



# Cardiología

[www.elsevier.es/revcolcar](http://www.elsevier.es/revcolcar)



## CARDIOLOGÍA DEL ADULTO - REVISIÓN DE TEMAS

# Manifestaciones cardiovasculares de anemia de células falciformes



Fernando Manzur<sup>a,\*</sup>, Keyla Ángel<sup>b</sup> y Hugo Corrales<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Grupo de Investigación Centro de Investigaciones Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia

<sup>b</sup> Instituto de Neurociencias Clínica del Sol, Universidad Libre, Barranquilla, Colombia

Recibido el 14 de junio de 2014; aceptado el 29 de marzo de 2015

Disponible en Internet el 8 de julio de 2015

### PALABRAS CLAVE

Enfermedad cardiovascular;  
Anemia;  
Infarto de miocardio;  
Hipertensión arterial pulmonar

### KEYWORDS

Cardiovascular disease;  
Anemia;  
Myocardial infarction;  
Pulmonary arterial hypertension

**Resumen** La anemia de células falciformes es una hemoglobinopatía hereditaria producida por la presencia de hemoglobina S, que disminuye la solubilidad y a través del proceso de polimerización da lugar a hemáties en forma de hoz que obstruyen la red microvascular. Se caracteriza por episodios de daño por isquemia-reperusión que contribuyen a la disfunción de órganos vitales. El advenimiento de la terapia inductora de hemoglobina fetal, asociada a la profilaxis antibiótica, ha permitido prolongar la supervivencia. Sin embargo, al incrementar la longevidad, las complicaciones cardiovasculares se hacen evidentes con el desarrollo de vasculopatía sistémica, infarto agudo de miocardio, hipertensión arterial pulmonar y disfunción ventricular. El objetivo de este artículo es revisar la fisiopatología y el tratamiento de las principales manifestaciones cardiovasculares en pacientes con anemia de células falciformes. © 2015 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Cardiovascular manifestations of sickle cell disease

**Abstract** Sickle cell anemia is an inherited hemoglobinopathy caused by the presence of hemoglobin S, which lowers the solubility and through the process of polymerization results in sickle erythrocytes obstructing the microvascular network. This entity is characterized by episodes of ischemia-reperfusion injury to vital organs, contributing to its dysfunction. The advent of inducing fetal hemoglobin therapy associated with antibiotic prophylaxis has allowed prolonged survival. However, by increasing longevity, cardiovascular complications are

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [fmanzur1954@hotmail.com](mailto:fmanzur1954@hotmail.com) (F. Manzur).

evident, with the development of systemic vascular disease, acute myocardial infarction, pulmonary arterial hypertension and left ventricular dysfunction. The aim of this paper is to review the pathophysiology and treatment of major cardiovascular events in patients with sickle cell anemia.

© 2015 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

Se han identificado múltiples formas de hemoglobinopatías estructurales relacionadas con alteraciones de la cadena beta, dentro de las cuales la más relevante es la drepanocitosis o anemia de células falciformes.

Es una enfermedad autosómica que sigue un patrón mendeliano común, cuya alteración resulta de la sustitución del aminoácido ácido glutámico por valina en la posición 6 de la cadena beta, dando lugar a una hemoglobina falciforme (HbS) mutante.

Es de gran prevalencia en personas de raza negra y su mestizaje, los cuales pueden ser portadores de hemoglobina S en su forma homocigota (Hb<sup>S</sup>Hb<sup>S</sup>) o heterocigota (Hb<sup>A</sup>Hb<sup>S</sup>); en este último caso da lugar solo al rasgo falciforme<sup>1</sup>.

La Hb<sup>S</sup> funciona de manera normal excepto cuando es desoxigenada, ya que conduce a su polimerización patológica. Este proceso conlleva la formación de una red gelatinosa de polímeros fibrosos responsables de la deformación del hematíe en forma de hoz, que rigidizan su membrana, disminuyen su flexibilidad y aumentan la viscosidad sanguínea<sup>2</sup>. Como consecuencia, los hematíes no pueden atravesar con éxito los pequeños capilares, de ahí que provocan episodios de oclusión microvascular y prematura destrucción de los mismos, lo que conduce a anemia hemolítica crónica grave<sup>3</sup>.

La polimerización de la hemoglobina es el mecanismo mejor estudiado al que se le atribuye la principal complicación de esta enfermedad, daño por isquemia-reperusión, que conduce finalmente a infarto de órganos diana, entre ellos bazo, riñones, hígado, músculo, cerebro, pulmón y hueso<sup>4,5</sup>. La complicación más común es la crisis vasooclusiva típica que se da como resultado del proceso de necrosis de la médula ósea<sup>6</sup>.

Mucho antes del advenimiento de la hidroxiurea y la realización de transfusiones profilácticas en niños, se llevó a cabo el *Cooperative Study of patients with Sickle Cell Disease* (CSSCD, por su sigla en inglés), un gran estudio que puso en evidencia la pobre expectativa de vida para estos pacientes, indicando una edad media de vida de 48 y 42 años para mujeres y hombres, respectivamente<sup>7</sup>.

En la actualidad este panorama ha cambiado de forma considerable y la expectativa de vida se ha incrementado de forma ostensible<sup>3</sup>, hecho que se explica por la mejoría en la disponibilidad y seguridad de las transfusiones sanguíneas, sumado a la terapia inductora de hemoglobina fetal con hidroxiurea y al uso de penicilina profiláctica, con lo cual se redujeron significativamente las tasas de infección y sus complicaciones<sup>8</sup>.

Sin embargo, este hecho ha puesto en evidencia múltiples comorbilidades y complicaciones en los pacientes, que al llegar a la edad adulta y/o la vejez son víctimas de lesiones crónicas de órganos blanco, consecuencia de un proceso de daño vascular sistémico y pulmonar progresivo<sup>3,9</sup>. Esta revisión resume la evidencia actual disponible respecto a las complicaciones cardiovasculares de mayor relevancia en el paciente con anemia de células falciformes, como infarto agudo de miocardio, hipertensión arterial pulmonar y disfunción ventricular, en vista de su gravedad e impacto en la mortalidad.

## Infarto agudo de miocardio

Bien se sabe que el infarto agudo de miocardio se asocia comúnmente con enfermedad coronaria aterosclerótica, y que más del 80% de estos se atribuyen a rotura de una placa vulnerable<sup>10</sup>.

