

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Los programas de diagnóstico y prevención de enfermedades genéticas en Cuba

Programs for diagnosis and prevention of genetic diseases in Cuba

Dra. Aracelis Martínez Rubio¹, Dr. Antonio Martínez Rubio², Dra. Inés María Creagh Bandera³, Dra. Odalis Pacho Rodríguez⁴

¹ Especialista de I Grado en Genética Médica. Máster en Atención Integral al Niño. Asistente. Centro Provincial Genética Médica. Guantánamo. Cuba

² Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Policlínico Universitario "Mártires del 4 de Agosto". Guantánamo. Cuba

³ Licenciada en Microbiología. Máster en Enfermedades Infecciosas. Profesor Auxiliar. Facultad de Ciencias Médicas. Guantánamo. Cuba

⁴ Doctora en Medicina Veterinaria. Asistente. Facultad de Ciencias Médicas Guantánamo. Cuba

RESUMEN

La comprensión por los profesionales de la salud de las premisas del Programa de diagnóstico y prevención de enfermedades genéticas y defectos congénitos son pilares fundamentales en la detección del riesgo individual-familiar y disminución de la mortalidad infantil. En esta revisión se abordan los propósitos y beneficios de la implantación de este programa en el país y la provincia de Guantánamo. Se explica la evolución de este programa desde su surgimiento en 1981 por indicación de nuestro Comandante en Jefe Fidel Castro Ruz, la incorporación de nuevos subprogramas y su estado actual. Se exponen los objetivos y requerimientos de cada uno de los subprogramas, pretendiendo que sea una herramienta para instruir a los profesionales de nueva formación sobre los problemas y eventos del seguimiento de la embarazada, determinación del riesgo genético en familias, detección y manejo de enfermedades genéticas.

Palabras clave: pesquisaje, defecto congénito, enfermedad genética

ABSTRACT

The understanding by the health professionals of the premises of the Diagnosis and Prevention Program for genetic diseases and birth defects are fundamental pillars in the detection of individual-family risk and reduction of infant mortality. This review addresses the purposes and benefits of implementing this program in the country and the province of Guantánamo. The evolution of this program since its inception in 1981 was explained by our Commander in Chief Fidel Castro Ruz, the incorporation of new subprograms and their current status. It outlines the objectives and requirements of each of the subprograms, pretending to be a tool to instruct newly trained professionals about the problems and events of the follow-up of the pregnant woman, determination of genetic risk in families, detection and management of genetic diseases.

Keywords: investigation; congenital defect; genetic disease

INTRODUCCIÓN

El fortalecimiento de la Atención Primaria de Salud (APS) y la introducción de la Genética Comunitaria en Cuba son las premisas que han permitido el desarrollo de programas de pesquisaje prenatal y postnatal para la detección de enfermedades genéticas y defectos congénitos. Logrando mediante esta vinculación un mejor seguimiento del riesgo individual-familiar con fines preventivos. Este trabajo ha permitido que nuestro país obtenga tasas de mortalidad infantil comparadas con la de países desarrollados.

Estos resultados han sido logrados gracias a la voluntad política de nuestro gobierno, al estudio y trabajo de hombres y mujeres dedicados a la investigación, guiados por nuestro comandante en Jefe Fidel Castro Ruz, quien en julio de 1981 da las instrucciones para la creación del primer Programa de diagnóstico prenatal denominado, por ese entonces, Prevención de Malformaciones Genéticas y Enfermedades Hereditarias.¹⁰

En la provincia de Guantánamo estos programas comenzaron a insertarse en 1982, a través del Programa de Detección de Portadores de Anemia por Hematías Falciformes, seguido del Programa de Detección de Malformaciones Congénitas por Ultrasonido. En 1985 comienza el pesquisaje neonatal de fenilcetonuria, el Programa de

Alfafetoproteína se inició en 1986 y en 1989 se comienzan a brindar los servicios del Programa de Diagnóstico Prenatal Citogenético.⁴ Es en este año que se gradúa la primera Especialista en Genética Clínica de nuestra provincia, la Dra. Odalis Armand Lorie.

Actualmente, el programa se ha perfeccionando y se han buscando vías de diagnóstico más seguras, razón por la cual lleva el nombre de Programa de Diagnóstico, Manejo y Prevención de Enfermedades Genéticas y Defectos Congénitos el cual será abordado en esta revisión.

