

## ¿Es realmente asintomático el portador de la hemoglobina S?

### Is hemoglobin s carrier really asymptomatic?

Dra. Olga M Agramonte Llanes, Dra. Yesy Expósito Delgado, Lic. Maidelin Miguel Morales, Lic. Yaneth Zamora González.

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

La controversia sobre si el estado de portador de la hemoglobina S debe ser visto como una enfermedad benigna o como un fenotipo intermedio de la anemia de células falciformes se mantiene hasta nuestros días. Los reportes de complicaciones renales, tromboembólicas y de muerte súbita relacionadas con el ejercicio en estos individuos, demandan la necesidad de un consenso en relación con este concepto. Nuestro objetivo es dirigir la atención hacia este grupo de personas que presentan una afectación genética de la síntesis de hemoglobina, identificar y detectar tempranamente complicaciones derivadas de esta condición genética, con el fin de proporcionarles una mejor atención médica y contribuir a definir si realmente el portador de la hemoglobina S es asintomático.

Palabras clave: portador de hemoglobina S, asintomático.

---

#### ABSTRACT

Controversy over whether sickle cell trait should be considered as a benign disease or as an intermediate phenotype of sickle cell anemia has remained to this day. Reports of renal complications and sudden death associated to exercise in these individuals as well as thromboembolic complications demand the need for

consensus regarding this concept. It is our goal with this paper to draw attention to this group of individuals, identifying and detecting early complications of their genetic condition in order to provide better health care and actually help to define whether or not sickle cell trait is asymptomatic in carriers.

**Keywords:** sickle cell trait, asymptomatic.

---

## INTRODUCCIÓN

En el mundo existe un estimado entre 100 - 300 millones de habitantes reconocidos como portadores de hemoglobina S (Hb S),<sup>1,2</sup> condición resultante de la sustitución de ácido glutámico por valina en la posición 6 del gen  $\beta$  de la globina a nivel del brazo corto del cromosoma.11 Se caracterizan por la herencia de un gen normal de hemoglobina A heredado de uno de los padres y un gen mutado heredado del otro padre (AS); mientras que en los individuos homocigóticos hay presencia de ambos genes mutados (SS).<sup>3</sup>

El mayor número de individuos portadores de hemoglobina S se encuentra en África y en la región del Mediterráneo. Aproximadamente una de cada tres personas en el oeste de África y uno de cada 5 en la península de Arabia Saudita (20 %), son portadores del gen de la hemoglobina S.<sup>2</sup> En los Estados Unidos de Norteamérica (EUA), la prevalencia en la población afroamericana es del 6 %; y en la población blanca americana es del 0,01 - 0,05 %.<sup>3</sup> En Cuba, la frecuencia de portadores de Hb S es del 3,08 %.<sup>4</sup>

En el portador de la hemoglobina S ocurre un incremento de la falciformación y de la polimerización bajo condiciones de hipoxia marcada, acidosis, incremento en la viscosidad, deshidratación e hipotermia. La intensidad de la polimerización disminuye en algunos individuos que muestran concentraciones de hemoglobina S bajas. Estudios *in vitro* establecen que en los heterocigóticos para el gen de la hemoglobina S, los eritrocitos falciforman cuando el nivel de oxígeno disminuye al 2 % comparado con 4 - 6 % para los pacientes homocigóticos.<sup>5</sup> A una saturación de oxígeno del 0 %, aproximadamente el 35 % de los hematíes del heterocigoto para la hemoglobina S falciforman en comparación con el homocigoto, que a esa misma saturación de oxígeno falciforman el 70 % de sus hematíes.<sup>6</sup>

