

## Resultados del Programa de prevención de hemoglobinopatías SS y SC en el periodo 1987-2007 en la provincia Villa Clara, Cuba

Results of the SS and SC hemoglobinopathies prevention program from 1987 to 2007 in Villa Clara province, Cuba

Noel Taboada Lugo,<sup>I</sup> Melba Gómez Rojo,<sup>II</sup> Ana E. Algora Hernández,<sup>III</sup> María D. Noa Machado,<sup>IV</sup> Gretsy Arcas Ermeso,<sup>V</sup> Gisela Noche González,<sup>VI</sup> Manuela Herrera Martínez<sup>VII</sup>

### Resumen

Las hemoglobinopatías SS y SC son los dos tipos más frecuentes de anemia falciforme observadas en Cuba. El Programa cubano de Prevención de hemoglobinopatías se aplica en nuestro país desde 1983. Se presentan los resultados de la aplicación de este programa en la provincia de Villa Clara, en el período comprendido de 1987 a 2007. Se estudiaron un total de 215 273 gestantes, y se detectaron 3850 gestantes portadoras, aproximadamente el 2 % del total de estudiadas. Se logró estudiar el 89,2% de sus cónyuges, diagnosticándose 114 parejas de alto riesgo y de ellas el 84,2% aceptaron realizarse estudios de diagnóstico prenatal. La causa más frecuente por la que no se realizó este proceder fue por avanzada edad gestacional. El 75 % de las parejas a quienes se diagnosticó un feto afectado optaron por la interrupción de la gestación. La tasa de incidencia de estas hemoglobinopatías en Villa Clara durante el período estudiado fue de 1, 07 por 10 000 nacidos vivos. Los datos derivados de este estudio contribuirán a optimizar este programa preventivo en nuestro país.

**Palabras clave:** Anemia falciforme, Hemoglobinopatías, incidencia, programas de prevención de hemoglobinopatías.

### Abstract

Hemoglobinopathies SS and SC are the most frequent types of sickle cell disease found in Cuba. The Cuban program for the prevention of hemoglobinopathies has been applied in our country since 1983. In this article, the results of this program applied in Villa Clara province from 1987 to 2007 are presented. In this period 215 273 pregnant were studied, and 3 850 of them were detected as carriers, approximately 2 percent of all pregnant studied. The study of their spouses was achieved in 89,2 % of the cases diagnosing 114 high-risk couples; 84, 2 % of them accepted prenatal diagnosis studies, the advanced gestational age being the most frequent cause for not performing this procedure. A total of 75 % of the couples who were diagnosed a sick fetus decided to interrupt pregnancy. The incidence of these hemoglobinopathies in Villa Clara during the studied period was 1, 07 per 10 000 born alive. Data from this study will contribute to optimize the program for the prevention of sickle-cell disorders in our country.

**Key words:** Sickle cell disease, hemoglobinopathies, incidence, prevention program, genetic diseases.

<sup>I</sup> Máster en Ciencias en Atención Integral al Niño. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Centro Provincial de Genética Médica. Villa Clara, Cuba. noeltbd@yahoo.com

<sup>II</sup> Ingeniera Química. Jefa del Laboratorio de Hemoglobinopatías. Centro Provincial de Genética Médica. Villa Clara, Cuba

<sup>III</sup> Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Centro Provincial de Genética Médica. Villa Clara, Cuba.

<sup>IV</sup> Máster en Asesoramiento Genético. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Centro Provincial de Genética Médica. Villa Clara, Cuba.

<sup>V</sup> Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Centro Provincial de Genética Médica. Villa Clara, Cuba.

<sup>VI</sup> Máster en Asesoramiento Genético. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Centro Provincial de Genética Médica. Villa Clara, Cuba.

<sup>VII</sup> Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Centro Provincial de Genética Médica. Villa Clara, Cuba.

## Introducción

Se ha estimado que más de un cuarto de millón de personas nace en todo el mundo cada año con una de las alteraciones de la estructura de la síntesis de la hemoglobina (Hb), las llamadas hemoglobinopatías.<sup>1</sup>

La Anemia falciforme (AF) es la hemoglobinopatía más frecuente, y se refiere a un grupo de trastornos genéticos que tienen en común la presencia de HbS. Es también conocida por el anglicismo de Sicklemia, pero esta denominación es equivalente solamente al tipo homocigótico SS. Otras denominaciones son: anemia por hematíes falciformes, anemia de células falciformes, drepanocitosis, anemia drepanocítica, falcemia y hemoglobinopatías SS y SC, en referencia específica a ambas formas genéticas.<sup>2</sup>

