

IMPACTO DEL PROGRAMA DE PREVENCIÓN DE ANEMIA POR HEMATÍES FALCIFORMES EN CUBA: 1982-2016.

UNIDAD EJECUTORA PRINCIPAL: Centro Nacional de Genética Médica.

AUTORES: Beatriz Marcheco Teruel¹, Beatriz Suárez Besil¹, Manuel Gómez Martínez¹, Teresa Collazo Mesa¹, Jacqueline Pérez Rodríguez¹, Marileivis García Heredia¹, Yadira Valdés Fraser¹, Araceli Lantigua Cruz¹.

¹Centro Nacional de Genética Médica.

COLABORADORES:

Nombre y Apellidos	Institución
1. Marcos Raúl Martín Ruiz	Especialista en genética Clínica. Centro Nacional de Genética Médica. (<i>Jubilado</i>)
2. Eva Svarch	Instituto Nacional de Hematología e Inmunología.
3. Sergio Machín García	Instituto Nacional de Hematología e Inmunología.
4. Yudelkis Benítez Cordero	Especialista en genética Clínica. Centro Nacional de Genética Médica.
5. Laritza Martínez Rey	Especialista en genética Clínica. Centro Nacional de Genética Médica.
6. María Teresa Lemus Valdés	Genetista Clínico del Servicio Municipal de Genética de Plaza de la Revolución. La Habana.
7. Jacqueline Arencibia Faife	Especialista en Pediatría. MSc Asesoramiento genético. MEDICUBA
8. Miguel Ángel Martínez Morales	Dirección de Registros Médicos y Estadísticas en Salud. MINSAP.
9. Caridad Barrosa Gasques	Laboratorio de Electroforesis de Hemoglobina. Pinar del Río.
10. Miladys Orraca Castillo	Especialista en genética clínica. MINSAP.
11. Deysi Licourt Otero	Especialista en genética clínica. Centro Provincial de Genética Médica Pinar del Río.
12. Mayelín Barranco Seoane	Laboratorio de Electroforesis de Hemoglobina. La Habana.

Revista Anales de la Academia de Ciencias de Cuba Vol. 8 No.1

13. Yordanka Rodríguez Tur	Especialista en genética clínica. Centro Provincial de Genética Médica La Habana
14. Nastia Díaz Irra	Laboratorio de Electroforesis de Hemoglobina. Mayabeque.
15. Lino Oviedo de la Cruz	Centro Provincial de Genética Médica Mayabeque.
16. Eleidis León Acosta	Laboratorio de Electroforesis de Hemoglobina. Artemisa.
17. Tamara Hernández Pérez	Máster en Asesoramiento Genético. Centro Provincial de Genética Médica Artemisa.
18. Caridad Nodarse Hernández	Laboratorio de Electroforesis de Hemoglobina. Matanzas.
19. Juan Carlos Perdomo Arrien	Especialista en genética clínica. Centro Provincial de Genética Médica Matanzas.
20. Elsa Luna Ceballos	Especialista en genética clínica. Centro Provincial de Genética Médica Matanzas.
21. Marlene Fragoso Alfonso	Laboratorio de Electroforesis de Hemoglobina. Cienfuegos.
22. Yamelis Garrido Martínez	Máster en Asesoramiento Genético. Centro Provincial de Genética Médica Cienfuegos. (Misión)
23. Aimé Guerra Jorge	Centro Provincial de Genética Médica Cienfuegos.
24. Maritza Díaz Pacheco	Laboratorio de Electroforesis de Hemoglobina. Villa Clara.
25. María Dolores Noa Machado	Máster en Asesoramiento Genético. Centro Provincial de Genética Médica Villa Clara.
26. Ángel Aquino Perna	Laboratorio de Electroforesis de Hemoglobina. Sancti Spiritus.
27. Miguel Rodríguez Vázquez	Especialista en genética clínica. Centro Provincial de Genética Médica Sancti Spiritus.
28. Idolis Monserrat Estupiñán	Laboratorio de Electroforesis de Hemoglobina. Ciego de Ávila.
29. Ulises Lima Rodríguez	Especialista en genética clínica. Centro Provincial de Genética Médica Ciego de Ávila.
30. Dania Espinosa	Centro Provincial de Genética Médica Ciego de Ávila.