El hecho de que la mayoría de pacientes con anemia de células falciformes sean jóvenes sin factores de riesgo, con frecuentes crisis vasooclusivas que se presentan como episodios de dolor corporal difuso o dolor torácico atípico, enmascara la entidad. A ello se suma que los cambios electrocardiográficos puedan ser inespecíficos, con poco valor diagnóstico, lo cual hace que el infarto agudo de miocardio en anemia de células falciformes sea subdiagnosticado y tenga alta mortalidad por falta de evidencia en modalidades terapéuticas<sup>11</sup>.

## Patogénesis

El mecanismo exacto que explique el infarto de miocardio aún se desconoce, pero se cree que es consecuencia de la conjugación de múltiples factores, entre ellos la anemia, los efectos reológicos y morfológicos de las células falciformes y la anomalía funcional plaquetaria<sup>12</sup>.

La anemia y la hipoxia secundaria conducen a isquemia miocárdica por reducción en la oxigenación, aunque también por anomalías en la microvasculatura miocárdica, específicamente la displasia fibromuscular de los pequeños vasos coronarios presente en pacientes con anemia de células falciformes<sup>13</sup>.

El proceso de producción de células falciformes lleva a oclusión vascular, hipoxia tisular subsecuente y daño por reperusión, que conducen a inflamación y daño endotelial, proceso que se ve agravado por la tendencia de las células falciformes a adherirse al endotelio en sitios de alto flujo y turbulencia. Dichos factores reológicos de viscosidad alterada, poca flexibilidad y aglomeración de hematíes causan

mayor obstrucción vascular coronaria, isquemia e infarto<sup>14</sup>. Adicionalmente, la lesión mecánica crónica a las células endoteliales debida a la rigidez eritrocitaria puede desencadenar un ataque autoinmunitario endotelial y perpetuar un círculo vicioso de daño<sup>15</sup>.

Cuando se produce injuria por isquemia-reperusión se activa la enzima xantina oxidasa, que conduce a la producción de radicales libres, los cuales estimulan el proceso de estrés oxidativo en las células endoteliales y al mismo tiempo inducen expresión de moléculas de adhesión, como moléculas de adhesión vascular (VCAM), moléculas de adhesión intercelular (ICAM), selectina-P y selectina-E<sup>16</sup>.

De otro lado, la activación plaquetaria libera ADP, moléculas adhesivas, como selectina-P, trombospondina, fibrinógeno y factor de Von Willebrand, así como factores de coagulación y crecimiento<sup>17,18</sup>.

En pacientes con anemia de células falciformes se han encontrado niveles circulantes de diversos marcadores de activación plaquetaria. Es así como el tromboxano liberado de las plaquetas, desempeña un papel importante al inducir al vasoespaso, fenómeno que induce un fenotipo inflamatorio y de mayor adhesión de hematíes falciformes al endotelio<sup>19</sup>.

Por otra parte, la elevación de los niveles de homocisteína se considera como un factor de riesgo bien establecido para trombosis venosa y arterioesclerosis. De igual forma, el riesgo cardiovascular incrementado asociado a la hiperhomocisteinemia se ha relacionado estrechamente con la disfunción de las células endoteliales inducida por la homocisteína, al tiempo que esta ejerce una acción tóxica directa en los vasos sanguíneos<sup>20</sup>.

Uno de los mecanismos mejor estudiados es la interferencia que tiene la homocisteína con la síntesis de endotelina-1, péptido vasoactivo sintetizado por las mismas células endoteliales que, además de regular el tono vasomotor, limita la activación inflamatoria y mantiene a la superficie endotelial en estado no trombótico. También se asocia con el incremento del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), estimula la proliferación de las células del músculo liso vascular y promueve la oxidación del colesterol LDL debido a la presencia de sus compuestos sulfhidrilo, contribuyendo de esta forma al desarrollo de aterosclerosis<sup>20</sup>.

Se han encontrado concentraciones plasmáticas de homocisteína elevadas en pacientes con anemia de células falciformes<sup>21</sup>, y aun mucho más altas si tenían historia de episodio isquémico cerebral comparado con aquellos sin este antecedente.

La causa de la hiperhomocisteinemia no es clara. Algunos autores creen que puede estar relacionada con deficiencia de ácido fólico. De hecho, Brattstrom et al.<sup>22</sup> hace más de 2 décadas lograron demostrar que el ácido fólico tenía un efecto reductor importante en los niveles de homocisteína, ya que actúa induciendo su re-metilación a metionina, y en ese momento se planteó el tratamiento con ácido fólico como medida profiláctica para evitar la hiperhomocisteinemia.

## Diagnóstico

Dada su presentación atípica, se requiere un alto índice de sospecha clínica. Usualmente los pacientes tienen pocos

o ningún factor de riesgo para enfermedad coronaria, por tanto las herramientas de estratificación de riesgo, como las escalas de *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE, su sigla en inglés) y *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI, su sigla en inglés), no son útiles y los clasifican como pacientes de bajo riesgo<sup>11</sup>.

El uso de electrocardiograma es de poca utilidad pues los cambios inespecíficos de ST-T y los signos de repolarización anormal son comunes en estos pacientes<sup>23</sup>. El papel de las enzimas cardíacas es bastante cuestionable si se tiene en cuenta que el mecanismo propuesto para la muerte de los miocitos en anemia de células falciformes ocurre por apoptosis en lugar de necrosis<sup>24</sup>, y en consecuencia no hay elevación de enzimas cardíacas. Además, los marcadores séricos para daño miocárdico, incluyendo la troponina T, se pueden elevar durante las crisis dolorosas como consecuencia del daño esquelético, haciéndolos inespecíficos<sup>12</sup>.

En la actualidad se carece de estudios a gran escala que puedan validar a la troponina I (TnI) como marcador fiable de infarto de miocardio en pacientes con anemia de células falciformes. En el estudio de Aslam et al.<sup>25</sup>, diseñado para evaluar el comportamiento de la TnI durante las crisis falciformes, participaron 32 pacientes, todos con cuadro clínico inicial de crisis dolorosas. Los síntomas tenían por lo menos un día de evolución con el fin de aumentar la sensibilidad de los hallazgos anormales en los niveles de TnI, considerando como elevados niveles mayores o iguales a 0,4 ng/ml.

De 32 pacientes, solo 2 tuvieron TnI elevado, cuya característica común fue el síndrome torácico agudo a su ingreso, lo que sugirió considerar a la TnI como marcador de isquemia miocárdica durante las crisis vasooclusivas<sup>25</sup>.

