

Epidemiología de la drepanocitosis en países de América Latina y del Caribe

Epidemiology of sickle cell disease in Latin-American and Caribbean Countries

Eva Svarch¹ <https://orcid.org/0000-0002-1406-6241>

Sergio Arturo Machín García^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-8727-5896>

¹Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: rchematologia@infomed.sld.cu)

RESUMEN

Introducción: La drepanocitosis es la anemia hemolítica congénita más frecuente y representa un problema de salud a nivel mundial. La enfermedad tuvo su origen en el África subsahariana, la cuenca del Mediterráneo y algunas regiones del Medio Oriente y la India. El comercio de esclavos entre 1650-1830 y la dinámica migratoria humana han afectado la distribución de la enfermedad.

Objetivo: Describir la epidemiología y estado actual de la drepanocitosis en América Latina. **Método:** Se realizó una revisión de la literatura a través de los sitios web PubMed, SciElo y el motor de búsqueda Google Académico de artículos publicados en los últimos 10 años. Se utilizaron como términos de búsqueda: drepanocitosis, epidemiología, frecuencia, *screening* pre- y posnatal, Latinoamérica. Se hizo un análisis y resumen de la bibliografía revisada.

Análisis y síntesis de la información: Las hemoglobinopatías, en particular la drepanocitosis, cobran cada vez mayor importancia a nivel global por su alta frecuencia. El diagnóstico temprano, el uso de penicilina profiláctica en los primeros años de la vida y un mejor conocimiento de los factores genéticos y no genéticos que influyen en la gravedad fenotípica son todavía limitados. Uno de los problemas más críticos en el control y manejo de la esta enfermedad es su extraordinaria variabilidad fenotípica.

Conclusiones: Con una atención integral y tratamiento no muy costoso estos pacientes pueden alcanzar la edad adulta con una calidad de vida aceptable, pero desafortunadamente no son tratadas adecuadamente. Sería recomendable que cada país cuente con centros de atención primaria y especializados donde se puedan atender a los pacientes.

Palabras clave: drepanocitosis; epidemiología; hemoglobina.

ABSTRACT

Introduction: Sickle cell disease is the most common congenital hemolytic anemia and is a worldwide health concern. The disease originated in Sub-Saharan Africa, the Mediterranean basin, and some regions of the Middle East and India. Slave trade between 1650 and 1830 and human migratory dynamics have affected the distribution of the disease.

Objective: To describe the epidemiology and current status of sickle cell disease in Latin America.

Methods: A literature review was carried out through the *PubMed* and *SciELO* websites, as well as the Google Scholar search engine, of articles published in the last ten years. The search terms were *drepanocitosis* [sickle cell disease], *epidemiología* [epidemiology], *frecuencia* [frequency], *screening prenatal y postnatal* [pre- and post-natal screening], *Latinoamérica* [Latin America]. An analysis and summary of the revised bibliography was made.

Information analysis and synthesis: Hemoglobinopathies, particularly sickle cell disease, are becoming increasingly important globally, due to their high frequency of appearance. Early diagnosis, the use of prophylactic penicillin in the first years of life, and better understanding of the genetic and non-genetic factors that influence phenotypic severity are still limited. One of the most critical problems in management and control of this disease is its extraordinary phenotypic variability.

Conclusions: With comprehensive care and inexpensive treatment, these patients can reach adulthood with acceptable quality of life, but unfortunately they are not treated properly. It would be advisable for each country to have primary and specialized care centers where patients can be cared for.

Keywords: sickle cell disease; epidemiology; hemoglobin.

Recibido: 21/08/2019

Aceptado: 24/12/2019

Introducción

La drepanocitosis es una anemia hemolítica congénita debida a una hemoglobina (Hb) anormal, la HbS, que es una variante estructural de la HbA normal debida a una mutación puntual (GAG por GTG) en el exón 1 del gen de la β globina (HBB), lo cual resulta en la sustitución del ácido glutámico por la valina en la posición 6 de la cadena polipeptídica de la globina β y se hereda como un rasgo mendeliano.⁽¹⁾

Los portadores heterocigóticos (AS) heredan el gen HBB de uno de los padres y son, en general, asintomáticos. Los homocigóticos que heredan el gen HBB de los dos padres padecen de anemia drepanocítica (AD) cuyas manifestaciones clínicas son: anemia hemolítica, crisis vasoclusivas dolorosas y numerosas complicaciones agudas y crónicas, con una gran variabilidad clínica.⁽²⁾ Es la variedad más frecuente en el mundo.

