

ARTÍCULO ORIGINAL

Programa de prevención de anemias por hemáties falciformes: estrategia preventiva

Program for the prevention of sickle cell anemia: a preventive strategy

Maidelyn Suárez Crespo¹, Yanet Hernández Triguero², Deysi Licourt Otero¹
Niurka Cabrera Rodríguez¹

¹Centro Provincial de Genética Médica. Pinar del Río. Cuba.

²Centro Municipal de Genética Médica de La Palma. Pinar del Río. Cuba.

Recibido: 16 de septiembre de 2019

Aceptado: 19 de febrero de 2020

Publicado: 15 de abril de 2020

Citar como: Suárez Crespo M, Hernández Triguero Y, Licourt Otero D, Cabrera Rodríguez N. Programa de prevención de anemias por hemáties falciformes: estrategia preventiva. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2020 [citado: fecha de acceso]; 24(2): e4180. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/4180>

RESUMEN

Introducción: Las hemoglobinopatías y dentro de ellas la anemia falciforme, constituyen las alteraciones monogénica más frecuentes en el mundo, con un patrón de herencia autosómico recesivo; en Cuba es la enfermedad molecular más frecuente. El Programa de Prevención de hemoglobinopatías se basa en el pesquisaje mediante el estudio de Electroforesis de hemoglobina a todas las gestantes aplicándose en Cuba desde 1983.

Objetivo: Diseñar una estrategia educativa preventiva para las parejas de riesgo, partir de los resultados del programa de prevención de hemoglobinopatías en la provincia de Pinar del Río durante el periodo 2013-2018.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y de corte longitudinal al total de gestantes captadas desde el año 2013 al 2018 a las que se les realizó la Electroforesis de hemoglobina más aquellas en las que su condición era conocida por estudio en embarazos anteriores. Se calculó el porcentaje de las portadoras, así como las homocigóticas para el alelo S y C, a todos estos casos se estudió la pareja. Los resultados se presentaron en tablas.

Resultados: La frecuencia de portadoras de hemoglobina S y C fue de 1,49 % y 0,30 % respectivamente, el 95,1 % de los esposos fueron estudiados, existieron 34 parejas de riesgo a las cuales se les realizaron estudio molecular fetal, previo asesoramiento genético.

Conclusiones: Se les brindó asesoramiento genético y estudio molecular fetal a las parejas de alto riesgo, corroborando la necesidad de mejorar la educación de la población sobre la enfermedad.

Palabras clave: Anemia De Células Falciformes; Electroforesis; Asesoramiento Genético.

ABSTRACT

Introduction: hemoglobinopathies, including sickle cell disease, are the most frequent monogenic alterations in the world, with an autosomal recessive inheritance pattern. In Cuba, it is the most frequent molecular disease. The Program for the Prevention of

Hemoglobinopathies is based on research through the study of hemoglobin electrophoresis in all pregnant women and has been applied in Cuba since 1983.

Objective: to design a preventive educational strategy for couples at risk based on the results of the program for the prevention of hemoglobinopathies in Pinar del Río province during the period of 2013-2018.

Methods: a descriptive, retrospective and longitudinal study was carried out with all pregnant women who had undergone hemoglobin electrophoresis during 2013-2018, along with those whose condition was known from previous pregnancies. The percentage of carriers was calculated, as well as the homozygous for S and C allele, to all these cases the couple was studied. The results were presented in tables.

Results: the frequency of carriers of hemoglobin S and C was 1,49 % and 0,30 % respectively, 95.1 % of the spouses were studied, there were 34 couples at risk who underwent fetal molecular study, after genetic counseling.

Conclusions: genetic counseling and fetal molecular study were provided to high-risk couples, corroborating the need to improve the education of the population regarding this disease.

Keywords: Anemia, Sickle Cell; Electrophoresis; Genetic Counseling.

