

Frecuencia de hemoglobinopatías en mujeres embarazadas del programa de anemias por hematíes falciformes en Cuba

Frequency of hemoglobinopathies among pregnant women from the sickle cell anemia program in Cuba

Yadira Valdés Fraser^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-2585-3208>

Jacqueline Pérez Rodríguez¹ <https://orcid.org/0000-0001-8291-0822>

Alina Concepción Álvarez¹ <https://orcid.org/0000-0001-6161-5998>

Tatiana Acosta Sánchez¹ <https://orcid.org/0000-0002-8442-8391>

Beatriz Suárez Besil¹ <https://orcid.org/0000-0002-6305-9179>

Dailén Llacer Riviera¹ <https://orcid.org/0000-0003-3946-8316>

Sandra Bárbara Correa Jiménez¹ <https://orcid.org/0000-0002-2310-6831>

¹Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: yadirav@cngen.sld.cu; yadiravf@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Las hemoglobinopatías se consideran errores monogénicos hereditarios y están caracterizados por defectos en la molécula de hemoglobina. En Cuba, la detección prenatal de hemoglobinopatías se realiza a través de la electroforesis de hemoglobina para identificar parejas de alto riesgo. El programa brinda: asesoramiento genético, diagnóstico prenatal molecular e interrupciones selectivas de fetos afectados, a solicitud de las parejas.

Objetivo: Determinar la frecuencia de hemoglobinopatías en mujeres embarazadas residentes en Cuba.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y de corte transversal para determinar la frecuencia de hemoglobinopatías en 1 342 917 mujeres embarazadas captadas en el periodo 2009-2019. El método diagnóstico de la pesquisa fue la electroforesis de hemoglobina en geles de agarosa a pH alcalino.

La confirmación se realizó por electroforesis de hemoglobina en gel de agarosa a pH ácido; ambos métodos mediante la tecnología HYDRASYS.

Resultados: La frecuencia global de embarazadas con hemoglobinopatías fue de 3,5 %. Se detectó hemoglobinopatías en 47 465 mujeres; 38 698 con variante S heterocigoto, 8 706 variantes de hemoglobina C y 158 de otras variantes. Se detectaron 44 283 esposos con hemoglobinopatías, 3 099 parejas de alto riesgo y se realizaron 2 689 diagnósticos prenatales moleculares. Se confirmaron 522 fetos afectados y 382 parejas solicitaron la interrupción del embarazo. El subprograma alcanzó 99,24 % de cobertura en el país.

Conclusión: La alta frecuencia de hemoglobinopatías en Cuba justifica la importancia de continuar el subprograma de detección de portadores para prevenir la aparición de las formas graves de la enfermedad.

Palabras clave: electroforesis; hemoglobinas; embarazadas; hemoglobinopatías; detección prenatal; hemoglobinopatía S; hemoglobinopatía C.

ABSTRACT

Introduction: Hemoglobinopathies are hereditary monogenic errors characterized by defects in the hemoglobin molecule. In Cuba, prenatal detection of hemoglobinopathies is performed by hemoglobin electrophoresis to identify high-risk couples. The program offers genetic counseling, prenatal molecular diagnosis and selective pregnancy termination in case of affected fetuses at the request of couples.

Objective: Determine the frequency of hemoglobinopathies among pregnant women living in Cuba.

Methods: A descriptive cross-sectional retrospective study was conducted to determine the frequency of hemoglobinopathies in 1 342 917 pregnant women recruited in the period 2009-2019. Screening was based on the diagnostic method of hemoglobin electrophoresis in alkaline pH agarose gels. Confirmation was performed with hemoglobin electrophoresis in acid pH agarose gel. Both methods used HYDRASYS technology.

Results: Overall frequency of pregnant women with hemoglobinopathies was 3.5%. Hemoglobinopathies were detected in 47 465 women: 38 698 with variant S heterozygote, 8 706 with variants of hemoglobin C y 158 with other variants. 44 283 husbands with hemoglobinopathies and 3 099 high-risk couples were detected, and 2 689 prenatal molecular diagnostic tests were conducted. A total 522 affected fetuses were confirmed, and 382 couples requested pregnancy termination. The subprogram achieved 99.24% coverage in the country.