La drepanocitosis incluye también otras formas menos frecuentes en las que la HbS se asocia con otras hemoglobinas anormales como la C, D, E y las β talasemias.

La HbC es una mutación de la HbA relativamente reciente en relación con la mutación de la HbS y limitada al África Oriental, ocurre con mayor frecuencia en Ghana, Burkina Faso y Nigeria.⁽³⁾

El gen HBB tuvo su origen en el África subsahariana, la cuenca del Mediterráneo, algunas regiones del Medio Oriente y la India.⁽⁴⁾

La frecuencia de la mutación del alelo β^s coincide estrechamente con la distribución de la malaria. Esto ocurre porque aunque la forma homocigótica, AD, es grave y tiene una mortalidad temprana sin tratamiento, la heterocigótica AS es resistente a las formas más graves de la infección por *Plasmodium falciparum*.^(5,6) La relativa protección que confiere la HbS contra el paludismo en un período crítico de la niñez temprana le da una ventaja selectiva y aumenta su prevalencia en las sucesivas generaciones.

Debido al comercio de esclavos que tuvo lugar entre los años 1650 y 1830, la AD se derivó desde África hacia los Estados Unidos, América del Sur, Centroamérica y el Caribe.^(6,7,8,9)

Se ha encontrado la evidencia de que el gen HBB que existe en América y el Caribe proviene de África, pues los haplotipos del gen HBB predominantes en estas regiones son los mismos: Benin, Bantú y Senegal.^(10,11) Según Weatherall la prevalencia del portador de HbAS en el Caribe y América Central oscila entre 5-25 %.⁽¹²⁾

En la actualidad la dinámica humana, más que la influencia de la malaria, afecta la distribución del gen HBB en América Central.⁽¹³⁾

Piel y colaboradores realizaron un trabajo en el que combinaron los datos del *World Banks Global Bilateral Migration Data Base* (Base de datos del Banco Mundial de Migraciones Bilaterales) que incluyó a 232 países en los que tuvo lugar la migración y en los que se conoce la frecuencia del alelo de HbS. Concluyeron que la migración de individuos con HbAS aumentó de 1,6 millones en 1960 a 3,6 millones en el 2000.⁽⁴⁾

En la actualidad, en el mundo, existen 250 millones de enfermos y nacen cada año alrededor de 300 000 niños con la enfermedad, se pronostica que esta cifra aumentará a 400 000 en el 2050.⁽¹⁴⁾ La AD se ha estudiado extensamente en los Estados Unidos y otros países desarrollados.^(6,7,14,15,16,17)

Quinientos niños mueren cada día debido a la falta de acceso a un diagnóstico temprano y a un tratamiento adecuado, lo que hace que la enfermedad sea un problema de salud invisible en muchos lugares.⁽¹⁷⁾ Debido a esto, en la actualidad la drepanocitosis es un problema de salud pública mundial.

En los últimos años, en los países subdesarrollados ha ocurrido una transición epidemiológica como consecuencia de la mejoría de la higiene, de la nutrición y de la salud pública en general, así como del control de la malaria que ha aumentado la sobrevivencia en lactantes y niños hasta la edad adulta.⁽¹⁸⁾

El crecimiento poblacional en estos países es alto por lo que la frecuencia del gen HBB, aumentará progresivamente el número de enfermos⁽¹⁹⁾ y también los costos de su atención.^(12,18)

En América Latina, hay una heterogeneidad genética constituida por africanos, europeos y nativos que es diferente en cada país.⁽²⁰⁾

Pocos países realizan el diagnóstico prenatal porque se requieren muchos recursos humanos y tecnológicos. Tampoco se realiza diagnóstico neonatal universal y seguimiento en la mayoría de los países del Caribe, América Central y del Sur, por lo que en muchos de estos lugares las publicaciones sobre la epidemiología de la AD no son recientes. El número de niños estudiado es pequeño y en zonas muy limitadas que no permiten precisar la frecuencia de la enfermedad. Esto motivó a realizar una revisión bibliográfica para describir la epidemiología y estado actual de la drepanocitosis en América Latina y el Caribe.