La enfermedad se origina por una mutación en el sexto codón del gen de la β-globina, que codifica la cadena β de la Hb, cuyo locus se encuentra en el brazo corto del cromosoma 11 (11p15.5), y se transmite con un patrón de herencia autosómico recesivo.<sup>1-3</sup>

La AF es una enfermedad conocida formalmente desde 1910, fecha en que se describe el cuadro clínico de un paciente de Antigua, en el Caribe Insular, caracterizado por anemia marcada y episodios recurrentes de dolor. Fue sin embargo, en 1940 cuando se observó que los glóbulos rojos de individuos enfermos parecían birrefringentes al observarse al microscopio de luz polarizada, y que presentaban una forma distorsionada bajo condiciones de desoxigenación, en forma de hoz. Pauling, en 1949, analizando la Hb de estos pacientes mediante electroforesis, demostró que tenía una movilidad diferente al compararla con la Hb normal (Hb A), y la llamó Hb S (del inglés “sickle”: hoz).<sup>2,3</sup>

La AF, en sus formas clínicas y genéticas SS y SC, son los dos tipos más frecuentes en Cuba.<sup>4</sup> El Programa de Prevención de hemoglobinopatías SS y SC se inició en nuestro país en 1983. Se basa en el pesquisaje de estas Hb anormales mediante la indicación del estudio de electroforesis de Hb a todas las embarazadas en la atención primaria de salud entre las 8 y 13 semanas de gestación.<sup>4</sup>

En este trabajo se muestran los resultados de dicho programa en la provincia Villa Clara; provincia situada en la región central de la isla, con una extensión territorial de 8412,41 Km<sup>2</sup>. Con una población de aproximadamente 815 897 habitantes, es la quinta más poblada del país, y posee un índice de urbanización del 76%.<sup>5,6</sup>

## Métodos

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal con el objetivo de estimar la incidencia de las

hemoglobinopatías SS y SC diagnosticadas prenatalmente en la provincia Villa Clara, en el período comprendido de 1987 a 2007, según los datos registrados en la consulta de Hemoglobinopatías del Centro Provincial de Genética Médica de Villa Clara.

La tasa de incidencia de hemoglobinopatías SS y SC fue calculada mediante la siguiente fórmula:<sup>4</sup>

$$\frac{NVA + PF + IG}{NV + PF + IG} \times 10\,000$$

NVA: Número de nacidos vivos afectados.

PF: Número de pérdidas fetales de fetos afectados.

IG: Número de interrupciones de gestación de fetos afectados.

NV: Número de nacidos vivos.

Se determinó la proporción de gestantes portadoras de Hb SS y SC del total de gestantes captadas por años, la proporción de cónyuges estudiados, el número de DPN realizados, y el número de fetos afectados.

## Resultados

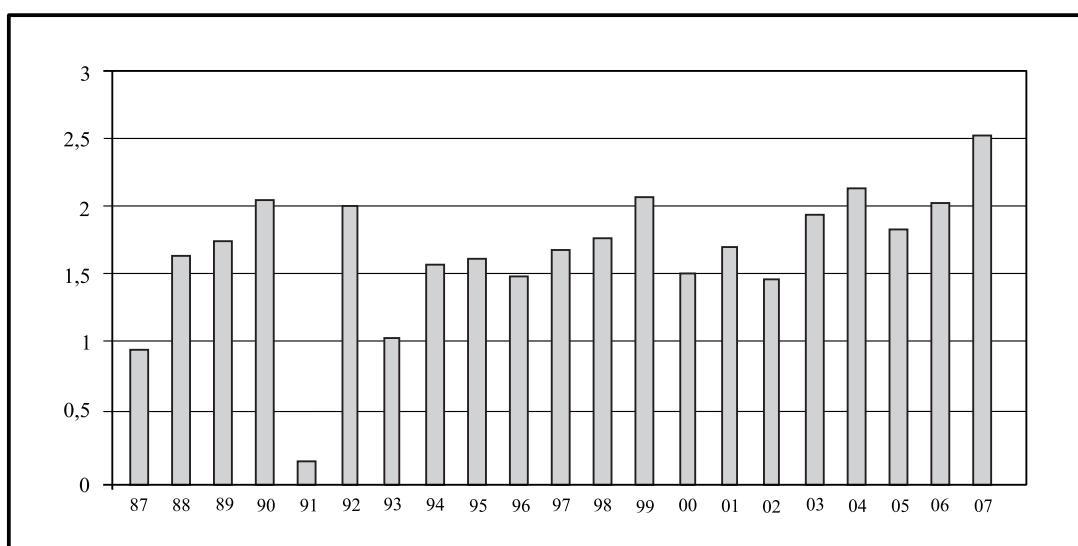
En el período de 1987 a 2007 se estudiaron un total de 215 273 gestantes, y el número de nacidos vivos fue de 213 833. El total de gestantes portadoras de hemoglobinopatías (Hb S y/o C) fue de 3 850, que representan el 1,78% del total de estudiadas (Figura 1) y se estudiaron 3 433 cónyuges (89,2%). La figura 2 muestra la proporción de gestantes portadoras de hemoglobinopatías y cónyuges estudiados por años.