DESARROLLO

En la actualidad, la aplicación del método de pesquisa activa de forma permanente y sistemática para la identificación y solución oportuna de los problemas de salud de la población, como responsabilidad del Estado, representa un cambio en la atención tradicional de la salud.

Las afecciones más frecuentes sujetas a un programa de pesquisaje pudieran agruparse teniendo en cuenta la etapa o grupo de edad en la que esté focalizada la pesquisa. Por lo tanto, puede ser en la etapa prenatal, en etapa neonatal, en la niñez o la adultez.³

El desarrollo alcanzado por nuestro país en la salud pública ha permitido llevar a cabo una serie de programas que tienen como objetivo el diagnóstico precoz de enfermedades genéticas y defectos congénitos.

Subprograma de Detección Precoz de Portadores de Anemia por Hematíes Falciformes

La electroforesis de hemoglobina es una técnica de laboratorio diseñada para el pesquisaje masivo de hemoglobinas humanas anormales, vigente actualmente en el Programa de Prevención de Anemia por Hematíes Falciformes.

La técnica permite diferenciar las hemoglobinas A, S y C. La muestra para determinar la electroforesis de hemoglobina en la gestante estará constituida por aproximadamente 0.5 mL de sangre venosa total, que debe ser depositada en un frasco con tapa y conservado a temperatura apropiada para evitar su descomposición.

El Médico de la Familia debe indicar la electroforesis de hemoglobina a toda embarazada en el momento de la captación. Si la paciente es portadora de una hemoglobina anormal, el paso que sigue es realizarle el estudio a su pareja sexual. Si ambos cónyuges son portadores de hemoglobinas anormales S o C, se le ofrece diagnóstico prenatal.

Mediante este estudio se determina el genotipo del feto. Las hemoglobinopatías SS, SC y CC tienen un patrón de herencia autosómico recesivo. La interpretación del riesgo genético en la pareja estará de acuerdo con dicho patrón. Si en una pareja, uno de los miembros tiene HbAA, no existe riesgo de que tengan hijos afectados ya que los hijos podrían tener HbAA o ser portadores sanos en dependencia del fenotipo del cónyuge. Si en una pareja, ambos miembros tienen uno de los siguientes fenotipos de Hb: AS, AC, SS, SC o CC, existe el riesgo de tener hijos afectados con Hb SS, SC o CC, en cada embarazo.

Frecuencia de portadores

Diferentes artículos han informado que la frecuencia de portadores de HbS en Cuba es del 3 %. Sin embargo, en las provincias orientales la frecuencia es mayor, se reporta en la provincia de Guantánamo el 5.51 %, siendo Niceto Pérez el municipio más afectado con el 8.20 %, seguido de El Salvador con 6.70 %.

En relación a los portadores de HbC su frecuencia en el país es de 0.7 %, la de nuestra provincia es de 0.90 %. De igual forma, Niceto Pérez presenta mayor número de portadoras con el 1.23 %, seguido de Yateras con 1.15 %. Estos resultados son de gran importancia para el trabajo en la Atención Primaria de Salud ya que no es infrecuente encontrar dos personas portadoras sanas. Razones que nos permiten realizar acciones que permiten a la pareja tomar decisiones con respecto a su descendencia.

Subprograma de Diagnóstico Prenatal Citogenético en Gestantes en Riesgo incluida la edad materna avanzada

Las anomalías cromosómicas son enfermedades genéticas en las que se ve afectado el número o estructura de los cromosomas. Estas enfermedades no tienen cura y son irreversibles. Su diagnóstico, hoy por hoy, solo es posible por técnicas invasivas como la biopsia corial, la amniocentesis y la cordocentesis.

Estas técnicas al ser utilizadas por expertos reportan riesgos mínimos para el feto, por otra parte, tienen un costo económico elevado, se plantea que el costo asciende a 1 500 dólares en cualquier país del mundo, por lo que se aconseja su uso en gestaciones de alto riesgo. Dada la importancia que reviste el conocimiento de estas afectaciones y su repercusión clínica, fue necesario extender este programa al resto de las provincias del país.

La implementación de este programa en nuestra provincia ha permitido el diagnóstico precoz y oportuno de fetos con aberraciones cromosómicas. Desde 2006 hasta 2011 el Laboratorio de Citogenética de Guantánamo realizó el diagnóstico prenatal de 41 aberraciones cromosómicas, de ellas 33 en mujeres mayores de 35 años. Estos estudios lograron que las parejas que tuvieron descendencia afectada fueran asesoradas y pudieran tomar conducta al respecto.