Métodos

Se realizó una revisión de la literatura a través de los sitios web PubMed, Scielo y el motor de búsqueda Google Académico de artículos publicados en los últimos 10 años. Se utilizaron como términos de búsqueda: drepanocitosis, epidemiología, frecuencia, screening pre y postnatal, Latinoamérica. Se hizo un análisis y resumen de la bibliografía revisada. Fueron utilizadas 55 referencias que respondían a estos términos, de ellas el 25,5 % corresponde a los últimos 5 años.

Análisis y síntesis de la información

Epidemiología por regiones

América Central

México: Se describe la presencia de AD en menos del 1 % de individuos mestizos en la región central y hasta 14 % en las costas. En 162 sujetos adultos de diferentes regiones de las costas se encontró la enfermedad, 6 % en la población Nahuas y 13 % en la población mestiza. Los haplotipos predominantes fueron el Bantú y Benin.⁽²¹⁾ En un estudio anterior en 3660 sujetos de Pueblas se encontró 4,04 % de portadores HbAS y 102 (2,8 %) pacientes con AD.⁽²²⁾

Panamá: En estudios realizados, la frecuencia del estado de portador AS fue de 7,72 % y de 0,9 % de AC.⁽²³⁾ El haplotipos del HBB más frecuente fue el Bantú (51 %), seguido del Benin (30 %), Senegal (8,5 %) y Camerún (4 %).⁽²⁴⁾

Costa Rica: En un estudio de 70 943 recién nacidos por punción del talón y focalización isoelectrica se encontraron 765 portadores de HbS, 5 de HbC y 25 de HbD, 5 pacientes con AD y 3 hemoglobinas anormales que no se pudieron clasificar.⁽²⁵⁾

Honduras: En 202 individuos, la prevalencia de anemia fue 55,1 % en el sexo masculino y 41,9 % en el femenino, la mayoría por déficit de hierro. Existieron otras deficiencias nutricionales, malaria, infecciones y alfa talasemia. No se encontró AD y el porcentaje de HbAS fue de 25 %.⁽²⁶⁾

En los demás países de Centroamérica no se encontraron resultados confiables. Las investigaciones son de la década del 80 y con escasos sujetos estudiados.

América del Sur

Venezuela: En varias investigaciones realizadas con sangre del talón en recién nacidos, se estudiaron 101 301 muestras en diferentes hospitales y se encontraron 1989 (1,96 %) con alguna variable estructural de la hemoglobina, la más frecuente fue la HbS.⁽²⁷⁾

Ecuador: En una pesquisa limitada a dos provincias que incluyó 114 individuos se encontró 25 (22 %) con algún tipo de hemoglobina anormal; 14 % con HbAS y 1 % con HbAC. No se describió ningún homocigótico, no obstante, se recomienda el estudio en todos los hospitales porque la muestra fue muy pequeña.⁽²⁸⁾

Colombia: En un estudio realizado (2000-2014) en recién nacidos de cinco a 15 días de nacidos, en las ciudades de Armenia, Bogotá, Cali, Medellín, Cartagena, Barranquilla, Bucaramanga y Villavicencio se detectaron 400 niños con AD, tres con HbAS, 208 con HbAC y nueve con HSC. En estas ciudades el 50 % de los habitantes son afrodescendientes.⁽²⁹⁾ En la población negra de la región de Tumaco, la frecuencia del portador de HbAS es de 10 % y hay 1 % de enfermos con AD o HSC. En Cali, 2,4 % con HbAS, 1,4 % HbAC y no se encontraron pacientes con AD ni con HSC. En el hospital de Cali se estudiaron 1729 recién nacidos con sangre del cordón, la electroforesis de hemoglobina fue normal en el 94,4 % de las muestras, 4,5 % con HbAS, 1 % con HbAC y no se encontró AD.⁽³⁰⁾

