

Estado actual del diagnóstico prenatal en Cuba: las causas de la baja prevalencia del síndrome Down

Autoría principal

Luis Alberto Méndez Rosado.

Otros autores

Ursulina Suarez, Minerva García, Anduriña Barrios, Enny Morales, Michel Soriano.

Colaboradores

Dulce Hechavarría Estenoz, María Elena de la Torre, Héctor Pimentel Benítez, José Hernández Gil, Bárbara Pérez, Roberto Lardoeyt Ferrer, Yudelkis Benitez, Niurka Cedeño Aparicio, Irenia Blanco, Pedro Díaz Véliz, Bárbara Vidal Hernández, Odalys Molina, José A. Estrada, Nereida Gonzalez, María Mitjans Torres, Sahily Miñoso, Dalila Álvarez Espinosa, Estrella Reyes Hernández, Elizabeth Angulo Cebada, M. Torres Palacios, L. Lozano Lezcano, Ulises Lima Rodriguez, Margarita Mayeta, María Noblet, Sandra Yosela Martin, Pedro Carbonell, Mayret Pérez-Ramos, Nadia de León, Maria Caridad Gonzalez, Jakelin Carbonell, Marilyn del Sol, Arlay Castelvi, Yanairis Medina, Patricia Torriani, Luanda Maceiras, Yomisleidi Bravo.

Entidad ejecutora

Centro Nacional de Genética Médica.

Autor para correspondencia

Luis Alberto Méndez Rosado.

Calle 110 # 506 entre 5ta y 5ta B. Miramar. Playa.

Email: albermen@infomed.sld.cu

Aporte científico de cada autor al resultado

- ✓ **Luis Alberto Méndez Rosado** (50%): Diseño de la investigación, escritura del documento. Jefe de dos proyectos de investigación relacionados al diagnóstico prenatal citogenético.
- ✓ **Ursulina Suarez** (10%): Colecta de la información procedente de los laboratorios de la Habana y su procesamiento. Ha realizado aportes científicos en el cultivo del líquido amniótico.
- ✓ **Minerva García** (10%): Colecta de la información procedente de los laboratorios de la Habana y su procesamiento. Ha realizado aportes científicos al procesamiento de las vellosidades coriónicas.
- ✓ **Anduriña Barrios** (10%): Revisión del documento final y sugerencias para su mejoramiento. Ha intervenido en el sistema de gestión de calidad relacionado con el diagnóstico prenatal.
- ✓ **Enny Morales** (10%): Ha participado en el diagnóstico prenatal, interpretación de los resultados y discusión. Es miembro de diferentes proyectos relacionados a esta temática.
- ✓ **Michel Soriano** (10%): Ha intervenido en el sistema de gestión de calidad relacionado con el diagnóstico prenatal. La interpretación de los resultados y discusión. Diferentes proyectos relacionados a esta temática.

Resumen

El programa de Diagnóstico Prenatal Citogenético (DPC) ha contribuido a una disminución significativa de las anomalías cromosómicas en el país, especialmente el síndrome Down, la más frecuente de todas.

Resultados: Los datos colectados recogen un total de 75 095 diagnósticos prenatales en el periodo 1984-2012, de los cuales 68 206 correspondieron a cultivo de amniocitos (LA), 6 311 correspondieron a muestras de vellosidades coriónicas (VC), 407 a cultivo de la sangre del cordón umbilical (SC) y 171 casos realizados en células en interfaz aplicando la técnica FISH. Las aneuploidías de los cromosomas 21, 18, 13, X y Y constituyeron el 76,8% de todas las anomalías cromosómicas detectadas. El Síndrome Down fue el 47.2% de todas las aberraciones cromosómicas en el estudio. En el año 2002 la prevalencia del síndrome Down en Cuba fue de 8,4 por cada 10 000 nacidos vivos y en el 2012 descendió a 7,0 por cada 10 000 nacidos vivos, una de las más baja reportada en la literatura científica internacional.

Resultados que avalan este trabajo: 11 publicaciones (9 nacionales y 2 internacionales en revistas de impacto). Una tesis de doctorado. Una tesis de maestría y una tesis de terminación de residencia en Genética Clínica.

Conclusiones: El programa de DPC ha ayudado a una disminución significativa de las anomalías cromosómicas en el país. Su impacto se ha acrecentado debido a las tendencias de la natalidad de los últimos 25 años, el alto índice de interrupciones de embarazos cuando se diagnostica una anomalía cromosómica prenatalmente y la creación de una red de laboratorios en toda la isla.

Impacto económico: Se han detectado 1746 anomalías cromosómicas (825 síndrome Down). La atención especializada de niños institucionalizados con retraso mental moderado, como son los pacientes con Síndrome de Down tiene un alto costo. También la atención hospitalaria que es recurrente en estos niños debido a déficits inmunológicos asociados a su anomalía genética.