Conclusion: The high frequency of hemoglobinopathies in Cuba justifies the importance of continuing the carrier detection subprogram to prevent the emergence of severe forms of the disease.

Keywords: electrophoresis; hemoglobins; pregnant women; hemoglobinopathies; prenatal detection; hemoglobinopathy S; hemoglobinopathy C.

Recibido: 14/10/2020

Aceptado: 16/12/2020

Introducción

La hemoglobina (Hb) es una molécula con un peso molecular de 68 kDa que sirve como metaloproteína transportadora de oxígeno y se encuentra en los glóbulos rojos. El tipo normal de bioestructura de la Hb incluye dos cadenas de globina alfa y dos beta, que están unidas covalentemente a cuatro moléculas de hemo, como grupos prostéticos transportadores de oxígeno.^(1,2)

Las hemoglobinopatías son defectos genéticos con un patrón de herencia autosómica recesivo y abarcan todas las enfermedades genéticas de la Hb. Estas alteraciones genéticas afectan la estructura (variantes de Hb) o la expresión (talasemias) de las diferentes fracciones de Hb. Casi el 7 % de la población mundial porta una mutación en genes de globina, de los cuales la mayoría permanecen asintomáticos.⁽³⁾

Las alteraciones hereditarias de la Hb constituyen un problema de salud pública en diferentes áreas geográficas repartidas por todo el mundo. En la mayoría de los casos, los portadores cursan de forma silente o asintomática, mientras que en forma homocigota o doble heterocigota pueden ser causante de una enfermedad grave.⁽⁴⁾ Algunos genes de hemoglobinopatías (alfa-thal, beta-thal y HbS) causan enfermedades (talasemia alfa, talasemia beta y anemia drepanocítica, respectivamente), pero otros (HbE y HbC) solo causan manifestaciones clínicas graves cuando se combinan con alguno de los genes del primer grupo. La talasemia beta es la hemoglobinopatía más frecuente en la cuenca mediterránea, el Oriente Medio y Asia. La talasemia alfa grave es frecuente en Asia sudoriental, y la anemia drepanocítica predomina en África. No obstante, el aumento mundial de las migraciones ha introducido las hemoglobinopatías en muchas zonas donde originalmente no eran endémicas.⁽⁵⁾

El programa de prevención de hemoglobinopatías y talasemias en Cuba se inició en 1982, en todas las provincias, distribuidas entre las tres regiones (occidental, central y oriental). La pesquisa de Hb anormales se realiza mediante la indicación del estudio de electroforesis de Hb a todas las embarazadas en la atención primaria de salud. Este programa tiene como principal misión la detección de parejas de alto riesgo, en la etapa preconcepcional o en etapas tempranas de la gestación. Además brinda el servicio de asesoramiento genético con la indicación del diagnóstico prenatal (DPN) por estudios moleculares del gen, la realización de abortos selectivos de fetos afectados, en el caso en el que la pareja lo solicite y decidir su conducta reproductiva en relación al embarazo en curso, en dependencia de la gravedad clínica.⁽⁶⁾ En Cuba las hemoglobinopatías se encuentran dentro de las enfermedades genéticas más frecuentes, debido a la inmigración histórica desde países con altas tasas de esta enfermedad hacia nuestras regiones. La alta incidencia de estas enfermedades llevó a diseñar y desarrollar esta investigación para determinar la frecuencia de hemoglobinopatías en mujeres embarazadas residentes en Cuba.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal, con el uso de datos estadísticos recogidos en el Registro de Programas Prenatales del Centro Nacional de Genética Médica. El estudio fue propuesto y aprobado por el Comité de Ética y el Consejo Científico del Centro Nacional de Genética Médica.

En sentido general, la población implicada en el estudio percibió de forma clara la información que se brindó por parte del personal de salud, acerca del motivo e importancia de la realización del examen. De esta manera se cumplió el respeto a la autonomía como principio ético, al quedar bien claras las posibilidades de que las personas posibles afectadas puedan tomar decisiones de forma consciente y voluntaria.

