

Disfunción crónica de órganos en pacientes con drepanocitosis.

Parte I: manifestaciones cardiorrespiratorias

Chronic organ dysfunction in patients with sickle cell anemia.

Part I: cardiorespiratory manifestations

Julio Dámaso Fernández Águila^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-1949-443x>.

Claudia Tamara Fernández González¹. <https://orcid.org/0000-0001-8953-1219>

Lázaro de la Cruz Avilés¹ <https://orcid.org/0000-0002-3073-0552>

¹Hospital General Universitario “Gustavo Aldereguía Lima”. Cienfuegos, Cuba.

*Autor para la correspondencia: jfernandez@gal.sld.cu

RESUMEN

Introducción: En la actualidad la mayoría de los pacientes con anemia falciforme alcanzan la adultez. La disfunción crónica de órganos constituye la causa primaria de muerte y representa un desafío en el manejo de estos enfermos.

Objetivo: Analizar los aspectos generales de la disfunción orgánica crónica en pacientes con drepanocitosis y profundizar en las alteraciones cardiorrespiratorias.

Métodos: Se realizó una revisión de los artículos publicados en los últimos diez años con el uso de los buscadores PubMed, SciELO y Google Académico. Los términos de búsqueda fueron: anemia de células falciformes, disfunción orgánica, mortalidad, hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar crónica, asma, apnea obstructiva del sueño.

Análisis y síntesis de la información: Con el aumento de la expectativa de vida, en el manejo de los pacientes con drepanocitosis, gana en relevancia el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno de la disfunción crónica de órganos. Este es un proceso que comienza en la infancia, pero se hace más evidente en la etapa adulta. Las manifestaciones cardiorrespiratorias más comunes y con impacto en la morbilidad y en la mortalidad son: la hipertensión pulmonar y la enfermedad pulmonar crónica.

Se describen aspectos relacionados con la prevalencia, diagnóstico, implicaciones en la evolución de los enfermos y aspectos relacionados con su tratamiento.

Conclusiones: La hipertensión pulmonar y la enfermedad pulmonar crónica son frecuentes en pacientes con drepanocitosis. Ambas complicaciones tienen un impacto negativo en la evolución de estos enfermos y se asocian a aumento de la mortalidad. La detección temprana de estas afecciones, permite tomar acciones terapéuticas para disminuir sus consecuencias.

Palabras clave: drepanocitosis; disfunción orgánica; hipertensión pulmonar; enfermedad pulmonar crónica; asma.

ABSTRACT

Introduction: Currently, most patients with sickle cell disease reach adulthood. Chronic organ dysfunction constitutes the primary cause of death and represents a challenge in the management of these patients.

Objectives: To analyze the general aspects of chronic organic dysfunction in patients with sickle cell disease and to delve into the cardiorespiratory ones.

Methods: A review of the articles published in the last ten years was carried out using the PubMed, SciELO and Google Scholar search engines. The search terms were: sickle cell anemia, organ dysfunction, mortality, pulmonary hypertension, chronic lung disease, asthma, obstructive sleep apnea.

Information analysis and synthesis: With the increase in life expectancy, in the management of patients with sickle cell disease, early diagnosis and timely treatment of chronic organ dysfunction gain relevance. This is a process that begins in childhood, but becomes more apparent in adulthood. The most common cardiorespiratory manifestations with an impact on morbidity and mortality are: pulmonary hypertension and chronic lung disease. Aspects related to prevalence, diagnosis, implications in the evolution of patients and aspects related to their treatment are described.

Conclusions: Pulmonary hypertension and chronic lung disease are frequent in patients with sickle cell disease. Both complications have a negative impact on the evolution of these patients and are associated with increased mortality. Early

detection of these conditions allows therapeutic actions to be taken to reduce their consequences.

Keywords: sickle cell disease; organ dysfunction; pulmonary hypertension; chronic lung disease; asthma.

Recibido: 05/05/2021

Aceptado: 15/07/2021

Introducción

La implementación de programas de pesquisa perinatal, el uso profiláctico de la penicilina, la vacunación contra enfermedades infecciosas y la mejoría del acceso a los cuidados médicos calificados, han permitido aumentar la expectativa de vida en los pacientes con anemia falciforme (AF).^(1,2) En algunos países africanos, todavía mueren niños antes de los cinco años de edad, en ocasiones sin diagnóstico, pero la mayoría de los nacidos en países desarrollados alcanzan la adultez.^(3,4) No obstante, estos enfermos viven entre 20 y 30 años menos que la población en general.⁽⁵⁾

La drepanocitosis dejó de ser un problema de salud de la edad pediátrica para convertirse en una enfermedad crónica que requiere de cuidados integrales multidisciplinarios.⁽⁶⁾ El aumento progresivo de pacientes con edades avanzadas, provoca cambios en la morbilidad y la mortalidad relacionada con la enfermedad.

La disfunción crónica de órganos (DCO) y el detrimento de la calidad de vida que lleva aparejado, representa desafíos en el manejo de la dolencia. Aunque la muerte súbita continúa siendo un problema, la DCO es la causa primaria de muerte en la mayoría de los pacientes.^(7,8) En una publicación derivada del *Cooperative Study of Sickle Cell Disease*, se relata que por necropsia se demostró evidencias de deterioro orgánico crónico en 75 % de los fallecidos y sólo en 25 %, se habían identificado durante sus vidas.⁽⁹⁾

Se describe que 59,3 % de los enfermos presentan daño de al menos un órgano y que 24 % tienen en más de uno. El número de órganos afectados se asocia con la mortalidad.⁽¹⁰⁾ Determinar las causas de muertes en pacientes con AF puede ser complicado, no solo por la escasez de datos de las necropsias, sino porque con frecuencia, la casusa final de defunción no representa con precisión la contribución de la DCO subyacente.⁽¹¹⁾

En 2005 *Powars* y otros, en una cohorte de más de 1 000 pacientes seguidos por cuatro décadas, comunicaron DCO en casi 50 % de los sobrevivientes. Entre ocho órganos o sistemas estudiados, la afectación pulmonar fue la más común, seguida del deterioro de la función renal, retinopatía, osteonecrosis, disfunción eréctil secundaria a priapismo, litiasis vesicular, úlceras en las extremidades y enfermedad cerebrovascular.⁽¹²⁾ Otros grupos de investigadores han demostrado la afectación simultánea de varios órganos, particularmente cardíaca, pulmonar y renal. Estas complicaciones están vinculadas a la vasculopatía que aparece como consecuencia de la hemólisis crónica.^(13,14,15,16)

La drepanocitosis es una enfermedad con múltiples manifestaciones clínicas. La frecuencia y gravedad de estas, varían entre pacientes y en el mismo enfermo a lo largo de su vida. La carencia de una nomenclatura y de criterios de diagnóstico universales, pueden ocasionar diferencias en la interpretación de varias fuentes. En la tabla 1 se relacionan las principales manifestaciones de DOC, su definición y frecuencia.

