



Evaluación ecocardiográfica de pacientes cubanos con drepanocitosis

Echocardiographic evaluation in cuban patients with drepanocitosis

Angela Jacqueline Torres Zambrano¹, Danny Fernando Montenegro Tobar¹,
José Esteban Abreu¹, Yudmila Borges Moreno¹, Olga Margarita
Agramonte Llanes²

¹ Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, La Habana, Cuba

² Hospital Pediátrico William Soler, La Habana, Cuba

Correspondencia: Dr. Angela Jacqueline Torres Zambrano. Email: angelatorresz@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: La drepanocitosis provoca en muchos casos disfunción cardiovascular, por lo que la evaluación de esta es primordial.

Objetivo: Evaluar ecocardiográficamente la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo en pacientes cubanos con drepanocitosis.

Material y Método: Estudio descriptivo prospectivo en los 31 pacientes con drepanocitosis y 52 controles atendidos en el Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular entre junio de 2017 a enero de 2018, a los que se evaluó la función cardiovascular. Todos dieron su consentimiento informado de participación. Se evaluaron variables sociodemográficas, clínicas y ecocardiográficas. Se realizaron análisis de frecuencias, además de utilizarse las pruebas Ji al cuadrado y t de Student. En todos los casos se delimitó la presencia de diferencias significativas para un nivel de significación $p < 0,05$.

Resultados: En los drepanocíticos el 52% tuvo edades entre 41-60 años, el índice de masa corporal estuvo normal, así como las tensiones, arterial sistólica y diastólica. La hemoglobina media fue de $7,7 \pm 1,9$ g/L y la saturación de oxígeno fue $95,6 \pm 4,5\%$. La sickleミア estuvo representada en un 77,4%. La media de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue $66,33 \pm 4,30\%$, y tanto el volumen telediastólico como telesistólico fueron normales. El 58% de los drepanocíticos tuvo geometría ventricular normal, y el 25,9% hipertrofia excéntrica. La función diastólica estuvo conservada en el 74,2%, y la frecuencia cardiaca, gasto cardiaco e index cardíaco fueron normales.

Conclusiones: Se demostró que los sicklémicos tuvieron una función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo conservada lo cual sugiere el buen estado de salud cardiovascular de los mismos.

Palabras clave: drepanocitosis, función sistólica, función diastólica.

SUMMARY

Introduction: Sickle cell disease causes cardiovascular dysfunction in many cases, so the evaluation of this is essential.

Objective: To evaluate echocardiographically the systolic and diastolic function of the left ventricle in Cuban patients with sickle cell disease.

Material and Method: Prospective descriptive study in the 31 patients with sickle cell disease and 52 controls attended in the Institute of Cardiology and Cardiovascular Surgery from June 2017 to January 2018, to which cardiovascular function was evaluated. Everyone gave their informed consent to participate. Sociodemographic, clinical and echocardiographic variables were evaluated. Frequency analyzes were performed, in addition to using the Chi-squared and Student's t tests. In all cases, the presence of significant differences was delimited for a level of significance $p < 0.05$.

Results: In the sickle cell, 52% had ages between 41-60 years, the body mass index was normal, as well as the systolic and diastolic blood pressures. The mean hemoglobin was 7.7 ± 1.9 g / L and the oxygen saturation was $95.6 \pm 4.5\%$. Sicklemia was represented by 77.4%. The mean left ventricular ejection fraction was $66.33 \pm 4.30\%$, and both end-diastolic and end-systolic volume were normal. 58% of sickle cell patients had normal ventricular geometry, and 25.9% had eccentric hypertrophy. The diastolic function was conserved in 74.2%, and the heart rate, cardiac output and cardiac index were normal.

Conclusions: It was demonstrated that the sicklemic patients had preserved systolic and diastolic function of the left ventricle, which suggests their good cardiovascular health.

Key words: sickle cell disease, systolic function, diastolic function.