En el estudio participaron todas las mujeres embarazadas pesquisadas por el Programa de Anemias por Hematías Falciformes mediante electroforesis de Hb en Cuba, para determinar la frecuencia de hemoglobinopatías en 1 342 917 mujeres embarazadas captadas entre los años 2009 - 2019. Esta pesquisa se realizó en la consulta de captación del embarazo en la Atención Primaria de Salud; donde todas las gestantes presentaban una edad gestacional entre las 9-12 semanas.

Extracción de la muestra

La extracción de la muestra se realizó por el personal calificado en laboratorio clínico a mujeres embarazadas durante el primer trimestre de la gestación en todos los policlínicos del país como parte de los protocolos del programa. Las muestras de sangre se recogieron entre 2-3 mL por punción venosa en un vial con 50 µL (1 gota) de EDTA al 10 % como anticoagulante y se conservaron a una temperatura entre 4-8 °C.

Procedimientos analíticos

Los glóbulos rojos de las muestras recolectadas fueron lavados 3 veces con 1 mL de solución salina de NaCl al 0,9 %. Las corridas de electroforesis se realizaron en geles de agarosa pre-empacados, utilizando la tecnología semiautomatizada

HYDRASYS 2 de la Firma Sebia (Francia). El colorante negro amido se utilizó para la tinción de las bandas de Hb.

Para realizar la detección de las Hb normales (Hb A y Hb A₂) y las principales variantes (Hb: S o D y C o E) se empleó el kit HYDRAGEL 15 HEMOGLOBIN (E), que contiene geles de agarosa con pH alcalino de 8,5. En estos geles se colocó un patrón de migración que permitió identificar la variante según su movilidad.

Para la confirmación e identificación de las variantes de la Hb y, en particular diferenciar la Hb S de la Hb D y la Hb E de la Hb C, se realizó una electroforesis en geles de agarosa con pH ácido de 6,0 (kit HYDRAGEL 7 ACID (E) HEMOGLOBIN (E)). Las separaciones electroforéticas obtenidas se evaluaron visualmente según el patrón de migración.

La talasemia beta heterocigota se consideró, sí el porcentaje de HbA₂ era superior a 3,5 % y si se encontraba Hb F superior al 2 %. La cuantificación de las Hb se realizó por densitometría a 570 nm, proporcionada por el programa *Phoresis Sebia*; donde el barrido densitométrico de los electroforetogramas teñidos proporciona las concentraciones relativas (porcentajes) de las fracciones individuales de Hb.

La frecuencia de hemoglobinopatías global y la frecuencia por variante de hemoglobina fueron calculadas mediante las fórmulas 1 y 2, respectivamente.

$$\text{Frecuencia (F): } F = GP / GC \times 100 \quad (1)$$

(GP: total de gestantes con presencia de hemoglobinopatía por año; GC: total de gestantes captadas por año)

$$\text{Frecuencia por variante de Hb (F}_{Hb}): F_{Hb} = V_{Hb} / GC \times 100 \quad (2)$$

(V_{Hb}: total de tipo de variante de hemoglobinopatía en las gestantes por año; GC: total de gestantes captadas por año)

Resultados

En el periodo estudiado (2009-2019) se pesquisaron 1 342 917 gestantes en el país. El esquema de estudio propuesto detectó 47 465 mujeres gestantes con presencia de algún tipo de hemoglobinopatías. La mayor frecuencia de Hb (2,90 %) obtenida del estudio realizado en el país fue la variante S (Tabla 1).

Tabla 1 - Frecuencia de hemoglobinopatías en el país

Hemoglobinopatía	Frecuencia (%)
S	2,90
C	0,65
Otras Hb y talasemias	1,18

La frecuencia global de gestantes portadoras de hemoglobinopatías por años durante el periodo estudiado osciló entre 3,10 y 3,87 (Fig.). La frecuencia global media del periodo en el país representó el 3,5 % del total de embarazadas estudiadas.

