






Comunicaciones breves

Detección de hemoglobinopatías en gestantes cubanas del programa: Anemias por Hematíes Falciformes en Cuba

Detection of Hemoglobinopathies in Cuban Pregnant Women from the Program: Sickle Cell Anemias in Cuba

Yadira Valdés Fraser¹  Tatiana Acosta Sánchez¹  Jacqueline Pérez Rodríguez¹  Beatriz Suárez Besil¹  Sandra Bárbara Correa Jiménez¹ 

¹ Centro Nacional de Genética Médica, La Habana, La Habana, Cuba

Cómo citar este artículo:

Valdés-Fraser Y, Acosta-Sánchez T, Pérez-Rodríguez J, Suárez-Besil B, Correa-Jiménez S. Detección de hemoglobinopatías en gestantes cubanas del programa: Anemias por Hematíes Falciformes en Cuba. **Revista Finlay** [revista en Internet]. 2024 [citado 2026 Jun 1]; 14(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/1313>

Resumen

Fundamento: la detección prenatal de hemoglobinopatías en Cuba se realiza a todas las gestantes en la atención Primaria de Salud, a través de la electroforesis de hemoglobina para identificar parejas de alto riesgo. El programa brinda asesoramiento genético, diagnóstico prenatal molecular e interrupciones selectivas de fetos afectados, a solicitud de las parejas.

Objetivo: determinar el tipo y frecuencia de hemoglobinopatías en gestantes cubanas.

Método: se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y de corte transversal para determinar el tipo de hemoglobinopatías en 1 342 917 gestantes captadas en un periodo de diez años. El método de pesquisa fue la electroforesis de hemoglobina en geles de agarosa a pH alcalino. La confirmación por electroforesis de hemoglobina en gel de agarosa a pH ácido, ambos métodos mediante el equipo Hydrasys 2.

Resultados: la frecuencia global de gestantes con hemoglobinopatías fue de 3,5 %. Se detectó hemoglobinopatías en 47 465 mujeres; 38 698 con variante S heterocigoto, 8 706 variantes de hemoglobina C y 158 de otras variantes. Se detectaron 44 283 esposos con hemoglobinopatías, 3 099 parejas de alto riesgo y se realizaron 2 689 diagnósticos prenatales moleculares. Se confirmaron 522 fetos afectados y 382 parejas solicitaron la interrupción del embarazo. El programa alcanzó 99,24 % de cobertura en el país.

Conclusiones: la detección de las hemoglobinopatías en gestantes residentes en Cuba, permitió conocer el tipo de hemoglobinopatía y la frecuencia de hemoglobinas anormales y nuevas variantes, de ahí el interés de continuar el programa de pesquisa para prevenir la aparición de formas graves de la enfermedad.

Palabras clave: herencia, genes, diagnóstico prenatal

Abstract

Foundation: prenatal detection of hemoglobinopathies in Cuba is performed on all pregnant women in Primary Health Care, through hemoglobin electrophoresis to identify high-risk couples. The program provides genetic counseling, molecular prenatal diagnosis and selective interruptions of affected fetuses, at the request of couples.

Objective: determine the type and frequency of hemoglobinopathies in Cuban pregnant women.

Method: a descriptive, retrospective and cross-sectional study was carried out to determine the type of hemoglobinopathies in 1,342,917 pregnant women recruited over a period of ten years. The research method was hemoglobin electrophoresis in agarose gels at alkaline pH. Confirmation by electrophoresis of hemoglobin in agarose gel at acidic pH, both methods using the Hydrasys 2 equipment.

Results: the overall frequency of pregnant women with hemoglobinopathies was 3.5 %. Hemoglobinopathies were detected in 47,465 women; 38,698 with heterozygous S variant, 8,706 hemoglobin C variants and 158 other variants. 44,283 husbands with hemoglobinopathies were detected, 3,099 high-risk couples were detected, and 2,689 molecular prenatal diagnoses were performed. 522 affected fetuses were confirmed and 382 couples requested termination of pregnancy. The program reached 99.24 % coverage in the country.