Puede concluirse, entonces, que la elevación de los niveles de troponina I, a pesar de sus limitaciones y su inespecificidad en este contexto, sumada a criterios clínicos, puede ser útil en el diagnóstico de infarto de miocardio. Las características básicas del infarto agudo de miocardio en anemia de células falciformes se resumen en la [tabla 1](#).

Pueden considerarse otras modalidades diagnósticas, como el ecocardiograma, que evidencia anomalías en la motilidad de la pared cardíaca, al tiempo que permite evaluar el rendimiento cardíaco. Sin embargo, no hay reportes de su utilidad en el diagnóstico de infarto agudo de miocardio en pacientes con anemia de células falciformes<sup>11</sup>.

La resonancia magnética cardíaca tiene la ventaja de proporcionar la caracterización no invasiva del miocardio en alta resolución espacial. Por su parte, la coronariografía tiene un papel muy limitado, suele ser normal y a menudo no existe enfermedad coronaria epicárdica que sea susceptible a revascularización mecánica; por tanto, no se recomienda como procedimiento de rutina en pacientes jóvenes con anemia de células falciformes y perfiles de riesgo bajo<sup>12</sup>.

## Manejo

La falta de reconocimiento de esta entidad, aunada a la deficiencia de guías o protocolos establecidos de tratamiento, hace que existan diversas modalidades terapéuticas.

La deshidratación y desoxigenación contribuyen a incrementar la formación de células falciformes y empeoran la vasooclusión; por esto, la hidratación y oxigenación adecuadas constituyen el pilar básico en la terapia de manejo. Por

**Tabla 1** Características de infarto agudo de miocardio típico comparado con infarto agudo de miocardio en anemia de células falciformes

Características	IAM típico	IM en anemia de células falciformes
Dolor torácico	***	***
Duración del dolor	Episódico, de minutos a horas	Usualmente continuo; puede permanecer por horas
Alivio de dolor	Puede remitir con nitroglicerina	No remite con nitroglicerina
Localización	Retroesternal opresivo	Usualmente difuso
Irradiación del dolor	Brazo izquierdo, hombro, mandíbula o cuello	No se irradia
<b>Diagnóstico</b>		
Enzimas cardíacas	***	**
Cambios en el ECG	**	*
Cateterismo cardíaco	***	*
<b>Manejo</b>		
Hidratación	*	***
Transfusión sangre	-	***
Exanguinotransfusión	-	*
Oxígeno	*	***
Opiáceos	*	***
Aspirina	***	*
Betabloqueadores	***	? <sup>2</sup>
Estatinas	***	? <sup>2</sup>
Clopidogrel	***	? <sup>2</sup>
Inhibidor GP IIb/IIIa	*	? <sup>2</sup>
Trombólisis	***	*
<b>Pronóstico</b>		
Score TIMI/GRACE	*	-
Reticulocitos/conteo	-	*

ECG: electrocardiograma; IAM: infarto agudo de miocardio.

Adaptada de Pannu et al.<sup>11</sup>.

?<sup>2</sup> Hay falta de consenso/evidencia inconsistente respecto a su utilidad.

\*\*\* Característica clínica o hallazgo diagnóstico presente comúnmente, o hay fuerte evidencia de su utilidad.

\*\* Característica clínica o hallazgo diagnóstico presente a veces, o hay evidencia de su utilidad.

\* Característica clínica o hallazgo diagnóstico inconsistente, o hay evidencia débil de su utilidad.

supuesto, debe haber un buen control del dolor, ya que en etapas agudas aumenta la respuesta simpática y la carga miocárdica de oxígeno por incremento en su demanda.

La transfusión sanguínea mejora la oxigenación en estos pacientes<sup>26</sup>. La meta es incrementar el hematócrito a 30% o mantener niveles de hemoglobina a 11 g/dl<sup>27,28</sup>, en los cuales

es menos probable la formación de hematíes falciformes y por ende hay mejor oxigenación.

La exanguinotransfusión se recomienda en pacientes con infarto de miocardio severo y progresivo, en cuyos casos la meta es disminuir el nivel de Hb<sup>S</sup> a menos de un 30% sin exceder a un nivel de Hb de 10 g/dl<sup>27,28</sup>. Con esta terapia se han reportado resultados positivos, y supervivencia de todos los pacientes sometidos a esta<sup>29,30</sup> al reemplazar directamente hematíes portadores de Hb<sup>S</sup> por otros, con HbA normal. Así se logra reducir la viscosidad en la microcirculación y los marcadores inflamatorios (glóbulos blancos, plaquetas, moléculas de adhesión VCAM-1), lo cual es suficiente para contrarrestar el inicio de la cascada trombótica<sup>31</sup>.

En la actualidad, las demás intervenciones terapéuticas recomendadas para infarto agudo de miocardio típico no tienen evidencia que avale su uso en el contexto de esta enfermedad.

Greenberg et al.<sup>32</sup> evaluaron el efecto de bajas dosis de aspirina en frecuencia y severidad de crisis dolorosas en niños sin hallar beneficios. Aún no hay reporte de estudios que evalúen el uso de clopidogrel ni de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa.

El tratamiento a largo plazo debe dirigirse a la prevención de recurrencia de infarto agudo de miocardio, lo cual incluye disminución en el riesgo de infección con profilaxis antibiótica e inmunización, así como disminución en la formación de hematíes falciformes con hidroxiurea y terapia transfusional crónica. La hidroxiurea sigue siendo el pilar terapéutico, ya que induce la síntesis de hemoglobina fetal, la cual inhibe el proceso de polimerización de Hb<sup>S</sup> y adicionalmente reduce la adhesión de reticulocitos al endotelio vascular, modula el proceso inflamatorio e induce síntesis de ON<sup>33</sup>.

## Hipertensión arterial pulmonar

La hipertensión pulmonar representa una de las principales complicaciones emergentes y cada vez es más evidente en esta población de adultos mayores; adicionalmente, se considera como un factor de riesgo independiente para muerte en la población con anemia de células falciformes.

En la hipertensión pulmonar se elevan las presiones dentro del sistema pulmonar, fenómeno que se caracteriza por disfunción endotelial y desequilibrio entre vasodilatadores-vasoconstrictores, en asociación con hiperplasia progresiva del músculo liso y neointimal con obliteración subsecuente de la circulación arteriolar<sup>34</sup>. Este incremento progresivo de la resistencia vascular pulmonar lleva a disfunción ventricular derecha y reducción del gasto cardíaco.