Introducción

La drepanocitosis, o enfermedad de células falciformes, es una enfermedad mendeliana autosómica recesiva que afecta a aproximadamente 1/500 afroamericanos y 1/1200 hispanos.¹ Se estima que 72 000 estadounidenses padecen la anemia falciforme, como también se le conoce.²

La enfermedad se produce por una mutación puntual en el gen de la beta-globina, lo que provoca una sustitución de un resto de ácido glutámico por una valina en la posición seis (β -G6V). A la hemoglobina mutante, se le conoce con el nombre hemoglobina S (β^S). La hemoglobina funciona normalmente, excepto cuando pasa por el proceso de desoxigenación. Esto expone un área hidrofóbica alrededor de la valina que produce interacciones entre las cadenas beta en los tetrámeros de hemoglobina vecinos.³⁻⁵

El proceso de polimerización se acelera por el grado de desoxigenación y la concentración de hemoglobina S. Por otra parte, se modula por la presencia de hemoglobina fetal, lo que interfiere con la polimerización. La polimerización de la hemoglobina S desoxigenada dentro del eritrocito reduce finalmente su flexibilidad y distorsiona su forma. Este proceso provoca alteraciones en la fluidez de la membrana y altera las propiedades reológicas de la sangre que fluye. Tanto el atrapamiento físico, como las interacciones adhesivas de

la sangre por eritrocitos y leucocitos endoteliales traen consigo inflamación secundaria, que se traduce en la obstrucción de la microvasculatura.^{6,7}

Todo esto provoca la aparición de lesiones por isquemia/reperfusión en órganos vitales, amplificando más estrés inflamatorio y oxidativo, y la activación de la respuesta inmune inespecífica. Por otra parte, conduce al infarto de todos los órganos críticos, tales como el bazo, el corazón, los riñones, el hígado, los músculos, el cerebro, los pulmones y el sistema articular.⁸

El desarrollo de vasculopatías es el resultado de la anemia hemolítica crónica; pero que se agrava por otras comorbilidades tales como la insuficiencia renal y hepática, hipertensión sistémica, disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, sobrecarga de hierro, y la trombosis.⁹⁻¹¹ Con el tiempo, la dilatación progresiva conduce a un aumento del estrés de la pared del ventrículo izquierdo y un aumento de la masa del mismo. Los primeros estudios de la enfermedad de células falciformes encontraron evidencias de aumento de la masa del ventrículo izquierdo con el aumento de la edad,¹² así como problemas de llenado de este.¹³

La presencia de aumento de dicha masa en niños y adultos se confirmó en la mayoría de los estudios de imágenes. Estudios recientes que utilizaron parámetros Doppler estándar y Doppler tisular, demostraron que en niños la

disfunción diastólica es común. En los adultos se encontró que era un factor de riesgo independiente para la mortalidad con una relación de riesgo de 4,8 (IC_{95%}: 1,9 - 12,1; p <0,001). Es importante destacar que la combinación de las medidas de disfunción diastólica y la hipertensión pulmonar aumenta esta tasa de riesgo de mortalidad por encima de 13.¹⁴

En Cuba se informa una prevalencia del gen β^s baja, 3% en la población en general y más alta (6,2 %) en el grupo negroide, que representa alrededor de 300 000 portadores y 4 000 pacientes.¹⁵ Según datos del Instituto de Hematología e Inmunología del Ministerio de Salud Pública, aproximadamente unas 5 mil personas en toda Cuba padecen hoy la enfermedad. A pesar de ser cifras bajas constituye un problema de salud a tener en cuenta por su importancia.¹⁶

Teniendo en cuenta que esta enfermedad provoca daños sistémicos, donde el sistema cardiovascular no escapa, es necesario el monitoreo ecocardiográfico de los mismos para determinar el estado de salud cardíaco de los individuos portadores y así poder evitar complicaciones que se puedan dar por concepto de daño cardíaco. Por otro lado, no existen publicaciones cubanas donde se demuestre el estado de la función cardíaca en estos pacientes, por lo que el objetivo del presente trabajo es evaluar

ecocardiográficamente la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo en pacientes cubanos con drepanocitosis.

Método:

Se realizó un estudio observacional descriptivo prospectivo en los 31 pacientes con drepanocitosis atendidos en el Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular (ICCCV) entre junio de 2017 a enero de 2018 y a los que se les avaluó la función cardiovascular. Se conformó además un grupo control con 52 individuos aparentemente sanos.