Siempre se consideró al estado heterocigótico para la hemoglobina S como una condición benigna, un individuo no enfermo; parcialmente protegido contra la malaria<sup>7-9</sup> y sin evidencias de crisis dolorosas; aunque determinados procesos patológicos que causan hipoxia, acidosis, deshidratación, hiperosmolaridad, hipotermia o elevación del 2,3-DPG (2,3 difosfoglicerato) eritrocitario pueden transformar el estado de portador de hemoglobina S en un síndrome que recuerda el fenómeno vasoclusivo debido a la rigidez de los eritrocitos;<sup>10</sup> características estas mostradas por el paciente homocigótico.<sup>11-13</sup>

En Cuba, como en los EUA y otros países, los individuos AS son elegibles como donantes de sangre y la calidad de sus hemocomponentes es comparable a la de los individuos con Hb AA; así como sus valores de hemoglobina, hematocrito y

expectativa de vida son similares al resto de la población normal.<sup>14-19</sup> Sin embargo, los filtros para leucocitos tienden a ser obstruidos por la sangre de los donantes portadores de hemoglobina S.<sup>20</sup> Los concentrados eritrocitarios obtenidos de estos individuos no deben ser transfundidos al paciente homocigótico.

Un gran número de trabajos en la literatura comunican múltiples evidencias de morbilidad en estos individuos, lo que sugiere que la afirmación tan conocida de que el portador de hemoglobina S es un sujeto asintomático, hoy en día no resulta absoluta.

Las manifestaciones clínicas que presenta el portador de la hemoglobina S se clasifican en cuatro grupos<sup>21-24</sup>

- **Definitivas:** carcinoma de la médula renal, hematuria, necrosis papilar renal, hipostenuria, infarto esplénico, rhabdomiólisis, muerte súbita relacionada con el ejercicio y la protección contra la malaria por *Plasmodium falciparum*.
- **Probables:** hifema complicado, tromboembolismo venoso (TEV), pérdidas fetales, bajo peso al nacer.
- **Posible:** síndrome torácico agudo, bacteriuria asintomática en el embarazo y retinopatía proliferativa.
- **Improbable:** accidente vascular encefálico, litiasis vesicular, priapismo, úlceras maleolares y necrosis avascular de la cabeza femoral.

## COMPLICACIONES RENALES

Existen determinadas condiciones al nivel de la médula renal para que la Hb S polimerice, como la hipoxia, la acidosis, la elevada concentración intracelular de Hb S y la alta osmolaridad. Además, existen escasos vasos sanguíneos y una gran disrupción de los vasos rectos del riñón.<sup>25</sup>

Las complicaciones renales son las alteraciones más conocidas del portador de hemoglobina S. Entre ellas se encuentran la necrosis papilar renal, la hematuria y la hipostenuria.<sup>26</sup> Existen reportes en los que se presenta al estado de portador de hemoglobina S como un factor de riesgo para el desarrollo de nefropatía diabética.<sup>27-29</sup>

Estudios realizados describen una alta asociación de enfermedad renal en estadio final y el estado heterocigótico de la hemoglobina S.<sup>30,31</sup>

La hematuria fue la primera de las manifestaciones renales descritas hace más de 50 años y fisiopatológicamente, se invocan factores como la disposición anatómica de la vena renal sobre la cual ejercen presión la arteria aorta y la vena mesentérica, además de su longitud. Se presenta con mayor frecuencia de forma unilateral en el riñón izquierdo, por su mayor tamaño, y aun cuando se plantea que ocurre a cualquier edad, el 4 % de los portadores adultos presentan esta manifestación clínica más frecuentemente que en los niños. Puede ser macroscópica o microscópica, y dolorosa. La acidosis que presenta el ambiente de la médula renal con baja tensión de oxígeno y alta osmolaridad, condiciona la

presencia de hematuria en estos individuos. El enlentecimiento del flujo sanguíneo en los vasos rectos de la médula renal puede aumentar la deshidratación y lleva a la falciformación, la vasoclusión y a microinfartos medulares. Estas mismas alteraciones vasculares llevan a hipostenuria y se plantea que en algunas familias existe predisposición a presentarlas, lo que en muchas de ellas provoca una mayor tolerancia del procedimiento de diálisis por mayor tiempo. Esto ha llevado a plantear que la condición de portador de hemoglobina S confiere alguna ventaja en cuanto a la sobrevida, que justifica entre ellos un alto número de pacientes con enfermedad renal en estadio final.<sup>25</sup>