## Patogénesis

El bazo es el sitio natural por donde se eliminan glóbulos rojos con algún grado de anormalidad. En pacientes con anemia de células falciformes este órgano es sometido a vasooclusioniones e infartos recurrentes, lo cual conlleva a autoesplenectomía. La asplenia funcional perpetúa e incrementa las tasas de hemólisis intravascular, esta última establecida como el principal mecanismo responsable de la vasculopatía pulmonar crónica<sup>35,36</sup>.

La severidad de la hemólisis intravascular medida rutinariamente de forma indirecta a través de ciertas variables, entre ellas recuento de reticulocitos, niveles bajos de haptoglobina, niveles altos de bilirrubina total, aspartato aminotransferasa y lactato deshidrogenasa, se asocia con incremento de complicaciones vasculares<sup>37</sup>.

### Disfunción endotelial

El motivo por el cual la anemia hemolítica se propone como protagonista en la alteración de la integridad y funcionalidad del lecho vascular obedece a que es la responsable de la inhibición de la síntesis de ON<sup>38</sup>, el cual promueve la vasodilatación arterial y mantiene la homeostasis vascular al disminuir la expresión endotelial de moléculas de adhesión. Así mismo, disminuye la activación plaquetaria e inhibe la mitogénesis y proliferación de fibroblastos, así como de células musculares lisas y endoteliales.

La hemólisis produce liberación de hemoglobina en plasma, la misma que se encarga de neutralizar el ON al oxidarlo a nitrato. Niveles discretos de hemoglobina libre en plasma son suficientes para inhibir toda la señalización de ON<sup>39</sup>. Por otro lado, la hemólisis libera una enzima de los hematíes, la arginasa 1, que lleva a cabo la hidrólisis de arginina a ornitina, reduciendo el sustrato para la síntesis de ON<sup>40</sup>.

Los eritrocitos falciformes incrementan la producción de endotelina-1 y factor de crecimiento B derivado de plaquetas, ambos con propiedades mitogénicas y quimiotáxicas<sup>41</sup>. En estados hipóxicos crónicos se liberan de igual forma factor de crecimiento derivado del endotelio vascular y trombospondina-1, factores que contribuyen sustancialmente al desarrollo de la vasculopatía pulmonar falciforme, caracterizada no solo por vasoconstricción, sino por una remodelación estructural dada por hiperplasia intimal-muscular y trombosis *in situ*<sup>42</sup>.

Con base en lo anterior se puede concluir que, desde el punto de vista fisiopatológico, existen 2 mecanismos principales que dan lugar a 2 fenotipos clínicos en el contexto de complicaciones crónicas: la disfunción endotelial inducida por hemólisis, que desencadena una vasculopatía secundaria con desarrollo no solo de hipertensión pulmonar, sino también de úlcera cutánea en extremidades inferiores, proteinuria, insuficiencia renal, hipertensión arterial sistólica y accidente cerebrovascular, y otras complicaciones relacionadas con crisis vasooclusivas y síndrome torácico agudo, en las que predominan los niveles estables de hemoglobina (menos hemólisis y mayor viscosidad), recuento elevado de leucocitos (patrón inflamatorio) y niveles bajos de hemoglobina fetal con tasas altas de polimerización<sup>43</sup>.

Estos mecanismos no son excluyentes mutuamente; al contrario, en muchos pacientes hay superposición de estos. Durante una crisis vasooclusiva pueden ocurrir fenómenos de hiperhemólisis que conducen a la activación de ambos mecanismos. Es así como podría explicarse la elevación de las presiones pulmonares durante el curso de un síndrome torácico agudo y posterior desarrollo de falla cardíaca derecha aguda<sup>44</sup>.

### Diagnóstico

Numerosos estudios de cohorte han dejado en evidencia la asociación entre la severidad de la anemia hemolítica con

incrementos en la presión sistólica de la arteria pulmonar (PsAP) estimada por ecocardiografía y el alto riesgo de mortalidad en estos pacientes<sup>35,45-47</sup>.

El análisis CSSCD<sup>7</sup> revela que los niveles elevados de propéptido natriurético tipo B N-terminal (NT-proBNP) por encima de 160 pg/ml están estrechamente relacionados con la hipertensión pulmonar. Es el mayor predictor independiente de mortalidad (RR: 6,24, intervalo de confianza al 95% [IC 95%]: 2,9-13,3,  $p < 0,0001$ ), estableciéndose como un biomarcador para hipertensión arterial pulmonar en pacientes con anemia de células falciformes<sup>47</sup>.

De igual manera, niveles altos de NT-proBNP se asocian con los marcadores de anemia hemolítica, entre ellos niveles bajos de hemoglobina ( $p < 0,001$ ), así como niveles altos de lactato deshidrogenasa ( $p < 0,001$ ) y bilirrubina total ( $p < 0,007$ )<sup>48</sup>.

### Cribado para hipertensión arterial pulmonar

El ecocardiograma es un método no invasivo que permite realizar un cálculo estimado de la PsAP a partir de la medición de la velocidad de regurgitación tricúspide (VRT) en pacientes con anemia de células falciformes. Estas estimaciones ecocardiográficas han demostrado ser fiables y tener una buena correlación con la prueba diagnóstica definitiva, el cateterismo cardíaco derecho<sup>45</sup>.

Se han desarrollado 3 grandes estudios de cribado: *National Institutes of Health (NIH)-PH cohort*<sup>45</sup>, *Duke cohort*<sup>46</sup> y *University of North Carolina Chapel Hill cohort*<sup>46</sup>. A partir de sus estimaciones, se valoró una VRT de 2,5 m/s o más como punto de corte para pacientes de alto riesgo, y valores iguales o mayores de 3,0 m/s como punto de corte para el diagnóstico de hipertensión pulmonar.

Desde esta perspectiva, los datos sugieren que valores de VRT menores a 2,5 m/s o un NT-proBNP menor a 160 pg/ml son normales y se asocian a bajo riesgo de muerte. Por el contrario, pacientes con VRT mayor a 3 m/s tienen un riesgo relativo de muerte de 10,6 (IC 95%: 3,3-36,6,  $p < 0,001$ ), en cuyos casos es obligatorio el cateterismo cardíaco derecho<sup>4</sup>.