Los criterios de selección fueron: adultos drepanocíticos o no de ambos sexos, sin distinción de sexo, que den el consentimiento informado de participación y con una condición psicológica e intelectual que les permitiera entender el contenido del mismo. En este estudio no se excluyó ningún individuo. Las variables de estudio que se evaluaron fueron: edad, sexo, masa corporal, talla, índice de masa corporal, tensión arterial sistólica y diastólica, concentración, genotipo y saturación de la hemoglobina, fracción de eyección del ventrículo izquierdo por Simpson, volumen telesistólico y telediastólico del ventrículo izquierdo, grosor parietal relativo y masa indexada del ventrículo izquierdo. También se midió la función diastólica a través de la velocidad e' septal, velocidad e' lateral, la relación E/e', el volumen indexado de la



aurícula izquierda y la velocidad de regurgitación tricuspídea. Además, se determinó el volumen sistólico, la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco y el índice cardíaco.

Para el análisis de las variables cualitativas se utilizaron las frecuencias absolutas (número) y relativas (porcentajes). En el caso de la variable edad se realizó una transformación de la escala cuantitativa continua a cualitativa por grupos etarios para su análisis. Para las comparaciones entre las frecuencias se utilizó la prueba Ji al cuadrado y entre medias se utilizó la prueba *t* de Student. En todos los casos se delimitó la presencia de diferencias significativas para un nivel de significación $p < 0,05$.

Para la realización del estudio se contó con la aprobación del Comité de Ética de la Investigación del ICCCV, así como del Consejo Científico de dicha institución. Primaron el cumplimiento de los requisitos éticos, validez científica, selección equitativa del sujeto, proporción favorable de riesgo beneficio y evaluación independiente que se detallan en la actualización de la Declaración de Helsinki para la investigación biomédica del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS).¹⁷

Resultados

En el presente estudio los dos grupos tuvieron características similares (Tabla 1), la relación masculino/femenino fue similar en ambos grupos, drepanocitosis y control (0,6:1 vs 1:1) sin diferencias significativas ($p=0,112$), lo mismo sucedió en el análisis de la edad, que si bien los que tuvieron drepanocitosis eran algo mayores no se encontraron diferencias significativas respecto al grupo control. En ambos casos el grupo etario de 41-60 años fue el más representativo (51,6% vs 51,9%; respectivamente). Ese comportamiento fue similar en cuanto a la talla y la superficie corporal, pero al analizar el índice de masa corporal fue mayor en el grupo control a expensas que tuvieron mayor peso corporal, pero en ninguno de los casos se manifestó obesidad. Además, en los dos grupos las medias de tensión arterial sistólica y diastólica medias no tuvieron diferencias significativas y se mantuvieron en el rango de lo normal.

La concentración media de hemoglobina fue de $7,7 \pm 1,9$ g/L en los drepanocíticos, cifra significativamente inferior a la del grupo control que fue de $12,9 \pm 1,3$ g/L ($p=0,001$), mientras que la saturación de oxígeno de la hemoglobina no tuvo diferencias significativas entre ambos grupos ($95,6 \pm 4,5\%$ vs $96,2 \pm 3,6\%$, $p = 0,126$). En cuanto a las características específicas de los pacientes con drepanocitosis, el fenotipo

más frecuente fue la sickleemia (77,4%), Hemoglobinopatía SC (n=5), y betatalasemia aunque se analizaron individuos con (n=2).

Tabla 1. Características generales de los pacientes en estudio

Variables		Con drepanocitosis		Control		p
		n	%	n	%	
Sexo	Masculino	12	38,7	2	50,	2
	Femenino	19	61,3	6	0	
Edad (años)	20 y menos	3	9,7	0	-	9
	21-40	9	29,0	2	44,	
	41-60	16	51,6	3	2	
	>60	3	9,7	7	9	
	$\bar{X}\pm DS$	43,2 \pm 13,7		40,1 \pm 11,9		
Talla (m) [$\bar{X}\pm DS$]		1,6 \pm 0,7		1,7 \pm 0,1		0
Peso (kg) [$\bar{X}\pm DS$]		59,4 \pm 3,9		69,9 \pm 9,8		0,11
SC [$\bar{X}\pm DS$]		1,6 \pm 0,4		1,7 \pm 0,1		0,00
IMC (kg/m ²) [$\bar{X}\pm DS$]		21,8 \pm 4,2		24,3 \pm 3,0		2*
TAS (mmHg) [$\bar{X}\pm DS$]		115,2 \pm 13,4		111,2 \pm 23,4		0,40
TAD (mmHg) [$\bar{X}\pm DS$]		65,8 \pm 7,5		58,39 \pm 9,4		1
C _{Hb} (g/dL)	$\bar{X}\pm DS$	7,7 \pm 1,9		12,9 \pm 1,6		0,04
S _{Hb} (%)	$\bar{X}\pm DS$	95,6 \pm 4,5		96,2 \pm 3,6		3*
Fenotipo	SS	24	77,4			0,24
	SC	5	16,1			0
	S β	2	6,5			0,16