INTRODUCCIÓN

Las anemias constituyen el estado de enfermedad que más afecta a la humanidad, según la Organización Mundial de la Salud. Las causas más habituales de anemia son las deficiencias de factores hematopoyéticos y las hemoglobinopatías; estas últimas son las alteraciones monogénicas más frecuentes en el mundo, su frecuencia en la población mundial es muy elevada y su distribución geográfica muy variable, es muy frecuente en la raza negra y afecta aproximadamente al 10 % de la población americana, entre el 60-70 % de todos los nacimientos de niños con alguna alteración grave de la hemoglobina (Hb) se producen en África, siendo la región subsahariana la más afectada.^(1,2,3)

Las anemias de Células Falciformes (Hb SS) y la Enfermedad de la Hemoglobina SC (Hb SC) son afecciones hereditarias frecuentes en Cuba, donde se estiman existen alrededor de 2000 individuos con dichas enfermedades. Ambas son formas genéticas y clínicas de la Anemia Falciforme o Enfermedad de la Hemoglobina S. La persona con HbSS ha heredado un alelo S de cada uno de sus padres. La persona con HbSC ha heredado de uno de sus padres un alelo S y de otro un alelo C. El alelo A es normal de la cadena beta globina.^(4,5,6) En Cuba la frecuencia de portadores oscila entre 3 y el 7 %, con un incremento significativo en las provincias orientales en base a lo cual se espera el nacimiento de aproximadamente 100 enfermos al año y la del rasgo para la hemoglobina C (Hb AC) en 0.7%.^(2,5,7)

La anemia de células falciformes, es causada por una mutación, puntual que cambia el aminoácido, ácido glutámico por la valina en posición 6 de la cadena β , cuyo locus se encuentra en el brazo corto del cromosoma 11 (11p15.5);^(2,8) es una enfermedad crónica hereditaria, que se transmite con un patrón de herencia autosómico recesivo y presenta un alto índice de morbilidad y mortalidad a nivel mundial.^(2,6,9) La enfermedad se caracteriza por una anemia hemolítica severa, con episodios oclusivos y dolorosos, que conducen a deformidades óseas y alteraciones de diversos órganos.^(10,11)

La Hb SS y la Hb SC constituyen un problema de salud en Cuba por la proporción de parejas de alto riesgo, a partir de la unión de portadores sanos (heterocigóticos) que tienen alta frecuencia en el país, del incremento de parejas de riesgo específico en zonas geográficas en las que la frecuencia de portadores sanos es más alta que la media nacional, y por la frecuente formación de parejas a través de lo que se conoce unión avenida, que no es más que la tendencia de los sujetos humanos a elegir parejas con las que comparten algunas

características, entre ellas, origen étnico, color de la piel. Al ser más frecuente la enfermedad en personas que descienden de ancestros africanos, existe la elevada probabilidad de que por esta vía formen parejas de alto riesgo.⁽⁵⁾

Desde 1983, se inició el Programa de Prevención de hemoglobinopatías SS y SC, el cual se basa en el pesquisaje de estas hemoglobinas anormales mediante la indicación del estudio de electroforesis de hemoglobina a todas las embarazadas en la atención primaria de salud en la captación del embarazo.^(7,12)

Este programa tiene como principal misión la detección de parejas de alto riesgo, preconcepcionalmente o en etapas tempranas del embarazo, de manera que estas puedan recibir asesoramiento genético (AG) y tener la oportunidad de brindarles un diagnóstico prenatal (DPN) que conduce a varias opciones reproductivas, según decisiones de la pareja.⁽⁴⁾

El presente trabajo tiene como objetivo analizar los resultados del programa de prevención de hemoglobinopatías en la provincia Pinar del Río durante el período 2013-2018 y diseñar una estrategia educativa preventiva para las parejas de riesgo en la provincia.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y de corte longitudinal desde el 1ro de enero de 2013 hasta el 31 de diciembre de 2018, en la provincia de Pinar de Río.

Se estudió un universo de 37 488 gestantes, se les realizó la Electroforesis de hemoglobina (EFHB) a 34 974 y 2 514 no fueron estudiadas pues ya conocían su condición de embarazos anteriores.

Los datos fueron obtenidos de los registros informatizados del Centro Provincial de Genética Médica, las variables analizadas fueron: total de gestantes estudiadas y su relación con el total de gestantes captadas, número de gestantes con hemoglobina AS, hemoglobina AC, hemoglobina SS y SC además de esposos estudiados y detección de parejas de alto riesgo, así como estudios moleculares realizados a las mismas y su resultado fetal. Se diseñó una estrategia preventiva de asesoramiento genético. Para el análisis de los datos obtenidos se usó el método porcentual y se reflejan en tablas.

RESULTADOS

Durante el período se estudiaron en la provincia 37 488 gestantes. Del total de gestantes estudiadas, 560 resultaron portadoras de hemoglobina AS que representa el 1,49 %, las portadoras AC representan el 0,30 %. (Tabla 1

Tabla 1. Distribución de gestantes portadoras de hemoglobinopatías por municipios.