Brasil: Existen numerosos estudios sobre diferentes aspectos de la drepanocitosis realizados en este país. En 30 000 recién nacidos se encontraron 1:1000 enfermos con AD. Las regiones más afectadas son el nordeste y el sureste: Bahía 1:650, Mina Gerais 1:1300, Río de Janeiro 1:335 y Río Grande del Sur 1:13 999.^(31,32)

Caribe

Jamaica: Fue el primer país en el que se estudió extensamente la drepanocitosis en esta área geográfica. El Dr. Serjeant fue uno de los primeros en realizar diagnóstico neonatal y describir la historia natural de la enfermedad en un número adecuado de pacientes. La frecuencia de la AD fue de 10 % y de la HSC 3,5 %.⁽⁹⁾

San Vicente y las Granadinas: Entre enero y noviembre del 2015 se estudiaron 1147 recién nacidos, 123 (10,7 %) tuvieron AS, tres SS y dos SC.⁽³³⁾

Cuba: En estudios realizados se ha encontrado que en la población general, los blancos tienen 5 % de genes negros y los negros 13 % de genes blancos. El porcentaje de portadores HbAS fue de 2,12-3,04 % en las provincias occidentales, de 5,59-10,6 % en las orientales y

de 3,08 % en la población general.^(34,35) En nuestro país se han realizado múltiples investigaciones referidas a varios aspectos de la enfermedad.^(34,35,36,37,38,39,40,41,42)

En 1980, comenzó un plan de diagnóstico prenatal que se implementó en todo el país en 1986. Hasta el año 2017 se habían investigado 4 632 127 gestantes (84,7 % de todas las gestantes del país), por medio del estudio del ADN en las células fetales y se encontraron 161 131 portadoras de HbAS y HbAC. Las parejas de riesgo que aceptaron el diagnóstico prenatal fueron 7659 y el 78,8 % aceptó la interrupción de la gestación en los 1219 fetos enfermos.⁽⁴¹⁾

Actualmente se realiza el diagnóstico prenatal en todo el país, se aplican las guías terapéuticas nacionales en centros especializados, se administra la penicilina profiláctica desde los 3 meses hasta los 5 años de edad y ácido fólico toda la vida, se sigue el crecimiento y desarrollo, se hace educación a pacientes y familiares sobre la enfermedad (tratamiento higiénico-dietético, hidratación adecuada, evitar ejercicios físicos excesivos y sobre todo los eventos deportivos, calor o frío intensos, medidas para evitar las úlceras maleolares, atención multidisciplinaria del embarazo, consejo genético y orientación profesional).^(41,42)

Se trabaja en la creación y actualización permanente de un registro nacional de pacientes con drepanocitosis.⁽⁴³⁾ En 337 adultos seguidos durante 36 años con AD la supervivencia fue de 53 años.⁽⁴⁴⁾

Martinica y Guadalupe: Se crearon con la ayuda del gobierno francés (INSERM) las condiciones para el estudio y seguimiento de estos pacientes, no obstante, no se encontraron suficientes datos al respecto.

Por otra parte, los datos del Proyecto de Atlas de Malaria y de la División de estadísticas de las Naciones Unidas permitieron calcular el número anual de nacimientos en Brasil, México, Venezuela, Colombia, Guatemala, República Dominicana, Nicaragua y Panamá.^(45,46)

Modell y Darlison establecen que hay que preparar más servicios para atender estos pacientes en América Central y el Caribe, pues nacen con drepanocitosis cada año en América Central 175 enfermos y en el Caribe 3333.⁽⁴⁷⁾

Según la revisión realizada se puede afirmar que en los países en vías de desarrollo no hay investigaciones a nivel nacional, y desde hace mucho se intenta una colaboración norte-sur y también, sur-sur, que aún no se ha consolidado.

Los primeros estudios sobre la enfermedad a nivel global y el comienzo de la colaboración norte-sur fueron las reuniones en Cotonou y en Accra, Ghana, en el 2010. La organización

se llamó *Global Sickle Cell Disease Network* (Red global de la drepanocitosis), en la cual se insistió en la necesidad de la colaboración internacional para la educación en salud, necesidades psicosociales, salud pública, atención médica, investigaciones basadas en la comunidad y la creación de una Federación Mundial de Drepanocitosis.^(47,48)

En el presente siglo surgieron también las primeras alianzas en la región caribeña cuyo objetivo fue realizar estudios epidemiológicos de la drepanocitosis y talasemias, así como la creación de un centro en Guadalupe que se sumó al que ya existía en Jamaica.

