ARTÍCULO ORIGINAL

Hipertensión pulmonar en el adulto con anemia drepanocítica. Resultados preliminares

Pulmonary hypertension in adults with sickle cell anemia. Preliminary results

Dr. Edgardo Espinosa Martínez[I]; Dra. Martha B. García Caraballoso[I]; Dr. Edgardo E. Espinosa Estrada[I]; Dra. Rosana Álvarez Callejas[I]; Dr. Carlos Hernández Padrón[I]; Dr. Onel M. Ávila Cabrera[I]; Dra. Lissette Izquierdo Cano[I]; Dra. Marlén Bravo Peña[II]; Dr. José Abreu Cruz[III]; Lic. Haycelvi Cisneros Zerquera[I]; Lic. Liz Mabel Díaz Barroso[I]; Téc. Graciela Pérez Diez de los Ríos[I]; Téc. Ana Hernández Martínez[I]; Dra. Maura Wade Mateo[I]; DraC. Marianela Estrada del Cueto[I]

[I]Instituto de Hematología e Inmunología. Ciudad de La Habana, Cuba.
[II]Hospital Pediátrico Docente "William Soler". Ciudad de La Habana, Cuba.
[III]Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Ciudad de La Habana, Cuba.

RESUMEN

Se evaluaron 104 pacientes adultos con anemia drepanocítica clasificados en: grupo 1 (G1) pacientes sin hipertensión pulmonar (HTP) (n=74); y grupo 2 (G2) pacientes con HTP (n=30). Se observó disminución estadísticamente significativa para la hemoglobina, el hematócrito y la oximetría de pulso, y aumento significativo de los leucocitos, la deshidrogenasa láctica, la bilirrubina total e indirecta, la creatin-kinasa MB y la creatinina en los pacientes del G2. La prueba de X^2 mostró diferencia significativa entre los grupos para el síndrome torácico agudo (p=0,05) con mayor frecuencia en el G2. La frecuencia de HTP en el total de enfermos evaluados fue del 28,8 %. Las extrasístoles ventriculares fueron las alteraciones más frecuentes en el electrocardiograma en el G1, y la hipertrofia del ventrículo izquierdo en el G2; mientras que en el ecocardiograma *Doppler* fue la dilatación del ventrículo izquierdo en ambos grupos. De los casos diagnosticados con HTP (n=30), 27 (73,3 %) fueron clasificados como grado 1; 7 (23,3 %) grado 2 y 1 (3,4 %) grado 3.

Palabras clave: anemia drepanocítica, deshidrogenasa láctica, hipertensión pulmonar.

ABSTRACT

A total of 104 adult patients presenting with sickle cell disease were assessed and classified into: group 1 (G1) patients without pulmonary hypertension (PHT) (n = 74) and group 2 (G2) patients with PHT (n = 30). There was a statistically significant decrease for hemoglobin, hematocrit and pulse oximeter and a significant increase of leukocytes, the lactic dehydrogenase, the total and indirect bilirubin, la MB creatine kinase and the creatinine in the G2-patients. The X^2 test demonstrate a significant difference among groups for the acute thoracic syndrome (p = 0,05) more frequent in the G2. The PHT frequency in all patients assessed was of 28,8%. The ventricular extrasystoles were the more frequent alterations in the electrocardiogram in the G1 and the left ventricle hypertrophy in the G2; whereas in the Doppler echocardiogram the more frequent as the left ventricle dilatation in both groups. From the cases diagnosed with PHT (n = 30), 27 (73,3%) were classified as 1 degree; 7 (23,3%) 2 and 1 degrees (3,4%) 3 degree.

Key words: Sickle cell disease, lactic dehydrogenase, pulmonary hypertension.