Se diagnosticaron 114 parejas de alto riesgo y a 96 parejas de ellas se les realizó DPN, lo que representa el 84,2%. A 18 parejas no se les realizó el proceder por las causas que se exponen: en 8 casos por avanzada edad gestacional, en 6 por abortos espontáneos, en 3 casos por traslados de la embarazada de domicilio a otra provincia o país, y solamente en 1 caso porque la pareja no aceptó el consentimiento informado para su realización.

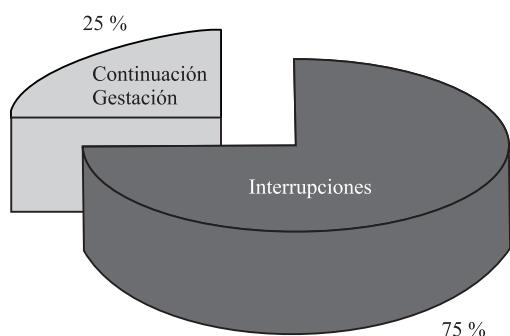
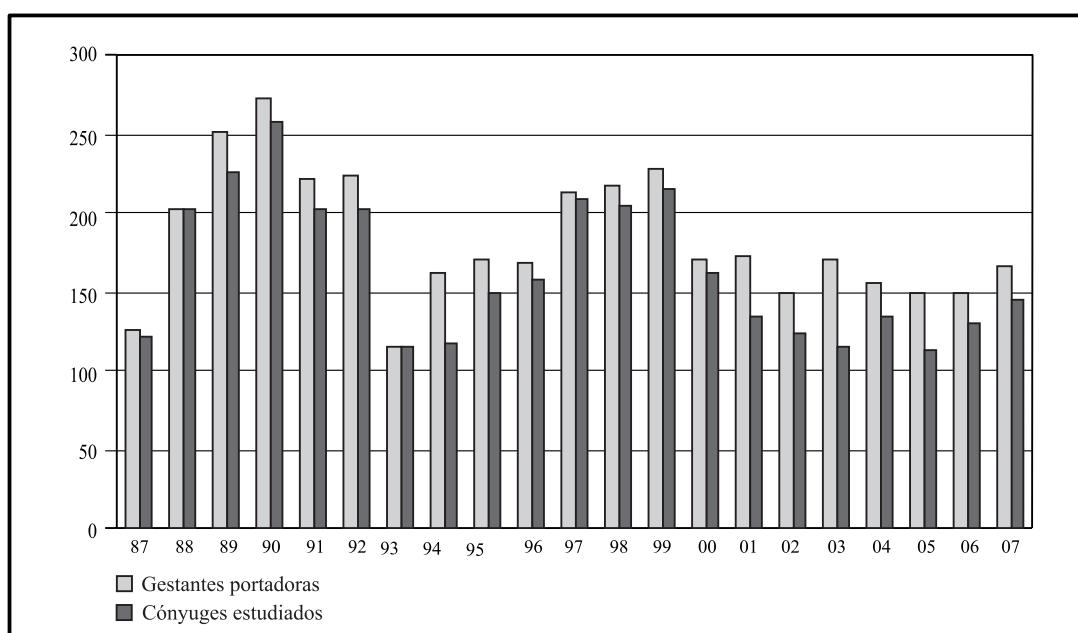
A través del DPN realizado por técnicas de biología molecular, se diagnosticaron 16 fetos afectados (16,7%), de los cuales en 12 casos la pareja decidió la interrupción de la gestación en el marco del asesoramiento genético (75%) (Figura 3). En 5 recién nacidos vivos se diagnosticó hemoglobinopatías SS o SC por lo que la tasa de incidencia de estas hemoglobinopatías en Villa Clara durante el período estudiado fue de 1,07 por 10 000 nacidos vivos.