Fuente: Base de datos. [\bar{X} : Media; DS: Desviación estándar de la media; IMC: índice de masa corporal; C_{Hb}: Concentración de hemoglobina; S_{Hb}: Saturación de hemoglobina; HbSS (sickleemia), HbSC (Hemoglobinopatía SC), S β (beta talasemia)]

En la tabla 2 se observa que la función sistólica de los pacientes con drepanocitosis estuvo en el rango normal, sin embargo, se observó que estuvo aumentada respecto al

grupo control. La media de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue 66,33 \pm 4,30%, significativamente superior a los individuos normales que fue de 64,63 \pm 5,48% (p<0,05), un comportamiento

similar se observó en el volumen significativamente superiores en los telediastólico y telesistólico donde fueron pacientes con drepanocitosis.

Tabla 2. Comparación entre la función sistólica por Simpson en los grupos de estudio

Variables	Drepanocitosis	Control	p
	$\bar{X} \pm DS$	$\bar{X} \pm DS$	
FEVI (%)	66,33 \pm 4,30	64,63 \pm 5,48	0,0100*
VTS (ml)	52,61 \pm 9,10	47,42 \pm 4,24	0,0001*
VTD (ml)	133,22 \pm 8,21	125,33 \pm 6,21	0,0120*

Fuente: Base de datos. [\bar{X} : Media; **DS**: Desviación estándar de la media **FEVI**: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; **VTS**: volumen telesistólico; **VTD**: volumen telediastólico]

En el caso de la comparación del grosor parietal relativo en los pacientes drepanocíticos se obtuvo (Tabla 3) que 18 tuvieron geometría normal lo que representa un 58%, 13 del sexo femenino y cinco varones. Se observó remodelado concéntrico en tres pacientes (9,7%), hipertrofia concéntrica en dos pacientes (6,5%) e hipertrofia excéntrica en ocho pacientes (25,9%).

Tabla 3. Relación entre el grosor parietal relativo y masa indexada del ventrículo izquierdo.

			GPR				Total	%
			>0,4 2	%	≤ 0 , 42	%		
Masa indexada (g/ m ² SC)	Masculino	>102	1	16,1	5	16,1	6	19,4
		≤ 102	1	16,1	5	16,1	6	19,4
		Total	2	32,3	10	32,3	12	38,7
	Femenino	>88	1	9,7	3	9,7	4	12,9
		≤ 88	2	41,9	13	41,9	15	48,4
	Total	3	51,6	16	51,6	19	61,3	
Total			5	16,1	26	83,9	31	100,0

Fuente: Base de datos. [**GPR**: Grosor parietal relativo, **SC**: Superficie corporal]

En cuanto a la función diastólica del ventrículo izquierdo (Tabla 4) las medias de los parámetros que la caracterizan para determinar la presencia o no de una disfunción se encontraban dentro de los rangos de la normalidad, no obstante, en el grupo de los enfermos fueron estadísticamente superiores respecto a los controles, demostrado mediante la prueba t de Student.

Tabla 4. Comparación entre la función diastólica en los grupos de estudio.

Variables	Drepanocitosis	Control	p
	$\bar{X} \pm DS$	$\bar{X} \pm DS$	
e lateral (cm/s)	11,3 \pm 2,8	12,8 \pm 1,3	<0,0001 *
e septal (cm/s)	10,1 \pm 1,2	11,9 \pm 1,8	0,0020*
E/e'	8,9 \pm 2,1	7,6 \pm 4,2	0,0070*
Volumen de la AI Index (mL/m ²)	31,9 \pm 5,4	28,1 \pm 4,2	<0,0001 *
Velocidad de RT m/s	2,1 \pm 3,7	1,5 \pm 4,2	0,0011*

Fuente: Base de datos. [\bar{X} : Media; **DS**: Desviación estándar de la media, **AI**: aurícula izquierda, **RT**: regurgitación tricuspídea]

A pesar de que, según las medias de los parámetros anteriores estuvieron normales, se comentó anteriormente que hubo 10 pacientes drepanocíticos con algún grado de hipertrofia ventricular (32%), sin embargo, al realizar en estos el análisis de los parámetros para evaluar la función diastólica

se observó que dos pacientes (6,5%) tenían hipertrofia ventricular con función diastólica conservada (Tabla 5). Entre los ocho pacientes restantes con hipertrofia ventricular hubo disfunción diastólica Grado I en seis pacientes (19,3%) y Grado II en dos pacientes (6,5%).