INTRODUCCIÓN

La anemia drepanocítica (AD) es la hemoglobinopatía estructural más frecuente en Cuba. Es una anemia hemolítica crónica de carácter hereditario cuya evolución es interrumpida por la presencia de fenómenos agudos denominados crisis. Las crisis vasooclusivas (CVO) son las más comunes y junto con la hemólisis crónica, son las determinantes fundamentales del daño orgánico. Tiene una gran variabilidad clínica, incluso en enfermos de una misma familia.[1-4]

Algunos autores han señalado dos subfenotipos en pacientes con AD: uno vasooclusivo y otro hemolítico asociado con vasculopatía.[3,4]

La hipertensión pulmonar (HTP) se desarrolla en la mayoría de las anemias hemolíticas crónicas (AD, talasemia, esferocitosis hereditaria, hemoglobinuria paroxística nocturna), lo que sugiere que en esta complicación hay un factor asociado con la hemólisis.[1,5-7]

En los últimos años, la HTP se ha observado con elevada frecuencia en individuos con AD. Se conoce que el mayor riesgo de HTP en esta enfermedad es la intensidad de la hemólisis, y para su estudio se han empleado diversas variables como son: hemoglobina (Hb), actividad de la deshidrogenasa láctica (LDH), bilirrubina indirecta (BI) y reticulocitos, entre otras.[4,8-12]

En 3 estudios prospectivos de adultos con AD y en un número creciente de pacientes pediátricos, se ha encontrado una asociación significativa entre la presencia de HTP y la intensidad de la hemólisis.[10-16]

Una evaluación longitudinal realizada por *Gladwin* y otros[9] en enfermos con AD, mostró que con una velocidad de regurgitación tricuspídea (VRT) entre 2,5 y 2,9 m/s determinada mediante ecocardiografía (ECO) *Doppler*, la posibilidad de muerte es 3-4 veces mayor, en comparación con los pacientes con VRT< 2,5 m/s. Otros investigadores han encontrado que con una VRT ≥ 3,0 m/s, la probabilidad de este evento se puede incrementar hasta 10 veces.[8-15]

La elevada frecuencia de vasculopatía pulmonar encontrada durante la autopsia de estos enfermos sugiere que esta complicación cursa en muchas ocasiones de forma asintomática,

por lo que es importante la indicación del ecocardiograma (ECO) *Doppler* a los pacientes con AD para realizar un diagnóstico precoz.[16]

Diversos tratamientos se han empleado en pacientes con HTP sintomáticos: hidroxiurea (HU), transfusiones, sildenafil, bosentan y epoprostenol, óxido nítrico, entre otros, aunque no hay resultados concluyentes en la literatura que avalen los beneficios de su uso.[15-17]

En este trabajo se presentan los resultados preliminares de la frecuencia y de algunas características de la HTP en pacientes adultos con AD en Cuba.

MÉTODOS

Se evaluaron pacientes con AD mayores de 18 años atendidos en el Instituto de Hematología e Inmunología en el período comprendido entre julio del 2007 y agosto del 2009.

Todos los enfermos se encontraban en estado basal (ausencia de manifestaciones clínicas en los últimos 3 meses previos al estudio).

Se estudiaron las siguientes variables hematológicas y bioquímicas: Hb, hematócrito (Hto), leucocitos, recuento de plaquetas, reticulocitos, Hb fetal (Hb F), LDH, creatinina, aspartato aminotransferasa (AST), alanino aminotransferasa (ALT), bilirrubina total (BT), BI, fosfatasa alcalina sérica (FAL) y creatin kinasa-MB (CK-MB).

