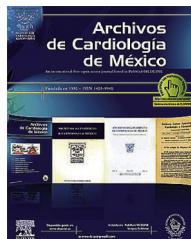




ELSEVIER



ARTÍCULO DE REVISIÓN

## Complicaciones cardiopulmonares en anemia de células falciformes

Sara Rojas-Jiménez<sup>a,\*</sup>, Johan Lopera-Valle<sup>a</sup> y Mirna Yabur-Espitia<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Facultad de Medicina, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

<sup>b</sup> Servicio de Cardiología Pediátrica y Ecocardiografía, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

Recibido el 21 de diciembre de 2012; aceptado el 14 de mayo de 2013

### PALABRAS CLAVE

Anemia de células falciformes;  
Insuficiencia cardíaca;  
Hipertensión pulmonar;  
Colombia

**Resumen** La anemia de células falciformes, considerada la enfermedad genética más prevalente entre los afroamericanos, es una entidad con patrón de herencia autosómico recesivo, que se caracteriza por la producción de hemoglobina S. Esta proteína anormal se polimeriza y facilita la formación de agregados fibrilares que alteran la morfología eritrocitaria. La elevada rigidez de los hematíes impide su tránsito adecuado a través de la microcirculación, lo que conlleva hemólisis y aumento de la viscosidad sanguínea que favorece la trombogénesis y oclusión vascular, generando isquemia tisular y microinfartos. Esta enfermedad presenta una alta tasa de morbilidad y mortalidad, especialmente en los 3 primeros años de vida si no se realiza un diagnóstico rápido y un tratamiento adecuado. Complicaciones cardiovasculares como la insuficiencia cardíaca y la hipertensión pulmonar se pueden desarrollar de forma independiente, y cada una contribuye a una mayor mortalidad, siendo la combinación de ambos factores de riesgo un importante agravante del pronóstico y un indicador determinante de la mortalidad. © 2012 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Anemia Sickle Cell;  
Heart Failure;  
Hypertension  
Pulmonary;  
Colombia

### Cardiopulmonary complications in sickle cell anemia

**Abstract** Sickle cell anemia, considered the most prevalent genetic disease among African Americans, is a disease with autosomal recessive inheritance pattern, characterized by the production of hemoglobin S. This abnormal protein polymerizes and facilitates the formation of fibrillar aggregates that alters the erythrocyte morphology. The stiffness of the red blood cells hinders the adequate transit across microcirculation, leading to hemolysis and increased blood viscosity, which ease thrombogenesis and vascular occlusion, resulting in tissue ischemia and microinfarcts. This disease has a high rate of morbidity and mortality, especially in the first three years of life, when a rapid diagnosis and appropriate treatment are essential. Cardiovascular complications such as heart failure and pulmonary hypertension may develop independently,

\* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: [sararojasji@gmail.com](mailto:sararojasji@gmail.com) (S. Rojas-Jiménez).

and each one contributes to increased mortality, being the combination of both risk factors, an important aggravating factor for prognosis and a determinant indicator of mortality. © 2012 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

## Introducción

La anemia de células falciformes (ACF) es una de las hemoglobinopatías más importantes y frecuentes a nivel mundial, y se considera la enfermedad genética más prevalente entre los afroamericanos<sup>1,2</sup>. Su patrón de herencia es autosómico recesivo<sup>3</sup>, y su etiología proviene de la sustitución del ácido glutámico por valina en el codón 6 del gen de la  $\beta$ -globina, ubicado en el cromosoma 11. La hemoglobina S, producto de la mutación<sup>3-7</sup>, es una proteína alterada, la cual forma polímeros o agregados fibrilares cuando se encuentra desoxigenada, incrementando la rigidez de la membrana eritrocitaria y generando células dismórficas denominadas drepanocitos. Su elevada rigidez impide el tránsito adecuado a través de la microcirculación, lo que conlleva a hemólisis y aumento de la viscosidad sanguínea que favorece la trombogénesis y oclusión vascular<sup>8-13</sup>. Como consecuencia de la disfunción endotelial, proliferación vascular, estrés inflamatorio y oxidativo<sup>11,14,15</sup>, se desarrolla una vasculopatía proliferativa que, junto a la aparición de isquemia y microinfartos, produce daños en la circulación cerebral, renal, esplénica y cardiopulmonar<sup>14,15</sup>.