Tabla 1 - Manifestaciones de disfunción orgánica crónica en pacientes con anemia falciforme

Manifestación clínica	Definición	Prevalencia
Dolor crónico	Dolor que persiste por más de tres meses	Más de 50% de los adultos ⁽¹⁷⁾
Infarto cerebral silente	Lesión isquémica de más de 3 mm demostrada por resonancia magnética nuclear asociada a síntomas o anomalías del examen neurológico	53 % de los adultos ⁽¹⁸⁾
Retinopatía	Remodelación vascular, formación de anastomosis arterio-venosas periféricas tras la oclusión vascular. Aparición de nuevos vasos que muestran una configuración en forma de abanico de mar y hemorragia vítrea de grado variable.	40-50 % de pacientes con HbSS 70 % de los pacientes con HbSC ^(19,20)
Sordera neurosensorial	Pérdida de la audición mayor de 20 decibeles sin otra explicación que lo justifique.	28,8 - 50,8 % en niños con HbSS ⁽²¹⁾ Más de 60 % de los adultos con HbSS ⁽²²⁾
Insuficiencia cardíaca	Disfunción ventricular izquierda acompañada de congestión pulmonar y/o sistémica, en ocasiones asociada a edema periférico	Prácticamente todos los mayores de 30 años tiene algún grado de disfunción ⁽²³⁾
Hipertensión pulmonar	Presión media en la arteria pulmonar >20 mmHg en reposo, medida por cateterización de cavidades derechas	6 - 10 % ⁽²⁴⁾
Enfermedad pulmonar crónica	Asma e hiperreactividad bronquial	En niños 20 - 48 % ⁽²⁵⁾
	Trastornos de la ventilación de tipo restrictivo y fibrosis demostrada por tomografía axial computarizada	Más de 70 % de los adultos ⁽²⁶⁾
	Trastornos de la respiración relacionados con el sueño	40 - 60 % de los adultos ⁽²⁷⁾
Nefropatía de la anemia falciforme/Enfermedad renal crónica (ERC)	Glomerulopatía y lesión tubular caracterizadas por hiperfiltración glomerular, trastornos en la concentración de la orina y proteinuria. Se considera que existe ERC cuando las anomalías en la estructura o función persisten por tres o más meses	12 - 30 % ⁽²⁸⁾ 4 - 18 % de los adultos con ERC en estadios III-IV ⁽²⁹⁾
Litiasis vesicular	Presencia de cálculos en vesícula biliar	26 - 58 % ⁽³⁰⁾
Osteonecrosis	Necrosis avascular de los huesos, con mayor frecuencia cabeza femoral o articulación del hombro	30 % ⁽³¹⁾
Úlceras en miembros inferiores	Ulceraciones en piel de miembros inferiores, más comúnmente en los maléolos	4 - 18 % (Estados Unidos de Norteamérica, Francia y África) y 40 % en Jamaica ⁽³²⁾

Este artículo tiene como objetivo analizar los aspectos generales de la DOC en pacientes con AF y profundizar en aquellas con mayor impacto en la morbilidad y en la mortalidad relacionada con la enfermedad.

Métodos

Se realizó una revisión de los artículos publicados en los últimos diez años acerca del tema, con el uso de los buscadores PubMed, SciELO y Google Académico. Se emplearon los descriptores MeSH (por sus siglas en inglés, *medical subject headings*) y DeCS (descriptor de ciencias de la salud). Los términos de búsqueda fueron: anemia de células falciformes, disfunción orgánica, mortalidad, hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar crónica, asma, apnea obstructiva del sueño. Se consideraron además artículos relevantes, que constituyen hitos en algunos de los contenidos revisados, aunque tuvieran más de diez años de publicados y que aparecieron como “artículos relacionados”. Se hizo un análisis y resumen de la bibliografía revisada.

Análisis y síntesis de la información

Hipertensión pulmonar (HTP)

Es el aumento de la presión de la arteria pulmonar que puede conducir progresivamente a insuficiencia cardíaca derecha. Hasta hace poco tiempo se definía como una presión en la arteria pulmonar >25 mmHg en reposo, medida por caterización de cavidades derechas.⁽³³⁾ Se consideraba 20 mmHg como valor superior normal de la presión media en la arteria pulmonar (mPAP) y el significado clínico de los valores entre 21 y 24 mmHg era motivo de discusión. Algunos autores sugirieron redefinir el concepto^(34,35) y desde 2019 se acepta como umbral para definir la HTP una mPAP de 20 mmHg.⁽³⁶⁾

La medición de la mPAP de forma aislada, no es suficiente para definir la enfermedad vascular pulmonar, ni permite distinguir la hipertensión pulmonar arterial (HTPA) de otras formas de HTP. Por tal motivo se instituyeron criterios adicionales (tabla 2).

Tabla 2 - Definición hemodinámica de la hipertensión pulmonar

Definición	Características hemodinámicas
HTP precapilar o HTPA	mPAP \geq 20 mm Hg PAWP \leq 15 mm Hg RVP >3 UW
HTP postcapilar o HTPV	mPAP \geq 20 mm Hg PAWP >15 mm Hg RVP <3 WU
HTP combinada Pre- y postcapilar	mPAP >20 mm Hg PAWP >15 mm Hg RVP \geq 3 WU

HTPV: hipertensión pulmonar venosa; mPAP: presión media de la arteria pulmonar; PAWP: presión en cuña de la arteria pulmonar (por sus siglas en inglés); RVP: resistencia vascular pulmonar; UW: unidades Wood.

La clasificación de la HTP ha evolucionado desde una categorización simple, que la dividía en primaria o secundaria, a la adoptada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1998 en Évans, Francia, que consideraba cuatro categorías con similitudes fisiopatológicas, presentación clínica y opciones de tratamiento. En el año 2003, en Venecia, Italia, la OMS acoge una nueva clasificación, al adicionar una quinta condición multifactorial.^(36,37,38)

Clasificación de acuerdo al Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar

- *Grupo I: HTPA.* Se incluyen la idiopática, hereditaria, asociada a infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), esquistosomiasis, cardiopatías congénitas, enfermedades del tejido conectivo, hipertensión portal e HTP inducida por drogas.
- *Grupo II:* HTP debida a enfermedad de las cavidades izquierdas (congénitas y adquiridas).
- *Grupo III:* HTP debida a enfermedad pulmonar y/o hipoxia: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma grave, enfermedad pulmonar intersticial, apnea del sueño, exposición prolongada a las alturas, anomalías congénitas del pulmón.
- *Grupo IV:* HTP por tromboembolismo crónico.

