciformes, con asociación a mortalidad de hasta 50% a 2 años del diagnóstico. (15). Debido a lo anterior se hace necesario determinar ¿Qué porcentaje de la población con anemia de células falciformes que habita al nivel del mar en Cartagena de indias presenta hipertensión pulmonar como complicación de la enfermedad?

VALORACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

1.1. JUSTIFICACIÓN

La HTP es una complicación que aumenta la morbimortalidad en pacientes con anemia de células falciformes; actualmente no se hace búsqueda forma rutinaria de HTP en pacientes pediátricos que padecen anemia de células falciformes y el diagnóstico temprano puede cambiar el pronóstico del paciente.

Los estudios realizados con respecto a esta complicación en poblaciones pediátricas son escasos a nivel mundial, y en Colombia no se ha determinado aun la frecuencia con que esta se presenta en las poblaciones que habitan al nivel del mar, lo cual sería de gran utilidad para comparar con los resultados recientes de la investigación realizada en Bogotá en niños que habitan a esa altura (2600 mts msnm) (16)

Con el presente estudio se pretende determinar el porcentaje de niños y niñas habitantes de una región al nivel del mar (Cartagena de Indias) que presentan Hipertensión pulmonar como complicación de la anemia de células falciformes, comparar con resultados en poblaciones pediátricas Colombianas que habitan a gran altura sobre el nivel del mar, proporcionando datos estadísticos actualizados que reflejen la situación regional con respecto a estas condiciones de salud; generar datos de referencia que puedan ser utilizados a nivel regional, nacional y mundial para incentivar nuevas investigaciones; tener referentes reales y objetivos para definir la necesidad de establecer políticas de salud pública; instaurar estrategias de educación y asesoría a los padres y pacientes detectados con las pruebas con respecto al tratamiento y el establecimiento de medidas de protección tempranas y apoyo interdisciplinario; establecer además estrategias de educación médica a

todo el grupo interdisciplinario que interactúa con los pacientes afectados, y a largo plazo se busca en lo económico disminuir costos generados por atención de hospitalizaciones recurrentes y medicaciones por esta complicación, e impactar de forma positiva sobre la morbimortalidad infantil.

1.2. OBJETIVOS

Objetivo general

Establecer la frecuencia de Hipertensión pulmonar en dos población de pacientes pediátricos con anemia de células falciformes de Cartagena y Bogotá.

Objetivos específicos

1. Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con ACF por procedencia.
2. Determinar la frecuencia de complicaciones en los sujetos de estudio por procedencia
3. Comparar los hallazgos clínicos entre de los sujetos de estudio por procedencia.

2. MARCO TEORICO

2.1. EPIDEMIOLOGÍA

La anemia falciforme, que es la hemoglobinopatía más frecuente en el mundo, afecta a unos 50 millones de personas en todo el planeta. (5) La mayor concentración del gen para la drepanocitosis ocurre en la población negra de África Ecuatorial, en la cual tuvo su origen y donde hay grupos en los que el gen afecta hasta 40% de la población (17); el rasgo falciforme es muy común en los negros americanos descendientes de esclavos traídos de África. En Brasil, en poblaciones con mezcla racial, la prevalencia de pacientes con anemia falciforme se encuentra entre 1 a 3 por cada 1000 nacidos y con rasgos de falciformía de 2 al 10% (18). En Colombia no existen estadísticas exactas sobre la frecuencia de la drepanocitosis, sin embargo hay estudios parciales en poblaciones consideradas de riesgo (6, 7, 8, 9, 10) encontrando en regiones como San Andrés una incidencia de la enfermedad de 12.8% y en Providencia 20.8% en el año 1994 (8), en la zona pacífica Colombiana 3.8% en el año 1991 (9), y en la ciudad de Cartagena en una población de 230 pacientes se identificaron 10% de ellos con hemoglobinopatías, en los cuales la raza negra correspondía al 70 % de los detectados (6).

2.2. GENÉTICA

La anemia de células falciformes (forma homocigoto) resulta de la herencia de una mutación en los 2 genes de las cadenas beta de globina , la combinación de un gen afectado y otro sano se conoce como rasgo falciforme o forma heterocigota. Este gen es autosómico y su herencia sigue un patrón mendeliano; sin embargo, el hecho que el paciente heterocigoto (AS) tenga niveles importantes de hemoglobina S, indica que el gen se comporta como codominante. (19).

Los síndromes drepanocíticos engloban la gama de combinaciones posibles en la codificación de las cadenas beta de globina, es así como se puede encontrar pacientes homocigotos (SS), heterocigotos (AS) o pacientes que concomitantemente presenten 2 alteraciones distintas en las cadenas beta de globina, como es el caso de la hemoglobina SC o S β talasemia, en donde un gen codifica para HbS y el otro para HbC o en menor cantidad para cadenas beta respectivamente.

2.3. FISIOPATOLOGÍA

La hemoglobina S, característica de la anemia de células falciformes, se produce debido a un cambio en el codón GAG a GTG, que da por resultado la sustitución de un aminoácido, valina por ácido glutámico en la posición 6 de la cadena β .

La sustitución de un aminoácido genera cambios profundos en la solubilidad molecular de la hemoglobina S. La solubilidad y las propiedades de las Hb S, cuando la oxigenación es completa, son iguales a las de la hemoglobina normal; sin embargo, cuando se desoxigena se produce un aumento marcado en la viscosidad de la hemoglobina con disminución de la solubilidad y por consiguiente un cambio en la estructura molecular de la misma.

