

ARTÍCULO ORIGINAL

Alteraciones funcionales ventilatorias en pacientes adultos con drepanocitosis

Functional ventilatory alterations in adult patients with sickle cell disease

Andrés Pavel Peña Batista¹  Dianelis Perla Sierra Martínez¹  Julio Dámaso Fernández Águila¹  Maritza Cabrera Zamora¹  Reinaldo Pino Blanco¹  Flora Fernández Villares² 

¹ Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos, Cienfuegos, Cuba

² Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos, Cuba

Cómo citar este artículo:

Peña-Batista A, Sierra-Martínez D, Águila J, Cabrera-Zamora M, Pino-Blanco R, Fernández-Villares F. Alteraciones funcionales ventilatorias en pacientes adultos con drepanocitosis. **Medisur** [revista en Internet]. 2020 [citado 2020 Sep 19]; 18(1):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/4391>

Resumen

Fundamento: en los pacientes con drepanocitosis las alteraciones de la función pulmonar son frecuentes y pueden detectarse por la espirometría.

Objetivo: describir las alteraciones de la función ventilatoria en los pacientes con drepanocitosis seguidos en consulta provincial de hemoglobinopatías.

Métodos: estudio observacional, descriptivo, de corte transversal. Se incluyeron 76 pacientes, seleccionados por muestreo no probabilístico accidental, de 88 adultos seguidos en el Hospital Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Las variables estudiadas fueron: edad, sexo, tipo de hemoglobinopatía, síntomas respiratorios, antecedentes de síndrome torácico agudo, (formas clínicas y número de eventos), comorbilidades y patrón ventilatorio. Las pruebas funcionales ventilatorias se realizaron con Microspiro digital Hellige.

Resultados: el grupo de edad entre 20-29 años fue el más frecuente (34,2 %). Hubo discreto predominio del sexo femenino (56,1 %) y del genotipo SS (67,1 %). El más frecuente de los síntomas respiratorios fue la disnea y entre las comorbilidades la insuficiencia cardíaca en 9,2 % de los enfermos. En 42,1 % se registró antecedentes de síndrome torácico agudo, neumonía en la mayoría de los casos. Nueve enfermos (11,8 %) presentaron trastornos obstructivos y 43 enfermos (56,6 %) un patrón restrictivo.

En el genotipo SS el riesgo de tener alteraciones en la espirometría resultó tres veces mayor que el resto [OR=3,2 IC (1,7-5,9)]

Conclusiones: resultó común el hallazgo de prueba funcional ventilatoria alterada con predominio del patrón restrictivo. Estas modificaciones se observaron con mayor frecuencia en pacientes con el genotipo SS.

Palabras clave: anemia de células falciformes, ventilación pulmonar, espirometría

Abstract

Foundation: in patients with sickle cell disease, lung function abnormalities are frequent and can be detected by spirometry.

Objective: to describe the disturbances of the respiratory functions in patients with sickle cell disease followed in a provincial consultation of hemoglobinopathies.

Methods: observational, descriptive, cross-sectional study. Seventy six patients, selected by accidental non-probabilistic sampling, of 88 adults followed at the Dr. Gustavo Aldereguía Lima Hospital were included. The variables studied were: age, sex, type of hemoglobinopathy, respiratory symptoms, history of acute thoracic syndrome, (clinical forms and number of events), comorbidities and ventilatory pattern. Functional ventilatory tests were performed with Hellige digital Microspiro.

Results: the age group between 20-29 years was the most frequent (34.2%). There was a discrete female predominance (56.1%) and the SS genotype (67.1%). The most frequent of the respiratory symptoms was dyspnea and among the comorbidities heart failure in 9.2% of the patients. In 42.1% there was a history of acute chest syndrome, pneumonia in most cases. Nine patients (11.8%) presented obstructive disorders and 43 patients (56.6%) a restrictive pattern. In the SS genotype the risk of having spirometry alterations was three times higher than the rest [OR = 3.2 IC (1.7-5.9)]

Conclusion: the finding of altered respiratory functional test with a predominance of the restrictive pattern was common. These modifications were observed more frequently in patients with the SS genotype.