Existen diversos estudios que centran su atención en las implicaciones cardiovasculares y pulmonares de la ACF como puntos críticos de la evolución crónica de esta entidad, y factores determinantes del pronóstico. Con los avances en el estudio de esta enfermedad se ha adquirido un mayor conocimiento de las características clínicas, hemodinámicas y ecocardiográficas de aquellas complicaciones; sin embargo, no existen aún parámetros bien definidos para el diagnóstico temprano de las mismas, de manera que pueda impactarse adecuadamente la mortalidad de los pacientes<sup>16</sup>.

## Compromiso cardiovascular en anemia de células falciformes

Las alteraciones en la morfología y función cardíacas fueron identificadas desde los primeros casos descritos de ACF<sup>17</sup>. La cardiomegalia fue la principal alteración cardiovascular encontrada en la primera descripción realizada por Herrick en 1910<sup>18</sup>. Otros autores hallaron también dilatación e hipertrofia como manifestaciones importantes de la anemia crónica<sup>19-22</sup>. Klinefelter, en la primera revisión sistemática de los resultados cardiovasculares, concluyó que estos cambios morfológicos y funcionales son más severos que los encontrados en otras anemias, debido a los largos períodos de anemia severa que experimentan las personas con ACF<sup>23</sup>. Además, la dilatación y disfunción ventricular izquierda han sido descritas tanto en adultos como en población pediátrica, siendo considerados riesgo independiente de mortalidad<sup>22,24</sup>. Se ha estimado la prevalencia

de compromiso cardíaco en pacientes adultos con ACF hasta en un 82%<sup>25</sup>.

## Fisiopatología del compromiso cardiovascular

La consecuencia hemodinámica de una reducida capacidad para el transporte de oxígeno es la causa sustancial del aumento del gasto cardíaco (GC), el cual puede incrementarse hasta un 50% durante el reposo en pacientes con ACF y hemoglobinemias de 6 a 8 g/dL<sup>26</sup>. El aumento del GC es mayor en la ACF que en otras anemias, independientemente del nivel de hemoglobina<sup>27</sup>, el cual se presenta principalmente por un volumen sistólico mayor, que deriva del aumento de la precarga por la dilatación cardíaca, y aumento de la poscarga por disminución de la resistencia vascular periférica. El GC se eleva de forma temprana en estados poco severos, y se traduce en los hallazgos clínicos de circulación hiperdinámica, soplos y dilatación de cámaras cardíacas. Dichas alteraciones auscultatorias se observan con niveles de hemoglobina más altos que en otras anemias<sup>26</sup>.

En la ACF, así como en otras anemias crónicas de la infancia, existe una doble carga impuesta sobre el sistema cardiovascular: el efecto hemodinámico de la anemia per se, asociado al daño directo al miocardio por acción de las células falciformes<sup>28</sup>. La sobrecarga de hierro es un factor adicional en la patogénesis de la disfunción cardíaca, especialmente en pacientes politransfundidos<sup>29</sup>.

Los diversos mecanismos fisiopatológicos antes descritos se perfilan como acciones adaptativas a las anomalías producidas por la enfermedad, y su persistencia demuestra por qué es poco habitual que el examen cardiológico de un paciente con ACF sea normal<sup>8,27,30,31</sup>.

## Hallazgos cardiovasculares

La cardiomegalia es el hallazgo cardiovascular más frecuente en los pacientes con ACF, y generalmente se debe a dilataciones auriculoventriculares izquierdas<sup>3,24,26-28</sup>. Se ha encontrado un aumento en el índice de masa ventricular derecho en el 28% de los pacientes, en contraste con el 80% de aumento en el índice de masa ventricular izquierdo. Además, se ha identificado que el agrandamiento del ventrículo derecho ocurre más tarde que el izquierdo. La menor frecuencia de ampliación del ventrículo derecho permite pensar que las alteraciones encontradas no son efecto único de la sobrecarga volumétrica de la anemia crónica, ya que si así fuera las cavidades derechas se afectarían en un mayor número de pacientes. La isquemia crónica del ventrículo hipertrofiado podría ser uno de los factores que favorece la afección específica del ventrículo izquierdo<sup>32</sup>.

Además de la cardiomegalia, se ha encontrado aumento del grosor del tabique interventricular y contractilidad anormal. Son hallazgos habituales el latido hipercinético, soplo sistólico grado II a III/IV ampliamente irradiado y contracciones prematuras, en conjunto con síntomas sugestivos de compromiso a este nivel como disnea, ortopnea, entre otros<sup>3,27,33</sup>; hasta un 10% de los pacientes pueden presentar derrame pericárdico<sup>3</sup>.