Conclusions: the detection of hemoglobinopathies in pregnant women residing in Cuba allowed us to know the type of hemoglobinopathy and the frequency of abnormal hemoglobins and new variants, hence the interest in continuing the research program to prevent the appearance of severe forms of the disease.

Key words: inheritance, genes, prenatal diagnosis

Recibido: 2023-08-07 12:55:56

Aprobado: 2023-12-26 23:08:35

Correspondencia: Yadira Valdés Fraser. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. yadiravf@infomed.sld.cu

INTRODUCCIÓN

Las hemoglobinopatías son defectos genéticos con un patrón de herencia autosómica recesivo y abarcan todas las enfermedades genéticas de la hemoglobina (Hb). Estas alteraciones genéticas afectan la estructura (variantes de Hb) o la expresión (talasemias) de las diferentes fracciones de Hb. Casi el 7 % de la población mundial porta una mutación en genes de globina, de los cuales la mayoría permanecen asintomáticos.⁽¹⁾

Las hemoglobinopatías constituyen las enfermedades monogénicas más frecuentes y un importante problema de Salud Pública en determinadas áreas del mundo. Se estima que cada año nacen más de 500,000 niños con hemoglobinopatías graves. Debido a los flujos de migración ocurrido en las últimas décadas, las hemoglobinopatías han dejado de ser endémicas en determinadas zonas como África, sur de Europa, Oriente Medio y Asia para estar presentes ampliamente en todo el mundo, incluyendo el continente americano, Australia, Europa occidental y más recientemente el Norte de Europa, según lo asevera Morales Indiano, en su investigación publicada por la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio.

El programa de prevención de hemoglobinopatías y talasemias en Cuba se inició en 1982, en todas las provincias, distribuidas entre las tres regiones (occidental, central y oriental). La pesquisa de Hb anormales se realiza mediante la indicación del estudio de electroforesis de Hb a todas las embarazadas en la Atención Primaria de Salud. Este programa tiene como principal misión la detección de parejas de alto riesgo, preconcepcionalmente o en etapas tempranas de la gestación. El programa brinda además el servicio de asesoramiento genético con la indicación del diagnóstico prenatal (DPN) por estudios moleculares del gen, la realización de abortos selectivos de fetos afectados, en el caso en el que la pareja lo solicite y se decida la conducta reproductiva en relación al embarazo en curso, en dependencia de la gravedad clínica.⁽²⁾

En Cuba, las hemoglobinopatías se encuentran dentro de las enfermedades genéticas más frecuentes, debido a la inmigración histórica desde países con altas tasas de esta enfermedad hacia nuestras regiones. Debido a la alta incidencia de esta enfermedad genética en este trabajo tiene como objetivo: determinar el tipo y

frecuencia de hemoglobinopatías en gestantes cubanas.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal, con el uso de datos estadísticos recogidos en el Registro de Programas Prenatales del Centro Nacional de Genética Médica.

En el estudio participaron todas las mujeres embarazadas pesquisadas por el Programa de Anemias por Hematíes Falciformes mediante electroforesis de Hb en Cuba, entre los años 2010 - 2019. Esta pesquisa se realizó en la consulta de captación del embarazo en la Atención Primaria de Salud, donde todas las gestantes presentaban una edad gestacional entre las 9-12 semanas.

Las muestras de sangre se recogieron 2 mL por punción venosa en un vial con 50 μ L de EDTA al 10 % como anticoagulante y se conservaron a una temperatura entre 4-8 °C.

Los glóbulos rojos de las muestras recolectadas fueron lavados 3 veces con 1 mL de solución salina de NaCl al 0,9 %. Las corridas de electroforesis se realizaron en geles de agarosa pre-empacados, se utilizó la tecnología semiautomatizada HYDRASYS 2 de la Firma Sebia (Francia). El colorante negro amido se utilizó para la tinción de las bandas de Hb.

Para realizar la detección de las Hb normales (Hb A y Hb A₂) y las principales variantes (Hb: S o D y C o E) se empleó el kit HYDRAGEL 15 HEMOGLOBIN (E), que contiene geles de agarosa con pH alcalino de 8,5. En estos geles se colocó un patrón de migración que permitió identificar la variante según su movilidad.