La Anemia falciforme, que incluye las hemoglobinopatías SS y SC, la S/β talasemia y otras combinaciones de la Hb S con hemoglobinas anormales, es la enfermedad de carácter genético más frecuente en el mundo.<sup>3,7,8</sup>

**Figura 1.** Porcentaje de gestantes portadoras de Hb S y/o C por años. Villa Clara 1987-2007.



**Figura 2.** Proporción de gestantes portadoras y cónyuges estudiados por años. Villa Clara 1987- 2007.



**Figura 3.** Porcentaje de interrupciones de la gestación de fetos afectados. Villa Clara 1987-2007.

## Discusión

Reportes de la OMS señalan que la frecuencia de heterocigotos del rasgo S es cercana al 2%, y llega a ser del 15% en África. La enfermedad está ampliamente difundida por Latinoamérica, en especial, el Caribe Insular y países como Colombia y Venezuela, incluyendo Brasil; se extiende por el Mediterráneo y 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 enfermedad 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.<sup>3, 7-10</sup>

La AF es la enfermedad hereditaria más frecuente en Cuba.<sup>4, 11</sup> La frecuencia de heterocigotos para la Hb S es 13,25% en individuos con piel negra, 0,65% en personas con color de la piel blanca, y 3,085% para la población general<sup>10</sup> y del 0,7% de personas heterocigóticas para la hemoglobina C.<sup>4</sup> Aproximadamente, el 2% del total de gestantes pesquisadas resultaron ser portadoras, sólo en el año 1991 se diagnosticó menos de un caso por cada 100 embarazadas estudiadas. Estos valores sustentan la necesidad de la detección de parejas en riesgo para la enfermedad en nuestra comunidad y en Cuba en general.

La imposibilidad de realizar el estudio de los cónyuges en todos los casos, es un aspecto que contribuye a la no detección de las parejas de alto riesgo. En nuestro territorio, de las 3 850 gestantes portadoras, se desconoció el genotipo de sus parejas en 417 casos, con mayor incidencia en los años 1994 y 2003, de modo que 10,8% de estas parejas hubieran podido tener un hijo afectado sin que hubieran podido acceder al DPN. Estas cifras son superiores a las reportadas en Ciudad de La Habana en diferentes períodos estudiados, que fueron de 6,1% en el año 1992, de 5,3% de 1995 a 1997, y de 6,5% en 1998.<sup>12</sup>

A nuestro juicio el comportamiento de este indicador se debe no solo a la inestabilidad de las parejas, el traslado hacia otros lugares de residencia por motivos laborales o sociales, sino a la falta de información que tiene la población sobre la necesidad del estudio de ambos miembros de la pareja para la estimación del riesgo y poder ofrecer el diagnóstico prenatal de la enfermedad. Estimamos conveniente para disminuir el número de parejas en que no se estudia el cónyuge, continuar estimulando el estudio preconcepcional y de ambos miembros de la pareja al momento de la captación del embarazo en el nivel de atención primario, así como trabajar por elevar los conocimientos de la población en este sentido, tal como refieren Martín Ruiz y cols. en su estudio.<sup>12</sup>

Al mejorar los indicadores de detección temprana de las parejas de alto riesgo, en consecuencia se debe elevar el número y proporción de las parejas que se realizan DPN. 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.<sup>12</sup>

El comportamiento de las parejas de alto riesgo frente a la opción de diagnóstico prenatal de AF por técnicas moleculares en nuestro estudio, no difiere de lo que se reporta por autores que han hecho análisis similares en el país. De las 114 parejas de alto riesgo, solo una rechazó el ofrecimiento de diagnóstico prenatal por técnicas de biología molecular, en el marco del asesoramiento genético. El resto de las que no se realizaron el DPN (15,8%), dependió de la avanzada edad gestacional y las pérdidas de embarazos. En un estudio realizado en el municipio La Lisa, de la capital del país, se detectaron 28 parejas de riesgo en el periodo 1999-2003, de ellas el 75 % se realizó DPN, y el 25 % restante correspondió a cinco parejas que no se realizaron el proceder por avanzada edad de la gestación, y dos que rechazaron el estudio.<sup>13</sup>

El comportamiento respecto a la decisión de la pareja frente a un resultado positivo de DPN para AF también estuvo en correspondencia con lo que reportan otros estudios nacionales. El 75% de las parejas en las que se constataron fetos enfermos, optaron por la interrupción de la gestación. En el municipio Guanabacoa, también de la capital, entre los años 1994 al 2005, se detectaron 32 parejas de alto riesgo, de las que 28 (87,5%) se realizaron DPN, y se diagnosticaron cinco fetos con hemoglobinopatía SS, en todos los casos las parejas solicitaron la interrupción del embarazo.<sup>14</sup>