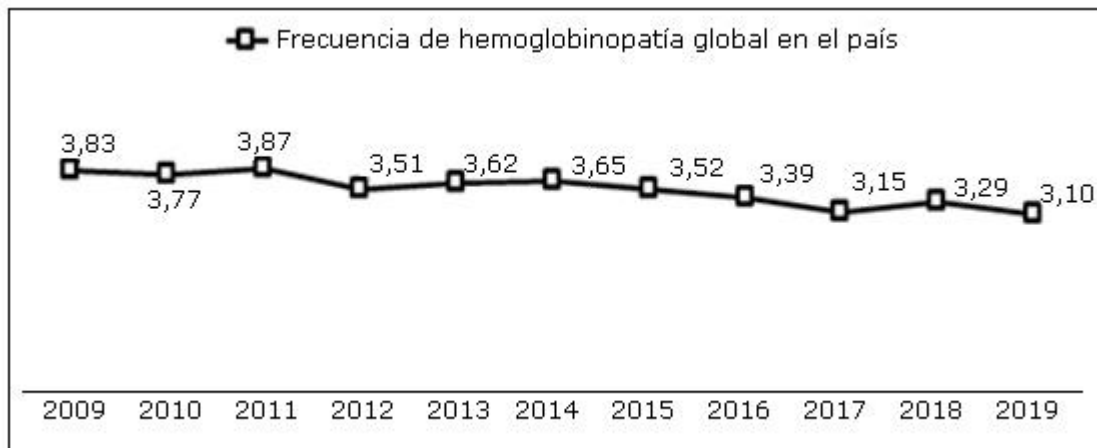


Fig. - Frecuencia global de gestantes portadoras de hemoglobinopatías por años

La frecuencia obtenida para cada tipo de variante genotípica de hemoglobinopatías en el periodo estudiado, así como los casos estudiados por años se muestran en la (Tabla 2). El número total de embarazadas con variante S

en su forma heterocigoto alcanzó los 38 698, mientras que 8706 presentaron una hemoglobinopatía de Hb C en estado heterocigoto. Además, se observó 209 casos con hemoglobina S en su forma homocigota y 158 gestantes con presencia de diferentes tipos de hemoglobinopatías.

Tabla 2 - Variantes genotípicas y frecuencia de hemoglobinopatías estudiadas por años

Variant e genotíp ica	Casos estudiados por años											Frecuen cia (%)
	200 9	201 0	201 1	201 2	201 3	201 4	201 5	201 6	201 7	201 8	201 9	
AS	4 096	4 065	4 306	3 656	3 818	3 491	3 252	3 085	3 029	3 113	2 484	2,84
AC	854	850	885	730	866	812	702	711	642	683	676	0,63
SS	23	34	24	13	18	21	20	26	8	13	9	0,02
SC	20	19	23	22	32	28	14	13	10	10	101	0,02
Otras	11	4	0	10	18	17	15	23	23	16	21	0,01

Durante el estudio se encontró un total de 158 variantes de Hb, divididas entre menos frecuentes (Hb: AD, DD, DC, AH, Alfa ↓A₂, Beta↑A₂, S/B⁺, S/B⁰, A/O ‘arábica, S/O ‘arábica) y variantes raras no identificadas (Tabla 3). Las variantes observadas en un mayor número de embarazadas fueron la AD y la Beta↑A₂.

Tabla 3 - Variantes de hemoglobinas menos frecuentes

Variantes de hemoglobina	AD	DD	DC	AH	Alfa ↓A ₂	Beta ↑A ₂	S/B ⁺	S/B ⁰	A/O ‘arábica	S/O ‘arábica	Variantes raras
Total	39	3	3	9	10	57	9	1	11	1	15

La frecuencia de las hemoglobinopatías varía entre las tres zonas o regiones (occidente, centro y oriente) en que se encuentra dividido el país (Tabla 4). La región oriental presenta una mayor frecuencia de AS (1,40 %) y AC (0,33 %) con un mayor número de mujeres embarazadas estudiadas.