- *Grupo V:* HTP con mecanismos no esclarecidos o multifactoriales. En este grupo se ubican la de las anemias hemolíticas, trastornos mieloproliferativos, esplenectomía y de diversas afecciones metabólicas.

La HTP de la AF (HTP-AF), ha sido recalificada en diferentes reuniones científicas. En la Évans fue ubicada en el grupo IV, en la de Venecia en el grupo I y durante el 5^{to} Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar celebrado en el 2013 en Nice, Francia, fue categorizada en el quinto subgrupo, teniendo en cuenta la naturaleza multifactorial de su desarrollo.^(39,40)

Se ha demostrado que la rigidez de los hematíes falciformes, conducen a aumento de la presión en la arteria pulmonar y a incremento de la resistencia vascular pulmonar.⁽⁴¹⁾ La tendencia anormal a la adhesión al endotelio vascular de los eritrocitos, facilita su permanencia en las vénulas post-capilares y causan obstrucción de los vasos. El aumento de la adhesión conduce a la activación de las células endoteliales, a un estado de inflamación crónica y a modificaciones del tono vasomotor.⁽²⁴⁾

Varios estudios reportan que entre 6,4 % y 10,2 % de los adultos con AF sufren de todos los tipos de HTP. La pre-capilar o HTPA aparece en 40 a 50 % de los casos con drepanocitosis que tiene HTP y cuando se compara su prevalencia con la de otras causas del grupo I de la OMS, es superada por la descrita en la esclerodermia (12 %), comparable con la hipertensión porto-pulmonar (1 - 6 %) y superior a la de la infección por VIH (0,5 %).^(39,42) Algunos pacientes con AF tienen hallazgos hemodinámicos de HTP pre-capilar y post-capilar. Aunque el tromboembolismo crónico no es una causa frecuente de HTP, hay reportes de casos y su determinación por necropsias en pacientes con drepanocitosis.⁽²⁴⁾

La evaluación de los pacientes debe seguir las guías de consenso basadas en evidencias, para el diagnóstico de la HTP-AF.⁽⁴³⁾ Además de un interrogatorio y examen físico exhaustivo, son de utilidad la ecocardiografía Doppler (ED), tomografía axial computarizada con imagen de ventilación-perfusión, evaluación funcional de la tolerancia al ejercicio mediante la prueba de marcha de los seis minutos, la

determinación de los niveles en plasma del péptido natrurético tipo B N-terminal (NT-proBNP, por sus siglas en inglés) y el cateterismo de cavidades derechas para el diagnóstico definitivo.^(24,44)

La ecocardiografía es una herramienta no invasiva, útil para estimar la presión sistólica del ventrículo derecho, que permite además, brindar información sobre la etiología y pronóstico de la HTP. Se pueden evaluar anomalías cardíacas tales como: aumento de la aurícula derecha, hipertrofia o dilatación ventricular derecha, aumento de la relación ventrículo derecho/ventrículo izquierdo, regurgitación tricuspídea, anomalías del *septum* y dilatación de la vena cava, que sugieren HTP. El signo cardinal es una velocidad de regurgitación tricuspídea (VRT) elevada.

La VRT es una medición de la velocidad de la sangre que se mueve retrógradamente del ventrículo derecho, durante la sístole, a la aurícula derecha. Puede usarse para estimar la presión sistólica de la arteria pulmonar, pero no reemplaza al cateterismo de cavidades derechas en el diagnóstico de HTP. Estudios publicados en la primera década de este siglo, permitieron considerar como alto riesgo, a los pacientes con drepanocitosis que tenían VRT con valores entre 2,5 y 2,9 m/s.^(45,46)

La relación entre mortalidad y elevación de la VRT por encima de 2,5 m/s, ha sido confirmada por varios autores.^(47,48,49,50,51) Un meta-análisis de 45 estudios con más de 6000 pacientes, confirmó el valor del aumento de la VRT, como factor de riesgo de morir (*hazard ratio*: 4,9 (IC 95 %: 2,4-9,7)).⁽⁵²⁾

En los enfermos con valores de VRT entre 2,5 y 3 m/s, se logra comprobar que tienen mPAP \geq 25 mm Hg, entre 25 y 39 % de los casos. Un valor de VRT \geq de 3 m/s, identifica entre 66 y 77 % de pacientes con HTP.^(42,53) Es importante señalar que en esos estudios, el diagnóstico de HTP por cateterismo de cavidades derechas no reflejan la decisión del 6^{to} Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar de disminuir el umbral de corte de una mPAP de 25 mm Hg a 20 mm Hg.⁽³⁶⁾

No existe consenso en las recomendaciones acerca de realizar o no, pesquisa de HTP en pacientes con drepanocitosis mediante ED, ni se ha establecido la frecuencia de ejecución de este estudio.⁽⁵⁴⁾ Una actualización reciente de las guías de la Sociedad Americana de Hematología, focalizada en las manifestaciones cardiopulmonares y renales, recomienda realizarlo en enfermos con síntomas o signos que sugieran esta complicación, con comorbilidades, úlceras en extremidades y priapismo.⁽⁵⁵⁾

Cuando se combinan un valor elevado de VRT, con un nivel de NT-proBNP mayor de 164 pg/mL y una distancia menor de 333 m en la prueba de marcha de seis minutos, puede elevarse el valor predictivo positivo de HTP de estos métodos no invasivos. Esta estrategia diagnóstica ha sido propuesta por varios grupos de investigadores en los pacientes con VRT entre 2,5 y 3,0 m/s.^(43,54,55)

El tratamiento óptimo de la HTP-AF no está bien establecido por la existencia de pocos ensayos clínicos aleatorizados, que investiguen la eficacia de diversas intervenciones. Se sugieren el uso de hidroxiurea, quelantes del hierro, trasfusión crónica y oxigenoterapia, en individuos con VRT o NT-proBNP elevados.^(43,55)

Algunos pacientes con HTP bien establecida, pueden beneficiarse con el uso de vasodilatadores: antagonistas del receptor de endotelina (bosetan, macitentan, ambrisentan), agonistas de la prostaciclina (epoprosterol, treprostínil, iloprost), estimulantes de la guanilatociclasa (riociguat), e inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (sildenafil, vardenafil, tadalafil).^(43,56) La indicación de estos tratamientos proviene por lo general, de la extrapolación de su empleo en pacientes con HTPA por otras causas.