El hemograma se realizó en un equipo ABX Pentra Modelo 120. Para el estudio de Hb F y reticulocitos se emplearon los métodos recomendados en la literatura.[18-20] Las variables bioquímicas séricas se determinaron en un equipo automatizado *Hitachi Automatic Analyzer* Modelo 902 (*Hitachi High-Tech Science Systems*, Japón) empleando los estuches comerciales de la Helfa (Helfa Diagnósticos, Quimefa, La Habana, Cuba).[21]

Se les indicó electrocardiograma (EKG) y ECO *Doppler*, que fue realizado en el Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular en un equipo *Philips Sonos* 5500 (*Philips Medical Systems*, *Holland*). Ambos estudios fueron hechos por el mismo especialista en cardiología. Las mediciones se compararon con los criterios recomendados por la Sociedad Americana de Ecocardiografía.[22] El criterio para definir la HTP fue: velocidad de regurgitación tricuspídea (VRT) > 2,5 m/s y cálculo de la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) > de 30 mmHg. La fórmula utilizada fue la de Bernoulli modificada PSAP= $4VRT^2$ + presión aurícula derecha, y su valor se asumió
como de 10 mmHg. Se definieron como HTP grado 1 (ligera): aquellos pacientes con VRT ≥ 2,5 m/s y < 3,0 m/seg con PSAP ≥ 30 mmHg y < 43 mmHg; HTP grado 2 (moderada): VRT ≥ 2,5 m/s y ≤ 3,0 m/s con PSAP 43-74 mmHg; HTP grado 3 (severa) aquellos con VRT ≥ 3,0 m/s, con PSAP > 75 mmHg[232].

Se midió la oximetría de pulso (OP) transcutánea con el equipo *Pulse Oximeter* OXY 9800 (Equipos médicos COMBIOMED, Cuba). Los resultados se compararon con los criterios recomendados por la Sociedad Americana del Tórax, que clasifica a los pacientes en hipoxémicos, si su saturación de oxígeno es de ≤ 94 %; y normoxémicos, si es mayor.[23]

De las historias clínicas y de las encuestas individuales se obtuvo la siguiente información: edad, antecedentes de síndrome torácico agudo (STA), de accidente vascular encefálico (AVE), de necrosis ósea aséptica de la cabeza del fémur (NOACF), priapismo y úlceras maleolares (UM).

Análisis estadístico

Se elaboró una base de datos en el programa *Microsoft Office Excel* 2003. Se calculó la media y la desviación estándar de cada una de las variables cuantitativas. Se realizaron las comparaciones entre los grupos mediante la prueba de análisis de la varianza (ANOVA-I) para las variables cuantitativas y la de Chi cuadrado para las cualitativas.[24] Se utilizó el programa estadístico SPSS Versión 16. El nivel de significación escogido para todos los análisis fue de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se evaluaron 104 pacientes adultos con AD que se distribuyeron en 2 grupos: grupo 1 (G1), pacientes sin HTP (n=74); y grupo 2 (G2), pacientes con HTP (n=30).

El 27,3 % de los casos del G1 y el 37 % del G2 eran del sexo masculino.

No se encontró diferencia significativa en el promedio de edad entre los 2 grupos (G1: 35,2 ± 12,1 años y G2; 39,5 ± 11,2 años).

En las tablas 1 y 2 se presentan los resultados del análisis de varianza de las variables hematológicas, bioquímicas y la oximetría de pulso, entre los 2 grupos.

Tabla 1. Análisis de varianza de las variables hematológicas y la oximetría de pulso entre los grupos con hipertensión pulmonar (HTP) y sin HTP

	X ± DE		
Variable	Sin HTP n = 74	Con HTP n = 30	p
Hemoglobina (g/dL)	7,72 ± 1,23	7,07 ± 1,35	*0,020
Hematócrito (%)	24,4 ± 4,3	22,3 ± 4,5	*0,034
Leucocitos ($x10^9$/L)	10,2 ± 3,3	12,8 ± 8,03	*0,024
Plaquetas ($x10^9$/L)	400,2 ± 135,0	433,5 ± 157,1	0,280
Reticulocitos (%)	9,5 ± 3,1	8,8 ±2,1	0,197
Oximetría de pulso (%)	94,4 ± 3,1	92,8 ± 3,1	*0,021

* Significativo p< 0,05.