El carcinoma de la médula renal se ha considerado casi patognomónico de los portadores de hemoglobina S.<sup>13</sup> Este es un tumor raro, altamente agresivo, que aparece casi exclusivamente en el portador de hemoglobina S y en pacientes menores de 24 años, principalmente del sexo masculino. Después de esta edad son afectados ambos sexos por igual. Infiltra desde el epitelio de los conductos colectores distales y crece con un patrón infiltrativo, invadiendo los sinusoides renales. Predomina en el riñón derecho, presenta lobulaciones y es pobremente circunscrito. Las características tumorales de la célula predominante consisten en un grupo primario cohesionado de células con citoplasma vacuolado, displasia y núcleo indentado, con nucleolo prominente. El tumor tiene una característica distintiva comparada con el cáncer de células renales porque involucra al cromosoma 11, el mismo que porta al gen de la globina. En los estudios realizados se comportó monosómicamente, lo cual demuestra un trastorno molecular. En todos los pacientes la enfermedad se detecta en fase de diseminación, con pobre respuesta al tratamiento con quimio-radioterapia y una elevada mortalidad.<sup>31-34</sup>

## MUERTE SUBITA Y RABDOMIOLISIS

El ejercicio intenso tiene múltiples efectos que potencialmente pudieran favorecer la falciformación de la hemoglobina S. La disminución del volumen plasmático y el pH, el incremento en el flujo simpático, el estrés oxidativo, la elevación de la temperatura, la perfusión microvascular, la hipoxia tisular y la liberación de mediadores inflamatorios, están incluidos dentro de este grupo de factores.<sup>35</sup> La relación entre la muerte súbita, la rabdomiolisis y el estado de portador de hemoglobina S se describe, principalmente, en individuos que durante la realización de una jornada de ejercicios físicos intensos a una altura elevada y entrenados de forma incompleta, presentan signos de deshidratación o hipertermia.

El síndrome de rabdomiolisis se plantea en aquellos individuos que presentan resultados de laboratorio típicos de hiperpotasemia, acidosis, elevación de la fosfocreatina cinasa y fallo renal secundario a mioglobinemia.<sup>25</sup>

El riesgo de muerte súbita es mucho mayor en los individuos AS, según los reportes hechos por los servicios médicos de las fuerzas armadas y los clubs de atletas, principalmente los de fútbol.<sup>36,37</sup> Se plantea que existe un riesgo aproximadamente 30 veces mayor de muerte súbita en individuos AS negros reclutados por el ejército, con un riesgo de muerte inexplicable de 32,2 muertes por cada 100 portadores de hemoglobina S, comparados con los individuos AA, en los cuales el riesgo es de 1,2 por cada 100 individuos reclutados. También existen reportes de colegios de futbolistas sobre muertes ocurridas, principalmente durante los entrenamientos más que durante la realización del juego en sí, con una mayor frecuencia en individuos AS.<sup>36,37</sup> Otros estudios también demuestran que el riesgo de muerte súbita y rabdomiolisis es mayor que en los individuos sanos.<sup>38</sup>

No se conoce exactamente la fisiopatología de esta complicación pero se sugiere que la deshidratación y la acidosis resultantes de una actividad física vigorosa inducen polimerización de la hemoglobina S y llevan a la oclusión vascular, así como al daño endotelial, y ocurre una cascada de eventos que conduce a rabiomiolisis, mioglobinuria, fallo renal agudo, liberación de sustancias vasoactivas, coagulación intravascular diseminada y vasoconstricción coronaria. Recientemente se demostró que la estructura capilar del músculo esquelético en sujetos portadores puede diferir considerablemente de los individuos controles, lo que fue comprobado en las biopsias de músculos de voluntarios AS en los que se observó un mayor tamaño de la microvasculatura de  $> 10 \mu\text{m}$  con una reducción total de la densidad de los capilares y del grado de tortuosidad. Estos cambios contribuyen a la mala distribución de la perfusión muscular, a la acidosis y a la rabiomiolisis.<sup>38-41</sup>