Key words: anemia, sickle cell, respiration, spirometry

Aprobado: 2020-01-08 10:33:46

Correspondencia: Andrés Pavel Peña Batista. Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos. andres.batista@gal.sld.cu

INTRODUCCIÓN

El término drepanocitosis se utiliza para designar a un grupo de anemias hemolíticas congénitas que tiene en común el predominio de la hemoglobina (Hb) S. Incluye al estado homocigótico (SS) o anemia drepanocítica (AD) y a otros genotipos como la hemoglobinopatía SC (HSC) y la S β talasemia (Sβ tal).

Se estima que cada año nacen alrededor de 300 000 niños con la enfermedad, los países con mayor número de nacimientos son Nigeria, República Democrática del Congo e India. Es el trastorno monogénico más común en el mundo.⁽¹⁾

La polimerización de la Hb, la vasooclusión y la anemia hemolítica juegan un papel fundamental en la fisiopatología de la drepanocitosis y precipitan una cascada de eventos que conducen a un amplio rango de complicaciones. Estos procesos incluyen disfunción del endotelio vascular, deficiencia funcional del óxido nítrico (ON), inflamación, estrés oxidativo, daño en la reperfusión, hipercoagulabilidad, aumento de la adhesión al endotelio de los neutrófilos y activación de las plaquetas.⁽²⁻⁴⁾

Manifestaciones respiratorias agudas y crónicas aparecen frecuentemente en estos enfermos y constituyen un importante factor de riesgo para una muerte prematura.⁽⁵⁾ La espirometría es un estudio de fácil ejecución, no invasivo, de bajo costo y con una sensibilidad razonable para detectar o confirmar las afectaciones de la función ventilatoria.⁽⁶⁻⁸⁾

La literatura científica que aborda el tema es limitada y no existen antecedentes en la provincia. Se realiza la investigación con el objetivo de describir las alteraciones de la función

MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo, de corte transversal. Se solicitó la participación en el estudio, a todos los pacientes (88) seguidos en consulta de hemoglobinopatías del Hospital General Universitario Gustavo Aldereguía Lima, de Cienfuegos (universo) y se trabajó con los 76 pacientes que cooperaron y estuvieron disponibles para realizar las evaluaciones correspondientes (muestreo no probabilístico accidental).

Criterios de inclusión:

Diagnóstico confirmado de drepanocitosis (Hb SS, Hb SC, Hb Sβ tal) mediante electroforesis de hemoglobina y estudio familiar.

Brindar su consentimiento de participación en el estudio por escrito.

Criterios de exclusión:

Complicación aguda de la drepanocitosis (crisis) en el momento de realizarle la prueba funcional ventilatoria (PFV).

Las crisis constituyeron una causa de exclusión temporal, porque se aplazaba la realización de la prueba por tres meses y se realizaba a ese tiempo.

Mediante revisión documental de la historia clínica y por entrevista médica, se obtuvo la información necesaria para completar un modelo de recolección de datos. Las variables estudiadas fueron: edad, sexo, tipo de hemoglobinopatía, presencia de síntomas respiratorios mantenidos durante más de un mes en el último año, antecedentes de síndrome torácico agudo (STA), forma clínica del STA y número de eventos, comorbilidades y patrón ventilatorio resultado de la PFV.

Se realizó PFV a los pacientes, mediante un Microspiro digital Hellige. Las pruebas fueron efectuadas por el mismo técnico, en el horario de la mañana e informadas por especialistas en Neumología.

Los parámetros analizados fueron la capacidad vital forzada la (CVF) y el volumen espiratorio forzado (VEF). La PFV se consideró normal, restrictiva u obstructiva, según se describe a continuación:

Normal: CVF mayor del 80 % del valor predicho para su edad y talla. VEF en 1 seg mayor del 80 % del valor predicho para su edad y talla. Índice de Tiffenau (VEF1seg /CVF) mayor del 75 %.

Restrictivo: CVF menor del 80 % del valor predicho para su edad y talla. VEF en 1 seg mayor del 80 % del valor predicho para su edad y talla o disminuido pero en proporción con la disminución de la CVF. Índice de Tiffenau (VEF1seg /CVF) mayor del 75%.

Obstructivo: CVF mayor del 80 % del valor predicho para su edad y talla o disminuida pero por aumento del volumen residual. VEF1 en 1 seg

menor del 80 % del valor predicho para su edad y talla. Índice de Tiffenau (VEF1seg /CVF) menor del 75 %.

Se confeccionó una base de datos mediante el uso del procesador estadístico SPSS versión 15 para Windows. Se utilizó cuando fue necesaria la estadística inferencial para ayudar a la descripción de los resultados. Se empleó el chi cuadrado y el *odds ratio* (razón de ventaja), con un intervalo de confianza del 95 %.