Tabla 5. Distribución de los pacientes drepanocíticos según conservación o no de la función diastólica del ventrículo izquierdo. (n=31)

Función diastólica		No.	%
Conservada		23	74,2
Disfunción	Grado I	6	19,3
	Grado II	2	6,5
Total		31	100

También se tuvo en cuenta otros parámetros hemodinámicos, que si bien estuvieron normales se observó que los pacientes drepanocíticos tuvieron frecuencia cardíaca,

gasto cardíaco e index cardíaco estadísticamente superiores (Tabla 6), no así en el volumen del VI medio que fue superior en el grupo control (p<0,05).



Discusión

En el presente estudio las características de los drepanocíticos fueron similares a las de los individuos del grupo control, excepto en aquellas variables que caracterizan a la anemia falciforme como es la concentración de hemoglobina que, por supuesto fue inferior en los enfermos, con una media de $7,7 \pm 1,9$ g/dL. Gladwing¹³ plantea que estos pacientes tienden a la hemólisis lo que les causa anemia severa y es por ello que las cifras de hemoglobina oscilan entre 6-11 g/dL, rango en el que se encuentran nuestros pacientes. Estos valores van a depender de varios factores como es el caso del genotipo primario, los modificadores genéticos de las concentraciones de hemoglobina fetal y el tratamiento con hidroxiurea.^{18, 19} Todos los pacientes nuestros estaban bajo tratamiento con hidroxiurea por lo que era de esperar las cifras normales de saturación de la hemoglobina que se obtuvieron.

Al igual que en esta investigación Barbosa y colaboradores²⁰ encontraron mayor frecuencia de pacientes con genotipo HbSS, a pesar de que ellos tuvieron un grupo de enfermos de mayor cuantía, 90 vs 20. Las características demográficas de sus pacientes fueron similares a las nuestras y los resultados también.

Las complicaciones cardiacas son comunes en pacientes con anemia de células falciformes, sin embargo, en el

presente estudio se observó que la función sistólica y diastólica estaba conservada en los pacientes drepanocíticos y los parámetros que las caracterizan estaban en el rango normal. Los cambios estructurales en el área ventricular son consecuencia de mecanismos compensadores presentes como resultado de un estado de hipoxemia crónica, entre ellos, mayor volumen de plasma, incremento del gasto cardiaco con ligero aumento en la frecuencia cardiaca y cardiomegalia consecuente.²¹ Estos parámetros fueron superiores en el grupo de los pacientes respecto al control y fueron similares a los obtenidos por Barbosa y colaboradores.²⁰

Las cámaras ventriculares y auriculares grandes en los pacientes con drepanocitosis se deben probablemente a una respuesta adaptativa producto a la presencia de los rasgos cardiacos incrementados que pueden causar progresivamente alargamiento ventricular.²⁰

En el presente estudio la media del grosor parietal relativo fue inferior en los pacientes respecto a los controles y fueron más frecuentes los que desarrollaron remodelación excéntrica (ocho pacientes). Esto se justifica porque el volumen de sangre que recibe el ventrículo izquierdo aumenta, lo que lleva a dilatación de esta cámara y somete a un gran estrés hemodinámico a la pared miocárdica, al tiempo que desarrolla hipertrofia excéntrica,

con adelgazamiento y elongación de miofibrillas.²² En el estudio que se discute la masa del ventrículo izquierdo neta e indexada fue estadísticamente superior en el grupo de los drepanocíticos.