Para la confirmación e identificación de las variantes de la Hb y, en particular diferenciar la Hb S de la Hb D y la Hb E de la Hb C, se realizó una electroforesis en geles de agarosa con pH ácido de 6,0 [kit HYDRAGEL 7 ACID (E) HEMOGLOBIN (E)]. Las separaciones electroforéticas obtenidas se evaluaron visualmente según el patrón de migración.

La talasemia beta heterocigota se consideró si el porcentaje de HbA₂ era superior a 3,5 % y si se encontraba la Hb F superior al 2 %. La cuantificación de las Hb se realizó por densitometría a 570 nm, proporcionada por el

programa *Phoresis Sebia*; donde el barrido densitométrico de los electroforetogramas teñidos proporciona las concentraciones relativas (porcentajes) de las fracciones individuales de Hb.

La frecuencia de hemoglobinopatías global y la frecuencia por variante de hemoglobina fueron calculadas mediante las fórmulas 1 y 2, respectivamente:

$$\text{Frecuencia (F): } F = \frac{GP}{GC} \times 100 \quad (1)$$

(GP: total de gestantes con presencia de hemoglobinopatía por año. GC: total de gestantes captadas por año)

$$\text{Frecuencia por variante de Hb (F}_{Hb}\text{): } F_{Hb} = \frac{V_{Hb}}{GC} \times 100 \quad (2)$$

(V_{Hb} : total de tipo de variante de hemoglobinopatía en las gestantes por año. GC: total de gestantes captadas por año)

El estudio fue propuesto y aprobado por el comité de ética y el consejo científico del Centro Nacional de Genética Médica.

RESULTADOS

En el periodo estudiado (2010-2019) se pesquisaron 1 342 917 gestantes en el país. El esquema de estudio propuesto detectó 47 465 mujeres gestantes con presencia de algún tipo de hemoglobinopatías. La mayor frecuencia de hemoglobinopatía encontrada en el estudio correspondió a la variante S (2,90 %). Las talasemias (1,18 %) y hemoglobinopatías con Hb C (0,65 %).

La frecuencia obtenida para cada tipo de variante genotípica de hemoglobinopatías en el periodo estudiado, así como los casos estudiados por años se muestran a continuación. El número total de embarazadas con variante S en su forma heterocigoto alcanzó los 38 698, mientras que 8 706 presentaron una hemoglobinopatía de Hb C en estado heterocigoto. Además, se observó 209 casos con hemoglobina S en su forma homocigota y 158 gestantes con presencia de diferentes tipos de hemoglobinopatías. (Tabla 1).

Tabla 1. Variantes genotípicas y frecuencia de hemoglobinopatías estudiadas por años

Variante genotípica	Casos estudiados por años										Frecuencia (%)
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	
AS	8 161	4 306	3 656	3 818	3 491	3 252	3 085	3 029	3 113	2 484	2,84
AC	1704	885	730	866	812	702	711	642	683	676	0,63
SS	57	24	13	18	21	20	26	8	13	9	0,02
SC	39	23	22	32	28	14	13	10	10	101	0,02
Otras	15	0	10	18	17	15	23	23	16	21	0,01

Durante el estudio se encontró un total de 158 variantes de Hb, divididas entre menos frecuentes (Hb: AD, DD, DC, AH, Alfa $\downarrow A_2$, Beta $\uparrow A_2$, S/B⁺, S/B⁰, A/O 'arábica, S/O 'arábica) y

variantes raras no identificadas. Las variantes observadas en un mayor número de embarazadas fueron la AD y la Beta $\uparrow A_2$. (Tabla 2).

Tabla 2. Variantes de hemoglobinas menos frecuentes

Variantes de hemoglobina	AD	DD	DC	AH	Alfa $\downarrow A_2$	Beta $\uparrow A_2$	S/B ⁺	S/B ⁰	A/O' arábica	S/O' arábica	Variantes raras
Total	39	3	3	9	10	57	9	1	11	1	15

La frecuencia de las hemoglobinopatías varía entre las tres zonas o regiones (occidente, centro y oriente) en que se encuentra dividido el país.