X ± DE: media ± desviación estándar; n: número de casos.

Tabla 2. Análisis de varianza de las variables bioquímicas entre los grupos con hipertensión pulmonar (HTP) y sin HTP

	X ± DE		
Variable	sin HTP n = 74	con HTP n = 30	p
Hb F (%)	7,9 ± 5,0	7,1 ± 4,4	0,439
LDH (UI/L)	1004,0±418,7	1299,6±534,7	*0,003
AST (UI/L)	59,0 ± 24,1	51,9 ±21,1	0,164
ALT (UI/L)	22,3 ± 2,6	24,3 ± 4,4	0,943
BT (µmol/L)	37,6 ± 4,4	51,2 ± 9,7	*0,008
BI (µmol/L)	35,1 ± 4,1	45,5 ± 9,1	*0,023
FAL (UI/L)	230,8 ± 138,1	217,9 ± 111,4	0,654
CK-MB (UI/L)	24,1 ± 16,9	34,2 ± 26,4	*0,033
Creatinina (µmol/L)	56,1 ± 18,5	75,7 ± 39,4	*0,001

* Significativo p< 0,05.
n: número de casos; Hb F: hemoglobina fetal; LDH: deshidrogenasa láctica; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanino aminotransferasa; BT: birrubina total; BI: bilirrubina indirecta; FAL: fosfatasa alcalina sérica; CK-MB: creatin kinasa-MB.

La Hb, el Hto y la OP estaban significativamente más bajos y los leucocitos más elevados en el G2. La LDH, BT, BI, CK-MB y creatinina mostraron aumento significativo en los enfermos del G2.

La prueba de X^2 mostró diferencia significativa entre los grupos para el STA (p=0,05), con una mayor frecuencia en los pacientes con HTP. No se observó diferencia para el AVE, NOACF y UM.

En las tablas 3 y 4 se presentan las alteraciones del EKG y ECO *Doppler* encontradas en los 2 grupos. La frecuencia de HTP apreciada en el total de enfermos evaluados fue del 28,8 % (n=30).

Tabla 3. Alteraciones electrocardiográficas en los grupos con hipertensión pulmonar (HTP) y sin HTP

Alteración	Pacientes sin HTP		Pacientes con HTP	
	n	%	n	%
Normal	49	72,1	20	74,4
Extrasístoles ventriculares	5	7,4	1	3,6
Polifacismo	3	4,4	0	0
Hipertrofia ventrículo izquierdo	2	2,9	3	11,1
Bradicardia rama derecha	2	2,9	0	0
Trastornos repolarización	2	2,9	2	7,3
Taquicardia sinusal	2	2,9	0	0
Extrasístoles supraventriculares	2	2,9	0	0
Síndrome de preexcitación	1	1,5	0	0
Bradicardia sinusal	1	1,5	0	0
Dilatación aurícula derecha	0	0	1	3,6

n = número de casos.

Las extrasístoles ventriculares fueron las alteraciones más frecuentes en el EKG en pacientes sin HTP, mientras que en el ECO *Doppler* fue la dilatación del ventrículo izquierdo (DVI), en ambos grupos.

Tabla 4. Alteraciones ecocardiográficas (ECG) en los grupos con hipertensión pulmonar (HTP) y sin HTP

Alteración	Pacientes sin HTP		Pacientes con HTP	
	n	%	n	%
Normal	41	54,6	0	0
Dilatación ventrículo izquierdo	13	17,3	6	20,0
Dilatación aurícula derecha	10	13,3	4	13,3
Dilatación ventrículo derecho	7	9,3	2	6,7
Dilatación aurícula izquierda	5	6,6	1	3,3
Aumento presión ventrículo izquierdo	1	1,3	0	0
Engrosamiento del tabique	1	1,3	0	0

n = número de casos.