Impacto social: este programa ha evitado sufrimientos en las familias en las que se presentan casos con enfermedades cromosómicas y da la seguridad a cientos de parejas con elevado riesgo genético y con resultados cromosómicos normales en el diagnóstico prenatal.

Impacto científico: Este constituye el primer estudio en un país en desarrollo que analiza un número de 75 095 diagnósticos prenatales en un largo periodo de tiempo. Explica las causas que han incidido en la baja prevalencia del síndrome Down en Cuba a pesar de no poseer tecnologías avanzadas para su detección. Demostró las altas tasas de interrupciones de embarazo en casos con un fenotipo benigno (aneuploidias de cromosomas sexuales), sin discapacidad mental significativa, dando una alerta para tratar de revertir este fenómeno.

Comunicación Corta

El diagnóstico prenatal citogenético (DPC) es una eficaz opción diagnóstica para aquellas parejas con un elevado riesgo de tener descendientes con una anomalía cromosómica. El programa nacional para el diagnóstico, manejo y prevención de las enfermedades genéticas y defectos congénitos se inició en la Habana a comienzos de los años 80 del pasado siglo¹. El DPC en Cuba consta básicamente de dos etapas: la inicial en que se crean los primeros laboratorios localizados en la Habana, Santiago de Cuba, Villa Clara, Matanzas, Camagüey y Holguín y una segunda en el año 2004 donde se inauguran otros siete laboratorios en otras provincias del país.

Grandes estudios se han realizado en Norteamérica y Europa con la experiencia obtenida del DPC^{2,3}. Sin embargo, la mayoría de los países que integran América Latina y el Caribe no tienen implementado el DPC de manera que permita ofrecer este servicio generalizado a sus respectivas poblaciones, por muchas razones, entre las que podemos mencionar las políticas de salud, la ilegalidad del aborto aun cuando es indicado por alguna enfermedad genética fetal, las creencias religiosas entre otras.^{4,5} Este constituye el primer estudio en un país en desarrollo que reúne este volumen de casos en un largo periodo de tiempo. Con este trabajo pretendemos analizar las peculiaridades del DPC en Cuba y el impacto de este programa de genética en la prevención de aquellas enfermedades de origen cromosómico relacionado con los cambios demográficos en la natalidad de nuestro país en los últimos 25 años.

Resultados

Los datos colectados recogen un total de 75 095 diagnósticos prenatales en el periodo comprendido entre 1984-2012, de los cuales 68 206 correspondieron a cultivo de amniocitos (LA), 6 311 correspondieron a muestras de vellosidades coriónicas (VC), 407 a cultivo de la sangre del cordón umbilical (SC) y 171 casos realizados en células en interfaz aplicando la técnica FISH. En este muestreo la avanzada edad materna fue la indicación predominante (71.0%) en las modalidades de cultivo de amniocitos y biopsia de vellosidades coriónicas. En estos casos el nivel de detección de anomalías cromosómicas estuvo en 2,3%. El 45% de los casos realizados mediante la toma de sangre del cordón umbilical fueron remitidos al laboratorio del CNGM por ser casos con AEM y que por diversas razones no se realizó la amniocentesis o existieron fallas en el cultivo en las células del líquido amniótico. Para un diagnóstico de corroboración de una amniocentesis (casos con un resultado dudoso) se realizó el 29,8% y por hallazgos anómalos en la ecografía fetal detectados tardíamente se remitió el 28,9% de los casos. El porcentaje de detección de anomalías cromosómicas fue del 8,1%. El DPC mediante la prueba FISH en células en interfaz tuvo como principal motivo de indicación los hallazgos ecográficos (55,5%), sugestivos de anomalías cromosómicas. Se detectó un 9,3 % de aberraciones cromosómicas. Teniendo en cuenta las cuatro modalidades de DPC empleadas en Cuba, las aneuploidías de los cromosomas 21, 18,13,X y Y constituyeron el 76,8% de todas las anomalías cromosómicas detectadas. El Síndrome Down representó el 47.2% de todas las aberraciones cromosómicas en el estudio. En los embarazos en los cuales se detectó una aberración cromosómica, la decisión de la pareja a favor de la interrupción de la gestación fue en el 88.5% de los casos.