Durante la adultez, la sobrecarga volumétrica y los cambios cardiovasculares de larga data facilitan el desarrollo eventual de disfunción ventricular izquierda con disminución de la fracción de eyección<sup>3</sup>. El desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en niños y jóvenes adultos se explica primordialmente por las complicaciones derivadas del daño de las células falciformes y no por el efecto hemodinámico de la anemia en sí; incluso, algunos autores afirman que la ICC en la infancia se relaciona con enfermedad miocárdica de base<sup>28</sup>.

Se han descrito anormalidades en el llenado ventricular y la fracción de eyección durante el ejercicio en niños con ACF, además de infarto de miocardio secundario a embolia grasa derivada de complicaciones durante una crisis dolorosa. Sin embargo, es poco frecuente la cardiopatía isquémica en la población pediátrica<sup>3</sup>. Los adultos por su parte, a pesar de las frecuentes sospechas de infarto de miocardio como posible causante del síndrome torácico agudo, el infarto rara vez es confirmado, y puede deberse más frecuentemente a enfermedad de pequeño vaso que a oclusión arterial<sup>33</sup>.

En cuanto a la presión arterial, en comparación con otros tipos de anemias, los pacientes con ACF suelen tener cifras altas para el grado de hemoglobinemia. Esta particularidad se ha denominado hipertensión arterial «relativa», y puede deberse al daño generado por las células endoteliales y el óxido nítrico. Se sabe que a mayor presión arterial en estos pacientes, mayor es el riesgo de infarto cerebral y menor es la supervivencia general<sup>3,33,34</sup>.

La muerte súbita e inexplicable es frecuente en adultos con ACF y podría tener su origen en la inestabilidad eléctrica. El uso de narcóticos puede generar prolongación del intervalo QT y arritmias de tipo torsades de pointes en estos pacientes. Se ha demostrado también disfunción del sistema nervioso autónomo, que podría estar relacionada con muerte súbita<sup>3,35,36</sup>.

## Estudio ecocardiográfico

Técnicas de imagen no invasivas han contribuido a la evaluación de pacientes con ACF<sup>27,37</sup>. En un estudio realizado en Nigeria por Animasahun et al., se encontró que las medias de la dimensión de la aurícula izquierda, del diámetro del ventrículo izquierdo al final de la sístole y de la diástole, el grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo y del tabique interventricular, además de la masa ventricular izquierda, fueron significativamente mayores en 60 pacientes con ACF entre los uno y los 15 años de edad en comparación a los controles, hallazgos que aumentaron con la edad<sup>22</sup>. De la misma forma, Eddine et al. encontraron que un tercio de los niños con ACF tenía evidencia, según estudio ecocardiográfico, de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, lo cual se correlacionó con los niveles de

hemoglobina. Este estudio se realizó en 54 niños con ACF, quienes presentaron mayor masa del ventrículo izquierdo<sup>37</sup>.

En pacientes adultos la ecocardiografía evidencia la dilatación de cavidades derechas e izquierdas, disfunción ventricular sistodiastólica y GC elevado<sup>27,37</sup>. En 1985, Lippman et al. encontraron prolapsio valvular mitral (PVM) en el 25% de los pacientes con ACF evaluados, quienes tenían un clic y/o soplo sistólico. Los autores postularon que esta inesperada alta prevalencia de PVM se debe a anomalías de base en el colágeno o tejido elástico<sup>38</sup>. Sin embargo, una década más tarde, Husain et al. demostraron que la prevalencia de PVM por criterios ecocardiográficos en pacientes con ACF es la misma que en la población general<sup>39</sup>.

Las técnicas ecocardiográficas utilizadas en el estudio de estos pacientes incluyen el estudio bidimensional, modo M, Doppler, Doppler tisular, ecocardiografía tridimensional y detección automatizada de bordes endocárdicos, para obtener datos volumétricos y tasas de llenado del ventrículo izquierdo<sup>28</sup>.