La polimerización de las cadenas de hemoglobina S es el cambio molecular más importante en la patogénesis de la enfermedad. Sin embargo existen situaciones distintas en cuanto a la formación de polímeros de Hb S y su capacidad de reversibilidad. Si se produce una desoxigenación rápida se formaran múltiples polímeros de Hb S independientes los cuales serán fácilmente reversibles al mejorar el estado de oxigenación, estos polímeros independientes no deforman los eritrocitos. En cambio si la desoxigenación se instaura de manera gradual se formaran polímeros de Hb S en conglomerados, que deforman al eritrocito confiriéndole la forma característica de hoz. Este es un fenómeno dinámico que depende de tres variables: el grado de desoxigenación de la célula, la concentración intracelular de hemoglobina y la presencia o ausencia de Hb F. (20)

La producción de hemoglobina S hace que se produzca una disregulación en la homeostasis eritrocitaria. El cambio principal que se produce es una pérdida de agua a través de la membrana celular que se encuentra deformada gracias a los polímeros de hemoglobina, este aumento de la permeabilidad produce una deshidratación celular. El potasio es un gran contribuyente a la deshidratación celular ya que al activarse el cotransportador Cloro-Potasio-Calcio se produce una pérdida de cloruro de potasio de la célula y aumenta la concentración de calcio que en etapas iniciales es guardado en vesículas intracitoplasmáticas, hasta que la deformación de la membrana es tal que estas vesículas se rompen y liberan al contenido de calcio con aumento en la concentración de calcio citoplasmático. Los mecanismos de alteraciones electrolíticas anteriormente mencionados contribuyen a la deshidratación progresiva de la célula, lo que contribuye a la irreversibilidad de la forma del eritrocito.

Uno de los aspectos que aún no se ha logrado dilucidar completamente en la fisiopatología de la enfermedad, es la explicación de los eventos vaso-oclusivos que son en gran medida los responsables de la sintomatología de la enfermedad y de sus consecuencias devastadoras. Se ha demostrado que la formación de polímeros de hemoglobina con la consiguiente deformidad de los eritrocitos hace más lento su paso a través de los capilares de la microcirculación, con mayor tiempo de contacto entre la membrana eritrocitaria y la membrana de las células endoteliales, las cuales aumentan la expresión de las moléculas de adhesión VCAM-1 en su superficie. Se ha demostrado que los reticulocitos de los pacientes con drepanocitosis expresan en su membrana una integrina compleja ($\alpha 4\beta 1$) que interacciona con la VCAM-1 y con la fibronectina. Adicionalmente las células endoteliales de la microvasculatura y los reticulocitos de pacientes falciformes expresan en su membrana la molécula CD36, que tiene afinidad para ligarse con la trombospondina secretada por plaquetas activadas. (20).

2.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con anemia de células falciformes no desarrollan síntomas de la enfermedad durante los primeros 4 a 6 meses de vida, ya que hasta esta edad persisten niveles elevados de hemoglobina fetal (HbF) que ofrecen cierta protección, debido a que este tipo de hemoglobina no se polimeriza ante la desoxigenación. (20).

Las manifestaciones clínicas de la anemia de células falciformes se producen básicamente por dos procesos patológicos, la hemólisis crónica y los eventos vaso-oclusivos.

Los niños con anemia de células falciformes se caracterizan por retraso en el desarrollo pondo-estatural, además de presentar retraso en el desarrollo sexual. Estos pacientes por su proceso hemolítico crónico persisten con disminución de la cifras de hemoglobina.

Dentro de las manifestaciones clínicas más frecuentes tenemos:

Crisis dolorosas

Estas son las manifestaciones más comunes de la anemia de células falciformes. El dolor en los pacientes con anemia de células falciformes se puede clasificar en tres grandes grupos: (21, 22).

Dolor producido por la enfermedad.

Dolor producido por el tratamiento.

Dolor producido por las comorbilidades.

Una de las primeras manifestaciones de estas crisis son las dactilitis, que se caracteriza por edema doloroso en manos y/o pies. Las dactilitis son consideradas como eventos predictores de mal pronóstico de la enfermedad. (21, 22, 23).

Infecciones

La infección es la complicación más frecuente en los niños con diagnóstico de anemia de células falciformes, además constituye la principal causa de muerte en menores de 5 años. (22, 24).

La razón por la cual estos pacientes son más susceptibles a las infecciones, en especial por microorganismos encapsulados, es porque durante el primer año de vida desarrollan una asplenia funcional secundaria a pequeñas crisis vaso-oclusivas recurrentes. Además se ha relacionado un déficit de opsoninas en el suero de estos pacientes, en especial, déficit de properdina, que es necesaria para la fagocitosis de los gérmenes encapsulados. Estos pacientes presentan infecciones recurrentes por estos gérmenes, las infecciones más frecuentes son otitis media, neumonía, osteomielitis y sepsis. Los microorganismos más relacionados con estas infecciones son, en orden descendente, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza* y *Salmonella*. (22).

Secuestro esplénico.

El secuestro esplénico es una causa común de morbilidad en niños con anemia de células falciformes, son más frecuentes en niños pequeños con HbSS en quienes no ha ocurrido autoesplenectomía. (22). La característica del secuestro esplénico es la acumulación de sangre en el bazo, aunque con menor frecuencia puede ocurrir en el hígado. Los signos de secuestro esplénico incluyen fatiga de inicio abrupto, apatía y palidez mucocutánea. Esto puede estar acompañado por disminución de las cifras de hemoglobina, leucopenia y trombocitopenia. Las crisis de secuestro esplénico pueden ser eventos recurrentes y en estos casos se toma la decisión de realizar esplenectomía profiláctica para evitar el riesgo de un secuestro masivo y la posible muerte de la paciente. En los casos severos se produce una hipovolemia aguda y choque que requiere manejo quirúrgico con esplenectomía.

Síndrome Torácico Agudo

El término síndrome torácico agudo es un término que engloba cualquier lesión pulmonar aguda, caracterizada por un infiltrado pulmonar nuevo en una radiografía de tórax asociada

a manifestaciones clínicas como fiebre, dolor torácico, o síntomas respiratorios. Esta manifestación aguda es la segunda causa de complicación y muerte en los pacientes con anemia de células falciformes. (22).

Dentro de las causas tenemos infecciosa y no infecciosa, siendo las primeras las más frecuentes. (25, 26).