Añadido a esto es importante señalar el impacto de la disfunción autonómica cardiovascular que se ha observado en los portadores de hemoglobina S.<sup>42-45</sup> Estos estudios mostraron que, tanto el paciente con anemia drepanocítica como el portador de la hemoglobina S, presentan evidencias clínicas y de laboratorio de neuropatía autonómica, lo que constituye un riesgo demostrado de muerte súbita.<sup>43</sup>

A pesar de todos estos elementos, la Asociación Nacional de Entrenadores de los EUA aprobó una recomendación en la cual plantearon que los portadores de hemoglobina S podían realizar cualquier tipo de ejercicio físico previa realización de diferentes estudios de pesquisa, a lo cual se opuso la Asociación Americana para la Anemia Drepanocítica.<sup>25,38,46</sup>

## INFARTO ESPLÉNICO

La primera descripción de esta complicación asociada al estado de portador de la hemoglobina S fue realizada en 1940 y desde entonces, casi un centenar de casos han sido publicados. Puede presentarse uno o dos días después de la exposición a grandes alturas, largas travesías en aviones no presurizados o la práctica de deportes en regiones montañosas, donde estas áreas deportivas no están climatizadas. Muchos de los pacientes en quienes ocurre desconocen su condición de portadores. Se han reportado rangos de alturas entre 7 500 y 9 000 pies relacionados con el evento y en la mayoría de los casos los pacientes exhiben más del 40 % de Hb S.<sup>47</sup>

Se presenta en dos formas: una como un cuadro clínico ligero y otra, que es muy grave, donde existe un síndrome esplénico agudo con manifestaciones clínicas dadas por distensión, dolor abdominal severo y difuso localizado predominantemente en el hipocondrio izquierdo, esplenomegalia, signos de reacción peritoneal y defensa abdominal. Otras manifestaciones clínicas, como el derrame pleural, la atelectasia, incluso hasta la ruptura esplénica, pueden estar presentes en este evento, por lo que si existe sangramiento intrabdominal importante, absceso esplénico o hay evidencia de secuestro por coexistir con esferocitosis, está indicado realizar la esplenectomía. Los estudios de laboratorio muestran aumento de los niveles de bilirrubina, lactato deshidrogenasa (LDH) y reticulocitosis marcada, con evidencia clínica de anemia intensa. Los hallazgos del estudio histológico revelan aumento del tamaño del bazo con zonas de infarto hemorrágico, congestión vascular y una gran cantidad de hematíes falciformes en la pulpa roja esplénica.<sup>22</sup>

## PROTECCION CONTRA LA MALARIA

El hecho de que un alto porcentaje de individuos portadores de hemoglobina S no desarrollen la malaria cuando son inoculados específicamente con el *Plasmodium falciparum*, a diferencia de los individuos normales que sí la desarrollan ante la inoculación del mismo agente infectante, fue enunciado en 1945 y confirmado posteriormente por otros estudios, los que plantean la tolerancia a la malaria en estos individuos.<sup>48-52</sup>

Un alto número de personas mueren cada año por causa de la malaria y en otros casos, sufren complicaciones que ponen en peligro la vida. El *Plasmodium falciparum* es el responsable directo de estas complicaciones<sup>53</sup> y los pueblos que viven en áreas donde es endémico desarrollan un grado de inmunidad clínica protectora contra la malaria desde la infancia, la cual, posteriormente, comienza a disminuir. Se conoce que entre los 2 y 10 años de edad esa protección es del 20 % al 53 %; posterior a esta edad disminuye hasta el 30 %.<sup>49-51</sup>