En el 2012 se creó la Red caribeña de investigadores clínicos sobre la drepanocitosis y la talasemia (*Caribbean Association for Researchs in Sickle Cell Disease and Thalasemias*, CAREST) formada por países de habla inglesa, Jamaica, Trinidad Tobago; francesa o creole, Guadalupe, Martinica, Guyana francesa, Haití; español, Cuba y República Dominicana. El objetivo de esta red es impulsar el diagnóstico neonatal, utilizar un lenguaje único, estudiar los factores culturales y económicos, publicar materiales de divulgación y promover la investigación (tabla).^(49,50)

Tabla - Distribución de portadores (AS) y de enfermos con anemia drepanocítica (AD) según datos del CAREST

Países	Incidencia de AS (%)	Incidencia de AD
Guadalupe	10,5	1/304
Martinica	10,0	1/304
Guyana francesa	10,0	1/235
Jamaica	15,0	1/150
Cuba	3,1	ND
Barbados	4,0	1/407

El 55 % de las enfermedades no comunicables no reciben la atención necesaria en los países desarrollados. La actitud de los médicos y enfermeras en los hospitales no es la mejor y se considera que es producto del racismo entre los profesionales blancos, especialmente asiáticos.⁽⁵¹⁾ Este problema no se ha sido estudiado en los países en desarrollo, por lo que sería importante conocer que ocurre en nuestra región.

Las hemoglobinopatías en general, y sobre todo la drepanocitosis, tienen una importancia global cada vez mayor debido a su alta frecuencia y constituir un problema de salud mundial. Con una atención integral y tratamiento no muy costoso los enfermos pueden alcanzar la edad adulta con una calidad de vida aceptable, pero desafortunadamente no son tratadas como se debe por tres razones fundamentales: la mayoría de los pacientes viven en regiones

pobres, no existen datos confiables en muchas de ellas sobre la epidemiología, y no hay la voluntad política para resolverlas.⁽⁵¹⁾

El diagnóstico temprano, el uso de penicilina profiláctica en los primeros años de la vida y un mejor conocimiento de los factores genéticos y no genéticos que influyen en la gravedad fenotípica son todavía limitados. Uno de los problemas más críticos en el control y manejo de la AD es su extraordinaria variabilidad fenotípica.

Aunque se han identificado algunos modificadores genéticos, aún quedan muchos por estudiar, y no es posible predecir el curso de la enfermedad por el genotipo del paciente. Nuevos conocimientos sobre estos factores aumentarán la calidad de vida, la sobrevida y disminuirán los costos del tratamiento.⁽⁶⁾

Se estima que el número de pacientes con AD va a aumentar en países desarrollados y también en los subdesarrollados, ya que la mortalidad por enfermedades infecciosas y desnutrición ha disminuido de manera significativa en las dos últimas décadas.⁽⁵³⁾ Sin embargo, todo hace pensar que en los próximos 40 años no solo se podrán prevenir las complicaciones sino tal vez curar la enfermedad en los países desarrollados, por lo que cada país debe contar con centros de atención primaria y centros especializados donde se puedan atender a los pacientes y realizar investigaciones que aunque sencillas permitan mejorar su atención.⁽⁵⁴⁾

Referencias bibliográficas

1. Natrajan K, Kutlar A. Disorders of hemoglobin structure: Sickle cell anemia and related abnormalities. In: Kaushansky K, Prchal JT, Press OW, Lichtman MA, M Levi, Burns LJ, et al. Williams Hematology. 9th ed. New York. McGraw-Hill Education; 2016. p. 762.
2. Macharia AW, Mochamah G, Uyoga S, Ndila CM, Nyutu G, Makale J. The clinical epidemiology of sickle cell anemia in Africa. *Am J Hematol.* 2018 Mar;93(3):363-70. doi: 10.1002/ajh.24986
3. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong, Krishnamurti L et al. Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Mar;4:18010. doi 10.1038/nrdp.2018
4. Piel FB, Tatem AJ, Huang Z, Gupta S, Williams TN, Weatherall DJ. Global migration and the changing distribution of sickle haemoglobin: a quantitative study of temporal trends between 1960 and 2000. *Lancet Glob Health.* 2014 Feb;2(2):e80-9.