Manifestaciones Neurológicas

Las manifestaciones neurológicas en los pacientes con anemia de células falciformes incluyen básicamente los eventos cerebro-vasculares, ya sean de tipo isquémico o hemorrágico; contando además que muchos pacientes presentan eventos isquémicos transitorios que no dan manifestaciones clínicas.

El 10 a 12% de los pacientes con anemia de células falciformes sufren en algún momento de su vida un evento cerebro-vascular sintomático, sea de tipo isquémico o hemorrágico. Además el 20% de los pacientes con anemia de células falciformes tienen evidencia de infartos cerebrales asintomáticos o silentes demostrados con resonancia nuclear magnética. (11, 27). La mayor incidencia de estos episodios en niños se encuentra entre los 2 y 5 años seguida por el grupo de los niños entre los 6 a 9 años. (27).

Debido a las secuelas devastadoras que deja este tipo de manifestación en los pacientes de anemia de células falciformes, se han hecho muchos esfuerzos para tratar de identificar a los pacientes con mayor riesgo de sufrir accidentes cerebro-vasculares, para así, intentar realizar un monitoreo estricto. (27).

Existen criterios como la dactilitis antes del primer año de edad, hemoglobina < 7 gr/dL en el segundo año de vida y leucocitosis > 13.700 antes de los 10 años, que tienen un alto valor predictivo positivo para el padecimiento de eventos cerebro-vasculares. (23).

Anemia

La anemia hemolítica crónica es una de las características de la anemia de células falciformes. Es por eso que todos los pacientes tienen algún grado de anemia. Los eritrocitos falciformes tienen una vida media de 17 días. (24).

Los pacientes homocigotos y los pacientes doble heterocigotos con rasgo β -talasémico asociado tienen mayor grado de anemia que los pacientes con Hb SC. Es importante determinar el valor de hemoglobina en estos pacientes, ya que cifras bajas (<7.5 gr/dl) se relacionan con mayor riesgo de accidentes cerebrovasculares isquémicos o hemorrágicos, disfunción glomerular y riesgo de tener recién nacidos de bajo peso. (24).

Hipertensión pulmonar

La Hipertensión Pulmonar (HTP) es una elevación de la presión en la vasculatura pulmonar puede ser solo de la arteria pulmonar o también de todo el sistema venoso pulmonar. Es una condición progresiva que usualmente termina en Cor Pulmonare, insuficiencia cardíaca derecha e incluso muerte súbita. Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, la hipertensión pulmonar que se presenta en los pacientes con anemia de células falciformes se ubica en el grupo III (asociada a hipoxemia).

Los pacientes con anemia de células falciformes tienen una alta probabilidad de padecer hipertensión pulmonar con una incidencia aproximada de 10 a 30% (27). Otras series informan una frecuencia de hipertensión pulmonar hasta 32% en pacientes adultos con drepanocitosis. Las anteriores cifras de incidencia y prevalencia de la hipertensión pulmonar en pacientes con anemia de células falciformes están basadas en estudios hechos en pacientes adultos.

El estudio más amplio en adultos, muestra que el grupo de pacientes con anemia de células falciformes e HTP tienen elevación de la presión sistólica sistémica, menor saturación de oxígeno y hemoglobina, mayores niveles de bilirrubina directa, LDH, creatinina, BUN y ferritina. (11).

En niños se conocen 3 estudios retrospectivos, en total 120 niños, la mayoría entre 12 y 19 años, uno de ellos se realizó en pacientes hospitalizados a quienes se les realizó ecocardiograma durante enfermedad aguda. En el estudio realizado en Texas el hallazgo fue un porcentaje de 26% de niños con hipertensión pulmonar, la gran mayoría de estos niños sin manifestaciones cardiopulmonares. (12). Otro estudio realizado en adolescentes con anemia de células falciformes e historia de patología pulmonar mostró que el 57,5% presentaba hipertensión pulmonar definida con criterios ecocardiográficos. (11). Un estudio publicado recientemente, realizado en Minnesota (altura 366 msnm) muestra una prevalencia de hipertensión pulmonar del 28% en niños mayores de 10 años con diagnóstico de anemia de células falciformes. (14).

Según estudios se encontró que el fenotipo más frecuente era Hemoglobina SS, menor nivel de hemoglobina, mayor recuento de reticulocitos, historia de evento cerebro-vascular isquémico previo y estar en transfusión crónica. La HTP se encuentra hasta en un 30% de los adultos jóvenes, se asocia a una mortalidad de 50% a 2 años del diagnóstico. (15).

La fisiopatología de la hipertensión pulmonar en general se basa en el desbalance entre sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras del lecho vascular pulmonar. En todos los pacientes con hipertensión pulmonar una de las sustancias que juega un papel fundamental es el óxido nítrico, el cual es un potente vasodilatador, inhibe la agregación plaquetaria y evita la proliferación del músculo liso en el lecho vascular pulmonar. El óxido nítrico es un metabolito de la conversión de L-arginina en L-citrulina, reacción que está mediada por la enzima óxido nítrico sintetasa. Luego de su producción el óxido nítrico se une a un receptor en el músculo liso vascular y activa al GTP, el cual por medio de la acción de la guanilato-ciclasa, es transformado en GMP cíclico que actúa como relajante del músculo liso vascular. En el grupo de los vasoconstrictores el tromboxano A₂ y la endotelina 1 son los más sobresalientes. El primero es producido por las plaquetas durante el metabolismo del ácido araquidónico por acción de la ciclo-oxigenasa, este es un potente vasoconstrictor y agregante plaquetario. La endotelina 1 producida por las células endoteliales a parte de su

efecto vasoconstrictor tiene la propiedad de proliferación del músculo liso vascular del lecho pulmonar.