Municipio	Gestantes estudiadas	Resultados positivos							
		AS	%	AC	%	SS	%	SC	%
Sandino	2271	21	0,94	4	0,17	0	0	0	0
Mantua	1504	25	1,66	2	0,13	0	0	0	0
Minas	2048	30	1,46	3	1,14	0	0	0	0
Viñales	2002	23	1,14	4	1,19	1	0,04	1	0,04
La Palma	2025	28	1,38	3	1,14	0	0	0	0
Los Palacios	2309	50	2,16	12	0,51	0	0	0	0
Consolación del Sur	5656	96	1,69	15	0,26	1	0,01	1	0,01
Pinar del Río	12755	175	1,37	51	0,39	2	0,01	0	0
San Luis	2112	37	1,70	6	0,28	2	0,09	0	0
San Juan	2681	45	1,67	11	0,41	2	0,07	0	0
Guane	2125	30	1,41	3	0,14	0	0	0	0
Total	37488	560	1,49	114	0,30	7	0,01	2	0,01

Las coberturas de esposos estudiados no corresponden con el total de gestantes portadoras, pues 33 no se realizaron el estudio por diferentes causas. (Tabla 2)

Tabla 2. Cobertura de esposos estudiados por municipios.

Municipios	Gestantes portadoras	Esposos estudiados	%
Sandino	25	25	100
Mantua	27	25	92,5
Minas	33	27	81,8
Viñales	29	28	96,5
La Palma	31	29	93,5
Palacios	62	59	95,1
Consolación del Sur	113	105	92,9
Pinar del Río	228	223	97,8
San Luis	45	44	97,7
San Juan	58	53	91,3
Guane	33	33	100
Total	684	651	95,1

Se detectaron 41 parejas de alto riesgo (ASxAS), el 100 % de estas parejas optaron por la realización del diagnóstico prenatal molecular para la anemia por hemáties falciformes y se diagnosticó siete fetos con hemoglobinopatía. En los municipios Viñales, La Palma y Guane no se diagnosticaron parejas de riesgo para Hemoglobinopatías. (Tabla 3)

Tabla 3. Proporción de diagnósticos prenatales realizados para las parejas de alto riesgo por municipios.

Municipios	Parejas de riesgo	Resultados
Sandino	1	1 (AA)
Mantua	2	2 (SS)
Minas	2	2 (AA)
Los Palacios	2	2 (AA)
Consolación del Sur	10	1(SC) y 1(CC)
Pinar del Río	15	1(AC) y 1(SC)
San Luis	1	1 (AA)
San Juan	8	1(SS)

Se muestra el valor absoluto de electroforesis de hemoglobina en gestantes captadas y aquellas en las que por otros embarazos se conocen los resultados. (Tabla 4)

Tabla 4. Ahorro monetario (CUC) en concepto de electroforesis de hemoglobina ya realizadas.

Municipios	Gestantes captadas	Gestantes ya estudiadas	%	Ahorro monetario (CUC)
Sandino	2271	670	29,50	2914,5
Mantua	1504	714	47,5	3205,9
Minas	2048	805	39,3	3501,75
Viñales	2002	734	36,7	3192,90
La Palma	2025	607	29,9	2640,45
Los Palacios	2309	872	37,7	3793,2
Consolación del Sur	5656	2322	41,0	10100,7
Pinar del Río	12755	3584	28,0	15590,4
San Luis	2112	824	39,1	3584,4
San Juan	2681	1024	38,2	4454,4
Guane	2125	841	39,5	3658,35
Total	37488	24491	65,3	106535,85

DISCUSIÓN

Se ha estimado que más de un cuarto de millón de personas que nacen en todo el mundo cada año, presentan alteraciones de la estructura de la síntesis de la hemoglobina (Hb), en específico las llamadas hemoglobinopatías. Estas constituyen el grupo de trastornos genéticos más común, de alta prevalencia en negros de África y en los grupos étnicos de la cuenca mediterránea y del sudeste de Asia. Está ampliamente difundida por Latinoamérica, en especial, el Caribe insular, países como Colombia, Venezuela y Brasil.^(10,13,14)

Por más de 20 años, Cuba ha estado inmersa en el desarrollo de programas que diagnostiquen y prevengan enfermedades de origen genético. Entre estas se encuentran las hemoglobinopatías estructurales, en específico la anemia drepanocítica o anemia de hemáties falciformes, que constituye la enfermedad molecular más frecuente en el país.^(4,10) Lo anterior

obliga a la identificación precoz de sus portadores con el Programa de Prevención de Anemia Falciforme, el cual brinda la opción de un diagnóstico prenatal a todas las parejas con alto riesgo de tener hijos afectados con hemoglobinopatías SS o SC.