Los resultados se expresan en tablas y gráficos mediante números absolutos y porcentajes.

Consideraciones éticas:

Se explicó a los pacientes en qué consistía el

estudio y se obtuvo su consentimiento de participación por escrito. El estudio se realizó según lo establecido en la Declaración de Helsinki (Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptada por la Asamblea Médica Mundial) y sus posteriores clarificaciones.⁽⁹⁾

RESULTADOS

La edad media de los pacientes fue de 37,8 años. El grupo de edad entre 20-29 años fue el más frecuente, pero más del 40 % de los enfermos, superaban los 40 años de edad. Hubo discreto predominio del sexo femenino y el genotipo más común fue el estado homocigótico para la HbS, en las dos terceras partes de los pacientes. (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de pacientes por grupos de edades, sexo y tipo de hemoglobinopatía

Característica	No.	%
Grupos de edades		
Menor de 20 años	4	5,3
Entre 20 y 29 años	26	34,2
Entre 30 y 39 años	15	19,7
Entre 40 y 49 años	16	21,1
50 años y más	15	19,7
Sexo		
Masculino	33	43,4
Femenino	43	56,6
Tipo de hemoglobinopatía		
Hb SS	51	67,1
Hb SC	18	23,7
Hb Sβ	7	9,2

Refirieron síntomas respiratorios mantenidos por más de un mes, durante el año anterior a su inclusión en el estudio, 57,9 % de los enfermos. El síntoma más frecuente fue la disnea, seguida de la expectoración. Entre las comorbilidades

que pueden causar síntomas respiratorios, se recogió el antecedente de insuficiencia cardíaca en 9,2 % de los enfermos. Otras afecciones se presentaron en menos de 4 % de los incluidos. En 42,1 % había registrado la ocurrencia de al menos un evento de STA. (Tabla 2).

Tabla 2. Existencia de síntomas respiratorios, comorbilidades y antecedentes de síndrome torácico agudo en los pacientes estudiados

Característica	No.	%
Síntomas respiratorios		
Disnea	27	35,5
Expectoración	12	15,8
Tos seca	10	13,2
Dolor torácico	10	13,2
Ninguno	32	42,1
Comorbilidades		
Insuficiencia cardiaca	7	9,2
Bronquitis crónica	3	3,9
Enfisema pulmonar	2	2,6
Asma bronquial	1	1,3
Otras	1	1,3
Antecedente de síndrome torácico agudo		
Sí	32	42,1
No	44	57,9

Entre los de síntomas torácicos agudos (STA) reportados, fueron por neumonías 84,3 % e infartos pulmonares 15,6 %. En 13 enfermos (40,6 % de los que tuvieron STA y 17,1 % del total estudiado) se recogió el antecedente de tener más de dos eventos.

La función ventilatoria fue normal en 24 enfermos (31,6 %), nueve presentaron trastornos obstructivos (11,8 %) y hubo predominó del patrón restrictivo (43 enfermos; 56,6 %) según puede observarse en la figura 1.

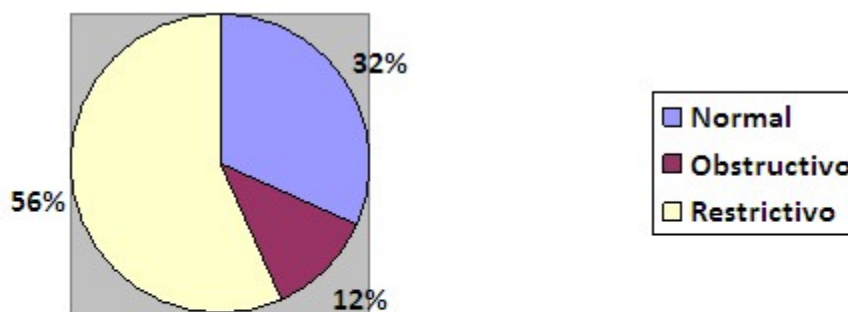


Figura 1. Distribución de los pacientes según patrón de la prueba funcional respiratoria.

Entre los pacientes con PFV alteradas, 59,6 % tuvieron STA. Por otra parte, se demostró la existencia de trastornos en la ventilación

pulmonar en 96,9 % de quienes tuvieron STA. (Tabla 3).