5. Elguero E, Délicat-Lombert LM, Rougeron V, Arnathau C, Roche B, Becquart P, et al. Malaria continues to select for sickle cell trait in Central Africa. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112:7051-4.
6. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2017 Apr;376(16):1561-73.
7. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ*. 2008 Jun;86(6):480-7.
8. Rajaratnam JK, Marcus JR, Flaxman AD, Wang H, Levin-Rector A, Dwyer L, et al. Neonatal, postneonatal, childhood, and under-5 mortality for 187 countries, 1970-2010: a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 4. *Lancet*. 2010 Jun;375(9730):1988-2008.
9. Serjeant GR, Serjeant BE. Sickle cell disease. Oxford University Press. *Lancet*. 1997 Sep;350(9079):725-30.
10. Wastnedge E, Waters D, Patel S, Morrison K, Goh MY, Adeloje D, et al. The global burden of sickle cell disease in children under five years of age: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2018 Dec;8(2):021103.
11. Lindenau JD, Wagner SC, Castro SM, Hutz MH. The effects of old and recent migration waves in the distribution of HBB*S globin gene haplotypes. *Genet Mol Biol*. 2016 Oct-Dec;39(4):515-23.
12. Weatherall D, Hofman K, Rodgers G, Ruffin J, Hrynkow S. A case for developing North-South partnerships for research in sickle cell disease. *Blood*. 2005 Feb;105(3):921-3.
13. Livingstone FB. Aspects of the population dynamics of the abnormal haemoglobin and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency genes. *Am J Hum Genet*. 1964 Dec;16:435-50.
14. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet*. 2010 Dec;376(9757):2018-31.
15. Gardner K, Douiri A, Drasar E, Allman M, Mwirigi A, Awogbade M, et al. Survival in adults with sickle cell disease in a high-income setting. *Blood*. 2016 Sept;128(10):1436-8.
16. Vichinsky E. Chronic organ failure in adult sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017 Dec;2017(1):435-9. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.435.
17. McGann PT. Time to invest in sickle cell anemia as a global health priority. *Pediatrics*. 2016 Jun;137(6): e20160348. doi: 10.1542/peds.2016-0348.
18. Weatherall DJ. The challenge of haemoglobinopathies in resource-poor countries *Br J Haematol*. 2011 Sep;154(6):736-44.

19. Panepinto JA, Magid D, Rewers MJ, Lane PA. Universal versus targeted screening of infants for sickle cell disease: a cost effectiveness analysis. *J Pediatr.* 2000 Feb;136(2):201-8.
20. Gravel S, Zakharia F, Moreno-Estrada A, Bymes JK, Muzzio M, Rodríguez-Flores JL et al. Reconstructing : Native American migrations from whole-genoma and whole exoma data. *PLoS Genet.* 2013;9(12):e1004023.
21. Peñaloza-Espinosa RI, Buentello-Malo L, Hernández-Mayo MA, Nieva-García B, Lisker-Yurkowitzki R, Salamanca-Gómez F. Frecuencia de hemoglobina S en cinco poblaciones mexicanas y su importancia en salud pública. *Salud pública Méx.* 2008;50(4):325-29.
22. Ruiz Reyes G. Hemoglobinas anormales en la República Mexicana. *Rev Invest Clin.* 1998;50(2):163-70.
23. Ferguson D, Sanchez E, Rojo J. Prevalencia de hemoglobina AS en una población de adolescentes en Panamá. *Rev Med Hosp Gen Mex.* 2003;66:136-41.
24. Rusanova I, Cossio G, Moreno B, Perea FJ, De Borace RG, Perea M et al. β globin gene cluster haplotypes in sickle cell patients in Panama. *Am J Hum Biol.* 2011 May-Jun;23(3):377-80.
25. Abarca G, Navarrete M, Trejos R, de Céspedes C, Saborío M. Abnormal hemoglobinopathies in the newborn human population of Costa Rica. *Rev Biol Trop.* 2008 Sep;56(3):995-1001.
26. Erazo BM, Ramírez GA, Cerrato LE, Pinto LJ, Castro EJ, Yanez NJ et al. Prevalence of HbS (HBB: C.20 A>T) in a Honduran population of African descent. *Hemoglobin* 2015;39(2):134-7.
27. Garcia Jiménez OCTM, Bravo Urquiola M, Gómez Ortiz G, Montilla Fonseca S, Merzon R, de Donato M et al. Diagnosis of hemoglobinopathies in newborn in Venezuela hospitals. *An Pediatr* 2009;7(4):314-8.
28. Dominguez Y, Zurita C, Calvopiña D, Villaces J, Mora M. Prevalence of common hemoglobin variants in an afro-descendent Ecuadorian population. *BMC Res Notes.* 2013 Apr 4;6:132. doi: 10.1186/1756-0500-6-132.
29. Echeverry-Coral SJ, Colmenares-Mejía CC, Yepes-Molina ZX, Martínez-Nieto O, Isaza-Ruget MA. Hemoglobinopathy detection through an institutional neonatal screening program in Colombia. *J Bras Patol Med Lab.* 2016 Oct; 52(5): 299-306.