## Compromiso pulmonar en la anemia de células falciformes

Las complicaciones pulmonares agudas y crónicas, tanto en adultos<sup>15,40-42</sup> como en niños<sup>14,43-48</sup>, son las principales causas de morbimortalidad en personas con ACF<sup>49</sup>. Las manifestaciones pulmonares incluyen el síndrome torácico agudo, la obstrucción de las vías respiratorias, la enfermedad pulmonar restrictiva, la desaturación de la oxihemoglobina, la tromboembolia y la enfermedad pulmonar crónica, que en su forma más severa conduce a la hipertensión arterial pulmonar (HAP). Las complicaciones pulmonares, además de alterar el proceso de oxigenación, conllevan mayor deformación de los eritrocitos<sup>45-49,13</sup>.

## Hipertensión arterial pulmonar

Aunque fue poco reconocida en el pasado, la HAP es una complicación importante en la ACF, debido a su alta prevalencia y su asociación directa con un mayor riesgo de muerte<sup>14,48,49</sup>. Esta se ha encontrado entre el 20-30%<sup>2,44,50,51</sup> y el 63%<sup>45</sup> de los pacientes con ACF, y aunque aparece tempranamente<sup>2,44</sup>, su detección es realizada de forma tardía luego de la aparición de los síntomas sugestivos<sup>2,31,52</sup>.

A pesar del alto riesgo de muerte, solo al 10% de los pacientes se les realiza la monitorización para enfermedades pulmonares según las directrices y guías del National Institute of Health<sup>53</sup>. Además, únicamente el 52% de los pacientes con HAP diagnosticada según criterios ecocardiográficos tuvieron sospecha clínica previa por parte del médico tratante<sup>16</sup>. Esto podría deberse a los leves incrementos en las presiones en estos pacientes en comparación a otros tipos de HAP secundaria, lo que genera una sintomatología menos evidente en los estadios iniciales<sup>16</sup>.

Aunque el intervalo de prevalencia determinado con ecocardiografía abarca la HAP muy leve, los pacientes con jet de velocidad de regurgitación tricuspídea mayor al límite tienen un riesgo de muerte 9-10 veces mayor que los que poseen mediciones inferiores<sup>31</sup>. Esto podría demostrar que los individuos con ACF están muriendo antes de que las presiones lleguen a los niveles evidenciados en las fases

terminales de la HAP<sup>31</sup>. De hecho, la mortalidad en este tipo de pacientes es mayor que la demostrada en la HAP idiopática y otras formas secundarias, a pesar de la moderada elevación de la presión pulmonar, la menor resistencia vascular en este lecho y el mayor GC<sup>44,54</sup>. Este fenómeno probablemente se debe a la alta mortalidad derivada de la suma de las complicaciones inherentes a la ACF, y no a la presentación de HAP de forma aislada<sup>31</sup>.

### Fisiopatología de la hipertensión arterial pulmonar

La fisiopatología de la HAP en las hemoglobinopatías es sin duda de carácter multifactorial<sup>31</sup>; no se ha podido determinar si es una manifestación de enfermedad multiorgánica o una causa de muerte directa en ACF<sup>16,31,44,48</sup>. Además de los mecanismos fisiopatológicos propios de la enfermedad, otros factores implicados, como la tromboembolia pulmonar<sup>46,53</sup>, el daño endotelial progresivo con hiperplasia intimal de la vasculatura pulmonar y la trombosis in situ, pueden contribuir en la patogénesis de esta complicación<sup>48</sup>. Daños adicionales que predisponen a HAP y a disfunción orgánica son la deposición de hierro, la cirrosis, la anemia con un estado de alto GC y la asplenia. En adición, parece que el compromiso basal en el transporte de oxígeno y la disfunción orgánica disminuyen la reserva fisiológica que permite tolerar los aumentos moderados en la presión arterial pulmonar<sup>31</sup>. Es por ello que los pacientes pueden desarrollar los síntomas y manifestaciones clínicas tras leves elevaciones de las presiones. En el grupo pediátrico aparece como asociación causal importante el grado de hemólisis, pero se ha visto una relación existente con otros cuadros clínicos como sepsis, vasculopatía cerebral, asma, episodios de síndrome torácico agudo y el síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño<sup>3,52,55</sup>.

### Presentación clínica de la hipertensión arterial pulmonar

Los síntomas de presentación más comunes de la HAP son la disnea de grandes esfuerzos y la fatiga<sup>31,49</sup>, y puede relacionarse también con hipertensión sistólica, edema periférico y acropaquias digitales<sup>31</sup>. Los síntomas no son específicos, y en muchos casos se atribuyen al transcurso predecible de la anemia, retrasando el estudio profundo de la alteración pulmonar<sup>3,31</sup>; además, puede que los hallazgos ecocardiográficos alterados se encuentren en pacientes asintomáticos, lo cual es bastante frecuente<sup>31,49</sup>.