En tal sentido, existe gran debate y controversia respecto al denominado grupo intermedio o *borderline*, con valores de VRT entre 2,5 y 2,9 m/s. En este grupo de pacientes existe riesgo de muerte de 4,4 (IC 95%: 01,06-12,02,  $p < 0,001$ ). A pesar de que solo el 25% del grupo intermedio tendrá hipertensión pulmonar confirmada por cateterización derecha, existe riesgo alto de progresión a hipertensión pulmonar franca y muerte<sup>34</sup>.

Las guías publicadas recientemente por la *American Thoracic Society* y aprobadas por la *Pulmonary Hypertension Association* y el *American College of Chest Physicians*<sup>49</sup> establecen entre sus recomendaciones que todos los pacientes estables deben ser tamizados con ecocardiograma o NT-proBNP cada uno a 3 años para estratificación del riesgo. En casos de VRT mayor o igual a 2,5 m/s y/o NT-proBNP mayor a 160 pg/mL, se sugiere alto riesgo de desarrollar hipertensión pulmonar y elevada mortalidad, por tanto, a estos pacientes deben practicárseles coronariografía derecha para confirmar el diagnóstico y establecer estrategias terapéuticas. Por supuesto, la indicación de cateterismo derecho en pacientes con VRT mayor o igual a 3 m/s es indiscutible.

**Tabla 2** Estudios de cateterismo cardiaco derecho en anemia de células falciformes

Primer autor (Ref. #)	Mehari et al. <sup>51</sup>	Parent et al. <sup>50</sup>	Fonseca et al. <sup>52</sup>
Número de tamizajes	533	445	80
Exclusiones	Ninguna	Insuficiencia renal, enfermedad hepática, enfermedad pulmonar restrictiva	Ninguna
Número de CCD	86	96	26
Sujetos con HP (mPAP $\geq$ 25 mmHg); % de CCD con HP	56; 65%	24; 25%	8; 31%
mPAP (mm Hg)	36 $\pm$ 9	30 $\pm$ 6	33 $\pm$ 9
Mortalidad del grupo de HP	36%	13%	38%

ACF: anemia de células falciformes; CCD: cateterismo cardiaco derecho; HP: hipertensión pulmonar; mPAP: presión media de arteria pulmonar.

Adaptada de Gladwin y Sachdev<sup>42</sup>.

### Diagnóstico de cateterismo cardiaco derecho

El cateterismo cardiaco derecho es el estándar de oro para el diagnóstico de hipertensión pulmonar, cuya definición establecida por consenso es una presión media de la arteria pulmonar (mPAP) mayor o igual a 25 mmHg. En la [tabla 2](#) se resumen los datos relevantes de 3 nuevos estudios en pacientes con anemia de células falciformes que cursan con hipertensión arterial pulmonar diagnosticada a través de cateterismo cardiaco<sup>50-52</sup>.

El primer estudio, de Mehari et al.<sup>51</sup>, evidencia el alto riesgo de muerte incluso con elevaciones moderadas de mPAP (36 mmHg). Tras un seguimiento de 4,4 años se confirmó que la mortalidad fue significativamente más alta en el grupo con hipertensión arterial pulmonar comparada con la del grupo cuyas estimaciones ecocardiográficas de PsAP fueron normales (36% vs. 13%).

En el segundo estudio, hecho por Parent et al.<sup>50</sup>, se encontró que el 25% de pacientes con VRT mayor a 2,5 m/s tenían mPAP  $\geq$  25 mmHg, además de una fuerte asociación entre hipertensión pulmonar, disminución de la capacidad funcional y mayor riesgo de muerte en comparación con el grupo hipertensión pulmonar vs. grupo de no hipertensión pulmonar, 12,5% vs. 0,3%, respectivamente. De igual manera se evidencian una vez más los factores de riesgo más importantes para hipertensión pulmonar, los marcadores de hemólisis y colestasis hepática, así como la enfermedad renal.

Es confuso y genera controversia el hecho de haber utilizado los criterios de exclusión expuestos en la [tabla 2](#), ya que son precisamente esas complicaciones los factores de riesgo más significativos para hipertensión arterial pulmonar en pacientes con anemia de células falciformes<sup>45,53,54</sup>. Esto está fundamentado en el estudio multicéntrico *Walk- treatment of Pulmonary Hypertension and Sickle Cell Disease with sildenafil Therapy* (Walk-PHASST, por su sigla en inglés), en el que se mostró que el 6,4% de pacientes con Hb<sup>s</sup> tenían un TFG menor a 30 ml/min, y de estos el 91,7% tenía una VRT mayor o igual a 2,5 m/s y el 13% mayor o igual a 3,0 m/s, valores que indican que la prevalencia de hipertensión pulmonar en los pacientes con enfermedad renal es alta<sup>53</sup>.

### Tratamiento

Hoy día no existen grandes ensayos clínicos aleatorizados que establezcan recomendaciones de alta calidad para dirigir una terapia específica. Durante los episodios de crisis vasooclusivas, síndrome coronario agudo o falla ventricular derecha se puede desarrollar hipertensión arterial pulmonar, motivo por el cual se recomienda el control de la enfermedad subyacente y la utilización de hidroxiurea. Esta última continúa siendo la piedra angular terapéutica, pues su finalidad es reducir la severidad de la anemia hemolítica al aumentar la concentración de hemoglobina fetal. Así mismo, se indican las transfusiones sanguíneas, ya que mejoran sustancialmente la oxigenación tisular.

La citoquina inflamatoria endotelina-1 (ET-1) es conocida como promotora de vasoconstricción, fibrosis y proliferación celular al unirse a los receptores ET-A y ET-B, de igual forma implicada en la aceleración de la hemólisis eritrocitaria<sup>55</sup>.

En una pequeña serie de casos y controles de 17 pacientes con anemia de células falciformes e hipertensión arterial pulmonar se inició tratamiento con bosentán (bloqueador de receptores de endotelina A y B) o ambrisentán (bloqueador selectivo de receptor de endotelina A), dando como resultado disminución de los niveles de NT-proBNP y en las medidas de VRT, lo que indicaría mejoría de la hipertensión arterial pulmonar<sup>56</sup>. Sin embargo, debido al menor riesgo de disfunción hepatocelular con ambrisentán, este se prefiere como agente de primera línea.