En Cuba existe un Registro Nacional para la detección de malformaciones congénitas (RECUMAC) que ha logrado a partir del año 2002 una cobertura del 97,6% de todos los nacimientos del país. En el año 2002 la prevalencia del Síndrome Down era de 8,4 por cada 10 000 nacidos vivos y en el 2012 ha descendido a 7,0 por cada 10 000 nacidos vivos⁶. Es la más baja reportada en la literatura internacional en un país que no se realizan los marcadores bioquímicos en el suero materno para determinar el riesgo de las más comunes aneuploidias detectadas prenatalmente⁷

Cuba tiene una red nacional dedicada a la medicina genética cuyo centro rector es el Centro Nacional de Genética Médica y en cada provincia del país existe un Centro Provincial que permite el control y acceso a toda la información de sus laboratorios. Esto ha posibilitado obtener, de forma confiable, las estadísticas del DPC realizado en un periodo de 29 años, además de tener registrado las indicaciones para la realización del proceder invasivo, los resultados positivos, el número de embarazos interrumpidos debido a anomalías cromosómicas, así como las parejas que deciden continuar la gestación con alguna alteración en el diagnóstico cromosómico.

En nuestra población existe una tendencia a favor de aceptar el aborto como opción reproductiva preventiva ante el riesgo de enfermedades de origen genético según Rojas y colaboradores.⁸ Los niveles de interrupción de la gestación cuando es detectada prenatalmente una anomalía cromosómica son muy altos. El alto índice de interrupciones podría estar influenciado porque el aborto es legal hasta las 26 semanas de gestación, es gratuito y se realiza en hospitales con un alto nivel de profesionalidad. Otro factor que podría estar influyendo en la toma de decisiones está dado por las condiciones socioeconómicas, pues es conocido que los niños con discapacidades de origen genético constituyen una carga económica y emocional para las familias. Las parejas que continúan la gestación después de poseer la información de que su hijo está afectado con una aberración cromosómica, lo hacen, debido a diversos factores como son: motivos religiosos, embarazos muy deseados, embarazo gemelar en que uno de los fetos es normal (no existe en el país el aborto selectivo del feto afectado) u otras razones.

Las tendencias demográficas en nuestra población en los últimos 25 años constituyen otra razón a considerar. Recordemos que debido a la avanzada edad materna se realizó el 71% de los casos de líquido amniótico y biopsia coriónica. En Cuba la tasa de natalidad ha decrecido, si en 1985 existían 182 067 nacimientos anuales en el 2012 solo llegaba a 125 674⁹. Este decrecimiento en la natalidad tiene la paradoja de un aumento significativo en las tasas de nacidos vivos en mujeres mayores de 35 años ($p < 0.001$) y un decrecimiento marcado de los nacimientos en mujeres de 20 a 29 años ($p < 0.001$). Estos dos factores, unidos a un mejoramiento de la tecnología en citogenética (que permite diagnosticar aberraciones pequeñas, pero clínicamente relevantes), un mayor número de laboratorios y mayor número de equipos de ultrasonografía (que permite detectar anomalías fetales tempranamente), han incrementado la detección de aberraciones cromosómicas en mujeres >37 años. Estas

razones han contribuido a una de las más bajas prevalencias de las anomalías cromosómicas en nuestro país y especialmente la del Síndrome Down.

En este estudio se han detectado 1746 anomalías cromosómicas (825 síndrome Down). Según información obtenida por Quintana y colaboradores¹⁰ en el Dpto. Económico del Hogar de Impedidos Físicos y Mentales “La Castellana” en Ciudad de La Habana en 1999, la atención especializada de niños institucionalizados con retraso mental moderado, como son los pacientes con Síndrome de Down tenía un costo estimado de 1070 pesos por mes.¹¹

Considerando los gastos por concepto solamente de educación especializada en estos casos y asumiendo que estarían institucionalizados durante 10 años cada uno de ellos, sería: 128 400 pesos por cada caso. Estos cálculos son muy conservadores con respecto a la actualidad. Hoy en día con la devaluación del dólar americano se podría elevar mucho más esta cifra. Pero tendremos en cuenta que es un estudio de 29 años y estos datos los vamos a tomar como una referencia obviando las fluctuaciones cambiarias de esta divisa. Teniendo en cuenta que de los casos con síndrome Down solo 29 continuaron la gestación, fueron interrumpidos 796 casos lo que hubiera representado para el país un gasto de 102 206 400 pesos por el concepto de educación especial. Solo hemos tenido en cuenta los casos con síndrome Down y no al resto de las anomalías detectadas, la mayoría de ellas de peor pronóstico y que hubiesen necesitado hospitalización y una atención médica especializada.

No obstante en un programa de prevención de este tipo consideramos que el principal beneficio está dado desde el punto de vista social, por los sufrimientos que se evitan en las familias en las que se presentan casos con enfermedades cromosómicas y la seguridad que se brindó a cientos de parejas con elevado riesgo genético y con resultados cromosómicos normales.

Conclusiones:

El Programa de Diagnóstico Prenatal Citogenético ha contribuido a una significativa reducción en la incidencia de aberraciones cromosómicas. Su impacto se ha acrecentado debido a las tendencias demográficas de la natalidad de nuestra población, los altos niveles de interrupciones de embarazos después de la detección de una alteración cromosómica y el establecimiento de una red de laboratorios de citogenética en todo el país.