En pacientes con anemia de células falciformes no está claro el origen de la hipertensión pulmonar. Existen varias teorías entre las cuales se encuentran la hemólisis intravascular persistente en la que se encuentran estos pacientes. Esta hemólisis intravascular interfiere con la acción vasodilatadora del óxido nítrico de dos formas distintas, la primera es liberando arginasa de los eritrocitos la cual disminuye la concentración de arginina, que es necesaria para la acción del óxido nítrico sintetasa. La otra vía de acción de la hemólisis intravascular es el incremento de hemoglobina libre en el plasma, la cual disminuye la cantidad de óxido nítrico derivado del endotelio. (12). La hipoxia es otro factor de suma importancia cuando hablamos de hipertensión pulmonar en pacientes con anemia de células falciformes, ya estos pacientes están sometidos a una hipoxia crónica. La hipoxia produce vasodilatación sistémica pero además vasoconstricción pulmonar. Se ha descrito que los episodios agudos de hipoxia producen dos efectos directos sobre el músculo liso pulmonar, el primero es la liberación aumentada de endotelina 1, el cual es un potente vasoconstrictor pulmonar. El segundo efecto es el bloqueo de las compuertas de potasio lo que lleva a una despolarización de la membrana y a un aumento en la concentración de calcio intracitoplasmático y a vasoconstricción. Durante la hipoxia crónica, además de los eventos descritos, se presenta una proliferación y migración del músculo liso vascular.

Una de las características de la hipertensión pulmonar en pacientes que no padecen anemia de células falciformes es que la alta resistencia vascular pulmonar está relacionada con un volumen de eyección cardíaco bajo. Sin embargo, los pacientes con anemia de células falciformes presentan un volumen de eyección alto, el cual es compensatorio por la anemia que presentan. La vasculatura pulmonar se adapta a este aumento del volumen de eyección con vasodilatación. Además los pacientes con drepanocitosis presentan aumento en la viscosidad sanguínea por lo que la vasodilatación es importante para evitar fenómenos trombóticos.

Uno de los inconvenientes de la hipertensión pulmonar en los pacientes con anemia de células falciformes es la poca sintomatología que presenta esta patología. Solo hasta cuando se encuentra en estadios avanzados se pueden ver algunas manifestaciones clínicas como dificultad respiratoria, cianosis, síndromes de dificultad respiratoria agudos. (15).

El curso clínico de la hipertensión pulmonar no solo se limita al aparato respiratorio, en donde produce dificultad respiratoria, cianosis y en algunas ocasiones requerimientos de oxígeno suplementario. Además ocasiona efectos sobre el sistema cardiovascular en donde tiene su más grave repercusión. Lo anterior es debido a que al aumentar las presiones en la vasculatura pulmonar se produce un aumento retrogrado progresivo de todo el circuito circulatorio derecho, que la final producirá una sobrecarga del ventrículo derecho, el cual responde aumentando la presión de salida. Esto produce una respuesta de la pared miocárdica que debe buscar mecanismos para vencer la resistencia existente. Este estrés al cual se encuentra sometido el corazón se ve reflejado en la hipertrofia ventricular derecha y en la liberación de sustancias por parte del miocito que ayudarán a vencer la alta resistencia vascular pulmonar. De las sustancias liberadas por el miocito existen dos de vital importancia, el péptido natriurético auricular y el péptido natriurético cerebral. Los dos hacen parte del sistema hormonal natriurético que tiene como función regular el balance de fluidos corporales y la regulación de las resistencias vasculares. El péptido natriurético cerebral (BNP) se encuentra dentro del miocito como una pro-hormona (pro-BNP) y al ser liberada se convierte en una molécula biológicamente activa (BNP) y en un fragmento inactivo, la porción amino terminal (NT-pro-BNP). El modo de acción del BNP está dado gracias a receptores que se encuentran en el endotelio vascular, miocardio y riñón. La unión de estos receptores con el BNP activa la guanilato-ciclasa, la cual convierte el GTP en GMP cíclico son la posterior disminución de en la concentración de calcio intracitoplasmático y la consecuente relajación del músculo liso vascular y del miocito. En el riñón el BNP promueve la diuresis por varios mecanismos, el aumento de la tasa de filtración glomerular, la inhibición de la bomba sodio-potasio ATPasa y la inhibición de la reabsorción de sodio en el túbulo colector, lo anterior tiene como fin disminuir el volumen

intravascular. La importancia del BNP y su molécula inactiva NT-pro-BNP es que se ha establecido una relación directa entre los niveles de estos en sangre y el grado de hipertensión pulmonar y de compromiso cardiaco.

El diagnóstico de hipertensión pulmonar se puede realizar mediante la cateterización de cavidades derechas, procedimiento que resulta muy invasivo por lo cual no se puede realizar de rutina como prueba de tamizaje. La ecocardiografía doppler transtorácica ha demostrado tener una buena correlación con la cateterización de cavidades derechas para el diagnóstico de hipertensión pulmonar. Dentro de la ecocardiografía doppler el parámetro que más ha demostrado tener mayor especificidad y sensibilidad es la regurgitación en jet de la válvula tricúspide, niveles por encima de 2,5 m/seg se correlacionan con hipertensión pulmonar. (28).

El péptido natriurético cerebral está siendo utilizado recientemente como marcador de hipertensión pulmonar en pacientes con hipertensión pulmonar primaria. En pacientes con anemia de células falciformes, existe un estudio que correlaciona niveles de péptido natriurético cerebral como factor predictor de muerte en estos pacientes, niveles mayores a 160 pg /mL se correlacionó como factor independiente de otras variables como predictor de muerte en los pacientes con anemia de células falciformes. (11,29).

El tratamiento de la HTP es individual mientras se aclara más acerca de la fisiopatología de esta complicación y se establecen guías de manejo. (30).

2.5. TRATAMIENTO

El tratamiento de la anemia de células falciformes es esencialmente de sostén y paliativo, la práctica de transfusiones periódicas, acompañadas de la administración de quelantes del hierro y a veces de esplenectomía. Hoy en día el único tratamiento curativo es el TMO alogénico, y está en fase experimental la manipulación genética (31, 32).