Revista Anales de la Academia de Ciencias de Cuba Vol. 8 No.1

31. Mercedes Casanova Morán	Laboratorio de Electroforesis de Hemoglobina. Camagüey.
32. Elizabeth Angulo Cebada	Especialista en genética clínica. Centro Provincial de Genética Médica Camagüey. (Misión)
33. Damaris Escobar Pérez	Laboratorio de Electroforesis de Hemoglobina. Las Tunas.
34. Nora Rodríguez Orive	Especialista en genética clínica. Centro Provincial de Genética Médica Las Tunas
35. Georgina Guerrero García	Laboratorio de Electroforesis de Hemoglobina. Holguín.
36. Luis Rodríguez Vivar	Especialista en Pediatría. Centro Provincial de Genética Médica Holguín.
37. Yusaida Gómez Cobiella	Laboratorio de Electroforesis de Hemoglobina. Granma.
38. María Laura Martínez Núñez [†]	Especialista en Pediatría. Centro Provincial de Genética Médica Granma.
39. Yicsy Díaz Guerra	Máster en Asesoramiento Genético. Centro Provincial de Genética Médica Granma
40. Yolanda Cuadra Brown	Laboratorio de Electroforesis de Hemoglobina. Santiago de Cuba
41. Dulce Echeverría Estenoz	Especialista en genética clínica. Centro Provincial de Genética Médica Santiago de Cuba.
42. María Magdalena Calvo Díaz	Laboratorio de Electroforesis de Hemoglobina. Guantánamo.
43. Norkis Campos Cuevas	Máster en Asesoramiento Genético. Centro Provincial de Genética Médica Guantánamo
44. Ana Irsi Tissert Tamayo	Máster en Asesoramiento Genético. Centro Provincial de Genética Médica Guantánamo.
45. Adriana Turró Crespo.	Laboratorio de Electroforesis de Hemoglobina. Isla de la Juventud.
46. Enrique Javier Gómez Cabezas	Centro de Investigaciones Psicológicas y Sociológicas.
47. Sonia Bess Constantén	Dirección de Registros Médicos y Estadísticas en Salud. MINSAP.

48. Raúl Ferreira Capote	Investigador del Centro Nacional de Genética Médica
--------------------------	---

AUTOR PARA LA CORRESPONDENCIA:

Beatriz Marcheco Teruel.

Centro Nacional de Genética Médica. Avenida 31, Esquina a 146 No. 3102. Reparto Cubanacán. Playa, La Habana. CP: 11600

Tel. 7 208 0438.

Correo electrónico: beatriz@infomed.sld.cu

RESUMEN

La anemia por hematíes falciformes (*sicklemlia*) es la enfermedad hereditaria más frecuente en Cuba. Se trata de una enfermedad genética que se segrega siguiendo un patrón autosómico recesivo. Es una anemia hemolítica grave, caracterizada por crisis vaso-oclusivas con la consiguiente isquemia tisular y episodios de dolor agudo y crónico, debido a las crisis de “secuestro” por la forma del hematíe, así como daños en diferentes órganos que pueden evolucionar de modo severo y conducir a la muerte en edades tempranas de la vida. En poblaciones de origen africano, la frecuencia del alelo S, responsable de la forma clínica más severa de la enfermedad, oscila entre un 10% y un 35%.

En el año 1982 el sistema nacional de salud cubano estableció un programa para la prevención de *sicklemlia*, mediante la identificación de parejas portadoras y el diagnóstico prenatal de fetos enfermos, a través de la red de servicios asistenciales y laboratorios de genética médica del país. El componente preventivo del programa está basado en la identificación de gestantes portadoras y parejas en riesgo de tener descendientes enfermos, el asesoramiento genético, la opción de diagnóstico prenatal de la enfermedad, la opción de interrupción de la gestación (en caso de solicitud de la pareja, cuando se confirma la enfermedad en el feto) y el manejo clínico especializado de los enfermos conducido por especialistas en hematología. Cuba es el único país del mundo que posee un programa de prevención de anemia por hematíes falciformes que abarca al 100% de su población.

