

Programa de Diagnóstico y Prevención de Anemia Falciforme en el Centro de Genética Médica de Camagüey

Yailen Borrero Wilson¹, Carmen Maria Chiang Quesada², Mercedes Caridad García González³, Cira Cecilia León Ramentol⁴, Mercedes Casanova Moran⁵

1. Licenciada en Tecnología de la Salud., especialidad Laboratorio Clínico. Hospital Materno Provincial Ana Bentancourt de Mora. Centro de Genética Médica. Carretera Central Oeste Km 4. yailenbw@hmp.cmw.sld.cu.
2. Especialista de 1er Grado en Genética Clínica. Máster en Atención Integral al Niño. Profesora Auxiliar. Hospital Materno Provincial Ana Bentancourt de Mora. Centro de Genética Médica. Carretera Central Oeste Km 4. carmen.cmw@infomed.sld.cu
3. Licenciada en Educación, especialidad Química. Máster en Enseñanza de la Química. Profesora Auxiliar. Universidad Ignacio Agramonte Loynaz. Departamento de Química. Circunvalación Norte Km 5 ½. mercedes.garcia@reduc.edu.cu
4. Especialista de 1er Grado en Medicina General Integral y en Laboratorio Clínico. Profesora Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Centro de Inmunología y Productos Biológicos (CENIPBI). Carretera Central Oeste Km 4½. cira@iscmc.cmw.sld.cu.
5. Licenciada en Tecnología de la Salud, especialidad Microbiología. Hospital Materno Provincial Ana Bentancourt de Mora. Centro de Genética Médica. Carretera Central Oeste Km 4.

Resumen

Introducción: Las hemoglobinopatías ocupan un lugar cimero dentro de los trastornos monogénicos a nivel mundial. **Objetivo:** Evaluar el comportamiento del Programa Nacional de Diagnóstico y Prevención de Anemia por Hematíes Falciforme, en el Centro de Genética Médica de Camagüey. **Material y métodos:** Se realizó un estudio descriptivo longitudinal y retrospectivo, en el período comprendido entre enero de 2010 y diciembre de 2015. De los métodos empíricos fue utilizado el análisis de las bases de datos donde se recogen las estadísticas del programa en la provincia. De un total de 46 906 gestantes captadas en el periodo analizado, 1 791 resultaron portadoras de HbAS o HbAC. Posteriormente, se estudiaron 1 504 cónyuges de estas gestantes, con el

propósito de identificar las parejas con riesgo de tener descendencia afectada por esta enfermedad, resultando 60 parejas positivas, de las cuales a 52 se les realizó el diagnóstico prenatal. **Resultados:** Las parejas de riesgos identificadas, optaron por realizarse el diagnóstico prenatal con el propósito de conocer el estado de salud fetal. Hubo un predominio de fetos portadores AS y AC. **Conclusiones:** Los resultados del Programa Nacional de Diagnóstico y Prevención de Anemia por Hematíes Falciforme, en el período analizado fueron positivos, aunque se debe seguir trabajando en el cumplimiento del mismo, pues se podría lograr más, pero determina en sus resultados el comportamiento humano y social, de ahí la necesidad de mantener una educación preventiva y sistemática en la población.

Palabras clave: drepanocitosis; diagnóstico prenatal; genética médica.

Introducción

El primero en identificar las células falciformes fue James Herrick, en un estudiante de medicina de la isla de Grenada; después, Linus Pauling demostró la movilidad electroforética anormal de la Hb S, en tanto que Vernon Ingram descubrió que la enfermedad se debía a la sustitución de un solo aminoácido en la molécula de la hemoglobina, cuya estructura fue descifrada por Max Perutz.^{1,2}

Perutz también elucidó las bases moleculares de su función; la observación de Janet Watson de que los síntomas se manifestaban en los lactantes afectados solo después que la concentración de la hemoglobina fetal ha caído ayudó al entendimiento de la enfermedad.^{1,2}

La drepanocitosis constituye un modelo excelente de enfermedad molecular, desde los niveles de la estructura y función genética, hasta el síndrome clínico final del paciente. En esta enfermedad la hemoglobina A, que es la normal de los adultos, se sustituye por la hemoglobina S, la cual se diferencia de la A en que presenta en la posición seis de la cadena R el aminoácido valina, en tanto la A -en esa misma posición- presenta ácido glutámico.³