Esta protección logra disminuir la frecuencia de la malaria ligera en el 50 %; en el 75 %, los ingresos hospitalarios; y en el 90 %, la malaria severa. A pesar de esto, existe un gran número de personas con valores submicroscópicos de parasitemia que permanecen asintomáticos debido a reinfecciones que cambian el escenario inmune y le aportan un grado de protección sobreañadida.<sup>51,54</sup>

Los mecanismos involucrados en la relación susceptibilidad-resistencia a la malaria incluyen factores genéticos, entre los que se encuentran las proteínas reguladoras del complemento, ejemplo, el receptor 1 del complemento; los ligandos similares a los antígenos de grupos sanguíneos, como los dominios de unión similares al grupo Duffy; dominios del grupo sanguíneo Gerbich negativo; el CD36 se relaciona con la resistencia en dependencia de que sea deficiente o no lo sea. También se invoca la participación de mecanismos moleculares específicos, la acción del mecanismo de la fagocitosis, la falciformación, la hemólisis y, por supuesto, de manera bien demostrada, los procesos de inmunidad innata y adquirida.<sup>55,56</sup>

No obstante, la referencia de que en estos pacientes predomina la tolerancia más que la resistencia se apoya en la inducción de la expresión de la enzima hemoxigenasa 1, implicada en la eliminación del hierro libre, lo que trae como consecuencia que se impida su acumulación y por tanto, disminuya la gravedad de la malaria.<sup>57</sup>

Otras manifestaciones clínicas que han sido reportadas en estos individuos involucran al sistema de la hemostasia, las complicaciones que presentan el feto y la madre durante el embarazo, parto y puerperio, los eventos de priapismo, así como la incidencia de úlceras maleolares sin otras causas que las puedan ocasionar, por lo que se impone ir tras su presencia teniendo en cuenta que para atribuir una complicación específica a los heterocigóticos para la hemoglobina S, como mínimo tiene que ocurrir con una mayor frecuencia que en los individuos de la población general.

Todos estos reportes, lejos de dar una imagen de empeoramiento o deterioro en estos individuos, estimulan a concentrar la atención en evidencias clínicas no habituales que, de ser ignoradas, solo acarrearían un daño orgánico evitable en los portadores de hemoglobina S y que demuestran que el estado de portador de esta hemoglobina no exonera de complicaciones a quienes la presentan.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ashley-Koch A, Yang Q, Olney RS. Sickle hemoglobin (HbS) allele and sickle cell disease: a HUGE Review. *Am J Epidemiol*. 2000 May 1;151(9):839-45.
2. World Health Organization. Sickle cell anemia. Report by the secretariat. 59th World Health Assembly. April 2, 2006.
3. Lorey FW, Arnopp J, Cunningham GC. Distribution of hemoglobinopathy variants by ethnicity in a multiethnic state. *Genet Epidemiol*. 1996;13(5):501-12.
4. González R, Ballester JM, Estrada M, Lima F, Martínez G, Wade M, et al. A study of the genetical structure of the Cuban population: red cell and serum biochemical markers. *Am J Hum Genet*. 1976 Nov;28(6):585-96.
5. Steinberg MH, Embury SH. Alfa-thalassemia in blacks: genetic and clinical aspects and interactions with the sickle hemoglobin gene. *Blood*. 1986 Nov;68(5):985-90.
6. Okoli K, Irani F, Horvath W. Pathophysiologic considerations for the interactions between obstructive sleep apnea and sickle hemoglobinopathies. *Med Hypotheses*. 2009 May;72(5): 578-80.
7. Beaudry JT, Krause MA, Diakite SA, Fay MP, Joshi G, Diakite M, et al. Ex-vivo cytoadherence phenotypes of Plasmodium falciparum strains from Malian children with hemoglobins A, S, and C. *PLoS One*. 2014 Mar 19;9(3):e92185.
8. Bougouma EC, Tiono AB, Ouédraogo A, Soulama I, Diarra A, Yaro JB, et al. Haemoglobin variants and Plasmodium falciparum malaria in children under five years of age living in a high and seasonal malaria transmission area of Burkina Faso. *Malar J*. 2012 May 4;11:154.
9. Taylor SM, Fairhurst RM. Malaria parasites and red cell variants: when a house is not a home. *Curr Opin Hematol*. 2014 May;21(3):193-200.
10. Vigilante JA, DiGeorge NW. Sickle cell trait and diving: review and recommendations. *Undersea Hyperb Med*. 2014 May-Jun;41(3):223-8.
11. Diaw M, Samb A, Diop S, Sall ND, Ba A, Cissé F, et al. Effects of hydration and water deprivation on blood viscosity during a soccer game in sickle cell trait carriers. *Br J Sports Med*. 2014 Feb;48(4):326-31.
12. Peces R, Peces C, Cuesta-López E, Vega-Cabrera C, Azorín S, Pérez-Dueñas V. Co-inheritance of autosomal dominant polycystic kidney disease and sickle cell trait in African Americans. *Nefrologia*. 2011;31(2):162-8.
13. Alappan N, Marak CP, Chopra A, Joy PS, Dorokhova O, Guddati AK. Renal medullary cancer in a patient with sickle cell trait. *Case Rep Oncol Med*. 2013;2013:129813
14. Sears DA. The morbidity of sickle cell trait: a review of the literature. *Am J Med*. 1978 Jun;64(6):1021-36.