Aunque existen pocas evidencias que sustenten el uso de estos fármacos, el balance riesgo-beneficio, pudiera estar a favor de su prescripción, por no existir terapias específicas y por la alta mortalidad relacionada con la HTP en la drepanocitosis. La anticoagulación crónica se ha sugerido en enfermos con historia de tromboembolismos venosos y sin factores de riesgo para hemorragias.⁽⁴³⁾

Enfermedad pulmonar crónica

En los pacientes con drepanocitosis pueden aparecer complicaciones respiratorias crónicas relacionadas con la enfermedad. En este grupo se incluye:

- Asma e hiperreactividad bronquial
- Alteraciones en la función pulmonar (restrictiva y obstructiva)
- Trastornos de la respiración relacionados con el sueño
- Hipoxemia recurrente
- Hipertensión pulmonar

Asma e hiperreactividad bronquial

Algunos autores reportan que la prevalencia de asma en niños estadounidenses con AF (16,8 %) es similar a la de niños afroamericanos sin la enfermedad.⁽⁵⁷⁾ Otros informan una frecuencia superior, que oscila entre 17 y 28 %.⁽⁵⁸⁾ o entre 20 y 48 %.⁽²⁵⁾ También se notifica hiperreactividad de vías aéreas en 77% de niños y adolescentes.⁽²⁵⁾ Esta elevada frecuencia, no puede ser atribuida solamente a la predisposición genética y probablemente, refleja la contribución de mecanismos patológicos comunes a ambos procesos, como la extensión de la respuesta inflamatoria y la desregulación del metabolismo de la arginina-ON, que en los pacientes con AF son consecuencia del incremento de la hemólisis.^(59,60)

Debe considerarse al asma como un diagnóstico clínico, que denota inflamación de vías aéreas y reactividad bronquial inducida por diferentes causas. Este concepto es fundamental para comprender la condición conocida como “*asma-like*”, encontrada con frecuencia en la drepanocitosis. El asma se asocia a mayor frecuencia de complicaciones como el síndrome torácico agudo (STA), infarto cerebral, crisis vaso-oclusivas dolorosas (CVD) y mortalidad en edades tempranas.^(25,58,61) Su tratamiento precoz y adecuado es la clave para prevenir complicaciones graves y reducir la mortalidad. Sin embargo, no hay estudios que hayan caracterizado rigurosamente el “fenotipo asma” en la drepanocitosis.

Alteraciones en la función pulmonar.

Son relativamente frecuentes en los pacientes con drepanocitosis.^(62,63) *Cohen* y otros, reportaron anomalías en 30 % de los niños y adolescentes estudiados (16 % con patrón

obstructivo, restrictivo en 7 %, mixto en 1 % e inespecífico en 6 %).⁽⁶⁴⁾ En un estudio de 310 adultos con HbSS, que constituye referencia obligada en el tema, se demostró anomalías de las pruebas funcionales en 90 %, con predominio del patrón restrictivo.⁽²⁶⁾ Dos investigaciones cubanas, también realizadas en adultos, coinciden en que el patrón restrictivo fue el más frecuente, al informar 56,6 %⁽⁶⁵⁾ y 47,1 %.⁽⁶⁶⁾ Los trastornos ventilatorios restrictivos, es posible que se deban a inflamación aguda o crónica y a la ocurrencia de infartos por vaso-oclusión, con sustitución del parénquima pulmonar por tejido fibrótico, eventos que afectan la elasticidad pulmonar y la expansión de la pared torácica.

Se demostró con el uso de tomografía axial, que anomalías de la función respiratoria (reducción del flujo aéreo, aumento del atrapamiento de aire e hipoxemia) se correlacionan con el aumento de las dimensiones de vasos pequeños pulmonares. Estos hallazgos sugieren una asociación entre función pulmonar y el árbol vascular, más que con la fibrosis.⁽⁶³⁾ Otros factores que pueden contribuir son la respiración superficial, causada por dolor torácico y las alteraciones estructurales del tórax debido a infartos de los huesos que lo conforman, osteoporosis u osteomalacia en las vértebras.⁽⁶⁷⁾ Es frecuente que los pacientes con drepanocitosis tengan cardiomegalia. El aumento del índice cardiotorácico, se relaciona con afectación de la función pulmonar.⁽²⁵⁾

La disminución progresiva de la función pulmonar se inicia desde la infancia.⁽⁶⁸⁾ Estudios longitudinales en adultos demostraron disminución del volumen espiratorio forzado de 49 m/L por año, (en la población en general es de 20 a 29 m/L por año) y que se asocia a aumento en el riesgo de morir. ^(13, 25,69)

Trastornos de la respiración relacionados con el sueño (TRRS) e hipoxemia recurrente

Entre los trastornos de la respiración relacionados con el sueño se incluyen la apnea obstructiva del sueño (AOS), la apnea de causa central y la hipoventilación relacionada con el sueño. La hipoxemia recurrente puede ser diurna, intermitente y nocturna. Debido al desconocimiento de la prevalencia e historia natural de estas afecciones en la drepanocitosis, con frecuencia no son valoradas, ni tratadas.⁽²⁵⁾

Estudios realizados informan que 79 % de niños y adolescentes con drepanocitosis que tienen TRRS y entre 10 y 40 % con AOS, prevalencias que resultan superior a la de la población pediátrica en general^(25,70). Los resultados reportados pueden variar en dependencia del punto de corte utilizado al analizar el índice de apnea-hipoapnea en la polisomnografía. La hipoxemia recurrente diurna se presenta en más de un tercio de los niños, considerando una saturación de oxígeno (SpO₂), medida por oxímetro de pulso < 96 %).^(58,71)

Wallen y otros, reportaron que más de 70 % de los adultos con drepanocitosis tienen trastornos del sueño.⁽⁷²⁾ En una investigación en 32 adultos, se demostró TRRS en 44 % y que la media del índice apnea-hipoapnea fue 17/h (IC 95 %, 10 - 24/h).⁽⁷³⁾

Síntomas tales como ronquidos, somnolencia diurna, cefalea matinal, hiperactividad, trastornos de conducta, enuresis después de los seis años y episodios de apnea durante el sueño observados por un familiar, sugieren la existencia de un TRRS. Estos casos deben estudiarse para corroborar la sospecha clínica y si es posible realizar polisomnografía.⁽⁷⁴⁾ Las guías británicas recomiendan investigar la SpO₂ nocturna, en niños con SpO₂ < 95 % durante el día y que en aquellos que se compruebe hipoxemia, debe realizarse polisomnografía, evaluación de enfermedad cerebrovascular, medición de capacidades pulmonares y ecocardiograma.⁽⁷⁵⁾ Algunos autores recomiendan la evaluación de los pacientes con SpO₂<95 % antes de realizar vuelos, ya que puede disminuir de su nivel basal y potencialmente desencadenar una CVD u otra complicación relacionada con la drepanocitosis.⁽⁷⁶⁾