Podríamos clasificar la terapia en dos grandes grupos, por un lado, medidas generales y por otro lado, terapia específica. Entre las medidas generales, encontramos la amplia inmunización la cual debe incluir todas las vacunas, es decir, vacuna de BCG, hepatitis B, DPT, *Haemophilus influenzae* tipo b y rubeola (33); vacuna antineumococcica heptavalente,(34, 35). Acompañada de esta terapia de inmunización, se recomienda el uso amplio de penicilina profiláctica a partir de los dos meses de vida (33, 35, 36, 37, 38).

La terapia específica a cada una de las complicaciones consta entre otras medidas en la analgesia para el control crisis dolorosas; en estos pacientes se instaura terapia opiácea intravenosa (34). Entre los opiáceos que se utilizan encontramos la oxicodona, hidrocodona, morfina e hidromorfina, la meperidina o el fentanilo, entre otras (33). EL tratamiento ambulatorio analgésico se ha recomendado con el uso de opiáceos vía oral o el uso de analgésicos no opiáceos, como los AINES (35, 36, 38, 39).

La hidroxiurea, un inhibidor de la reductasa ribonucleótica , la cual aumenta los niveles de hemoglobina F, esta sustancia reduce el daño endotelial por atrapamiento de las células y aumenta la hemoglobina misma, (33, 34, 35, 36, 40).

La transfusión sanguínea, es un recurso para subir la hemoglobina en cualquier paciente con drepanocitosis o para calmar las crisis dolorosas, básicamente la transfusión sanguínea mejora la calidad de estos pacientes debido a que disminuye la hemoglobina S a un 30% o menos (36, 33, 39, 34, 35, 40, 41)

3. MATERIALES Y METODOS

3.1. TIPO DE ESTUDIO

El presente es un estudio descriptivo prospectivo.

3.2. POBLACION

Población marco o de referencia: todos los pacientes con diagnóstico de ACF que consultan en Cartagena

Población de estudio: todos los pacientes con diagnóstico de ACF que consultan en el Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja de Cartagena

Sujetos de estudio: todos los pacientes pediátricos con anemia de células falciformes doble heterocigotos que habiten al nivel del mar.

3.3. MUESTRA

Para este estudio no se realizó un diseño muestral, dado que se tuvo acceso a la totalidad de pacientes con ACF en el periodo de estudio.

3.4. DEFINICION Y OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

Variable	Definición	Tipo	Categorías	Rango
Edad	Tiempo de vida en años de cada paciente teniendo en cuenta la fecha de nacimiento	Cuantitativa continua	NA	NA
Sexo	Características fenotípicas del individuo	Cualitativa nominal categórica	Masculino Femenino	NA
Años de evolución	Tiempo en años desde el diagnóstico hasta el momento del estudio	Cuantitativa discreta	NA	NA
Eventos vasooclusivos	Presencia o ausencia de la manifestación clínica	Cualitativa nominal categórica	0. No 1. Si	0-1
Crisis dolorosas	Número de crisis presentadas por el paciente en la hospitalización actual	Cuantitativa discreta	NA	NA
Priapismo	Presencia o ausencia de la manifestación clínica	Cualitativa nominal categórica	0. No 1. Si	0-1
Síndrome torácico agudo	Presencia o ausencia de la manifestación clínica	Cualitativa nominal categórica	0. No 1. Si	0-1
Dactilitis	Presencia o ausencia de la manifestación clínica	Cualitativa nominal categórica	0. No 1. Si	0-1
Enfermedad cerebro-vascular	Presencia o ausencia de la manifestación clínica	Cualitativa nominal categórica	0. No 1. Si	0-1
Crisis de secuestro	Número de crisis presentadas por el paciente en la hospitalización actual	Cuantitativa discreta	NA	NA
Transfusiones	Presencia o ausencia de la conducta clínica	Cualitativa nominal categórica	0. No 1. Si	0-1
Número de transfusiones	Número de transfusiones realizadas al paciente en la hospitalización actual	Cuantitativa discreta	NA	NA
Tratamiento con Hidroxiurea	Presencia o ausencia de la conducta terapéutica	Cualitativa nominal categórica	0. No 1. Si	0-1

Regurgitación en Jet	Estimación del parámetro en m/seg mediante ecocardiograma	Cuantitativa continua	NA	NA
Hipertensión pulmonar	Presencia o ausencia de la manifestación clínica	Cualitativa nominal categórica	2. No 3. Si	0-1
LDH	Niveles del parámetro en sangre	Cuantitativa continua	NA	NA
Bilirrubina Indirecta	Niveles del parámetro en sangre	Cuantitativa continua	NA	NA
Bilirrubina Directa	Niveles del parámetro en sangre	Cuantitativa continua	NA	NA
Bilirrubina Total	Niveles del parámetro en sangre	Cuantitativa continua	NA	NA
Reticulocitos	Niveles del parámetro en sangre	Cuantitativa continua	NA	NA
Hemoglobina	Niveles del parámetro en sangre	Cuantitativa continua	NA	NA
Hematocrito	Niveles del parámetro en sangre	Cuantitativa continua	NA	NA

3.5. OBTENCION DE LA INFORMACION

Fuente: se utilizó una fuente primaria de información, ya que los datos fueron obtenidos directamente de los pacientes o de sus historias clínicas.

Fases:

1. Obtención del listado de pacientes con diagnóstico de ACF (archivo del HINFP).
2. Cita a los padres para explicación de la naturaleza de la investigación, y firma del consentimiento.
3. Asignación de la cita a los pacientes (ecocardiogramas y tomas de muestras).
4. Tabulación de los datos obtenidos a una base de datos Excel.

3.6. ANALISIS ESTADISTICO

Se realizaron tablas y gráficos de frecuencia para las variables cualitativas; mientras que para las cuantitativas medidas de tendencia central y de dispersión. Se realizaron pruebas de hipótesis en variables cuantitativas mediante la U de Mann Whitney; y Chi Cuadrado por comparación de proporciones en variables cualitativas.