Las cadenas α no presentan alteraciones. Esto significa que en una molécula de hemoglobina que posee 574 aminoácidos, las hemoglobinas A y S son iguales en 572 y diferentes solamente en dos de ellos. Esta diferencia, mínima al parecer, es la causa de

los graves trastornos que padecen las personas que llevan en su sangre solamente hemoglobina S.⁴

En condiciones en las que existe un adecuado suministro de dioxígeno, la hemoglobina S se comporta similar a la A, y actúa como un eficaz transportador sanguíneo de dioxígeno; pero cuando la atmósfera es pobre en este gas, por ejemplo, en las grandes alturas, la hemoglobina S no se oxigena completamente, es decir, en su paso por los pulmones muchas de las moléculas de la hemoglobina S no ligan dioxígeno.⁵

La hemoglobina S desoxigenada presenta una conformación que le permite asociarse con otras moléculas de hemoglobina S desoxigenada, dando lugar a largos polímeros que adoptan una estructura helicoidal, los cuales son insolubles en el citoplasma eritrocitario.^{6,7}

Estos largos polímeros precipitan en el interior de la célula y hacen que ésta adopte la forma de una hoz, característica que sirvió para denominarlos drepanocitos. La forma de los eritrocitos es algo así como un signo de su vitalidad.

Los drepanocitos, al no presentar su forma habitual, son atacados por las células del sistema reticuloendotelial y retirados de la circulación; como consecuencia aparece la anemia, que es la manifestación constante de esta enfermedad.⁵

Esta afección genética es causada por una mutación puntual en la sexta posición de la cadena β de la hemoglobina, cuyo gen se encuentra ubicado en el cromosoma 11, provocando la sustitución de un aminoácido por otro en la cadena polipeptídica de la globina (ácido glutámico por valina).⁸⁻¹⁰

Tiene un patrón de herencia autosómico recesivo, lo cual implica la necesidad de doble dosis del gen mutado (SS) para que aparezca la enfermedad, siendo ambos padres portadores (AS), con riesgo del 25% de tener un hijo afectado para cada embarazo.⁶

La anemia hemolítica, que aparece en los dos primeros años de vida, esplenomegalia, retardo en el crecimiento e infecciones a repetición, son sus principales manifestaciones clínicas en la edad pediátrica, lo cual afecta gravemente su calidad de vida.¹¹

En adultos se presentan obstrucciones vasculares e infartos dolorosos en hueso, bazo y pulmones fundamentalmente, hecho que precipita cuando el paciente se expone a condiciones de baja tensión de dioxígeno.⁶

Es esta una patología crónica y sistémica que transcurre por períodos asintomáticos y de crisis, en las cuales cualquier parte del organismo puede ser afectada. Entre los trastornos más frecuentes se destacan la anemia y las crisis vaso-oclusivas dolorosas, que pueden ser locales o generalizadas, y abarcan desde úlceras en los pies hasta daño orgánico agudo, provocado por el déficit de dioxígeno en tejidos y órganos.^{7,11}

La propia obstrucción de vasos y arterias tiende a producir inflamación, rubor y dolores articulares, sobre todo en las rodillas, codos y muñecas, y puede llegar a afectar los miembros y su funcionalidad.

Los pacientes con anemia por hematíes falciforme poseen mayor susceptibilidad a las infecciones y pueden sufrir de hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca, renal y accidentes cerebrovasculares en dependencia de la actividad de la enfermedad y la frecuencia de las crisis.^{13,14} También son comunes las hepatitis y en algunos casos puede provocar desprendimiento de retina y ceguera.^{8,9}

Las causas de muerte abarcan insuficiencia de órganos e infección. Algunas personas con la enfermedad experimentan episodios menores, breves e infrecuentes, mientras que otras experimentan episodios graves, prolongados y frecuentes con muchas complicaciones.¹⁰

La enfermedad de la Hb SC también forma parte de las variantes de la Hb S, aunque provoca un cuadro más leve. Los rasgos drepanocítico o falciforme en las personas portadoras de la Hb SC suelen ser asintomáticos. La anemia y las crisis dolorosas son raras. Las cifras y morfologías sanguíneas son normales. Su desarrollo físico, actividad y longevidad son normales.¹¹

No obstante, en algunas circunstancias especiales de anoxia pueden ocasionalmente presentar complicaciones. Un síntoma poco frecuente es la hematuria asintomática, que a menudo se observa en varones adolescente.¹²⁻¹⁴