Tabla 4 - Frecuencia (%) de hemoglobinopatías divididas por regiones

Hemoglobinopatías	Región Occidental	Región Central	Región Oriental
AS	1,07	0,380	1,400
AC	0,22	0,080	0,330
SS	0,01	0,001	0,008
SC	0,01	0,002	0,007
Otras	0,00	0,000	0,010

En el periodo analizado se estudiaron 44 283 esposos de las embarazadas que presentaron un tipo de hemoglobinopatía, alcanzando una cobertura promedio de 93,5 %. De ellos, se diagnosticaron 3 099 parejas de alto riesgo. A estas parejas se les brindó asesoramiento genético con posibilidad de DPN. De ellas, un total de 2689 (86,8 %) accedieron a realizarse el estudio, mientras que a 410 no se les realizó el proceder. A través del DPN realizado por técnicas de biología molecular, se diagnosticaron 522 fetos afectados (19,4 %), de los cuales en 382 casos la pareja decidió la interrupción de la gestación en el marco del asesoramiento genético (72,7 %).

Discusión

Este estudio confirmó que la hemoglobinopatía S es la de mayor frecuencia (2,9 %) en las embarazadas estudiadas a través del Programa de Anemias por hematies falciformes en Cuba. Los resultados están en correspondencia con diferentes estudios poblacionales y de pesquisa realizados en varias regiones de Cuba, Brasil, Colombia y Venezuela.^(7,8,9) La alta incidencia de esta hemoglobinopatía se debe

a la mezcla racial y al alto componente africano proveniente de diferentes regiones de África e introducido durante la colonia con la llegada de los esclavos a América.^(7,8,9) La enfermedad es tan endémica en África como lo es la malaria, con la que comparte las zonas de distribución geográfica. De hecho, la teoría prevaleciente acepta que la mutación responsable de la dolencia puede ser la respuesta evolutiva a la presencia de la malaria, al conferir a los eritrocitos protección natural a la infección por el *Plasmodium*, agente etiológico de esta enfermedad.⁽¹⁰⁾

La anemia falciforme es la enfermedad genética más frecuente en Cuba. La frecuencia de heterocigotos para la Hb S es 13,25 % en individuos con piel negra, 0,65 % tez blanca, y 3,085 % para la población general.^(10,11) En este estudio el 3,5 % del total de embarazadas pesquisadas en Cuba, presentó algún tipo de hemoglobinopatía de manera general (Fig.). La frecuencia de portadoras de Hb AS es ligeramente inferior a la reportada por la bibliografía revisada; lo cual plantea que el genotipo AS en el país se encuentra alrededor del 3 %.^(11,12) La ligera disminución se debió a la recuperación de resultados de electroforesis de hemoglobina realizados con anterioridad a las embarazadas múltiparas.

Todos los resultados se diagnosticaron por electroforesis de hemoglobina en geles de agarosa; herramienta específica diseñada dentro del Programa de Anemias Falciformes, que proporciona un resultado cualitativo o cuantitativo de las Hb, demostrando la utilidad de la confirmación del soporte ácido. Esta técnica se realizó en el primer trimestre del embarazo lo que ofrece ventajas operativas: mínima cantidad de muestra, realización de soluciones precisas, lavado de eritrocitos, rapidez y automatización de la técnica de electroforesis.

Las frecuencias genotípicas de AS y AC de este trabajo (Tabla 2) son similares a las reportadas hace 10 años en un estudio en la provincia La Habana.⁽¹¹⁾ Esto se debe a que, por ser la capital, presenta mayor cantidad de habitantes y además una mayor migración desde el resto de las provincias, que conduce a la variedad étnica en su población. Sin embargo, en estudios realizados en Guantánamo,

región más oriental del país, en igual periodo fue AS (5,51 %) y AC (0,90 %)⁽¹²⁾ mientras que en Pinar del Rio, región más occidental, la frecuencia reportada hace 8 años fue AS (1,47 %) y AC (0,11 %).⁽¹³⁾ Teniendo en cuenta ambos reportes en los extremos del país se apreció que la frecuencia no presenta igual distribución en todas las regiones, coincidiendo así con otros estudios reportados donde se plantea una frecuencia entre 5 y 7 % en las provincias orientales.⁽¹²⁾