30. Alvear CB, Barboza M, Viola M, Moneriz C, Araque LM. Pilot study of hemoglobinopathies in newborns of the Rafael Calvo Maternity Clinic of Cartagena, Colombia. *Colombia Med* 2012;43(3):196-9.
31. Lobo CL, Ballas SK, Domingos AC, Moura PG, do Nascimento EM, Cardoso GP, et al. Newborn screening program for hemoglobinopathies in Rio de Janeiro, Brazil. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Jan;61(1):34-9.
32. Fernández AP, Januario JN, Cangussu CB, Macedo DL, Viana MB. Mortality of children with sickle cell disease: a population study. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86:279-84.
33. Williams SA, Browne –Ferdinand B, Smart Y, Morella K, Reed SG, Kanter J. Newborn screening for sickle cell disease in ST. Vincent and the Granadines: Results of a pilot newborn screening program. *Global Pediatr Health*. 2017;4:1-7.
34. Martínez G, Cañizares ME. Genetic hemoglobin abnormalities in 2363 Cuban newborns. *Hum Genet*. 1982;62(3):250-1.
35. Granda H, Gispert S, Dorticos A, Martín M, Cuadras Y, Calvo M et al. Cuban programme for prevention of sickle cell disease. *Lancet*. 1991 Jan 19;337(8734):152-3.
36. Águila JD, Zamora MC, Fernández OA, Jiménez LP, Vicente OM, Alvarez IV. Comprehensive care for patients with sickle cell disease in Cuba. *Haematologica*. 2008 Jan;93(1):e20.
37. Svarch E, Granda H, Martínez G, Espinosa E, Ferreira R. Programa nacional de prevención de la anemia drepanocítica. Plan piloto en el municipio 10 de Octubre. *Rev Cub Pediatr* 1984;56(3):59-74.
38. Serrano Mirabal J, García Peralta T, Svarch E, Menéndez Veitía A, Machín García S. Crecimiento prepuberal en la drepanocitosis. *Rev Cub Hematol Inmunol Hemoter*. 2016 [acceso 0/12/2019];32(3):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/466>
39. Menendez Veitía A, Fernández Pla MA, Svarch Guerchicoff E, Scherle Matamoros C, Gil Agramonte M, Valdés Cabrera F, et al. Relación entre los factores de riesgo de accidente vascular encefálico en niños con drepanocitosis. *Rev Cub Hematol, Inmunol Hemoter*. 2017 [acceso 30/11/2017];33(3):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/576>
40. Machín-García S, Svarch E. Drepanocitosis: 50 años de experiencia en cuba. *Rev Cub de Hematol, Inmunol Hemoter*. [citado 02/08/2018];33(S1):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/633>