Tradicionalmente se considera la hipoxia crónica como un signo de gravedad de la enfermedad en pacientes con hemoglobinopatías y se asocia a incremento en la morbilidad y mortalidad. Algunos estudios sugirieron que la desaturación de la oxihemoglobina predisponía a CVD y STA, pero estos hallazgos fueron inconsistentes y no demostrados por otros.^(71,77,78) La hipoxemia nocturna se vincula con mayor riesgo de afectación vascular intracraneal,⁽⁷⁹⁾ con marcadores de hemólisis⁽⁸⁰⁾ y con priapismo.⁽⁸¹⁾ En niños con AOS es frecuente la enuresis.⁽⁷⁰⁾

El manejo de la AOS en niños con AF puede incluir el uso de esteroides inhalados, montelukast, oxigenoterapia nocturna, tonsilectomía y adenoidectomía.⁽⁸²⁾ La hidroxiurea mejora significativamente la AOS y la SpO₂ tanto diurna como nocturna.^(83,84,85,86)

La Sociedad Americana del Tórax recomienda que se considere oxigenoterapia en pacientes con SpO₂ < 90 % durante el sueño.⁽⁸⁷⁾ Durante algún tiempo se pensó que el suministro prolongado de oxígeno puede provocar supresión de la eritropoyesis por disminución de la producción de eritropoyetina, pero estudios más recientes demostraron un adecuado perfil de seguridad de esta terapia, sin efectos negativos para la eritropoyesis.^(58,88) En series de casos publicadas se demostró mejoría en los parámetros de la polisomnografía después de la adeno-tonsilectomía, aunque se reportaron complicaciones postoperatorias, incluyendo STA.⁽⁸⁹⁾

La HTP, el asma y la hiperreactividad bronquial, las alteraciones en la función pulmonar, los TRRS y la hipoxemia recurrente, son frecuentes en pacientes con drepanocitosis. Estas complicaciones tienen un impacto negativo en la evolución de los enfermos y se asocian a aumento de la mortalidad. La detección temprana de estas afecciones, permite tomar acciones terapéuticas para disminuir sus consecuencias.

Referencias bibliográficas

1. Paulukonis ST, Eckman JR, Snyder AB, et al. Defining sickle cell disease mortality using a population-based surveillance system, 2004 through 2008. Public Health Rep. Mar-Apr 2016;131(2):367-75. DOI: <https://10.1177/003335491613100221>
2. Shet AS, Thein SL. A growing population of older adults with sickle cell disease. Clin Geriatr Med. 2019 Aug;35(3):349-67. DOI: <https://10.1016/j.cger.2019.03.006>
3. Grosse SD, Odame I, Atrash HK, Amendah DD, Piel FB, Williams TN. Sickle cell disease in Africa: a neglected cause of early childhood mortality. Am J Prev Med. 2011 Dec;41(6 Suppl 4):S398-405. DOI: <https://10.1016/j.amepre.2011.09.013>

4. Lanzkron S, Carroll CP, Haywood C Jr. Mortality rates and age at death from sickle cell disease: U.S., 1979-2005. *Public Health Rep.* Mar-Apr 2013;128(2):110-6. DOI: <https://10.1177/003335491312800206>
5. DeBaun MR, Ghafuri DL, Rodeghier M, Maitra P, Chaturvedi S, Kassim A, *et al.* Decreased median survival of adults with sickle cell disease after adjusting for left truncation bias: a pooled analysis *Blood.* 2019 Feb 7;133(6):615-17. DOI: <https://10.1182/blood-2018-10-880575>
6. Chaturvedi S, DeBaun MR. Evolution of sickle cell disease from a life-threatening disease of children to a chronic disease of adults: The last 40 years. *Am J Hematol.* 2016 Jan;91(1):5-14. DOI: <https://10.1002/ajh.24235>
7. Vichinsky E. Chronic organ failure in adult sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017 Dec 8;2017(1):435-39. DOI: <https://10.1182/asheducation-2017.1.435>
8. Maitra P, Caughey M, Robinson L, Desai PC, Jones S, Nourai M, *et al.* Risk factors for mortality in adult patients with sickle cell disease: a meta-analysis of studies in North America and Europe. *Haematologica.* 2017 Apr;102(4):626-636 DOI: <https://10.3324/haematol.2016.153791>
9. Mancini EA, Culbertson DE, Yang YM, Gardner TM, Powell R, Haynes J, *et al*; Investigators of the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. Causes of death in sickle cell disease: an autopsy study. *Br J Haematol.* 2003 Oct;123(2):359-65. DOI: <https://10.1046/j.1365-2141.2003.04594.x>
10. Chaturvedi S, Ghafuri DL, Jordan N, Kassim A, Rodeghier M, DeBaun MR. Clustering of end-organ disease and earlier mortality in adults with sickle cell disease: A retrospective-prospective cohort study. *Am J Hematol.* 2018 Sep;93(9):1153-60. DOI: <https://10.1002/ajh.25202>
11. Thein SL, Howard J. How I treat the older adult with sickle cell disease. *Blood.* 2018 Oct 25;132(17):1750-60. DOI: <https://10.1182/blood-2018-03-818161>
12. Powars DR, Chan LS, Hiti A, Ramicone E, Johnson C. Outcome of sickle cell anemia: a 4-decade observational study of 1056 patients. *Medicine (Baltimore).* 2005 Nov;84(6):363-76. DOI: <https://10.1097/01.md.0000189089.45003.53>
13. Chaturvedi S, Ghafuri DL, Kassim A, Rodeghier M, DeBaun MR. Elevated tricuspid regurgitant jet velocity, reduced forced expiratory volume in 1 second, and