Se aprecia además, que en la región oriental se encuentra la mayor incidencia de las hemoglobinopatías en el país, seguido de la occidental y con mucha menos frecuencia la región central. Estas diferencias en la frecuencia de hemoglobinopatías entre las regiones y por tanto en las provincias, se deben a la trata de esclavos por los españoles desde regiones del África, que trae consigo que la frecuencia génica de esta población se incorporara gradualmente con mayor asentamiento en la región oriental. Otro factor que determina la frecuencia de portadoras en esta región es la formación de parejas, a través de lo que se conoce como unión avenida. Esta es la tendencia de los sujetos humanos a elegir parejas con las que comparten algunas características como el origen étnico y el color de la piel por lo que el riesgo de que se formen parejas a partir de portadores sanos es mayor.⁽¹²⁾

En un estudio realizado en el centro del país, específicamente en la provincia de Villa Clara, hace 30 años, las gestantes portadoras de hemoglobinopatías (Hb S y/o C) representaron 1,78 %.⁽¹⁰⁾ Al calcular el promedio en los resultados de hemoglobinopatía S y C se obtuvo una frecuencia de 1,78 % lo que demuestra la igualdad de ambos estudios y que no ha existido variedad étnica en esa zona del país.

Es oportuno destacar que estudios realizados en Cuba indican como promedio que 72 % de los genes procede de ancestros europeos (con un rango desde un mínimo de 4,3 % a un máximo de 98,2 %), 20 % de ancestros africanos (0,8 % a 95,2 %) y 8 % de nativos americanos (0,4 a 34 %). Por provincias del país, la proporción de genes europeos se distribuye desde 51 % en Santiago de Cuba hasta 84 % en

Mayabeque, el porcentaje promedio de genes africanos va del 11 % en Mayabeque y Sancti Spiritus hasta 40 % en Guantánamo y la proporción de genes ancestrales nativo americanos desde 4 % en Matanzas hasta 15 % en Granma. Estos estudios permitieron identificar por primera vez los patrones de distribución geográfica del mestizaje étnico en el país.⁽¹⁴⁾

En el estudio confirmatorio con el empleo del gel de agarosa a pH ácido se identificaron 158 casos (0,01 %) de otras variantes del total de embarazadas estudiadas (Tabla 2). Estas variantes encontradas son poco frecuentes en el país y se encuentran divididas según su genotipo. En este estudio se confirmaron variantes Hb D, esta hemoglobina migra al mismo nivel de la Hb S en gel alcalino, pero a pH ácido se separan y de ahí la confirmación de la variante. La Hb D ocurre debido a la sustitución de una glutamina por ácido glutámico en el codón 121 del gen de la beta globina. El origen antropológico de esta variante es similar al observado para la Hb S nativa de África, con variantes fuera de ese continente, particularmente los holotipos indoasiático y saudiárabe.⁽¹⁵⁾

Los casos que se reportaron como Hb O'arábica fueron identificados y confirmados en gel de agarosa a pH ácido. Esta hemoglobinopatía surge de la sustitución de ácido glutámico por lisina en la posición 121 de la cadena beta. Con cierta frecuencia se encuentra en estado doble heterocigoto con la Hb S, con β^0 y β^+ talasemias, produciendo un cuadro de anemia hemolítica, de moderada a grave intensidad en combinación con las hemoglobinas S, C, y β^0 talasemia y muy leve en el caso que coexista con β^+ talasemia.⁽¹⁶⁾

El hecho que la Hb O'arábica migre igual que Hb C en gel alcalino ocasiona que, cuando se pesquisa los casos de Hb S/ O'arábica puedan ser confundidos con aquellos de Hb S/C, más aún cuando el cuadro clínico en ambas situaciones es parecido. La presencia de Hb O'arábica en Cuba, puede ser más frecuente que lo conocido hasta la fecha por la poca expresividad clínica y hematológica de su rasgo, lo cual podría obviarse de no aplicarse la electroforesis a pH ácido y los

estudios confirmatorios a todas las embarazadas que den como resultados positivos a pH alcalino.