Tabla 3. Relación entre la existencia trastornos ventilatorios y los antecedentes de síndrome torácico agudo

Síndrome torácico agudo	Prueba funcional ventilatoria			
	Alterada n=52		Normal n=24	
	No.	%	No.	%
Sí	31	59,6	1	4,2
No	21	40,4	23	95,8

De los 51 pacientes con Hb SS, 88,2 % tuvieron PFV con anomalías. Este genotipo mostró un

riesgo de tener alteraciones en la espirometría tres veces mayor que el resto [OR=3,2 IC (1,7-5,9)]. (Tabla 4).

Tabla 4. Relación de pacientes según la existencia trastornos ventilatorio y el tipo de hemoglobinopatía

Tipo de hemoglobinopatía	Prueba funcional ventilatoria				Total	
	Alterada (n=52)		Normal (n=24)		No.	%
	No.	%	No.	%		
Genotipo *						
Hb SS	45	88,2	6	11,8	51	100
Otros genotipos	7	28,0	18	72,0	25	100
Número de eventos de síndrome torácico agudo						
Hasta 2 eventos	18	94,7	1	5,3	19	100
Más de 2 eventos	13	100	0	0	13	100

* $\chi^2=28.2$ $gI=1$ $p=0,000$ OR=3.2 IC (1.7-5.9)

Todos los pacientes que presentaron más de dos eventos de STA tuvieron alteradas las PFV. Del mismo modo, la mayoría (94,7 %) de los que tuvieron hasta dos eventos también presentaron alteraciones espirométricas. En este estudio no hubo diferencias entre el número de eventos de STA y alteraciones en la PFV.

DISCUSIÓN

La mayoría de los nacidos con drepanocitosis en países desarrollados alcanzan la adultez. Sin embargo, muchos de los originarios de África, mueren antes de los cinco años de edad, en

ocasiones sin diagnóstico.⁽¹⁰⁾ Según el Registro Nacional de Hemoglobinopatías del Reino Unido (nhr.mdsas.com), en 2017, 23 % de los enfermos eran mayores de 40 años y en la cohorte de seguimiento de pacientes de Jamaica, más de la mitad sobrepasan esta edad.⁽¹¹⁾ En el estudio que se presenta, la edad media de los pacientes se acerca a los 40 años y el porcentaje de quienes llegan a la quinta década de la vida, es similar al de otras naciones que han conseguido aumentar la supervivencia de los pacientes con anemia falciforme. En contextos con recursos adecuados el estimado de supervivencia varía entre la quinta y séptima década en aquellos con Hb SS y

puede ser mayor en otras variantes.^(12, 13) Conforme a lo reportado en investigaciones cubanas, hubo predominio del sexo femenino y del genotipo SS.^(14,15)

La disnea fue el síntoma predominante, a diferencia de otros estudios en que fue la tos.⁽⁷⁾ La presencia de insuficiencia cardíaca como comorbilidad, puede ser una explicación para esto. Esta afección se describe entre 8 y 25 % de los enfermos con drepanocitosis.⁽¹⁶⁾

La frecuencia de asma bronquial de la investigación es muy baja. Tomando como referencia estudios que demostraron obstrucción e hiperreactividad de las vías aéreas inferiores en niños con drepanocitosis, se estima que entre 30 y 70 % de los pacientes tienen asma.⁽¹⁷⁾ Esta prevalencia 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 anemia falciforme son consecuencia del incremento de la hemólisis.⁽¹⁷⁾

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", expresada con frecuencia en la drepanocitosis y que se asocia a complicaciones como el STA, infarto cerebral, crisis vasooclusivas dolorosas (CVD) y mortalidad en edades tempranas.⁽¹⁸⁻²⁰⁾ No hay estudios que hayan caracterizado rigurosamente el "fenotipo asma" en la drepanocitosis.