La drepanocitosis, anemia por células falciformes o sicklemlia como también se conoce, es la anemia hemolítica hereditaria más frecuente en Cuba y en el mundo por lo que representa un problema de salud pública.⁸

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), cerca del 8% de los afroamericanos son heterocigóticos (AS) y en la zona occidental de África Central (donde surge la mutación falciforme) se reporta hasta en un 25% de los recién nacidos. Esta elevada

frecuencia se explica por la protección contra la malaria que confiere el gen falciforme en los heterocigóticos.¹⁵⁻¹⁷

En Cuba se reporta un 3 % de portadores para la Hb AS y 0,7 % para la Hb AC. Esta alta frecuencia del gen hace que la proporción de parejas de alto riesgo aumente. La enfermedad está distribuida en todo el territorio nacional con un mayor número de enfermos en La Habana y las provincias del sur de la región oriental.⁹ La identificación de portadores AS en esta serie puede estar relacionada con la frecuencia de portadores de estas hemoglobinas en la población cubana

Todo lo antes expuesto justifica que, en Cuba, el Ministerio de Salud Pública, proponga una estrategia para disminuir el número de individuos afectados por esta enfermedad y mejorar la calidad de vida de los enfermos a través del Programa Nacional de Diagnóstico y Prevención de Anemia Falciforme iniciado en 1983.¹⁰

El programa comprende en esencia la prevención de la HbSS y la HbSC, según lo cual establece los procedimientos para el estudio de pesquisaje a las embarazadas, indicando la Electroforesis de Hb en el momento de la captación y posterior estudio a la pareja de la gestante si ésta resulta ser portadora (AS o AC), lo que permite la identificación de las parejas de alto riesgo.

Después se ofrece asesoría genética, brindando la disponibilidad de diagnóstico prenatal (DPN) por estudios moleculares del gen y la realización de aborto selectivo en casos de fetos afectados, siempre que la pareja lo solicite.

Ello hace posible que las parejas con alto riesgo de tener hijos afectados por esta enfermedad, dispongan de la información, el acceso a los servicios y los recursos necesarios, que les permita adoptar una conducta reproductiva apropiada a sus intereses, tanto en un embarazo en curso como en relación con la planificación de su descendencia.

Estas hemoglobinopatías (Hb SS y Hb SC) ocupan un lugar cimero dentro de los trastornos monogénicos a nivel mundial. Por ello la identificación de parejas de alto riesgo y la disponibilidad del DPN en ellas es vital para la prevención de esta enfermedad, hecho este que motivó la realización del presente trabajo, cuyo objetivo es evaluar el comportamiento del Programa Nacional de Diagnóstico y Prevención de Anemia por Hematías Falciforme, en el Centro de Genética Médica de Camagüey.

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo longitudinal y retrospectivo, en el Centro de Genética Médica de Camagüey, entre enero de 2010 y diciembre de 2015.

De los métodos empíricos fue utilizado el análisis de las bases de datos donde se recogen las estadísticas del programa, ubicadas en el Centro de Genética Médica de Camagüey. Este análisis permitió conocer el comportamiento en el período del número de gestantes estudiadas, gestantes portadoras, el estudio de los cónyuges y los resultados finales obtenidos.

De un total de 46 906 gestantes captadas en el periodo analizado, 1 791 resultaron portadoras de Hb AS o Hb AC. Posteriormente se estudiaron 1 504 cónyuges de estas gestantes, con el propósito de identificar las parejas con riesgo de tener descendencia afectada por esta enfermedad.

El diagnóstico de portadoras se realizó a través del sistema de electroforesis de Hb, en equipo HYDRASIS, Sebia, Francia, indicado en la captación del embarazo, idealmente en el primer trimestre.

Los kits HYDRAGEL 15 HEMOGLOBIN (E) están indicados para la separación de las hemoglobinas normales (A y A2) y para la detección de las principales variantes de hemoglobina: S o D y C o E, mediante electroforesis en geles de agarosa tamponados alcalinos (pH 8,5).

Si el resultado del estudio es Hb AA, culmina el seguimiento. Si es Hb AS o AC, se estudia al cónyuge. Si éste resulta AA, concluye el seguimiento, si es AS o AC, se define como pareja de riesgo.

