

Genética Médica en Cuba: sus resultados e impacto en el cuidado de la Salud Materno Infantil en 35 años (1980-2014).

Unidad Ejecutora Principal: Centro Nacional de Genética Médica.

Autores: Beatriz Marcheco Teruel¹, Araceli Lantigua Cruz¹, Iris Rojas Betancourt¹, Yudelkis Benítez Cordero¹.

Colaboradores: 33.

¹Centro Nacional de Genética Médica.

Resumen

La genética médica es la ciencia que estudia la variación biológica humana y su relación con la salud y las enfermedades. El principal objetivo de las aplicaciones de la genética a la salud pública es la reducción del impacto de las enfermedades genéticas sobre la salud y el bienestar de los individuos a través de estrategias de prevención.

A inicios de la década de 1980 Cuba implementó un Programa Nacional de Genética Médica dirigido al diagnóstico, manejo y prevención de enfermedades genéticas y anomalías congénitas como parte de la atención a la Salud Materno Infantil que en décadas sucesivas fue ampliando su alcance, extensión e integración en los tres niveles del sistema nacional de salud. El programa incluyó además la formación de recursos humanos especializados para dar cobertura universal a la población así como el diseño de la asignatura genética médica en el *currículum* de la carrera de medicina para lograr conocimientos básicos de genética en la formación del médico cubano.

Se realizó una investigación retrospectiva con el propósito de recuperar la información estadística e histórica del programa en un período de 35 años, desde 1980 a 2014 y evaluar sus principales resultados e impacto. Poco más de 9 millones de personas fueron evaluadas clínicamente y estudiadas en los laboratorios a través de los programas de diagnóstico prenatal, neonatal y postnatal de enfermedades genéticas y malformaciones congénitas en el curso de ese período. El análisis de cada programa en particular reveló que como promedio en el país se han detectado por ultrasonido anomalías congénitas en uno de cada 90 embarazos evaluados; 1 de cada 29 gestantes estudiadas fue portadora de anemia por hemáties falciformes; 1,036 fetos fueron diagnosticados prenatalmente con Síndrome Down; la frecuencia de defectos congénitos diagnosticados al nacimiento en el país ha sido de 1 en 82 nacidos vivos; la incidencia de fenilcetonuria en neonatos, de 1 en 50,000 recién nacidos. En 1964 la tasa de mortalidad infantil por malformaciones congénitas fue de 4.5 por 1000 nacidos vivos, en 1980 de 4.2 por 1000 y al cierre de 2014 fue 0.9 por 1000 nacidos vivos. En los últimos 35 años el valor de esta tasa se ha reducido en un 78.6% con un impacto sostenido sobre el decrecimiento de la tasa de mortalidad infantil del país.

Cuba posee un Programa Nacional de Genética Médica cuyos resultados contribuyen a la disminución de la frecuencia poblacional de discapacidades de causas genéticas y al incremento de la esperanza de vida de la población. Asociadas a esta investigación **se realizaron 97 tesis en municipios del país** que tributaron a la obtención del grado de Máster en Asesoramiento Genético. Los resultados están publicados en **32 artículos nacionales e internacionales** en las siguientes revistas: Revista Cubana de Genética Comunitaria, Revista Cubana de Salud Pública, Revista Cubana de Hematología, *Medic Review (JIF 1.1)*, *Journal of Genetic Counseling (JIF 2.2)*, *Prenatal Diagnosis (JIF 3.6)*.