Un intervalo variable de individuos, del 10-40%, tienen concomitantemente asma y/o hiperreactividad bronquial que podrían condicionar la aparición de síndromes torácicos agudos recurrentes. Sin embargo, se ha comprobado que hallazgos como síndrome torácico agudo, el uso de hidroxiurea, y niveles elevados de hemoglobina fetal, células blancas y plaquetas, no tienen relación directa con la HAP<sup>49,56</sup>. Se han descrito algunos factores de riesgo asociados a esta complicación como la mayor edad, la elevación de la presión arterial sistólica, la insuficiencia renal, las úlceras en piernas, el priapismo, el genotipo SS y, posiblemente, la enfermedad vascular cerebral<sup>49,56-58</sup>.

En autopsias, aproximadamente el 75% de los pacientes con ACF presentan evidencia histológica de HAP, siendo

la causa más común de muerte hallada en este tipo de estudios<sup>15,49,51,52</sup>. Se ha encontrado que los pacientes con dicha complicación tienen una mortalidad del 50% a los 2 años<sup>33</sup>, y del 40% a los 22 y 40 meses<sup>44,54</sup>, con una media de supervivencia de 2.5 años<sup>59</sup>; la mortalidad en las personas sin esta alteración es menor del 2%<sup>44,54</sup>. Asimismo, cada aumento de 10 mmHg en la presión arterial pulmonar media se ha asociado con un aumento de 1-7 veces en la tasa de mortalidad<sup>51</sup>. Este incremento del riesgo de muerte se produce a pesar de alteraciones más significativas que se desarrollan en pacientes con HAP idiopática o secundaria a otras causas<sup>12</sup>.

En la población pediátrica, la prevalencia es aparentemente similar a la del adulto, asociándose de igual forma a causas similares<sup>3,31,44</sup>. Estudios basados en análisis ecocardiográficos han demostrado que la tasa de mortalidad asociada a la HAP en niños con ACF no es tan alta como la reconocida en la adultez, e incluso ciertos estudios no han encontrado asociación alguna<sup>44</sup>.

Diversas pruebas de laboratorio permiten identificar a los pacientes con posible riesgo de HAP<sup>31,49</sup>, y entre los hallazgos de dichas pruebas se enuncian: baja cantidad de hemoglobina y transferrina séricas, aumento en el recuento de reticulocitos, proteinuria, y mayores niveles de deshidrogenasa láctica sérica, aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina, creatinina y ferritina. La relación arginina:ornitina plasmática es a menudo menor de 0,7<sup>31,60</sup>. Los pacientes sintomáticos tienen generalmente un jet de velocidad de regurgitación tricuspídea  $\geq 3$  m/s. La radiografía y la tomografía computarizada del tórax pueden mostrar vascularidad prominente y dilatación de la arteria pulmonar. En casos más avanzados, las exploraciones basadas en la tomografía computarizada pueden demostrar fibrosis intersticial bibasal y un patrón de perfusión en mosaico<sup>31</sup>.

### Estudio ecocardiográfico

Las variables encontradas mediante la ecocardiografía en estos pacientes muestran un compromiso diferente a otras formas de HAP<sup>2,49,54</sup>. El GC basal es mayor de 8 L/min, lo que impide la elevación marcada de la resistencia vascular pulmonar<sup>49</sup>. Además, es frecuente observar en ciertos pacientes una alta presión de cuña del capilar pulmonar, lo cual es indicativo de enfermedad cardíaca izquierda como posible causa de la HAP<sup>49,61,62</sup>. La presión pulmonar varía entre 30-40 mmHg, niveles bajos en comparación a otras formas de HAP (50-60 mmHg)<sup>49</sup>.