La hipertrofia excéntrica inicialmente permite al ventrículo izquierdo adaptarse a una sobrecarga de volumen crónica porque la *compliance* diastólica está conservada, manteniendo presiones de llenado normales. A medida que la dilatación progresa, incrementa la masa miocárdica ventricular y se induce a hipertrofia muscular y aumento de grosor de la matriz colágena, provocándose alteración en las propiedades de relajación, distensibilidad y llenado del ventrículo izquierdo.²³

Las condiciones de carga anormales llevan a dilatación de las cámaras y remodelación del miocardio con posterior progreso a disfunción ventricular. La contractilidad puede evaluarse a través de los índices de fase de eyección fracción de acortamiento, fracción de eyección, velocidad de acortamiento circunferencial y también por los intervalos de tiempo sistólicos.²⁴

La disfunción sistólica ventricular es rara. Los cribados ecocardiográficos en la mayoría de pacientes con anemia de células falciformes muestran función sistólica conservada. La disfunción generalmente se observa en ancianos con comorbilidades

asociadas, como hipertensión arterial e insuficiencia renal.^{25, 26}

Otros estudios, como el de Denenberg y colaboradores²⁷ y el de Lamers y colaboradores²⁸, mostraron que sí hay disfunción contráctil miocárdica en pacientes con anemia de células falciformes. Hasta la fecha no existe consenso respecto a la proporción en la que se ve afectada la contractilidad por efectos inherentes de anemia severa de larga data o simplemente está alterada por sobrecarga de volumen crónico.

Nagueh y colaboradores²⁹ plantean que tanto las ondas E como las A son mayores en los pacientes drepanocíticos y que probablemente sea el resultado del incremento de la precarga. En nuestro estudio el volumen indexado de la aurícula izquierda estuvo significativamente incrementado en los pacientes probablemente como reflejo de la precarga pero también indica un nivel de disfunción diastólica. Ellos plantean que en los pacientes drepanocíticos se observan radios E/e' elevados, como en el presente estudio. Sin embargo, estos altos valores se mantienen dentro de las cifras normales y no tienen presiones elevadas. Nuestros resultados también concuerdan con los obtenidos por Barbosa y colaboradores²⁰ quienes aseveran que puede ocurrir alargamiento del ventrículo izquierdo con



presiones de llenado normales y sin fallo cardíaco.

A pesar de que en la presente serie hubo ocho pacientes con disfunción diastólica, consideramos que los resultados son positivos si se tiene en cuenta que estos pacientes fueron los de mayor tiempo con la enfermedad y bajo tratamiento, lo cual pudo influir en su estado.

Conclusiones

La evaluación ecocardiográfica de este grupo de pacientes drepanocíticos cubanos demostró que la mayoría tuvo tanto la función sistólica como diastólica del ventrículo izquierdo conservada lo cual sugiere el buen estado de salud cardiovascular de los mismos.

Referencias bibliográficas

1. Lacy ME, Wellenius GA, Sumner AE, Correa A, Carnethon MR, Liem RI, et al. Association of sickle cell trait with hemoglobin A1c in African Americans. *JAMA*. 2017; 317(5):507-15.
2. Huttle A, Maestre GE, Lantigua R, Green NS. Sickle cell in sickle cell disease in Latin America and the United States. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Jul 1; 62(7):1131-6.
3. Kotila TR. Sickle Cell Trait: A Benign State. *Acta haematologica*. 2016; 136(3):147-51.
4. Fareed M, Anwar MA, Ahmad MK, Afzal M. Gene frequency reports of sickle cell trait among six human populations of Jammu and Kashmir, India. *Gene Reports*. 2016; 4:1-5.
5. Shome DK, Ramadorai P, Al-Ajmi A, Ali F, Malik N. Thrombotic microangiopathy in sickle cell disease crisis. *Ann Hematol*. 2013 Apr 1; 92(4):509-15.
6. Manwani D, Frenette PS. Vaso-occlusion in sickle cell disease: pathophysiology and novel targeted therapies. *Blood*. 2013; 122(24):3892-8.
7. Gladwin MT, Ofori-Acquah SF. Erythroid DAMPs drive inflammation in SCD. *Blood*. 2014; 123(24):3689-90.
8. Cecchini J, Fartoukh M. Sickle cell disease in the ICU. *Curr Opin Crit Care*. 2015; 21(6):569-75.
9. Potoka KP, Gladwin MT. Vasculopathy and pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015 Feb 15; 308(4):L314-24.
10. Kato GJ, Steinberg MH, Gladwin MT. Intravascular hemolysis and the pathophysiology of sickle cell disease. *J Clin Invest*. 2017 Mar 1; 127(3):750-60.
11. Oduor H, Minniti CP, Brofferio A, Gharib AM, Abd-Elmoniem KZ, Hsieh MM, Tisdale JF, Fitzhugh CD. Severe cardiac iron toxicity in two adults with sickle cell disease. *Transfusion*. 2017 Mar 1; 57(3):700-4.
12. Bollache E, Kachenoura N, Lang RM, Desai AA, Mor-Avi V, Patel AR. Abnormalities in aortic properties: a potential link between left ventricular diastolic function and ventricular-aortic coupling in sickle cell disease. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016 Jun 1; 32(6):965-73.
13. Gladwin MT. Cardiovascular complications and risk of death in sickle-cell disease. *The Lancet*. 2016 Jun 24; 387(10037):2565-74.
14. Niss O, Quinn CT, Lane A, Daily J, Khoury PR, Bakeer N, et al. Cardiomyopathy with restrictive physiology in sickle cell disease. *JACC: Cardiovasc Imag*. 2016; 9(3):243-52
15. Toirac AS, Blanco G, Pascual V, Plasencia C, Ibarra M, Losada J. Hemoglobinopatías de tipo S y embarazo. Resultados de la atención a la gestante, parturienta y puérpera. *MEDISAN [Internet]*. 2011 Jul [Citado 2018 Abr 22]; 15(7): 883-893. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192011000700002&lng=es