3.7. ASPECTOS ETICOS

De acuerdo a lo establecido en el artículo 11 del título I de la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud, en la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, con énfasis en los aspectos éticos de la investigación en seres humanos y menores de edad, este protocolo de investigación es clasificado como sin riesgo.

Con base en lo anterior y cumpliendo el artículo 12 y 13 de dicha resolución “el investigador principal suspenderá la investigación de inmediato, al advertir algún riesgo o daño para la salud del sujeto en quien se realice la investigación. Así mismo, será suspendida de inmediato para aquellos sujetos de investigación que así lo manifiesten. También será responsabilidad de los investigadores proporcionar atención médica al sujeto que sufra algún daño, si estuviere relacionado directamente con la investigación, sin perjuicio de la indemnización que legalmente le corresponda.”

En este protocolo de investigación se respetará el derecho del participante en la investigación a proteger su integridad; se tomarán todas las precauciones del caso para respetar la vida privada del participante y para reducir al mínimo el impacto del estudio en la integridad física y mental del participante y en su personalidad; por lo que el procesamiento de los datos se llevará a cabo con base en un número asignado al instrumento de recolección y no se usará el nombre del sujeto de investigación.

Se dará a cada participante la suficiente información sobre los objetivos, métodos, beneficios previstos y posibles peligros del estudio y las molestias que puede acarrear. El participante será informado que es libre de abstenerse de participar en el estudio y que es libre de revocar en cualquier momento el consentimiento que ha otorgado para participar. Al obtener el consentimiento informado para el proyecto de investigación, el investigador será cuidadoso para darse cuenta si en el participante se ha formado una condición de dependencia con él o si consiente bajo coacción. En ese caso el consentimiento informado debe obtenerlo un médico que no tome parte en la investigación y que tenga completa independencia de esa relación oficial. En el caso de incapacidad legal, el consentimiento informado será obtenido del tutor legal de conformidad con la legislación nacional. Cuando el menor de edad está de hecho capacitado para otorgar su consentimiento, debe obtenerse además del consentimiento por parte del menor, el consentimiento otorgado por su tutor legal.

4. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se encontraron 65 pacientes con anemia de células falciformes de los cuales el 75,8% procedía de Cartagena. El promedio de edad general fue de 9 (Desviación estándar DE= 5) años con una mínima de 1 y una máxima de 18, la edad modal fue 9 años. El 58,5% de los casos se presentaron en niños.

El análisis de las complicaciones mostró que las crisis dolorosas son la principal complicación por anemia de células falciformes con el 96,9% de los casos, seguido de las crisis hemolíticas (63,1%), y la dactilitis (41,5%), ver Figura 1. Se evidenció una mayor frecuencia de crisis hemolíticas en los casos de Bogotá con respecto a los casos de Cartagena con significancia estadística (88.9% vs 53.2%, p 0,0058) y opuesto a esto mayor número de casos de dactilitis en los pacientes de Cartagena.

La conducta terapéutica que más se realizó fué la de las transfusiones que se realizaron en el 60% de todos los casos, observando una mayor utilización de esta conducta en los pacientes procedentes de Bogotá con respecto a los pacientes procedentes de Cartagena (83.3 vs 51.1, p < 0,0368). La frecuencia de hipertensión pulmonar fue de 6,2% de los casos, todos estos correspondieron a pacientes procedentes de Bogotá, con 0% de frecuencia en los pacientes procedentes de Cartagena.

Se observaron mediante el eco cardiograma mayores presiones de regurgitación en jet (2.1 vs 0.2, p <0,0001) y mayores presiones de la arteria pulmonar (22.5 vs 10.2, p <0,0001) en los pacientes procedentes de Bogotá con respecto a los casos de Cartagena.

Finalmente los reticulocitos más elevados y los valores de hemoglobina más bajos fueron los observados en los pacientes procedentes de Cartagena, ver tabla 1.

5. DISCUSIÓN

El porcentaje de pacientes pediátricos con HTP como complicación de la anemia de células falciformes que habitan en la ciudad de Bogotá está influenciado por diversos factores, entre los que se destaca de manera importante la altura sobre el nivel del mar a la que viven estos pacientes (2600 msnm), que disminuye la tensión de oxígeno ambiental con la consiguiente hipoxia relativa crónica a la que se ven sometidos (16), lo cual haría suponer que los pacientes pediátricos con anemia de células falciformes que habitan al nivel del mar se verían beneficiados por no estar sometidos a dicha situación crónica, ante lo cual la presentación de HTP en ellos estará condicionada a otros factores.

Las crisis dolorosas se evidenciaron como la complicación más frecuente en los 2 grupos de estudio, sin diferencia estadísticamente significativa entre uno y otro, lo cual nos lleva a concluir que el estado de hipoxia crónico por la situación geográfica no influye en la presentación de dicha complicación, ante lo cual se deben evaluar minuciosamente durante el seguimiento de estos pacientes factores tales como comorbilidades, infecciones u otros que condicionen la aparición de dicha complicación para así poder controlarlos y disminuir la sintomatología, requerimiento de medicación y/o ingresos hospitalarios.

Una situación diferente se observó al comparar el porcentaje de pacientes con crisis hemolíticas procedente de Bogotá con respecto a los de Cartagena, donde el porcentaje en los primeros es mayor (88.9%), con una diferencia estadísticamente significativa, y que se correlaciona con el hallazgo de HTP en esa misma población que habita a gran altura, lo que nos podría indicar nuevamente que el estado de hipoxemia los condiciona a mayor presentación de crisis hemolíticas, a diferencia del grupo de Cartagena donde no se obtuvieron casos de HTP, y que explicada por fisiopatología se entendería que la liberación de la hemoglobina por parte del eritrocito hemolizado es capaz de inhibir al óxido nítrico, un potente vasodilatador del lecho vascular pulmonar (16).