- mortality in adults with sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2017 Feb;92(2):125-30. DOI: <https://10.1002/ajh.24598>
14. vanTuijn CFJ, Schimme M, van Beers EJ, Nur E, Biemond BJ. Prospective evaluation of chronic organ damage in adult sickle cell patients: A seven-year follow-up study. *Am J Hematol.* 2017 Oct;92(10):E584-90. DOI: <https://10.1002/ajh.24855>
15. Kassim AA, DeBaun MR. Sickle cell disease, vasculopathy, and therapeutics. *Annu Rev Med.* 2013;64:451-66 DOI: <https://10.1146/annurev-med-120611-143127>
16. 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 DOI: <https://10.1152/ajplung.00252.2014>
17. Smith WR, McClish DK, Dahman BA, Levenson JL, Aisiku IP, Citero VA, *et al.* Daily home opioid use in adults with sickle cell disease: the PiSCES project. *J Opioid Manag.* May-Jun 2015;11(3):243-53. DOI: <https://10.5055/jom.2015.0273>
18. Kassim AA, Pruthi S, Day M, Rodeghier M, Gindville MC, Brodsky MA, *et al.* Silent cerebral infarcts and cerebral aneurysms are prevalent in adults with sickle cell anemia. *Blood.* 2016 Apr 21;127(16):2038-40. DOI: <https://10.1182/blood-2016-01-694562>
19. Amisah-Arthur KN, Mensah E. The past, present and future management of sickle cell retinopathy within an African context. *Eye (Lond).* 2018 Aug;32(8):1304-14 DOI: <https://10.1038/s41433-018-0162-8>
20. Rezende Ribeiro MVM, Omena Jucá JV, dos Santos Alves ALC, Oliveira Ferreira CV, Barbosa FT, Nogueira Ribeiro EA. Sickle cell retinopathy: A literature review. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2017 Dec;63(12):1100-3. DOI: <https://10.1590/1806-9282.63.12.1100>
21. Stuart A, Smith MR. The emergence and prevalence of hearing loss in children with homozygous sickle cell disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2019 Aug;123:69-74. DOI: <https://10.1016/j.ijporl.2019.04.032>
22. Onakoya PA, Nwaorgu OGB, Shokunbi WA. Sensorineural hearing loss in adults with sickle cell anaemia. *Afr J Med Med Sci* 2002 Mar; 31(1):21-4.
23. Mushemi-Blake S, Melikian N, Drasar E, Bhan A, Lunt A, Desai SR, *et al.* Pulmonary haemodynamics in sickle cell disease are driven predominantly by a high output state rather than elevated pulmonary vascular resistance: a prospective 3-dimensional echocardiography/Doppler study. *PLoS One.* 2015 Aug 13;10(8):e0135472. DOI: <https://10.1371>

24. Mathew R, Huang J, Wu JM, Fallon JT, Gewitz MH. Hematological disorders and pulmonary hypertension. *World J Cardiol.* 2016 Dec 26;8(12):703-18. DOI: <https://10.4330/wjc.v8.i12.703>
25. Mehari A, Klings ES. Chronic pulmonary complications of sickle cell disease. *Chest.* 2016 May;149(5):1313-24 DOI: <https://10.1016/j.chest.2015.11.016>
26. Klings ES, Wyszynski DF, Nolan VG, Steinberg MH. Abnormal pulmonary function in adults with sickle cell anemia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Jun 1;173(11):1264-9. DOI: <https://10.1164/rccm.200601-1250C>
27. Khan AB, Kesse-Adu R, Breen C, Murphy PB, Chambers J, Holmes P, *et al.* A descriptive study of the characteristics of older adults with sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2018 Feb;93(2):E38-E40. DOI: <https://10.1002/ajh.24961>
28. Vazquez B, Shah B, Zhang X, Lash JP, Gordeuk VR, SarafSL, *et al.* Hyperfiltration is associated with the development of microalbuminuria in patients with sickle cell anemia. *Am J Hematol.* 2014 Dec;89(12):1156-7 DOI: <https://10.1002/ajh.23817>
29. Sharpe CC, Thein SL. How I treat renal complications in sickle cell disease. *Blood.* 2014 Jun 12;123(24):3720-6 DOI: <https://10.1182/blood-2014-02-557439>
30. Shah R, Taborda C, Chawla S. Acute and chronic hepatobiliary manifestations of sickle cell disease: A review. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2017 Aug 15;8(3):108-16. DOI: <https://10.4291/wjgp.v8.i3.108>
31. Adesina OO, Neumayr LD. Osteonecrosis in sickle cell disease: an update of risk factors, diagnosis, and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2019 Dec 6;2019(1):351-8. DOI: <https://10.1182/hematology.2019000038>
32. Monfort JB, Senet P. Leg ulcers in sickle-cell disease: treatment update. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2020 Jun;9(6):348-56. DOI: <https://10.1089/wound.2018.0918>
33. Hoepfer MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, *et al.* Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D42-50 DOI: <https://10.1016/j.jacc.2013.10.032>
34. Maron BA, Brittain EL, Choudhary G, Gladwin MT. Redefining pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med.* 2018 Mar;6(3):168-70. DOI: [https://10.1016/S2213-2600\(17\)30498-8](https://10.1016/S2213-2600(17)30498-8)
35. Maron BA, Wertheim BM, Gladwin MT. Under pressure to clarify pulmonary hypertension clinical risk. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Feb 15;197(4):423-6. DOI: <https://10.1164/rccm.201711-2306ED>

36. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, *et al.* Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019 Jan 24;53(1):1801913 DOI: <https://10.1183/13993003.01913-2018>
37. Amadi VN, Balogun MO, Akinola NO, Adebayo RA, Akintomide AO. Pulmonary hypertension in nigerian adults with sickle cell anemia. *Vasc Health Risk Manag.* 2017 May 8;13:153-160. DOI: <https://10.2147/VHRM.S92799/>
38. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, *et al*; Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC); European Respiratory Society (ERS); International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2009 Dec;34(6):1219-63. DOI: <https://10.1183/09031936.00139009>
39. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, *et al.* Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Jun 16;43(12 Suppl S):5S-12S. DOI: <https://10.1016/j.jacc.2004.02.037>
40. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D34-41. DOI: <https://10.1016/j.jacc.2013.10.029>
41. Schreier DA, Forouzan O, Hacker TA, Sheehan J, Chesler N. Increased red blood cell stiffness increases pulmonary vascular resistance and pulmonary arterial pressure. *J Biomech Eng.* 2016 Feb;138(2):021012. DOI: <https://10.1115/1.4032187>
42. Mehari A, Alam S, Tian X, Cuttica MJ, Barnett CF, Miles G, *et al.* Hemodynamic predictors of mortality in adults with sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Apr 15;187(8):840-7. DOI: <https://10.1164/rccm.201207-1222OC>
43. Klings ES, Machado RF, Barst RJ, Morris CR, Mubarak KK, Gordeuk VR, *et al.* American Thoracic Society Ad Hoc Committee on Pulmonary Hypertension of Sickle Cell Disease. 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 Mar 15;189(6):727-40. DOI: <https://10.1164/rccm.201401-0065ST>
44. Mehari A, Igbineweka N, Allen D, Nichols J, Thein SL, Weir NA. Abnormal ventilation-perfusion scan is associated with pulmonary hypertension in sickle cell adults. *J Nucl Med.* 2019 Jan;60(1):86-92. DOI: <https://10.2967/jnumed.118.211466>