Criterios de Indicación del Diagnóstico Citogenético Fetal

Edad materna avanzada, en Cuba se le ofrece este estudio exento de pago a las gestantes mayores de 37 años; hijos previos portadores de una aberración cromosómica, antecedentes patológicos familiares de cromosomopatía, alfafetoproteína menor de 0.3 MoM, signos ultrasonográficos, fallas reproductivas, portadores de translocaciones balanceadas y ansiedad materna

Técnica y procedimiento

El diagnóstico prenatal por análisis de amniocitos se realizará a toda gestante remitida al Centro Provincial de Genética Médica de Guantánamo, según indicación médica entre las 16 y 20 semanas de gestación. El proceder se llevará a cabo por punción transabdominal, previa firma de consentimiento informado donde se le explica a la gestante y su pareja las ventajas y desventajas del proceder. Se extraen 20 ml de líquido amniótico para el cultivo celular y obtención de los cromosomas. Debe efectuarse el conteo de 15-20 metafases de al menos 2 frascos de cultivo diferentes, se recomienda analizar 10 metafases de cada frasco. De estas metafases, 5 deben analizarse exhaustivamente, luego cariotipicar y guardar en el analizador de imágenes 2 cariotipos.

Subprograma de Pesquisa de Alfafetoproteína en suero materno

La alfafetoproteína (AFP) es una glicoproteína producida por el saco embrionario y el hígado fetal, circula en la sangre fetal y luego pasa a la orina y el líquido amniótico. Su concentración aumenta lentamente hasta las 13 semanas de gestación y luego desciende con rapidez.

Los niveles de esta proteína en el suero materno varían con la gestación. La función principal de la AFP es el transporte de ligandos como la bilirrubina, ácidos grasos, esteroides, metales pesados y fármacos. Su cuantificación en suero se expresa en múltiplos de la mediana (MoM) y entre las 15 y 19 semanas de embarazo.

Causas de alfafetoproteína elevado

Causas maternas: Error en la estimación de la edad gestacional, embarazos múltiples, anemia, hipertensión arterial, diabetes, isoimmunización por Rh, cáncer durante la gestación, bajo peso materno, amenaza de aborto, transfusión feto materno.

Causas fetales: Tenemos en primer lugar los defectos del tubo neural abiertos, seguidos de los defectos de pared anterior, los defectos genitourinarios y los defectos digestivos. Además, se han relacionado con acardia y otros defectos cardiovasculares. Se incluyen además la muerte fetal y el crecimiento intrauterino retardado.

Causas de alfafetoproteína disminuido

El descenso de la AFP es propio de las trisomías 18 y 21. Comprende el denominado triple screening para el síndrome Down, la valoración conjunta de AFP disminuida, gonadotropina sérica aumentada y fracción no conjugada del estradiol descendida indican alto riesgo estadístico de Trisomía 21.

Subprograma de Detección de Malformaciones Congénitas por ultrasonido

El programa diagnóstico prenatal de defectos congénitos por ultrasonido instaurado en nuestro país lleva más de 2 décadas de existencia, lo que ha permitido establecer desde su aplicación normas y procedimientos que permiten el diagnóstico certero de alteraciones fetales. Es recomendable que cada embarazada se realice el exámen ultrasonográfico del feto en los períodos establecidos y por indicación médica.

Es importante esta valoración por el ecografista, asesor genético o genetista clínico que atienda a la paciente ya que le permite determinar los riesgos de afectaciones en el feto, asesorar adecuadamente a la pareja y prepararlos para la toma de decisiones con respecto al embarazo.

Ultrasonido del primer trimestre de gestación

Se realiza el estudio entre las 11 y 13.6 semanas de gestación a todas las gestantes con el objetivo de establecer el diagnóstico de estructuras normales de posible visualización y anomalías fetales. Permite la identificación precisa de la edad fetal, identifica los embarazos múltiples y verifica la viabilidad del feto. Existen alteraciones diagnosticables en

este período como anencefalia, higroma quístico, onfalocele y gastrosquisis.

Ultrasonido genético del segundo trimestre de la gestación

Este ultrasonido deberá ser realizado entre las 20 y 22 semanas de gestación y tiene como objetivo establecer o corroborar la edad gestacional, identificar anomalías estructurales y la presencia de marcadores suaves de cromosomopatías.