De los pacientes diagnosticados con HTP (n=30), 27 (73,3 %) fueron clasificados como grado 1; 7 (23,3 %) grado 2; y 1 (3,4 %) grado 3.

DISCUSIÓN

Es bien conocido actualmente que la HTP es una complicación frecuente en pacientes con AD, con una prevalencia que oscila entre 20-40 %, aunque hay autores que plantean que puede ser inclusive mayor.[4,8-16,25]

La HTP se ha asociado con niveles bajos de Hb, aumento de la LDH, historia de priapismo e insuficiencia renal, entre otras complicaciones, lo que ha sido definido como el subfenotipo hemolítico.[9,13-16,25,26]

En nuestro estudio encontramos disminución significativa de la Hb y el Hto en los pacientes del grupo con HTP con respecto a los que no la tenían, lo que se corresponde con los resultados planteados por otros investigadores en relación con el papel de la hemólisis en la aparición de la HTP.[3,4,9]

En la AD la cifra de leucocitos se encuentra más elevada que en la población normal. Sin embargo, en estudios realizados por diferentes investigadores no se ha observado una diferencia significativa para esta variable entre los enfermos con HTP o sin esta.[9,10,26,27] No obstante, *Gladwin* y *Vichinsky*[11] han señalado que en los enfermos con AD aparece hiperplasia medular y leucocitosis en relación con la severidad de la hemólisis, y esto pudiera ser una explicación para el aumento significativo que encontramos en los pacientes del G2.

Es conocido que la saturación de oxígeno en los pacientes con AD es significativamente menor que en la población normal, por lo que la detección de hipoxemia arterial es importante para el adecuado manejo de esta enfermedad.[12] Aunque algunos investigadores han planteado que la OP no es útil para medir la saturación de oxígeno en estos enfermos, *Ortiz* y otros demostraron que es un método confiable para evaluar esta variable.[28,29]

En nuestro estudio encontramos que los pacientes del G2 tienen una disminución significativa de la OP en relación con los del G1, lo que sugiere la posibilidad de que la hipoxia participe en alguna medida en la aparición de HTP en los casos con AD.[12,13]

Se ha demostrado que los niveles muy elevados de LDH están asociados con una disminución de la saturación de oxígeno, cifras de Hb más bajas, aumento de la BT, BD, BI y la presencia de HTP.[9,10,12,30] También se ha encontrado una elevación significativa de las isoenzimas de LDH 1 y 2, que son las que predominan en glóbulos rojos, músculo cardíaco y riñón, con disminución de las isoenzimas 3, 4 y 5.[12]

En nuestra casuística, la LDH estaba aumentada en la mayoría de los pacientes, pero fue significativamente mayor en los del G2. El incremento estadísticamente significativo de la BT, BI, CK-MB y creatinina confirma la presencia del subfenotipo hemolítico en estos enfermos, con expresión, no solo de hemólisis, sino también de daño cardíaco y renal.[12,31]

Muchos autores plantean que la aparición y el número de episodios de STA no se correlaciona con una mayor probabilidad de desarrollar HTP.[9,10,26] Sin embargo, otros señalan una asociación entre la elevación de la presión pulmonar durante las CVO y más aún en el transcurso del STA, por lo que de alguna forma esto pudiera ser la causa de la recurrencia de STA y otras complicaciones como la trombosis *in situ*. También pueden intervenir directa o indirectamente en la aparición de la HTP y la muerte precoz.[16,32,33] En nuestros casos con HTP se encontró un aumento significativo de la incidencia de STA.

Las alteraciones cardiovasculares en pacientes con AD son secundarias a la anemia crónica, a la HTP y a la hemosiderosis.[9,26,34] Los resultados del EKG y del ECO *Doppler* encontrados en nuestro estudio coinciden con lo indicado en la literatura.