Colaboradores

Nombre y Apellidos	Institución
1. Beatriz Suárez Besil	Centro Nacional de Genética Médica
2. Laritza Martínez Rey	Centro Nacional de Genética Médica
3. Alicia Martínez de Santelices	Centro Nacional de Genética Médica
4. Norma González Lucas	Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey
5. Jiovanna Contreras Roura	Centro Nacional de Genética Médica
6. Luis Alberto Méndez Rosado	Centro Nacional de Genética Médica
7. Estela Morales Peralta	Universidad de Ciencias Médicas de La Habana
8. Martha Sonia Robaina C.	Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología
9. Miladys Orraca Castillo	Dirección Provincial de Salud Pinar del Río
10. Reinaldo Menéndez García	Centro Provincial de Genética Médica Pinar del Río
11. Deysi Licourt Otero	Centro Provincial de Genética Médica Pinar del Río
12. Yordanka Rodríguez Tur	Centro Provincial de Genética Médica La Habana
13. Rita Sánchez Lombana	Centro Provincial de Genética Médica La Habana
14. María Teresa Lemus Valdés	Servicio Municipal de Genética Plaza de la R.
15. Mario Cedré Fernández	Centro Provincial de Genética Médica Artemisa
16. Juan Carlos Perdomo Arriens	Centro Provincial de Genética Médica Matanzas
17. Elsa Luna Ceballos	Centro Provincial de Genética Médica Matanzas
18. Yamelis Garrido Martínez	Centro Provincial de Genética Médica Cienfuegos
19. María Antonia Ocaña Gil	Centro Provincial de Genética Médica Cienfuegos
20. Manuela Herrera Martínez	Centro Provincial de Genética Médica Villa Clara
21. María Dolores Noa Machado	Centro Provincial de Genética Médica Villa Clara
22. Miguel Rodríguez Vázquez	Centro Provincial de Genética Médica S. Spíritus
23. Ulises Lima Rodríguez	Centro Provincial de Genética Médica Ciego de Á.
24. Elizabeth Angulo Cebada	Centro Provincial de Genética Médica Camagüey
25. Héctor Pimentel Benítez	Centro Provincial de Genética Médica Camagüey
26. Nora Rodríguez Orive	Centro Provincial de Genética Médica Las Tunas
27. Carmen Rosa Rodríguez V.	Centro Provincial de Genética Médica Las Tunas
28. Luis Rodríguez Vivar	Centro Provincial de Genética Médica Holguín
29. Víctor Tamayo Chang	Centro Provincial de Genética Médica Holguín
30. María Laura Martínez Núñez [†]	Centro Provincial de Genética Médica Granma
31. Lisset Hormigó Almeida	Centro Provincial de Genética Médica Granma
32. Dulce Echeverría Estenoz	Centro Provincial de Genética Santiago de Cuba
33. Norkis Campos Cuevas	Centro Provincial de Genética Guantánamo

[†]Fallecida en Octubre de 2015.

Autora para la correspondencia:

Beatriz Marcheco Teruel.

Centro Nacional de Genética Médica. Avenida 31, Esquina a 146 No. 3102.

Reperto Cubanacán. Playa, La Habana. CP: 11600

Tel. 7 208 0438.

Correo electrónico: beatriz@infomed.sld.cu

Genética Médica en Cuba: sus resultados e impacto en el cuidado de la Salud Materno Infantil en 35 años (1980-2014).

Introducción

La genética médica estudia la variación biológica humana y su relación con la salud y las enfermedades. El principal objetivo de las aplicaciones de la genética a la salud pública es la reducción del impacto de las enfermedades genéticas sobre la salud y el bienestar de los individuos a través de estrategias de prevención. Ello permite ayudar a las personas con “desventajas” genéticas a vivir y a reproducirse de forma tan normal como sea posible, así como a reducir la frecuencia y las manifestaciones clínicas de los defectos congénitos severos.