La región oriental presenta una mayor frecuencia de AS (1,40 %) y AC (0,33 %) con un mayor número de mujeres embarazadas estudiadas. (Tabla 3).

Tabla 3. Frecuencia (%) de hemoglobinopatías divididas por regiones

Hemoglobinopatías	Región occidental	Región central	Región oriental
AS	1,07	0,380	1,400
AC	0,22	0,080	0,330
SS	0,01	0,001	0,008
SC	0,01	0,002	0,007
Otras	0,00	0,000	0,010

En el periodo analizado se estudiaron 44 283 esposos, de las embarazadas que presentaron un tipo de hemoglobinopatía, se alcanzó una cobertura promedio de 93,5 %. De ellos, se diagnosticaron 3 099 parejas de alto riesgo. Se confirmaron 522 fetos afectados y 382 parejas solicitaron la interrupción del embarazo. El programa alcanzó 99,24 % de cobertura en el país.

DISCUSIÓN

Este estudio confirmó que la hemoglobinopatía S es la de mayor frecuencia (2,9 %) en las embarazadas estudiadas por medio del Programa de Anemias por Hematías Falciformes en Cuba. Los resultados están en correspondencia con diferentes estudios poblacionales y de pesquisa realizados en varias regiones de Cuba, Brasil, Colombia y Venezuela.⁽³⁾ La alta incidencia de esta hemoglobinopatía se debe a la mezcla racial y al alto componente africano proveniente de diferentes regiones de África e introducido durante la colonia con la llegada de los esclavos a América.⁽³⁾

La frecuencia de heterocigotos para la Hb S es 13,25 % en individuos con color de piel negra, 0,65 % con tez blanca y de un 3,085 % para la población general.^(4,5) En este estudio el 3,5 % del total de embarazadas pesquisadas en Cuba presentó algún tipo de hemoglobinopatía de manera general.

La frecuencia de portadoras de Hb AS es

ligeramente inferior a la reportada por la bibliografía revisada; lo cual plantea que el genotipo AS en el país se encuentra alrededor del 3 %.^(5,6) La ligera disminución se debió a la recuperación de resultados de electroforesis de hemoglobina realizados con anterioridad a las embarazadas múltiparas.

Las frecuencias genotípicas de AS y AC de este trabajo son similares a las reportadas hace 10 años en un estudio en la provincia La Habana.⁽⁵⁾ Esto se debe a que, por ser la capital, La Habana presenta mayor cantidad de habitantes y además una mayor migración desde el resto de las provincias, que conduce a la variedad étnica en su población, sin embargo, en estudios realizados en Guantánamo, región más oriental del país, en igual periodo fue AS (5,51 %) y AC (0,90 %)⁽⁶⁾ mientras que en Pinar del Río, región más occidental, la frecuencia reportada hace 8 años fue AS (1,47 %) y AC (0,11 %).⁽⁷⁾ Si se tienen en cuenta ambos reportes en los extremos del país se apreció que la frecuencia no presenta igual distribución en todas las regiones, resultados que coinciden así con otros estudios reportados donde se plantea una frecuencia entre el 5 y 7 % en las provincias orientales.⁽⁶⁾

En el estudio confirmatorio con el empleo del gel de agarosa a pH ácido se identificaron 158 casos (0,01 %) de otras variantes del total de embarazadas estudiadas. Estas variantes encontradas son poco frecuentes en el país y se encuentran divididas según su genotipo. En este estudio se confirmaron variantes Hb D, esta hemoglobina migra al mismo nivel de la Hb S en gel alcalino, pero a pH ácido se separan y de ahí

la confirmación de la variante. El origen antropológico de esta variante es similar al observado para la Hb S nativa de África, con variantes fuera de ese continente, particularmente los holotipos indoasiático y saudiarabe.⁽⁸⁾