El primer paso de este programa es la indicación de la EFHB en el momento de la captación del embarazo. Toda mujer embarazada en la que se detecte alguna variante (AS, AC, SS u otra) es citada junto con su pareja a consulta en los Servicios Municipales de Genética Comunitaria, donde reciben el asesoramiento genético y se estudia la condición de la pareja. Si se demuestra que ambos miembros de la pareja son portadores de hemoglobinopatía se ofrece entonces mayor información sobre la posibilidad del diagnóstico prenatal molecular a nivel del ADN fetal.^(1,2,4,5)

La frecuencia del rasgo falciforme (Hb AS), en la población cubana, fue reportada entre 3 a 5 % y la del rasgo para la Hemoglobina C (Hb AC) en 0,7 %.^(5,12) Durante el período analizado en la provincia se encontraron cifras bajas de portadoras, que pudiera estar relacionado con el mestizaje de la población cubana, la frecuencia de portadoras de Hb S y Hb C no presenta igual distribución en todo el país. En Pinar del Río la frecuencia de portadoras para la Hb S es muy similar a la reportada en la provincia de Villa Clara que es de un 2 %, y en el municipio de Mayarí que es de un 2,8 %.^(1,12,13) Esto difiere a las reportadas en la Isla de la Juventud 4,6 %, Guantánamo 5,5 %, Santiago de Cuba 6,5 %, en África Ecuatorial y Occidental hay una prevalencia del gen de la Hb S de 40 % y en el área del Mediterráneo, Sur de Italia (Sicilia), Grecia e India se reporta hasta un 20 %.^(5,7,14)

La frecuencia de portadores de Hb C en Pinar del Río, es similar a la reportada en el Municipio especial Isla de la Juventud con un 0,4 %, en ambos casos es inferior a la media nacional (0,7 %),⁽⁷⁾ a diferencia de Guantánamo que reporta un 0,9 %.⁽⁵⁾

Con respecto a la cobertura de esposos estudiados, Pinar del Río exhibe cifras superiores, con respecto a otras provincias del País: Guantánamo (91, 8 %), Villa Clara (89,9 %)^(7,13) se encontraron cifras superiores en la Isla de la Juventud (98,3 %), en este indicador tiene mucha influencia el comportamiento humano y social. Aunque es conocido que la estancia fuera de sus lugares de residencias, las relaciones inestables de las parejas y la negación de paternidad, son motivos frecuentes por los cuales los esposos de embarazadas portadoras no acuden a estudiarse, es probable la no percepción de las implicaciones de su conducta en los descendientes, que además, constituye la principal causa de la enfermedad.^(1,5,13,14)

A pesar de que un gran número de esposos accedieron a ser estudiados, se debe trabajar en la realización de acciones que permitan estudiar a todos los esposos, aspecto este que contribuye a la detección de las parejas de riesgo, sin embargo haber estudiado a la mayoría de los esposos es un elemento que muestra el incremento de la educación genética de la población, en el que tiene un importante impacto la labor de los másteres en Asesoramiento Genético en los municipios y de manera general, la red de Genética Médica en Pinar del Río.^(1,5,10,12)

El hecho de que el 100 % de las parejas de riesgo hayan optado por realizarse el DPN refuerza el asesoramiento genético que se brinda de manera amplia y, que proporcionan una mejor comprensión de los aspectos relacionados con la genética y los patrones de herencia de esta enfermedad, todo con la presencia de un especialista en Genética Clínica y un asesor genético.

En el año 2008 se instala una nueva tecnología de electroforesis de hemoglobina en el Centro Nacional de Genética Médica (CNGM), con el objetivo de optimizar los resultados del programa para el diagnóstico de la Anemia por Hematíes Falciformes en Cuba.⁽⁴⁾ El resultado de la electroforesis de hemoglobina es una condición que no varía a lo largo de la vida, por tanto

una vez que se tiene el diagnóstico no es necesario volver a repetirlo, con lo cual se ahorra reactivos, equipamiento y contribuye a la economía del País.