Una vez identificada la pareja de riesgo, se ofrece asesoramiento genético por personal especializado, brindándose toda la información necesaria al respecto y la opción de diagnóstico prenatal, para conocer el estado de salud fetal, así como su derecho a decidir continuar o interrumpir el embarazo si el feto resulta afectado.¹⁸⁻²⁰

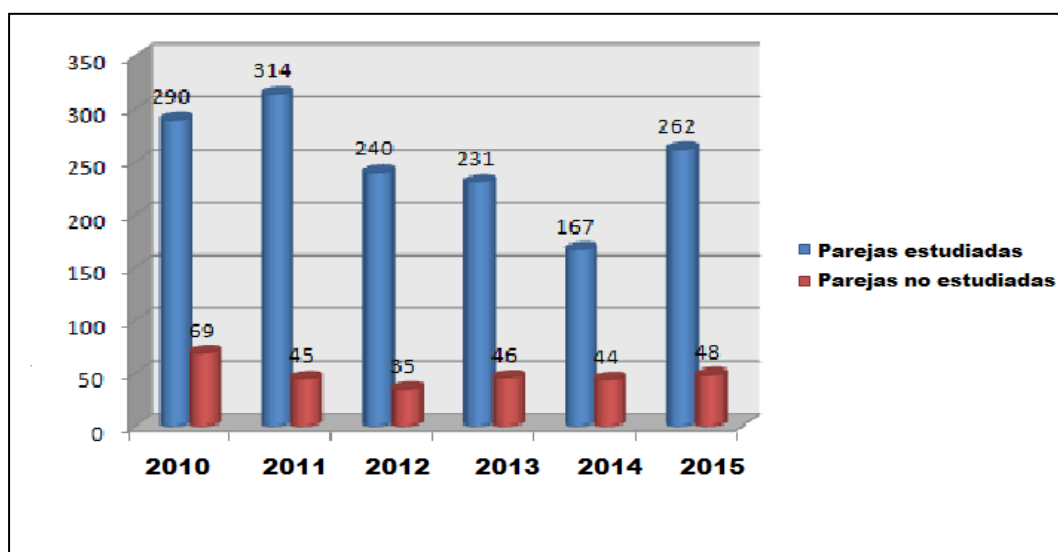
El diagnóstico prenatal se realizó a través del estudio de ADN extraído de células del líquido amniótico por amniocentesis entre 16 – 20 semanas de gestación, proceder invasivo, lo cual debe informarse a la pareja a través del consentimiento informado por escrito.

Se utilizó como técnica molecular el método de PCR alelo-específico para el alelo S y después, el método de amplificación refractaria de mutaciones específica para los alelos S y C. El diagnóstico molecular se realizó en el Laboratorio de Biología Molecular del Centro Nacional de Genética Médica.^{19,20}

El análisis porcentual permitió la interpretación y la representación de los datos en tablas diseñadas en Microsoft Excel.

Resultados

Gráfico 1. Distribución de cónyuges de gestantes portadoras.



Fuente: Estadísticas del Centro Provincial de Genética Médica.

El gráfico representa la distribución de cónyuges de gestantes portadoras. De un total de 1 791 gestantes portadoras de HbAS o HbAC, accedieron al estudio 1 504 cónyuges lo que constituye el 83,97%. Solo 287 de los esposos, el 16,02 % no fueron estudiados.

Tabla 1. Distribución de parejas de alto riesgos identificadas.

Años	Parejas identificadas	Parejas estudiadas
2010	12	9
2011	11	10
2012	10	9

2013	13	11
2014	6	5
2015	8	8
Total	60	52

Fuente: Estadísticas del Centro Provincial de Genética Médica.

De un total de 60 parejas de riesgos identificadas, el 86,6% de ellas optó por realizarse el diagnóstico prenatal con el propósito de conocer el estado de salud fetal y solo el 13,3 % no realizaron el estudio fetal (Tabla 1).

Tabla 2. Resultados de las parejas de alto riesgo estudiadas según el diagnóstico prenatal.

Años	Parejas estudiadas	Resultados			
		Portadores		Enfermos	Sanos
		AS	AC	SS	AA
2010	9	2		2	5
2011	10	4			6
2012	9	5	2	2	
2013	11	4	1	1	5
2014	5	5			
2015	8	5	2		1
Total	52	25	5	5	17

Fuente: Estadísticas del Centro Provincial de Genética Médica.