De modo paradójico, algunas variables sugestivas de hemólisis (p. ej. niveles de hemoglobina bajas, aumento de reticulocitos) se encontraron en mayor porcentaje en la población que habita al nivel del mar, con una diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo de Bogotá, pero que no se correlaciona con la presentación de HTP en esa población habitante al nivel del mar, pudiéndose correlacionar con otros factores que no fueron objeto de investigación en este trabajo.

Al encontrar diferencias estadísticamente significativas entre la frecuencia de presentación de la HTP en el grupo procedente de Bogotá con respecto al de Cartagena, podríamos darle validez a nuestra premisa que indica que el factor altura sobre el nivel del mar condiciona a estos pacientes a presentar dicha complicación de forma temprana, desde la edad pediátrica, obligando a implementar medidas de detección temprana de la misma para reducir la morbimortalidad asociada a dicho diagnóstico.

Con lo observado también tendríamos un aparente beneficio para los pacientes pediátricos con ACF que habitan al nivel del mar con respecto a la presentación de HTP si solo evaluamos la situación geográfica, pero es necesario la ampliación de la muestra para permitirnos sacar conclusiones más objetivas ya que desafortunadamente en la población de estudio de Cartagena no se obtuvieron casos con HTP, pero si se obtuvieron marcadores de hemólisis en mayor porcentaje (que no se relacionaron con mayor frecuencia de HTP) que los de la población de Bogotá, por lo cual se sugiere adelantar otros estudios de investigación en el futuro que pudieran aportar datos importantes donde se indiquen condiciones específicas de acuerdo al medio que aumenten la hemólisis en esta población, con el fin de establecer acciones en salud para su control y mejorar la calidad de vida de los niños y niñas con anemia de células falciformes de nuestra región y del país.

7. CONCLUSIONES

El porcentaje de pacientes pediátricos con anemia de células falciformes e hipertensión pulmonar como complicación de la enfermedad que habitan a gran altura sobre el nivel del mar es significativamente mayor que en una población pediátrica de similares características que habita al nivel del mar, y ésta población al nivel presenta en mayor porcentaje marcadores de hemólisis los cuales no están correlacionados con la presentación de HTP.

Es necesaria la ampliación de la muestra en estudios futuros para obtener datos importantes con respecto a esta complicación de la ACF que está relacionada con una mayor morbimortalidad al ser diagnosticada.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Organización Mundial De La Salud. Talasemia Y Otras Hemoglobinopatías. Consejo Ejecutivo EB118/5. 118ª reunión, 11 de mayo de 2006.
- 2 Organización Mundial De La Salud. Anemia Falciforme. 59ª Asamblea Mundial De La Salud A59/9. Punto 11.4. 24 de abril de 2006.
3. Organización Mundial De La Salud. Anemia Falciforme. Consejo Ejecutivo EB117/2006/REC/1.Resolución EB117.R3. 117ª Reunión, Año 2006.
- 4 Organización Mundial De La Salud. Anemia Falciforme. Resolución WHA59.20. Novena sesión plenaria, 27 de mayo de 2006 -Comisión A, cuarto informe.
- 5 UNESCO. Conferencia General 33a Reunión Comisión II. PARIS, 12 de octubre de 2005. La Drepanocitosis, Una Prioridad En Materia De Salud Pública. Proyecto de resolución presentado por Senegal y Congo. 33 C/COM.II/DR.7.
- 6 Silva J, Malambo D, Silva D, Fals E, Fals O, Rey J. Tamizaje de hemoglobinopatías en una muestra de la población infantil de Cartagena. 1995 a 1996. Revista de Pediatría. encolombia.com/33-2_pediatria_tamizaje.htm.
- 7 Restrepo A. Frequency and distribution of abnormal haemoglobins and thalassaemias in Colombia. Genetical, functional and physical studies of hemoglobins (De.) Arends T, Hemski G & Nagel R. Basel: S. Karger 1971: 39-52.
8. Bernal MP, Giraldo A, Bermúdez JA, Moreno E. Estudio de la frecuencia de hemoglobinopatías en las islas de San Andrés y Providencia, Colombia. Biomédica 1995; 15: 5-9.
9. Espinel A, Valenzuela N. Adaptaciones genéticas a la malaria en poblaciones afroaborígenes del pacífico colombiano. Rev Antropol 1991; 7: 119-29.
10. Alvear Sedán, Ciro César; Bermúdez De Rincón, Marta; Bernal Villegas, Jaime. Frecuencia de hemoglobinopatías en una población colombiana de alto riesgo. Estudio piloto In: VI Congreso Latinoamericano de Errores Innatos del Metabolismo y Pesquisa Neonatal, 2007, Punta del Este-Uruguay. Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana. Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires, 2007. v.1. p.280

11. Machado R, Anthi A, Steinberg M, Bonds D, Sachdev V, et al. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Levels and Risk of Death in Sickle Cell Disease. *JAMA* 2006; 296 (3):310-18.
12. Castro O, Gladwin M. Pulmonary Hypertension in Sickle Cell Disease: Mechanisms, Diagnosis, and Management. *Hematol Oncol Clin N Am* 2005; 19: 881-896.
13. Suell MN, Bezold LI, Okcu F, Mahoney Jr DH, Shardonofsky F, Mueller BU. Increased Pulmonary Artery Pressures Among Adolescents With Sickle Cell Disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:654–658.
14. Nelson S, Adade B, McDonough E, cols. High prevalence of Pulmonary Hypertension in Children with Sickle Cell Disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29:334–337.
15. Morris et al. Clinical hemoglobinopathies. *Curr Opin Hematol* 2006; 13:407–418.
16. Castro Dajer Angel; Linares Ballesteros Adriana. Ecocardiograma Como Herramienta Diagnóstica De Hipertensión Pulmonar En Niños Con Anemia De Células Falciformes Y Su Correlación Con Niveles De Péptido Natri urético Cerebral. Universidad Nacional De Colombia. Bogotá, 2008. (Trabajo de Grado).
17. Fabio D. Pereira, Isabel Sáenz. Hemoglobinopatías en niños. *Colombia Médica* Vol. 27 N° 3-4, 1996.
18. Avaliação da cobertura do programa de triagem neonatal de hemoglobinopatias em populações do Recôncavo Baiano, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 22(12):2561-2566, dez, 2006.
19. Pereira F, Sáenz I. Hemoglobinopatías en niños. *Colombia Med* 1996; 27(3-4): 146-49
20. Epstein F. Pathogenesis and Treatment of Sickle Cell Disease. *N Engl J Med* 1997; 337 (11): 762-69.
21. Ballas S. Pain Management of sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2005; 19: 785-802.
22. Fixler J, Styles L. Sickle cell disease. *Pediatr Clin N Am* 2002; 49: 1193– 1210.
23. Miller S, Leeper Y, Egelow, H. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000; 342 (2): 83-89.
24. Hoffman R. Hematology – Basic principles and practice. 3ra ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000.