16. Cuadra YA, Álvarez HG, Barroso N, Góngora A, Ferrer JJ. Hemoglobinopatía SS y SC en lactantes. Repercusión de una paternidad no responsable. MEDISAN [Internet]. 2013, Mayo [Citado 2018 Abr 22]; 17(5): 773-783. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192013000500005&lng=es.
17. World Medical Association. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. 64th WMA General Assembly. Fortaleza, Brasil, October 2013. Updated Helsinki guidelines for clinical research get mixed reviews. JAMA. [Internet] 2013 [Citado 2018 Abr 22]. Disponible en: <http://www.jama.com/10.1001/jama.2013.281053>.
18. Connes P, Lamarre Y, Waltz X, Ballas SK, Lemonne N, Etienne-Julan M, et al. Haemolysis and abnormal haemorheology in sickle cell anaemia. British journal of haematology. 2014; 165(4):564-72.
19. Nouraie M, Lee JS, Zhang Y, Kaniyas T, Zhao X, Xiong Z, et al and the Walk-PHASST Investigators and Patients. The relationship between the severity of hemolysis, clinical manifestations and risk of death in 415 patients with sickle cell anemia in the US and Europe. Haematologica. 2013; 98: 464-72.
20. Barbosa MM, Vasconcelos MC, Ferrari TC, Fernandes BM, Passaglia LG, Silva CM, et al. Assessment of ventricular function in adults with sickle-cell disease: role of two-dimensional speckle-tracking strain. J Am Soc Echocardiogr. 2014; 27:1216-22.
21. Gladwin MT, Sachdev V. Cardiovascular Abnormalities in Sickle Cell Disease. J Am Coll Cardiol 2012; 59:1123-33
22. Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. J Clin Invest. 1975; 56:56-64.
23. Gordeuk VR, Sachdev V, Taylor JG, Gladwin MT, Kato G, Castro OL. Relative systemic hypertension in patients with sickle-cell disease associated with risk of pulmonary hypertension and renal insufficiency. Am J Hematol. 2008; 83:15-8.
24. Manzura F, Ángel K, Corrales H. Manifestaciones cardiovasculares de anemia de células falciformes. Rev Colomb Cardiol. 2015; 22(4):187-96.
25. Pavlu J, Ahmed RE, O'Regan DP, Partridge J, Lefroy DC, Layton DM. Myocardial infarction in sickle-cell disease. Lancet 2007; 369:246.
26. Abdelsalam KE. Evaluation of cardiac function tests in Sudanese adult patients with sickle cell trait. Med J Indonesia. 2016; 25(3):151.
27. Denenberg BS, Criner G, Jones R, Spann JF. Cardiac function in sickle-cell anemia. Am J Cardiol. 1983; 51: 1674-8.
28. Lamers L, Ensing G, Pignatelli R, Goldberg C, Bezold L, Ayres N, et al. Evaluation of left ventricular systolic function in pediatric sickle-cell anemia patients using the end-systolic wall stress-velocity of circumferential fiber shortening relationship. J Am Coll Cardiol. 2006; 47:2283-8.
29. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2009; 22:107-33.

Recibido: 08-11-2018

Aceptado: 14-12-2018