En la Tabla 2 se representan los resultados obtenidos en los diagnósticos prenatales realizados a las 52 parejas estudiadas. Como se muestra hubo un predominio de fetos portadores AS (48,07%) y AC (9,61%) para un 57,69%, lo cual indica que el alelo S es más frecuente que el C. Por suerte no así en los fetos afectados (5), ya que solo el 9,61 % resultaron SS.

Tabla 3. Proporción de interrupciones de embarazo en relación con fetos afectados.

Opciones	Fetos afectados
Interrumpir embarazo	4
Continuar embarazo	1
Total	5

Fuente: Estadísticas del Centro Provincial de Genética Médica.

Según se observa en la tabla anterior, con respecto al resultado positivo del diagnóstico prenatal (5 fetos SS), el 80% de las parejas optaron por la interrupción del embarazo una vez que fueron asesoradas y se les brindó esta opción.

Discusión

La evaluación en el período comprendido de 2010 hasta el 2015 del Programa Nacional de Diagnóstico y Prevención de Anemia por Hematías Falciforme, en el Centro de Genética Médica de Camagüey demuestra resultados positivos.

Los resultados alcanzados con respecto a los cónyuges de gestantes reflejan que cerca del 84% de ellos accedieron a estudiarse. Esto indica que la población cubana de manera general se muestra responsable y cooperativa ante los problemas de salud.

Con respecto a los cónyuges no estudiados, es oportuno declarar que influyeron diferentes factores como, por ejemplo: la estancia fuera de sus lugares de residencias, las relaciones inestables de las parejas y la negación de paternidad, lo cual constituyen motivos frecuentes por lo que esto ocurre.

No obstante, el estudio de los cónyuges de portadoras es uno de los eslabones fundamentales en este programa, si se tiene en cuenta que cada uno de ellos que deja de estudiarse, es una pareja de riesgo potencial que deja de identificarse y todo lo que esto lleva consigo implícito.

Por ello, es importante continuar la educación preventiva que siempre se ha llevado a cabo por los servicios de salud en el país, así como la divulgación a través de los medios masivos de comunicación: prensa escrita, radio y televisión. Estos resultados

coinciden con los realizados por Machín²¹, quien plantea que este parámetro para su estudio tiene que ver mucho con el comportamiento humano y social.

De igual forma el número de parejas de alto riesgo que solicitó el diagnóstico prenatal superó el 85%, hecho éste que puede estar condicionado por la extensión de los servicios de Genética Médica a todas las áreas de salud de la provincia, con la formación de asesores genéticos y su vinculación estrecha con la atención primaria de salud.

Por otra parte, la realización de estos estudios prenatales depende en gran medida de la edad gestacional y el estado de salud materno, al ser un proceder invasivo, aspectos que pueden repercutir de forma negativa en los resultados del programa, fundamentalmente las captaciones tardías. Todo esto implica que el diagnóstico precoz del embarazo, así como la pronta identificación de las parejas de riesgo es vital para mejorar este indicador.

Por lo tanto, la importancia del diagnóstico prenatal está precisamente, en las acciones diagnósticas encaminadas a descubrir durante el embarazo un defecto congénito, ya sea una anomalía del desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular presente al nacer (aunque pueda manifestarse más tarde), externa o interna, familiar o esporádica, hereditaria o no, única o múltiple, también se define como todas las posibles acciones diagnósticas encaminadas a descubrir cualquier tipo de defecto congénito.¹⁹

El diagnóstico prenatal de las hemoglobinopatías forma parte de los cambios efectuados en la medicina. La posibilidad de determinar dónde está una alteración molecular para realizar el diagnóstico prenatal de enfermedades hereditarias como la anemia por hematíes falciforme, permiten dar tranquilidad a las parejas cuyos hijos serán normales, prepararse para el nacimiento de los que tengan alguna condición de salud y, en los países que así lo tengan legislado, ofrecer la interrupción de embarazo, si la pareja lo decide, para prevenir el nacimiento de niños enfermos con padecimientos crónicos y graves.

La detección de las parejas de riesgo requiere de un trabajo serio en la atención primaria de salud, con un gran sentido social. El personal al frente de esta actividad debe ser muy sensible con cada una de las embarazadas que acuden a sus consultas;

esperando recibir toda la orientación necesaria. Cuando asiste a la consulta, la pareja va buscando apoyo científico técnico por lo que debe establecerse una muy buena relación equipo de salud-paciente, debe utilizarse una adecuada forma de expresión y explicar, con amor y respeto, los beneficios y posibles riesgos que tiene la realización del estudio, cumpliendo con los principios de autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia como principios clásicos de la bioética.¹⁸

Las parejas de alto riesgo deben ser captadas tempranamente, para que reciban el asesoramiento genético y así, optar por un diagnóstico prenatal, que les permite decidir sobre la continuación o no del embarazo si el feto está afectado.