Los casos que se reportaron como Hb O'arábica fueron identificados y confirmados en gel de agarosa a pH ácido. Esta hemoglobinopatía surge de la sustitución de ácido glutámico por lisina en la posición 121 de la cadena beta.⁽⁹⁾ El hecho que la Hb O'arábica migre igual que Hb C en gel alcalino ocasiona que, cuando se pesquisa los casos de Hb S/ O'arábica puedan ser confundidos con aquellos de Hb S/C, aun cuando, el cuadro clínico en ambas situaciones es parecido. La presencia de Hb O'arábica en Cuba, puede ser más frecuente que lo conocido hasta la fecha por la poca expresividad clínica y hematológica de su rasgo, lo cual podría obviarse de no aplicarse la electroforesis a pH ácido y los estudios confirmatorios a todas las embarazadas que den como resultados positivos a pH alcalino.

Las hemoglobinopatías cuantitativas (talasemias) que se confirmaron (Alfa↓A2, Beta↑A2, S/B+, S/B0) a través de la cuantificación del perfil la Hb A₂ (1,8 - 3,5 %) y fetal (< 2 %), lo cual demostró que existen otras hemoglobinopatías en el país que pueden llegar a hacer más elevadas si se realiza un estudio más profundo en el protocolo de confirmación en el programa y por tanto si se llegan a realizar los reportes correspondientes. Al terminar este trabajo quedó pendiente identificar 15 variantes raras encontradas durante el estudio (no comprometieron el curso de la vida del feto), debido a que se requieren otras técnicas específicas como la electroforesis capilar y otros estudios moleculares que no se encuentran disponibles en estos momentos en el país.

En el periodo estudiado, de las 47 465 gestantes portadoras diagnosticadas, se desconoció el fenotipo de sus parejas en 3 182 casos, de modo que 6,7 % de estas parejas podrían tener un hijo afectado por no acceder al diagnóstico prenatal. Las causas fundamentales de estos números se deben a esposos fuera del país o en prisión, negación de paternidad y madres solteras. Se insiste en la promoción de salud genética para continuar elevando este indicador tan sensible dentro del programa y que mide su efectividad. La cobertura de esposos estudiados a pesar de estas causas se comportó en un 93,5 %. La detección temprana de la condición de la pareja

de alto riesgo, ofrece la ventaja de encontrar el momento más apropiado para hacer la toma de la muestra, teniendo en cuenta el estado de salud de la gestante y permite repetir este procedimiento obstétrico en caso de ser necesario.⁽⁹⁾ De las 3 099 parejas de alto riesgo, solo 410 rechazaron el ofrecimiento de diagnóstico prenatal, en el marco del asesoramiento genético por causas como: no aceptación del estudio, avanzada edad gestacional, pérdida fetal y otras causas que no informan.

El análisis de las hemoglobinopatías en mujeres gestantes del Programa de Anemias por Hematíes Falciformes en Cuba en el periodo de diez años, permitió conocer la frecuencia de portadoras de Hb anormales, poco frecuentes y nuevas variantes en la población gestante del país. La electroforesis en agarosa fue considerada una técnica con buena correlación y concordancia para la detección de hemoglobinopatías, con la posibilidad de diferenciar mayor cantidad de variantes. Es conveniente continuar estimulando el estudio preconcepcional y de ambos miembros de la pareja durante la captación del embarazo en el nivel de atención primario para disminuir el número de parejas que no se realizan el estudio.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran la no existencia de conflictos de intereses relacionados con el estudio.

Los roles de autoría:

1. Conceptualización: Yadira Valdés Fraser, Tatiana Acosta Sánchez.
2. Curación de datos: Yadira Valdés Fraser, Tatiana Acosta Sánchez.
3. Análisis formal: Yadira Valdés Fraser, Tatiana Acosta Sánchez, Jacqueline Pérez Rodríguez.
4. Adquisición de fondos: Esta investigación no contó con adquisición de fondos.
5. Investigación: Yadira Valdés Fraser, Tatiana Acosta Sánchez, Jacqueline Pérez Rodríguez, Beatriz Suárez Besil, Sandra Bárbara Correa Jiménez.