El objetivo fundamental del programa cubano para la prevención de hemoglobinopatías SS y SC es la detección de parejas de alto riesgo, ya sea preconcepcionalmente o en etapas tempranas del embarazo, de manera que estas puedan, al recibir asesoramiento genético, decidir su conducta reproductiva en relación al embarazo en curso, en dependencia de la severidad clínica, según el genotipo fetal.<sup>1, 12</sup>

Otro objetivo, es asegurar la atención médica a los recién nacidos enfermos, ya sea por decisión de la pareja de continuar la gestación, o por no haber resultado posible la realización del diagnóstico prenatal. La atención precoz, la educación a los padres y demás familiares acerca del manejo de la enfermedad y la atención especializada, promueven una mejor calidad y esperanza de vida para estos pacientes.<sup>7, 8, 11, 12, 15</sup>

La eficiencia de las acciones preventivas que influyen en la detección temprana o preconcepcional de las parejas de alto riesgo, y la educación de la población en conductas preventivas de esta enfermedad, continúan siendo retos importantes de los servicios de Genética Comunitaria para alcanzar la eficiencia óptima de este programa.<sup>12</sup>

## Referencias bibliográficas

1. Mueller RF, Young IY. Emery's Genética Médica. 10ma ed. Madrid: Marbán Libros, SL.; 2001.
2. Martín RM. Anemia de células falciformes: un programa de nivel primario de atención. En: Lantigua CA. Introducción a la Genética Médica. La Habana: Ed Ciencias Médicas; 2004.
3. Álvarez GE, Fernández GA. La Anemia de hematíes falciformes: Investigaciones para el diagnóstico y tratamiento. Rev Elect Univ Oriente. 2007; 4. URL disponible en: <http://www.santiago.cu/cienciapc/numeros/2007/4/> Revisado enero 2009.
4. Martín RM, Beltrán BY, García CM, Fuentes SL. Sickle cell anemia and hemoglobin SC disease incidente rates in Havana City, Cuba, from 1995 to 2004. Rev Cubana Gen Com. 2007;1(1):45-50.
5. Indicadores Demográficos Provincia Villa Clara, Año 2005. URL disponible en: <http://www.villaclara.cu/oficina-estadisticas/poblacion.HTM> Revisado enero 2009.
6. Biblioteca digital de las Ciencias de Villa Clara. URL disponible en: <http://biblioteca.idict.villaclara.cu/> Revisado enero 2009.
7. Wajeman H. Diagnosis and screening of sickle cell disease. Rev Prat. 2004; 54(14):1543-7.
8. Bennett L. Understanding sickle cell disorders. Nurs Stand. 2005;19(32):52-61.
9. Hanchard N, Elzein A, Trafford C, Rockett K, Pinder M, Jallow M, et al. Classical sickle beta-globin haplotypes exhibit a high degree of long-range haplotype similarity in African and Afro-Caribbean populations. BMC Genet. 2007;10(8):52-8.
10. Cholera R, Brittain NJ, Gillrie MR, Lopera-Mesa T, Diakité S, Arie T, et al. Impaired cytoadherence of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes containing sickle hemoglobin. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105(3):991-6.
11. Fernández AJ, Cabrera ZM, Álvarez FO, Prieto JL, Mediaceja VL, Villares A. Comprehensive care for patients with sickle cell disease in Cuba. Haematol. 2008; 93(1):20-33.
12. Martín RM, Beltrán BY, García CM, Fuentes SL. Eficiencia de las acciones preventivas prenatales en relación con niños nacidos con anemia falciforme. Rev Cubana Gen Com. 2007;1(2):35-41.
13. Domínguez MM, Viñales PM, Santana HM, Morales PE. Pesquisaje y dilema del asesoramiento genético en parejas de riesgo de anemia a hematíes falciformes. Rev Cubana Med Gen Integr. 2005;21(1-2).
14. Pérez GN, Carrillo MD, Beltrán GD, Martínez KK y Ramos R. Programa de detección prenatal de anemia por hematíes falciformes en Guanabacoa entre 1994-2005. Rev Cubana Gen Com. 2006;Suplemento Especial Resúmenes de Trabajos presentados en el 1er Congreso Internacional de Genética Comunitaria, La habana Cuba: 50.
15. Frenette PS and Atweh GF. Sickle cell disease: old discoveries, new concepts, and future promise. Clin. Invest. 2007;117(4):850-8.