De acuerdo con la clasificación de HTP utilizada en esta investigación, se detectó que el grado ligero fue el más común, lo que coincide con lo señalado por otros autores.[9-13]

Los resultados de nuestra casuística nos permiten plantear que la HTP es frecuente en los pacientes con AD y que su mayor incidencia ocurre en los enfermos con subfenotipo hemolítico.

La disminución de las cifras de Hb y Hto y OP, así como la elevación significativa de la LDH, BT, BI, leucocitos y los hallazgos electro y ecocardiográficos, nos sugieren que estas variables pudieran ser útiles en el diagnóstico precoz de la HTP en la AD, lo que permitiría establecer una estrategia terapéutica más efectiva.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stuart MJ, Nagel RL. Sickle cell disease. Lancet 2004;364:1343-60.

2. Colombo B, Svarch E, Martínez G. Genética y clínica de las hemoglobinopatías humanas. La Habana: Pueblo y Educación; 1994. p. 146-95.

3. Steinberg MH. Genetic etiologies for phenotypic diversity in sickle cell anemia. Sci World J 2009;9:46-67.

4. Kato GI, Gladwin MT, Steinberg MH. Deconstructing sickle cell disease: Reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical sub-phenotypes. Blood Rev 2007;21:37-47.

5. Aessopos A, Farmakis D, Karagiorga M, Voskaridou E, Loutradi A, Hatziliami A, et al. Cardiac involvement in thalassemia intermedia: A multicenter study. Blood 2001;97:3411-6.

6. Hayag-Barin JE, Smith RE, Tucker FCJr. Hereditary spherocytosis, thrombocytosis, and chronic pulmonary embolism: A case report and review of the literature. Am J Hematol 1998;57:82-4.

7. Heller PG, Grinberg AR, Lencioni M, Molina MM, Roncoroni AJ. Pulmonary hypertension in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Chest 1992;102:642-3.

8. Castro OL, Hoque M, Brown BD. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: Cardiac catheterization results and survival. Blood 2002;101:1257_61.

9. Gladwin MT, Sachdev V, Jison M, Shizukuda Y, Plehn J, Minter K, et al. Pulmonary hypertension as risk factor for death in patients with sickle cell disease. N Engl J Med 2004;350:886-95.

10. Ataga KI, Moore CG, Jones S, Olajide O, Tsrayborn D, Hinderliter A, et al. Pulmonary hypertension in patients with sickle cell disease: A longitudinal study. Br J Haematol 2006;134:109-15.

11. Gladwin MT, Vichinsky E. Pulmonary complications of sickle cell disease. N Engl J Med 2008;359:2254-65.

12. Kato GJ, McGowan V, Machado RF, Little JA, Taylor VI J, Morris CR, et al. Lactate dehydrogenase as biomarker of hemolysis-associated nitric oxide resistance, priapism, leg ulceration, pulmonary hypertension, an death in patients with sickle cell disease. Blood 2006;107:2279-85.

13. De Castro JM, Jonassaint JC, Graham FL, Ashley-Koch A, Telen MJ. Pulmonary hypertension associated with sickle cell disease: Clinical and laboratory endpoints and disease outcomes. Am J Hematol 2008;83:19-25.

14. Ambrusko SJ, Gunawardena S, Sakara A, Windsor B, Lanford L, Michelson P, et al. Elevation of tricuspid regurgitant jet velocity: A marker for pulmonary hypertension in children with sickle cell disease. Pediatr Blood Cancer 2006;47:907-13.

15. Liem RJ, Young IT, Thompson AA. Tricuspid regurgitant jet velocity is associated with hemolysis in children and young adults with sickle cell disease evaluated for pulmonary hypertension. Haematologica 2007;92:1549-52.

16. Steinberg MH. Sickle cell anemia, the first molecular disease. Overview of molecular etiology, pathophysiology and therapeutic approaches. Sci World J 2008;8:1295-324.