Las alteraciones determinadas a través del estudio ecocardiográfico demuestran que, a pesar de la leve elevación de la presión arterial pulmonar, estos pacientes tienen una reducción sustancial en la capacidad funcional<sup>49,54</sup>. La presión puede elevarse significativamente durante crisis vasoocclusivas o tras el ejercicio<sup>31,54</sup>, asociándose en algunos casos a edema periférico o periorbital<sup>31</sup>. Posiblemente, la muerte súbita sea el resultado de insuficiencia cardíaca aguda y arritmias producto de la elevación de las presiones pulmonares y la limitada reserva cardíaca<sup>49</sup>. El diagnóstico debe ser confirmado con cateterismo cardíaco derecho<sup>31</sup>. En la minoría puede encontrarse insuficiencia mitral o disfunción diastólica del ventrículo izquierdo como posibles contribuyentes en el desarrollo de la HAP<sup>16,31</sup>.

La mayoría de los pacientes son asintomáticos durante la etapa leve de la HAP, únicamente demuestran elevaciones sutiles del jet de velocidad de regurgitación tricuspídea (entre 2.5–2.9 m/s), lo cual no aparece en el informe eco-cardiográfico en muchas ocasiones ya que se subestima su implicación clínica<sup>31</sup>. En contraste, los pacientes de edad avanzada, que han estado expuestos con mayor cronicidad a los efectos de la anemia, las elevaciones pequeñas de las presiones pulmonares se asocian a síntomas y aumento en la mortalidad<sup>45</sup>.

## Conclusión

La ACF es una de las enfermedades genéticas más prevalentes en todo el mundo, es el trastorno genético más común entre los afroamericanos y acarrea múltiples complicaciones, tanto agudas como crónicas. La hipertensión pulmonar es una complicación frecuente y se presenta en aproximadamente un tercio de los pacientes adultos. Además, el índice de masa ventricular derecho aumenta con el incremento de la presión pulmonar y la resistencia vascular pulmonar<sup>63</sup>. La disfunción diastólica del ventrículo derecho<sup>64</sup>, la hipertrofia ventricular izquierda<sup>22</sup>, la dilatación de las cámaras cardíacas izquierdas y derechas y la hipercinesia del ventrículo izquierdo son otros hallazgos frecuentes en los pacientes con ACF que llevan a la ICC<sup>22</sup>. Estas complicaciones cardiopulmonares se pueden desarrollar de forma independiente, y cada una contribuye de forma solitaria a una mayor mortalidad, siendo la combinación de ambos factores de riesgo un importante agravante del pronóstico<sup>16</sup>.