Ecocardiografía fetal

Se deberá realizar el estudio entre las 22 y 24 semanas de gestación con el objetivo de detectar anomalías y arritmias cardíacas en gestantes de alto riesgo. Para ello deben incluirse en alguno de estos grupos.

a) Alto riesgo materno

Enfermedades crónicas maternas como diabetes mellitus, fenilcetonuria, colagenosis y lupus eritematoso sistémico, exposición a teratógenos como talidomida, hidantoína, alcohol, methotrexate, esteroides, vitamina A y anticonvulsivantes. Alfafetoproteína elevada, avanzada edad materna, enfermedades en la gestante como rubéola, varicela, toxoplasma y poliomielitis.

b) Alto riesgo fetal

Hidropesía fetal no inmunitaria, engrosamiento nucal, anomalías cromosómicas, anomalías del ritmo cardíaco, malformaciones fetales de cualquier tipo, polihidramnios y ecografía fetal anormal.

Indicaciones familiares: Antecedentes de cardiopatía congénita en hijo anterior o progenitores, síndromes genéticos que se acompañan de cardiopatía congénita, antecedente de cardiopatía congénita en otros familiares.

Subprogramas Neonatales

En nuestro país se lleva a cabo el programa de Pesquisa Neonatal de algunas enfermedades bioquímicas de origen genético, las que en su mayoría tienen consecuencias graves para la vida del recién nacido. En todos los policlínicos del país se toma una muestra de sangre del talón de su bebé entre el quinto y décimo día de nacido y se deposita en un papel de filtro que es analizado en el laboratorio por el Sistema Ultra Micro Analítico (SUMA).

Si el resultado fuera positivo en la pesquisa, la madre será citada nuevamente con el bebé para un segundo estudio de confirmación. Las enfermedades sujetas a pesquisa neonatal son las siguientes: hipotiroidismo congénito, hiperfenilalaninemias, déficit de biotinidasa, galactosemia e hiperplasia adrenal congénita.

Subprograma de Evaluación Clínico Genética del Niño

En todos los policlínicos del país radica la consulta de Genética Comunitaria donde debe ser atendido todo niño nacido antes de que cumpla el tercer mes de vida, para realizarle un examen clínico por parte del asesor genético con el objetivo de observar la presencia de signos dismórficos o síntomas que pudieran deberse a alguna enfermedad genética y asegurar su adecuado diagnóstico y manejo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Algora J.E, García J.M, De la Torre M.E. Análisis costo-beneficio del programa de diagnóstico prenatal citogenético en Villa Clara 2004-2008. Universidad de Ciencias Médicas. Medicentro 2011; 15(4). (Citado 23 de mayo 2011) URL. Disponible en: <http://www.medicentro.sld.cu/paginas%20de%20acceso/Sumario/ano%202011/V15n4a11/002 analisis18revisadoOK.htm>
2. Ayuso R, Blesa E, Berjano N, Domínguez J.A, Enríquez E.M, Amat S. La ecografía fetal en el segundo trimestre: interés para el cirujano pediatra. Cir Pediatric 2010;23:173-176.
3. Cabrera N, Toledo AM. Los estudios de pesquisa activa en Cuba. Rev Cubana Salud Pública v.34 n.1 Ciudad de La Habana ene.-mar. 2008.
4. Campos N, Llamas S, Bosch D. El programa de diagnóstico manejo y prevención de enfermedades genéticas y defectos congénitos en la provincia de Guantánamo: 1982-2007. Rev Cubana Genet Comunit 2009; (2y 3):158-166.
5. De León NE, Pérez MT, Ramiro JC. Evaluación de los criterios de indicación y positividad de la ecografía fetal en gestantes de alto riesgo. Rev Cubana Genet Comunit 2007; 1(1):25-9.
6. 10-Díaz-Velíz J, Garrido Y, Guerra A, Vidal B. Diagnóstico Prenatal Citogenético en la provincia de Cienfuegos entre los años 2007-2010. Medisus. Vol10.N5 (Citado 23 mayo 2013). Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/1992/1026>
7. Ecker JL, Greene MN. Indications for diagnostic obstetrical ultrasound examination. En: Uptodate, Basown DS, Waltham MA. 2009.
8. González PG, Cámara V, Ulloa V, Salas C, Almanza R, Kogan S, Kuttothara A. Diagnóstico Prenatal por amniocentesis. Experiencia