41. Marcheco Teruel B, Suárez Besil B, Gómez Martínez M, Collazo Mesa T, Pérez Rodríguez J, García Heredia M, et al. Impacto del programa de prevención de anemia por hemáties falciformes en Cuba: 1982-2016. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba* 2018;8(1):1-10.
42. Svarch E, Marcheco B, Machin S, Menéndez A, Nordet I, Arencibia A et al. La drepanocitosis en Cuba. Estudio en niños: Study in children. *Rev Cub Hematol Inmunol Hemoter.* 2011 Mar [acceso 24/03/2019];27(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892011000100005&lng=es
43. Menéndez-Veitía A, Svarch E, Agramonte-Llanes O, Machín-García S, Gil-Agramonte M, Lam-Díaz R, et al. Propuesta para la implementación del registro nacional de la drepanocitosis. *Rev Cub Hematol Inmunol Hemoter.* 2017 [acceso 02/05/2017];33(S1):[aprox.0p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/655>
44. Machín S, Álvarez I, Svarch E, Menéndez A, Hernández C, Sosa O. Morbilidad y mortalidad de la anemia drepanocítica. Estudio observacional de 36 años. *Rev Cub Hematol Inmunol Hemoter.* 2015 [acceso 24/03/2019];31(3):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/268>
45. Project MA. Newborn estimates of Sickle-Cell disease table for World. 2010 [accessed 2014/05/19]. Available from: <http://www.map.ox.ac.uk/browse-resourcesSC/sickle-haemo-newborns-table/world/%3E>
46. UN. Annual number of births (BIRTHS). 2011 [accessed 2014/05/19]. Available from: <http://data.Un.org/Data.aspx?d=SOWC&f=inID%3E>
47. Odame I. Developing global agenda for sickle cell disease: report of an international symposium and workshop in Cotonou, Republic of Benin. *Am J Prev Med.* 2010 Apr;38(4 Suppl):S571-5.
48. Villaescusa R. Carest (asociación caribeña para investigadores en drepanocitosis y talasemia): un logro caribeño que abre mayores oportunidades de cooperación. *Rev Cub. Hematol Inmunol Hemoter.* 2014 [acceso 24/03/2019];30(2):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/171>
49. Knight-Madden J, Romana M, Villaescusa R, Reid M, Etienne-Julan M, Boutin L, et al. Carest- CAREST-Multilingual Regional Integration for Health Promotion and Research on Sickle Cell Disease and Thalassemia. *Am J Public Health.* 2016 May;106(5):851-3.

50. Haywood C Jr, Lanzkron S, Hughes M, Brown R, Saha S, Beach MC. The association of clinician characteristics with their attitudes toward patients with sickle cell disease: Secondary analyses of a randomized controlled trial. *J Natl Med Assoc.* 2015; jun;107(2):89-96.
51. Lopez AD, Williams TN, Levin A, Tonelli M, Singh JA, Burney PGJ et al. Remembering the forgotten non-communicable diseases. *BMC Med.* 2014 Oct 22;12:200.
52. Kyu HH, Pinho C, Wagner JA, Brown JC, Bertozzi-Villa A, Charlson FJ, et al. Global and National Burden of Diseases and Injuries Among Children and Adolescents Between 1990 and 2013: Findings From the Global Burden of Disease 2013 Study. *JAMA Pediatr.* 2016 Mar;170(3):267-87.
53. Chaturvedi S, DeBaun MR. Evolution of sickle cell disease from the life-threatening disease of children to a chronic disease of adults: The last 40 years. *Am J Hematol.* 2016 Jan;91(1):5-14.
54. Giménez OG, Torrealba MC, Urquiola MB, Ortiz GG, Fonseca SM, Merzón R, et al. Diagnosis of hemoglobinopathies in newborns in Venezuela hospitals. *An Pediatr (Barc).* 2009 Oct;71(4):314-8.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflicto de intereses de ningún tipo.

Contribuciones de los autores

- Eva Svarch: Aportes a la concepción y diseño del trabajo, la obtención, análisis o interpretación de datos, la redacción y la corrección del manuscrito en su versión final. Aprobó la última versión presentada.
- Sergio Machín García: Participó en la concepción y diseño del trabajo, el análisis e interpretación de datos. Aprobó la versión final presentada.