Las hemoglobinopatías cuantitativas (talasemias) que se confirmaron (Alfa↓A2, Beta↑A2, S/B+, S/B0) a través de la cuantificación del perfil la Hb A₂ (1,8 - 3,5 %) y fetal (< 2 %), lo cual demostró que existen otras hemoglobinopatías en el país que pueden llegar a hacer más elevadas si se realiza un estudio más profundo en el protocolo de confirmación en el programa y por tanto si se llegan a realizar los reportes correspondientes. Al terminar este trabajo quedó pendiente identificar 15 variantes raras encontradas durante el estudio (no comprometieron el curso de la vida del feto), debido a que se requieren otras técnicas específicas como la electroforesis capilar y otros estudios moleculares que no se encuentran disponibles en estos momentos en el país.

En el periodo estudiado, de las 47 465 gestantes portadoras diagnosticadas, se desconoció el fenotipo de sus parejas en 3 182 casos, de modo que 6,7 % de estas parejas podrían tener un hijo afectado por no acceder al diagnóstico prenatal. Las causas fundamentales de estos números se deben a esposos fuera del país o en prisión, negación de paternidad y madres solteras. Se insiste en la promoción de salud genética para continuar elevando este indicador tan sensible dentro del programa y que mide su efectividad. La cobertura de esposos estudiados a pesar de estas causas se comportó en 93,4 %. La detección temprana de la condición de la pareja de alto riesgo, ofrece la ventaja de encontrar el momento más apropiado para hacer la toma de la muestra, teniendo en cuenta el estado de salud de la gestante y permite repetir este proceder obstétrico en caso de ser necesario.⁽¹⁷⁾ De las 3 099 parejas de alto riesgo, solo 410 rechazaron el ofrecimiento de diagnóstico prenatal, en el marco del asesoramiento genético por causas como: no aceptación del estudio, avanzada edad gestacional, pérdida fetal y otras causas que no informan.

El análisis de las hemoglobinopatías en mujeres gestantes del Programa de Anemias por Hematías Falciformes en Cuba en el periodo de 2009-2019, permitió

conocer la frecuencia de portadoras de Hb anormales, poco frecuentes y nuevas variantes en la población gestante del país. La electroforesis en agarosa fue considerada una técnica con buena correlación y concordancia para la detección de hemoglobinopatías, con la posibilidad de diferenciar mayor cantidad de variantes. Es conveniente continuar estimulando el estudio preconcepcional y de ambos miembros de la pareja durante la captación del embarazo en el nivel de atención primario a fin de disminuir el número de parejas que no se realizan el estudio.

Referencias bibliográficas

1. Kato G, Piel F, Reid C, Gaston M, Ohene K, Krishnamurti L, et al. Sick cell disease. Nat Rev Dis Primers. 2018;15(4):18010. DOI: <https://10.1038/nrdp.2018.10>
2. Piel F, Steinberg M, Rees D. Sick Cell Disease. N Engl J Med. 2017;Apr 20; 376(16):1561-73. DOI: <https://10.1056/NEJMra1510865>
3. Degandt S, Coens R, Cauwelier B, Devos H, Langlois M, Emmerechts J. Evaluation of four hemoglobin separation analyzers for hemoglobinopathy diagnosis. J Clin Lab Anal 2018;32(1):e2224. DOI: <https://10.1002/jcla.22224>
4. Iyer S, Sakhare S, Sengupta C, Velumani A. Hemoglobinopathy in India. Clin Chim Acta. 2015;444:229-33.
5. Weatherall D, Clegg J. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. Bull World Health Organ. 2001;79(8):704-12.
6. Martín R, Beltrán B, García C, Fuentes S. Sick cell anemia and hemoglobin SC disease incidence rates in Havana City, Cuba, from 1995 to 2004. Rev Cubana Gen Com. 2007;1(1):45-50.
7. Martín Ruiz MR, Lemus Valdés MT, Marcheco Teruel B. El programa cubano de prevención de Anemia Falciforme. Resultados del periodo 1990 - 2005. Rev Cubana Genet Comunit. 2008 [acceso 20/01/2020]; 2(2). Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v2n2/rcgc10208.htm>
8. García O, Chacín M, Bravo M, Gómez G, Montilla S, Merzón R, et al. Diagnóstico de hemoglobinopatías a partir de sangre del talón de recién nacidos