6. Metodología: Yadira Valdés Fraser, Tatiana Acosta Sánchez, Jacqueline Pérez Rodríguez, Beatriz Suárez Besil, Sandra Bárbara Correa Jiménez.

7. Administración del proyecto: Yadira Valdés Fraser, Tatiana Acosta Sánchez.

8. Recursos: Beatriz Suárez Besil, Sandra Bárbara Correa Jiménez.

9. Software: Beatriz Suárez Besil, Sandra Bárbara Correa Jiménez.

10. Supervisión: Yadira Valdés Fraser, Tatiana Acosta Sánchez.

11. Validación: Yadira Valdés Fraser, Tatiana Acosta Sánchez, Jacqueline Pérez Rodríguez.

12. Visualización: Beatriz Suárez Besil, Sandra Bárbara Correa Jiménez.

13. Redacción del borrador original: Yadira Valdés Fraser, Tatiana Acosta Sánchez, Jacqueline Pérez Rodríguez.

14. Redacción - revisión y edición: Yadira Valdés Fraser, Tatiana Acosta Sánchez, Jacqueline Pérez Rodríguez, Beatriz Suárez Besil, Sandra Bárbara Correa Jiménez.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Degandt S, Coens R, Cauwelier B, Devos H, Langlois M, Emmerechts J. Evaluation of four hemoglobin separation analyzers for hemoglobinopathy diagnosis. *J Clin Lab Anal*. 2018;32(1):e22224

2. Valdés Y, Pérez J, Concepción A, Acosta T, Besil B, Riviera D, et al. Frecuencia de hemoglobinopatías en mujeres embarazadas del programa de anemias por hemáties falciformes en Cuba. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2021 [citado 28 Dic 2023];37(1):[aprox. 10p]. Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892021000100010&lng=es

3. De Sousa FM, Rodrigues-De Oliveira R, Mota A, Benvindo LP, Pinheiro-Do Nascimento JP, Barbosa PR, et al. Incidence of variant hemoglobins in newborns attended by a public health laboratory. *Einstein (Sao Paulo)*. . 2018;16(2):eAO4150

4. Taboada N, Gómez M, Algora AE, Noa MD, Arcas G, Noche G, et al. Resultados del Programa de prevención de hemoglobinopatías SS y SC en el periodo 1987-2007 en la provincia Villa Clara, Cuba. *Rev Cubana Gen Comunit* [Internet]. 2010 [citado 30 Nov 2022];4(1):[aprox. 5p]. Disponible en:

<https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubgencom/cgc-2010/cgc101g.pdf>

5. Valdés Y, Pérez J, Fuentes I, Gámez G, Concepción A, Suárez 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 11 Sep 2022];10(1):[aprox. 4p]. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/cum-70851>

6. Leyva O, Martínez A, Calvo M, Martín N, Rubinos A. Frecuencia de portadoras de hemoglobina S y C en gestantes de la provincia Guantánamo, 2005-2009. *Rev Cubana Genet Comunit* [Internet]. 2010 [citado 28 Ene 2023];4(3):[aprox. 3p]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=52113>

7. González R, Maza MA, Oliva Y, Menéndez R. Resultados del programa de prevención de hemoglobinopatías SS y SC. *Rev Ciencias Méd Pinar del Río* [Internet]. 2013 [citado 6 Jun 2023];17(4):[aprox. 10p]. Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942013000400006

8. Bouchán P, Coeto G, Rosenfeld F, Trueba R, Baptista H, Rivera M, et al. Identificación molecular de la hemoglobina D Punjab en dos familias. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [Internet]. 2016 [citado 31 Dic 2022];54(6):[aprox. 7p]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=70359>

9. Hazan E, Navarro J, Márquez MC, Castillo J. Hemoglobina O arabia y hemoblobina Hofu: Reporte de tres familias en el Perú. *Rev Med Hered* [Internet]. 2013 [citado 22 Jul 2022];6(1):[aprox. 8p]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/305324026_Hemoglobina_O_arabia_y_hemoblobina_Hofu_Reporte_de_tres_familias_en_el_Peru