Se realizó una investigación retrospectiva con el propósito de recuperar la serie histórica de información estadística del programa en un período de 35 años, desde 1982 a 2016 y evaluar sus principales resultados e impacto.

Tras 35 años de funcionamiento sostenido del programa, **Cuba ha logrado reducir en 3 veces la frecuencia de enfermos de *sicklemlia* a nivel de toda la población** (de 1 enfermo en 1,600 individuos en la década del 80 a 1 en 5,000 individuos en el momento actual). **Ha decrecido en 10 veces el número de niños enfermos que nacen cada año y se ha incrementado en 15 años**, como promedio para ambos sexos, **la esperanza de vida de los enfermos**: de 28 años en la década del 80 a 43 años en la actualidad.

El presente trabajo es el primero que caracteriza el comportamiento de una enfermedad genética en Cuba en un período de más de tres décadas y que incluye información asociada al diagnóstico prenatal, frecuencia de portadores y años de vida que alcanzan los enfermos. Los resultados muestran el efecto de la vigilancia e intervención en salud a nivel poblacional.

Hasta la fecha se han publicado **44 artículos en revistas nacionales e internacionales:** Revista Cubana de Pediatría, Revista Cubana de Genética Comunitaria, Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia, *Medic Review (JIF 1.1)*, *Prenatal Diagnosis (JIF 3.6)*, *Molecular Genetics and Genomic Medicine (JIF 2.97)*, *Lancet (JIF 47.83)*.

COMUNICACIÓN CORTA

Introducción

La anemia por hematíes falciformes (*sickleemia*) es la enfermedad hereditaria más frecuente en Cuba. Se trata de una enfermedad genética que se segrega siguiendo un patrón autosómico recesivo. La ocurrencia de una mutación en una base nitrogenada determina un cambio del aminoácido Glutámico por Valina en el codón seis de la cadena beta (β) globina, lo que torna a la molécula inestable en condiciones de baja concentración de oxígeno. Es una anemia hemolítica grave, caracterizada por crisis vaso-oclusivas con la consiguiente isquemia tisular y episodios de dolor agudo y crónico, debido a las crisis de "secuestro" por la forma del hematíe, así como daños en diferentes órganos que pueden evolucionar de modo severo y conducir a la muerte en edades tempranas de la vida (1). El genotipo SS se asocia a las manifestaciones clínicas más severas. Una pareja de portadores de la enfermedad, que no manifiestan síntomas, tiene un riesgo de un 25% de tener un descendiente enfermo en cada embarazo (2). En poblaciones de origen africano, la frecuencia del alelo S, responsable de la forma clínica más severa de la enfermedad, oscila entre un 10% y un 35% (3).

La población cubana es el resultado de la mezcla de varios grupos étnicos, tres de ellos en mayor medida: europeos, africanos y nativos americanos. Un estudio realizado en 2014 mostró que como promedio los cubanos poseen un 72% de la información genética procedente de ancestros europeos, un 20% procedente de ancestros africanos y un 8% de los ancestros aborígenes que poblaron originalmente la isla (4). La considerable magnitud de la contribución africana en el genoma cubano, con independencia del color de la piel, condiciona una elevada frecuencia del alelo S en la población cubana.

En el año 1982 el sistema nacional de salud cubano estableció un programa para la prevención de *sickleemia*. A través de la red de servicios asistenciales y laboratorios de genética médica del país se pesquisan las parejas portadoras y se realiza el diagnóstico prenatal de fetos enfermos. El componente preventivo del programa está basado en la identificación de gestantes portadoras y parejas en riesgo de tener descendientes enfermos, el asesoramiento genético, la posibilidad de diagnóstico prenatal de la enfermedad, la opción de interrupción de la gestación (cuando se confirma la enfermedad en el feto, en caso de solicitud de la pareja) y el manejo clínico especializado de los enfermos conducido por especialistas en hematología (5-7). Tras concluir 35 años de funcionamiento sostenido del

Programa Cubano para la Prevención de *Sicklemlia*, se realizó un análisis que permitió caracterizar sus resultados y el impacto que sobre la frecuencia de la enfermedad y supervivencia de los enfermos han tenido la vigilancia e intervención que se ha realizado a nivel poblacional.