- en diferentes centros hospitalarios de Venezuela An Pediatr (Barc). 2009;71(4):314-8 DOI: <https://10.1016/j.anpedi.2009.07.005>
9. Reis F, Branco R, Conceição A, Trajano L, Vieira J, Ferreira P, et al. Incidence of variant hemoglobins in newborns attended by a public health laboratory. Einstein (Sao Paulo). 2018;Jun 7;16(2):eAO4150. DOI: <https://10.1590/S1679-45082018AO4150>
10. L, Gómez R, Algora H, Noa M, Arcas E, Noche G, et al. Resultados del Programa de prevención de hemoglobinopatías SS y SC en el periodo 1987-2007 en la provincia Villa Clara, Cuba. Rev Cub Gen 2010;4(1):37-41.
11. Valdes Y, Pérez J, Fuentes I, Gámez G, Concepción A, Suárez B. Resultados del Programa de Prevención de Anemia Falciforme en el Centro Nacional de Genética Médica de Cuba (2008-2014). Rev Cubana Genet Comunit. 2016;10(1):36-40.
12. Leyva O, Martínez A, Calvo M, Martín N, Rubinos A. Frecuencia de portadoras de hemoglobina S y C en gestantes de la provincia Guantánamo, 2005-2009. Rev Cubana Genet Comunit. 2010;4(3):54-6.
13. González R, Maza M, Oliva Y, Menéndez R. Resultados del programa de prevención de hemoglobinopatías SS y SC Rev Ciencias Médic. 2013;17(4):44-53.
14. Marcheco B, Fuentes E, Marín L, Gómez E. Cuba: Estudio de la historia del mestizaje y de las bases genéticas de la pigmentación de la piel utilizando marcadores autosómicos y uniparentales. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba. 2015;5(3): [Internet]. 2016 [acceso 20/01/2020] Disponible en: <http://www.revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/298>
15. Bouchán P, Coeto G, Rosenfeld F, Trueba R, Baptista H, Rivera M, et al. Identificación molecular de la hemoglobina D Punjab en dos familias. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2016;54(6):793-800.
16. Hazan E, Navarro J, Marquez M, Castillo J. Hemoglobina O arabia y hemoblobina Hofu: Reporte de tres familias en el Perú. Rev Med Hered. 2013;6(1):1-7. DOI: <https://10.20453/rmh.v6i1.473>
17. Martín R, Beltrán B, García C, Fuentes S. Eficiencia de las acciones preventivas prenatales en relación con niños nacidos con anemia falciforme. Rev Cubana Gen Com. 2007;1(2):35-41.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de Autoría

Conceptualización: *Yadira Valdés Fraser.*

Curación de datos: *Yadira Valdés Fraser, Jacqueline Pérez Rodríguez, Alina Concepción Álvarez, Tatiana Acosta Sánchez, Dailén Llacer Riviera, Sandra Bárbara Correa Jiménez.*

Análisis formal: *Yadira Valdés Fraser, Jacqueline Pérez Rodríguez, Alina Concepción Álvarez, Dailén Llacer Riviera, Sandra Bárbara Correa Jiménez.*

Investigación: *Yadira Valdés Fraser.*

Metodología: *Yadira Valdés Fraser.*

Supervisión: *Tatiana Acosta Sánchez, Beatriz Suárez Besil.*

Redacción - borrador original: *Yadira Valdés Fraser, Alina Concepción Álvarez, Tatiana Acosta Sánchez.*

Redacción - revisión y edición: *Yadira Valdés Fraser, Tatiana Acosta Sánchez.*