25. Jhonson C. The acute chest syndrome. *Hematol Oncol Clin N Am* 2005; 19: 857-79.
26. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, et al. National Acute Chest Syndrome Study Group. Causes and outcomes of chest syndrome in sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 1855-65.
27. Wing-Yen W, Darleen P. Overt and Incomplete (Silent) Cerebral Infarction in Sickle Cell Anemia. Diagnosis and Management. *Hematol Oncol Clin N Am* 2005; 19: 839-855.
28. Gladwin M, Schadev V, Jison M, Shizukuda Y, Plehn J, et al. Pulmonary Hypertension as a Risk Factor for Death in Patients with Sickle Cell Disease. *N Engl J Med* 2004; 350:886-95.
29. Amiram N, Nadera N. Clinical Value of NT-ProBNP and BNP in Pediatric Cardiology. *J Card Fail* 2005; 11(5):S76-S80.
30. Redding-Lallinger R, Knoll C. Sickle Cell Disease—Pathophysiology and Treatment. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*, November/December 2006; 36:346-376.
31. Malcorra, Hemoglobinopatías y Talasemias. *BSCP Can Ped* 2001; 2: 265-277.
32. Colombatti, Visona, Pozza, Mazzucato, Sainati, Pierobon, Facchin. Hospitalization of children with sickle cell disease in a region with increasing immigration rates. *Haematologica*. 2008; 93: 463-464.
33. Adams, Ataga, Ballard. The management of sickle cell disease. National institutes of health, national heart, lung, and blood institute division of blood diseases and resources. NIH publication. 2002; 2117: 1-188.
34. Cantalejo. Protocolo de anemia de células falciformes o drepanocitosis. *Bol. S vasco-nav pediatr* 2005; 38: 20-38.
35. Claster, Vichinsky. Managing sickle cell disease. *BMJ*. 2003; 327: 1151-1155.
36. Quirolo, Vichinsky. Hemoglobin disorders. En: Behrman, Kliegman, Jenson, editores. Nelson. Tratado de pediatría. 17.^a ed.usa international edition saunder; 2003 1624-1634.
37. Alastair, Wood, Steinberg. Management of sickle cell disease. *The New England Journal of Medicine*.1999; 340: 1021-1030.
38. Aramburu. Anemia de células falciformes: una enfermedad emergente en España. *An Pediatr* 2003; 58: 93 – 94.

39. Lane, Buchanan, Hutter, Austin, Britton, Rogers, Eckman. Sickle cell disease in children and adolescents: diagnosis, guidelines for comprehensive care, and care paths and protocols for management of acute and chronic complications. Annual meeting of the sickle cell disease care consortium. 2001: 1-37.
40. Vichinsky, Haberkern. A comparison of conservative and aggressive transfusion regimens in the perioperative management of sickle cell disease. The New England Journal of Medicine. 1995; 333:206-214.
41. Mazumdar, Heeney, Sox, Lieu. Preventing Stroke Among Children With Sickle Cell Anemia: An Analysis of Strategies That Involve Transcranial Doppler Testing and Chronic Transfusion. Pediatrics. 2007; 120: 1107-1116.
42. Colombatti R, Maschietto N, Varotto E, Grison A, Grazzina N, Meneghello L, Teso S, Carli M, Milanesi O, Sainati L. Pulmonary hypertension in sickle cell disease children under 10 years of age. Br J Haematol. 10 jun 2010.

TABLAS

Tabla 1. Características de los niños con anemia de células falciforme por procedencia

	Cartagena n=47 %	Bogotá n=18 %	Valor de p
GÉNERO			
F	48,9	22,2	0,0942
M	51,1	77,8	
Edad (Me) *	9	10	0,1467
COMPLICACIONES			
Crisis hemolíticas	53,2	88,9	0,0172
Crisis dolorosas	95,7	100,0	0,9241
Priapismo	4,3	0,0	0,9241
Síndrome torácico agudo	44,7	27,8	0,3363
Dactilitis	57,4	0,0	0,0001
Enfermedad cerebro vascular	10,6	16,7	0,8040
CONDUCTA TERAPÉUTICA			
Realización de transfusiones	51,1	83,3	0,0368
Número de transfusiones (Me)	4	9,5	0,0785†
Tratamiento con hidroxiurea	46,8	38,9	0,7683
DATOS ECOCARDIOGRÁFICOS			
Regurgitación en Jet (Me)	0,2	2,1	<0,0001†
Presión arteria pulmonar (Me)	10,2	22,5	<0,0001†
Hipertensión pulmonar	0,0	26,7	0,0058
Dilatación del ventrículo derecho	4,3	22,2	0,0801
Hipertrofia del ventrículo derecho	0,0	0,0	
DATOS PARACLÍNICOS (Me)			
LDH	953	1156	0,2468†
BI	1,4	1,9	0,4286†
BD	0,41	0,44	0,2022†
BT	1,8	2,2	0,7305†
Reticulocitos	10,2	6,8	0,0254†
HB	8,0	9,1	0,0047†
HTO	24,0	26,0	0,0374†

* Me (mediana)

† Valor de p estimado por la prueba U de Mann Whitney.

FIGURAS