Con respecto a los resultados positivos del diagnóstico prenatal y la toma de decisiones de la pareja es siempre difícil de evaluar, pues, aunque en el período estudiado cuatro de cinco parejas optaron por el aborto, influyen varios factores que determinan el decidir una u otra opción, por ejemplo:

- Las concepciones que tenga la pareja sobre realizar el aborto.
- La edad gestacional relativamente avanzada donde ya se sienten los movimientos fetales.
- Las creencias religiosas.
- La percepción que se tenga sobre la severidad de la enfermedad, en lo que también interviene el nivel educacional y cultural que tengan las parejas.
- El temor a los procedimientos obstétricos, entre otros.

Aunque es válido aclarar que este indicador no se relaciona con la eficiencia del programa, solo es una expresión de la capacidad de las parejas para tomar decisiones, una vez que reciben un asesoramiento genético no directivo.

De manera general, los resultados obtenidos en el período analizado han sido positivos, aunque aún existen parámetros que pueden mejorar, relacionados sobre todo con el estudio de los cónyuges de portadoras e identificación de parejas de riesgos lo más temprano posible, con el propósito de que puedan optar por un diagnóstico prenatal, conozcan la condición fetal de sano o enfermo y tengan la opción de decidir continuar o no el embarazo, respetándose la decisión, según los principios de la bioética médica.

Si el feto resultara afectado y deciden continuar el embarazo, les permite prepararse para su nacimiento, garantizándose la atención médica de estos pacientes ya creadas las condiciones para elevar la calidad y esperanza de vida de los mismos, siendo válido destacar la meritoria participación del servicio de hematología distribuido en todo el país.

Así lo destacan también investigadores del Instituto de Hematología e Inmunología de la Habana, al hacer referencias a los resultados obtenidos con los recién nacidos afectados por la enfermedad atendidos en su institución.⁸

Lo antes expuesto ratifica que la aplicación de este programa ha permitido la disminución de la incidencia de la enfermedad, pero más importante aún, ha hecho posible la detección del recién nacido afectado en los casos en que los padres han decidido la continuación del embarazo, y la remisión del niño a un servicio de hematología.

Como factor decisivo para lograr una mayor eficiencia de este programa, se debe hacer mención a las estrategias del Ministerio de Salud Pública de extenderlo e insertarlo en todos los niveles de atención médica de salud, haciendo partícipes y responsables a los médicos de familia, enfermeras y máster en asesoramiento genético formados a partir del año 2002, sin los cuales hubiese sido muy difícil lograr estos resultados.

Conclusiones

- Los resultados del comportamiento del Programa Nacional de Diagnóstico y Prevención de Anemia por Hematías Falciforme, en el Centro de Genética Médica de Camagüey, en el período de 2010 al 2015 son positivos.
- El estudio realizado demuestra que se debe seguir trabajando en el cumplimiento del programa, pues se podría lograr más, pero determina en sus resultados el comportamiento humano y social, por lo tanto, hay que mantener una educación preventiva y sistemática en la población.

Referencias bibliográficas

1. Disorders of Hemoglobin Structure. Sickle Cell Anemia and related abnormalities. En: Kaushnsky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Seligsohn V, Prchal JT. Williams Hematology, 8ed. New York: McGraw-Hill; 2010.
2. Jaime Pérez JC, Gómez Almaguer D. Hematología. La sangre y sus enfermedades. 2ed. México, D. F.: Mc Graw-Hill; 2009.
3. Lichtman MA, Kaushansky K, Kipps TJ, Prchal JT, Levi MN. Williams. Manual de Hematología. 8.ed. México, D. F.: Mc Graw-Hill; 2014.
4. Cardellá Rosales L, Hernández Fernández R. Bioquímica Médica. Vol. 3. La Habana: Ciencias Médicas; 1999.
5. Svarch E, Marcheco Teruel B, Machín García S, Menéndez Veitía A, Nordet Carrera I, Arencibia Núñez A, et al. La drepanocitosis en Cuba. Estudio en niños. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2011; 27(1):51-67.
6. Gutiérrez Díaz AI, Arencibia Nuñez A, Ramón Rodríguez LG, Svarch E, Jaime Fagundo JC, Machín García S, et-al. La drepanocitosis y el asma bronquial. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2013 [citado 14 Jul 2016]; 29(3): [aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/57/59>.
7. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. Lancet. 2010; 376:2018–31.
8. Svarch E, Hernández Ramírez P, Ballester Santovenia J. M. La drepanocitosis en Cuba. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2004 [citado 14 Jul 2016]; 20(2): [aprox. 10 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892004000200009&lng=es.
9. Chávez Pérez -Terán M, López Rosabal F, Castro Gutiérrez Y, Garrote Santana H, Agramonte Llanes OM, Simón Pita AM. Biometría hemática en el control médico del entrenamiento de deportistas cubanos de alto rendimiento. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2015 [citado 12 Jul 2016]; 31(1): [aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/249/157>.