17. National Institutes of Health NIH News: National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI). NHLBI stops study of treatment for pulmonary hypertension in patients with sickle cell disease due to safety concerns. Tuesday, July 28, 2009. Disponible en: http:// nhlbi_news@nhlbi.nih.gov

18. Sáenz G, Moreira J. Laboratorio Hemoglobinopatías. Manual Latinoamericano. San José, Costa Rica; 1980.

19. Lewis SM, Bain BJ, Bates I. Dacie and Lewis Practical Haematology. 9 ed. London: Churchill Livingstone; 2001.

20. Crisby WH, Furth FW. A modification of the Bencidine method for measurement of hemoglobin in plasma and urine. Blood 1956;11:380-5.

21. Helfa Diagnósticos. EPB Carlos J. Finlay. Quimefa. Disponible en: http://biofinlay.sld.cu

22. Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi A. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: A report from the Doppler quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2002; 15:167-84.

23. Fitzgerald RK, Jonson A. Pulse oximetry in sickle cell disease. Crit Care Med 2001;29:1803-6.

24. P, Berry G, Matthews JNS. Statistical Methods in Medical Research. 4 ed. Massachussets: Blackwell Pub; 2002.

25. Clarke ME. Pulmonary artery hypertension in sickle cell disease. [homepage on the Internet] Medscape Internal Medicine. Medscape CME. Published: 11/08/2006. Disponible en: http://cme.medscape.com/viewarticle/547201

26. Akgul F, Yalcin F, Seyfeli E, Ucar E, Karazincir S, Balci A, et al. Pulmonary hypertension in sickle-cell disease: comorbidities and echocardiographic findings. Acta Haematol 2007;118:53-60.

27. Taylor JG(VI), Nolan VG, Mendelsohn L, Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Chronic hyper-hemolysis in sickle cell anemia: Association of vascular complications and mortality with less frequent vasoocclusive pain. PloS ONE. 2008;3:e2095. Disponible en: http://www.plosone.org

28. Ortiz FO, Aldrich TK, Nagel RL, Benjamin LJ. Accuracy of pulse oximetry in sickle cell disease. Am J Resp Crit Care Med 1999;159:447-51.

29. Comber JT, López BL. Evaluation of pulse oximetry in sickle cell anemia patients presenting to the Emergency Department in acute vasoocclusive crisis. Am J Emerg Med 1996;14:16-8.

30. Setty BN, Stuart MJ, Dampier C, Brodecki D, Allen JL. Hypoxaemia in sickle cell disease: Biomarker modulation and relevance to pathophysiology. Lancet 2003;362:1450-5.

31. Gordeuk VR, Sachdev V, Taylor JG, Gladwin MT, Kato G, Castro OL. Relative systemic hypertension in patients with sickle cell disease is associated with risk of pulmonary hypertension and renal insufficiency. Am J Hematol2008;83:15-8.

32. Kato GJ, Hebbel RP, Steinberg MR, Gladwin MT. Vasculopathy in sickle cell disease: Biology, pathophysiology, genetics, translational medicine and new research directions. Am J Hematol 2009;84:618-25.

33. Dessap AM, Leon R, Habibi A, Nzouakou R, Roudot-Thoraval F, Adnot S, et al. Pulmonary hypertension and cor pulmonare during severe acute chest syndrome in sickle cell disease. Am J Respir Crit Care Med 2008;177:646-53.

34. Ahmed S, Siddiqui AK, Sadiq A, Shadid RK, Patel DV, Russo LA. Echocardiographic abnormalities in sickle cell diseases. Am J Hematol 2004;76:195-8.

Recibido: 15 de marzo del 2010.
Aprobado: 2 de abril del 2010.

Dr*. Edgardo Espinosa Martínez*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, Ciudad de La Habana, CP 10800, Cuba. Tel (537) 643 8695, (537) 643 8268, Fax (537) 644 2334. e-mail: ihidir@hemato.sld.cu

Website: http://www.sld.cu/sitios/ihi