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 esta enfermedad, son retos importantes para los servicios de Genética Comunitaria en aras de alcanzar la eficiencia óptima de este programa. ^(1, 7,12)

Por esta razón, se diseñó una estrategia preventiva educativa, en la provincia de Pinar del Río para las parejas de riesgo y el personal de la salud que labora en el equipo básico de trabajo, con el objetivo de:

- Identificar precozmente las parejas de alto riesgo al ofrecerles diagnóstico prenatal, para que tanto estas parejas como el personal de salud pueda prepararse para el advenimiento de un niño con esta afección.

Estrategia preventiva de asesoramiento genético dirigida a gestantes portadoras de hemoglobinopatías y sus parejas.

- Lograr la inserción de un especialista en Hematología en la consulta multidisciplinaria que se realiza en el Centro Provincial de Genética con el fin de aumentar los conocimientos sobre la enfermedad y explicar el pronóstico y la eficacia de los tratamientos en la actualidad.
- Crear grupos de portadoras por áreas de salud, guiadas por el master en asesoramiento genético donde puedan asistir con sus parejas y familiares, para intercambiar dudas y ampliar el estudio de familias.
- Confeccionar un carné de identificación para individuos portadores que refleje su condición y datos familiares.
- Ofrecer la posibilidad de diagnóstico prenatal molecular a aquellas parejas que sean portadoras.

Estrategia preventiva de asesoramiento genético dirigida al personal de la salud que labora en el equipo básico de trabajo.

Tarea	Ejecutor	Escenario	Fecha
Impartir cursos sobre el Programa de Prevención de la Anemia por Hematíes Falciformes.	Asesor Genético	Reunión Grupo Básico de Trabajo	Mensual
Asistir a las reuniones de grupo básico para informar los resultados de portadores detectados por áreas de salud, de manera que sea posible realizar estudios poblacionales-familiares.	Asesor Genético	Reunión Grupo Básico de Trabajo	Semanal
Insistir en la realización de cursos introductorios para Médicos y Enfermeras de recién graduación sobre la importancia de no repetir el estudio cuando la condición es conocida.	Asesor Genético	Reunión Grupo Básico de Trabajo	Septiembre
Preparar a los Médicos de la Familia sobre el correcto llenado del modelo de indicación de Electroforesis de Hemoglobina.	Asesor Genético	Reunión Grupo Básico de Trabajo	Semestral
Preparar al personal del laboratorio de las áreas de salud en los requisitos necesarios para la adecuada toma de la muestra y su envío al Servicio Provincial en el tiempo establecido y de esta manera elevar el control de calidad.	Asesor Genético	Laboratorios de las Áreas de Salud	Semestral
Mantener el seguimiento del hijo de madre portadora en el consultorio médico teniendo en cuenta que a los 6 meses se le realizará el estudio para evaluar su condición, independientemente del resultado prenatal y de esta manera retroalimentarse de su resultado.	Asesor Genético Médico de la Familia	Consultorio Médico	Anual

Con el análisis de los resultados del programa de prevención de hemoglobinopatías SS y SC en Pinar del Río, se muestra la frecuencia de portadoras de hemoglobinopatías en gestantes y sus parejas. Al brindarles un adecuado asesoramiento genético, además de la indicación de los estudios moleculares fetales a las parejas detectadas como de alto riesgo. Es necesario mejorar la educación de la población y del personal de salud, sobre el diagnóstico, prevención, manejo y seguimiento de esta enfermedad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

Contribución de los autores

MSC participó en la concepción y diseño de la investigación y la recolección de los datos. YHT, DLO participaron en el procesamiento estadístico de los datos. MSC, YHT, DLO, NCR se

encargaron de la redacción del artículo. Todos los autores revisaron y aprobaron el manuscrito y su versión final.

Financiación

Los autores declaran que no recibieron ningún tipo de financiación para el desarrollo de la presente investigación.

Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en: www.revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/rt/suppFiles/4180

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. González García R, Maza Blanes MA, Oliva López Y, Menéndez García R. Resultados del programa de prevención de hemoglobinopatías SS y SC. Rev. Ciencias Médicas [Internet]. 2013 [citado 12/04/2018]; 17(4): [aprox. 10p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rpr/v17n4/rpr06413.pdf>
2. González García R, Miranda Cañedo I, Álvarez Pita J. Electroforesis de hemoglobina en hijos de madres portadoras de hemoglobinopatías SS y SC. Rev. Ciencias Médicas [Internet]. 2018 [citado 12/04/2018]; 22(1): [aprox. 7p.]. Disponible en: <http://www.revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/download/3262/pdf>
3. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, et al. Sickle cell disease. Nature Reviews Disease Primers [Internet]. 2018 [citado 12/04/2018]; 4(18010): [aprox. 15p.]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrdp201810.pdf>
4. Valdes Fraser Y, Pérez Rodríguez J, Fuentes Cortes I, Gámez Torres G, Concepción Álvarez A, Suárez Besil B. Resultados del Programa de Prevención de Anemia Falciforme en el Centro Nacional de Genética Médica de Cuba (2008-2014). Rev Cubana Genet Comunit [Internet]. 2016 [citado 12/04/2018]; 10(1): [aprox. 5p.]. Disponible en: <http://www.bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v10n1/060116.pdf>
5. Campos Cuevas N, Ruiz Juan Y, Calvo Díaz MM, Évora Gournalusse T, Raymond Lobaina H, Abad Lobaina TL. Evaluación del programa de prevención de anemias por hematías falciformes desde 1989 a 2013 en Guantánamo. Rev Inf Cient [Internet]. 2015 [citado 12/04/2018]; 89(1): [aprox. 10p.]. Disponible en: <http://www.revinficientifica.sld.cu/index.php/ric/article/download/266/1018>
6. Zavala GL, Viera W, Castillo GE, Gustavo E, Mejía GE, Bustillo PL, et al. Prevalencia de anemia drepanocítica en población de la comunidad de san juan, Yoro. Rev. Fac. Cienc. Méd. [Internet] Enero - Junio 2014 [citado 12/04/2018]; 11(1): [aprox. 8p.]. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RFCM/pdf/2014/pdf/RFCMVol11-1-2014-4.pdf>
7. Turró Crespo A, García Guerra Y, Saavedra Moragas I. Resultados del programa cubano de prevención de anemia falciforme en la Isla de la Juventud. 2008-2012. REMIJ [Internet]. 2013 [citado 12/04/2018]; 14(2): [aprox. 18p.]. Disponible en: <http://remij.sld.cu/index.php/remij/article/view/71/149>

8. Ayala Vilorio Alfonso J, González Torres Henry J, David Tarud Gabriel J. Anemia de células falciformes: una revisión. Revista Científica Salud Uninorte. [Internet]. 2016 [citado 18/04/2018]; 32(3): [aprox. 14p.]. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/127/7/789.full.pdf?sso-checked=true>
9. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. En Thompson and Thompson Genética en Medicina. 7ma ed. España: Editorial Elsevier Masson; 2008.p.321-27.
10. Escobar Pérez D, Reyes Reyes E, Orive Rodríguez NM, Pacheco Torres Y. Hemoglobinopatías en gestantes y parejas de riesgo de Las Tunas. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta [Internet]. 2017 [citado 12/04/2018]; 42(2): [aprox. 7p.]. Disponible en: http://revzoilomarinellosld.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1043/pdf_386
11. Mueller RF, Young ID. Genética y anomalías congénitas. En: Emery's Genética Médica. 10ma ed. Madrid: Marbán; 2001. p143-44.
12. Guerra Batista VS, Pérez Breff G, Pérez Delgado MC, Pérez Sánchez S, Frías Fernández MM. Resultados del programa de detección precoz de la anemia por hematíes falciformes en Mayarí durante 2002–2012. CCM [Internet]. 2015 [citado 12/04/2018]; 19(4): [aprox. 10p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ccm/v19n4/ccm02415.pdf>
13. Taboada Lugo N, Gómez Rojo M, Algorta Hernández AE, Arcas Ermeso G, Noa Machado MD, Herrera Martínez M. Pesquisaje prenatal de Hemoglobinopatías SS y CC: 25 años de experiencia en la provincia Villa Clara, Cuba. Revista de Salud [Internet]. 2015 [citado 12/04/2018]; 10(24): [aprox. 9p.]. Disponible en: http://www.revistasbolivianas.org.bo/pdf/riis/v10n24/v10n24_a06.pdf
14. Pujadas Rios X, Viñals Rodríguez LL. Enfermedad de células falciformes en el embarazo. Rev Cubana Obstet Ginecol [Internet]. 2016 [citado 12/04/2018]; 42(2): [aprox. 15p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/gin/v42n2/gin10216.pdf>