Bibliografía

1. Heredero-Baute L. Community-based program for the diagnosis and prevention of genetic disorders in Cuba. Twenty years of experience. *Community Genet* 2004;7(2-3):130–6.
2. Wellesley D, Dolk H, Boyd P, et al. Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe. *Eur J Hum Genet* 2012; 20:521–6.
3. Lippman A, Tomkinst D, Shimef J, et al. Canadian multicentre randomized clinical trial of chorion villus sampling and amniocentesis. *Prenat Diagn* 1992;12:385–476.

4. Kessler RG, Sanseverino MT, Leistner-Segal S, et al. Prenatal diagnosis of fetal chromosomal abnormalities: report of an 18-year experience in a Brazilian public hospital. *Genet Mol Biol* 2008;31:829–33.

Publicaciones

Revistas de impacto:

1. Current status of prenatal diagnosis in Cuba: causes of low prevalence of Down syndrome. **L. A. Méndez-Rosado**, D. Hechavarría-Esteno, M. E. de la Torre, H. Pimentel-Benítez, J. Hernández-Gil, B. Pérez, et al. *Prenatal Diagnosis* 2014, 34,1–6. Factor de impacto (en ese momento) 2.686
2. Antenatal Cytogenetic Testing in Havana, Cuba. **Luis Alberto Méndez-Rosado**, Olga Quiñones, Odalys Molina, Nereida González, Marilyn del Sol, Luanda Maceiras, Yomisleidy Bravo. *Medic Review* Vol. 16 No. 3-4, 2014. Factor de impacto 1.11

Revistas Nacionales:

1. **Luis A. Méndez Rosado**, Ignacio Nazabal, Marta Lavista, Olga Quiñones, Jorge Quintana. Mosaicismo Inusual en un caso de diagnóstico prenatal citogenético *Rev Cubana Pediatría* 1998; 70(2):105-7
2. Jorge Quintana, Olga Quiñones, Luis A. Méndez Rosado, Marta Lavista, Margarita Gómez, Norma Dieppa. Resultados del diagnóstico prenatal citogenético en las provincias occidentales de Cuba, 1984-1998. *Revista Cubana de Genética Humana* .Vol 1 No 3.1999
3. Jorge Quintana, Olga Quiñones, Luis Alberto Méndez Rosado, Marta Lavista, Carlos E González, Gisel Hernández. Resultados del Diagnóstico Prenatal Cromosómico en Ciudad Habana *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología* 1999;Vol 25 No 3: 153-8
4. Luis A. Méndez Rosado, Gisel Hernández, Olga Quiñones, Marta Lavista, Jorge Quintana. Correlación Cariotipo-Fenotipo en mosaicos cromosómicos encontrados en el laboratorio de diagnóstico prenatal citogenético de C. Habana. *Revista Cubana de Genética Humana* Vol II No 1, 2000
5. Luis A. Méndez Rosado, Gisel Hernández, Olga Quiñones, David Palencia, Anduriña Barrios Mosaicismo de aberraciones estructurales, incidencia y repercusión prenatal. *Revista Cubana de Genética Comunitaria*, 1(1): 34-36; 2007
6. Olga Quiñones Maza, Alfredo Nodarse Rodríguez, Luis A. Méndez Rosado, Iraelis Román Aguirre, Gisel Hernández Pérez, David Palencia Céspedes, Ursulina Suárez Mayedo. Estudios citogenéticos en sangre fetal obtenida mediante cordocentesis. *Revista Cubana de Genética Comunitaria* Vol. 1(2) 2007
7. Luis A. Méndez Rosado, Olga Quiñones, Iraelis Román, Anduriña Barrios, Nereida González, Michel Soriano et al. Mosaicismo de aneuploidías sexuales en el diagnóstico prenatal citogenético. *Revista Cubana de Genética Comunitaria*. Vol. 2 (3) 2008
8. Olga Quiñones Maza, Jorge Quintana Aguilar, Luis A. Méndez Rosado, Anduriña Barrios, Ursulina Suárez, Minerva García, Marilyn del Sol. Frecuencia de reordenamientos cromosómicos estructurales acorde a las indicaciones para estudios citogenéticos prenatales y postnatales. *Rev Cubana Genet Comunit*Vol 4(3) 2010.
9. Luis A. Méndez Rosado, Alfredo Nodarse, Enny Morales Rodríguez, Anduriña Barrios Martínez, Michel Soriano Torres, Arlay Castelví. Diagnóstico prenatal citogenético mediante la hibridación in situ con fluorescencia. *Rev Cubana Obstet Ginecol*. 2012; 38(1): 1-10.