La terapia con inhibidores de la fosfodiesterasa 5 fue inicialmente promisorio. El estudio Walk-PHaSST<sup>53</sup> se diseñó para determinar si el sildenafil impactaba de manera favorable los síntomas de hipertensión pulmonar, al mejorar la función cardiopulmonar en pacientes con anemia de células falciformes. El objetivo primario a evaluar fue la prueba de caminata de 6 min. Los participantes tenían anemia de células falciformes e hipertensión pulmonar de leve a severa, y fueron asignados al azar para recibir sildenafil o placebo durante 16 semanas<sup>57,58</sup>.

Lamentablemente los resultados no fueron alentadores, pues hubo un aumento inexplicable de la estancia hospitalaria por crisis dolorosas en pacientes que recibieron

sildenafil, hecho que motivó la finalización temprana del estudio (hospitalizaciones 45% sildenafil vs. 22% placebo,  $p=0,022$ )<sup>53</sup>. La terapia con inhibidores de la fosfodiesterasa 5 solo se debe utilizar, de acuerdo con los resultados del estudio Walk-PHASST, en pacientes muy bien controlados con hidroxiurea y terapia de transfusión. Esta no se considera como terapia de primera línea<sup>58</sup>.

## Disfunción ventricular izquierda

Las complicaciones cardíacas son comunes en pacientes con anemia de células falciformes. 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 cardíaco con ligero aumento en la frecuencia cardíaca y cardiomegalia consecuente<sup>42</sup>.

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<sup>59</sup>.

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<sup>60</sup>.

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 o intervalos de tiempo sistólicos.

La disfunción sistólica ventricular es rara. Los cribados ecocardiográficos en la mayoría de pacientes con anemia de células falciformes muestran función sistólica conservada<sup>61,62</sup>. La disfunción generalmente se observa en ancianos con comorbilidades asociadas, como hipertensión arterial e insuficiencia renal.

Nuevos estudios, como el de Denenberg et al.<sup>63</sup> y el de Lamers et al.<sup>64</sup>, 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.

## Ecocardiografía en anemia de células falciformes

Braga et al.<sup>65</sup> recientemente llevaron a cabo un estudio para determinar marcadores tempranos de disfunción cardíaca en pacientes con anemia de células falciformes a través de los índices de acortamiento (*strain*) y rotación (*twist*) ventricular, con el fin de determinar su relación con otros marcadores de riesgo cardiovascular.

La muestra de 40 pacientes con anemia de células falciformes y 40 controles sanos, a quienes se les realizó un análisis ecocardiográfico convencional, demostró aumentos significativos de volúmenes de masa ventricular y cámara cardíaca, así como en las presiones de llenado ventricular en el primer grupo de pacientes.

Contra todas las hipótesis y expectativas, al someter a ambos grupos a ecocardiografía bidimensional con técnica *speckle-tracking*, la fracción de eyección estaba conservada en ambos grupos, y adicionalmente no hubo diferencia entre los valores de deformidad (longitudinal, radial y circunferencial) del ventrículo izquierdo ni de deformidad longitudinal del ventrículo derecho entre estos. Sin embargo, la rotación del ventrículo izquierdo se vio disminuida en comparación con el grupo control. De igual forma, se establecieron correlaciones estadísticas entre la disminución en la rotación ventricular e índices de gravedad clínica altos, índice de volumen telediastólico del ventrículo izquierdo mayores, así como elevaciones de PsAP<sup>65</sup>.

Finalmente, puede concluirse que la rotación del ventrículo izquierdo podría considerarse como un parámetro de riesgo cardiovascular y herramienta útil en la detección temprana de los cambios incipientes en la función contráctil del miocardio en esta población.

Recientemente Barbosa et al.<sup>66</sup> desarrollaron otro estudio con 90 pacientes con anemia de células falciformes, a quienes se les realizó ecocardiografía bidimensional con técnica *speckle-tracking*, y no hallaron diferencias en la función sistólica del ventrículo izquierdo o del derecho en comparación con los controles. A diferencia de otros estudios, en este no se aplicaron las medidas de rotación ventricular, lo cual podría haber marcado la diferencia de funcionabilidad miocárdica entre los grupos.

Monte et al.<sup>67</sup> desarrollaron un estudio similar pero en pacientes con betatalasemia mayor, en donde tampoco hubo diferencias en los valores de deformación longitudinal, radial ni circunferencial en comparación con el grupo control, pero sí evidencia de disminución en los valores de torsión del ventrículo izquierdo en los pacientes con talasemia mayor.

De igual forma, Di María et al.<sup>68</sup>, llevaron a cabo un estudio entre niños tanzanos con anemia de células falciformes y controles de la misma edad, en el que participaron 213 pacientes vs. 49 controles, con el objetivo de evaluar si existen o no diferencias en la mecánica de rotación ventricular entre ambos grupos.

A través de ecocardiografía bidimensional *speckle-tracking*, en ambos grupos se evaluó la rotación basal y apical, el ángulo de torsión neta (diferencia instantánea en rotación entre el vértice y la base al final de la sístole), el pico de giro diferencial (diferencia máxima en rotación entre el vértice y la base independiente del tiempo) y la torsión y destorsión o *untwisting* (diferencia entre el retroceso apical y basal de retroceso).

Los resultados mostraron una disminución significativa en la rotación basal ventricular de los pacientes al compararlos con los controles. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la rotación apical, torsión ni ángulo de torsión neta. La velocidad de rotación en vértice y base también fue más lenta en los pacientes con anemia de células falciformes. Otro de los datos de mayor relevancia es la tasa de destorsión pico media, que fue significativamente

más lenta en los pacientes y tiene relación directa con la presencia de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo<sup>68</sup>.

Para terminar, puede decirse que existe evidencia suficiente para avalar el desarrollo de cambios subclínicos en la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo de niños con anemia de células falciformes, basándose en la mecánica de rotación ventricular, aunque su fracción de eyección o fracción de acortamiento esté preservada.

## Conclusiones

A pesar del aumento en la expectativa de vida de los pacientes con anemia de células falciformes en las últimas décadas, la longevidad ha puesto en evidencia un conjunto de anormalidades estructurales y funcionales en el plano cardiovascular y pulmonar principalmente, como consecuencia de la entidad subyacente, que conduce a una grave vasculopatía microvascular con una patogénesis que involucra disfuncionalidad endotelial, fenómenos inflamatorios, estado protrombótico y estrés oxidativo.