15. Thogmartin JR, Wilson CI, Palma NA, Ignacio SS, Shuman MJ, Flannagan LM. Sick cell trait-associated deaths: a case series with a review of the literature. *J Forensic Sci.* 2011 Sep;56(5):1352-60.
16. Amar KO, Bourdonné O, Bruneau S, Sellami F, Richard P. Assessment of leucoreduction of sickle cell trait blood: quality of the filtered product. *Blood Transfus.* 2014 Jan;12 Suppl 1:s193-8.
17. Ould Amar AK. Red blood cells from donors with sickle cell trait: a safety issue for transfusion? *Transfus Med.* 2006 Aug;16(4):248-53.
18. American Red Cross. Blood donation eligibility guidelines. (citado July 26, 2014) Available at: <http://www.redcrossblood.org/donating-blood/eligibility-requirements>
19. Ahmed SG. Anaerobic storage of red blood cells: the need for caution regarding donor red cells with sickle cell trait. *Blood Transfus.* 2011 Jul;9(3):347.
20. Jacob EK, Emery RL, Orrock JM, van Buskirk CM, Gandhi MJ. Filter failures with sickling hemoglobin. *Transfusión.* 2009 Aug;49(8):1535-6.
21. Shiradhonkar S, Jha R, Rao BS, Narayan G, Sinha S, Swarnalata G. Acute cortical necrosis following renal transplantation in a case of sickle cell trait. *Indian J Nephrol.* 2011 Oct;21(4):286-8.
22. Huang RS, Tholpady A, Wahed A, Chang B, Bai Y. Therapeutic plasmapheresis and red blood cell exchange in a sickle cell trait patient with rhabdomyolysis. *J Clin Apher.* 2012;27(6):342-5.
23. Tsaras G, Owusu-Ansah A, Boateng FO, Amoateng-Adjepong Y. Complications associated with sickle cell trait: a brief narrative review. *Am J Med.* 2009 Jun;122(6):507-12.
24. Key NS, Derebail VK. Sickle-Cell Trait: Novel Clinical Significance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;2010:418-22.
25. Goldsmith JC, Bonham VL, Joiner CH, Kato GJ, Noonan AS, Steinberg HM. Framing the research agenda for sickle cell trait: building on the current understanding of clinical events and their potential Implications. *Am J Hematol.* 2012 March;87(3):340-6.
26. Gill BS, Aragon-Ching JB, Perlin E. Hematuria in sickle cell trait: the importance of ruling out occult cancer. *Ann Hematol.* 2012 Jan;91(1):137-8.
27. Ajayi AA, Kolawole BA. Sickle cell trait and gender influence type 2 diabetic complications in African patients. *Eur J Intern Med.* 2004 Aug;15(5):312-5.
28. Bleyer AJ, Reddy SV, Sujata L, Russell GB, Akinnifesi D, Bleyer AJ Jr, et al. Sickle cell trait and development of microvascular complications in diabetes mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Jun;5(6):1015-20.