10. Agramonte Llanes OM, Hernández Padrón C, Roque García W, Nuñez García A. Embarazo en la paciente con drepanocitosis: atención integral en el Instituto de Hematología e Inmunología. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2016 [citado 10 Sep 2016]; 32 (2): [aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/408/239>.
11. Kuder Haifah G, Lugo Y, Espinoza M, Coccione S. Detección de hemoglobina S en neonatos del estado venezolano de Carabobo. MEDISAN [Internet]. 2014 Ago [citado 2017 Mar 13]; 18(8): 1121-6. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192014000800013&lng=es.
12. Cuadra Brown YA, Álvarez Valiente HG, Barroso Pineda N, Góngora Subirós A, Ferrer Cuadra JJ. Hemoglobinopatía SS y SC en lactantes. Repercusión de una paternidad no responsable. MEDISAN [Internet]. 2013 Mayo [citado 2017 Mar 13]; 17(5): 773-83. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192013000500005&lng=es.
13. Varela I, Sequera A, Olivero R. Detección de hemoglobinopatías en recién nacidos del Hospital Materno Infantil Dr. José María Vargas de la ciudad de Valencia, Venezuela. Salus [Internet]. 2013 Ago [citado 2017 Mar 13]; 17(2): 6-12. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1316-71382013000200003&lng=es.
14. Cervera García I, García Heredia M, Collazo Mesa T. Estudio molecular de anemia falciforme. Frecuencia de los alelos β S y β C en pacientes estudiados en el año 2010. Medisur [Internet]. 2012 Oct [citado 2017 Mar 13]; 10(5): 365-9. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2012000500005&lng=es.
15. Fernández Águila J, Pérez Cogle A, Fragoso M, Rivero Jiménez R. El diagnóstico temprano de la anemia falciforme: un problema no resuelto en África negra. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2012 Jun [citado 2017 Mar 13]; 28(2): 195-7. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892012000200011&lng=es.

16. Peña Siado JE, Vélez Villegas MC, Sánchez Hernández DP, Donado Gómez JH. Beneficios de la terapia con hidroxíúrea en niños con anemia de células falciformes. *Iatreia* [Internet]. 2012 Abr [citado 2017 Mar 13]; 25(2): 105-10. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932012000200002&lng=en.
17. Durán CL, Morales OL, Echeverri SJ, Isaza M. Haplotipos del gen de la globina beta en portadores de hemoglobina S en Colombia. *Biomédica* [Internet]. 2012 Mar [citado 2017 Mar 13]; 32(1): 103-11. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572012000100012&lng=en.
18. Colombo B, Guerchicoff Svarch E, Martínez Antuna G. *Genética y clínica de las hemoglobinas humanas*. La Habana: Pueblo y Educación; 1993.
19. Swindell JS, McGuire AL, Halpern SD. Beneficent Persuasion: Techniques and Ethical Guidelines to Improve Patients' Decisions. *Ann Fam Med*. 2010; 8:260-4.
20. Oliva Linares JE, Bosch Salado C, Carballo Martínez R, Fernández_Brito Rodríguez JE. El consentimiento informado, una necesidad de la investigación clínica en seres humanos. *Rev Cubana Invest Bioméd* [Internet]. 2001 [citado 30 Jun 2010]; 20(2):150-8. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002001000200011&lng=es.
21. Machín García S. Bioética en el diagnóstico prenatal en la drepanocitosis. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2016 [citado 10 Sep 2016]; 32 (2): Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/371/232>.