Múltiples estudios clínicos han incluido a estos pacientes con anemia de células falciformes, que a lo largo del tiempo desarrollan complicaciones como infarto agudo de miocardio, hipertensión arterial pulmonar, disfunción diastólica y/o sistólica ventricular, dentro de un grupo de alto riesgo donde la mortalidad es mucho mayor.

En consecuencia, la alta sospecha clínica de un infarto agudo de miocardio durante una crisis dolorosa marca la diferencia en el abordaje terapéutico, ya que las herramientas de estratificación de riesgo y modalidades diagnósticas son menos útiles que en el infarto agudo de miocardio típico.

La hipertensión arterial pulmonar, incluso con elevaciones moderadas, conlleva tasas de mortalidad elevadas; por tanto, la clave está en una selección de pacientes adecuada y pertinente, que conduzca a la realización de cateterismo cardiaco derecho, partiendo de estimaciones ecocardiográficas fiables de PsAP, basadas en la medición de VRT. Si bien la evidencia es escasa y se requieren más estudios para establecer recomendaciones, el manejo debe ir dirigido a la hidratación agresiva, a la oxigenación y al control del dolor y de la anemia. Para el control a largo plazo, la hidroxiurea sigue siendo la piedra angular para mejorar el curso de la enfermedad.

Se hace evidente también la superación de las limitaciones de la ecocardiografía convencional con las nuevas técnicas analíticas de acortamiento y rotación, que exponen cambios subclínicos en el miocardio de pacientes con falla cardíaca y fracción de eyección conservada.

Estas complicaciones cardiopulmonares contribuyen a una disminución considerable de la capacidad funcional, cada una de ellas de forma independiente, en donde la combinación de estas constituye un agravante clave del pronóstico.

## Responsabilidades éticas

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Pereira F, Saenz I. Hemoglobinopatías en niños. *Colomb Méd.* 1996;27:146–9.
2. Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med.* 1997;337:762–9.
3. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet.* 2010;376:2018–31.
4. Gladwin MT, Vichinsky E. Pulmonary complications of sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2008;359:2254–65.
5. Kaul DK, Heibel RP. Hypoxia/reoxygenation causes inflammatory response in transgenic sickle mice but not in normal mice. *J Clin Invest.* 2000;106:411–20.
6. Aisiku IP, Smith WR, McClish DK, Levenson JL, Penberthy LT, Roseff SD, et al. Comparisons of high versus low emergency department utilizers in sickle cell disease. *Ann Emerg Med.* 2009;53:587–93.
7. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med.* 1994;330:1639–44.
8. Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK, Kutlar A, et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: Risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA.* 2003;289:1645–51.
9. Fitzhugh CD, Lauder N, Jonassaint JC, Tele MJ, Zhao X, Wright EC, et al. Cardiopulmonary complications leading to premature deaths in adult patients with sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2010;85:36–40.
10. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation.* 2012; 126: 2020-2035.
11. Pannu R, Zhang J, Andraws R, Armani A, Patel P, Mancusi P. Acute myocardial infarction in sickle cell disease. A systematic review. *Crit Pathways in Cardiol.* 2008;7:133–8.
12. Voskaridou E, Christoulas D, Terpos E. Sickle-cell disease and the heart: Review of the current literature. *Br J Haematol.* 2012;157:664–73.
13. Wethers D. Sickle cell disease in childhood: part II. Diagnosis and treatment of major complications and recent advances in treatment. *Am Fam Phys.* 2000;62:1309–14.
14. Chun S, Vsami S, Bertles J. Abnormal rheology of oxygenated blood in sickle cell anemia. *J Clin Invest.* 1970;49:623–34.
15. De Chadarevian JP, Balarezo FS, Heggere M, Dampier C. Splenic arteries and veins in pediatric sickle cell disease. *Pediatr Dev Pathol.* 2001;4:538–44.
16. Sparkenbaugh E, Pawlinski R. Interplay between coagulation and vascular inflammation in sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2013;162:3–14.
17. Jennings LK. Role of platelets in atherothrombosis. *Am J Cardiol.* 2009;2 3 Suppl:4A–10A.
18. Hatzipantelis ES, Pana ZD, Gombakis N, Taparkou A, Tzimouli V, Kleta D, et al. Endothelial activation and inflammation biomarkers in children and adolescents with sickle cell disease. *Int J Hematol.* 2013;98:158–63.