El antecedente de STA se recogió en un porcentaje elevado de pacientes, la mayoría se identificaron como neumonías. STA es un término genérico utilizado por primera vez por Charache en 1979⁽²¹⁾ para designar las complicaciones pulmonares de la drepanocitosis, y refleja la dificultad para diferenciar la infección de otras causas, como el infarto por oclusión de las arteriolas pulmonares o el tromboembolismo. En un estudio publicado en el año 2000 por el *National Acute Chest Syndrome Study Group* se identificó un agente infeccioso en el 54 % de los casos.⁽²²⁾

El STA es una complicación con gran impacto en la morbilidad y en la mortalidad de la

drepanocitosis. Aproximadamente la mitad de los enfermos, van a tener al menos un episodio en su vida. Representa la segunda casusa de hospitalización, después de las CVD. La mortalidad puede variar entre 1 y 9 %, es cuatro veces mayor en los adultos que en los niños.^(23,24)

Aproximadamente la tercera parte de los pacientes tuvieron un patrón ventilatorio clasificado como normal. Esta proporción es superior a la de un estudio realizado en Brasil (22 %)⁽⁷⁾ e inferior a la encontrada en el Instituto de Hematología e Inmunología de La Habana, Cuba (52,8 %).⁽⁶⁾

El patrón restrictivo fue el más frecuente (56,6 %). Mesa reportó 47,1 %, y Fonseca 33 %, con 50 % de pacientes que presentaban un trastorno mixto o combinado.^(6,7) Una investigación realizada en niños, demostró que el patrón ventilatorio más frecuente, también fue el restrictivo en 78 % de los pacientes.⁽²⁵⁾

Los trastornos ventilatorios restrictivos, probablemente se deban a la ocurrencia de infartos por vasooclusión, con sustitución del parénquima pulmonar por tejido fibrótico. Estos eventos, afectan la elasticidad pulmonar y la expansión de la pared torácica, ocasionando las limitaciones observadas, situación que puede empeorar con la edad.⁽⁶⁾ 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.⁽²⁵⁾

La asociación de PFV anómala con los antecedentes de STA y con la hemoglobinopatía SS, fue descrita previamente en Cuba⁽⁶⁾ y corroborada por autores de otros países.^(7,25) Múltiples investigaciones destacan mayor frecuencia de eventos clínicos (entre ellos STA) en los pacientes con Hb SS que en otros genotipos. La probabilidad tres veces mayor de tener PFV alterada, demostrada en los enfermos con AD, es consecuencia de la mayor severidad clínica de esta variante.^(23,26)

Se ha descrito una relación directamente proporcional entre el número de STA y el grado de deterioro funcional respiratorio.⁽⁶⁾ Powars planteó que el número total de episodios de STA es el factor de riesgo más importante en la aparición del daño pulmonar crónico, y por consiguiente, de las alteraciones ventilatorias características.⁽²⁷⁾ Aunque todos los pacientes

que tuvieron más de dos STA, también tenían alteraciones de la PFV, la mayoría de los que tuvieron dos eventos o menos, igualmente tenían la PFV alterada, por lo que en este estudio se demostró mayor asociación con el antecedente de STA que con la cantidad de eventos.

Conflicto de intereses: No existe conflicto de intereses.

Contribución de autoría:

Dr. Andrés Pavel Peña Batista, concepción metodológica, recogida de datos, redacción.

Dianelys Perla Sierra Martínez, búsqueda bibliográfica.

Dr. Julio D. Fernández Águila, concepción metodológica, recogida de datos, búsqueda bibliográfica, análisis crítico.

Dra. Maritza M. Cabrera Zamora, revisión crítica, redacción.

Dr. Reinaldo Pino Blanco,⁽⁵⁾ revisión crítica, recogida de datos.

Est. Flora A. Fernández Villares, búsqueda bibliográfica, trabajo con bibliografía.

Financiación: Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Piel FB, Patil AP, Howes RE, Nyangiri O, Ghething P, Dewi M, et al. Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates: a contemporary geostatistical model-based map and population estimates. *Lancet*. 2013 ; 381: 142-51.
2. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet*. 2010 ; 376: 2018-31.
3. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 2017 ; 376: 1561-73.
4. Chakravorty S, Williams TN. Sickle cell disease: a neglected chronic disease of increasing global health importance. *Arch Dis Child*. 2015 ; 100: 48-53.
5. Ballas SK, Lieff S, Benjamin JJ, Dampier CD, Heeney MM, Hoppe C, et al. Definitions of the

phenotypic manifestations of sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2010 ; 85 (1): 6-1.

6. 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 [revista en Internet]*. 2002 [cited 6 Feb 2018] ; 18 (2): [aprox. 9p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892002000200007.

7. Fonseca CSV, Araújo-Melo CA, Matias de Carvalho R, Barreto-Neto J, Gonçalves Araújo J, Cipolotti R. Função pulmonar em portadores de anemia falciforme. *Rev Paul Pediatr*. 2011 ; 29 (1): 85-90.