MÉTODO

El presente trabajo es resultado de un proyecto de investigación ramal asociado a Programas del Centro Nacional de Genética Médica, aprobado por su Comité de Ética y Consejo Científico. El proyecto, titulado **Impacto del Programa Cubano de Diagnóstico, Manejo y Prevención de Enfermedades Genéticas y Defectos Congénitos** se corresponde con el Programa No. 2 del Ministerio de Salud Pública: Organización, eficiencia y calidad en los servicios y se ha propuesto recuperar la serie histórica de resultados Programa Cubano de Prevención de *Sicklemlia* en los últimos 35 años y su impacto sobre el comportamiento de esa enfermedad genética, la más frecuente en el país.

Se diseñaron instrumentos para la recogida de datos sobre el funcionamiento y resultados del programa de prevención de *sicklemlia* en cada una de las provincias. Se revisaron los archivos estadísticos del centro nacional de genética médica y de los centros y laboratorios provinciales y los informes anuales de trabajo. Se consultaron los archivos de mortalidad de la dirección de estadísticas y registros médicos del Ministerio de Salud Pública y los certificados de defunción para el período 1987-2016. Toda la información recogida fue llevada a tablas por años, provincias y sexo, para realizar los análisis estadísticos correspondientes.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Diseño e Implementación del Programa

Entre los años 1982-1986 y con la introducción de un sistema de electroforesis desarrollado y patentado por investigadores cubanos (5) como tecnología diagnóstica, se puso en práctica el Programa mediante la identificación de gestantes portadoras, primero en La Habana y gradualmente se extendió a las restantes provincias del país. En el año 1987, el 79% del país se encontraba cubierto por el Programa y en 1989 concluyó su implementación (6-7). Desde el año 1995, como promedio, el 97% de las gestantes del país han aceptado la realización del estudio.

La tecnología diseñada por investigadores cubanos fue utilizada hasta el año 2006. A partir de 2007 se introdujo una técnica de electroforesis semiautomática y multipatrón. Desde ese momento comenzó el registro en bases de datos digitales de los resultados para cada gestante por policlínicos, municipios y provincias. Ello ha permitido en los últimos 10 años disminuir la cantidad de estudios de laboratorios que se realizan, dado que no existe necesidad de repetir el estudio en las gestantes multíparas que se han realizado la electroforesis de hemoglobina en embarazos previos. En la actualidad, en el 25% de los embarazos no se requiere realizar el estudio dada la disponibilidad de los registros diagnósticos que proceden de embarazos anteriores. Con ello se evita a las embarazadas las molestias asociadas a repetir la toma de muestra y se ahorran al país 4.00 CUC por cada

estudio que no se repite. En el año 2016, se ahorró por este concepto una cifra de 110 mil 372 CUC.

Identificación de gestantes portadoras

El programa establece la posibilidad para toda gestante cubana de diagnosticar su condición de portadora mediante electroforesis de hemoglobina (el estudio es indicado por el médico de familia durante la captación del embarazo). Una vez identificada esa condición en la gestante, se le ofrece la posibilidad de realizar el estudio a su esposo. De resultar este portador, se ofrece entonces la opción del diagnóstico prenatal para conocer la condición del feto. En los casos positivos, durante el asesoramiento genético a la pareja se ofrece a la pareja la opción de la terminación voluntaria del embarazo. Aquellos casos que optan por continuar la gestación son seguidos a partir del nacimiento, primero mediante la confirmación de la enfermedad en el recién nacido y a partir de ahí en los servicios especializados para la atención clínica de los que dispone el país.

Desde 1982 hasta diciembre de 2016 fueron estudiados los genotipos para la hemoglobina en 4, 632,127 gestantes (Hemoglobina AA-normal; AS y AC-portadoras; SS, SC y CC-enfermas), de las cuales 161,131 se diagnosticaron como portadoras o enfermas al poseer una o ambas variantes de hemoglobina S o C. El genotipo más común entre las gestantes portadoras en el país es el AS, con una frecuencia promedio, en 35 años, de 3.2% del total de gestantes estudiadas. Le siguen en frecuencia el genotipo AC con 0.6% y los genotipos SS y SC con una frecuencia de 0.02% cada uno, respectivamente.