19. Bennett JS. Vasoocclusion in sickle cell anemia: Are platelets really involved? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:1626–31.
20. Huang T, Yuan G, Zhang Z, Zou Z, Li D. Cardiovascular pathogenesis in hyperhomocysteinemia. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2008;17:8–16.
21. Lowenthal EA, Mayo MS, Cornwell PE, Thornley-Brown D. Homocysteine elevation in sickle cell disease. *J Am Coll Nutr.* 2000;19:608–12.
22. Brattstrom LE, Israelsson B, Jeppsson JO, Hultberg BL. Folic acid—an innocuous means to reduce plasma homocysteine. *Scand J Clin Lab Invest.* 1988;48:215–21.
23. Tonino SH, Nur E, Otten HM, Wykrzykowska JJ, Hoekstra JB, Biemond BJ. Chest pain in sickle cell disease. *Neth J Med.* 2013;71:265–9.
24. James T. Homage to James B. Herrick: A contemporary look at myocardial infarction and at sickle-cell heart disease: The 32nd. Annual Herrick Lecture of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation.* 2000;101:1874–99.
25. Aslam AK, Rodriguez C, Aslam AF, Vasavada BC, Khan IA. Cardiac troponin I in sickle cell crisis. *Int J Cardiol.* 2009;133:138–9.
26. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, et al. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. *N Engl J Med.* 2000;342:1855–65.
27. Claster S, Vichinsky EP. Managing sickle cell disease. *BMJ.* 2003;327:1151–5.
28. Telen MJ. Principles and problems of transfusion in sickle cell disease. *Semin Hematol.* 2001;38:315–23.
29. Pavlu J, Ahmed RE, O'Regan DP, Partridge J, Lefroy DC, Layton DM. Myocardial infarction in sickle-cell disease. *Lancet.* 2007;369:246.
30. Wang H, Laslett LJ, Richman CM, Wun T. Acute myocardial infarction in hemoglobin SC disease. *Ann Hematol.* 2004;83:622–4.
31. Wayne AS, Kevy SV, Nathan DG. Transfusion management of sickle cell disease. *Blood.* 1993;81:1109–23.
32. Greenberg J, Ohene-Frempong K, Halus J, Way C, Schwartz E. Trial of low doses of aspirin as prophylaxis in sickle cell disease. *J Pediatr.* 1983;102:781–4.
33. De Montalembert M, Maunoury C, Acar P, Brousse V, Sidi D, Lenoir G. Myocardial ischaemia in children with sickle cell disease. *Arch Dis Child.* 2004;89:359–62.
34. Potoka KP, Gladwin MT. Vasculopathy and pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Am J Physiol Pulm Cell Mol Physiol.* 2015;308:314–24.
35. De Castro LM, 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.
36. Ataga KI, Sood N, de Gent G, Kelly E, Henderson AG, Jones S, et al. Pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Am J Med.* 2004;117:665–9.
37. Nouraie M, Lee JS, Zhang Y, Kanas T, Zhao X, Xiong Z, et al. The relationship between the severity of hemolysis, clinical manifestations and risk of death in patients with sickle cell anemia in the US and Europe. *Haematologica.* 2013;98:464–72.
38. Gladwin MT, Kato GJ. Cardiopulmonary complications of sickle cell disease: Role of nitric oxide and hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2005;5:1–7.
39. Donadee C, Raat NJ, Kanas T, Tejero J, Lee JS, Kelley EE, et al. Nitric oxide scavenging by red blood cell microparticles and cell-free hemoglobin as a mechanism for the red cell storage lesion. *Circulation.* 2011;124:465–76.
40. Morris CR, Kato GJ, Poljakovic M. Dysregulated arginine metabolism, hemolysis-associated pulmonary hypertension, and mortality in sickle cell disease. *JAMA.* 2005;294:81–90.
41. Ergul S, Brunson CY, Hutchinson J, Tawfik A, Kutlar A, Webb RC, et al. Vasoactive factors in sickle cell disease: In vitro evidence for endothelin-1-mediated vasoconstriction. *Am J Hematol.* 2004;76:245–51.
42. Gladwin M, Sachdev V. Cardiovascular abnormalities in sickle cell disease. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1123–33.
43. Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Deconstructing sickle cell disease: Reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Rev.* 2007;21:37–47.
44. Mekontso A, Leon R, Habibi A, Nzouakou R, Roudot-Thoraval F, Adnot S, et al. Pulmonary hypertension and cor pulmonale during severe acute chest syndrome in sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:646–53.
45. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2004;350:886–95.
46. Ataga KI, Moore CG, Jones S, Olajide O, Strayhorn D, Hinderliter A, et al. Pulmonary hypertension in patients with sickle cell disease: A longitudinal study. *Br J Haematol.* 2006;134:109–15.
47. Machado RF, Anthi A, Steinberg MH, Bonds D, Sachdev V, Kato G, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and risk of death in sickle cell disease. *JAMA.* 2006;296:310–8.
48. Machado RF, Hildesheim M, Mendelsohn L, Kato GJ, Gladwin MT. NT-pro brain natriuretic peptide levels and the risk of stroke and death in the cooperative study of sickle cell disease. *Blood.* 2009;114:1541.
49. Klings ES, Machado RF, Barst RJ, Morris CR, Mubarak K, Gordeuk V, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: diagnosis, risk stratification, and management of pulmonary hypertension of sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:727–40.
50. Parent F, Bachir D, Inamo J, Lionnet F, Driss F, Loko G, et al. A hemodynamic study of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2011;365:44–53.
51. Mehari A, Gladwin MT, Tian X, Machado RF, Kato GJ. Mortality in adults with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *JAMA.* 2012;307:1254–6.
52. Fonseca GH, Souza R, Salemi VC, Jardim CV, Gualandro SF. Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterization in sickle cell disease. *Eur Respir J.* 2012;39:112–8.
53. Machado RF, Barst RJ, Yovetich NA, Hassell KL, Kato GL, Gordeuk VR, et al. Hospitalization for pain in patients with sickle cell disease treated with sildenafil for elevated TRV and low exercise capacity. *Blood.* 2011;118:855–64.
54. Anthi A, Machado RF, Jison ML, Taveira-DaSilva AM, Rubin LJ, Hunter L, et al. Hemodynamic and functional assessment of patients with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:1272–9.
55. Rivera A, Jarolim P, Brugnara C. Modulation of Gardos channel activity by cytokines in sickle erythrocytes. *Blood.* 2002;99:357–603.
56. Minniti CP, Machado RF, Coles WA, Sachdev V, Gladwin MT, Kato GJ. Endothelin receptor antagonists for pulmonary hypertension in adult patients with sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2009;147:737–43.
57. Machado RF, Barst RJ, Yovetich NA, Hassell KL, Kato GJ, Gordeuk VR, et al. Hospitalization for pain in patients with sickle cell disease treated with sildenafil elevated TRV and low exercise capacity. *Blood.* 2011;118:855–64.
58. Machado RF, Barst RJ, Yovetich NA, Hassell KL, Goldsmith JC, Woolson R, et al. Evaluation of sildenafil therapy for patients with sickle cell disease and increased tricuspid regurgitant velocity: Preliminary results of the walk-PHaSST trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:A2514.
59. Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest.* 1975;56:56–64.

60. 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 Hematol.* 2008;83:15–8.
61. Sachdev V, Machado RF, Shizukuda Y, Rao NY, Sidenko S, Ernst I, et al. Diastolic dysfunction is an independent risk factor for death in patients with sickle cell disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:472–9.
62. Dham N, Ensing G, Minniti C, Campbell A, Arteta M, Rana S, 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.
63. Denenberg BS, Criner G, Jones R, Spann JF. Cardiac function in sickle cell anemia. *Am J Cardiol.* 1983;51:1674–8.
64. 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.
65. Braga JC, Assef JS, Waib PH, Moraes AG, de Mattos RB, Guimaraes FB, et al. Altered left ventricular twist is associated with clinical severity in adults and adolescents with homozygous sickle cell anemia. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:692–9.
66. Barbosa MM, Vasconcelos MC, Ferrari TC, Fernandes BM, Pasaglia 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.
67. Monte I, Buccheri S, Bottari V, Blundo A, Licciardi S, Romeo MA. Left ventricular rotational dynamics in beta thalassemia major: A speckle-tracking echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25:1083–90.
68. Di María MV, Hsu H, Al-Naami G, Gruenwald J, Kirby KS, Kirham FJ, et al. Left ventricular rotational mechanics in Tanzanian children with sickle cell disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:340–6.