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 Feb 26;350(9):886-95 DOI: <https://10.1056/NEJMoa035477>
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 Jul;134(1):109-15 DOI: <https://10.1111/j.1365-2141.2006.06110.x>
47. Cabrita IZ, Mohammed A, Layton M, Ghorashian S, Gilmore A, Cho G, *et al.* The association between tricuspid regurgitation velocity and 5-year survival in a North West London population of patients with sickle cell disease in the United Kingdom. *Br J Haematol.* 2013 Aug;162(3):400-8. DOI: <https://10.1111/bjh.12391>
48. Damy T, Bodez D, Habibi A, Guellich A, Rappeneau S, Inamo J, *et al.* Haematological determinants of cardiac involvement in adults with sickle cell disease. *Eur Heart J.* 2016 Apr 7;37(14):1158-67. DOI: <https://10.1093/eurheartj/ehv555>
49. Fonseca GH, Souza R, Salemi VM, Jardim CV, Gualandro SF. Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterization in sickle cell disease. *Eur Respir J.* 2012 Jan;39(1):112-8. DOI: <https://10.1183/09031936.00134410>
50. Upadhyaya B, Stacey RB, Ntim W, Knovich MA, Pu M. Echocardiography-derived tricuspid regurgitant jet velocity is an important marker for the progression of sickle-cell disease. *Acta Haematol.* 2014;132(2):152-8 DOI: <https://10.1159/000357393>
51. Lobo CL, do Nascimento EM, Abelha R, [Queiroz AM](#), [Connes P](#), [Cardoso GP](#), *et al.* Risk factors of pulmonary hypertension in Brazilian patients with sickle cell anemia. *PLoS One.* 2015 Sep 3;10(9):e0137539. DOI: <https://10.1371/journal.pone.0137539>
52. Caughey MC, Poole C, Ataga KI, Hinderliter AL. Estimated pulmonary artery systolic pressure and sickle cell disease: a meta-analysis and systematic review. *Br J Haematol.* 2015 Aug;170(3):416-24 DOI: <https://10.1111/bjh.13447>
53. 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 Jul 7;365(1):44-53. DOI: <https://10.1056/NEJMoa1005565>
54. Willen SM, Gladwin MT. What is the role of screening for pulmonary hypertension in adults and children with sickle cell disease? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017 Dec 8;2017(1):431-4. DOI: <https://10.1182/asheducation-2017.1.432>

55. Liem RI, Lanzkron S, Coates TD, de Castro L, Desai AA, Ataga KI, *et al.* American Society of Hematology 2019 guidelines for sickle cell disease: cardiopulmonary and kidney disease. *Blood Adv.* 2019 Dec 10;3(23):3867-97. DOI: <https://10.1182/bloodadvances.2019000916>
56. Mehari A, Thomas AV, Thomas AN, Johnson MS. Hemodynamic characteristics and outcomes of sickle cell disease associated pulmonary hypertension. *Ethn Dis.* 2016 Oct 20;26(4):545-52 DOI: <https://10.18865/ed.26.4.545>
57. Álvarez O, Wietstruck MA. Sickle cell disease. En: Bertrand P, Sánchez I, eds. *Pediatric respiratory diseases.* Switzerland: Springer Nature; 2020. p. 529-41. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-26961-6_52
58. Arigliani M, Gupta A. Management of chronic respiratory complications in children and adolescents with sickle cell disease. *Eur Respir Rev.* 2020 Aug 18;29(157):200054. DOI: <https://10.1183/16000617.0054-2020>
59. Newaskar M, Hardy KA, Morris CR. Asthma in sickle cell disease. *ScientificWorldJournal.* 2011 May 26;11:1138-52 DOI: <https://10.1100/tsw.2011.105>
60. Gutiérrez Díaz AI, Arencibia Núñez A, Ramón Rodríguez LG, Svarch E, Jaime Fagundo JC, Machín García S. La drepanocitosis y el asma bronquial. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2013 [acceso 02/05/2021];29(3):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/57>
61. Pahl K, Mullen CA. Acute chest syndrome in sickle cell disease: Effect of genotype and asthma. *Exp Biol Med (Maywood).* 2016 Apr;241(7):745-58. DOI: <https://10.1177/1535370216636720>
62. Lunt A, Mortimer L, Rees D, Height S, Thein SL, Greenough A. Heterogeneity of respiratory disease in children and young adults with sickle cell disease. *Thorax.* 2018 Jun;73(6):575-577. DOI: <https://10.1136/thoraxjnl-2017-210206>
63. Lunt A, Desai SR, Wells AU, Hansell DM, Mushemi S, Melikian N, *et al.* Pulmonary function, CT and echocardiographic abnormalities in sickle cell disease. *Thorax.* 2014 Aug;69(8):746-51 DOI: <https://10.1136/thoraxjnl-2013-204809>
64. Cohen RT, Strunk RC, Rodeghier M, Rosen CL, Kirkham FJ, Kirkby J, *et al.* Pattern of lung function is not associated with prior or future morbidity in children with sickle cell anemia. *Ann Am Thorac Soc.* 2016 Aug;13(8):1314-23. DOI: <https://10.1513/AnnalsATS.201510-706OC>
65. Peña-Batista A, Sierra-Martínez D, Fernández-Águila J, Cabrera-Zamora M, Pino-Blanco R, Fernández-Villares F. Alteraciones funcionales ventilatorias en pacientes adultos con