Identificación de parejas de riesgo

En el período analizado un total de 136,949 esposos aceptaron la realización del diagnóstico, lo que representa el 84.7% de los que debieron estudiarse. La provincia de Holguín muestra el menor porcentaje de esposos estudiados con 71.2%. Por otra parte La Habana presentó el porcentaje más elevado con un 92.3%. El nivel de aceptación para realizarse el estudio en el caso de los esposos no ha resultado tan elevado como el de las propias gestantes. La causa de la no realización del estudio en los esposos de portadoras se debe con mayor frecuencia a la no aceptación de estos y en otros casos a que la paternidad no es reconocida y no se acepta el diagnóstico.

Aquellas parejas donde ambos miembros presentan alguno de los genotipos de riesgo o asociados a la enfermedad (Genotipos AS, AC, SS, SC, CC) reciben un asesoramiento genético en el que se les ofrece la realización del diagnóstico prenatal mediante el estudio de ADN de células fetales. Entre 1982 y 2016 se identificaron un total de 7,659 parejas de riesgo y de ellas, 6,035 aceptaron el diagnóstico prenatal (78.8%).

Diagnóstico prenatal de Sicklemia por estudio de ADN en fetos de parejas portadoras

Los resultados del diagnóstico prenatal por estudio de ADN identificó 1,219 fetos enfermos (SS o SC) a lo largo de los 35 años del Programa. Esta cifra representa el 20.2% de los casos. Es decir, en 1 de cada 5 estudios prenatales moleculares realizados se ha identificado la presencia de la enfermedad. Una vez obtenido el resultado del test prenatal, la pareja ha

recibido nuevamente un asesoramiento genético y en el 76.5% de los embarazos solicitaron no continuar la gestación. Un análisis detallado de los resultados del estudio prenatal molecular realizado a 3,303 fetos en los últimos 15 años (2002-2016) muestra que el genotipo más frecuente encontrado fue el de portador AS en el 42.9% de los fetos (1,417), seguido de los genotipos AA (28.2%), SS (13.8%), AC (8.2%), SC (6.1%) y CC (0.4%).

En relación con la distribución por provincias de las variantes genotípicas de la *sickleemia*, los dos genotipos más frecuentes asociados a la enfermedad, SS y SC, mostraron una mayor frecuencia durante el diagnóstico prenatal molecular: en el caso del SS, en las provincias de Cienfuegos (17%), Santiago de Cuba (15.3%), Holguín (14.9%), La Habana (14.9%), Sancti Spíritus (14.9%) y Ciego de Ávila (14.8%) y para el caso del genotipo CC, en las provincias de Ciego de Ávila (11,1%), Villa Clara (9,7%), Sancti Spíritus (8,5%), Guantánamo (7,9), Santiago de Cuba (7,7) y Matanzas (7,1).

Caracterización de la frecuencia de portadoras en el país

El análisis de los resultados mostró que como promedio 3.5 de cada 100 gestantes estudiadas (1 en 29) son portadoras de esta variante de anemia. Las provincias de Santiago de Cuba y Guantánamo mostraron las mayores frecuencias de portadores con 6.3% y 5.3% portadores por cada 100 gestantes estudiadas respectivamente, mientras que en las provincias centrales de Villa Clara, Sancti Spíritus y Ciego de Ávila la frecuencia de portadores fue de 1.7 por 100 gestantes testadas.

Al inicio del programa en 1981 se estimó el nacimiento, como promedio, de 100 niños enfermos por año en el país (6-7). En los últimos 5 años y con una cobertura del programa que alcanza al 99% de las gestantes, nacieron como promedio 10 niños enfermos cada año, en su mayoría descendientes de parejas que aunque conocieron en la etapa prenatal la condición de enfermo de su futuro hijo, optaron por continuar el embarazo durante el asesoramiento genético. Tras 35 años de funcionamiento sostenido del Programa, Cuba ha logrado reducir en 3 veces la frecuencia de enfermos a nivel de toda la población (de 1 enfermo en 1,600 individuos en la década del 80 a 1 en 5,000 individuos en el momento actual).