## Financiación

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo la escritura del presente artículo.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Schnog JB, Duits AJ, Musket FAJ, et al. Sickle cell disease; a general overview. *Neth J Med*. 2004;62:364–74.
2. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2004;350:886–95.
3. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas. Guía de práctica clínica sobre enfermedad de células falciformes pediátricas. Sevilla: SEHOP; 2010.
4. Odièvre MH, Verger E, Silva-Pinto AC, et al. Pathophysiological insights in sickle cell disease. *Indian J Med Res*. 2011;134:532–7.
5. Kato GJ. Anemia, age, desaturation, and impaired neurocognition in sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59:773–4.
6. Martín MR, Duany E, Domínguez M, et al. Anemia falciforme: conocimientos y percepción actual del riesgo en jóvenes detectados al nacimiento como portadores sanos. *Rev Cubana Genet Comunit*. 2008;2:44–51.
7. Key NS, Derebail VK. Sickle-cell trait: Novel clinical significance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:418–22.
8. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet*. 2010;376:2018–31.
9. Cantalejo MA. Protocolo de anemia de células falciformes o drepanocitosis. *Bol S Vasco-Nav Pediatr*. 2005;38:20–38.
10. Hassell KL. Pulmonary hypertension tricuspid regurgitant velocity screening, and the nitric oxide pathway. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:419–26.
11. Bunn HF, Nathan DG, Dover GJ, et al. Pulmonary hypertension and nitric oxide depletion in sickle cell disease. *Blood*. 2010;116:687–92.
12. Hebbel RP, Vercellotti GM, Nath KA. A systems biology consideration of the vasculopathy of sickle cell anemia: The need for multi-modal chemo-prophylaxis. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2009;9:271–92.
13. Hebbel RP. Reconstructing sickle cell disease: A data-based analysis of the «hyperhemolysis paradigm» for pulmonary hypertension from the perspective of evidence-based medicine. *Am J Hematol*. 2011;86:123–54.
14. Aliyu ZY, Kato GJ, Taylor IVJ, et al. Sickle cell disease and pulmonary hypertension in Africa: A global perspective and review of epidemiology, pathophysiology, and management. *Am J Hematol*. 2008;83:63–70.
15. Gladwin MT, Barst RJ, Castro OL, et al. Pulmonary hypertension and NO in sickle cell. *Blood*. 2010;116:852–4.
16. Knight-Perry JE, de las Fuentes L, Waggoner AD, et al. Abnormalities in cardiac structure and function in adults with sickle cell disease are not associated with pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:1285–90.
17. Hahn EV. Sickle cell (drepanocytic) anemia. *Am J Med Sciences*. 1928;175:206–10.
18. Herrick JB. Peculiar elongated and sickle-shaped red corpuscles in a case of severe anemia. *Arch Int Med*. 1910;6:517–9.
19. Higgins Jr WH. The heart in sickle cell anemia. *South Med J*. 1949;42:39–44.
20. Margolis MP. Sickle cell anemia. A composite study and survey. *Medicine*. 1951;30:357–443.
21. Zilberman MV, Du W, Das S, et al. Evaluation of left ventricular diastolic function in pediatric sickle cell disease patients. *Am J Hematol*. 2007;82:433–8.
22. Animasahun BA, Omokhodion SI, Okoromah CA, et al. Echocardiographic findings among children with sickle cell anaemia at the Lagos University Teaching Hospital. *Niger Postgrad Med J*. 2010;17:107–12.
23. Klinefelter H. The heart in sickle cell anemia. *Am J Med Sciences*. 1941;203:34–7.
24. Gladwin MT, Sachdev V. Cardiovascular abnormalities in sickle cell disease. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1123–33.
25. Manolio TA, Baughman KL, Rodeheffer R, et al. Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy (summary of a National Heart Lung, and Blood Institute workshop. *Am J Cardiol*. 1992;69:1458–66.
26. Adebayo RA, Balogun MO, Akinola NO, et al. Cardiovascular changes in sickle cell anaemia. *Niger J Med*. 2002;11:145–52.
27. Haywood LJ. Cardiovascular function and dysfunction in sickle cell anemia. *J Natl Med Assoc*. 2009;101:24–30.
28. Voskaridou E, Christoulas D, Terpos E. Sickle-cell disease and the heart: Review of the current literature. *Br J Haematol*. 2012;157:664–73.
29. Kaushik N, Eckrich MJ, Parra D, et al. Chronically transfused pediatric sickle cell patients are protected from cardiac iron overload. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012;29:254–60.
30. Benza RL. Pulmonary hypertension associated with sickle cell disease: Pathophysiology and rationale for treatment. *Lung*. 2008;186:247–54.
31. Kato GJ, Onyekwere OC, Gladwin MT. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: Relevance to children. *Pediatr Hematol Oncol*. 2007;24:159–70.