- clínica y citogenética en 1 500 casos. *Ginecol Obstet Mex* 2010; 78(9):493-503.
9. González García R, Maza Blanes M.A, Oliva López Y, Menéndez García R. La Genética Comunitaria en los programas de diagnóstico prenatal en el municipio Minas de Matahambre. *Rev Ciencias Médicas* vol.16 no.6 Pinar del Río nov.-dic. 2012.
 10. Lantigua A, González N. Desarrollo de la Genética Médica en Cuba: 39 años en la formación de recursos humanos. *Rev Cubana Genet Comunit* 2009; (2y 3):3-23.
 11. Leyva O, Martínez A, Calvo M.M, Martín N, Rubinos A. Frecuencia de portadoras de hemoglobina S y C en gestantes de la provincia de Guantánamo, 2005-2009. *Rev Cubana Genet Comunit*.2010; 4(3):54-56.
 12. Marcheco B. El programa de diagnóstico manejo y prevención de enfermedades genéticas y defectos congénitos de Cuba: 1981-2009. *Rev Cubana Genet Comunit* 2009; (2y 3):167-184.
 13. Martín MM. Programa de prevención de anemia falciforme (III). La electroforesis de hemoglobina: indicación e interpretación. *Rev Med General Integ* 1996.
 14. Martínez de Santelices A, Rizo D, Amor M.T, Fuentes LE. Eficiencia del programa de Diagnóstico Prenatal Citogenético en La Habana en el período 2005-2006. *Rev Cubana Genet Comunit* 2010;4(3) 49-53.
 15. Miranda F, Mirón C, Balaguer A, Iglesias E, Pérez I, Centro D. Pesquiasaje ultrasonográfico de marcadores genéticos y malformaciones congénitas mayores. *AMC* vol.16 no.3 Camagüey Mayo-jun. 2012.
 16. Nussbaum L.R, McInnes R.R, Willard F.H. Genética en Medicina. Thompson and Thompson. 7ma edición. Barcelona. España 2008. Pag. 165-170.
 17. Oliva JA. Ultrasonografía diagnóstica fetal, obstétrica y ginecológica. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2009.
 18. Oliva JA, Martínez LR, Marcheco B, Arencibia J, García C, Martínez L. Detección Prenatal de defectos congénitos por ultrasonido genético.2009.
 19. Orive N.M, Varona F, Martínez G, Hechavarría N, Raad A.F. Pesquisa de Malformaciones congénitas por determinación de alfafetoproteína en suero materno. Las Tunas ,1986 - 2008. *Rev Cubana Genet Comunitaria*.2010; 4(3):17-22.
 20. Proenza R, Martínez F.F, Pimentel H, Moras F.B. Trabajo comunitario, participación social y red de actores en la percepción del riesgo genético. *Rev Hum Med* v.10 n.3 Ciudad de Camaguey sep.-dic. 2010.
 21. Quiñones OL, Quintana J, Méndez LA, Barrios A, Suárez U, García M, Del Sol M. Frecuencias de reordenamientos cromosómicos estructurales acorde a las indicaciones para estudios citogenéticos

- prenatales y postnatales. Rev Cubana Genet Comunitaria.2010; 4(3):36-42.
- 22.Rodríguez M. AFP-UMELISA como predictor del bajo peso al nacer y el parto pretérmino en la Provincia Sancti Spiritus en el trienio 2006-2008. Rev Cubana Genet Comunit.2010;4(2):13-15.
- 23.Swarch E. Fisiopatología de la Drepanocitosis.Rev Cub Hemat Inmunol y Med Trans.2009; 25(1).
- 24.Taboada N, Gómez M, Algora A.E, Noa MD, Arcas G, Noche G, Herrera M. Resultados del Programa de prevención de hemoglobinopatías SS y SC en el período 1987-2007 en la provincia de Villa Clara, Cuba. Rev Cubana Genet Comunit.2010; 4(1):37-41.
- 25.Valdés F, Jordán JR. Pediatría. TI. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2006.

Recibido: 28 de mayo de 2013

Aprobado: 17 de junio de 2013

Dra. Aracelis Martínez Rubio. Centro Provincial de Genética Médica. Guantánamo. Cuba. **Email:** aracelismr@infosol.gtm.sld.cu