Análisis de la mortalidad por Anemia de Hematíes Falciformes en el país

El análisis de la mortalidad debido a esta enfermedad desde 1987 hasta 2016 (30 años), para todas las edades, mostró que desde finales de la década del 80 -etapa en que se implementó el Programa- se ha producido un incremento sostenido para ambos sexos del número promedio de años que viven los enfermos.

El promedio de edad de muerte es ligeramente superior (dos años) en el sexo femenino como ocurre en la mortalidad por todas las causas en el país. El número de años promedio que viven los enfermos de ambos sexos se ha incrementado en el orden de 15 años en el período 1987-2016. Este indicador es expresión de la intervención realizada sobre la enfermedad con la introducción del Programa de prevención que abarca desde la disminución del nacimiento de individuos con los genotipos más severos de la enfermedad hasta la mejora continua de los procesos de atención clínica para los enfermos en los

servicios especializados de que dispone el país.

CONCLUSIONES

Cuba es el único país del mundo que posee un Programa de Prevención de *Sickleemia* que abarca a toda su población. Tras 35 años de funcionamiento ininterrumpido de este programa, el país ha logrado reducir en 3 veces la frecuencia de enfermos a nivel poblacional (de 1 enfermo en 1600 individuos a 1 en 5000 individuos), en 10 veces el número de niños enfermos que nacen cada año (de 100 nacimientos de enfermos por año en 1982 a 10 nacimientos promedio por año en la última década) y aumentar en 15 años, para ambos sexos, la edad promedio en el momento de la muerte.

La experiencia cubana se ha convertido en referencia internacional por designación del área de enfermedades no transmisibles de la Organización Mundial de la Salud que reconoce su rigurosa organización y funcionamiento y el favorable impacto del mismo en la prevención y manejo de la enfermedad en el país.

REFERENCIAS

1. Dacie JV. The hemolytic anemias: congenital and acquired. Part I- the congenital anemias. 1960. 2nd Ed. New York: Grune & Stratton.
2. Hassel K. Pregnancy and sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2005; 19: 903-16.
3. Hassel KL. Population estimates of sickle cell disease in the U.S. *Am J. Prev Med.* 2010; 38: S512-21.
4. Marcheco-Teruel B, Parra EJ, Fuentes-Smith E, Salas A, Buttenschøn HN, et al. (2014) Cuba: Exploring the History of Admixture and the Genetic Basis of Pigmentation Using Autosomal and Uniparental Markers. *PLoS Genet* 10(7): e1004488. doi:10.1371/journal.pgen.1004488.
5. Heredero L, Granda H, Suárez JA, Atland K. An economic high-speed electrophoretic screening system for hemoglobin S and other proteins. *Humangenetik.* 1974; 21: 167-177.
6. Granda H., Gispert S., Dorticos A et al. Cuban program for prevention of sickle cell disease. *Lancet*, 1991; 337: 152-153.
7. Granda H, Gispert S, Martínez G, Gómez M, Ferreira R, Collazo T, Magariño C, Heredero L. Results from a reference laboratory for prenatal diagnosis of sickle cell disorder in Cuba. *Prenatal Diagnosis.* 1994; 14: 659-662.
8. Prof. DraC. Eva Svarch, DraC. Beatriz Marcheco-Teruel, Dr. Sergio Machín-García, Dra. Andrea Menéndez-Veitía, Dra. Ileana Nordet-Carrera, Dr. Alberto Arencibia-

Revista Anales de la Academia de Ciencias de Cuba Vol. 8 No.1

Núñez, Dr. Aramis Núñez-Quintana, Lic. Raúl Martínez-Triana, Dr. Claudio Scherle-Matamoros, Dr. Eliécer San Román-García, Dr. Alejandro González-Otero, Prof. DrC. Ernesto de la Torre-Montejo. La drepanocitosis en Cuba. Estudio en niños. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* v.27 n.1 Ciudad de la Habana. Ene.-Mar. 2011: 51-67.