29. Oli JM, Watkins PJ, Wild B, Adegoke OJ. Albuminuria in Afro-Caribbeans with Type 2 diabetes mellitus: is the sickle cell trait a risk factor? *Diabet Med*. 2004 May;21(5):483-6.
30. Derebail VK, Nachman PH, Key NS, Ansede H, Falk RJ, Kshirsagar AV. High prevalence of sickle cell trait in African Americans with ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Mar;21(3):413-7.
31. Hicks PJ, Langefeld CD, Lu L, Bleyer AJ, Divers J, Nachman PH, et al. Sickle cell trait is not independently associated with susceptibility to end-stage renal disease in African Americans. *Kidney Int*. 2011 Dec;80(12):1339-43.
32. Shetty A, Matrana MR. Renal medullary carcinoma: a case report and brief review of the literature. *Ochsner J*. 2014 Summer;14(2):270-5.
33. Gill BS, Aragon-Ching JB, Perlin E. Hematuria in sickle cell trait: the importance of ruling out occult cancer. *Ann Hematol*. 2012 Jan;91(1):137-8.
34. Maroja Silvino MC, Venchiarutti Moniz CM, Munhoz Piotto GH, Siqueira S, Galapo Kann A, Dzik C. Renal medullary carcinoma response to chemotherapy: a referral center experience in Brazil. *Rare Tumors*. 2013 Aug 20;5(3):e44.
35. Kuypers FA, Marsh AM. Research in athletes with sickle cell trait: just do it. *J Appl Physiol* (1985). 2012 May;112(9):1433.
36. Hosick, MB. Protocol decided for sickle cell testing. *The NCAA News*. ; Apr 13, 2010. (Citado Julio 27, 2014). Disponible en: [http://www.meacsports.com/fls/20800/Compliance/Bulletins/LoopApril152010.pdf?DB\\_OEM\\_ID=20800](http://www.meacsports.com/fls/20800/Compliance/Bulletins/LoopApril152010.pdf?DB_OEM_ID=20800) .
37. Thompson AA. Sickle cell trait testing and athletic participation: a solution in search of a problem? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:632-7.
38. National Athletic Trainers' Association. Consensus Statement: Sickle cell trait and the athlete. (citado agosto 13, 2014). Available at: <http://www.docdatabase.net/more-consensus-statement-sickle-cell-trait-and-the-athlete-73046.html>
39. Diaw M, Diop M, Mbengue A, Sar FB, Hounkpevi C, Ouédraogo V, et al. Evaluation of erythrocyte deformability in subjects with sickle cell trait during a soccer game: effect of hydration ad libitum. *Bull Soc Pathol Exot*. 2013 May;106(2):95-9.
40. Tripette J, Loko G, Samb A, Gogh BD, Sewade E, Seck D, et al. Effects of hydration and dehydration on blood rheology in sickle cell trait carriers during exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010 Sep;299(3):H908-14.
41. Vincent L, Feasson L, Oyono-Enguelle S, Banimbek V, Denis C, Guarneri C, et al. Remodeling of skeletal muscle microvasculature in sickle cell trait and alphas-thalassemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010 Feb;298(2):375-84.