32. Oguanobi NI, Onwubere BJ, Ike SO, et al. P-wave dispersion: Relationship to left ventricular function in sickle cell anaemia. *Cardiovasc J Afr.* 2011;22:76-8.
33. Steinberg MH. Sickle cell anemia, the first molecular disease: Overview of molecular etiology, pathophysiology, and therapeutic approaches. *ScientificWorldJournal.* 2008;8:1295-324.
34. Blanc J, Stos B, de Montalembert M, et al. Right ventricular systolic strain is altered in children with sickle cell disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25:511-7.
35. Harris KM, Haas TS, Eichner ER, et al. Sickle cell trait associated with sudden death in competitive athletes. *Am J Cardiol.* 2012;110:1185-8.
36. Harmon KG, Drezner JA, Klossner D, et al. Sickle cell trait associated with a RR of death of 37 times in National Collegiate Athletic Association football athletes: A database with 2 million athlete-years as the denominator. *Br J Sports Med.* 2012;46:325-30.
37. Eddine AC, Alvarez O, Lipshultz SE, et al. Ventricular structure and function in children with sickle cell disease using conventional and tissue Doppler echocardiography. *Am J Cardiol.* 2012;109:1358-64.
38. Lippman SM, Ginzton LE, Thigpen T, et al. Mitral valve prolapse in sickle cell disease. Presumptive evidence for a linked connective tissue disorder. *Arch Intern Med.* 1985;145:435-8.
39. Husain A, Ladipo GO, Abdul-Mohsen MF, et al. Prevalence of mitral valve prolapse in Saudi sickle cell disease patients in Dammam - A prospective-controlled echocardiographic study. *Ann Saudi Med.* 1995;15:244-8.
40. Simonneau G, Parent F. Pulmonary hypertension in patients with sickle cell disease: Not so frequent but so different. *Eur Respir J.* 2012;39:3-4.
41. Mehari A, Gladwin MT, Tian X, et al. Mortality in adults with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *JAMA.* 2012;307:1254-6.
42. Espinosa E, García MB, Espinosa EE, et al. Hipertensión pulmonar en el adulto con anemia drepanocítica. Resultados preliminares. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2010;26:206-15.
43. Zuckerman WA, Rosenzweig EB. Pulmonary hypertension in children with sickle cell disease. *Expert Rev Respir Med.* 2011;5:233-43.
44. Lee MT, Small T, Khan MA, et al. Doppler-defined pulmonary hypertension and the risk of death in children with sickle cell disease followed for a mean of three years. *Br J Haematol.* 2009;146:437-41.
45. Serarslan G, Akgül F, Babayigit C. High prevalence of pulmonary hypertension in homozygous sickle cell patients with leg ulceration. *Clin Exp Hypertens.* 2009;31:44-8.
46. Adedeji MO, Cespedes J, Allen K, et al. Pulmonary thrombotic arteriopathy in patients with sickle cell disease. *Arch Pathol Lab Med.* 2001;125:1436-41.
47. Bachir D, Parent F, Hajji L, et al. Prospective multicentric survey on pulmonary hypertension (PH) in adults with sickle cell disease. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts).* 2009;114:572. Abstract.
48. Gladwin MT. Prevalence, risk factors and mortality of pulmonary hypertension defined by right heart catheterization in patients with sickle cell disease. *Expert Rev Hematol.* 2011;4:593-6.
49. Lee MT, Berman E, Cairo MS. Pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2007;5:585, 645-53.
50. Ataga KI, Moore CG, Hillery CA, et al. Coagulation activation and inflammation in sickle cell disease-associated pulmonary hypertension. *Haematologica.* 2008;93:20-6.
51. Ataga KI, Moore CG, Jones S, et al. Pulmonary hypertension in patients with sickle cell disease: A longitudinal study. *Br J Haematol.* 2006;134:109-15.
52. Hagar RW, Michitsch JG, Gardner J, et al. Clinical differences between children and adults with pulmonary hypertension and sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2007;140:104-12.
53. Manci EA, Culberson DE, Yang YM, et al., Investigators of the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Causes of death in sickle cell disease: An autopsy study. *Br J Haematol.* 2003;123:359-65.
54. Machado RF, Martyr S, Kato GJ, et al. Sildenafil therapy in patients with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *Br J Haematol.* 2005;130:445-53.
55. Onyekwere OC, Campbell A, Teshome M, et al. Pulmonary hypertension in children and adolescents with sickle cell disease. *Pediatr Cardiol.* 2008;29:309-12.
56. Parent F, Bachir D, Inamo J, et al. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2011;365:44-53.
57. Nolan VG, Wyszynski DF, Farrer LA, et al. Hemolysis-associated priapism in sickle cell disease. *Blood.* 2005;106:3264-7.
58. Kato GJ, Hsieh M, Machado R, et al. Cerebrovascular disease associated with sickle cell pulmonary hypertension. *Am J Hematol.* 2006;81:503-10.
59. Humbert M, Gerry Coghlan J, Khanna D. Early detection and management of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev.* 2012;21:306-12.
60. Naaman SG, Nouraie M, Castro OL, et al. Echocardiographic findings in patients with sickle cell disease. *Ann Hematol.* 2010;89:61-6.
61. Dham N, Ensing G, Minniti C, et al. Prospective echocardiography assessment of pulmonary hypertension and its potential etiologies in children with sickle cell disease. *Am J Cardiol.* 2009;104:713-20.
62. Fitzgerald M, Fagan K, Herbert DE, et al. Misclassification of pulmonary hypertension in adults with sickle hemoglobinopathies using Doppler echocardiography. *South Med J.* 2012;105:300-5.
63. Qureshi N, Joyce JJ, Qi N, et al. Right ventricular abnormalities in sickle cell anemia: Evidence of a progressive increase in pulmonary vascular resistance. *J Pediatr.* 2006;149:23-7.
64. Akgul F, Yalcin F, Babayigit C, et al. Right ventricular and pulmonary function in sickle cell disease patients with pulmonary hypertension. *Pediatr Cardiol.* 2006;27:440-6.