- drepanocitosis. Medisur [revista en Internet]. 2020[acceso 02/05/2021];18(1):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/4391>.
66. Mesa-Cuervo JR, Cháquez-Leyva O, Hechavarría-Miyares J, Plasencia-Ternblóm A, Losada-Buchillón R, Rodríguez LR, *et al.* Modificaciones funcionales ventilatorias en pacientes con anemia drepanocítica y antecedentes de síndrome torácico agudo. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2002[acceso 02/05/2021];18(2):[aprox. 9 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892002000200007.
67. Concepción-García CE, Nieves-Paulino R, Camilo-Pantaleón R, Darío- Pimentel R. Función pulmonar en falcémicos homocigotos de 5 a 15 años en consulta de hematología, Hospital Materno Infantil San Lorenzo de los Mina. Agosto-octubre, 2015. Ciencia y Salud 2018; 2(1):49-55.
68. Lunt A, McGhee E, Sylvester K, Rafferty G, Dick M, Rees D, *et al.* Longitudinal assessment of lung function in children with sickle cell disease. *Pediatr Pulmonol.* 2016 Jul;51(7):717-23. DOI: <https://10.1002/ppul.23367>
69. Kassim AA, Payne AB, Rodeghier M, Macklin EA, Strunk RC, DeBaun MR. Low forced expiratory volume is associated with earlier death in sickle cell anemia. *Blood.* 2015 Sep 24;126(13):1544-50. DOI: <https://10.1182/blood-2015-05-644435>
70. Rosen CL, Debaun MR, Strunk RC, Redline S, Seicean S, Cravenet DI, *et al.* Obstructive sleep apnea and sickle cell anemia. *Pediatrics.* 2014 Aug;134(2):273-81. DOI: <https://10.1542/peds.2013-4223>
71. Halphen I, Elie C, Brousse V, Bourgeois ML, Allali S, Bonnet D, *et al.* Severe nocturnal and postexercise hypoxia in children and adolescents with sickle cell disease. *PLoS One.* 2014 May 30;9(5):e97462. DOI: <https://10.1371/journal.pone.0097462>
72. Wallen GR, Minniti CP, Krumlauf M, Eckesl, Allen D, Oguhebe A, *et al.* Sleep disturbance, depression and pain in adults with sickle cell disease. *BMC Psychiatry.* 2014 Jul 21;14:207. DOI: <https://10.1186/1471-244X-14-207>
73. Sharma S, Efird JT, Knupp C, Kadali R, Liles D, Shiue K, *et al.* Sleep disorders in adult sickle cell patients. *J Clin Sleep Med.* 2015 Mar 15;11(3):219-23. DOI: <https://10.5664/jcsm.4530>
74. Worsham CM, Martin ST, Nouraie SM, Cohen RT, Klings ES. Clinical and laboratory findings associated with sleep disordered breathing in sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2017 Dec;92(12):E649-51. DOI: <https://10.1002/ajh.24892>

75. Sickle Cell Society, Public Health England. Sickle Cell Disease in Childhood: Standards and Recommendations for Clinical Care. 3rd Ed. London, Sickle Cell Society, 2019.
76. Willen SM, Thornburg CD, Lantos PM. The traveler with sickle cell disease. *J Travel Med.* Sep-Oct 2014;21(5):332-9 DOI: <https://10.1111/jtm.12142>
77. Willen SM, Rodeghier M, Rosen CL, DeBaun MR. Sleep disordered breathing does not predict acute severe pain episodes in children with sickle cell anemia. *Am J Hematol.* 2018 Aug;93(4):478-85. DOI: <https://10.1002/ajh.25013>
78. Willen SM, Rodeghier M, Strunk RC, Rosen CL, Kirkham FJ, Field JJ, *et al.* Airway hyperresponsiveness does not predict morbidity in children with sickle cell anemia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Jun 1;195(11):1533-1534. DOI: <https://10.1164/rccm.201610-1970LE>
79. Dlamini N, Saunders DE, Bynevelt M, Trompeter S, Cox TC, Bucks RS, *et al.* Nocturnal oxyhemoglobin desaturation and arteriopathy in a pediatric sickle cell disease cohort. *Neurology.* 2017 Dec 12;89(24):2406-12. DOI: <https://10.1212/WNL.0000000000004728>
80. Rotz SJ, Ann O'riordan M, Kim C, Langer N, Cruz C, Schilz R, *et al.* Nocturnal hemoglobin desaturation is associated with reticulocytosis in adults with sickle cell disease and is independent of obstructive sleep apnea. *Am J Hematol.* 2016 Sep;91(9):E355-6. DOI: <https://10.1002/ajh.24432>
81. Roizenblatt M, Figueiredo MS, Cancado RD, Pollack-Filho F, Arruda MM, Vicari P, *et al.* Priapism is associated with sleep hypoxemia in sickle cell disease. *J Urol.* 2012 Oct;188(4):1245-51. DOI: <https://10.1016/j.juro.2012.06.015>
82. Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A, Alexopoulos EL, Ersu R, Joosten K, *et al.* Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management. *Eur Respir J.* 2016 Jan;47(1):69-94. DOI: <https://10.1183/13993003.00385-2015>
83. Grady AJ, Hankins JS, Haberman B, Schoumacher R, Stocks RM. Hydroxyurea treatment effect on children with sickle cell disease and obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2017 Sep;21(3):697-701. DOI: <https://10.1007/s11325-017-1458-9>
84. vanGeyzel L, Arigliani M, Inusa B, Singh B, Kozłowska W, Chakravorty S, *et al.* Higher oxygen saturation with hydroxyurea in paediatric sickle cell disease. *Arch Dis Child.* 2020 Jun;105(6):575-9. DOI: <https://10.1136/archdischild-2019-317862>

85. Qureshi A, Kaya B, Pancham S, Keenan R, Anderson J, Akanni M, *et al.* Guidelines for the use of hydroxycarbamide in children and adults with sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2018 May;181(4):460-75. DOI: <https://10.1111/bjh.15235>
86. Narang I, Kadmon G, Lai D, Dhanju S, Kirby-Allen M, Odame I, *et al.* Higher nocturnal and awake oxygen saturations in children with sickle cell disease receiving hydroxyurea therapy. *Ann Am Thorac Soc.* 2015 Jul;12(7):1044-9. DOI: <https://10.1513/AnnalsATS.201410-473OC>
87. Hayes D, Wilson KC, Krivchenia K, Hawkins SM, Balfour-Lynn IM, Gozal D, *et al.* Home oxygen therapy for children. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Feb 1;199(3):e5-e23. DOI: <https://10.1164/rccm.201812-2276ST>
88. Ip H, Kesse-Adu R, Howard J, Hart N, *et al.* Low flow nocturnal oxygen therapy does not suppress haemoglobin levels or increase painful crises in sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2013 May;161(3):455-6. DOI: <https://10.1111/bjh.12254>
89. Farrell AN, Goudy SL, Yee ME, Leu RM, Landry AM. Adenotonsillectomy in children with sickle cell disease and obstructive sleep apnea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018 Aug;111:158-61. DOI: <https://10.1016/j.ijporl.2018.05.034>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Julio Dámaso Fernández Águila: Concepción y diseño del trabajo, revisión bibliográfica, análisis e interpretación de los artículos consultados. Redacción y la corrección del manuscrito en su versión final.

Claudia Tamara Fernández González: Revisión bibliográfica, análisis e interpretación de los artículos consultados. Redacción y corrección del manuscrito. Aprobó la versión final presentada.

Lázaro de la Cruz Avilés: Revisión bibliográfica, análisis e interpretación de los artículos consultados. Redacción y corrección del manuscrito. Aprobó la versión final presentada.