42. Martins Wde A, Lopes HF, Consolim-Colombo FM, Gualandro Sde F, Arteaga-Fernández E, Mady C. Cardiovascular autonomic dysfunction in sickle cell anemia. *Auton Neurosci*. 2012 Jan;166(1-2):54-9.
43. Sanya EO, Soladoye A, Olanrewaju TO, Kolo PM, Durotoye I. Cardiovascular autonomic reflex function in sickle cell anaemia patients. *Niger Postgrad Med J*. 2010 Dec;17(4):266-9.
44. Oguanobi NI, Onwubere BJ, Anisiuba BC, Ike SO, Ejim EC, Ibegbulam OG. Clinical findings associated with cardiovascular autonomic dysfunction in adult sickle cell anaemia patients. *Acta Cardiol*. 2012 Apr;67(2):169-75.
45. Romero JC, Hernández A, Agramonte O, Hernández P. Disfunción Autonómica Cardiovascular en Anemia Drepanocítica: factor de riesgo de muerte súbita?. *Clin Auton Res*. 1997 Jun;7(3):121-5.
46. American Society of Hematology. Statement on Screening for Sickle Cell Trait and Athletic Participation. ASH Policy Statement 2012 (Published on Jan 26, 2012 ) (Citado July 28, 2014) Available in: <http://www.hematology.org/Advocacy/Statements/2650.aspx>.
47. Abeysekera WY, de Silva WD, Pinnaduwa SS, Banagala AS. Acute massive splenic infarction with splenic vein thrombosis following altitude exposure of a Sri Lankan male with undetected sickle cell trait. *High Alt Med Biol*. 2012 Dec;13(4):288-90
48. Taylor SM, Parobek CM, Fairhurst RM. Haemoglobinopathies and the clinical epidemiology of malaria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012 Jun;12(6):457-6.
49. Gong L, Maiteki-Sebuguzi C, Rosenthal PJ, Hubbard AE, Drakeley CJ, Dorsey G, et al. Evidence for both innate and acquired mechanisms of protection from *Plasmodium falciparum* in children with sickle cell trait. *Blood*. 2012 Apr 19;119(16):3808-14.
50. Ferreira A, Marguti I, Bechmann I, Jeney V, Chora A, Palha NR, et al. Sickle hemoglobin confers tolerance to *Plasmodium* infection. *Cell*. 2011 Apr;145(3):398-409.
51. Taylor SM, Cerami C, Fairhurst RM. Hemoglobinopathies: Slicing the Gordian knot of *Plasmodium falciparum* Malaria Pathogenesis. *PLoS Pathog*. 2013 May;9(5):e1003327.
52. Linares M, Albizua E, Mendez D, Rubio JM, Martinez-Serna A, Martinez MA, et al. Malaria Hidden in a Patient with Diffuse Large-B-Cell Lymphoma and Sickle-Cell Trait. *J Clin Microbiol*. 2011 Dec;49(12):4401-4.
53. McAuley CF, Webb C, Makani J, Macharia A, Uyoga S, Opi DH, et al. High mortality from *Plasmodium falciparum* malaria in children living with sickle cell anemia on the coast of Kenya. *Blood*. 2010 Sep;116(10):1663-8.
54. Kiwuwa MS, Ribacke U, Moll K, Byarugaba J, Lundblom K, Färnert A, et al . Genetic diversity of *Plasmodium falciparum* infections in mild and severe malaria of children from Kampala, Uganda. *Parasitol Res*. 2013 Apr;112(4):1691-700.

55. Walker PS, Reid ME. The Gerbich blood group system: a review. *Immunohematology*. 2010;26(2):60-5.

56. Eridani S. Sickle cell protection from malaria. *Hematol Rep*. 2011;3:e24.

57. Rosenthal PJ. Lessons from Sickle Cell Disease in the Treatment and Control of Malaria. *N Engl J Med*. 2011; 364(26):2549-51

Recibido: Julio 24, 2014.

Aceptado: Octubre 29, 2014.

*Dra. Olga M Agramonte Llanes*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, CUBA. Tel (537) 643 8695, 8268. Email: [rchematologia@infomed.sld.cu](mailto:rchematologia@infomed.sld.cu)