8. Guerra-Paredes M, Camacho-Machín ML, Fortún-Prieto A. Función pulmonar en pacientes con anemia drepanocítica. *Rev Ciencias Médicas [revista en Internet]*. 2005 [cited 8 Ene 2018] ; 9 (3): [aprox. 9p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942005000300008.

9. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 2013 ; 310 (20): 2191-4.

10. 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 ; 41 (6 Suppl 4): S5398-S405.

11. Serjeant GR, Chin N, Asnani MR, Serjeant BE, Mason KP, Hambleton IR, et al. Causes of death and early life determinants of survival in homozygous sickle cell disease: the Jamaican cohort study from birth. *PLoS One*. 2018 ; 13 (3): e0192710.

12. Gardner K, Douiri A, Drasar E, Allman M, Mwirigi A, Awogbade M, et al. Survival in adults with sickle cell disease in a high-income setting. *Blood*. 2016 ; 128 (10): 1436-1438.

13. Elmariah H, Garrett ME, De Castro LM, Jonassaint JC, Ataga KI, Eckman JR, et al. Factors associated with survival in a contemporary adult sickle cell disease cohort. *Am J Hematol*. 2014 ; 89 (5): 530-5.

14. Machín-García S, Álvarez-Molina I, Svarch E, Menéndez-Veitía A, Hernández-Padrón C, Sosa-Palacios O. Morbilidad y mortalidad de la anemia drepanocítica. Estudio observacional de 36 años. *Revista Cubana de Hematol, Inmunol y Hemoter*. 2015 ; 31 (3): 265-76.
15. Machín-García, Guerra-Alfonso, Svarch E, Espinosa-Martínez E, Mesa-Cuervo JR, Dorticós-Balea E, et al. Morbiletalidad en pacientes adultos con drepanocitosis. *Revista Cubana de Hematol, Inmunol y Hemoter [revista en Internet]*. 2004 [cited 5 Ene 2017] ; 20 (2): [aprox. 12p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892004000200004.
16. Fitzhugh CD, Lauder N, Jonassaint JC, Telen MJ, Zhao X, Wright EC, et al. Cardiopulmonary complications leading to premature deaths in adult patients with sickle cell disease. *Am J Hematol*. 2010 85-1.
17. Newaskar M, Hardy KA, Morris CR. Asthma in Sickle Cell Disease. *Scientific World Journal*. 2011 (11): 1138-52.
18. Paul R, Minniti CP, Nouraie M, Luchtman-Jones L, Campbell A, Rana S, et al. Clinical correlates of acute pulmonary events in children and adolescents with sickle cell disease. *Eur J Haematol*. 2013 ; 91: 62-8.
19. De Baun MR, Rodeghier M, Cohen R, Kirkham FJ, Rosen CL, Roberts I, et al. Factors predicting future ACS episodes in children with sickle cell anemia. *Am J Hematol*. 2014 ; 89: E212-7.
20. Pahl K, Mullen CA. Acute chest syndrome in sickle cell disease: Effect of genotype and asthma. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2016 Abr ; 241 (7): 745-58.
21. Charache S, Scott JC, Charache P. Acute chest syndrome in adults with sickle cell anemia. *Arch Intern Med*. 1979 ; 139 (1): 67-9.
22. 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.
23. Allareddy V, Roy A, Rotta A. Outcomes of acute chest syndrome in adult patients with sickle cell disease: predictors of mortality. *PLoS ONE*. 2014 ; 9 (4): e94387.
24. Lopes de Castro Lobo C, Matos do Nascimento E, Carvalho de Jesusa LJ, Gotelip de Freitas T, Ronaldo Lugonc J, Ballasa SK. Mortality in children, adolescents and adults with sickle cell anemia in Rio de Janeiro, Brazil. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2018 ; 40 (1): 37-42.
25. 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.
26. Magalhães-Aleluia M, Cardoso-Fonseca TC, Quinto-Souza R, Idalina- Neves F, Conceição da Guarda C, Pereira-Santiago R, et al. Comparative study of sickle cell anemia and hemoglobin SC disease: clinical characterization, laboratory biomarkers and genetic profiles. *BMC Hematology*. 2017 ; 17: 15.
27. Powars D, Weidman JA, Odom-Maryon T, Nilan JC, Johnson C. Sickle cell chronic lung disease: prior morbidity and the risk of pulmonary failure. *Medicine (Baltimore)*. 1988 ; 67: 66-76.