En el año 1938 se publicó en el *Boletín de la Sociedad Cubana de Pediatría*, un artículo sobre un paciente ingresado por Enfermedad de Gaucher, por el Dr. Arturo Aballí y el entonces estudiante de medicina Dr. Joaquín Pascual (1). El doctor Beguez-Cesar, pediatra cubano, realizó por primera vez la caracterización clínica del síndrome de Chediak-Higashi en el año 1943, que hoy aparece descrito en el catálogo de la herencia mendeliana en el hombre (OMIM) (2,3). En la década del 60 del siglo XX se introdujo en el país la citogenética clínica en el servicio de endocrinología del Hospital Pediátrico Pedro Borrás y en el Hospital William Soler. En ese período se inició el estudio de las enfermedades hematológicas de origen genético (1). A principio de los '70 con la creación del Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CENIC), se organizó un curso de conjunto con el Instituto de Genética y Biofísica de Nápoles. A partir de ese evento surgieron grupos de trabajo en la Universidad Central de Villa Clara, Instituto de Hematología e Inmunología y el Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas (ICBP) Victoria de Girón. Este último grupo inició el programa de formación en la especialidad de genética clínica y lideró a partir del curso escolar 1971-72 el desarrollo de la genética médica en el sistema nacional de salud. Al mismo tiempo se comenzaron a crear las condiciones para la puesta en marcha de laboratorios de citogenética y genética bioquímica, y se sentaron las bases para el desarrollo de la genética clínica vinculada a las aplicaciones de la genética a la salud pública. En 1977 se reconoció a la Genética Clínica como especialidad médica en el Sistema de Salud del país (Resolución Ministerial No.33/1977) (1).

En los primeros años de la década del '80, como parte de la atención a la salud materno infantil, se pusieron en marcha programas de diagnóstico prenatal de anemia por hemáties falciformes y alfafetoproteína a los que se unió con posterioridad la pesquisa de fenilcetonuria. Estos programas de pesquisa pre y neonatal completaron su extensión a todo el país en el año 1988. A finales de la década del 80 y durante los '90 se crearon departamentos de la especialidad en las 14 provincias del país para el desarrollo de servicios de genética médica de base comunitaria, universal y gratuita para la población cubana. Se abrieron 6 nuevos laboratorios de citogenética, y 2 laboratorios para el diagnóstico de errores congénitos del metabolismo (1). En el período de Julio de 2001 y hasta junio de 2003, se realizó un estudio social, psicopedagógico de las personas con discapacidades mayores en el país, que en el caso de las personas con retraso mental, se complementó con un estudio clínico genético. Esta investigación marcó el inicio de una nueva etapa de desarrollo de la Genética Médica en el país. Los servicios de la especialidad se ampliaron y extendieron a todas las áreas de salud del país. Ello exigió el entrenamiento de recursos humanos y con ese propósito se impulsó la formación de másteres en asesoramiento genético. Se abrieron servicios de genética en policlínicos, centros municipales, centros provinciales con nuevas instalaciones y 8 nuevos laboratorios de citogenética. El Centro Nacional de Genética Médica fue redimensionado con la misión de promover un desarrollo integrado de la especialidad, asegurar la formación de los recursos humanos demandados, coordinar la actividad asistencial e investigativa en la red nacional de centros y servicios de genética médica, incrementar las

posibilidades diagnósticas para estas enfermedades y consolidar la genética comunitaria como parte de los servicios de atención primaria en el país (4).

En los últimos 35 años, el diseño e implementación del Programa Nacional de Genética Médica ha permitido la atención de más de 4 millones 300 mil gestantes y poco más de 4 millones 500 mil niños. Uno de sus principales impactos ha sido la reducción en un 78,6% de la mortalidad infantil por anomalías congénitas en el país. En 1980, la tasa de mortalidad infantil por malformaciones congénitas fue de 4,2 por 1000 nacidos vivos y al cierre de 2014 fue de 0,9 por 1000 nacidos vivos. En 1980 falleció por anomalías congénitas, aproximadamente, 1 por cada 238 niños nacidos vivos y en 2014 ocurrió en 1 por cada 1,111. La presente investigación, efectuada en el curso de los últimos 5 años, ha realizado un análisis de los principales resultados obtenidos en este programa y su impacto.

Resultados

Un defecto congénito es una anomalía estructural, funcional o bioquímica presente al nacimiento, con independencia de que sea detectada o no en ese momento (5). En los países desarrollados los defectos congénitos están entre la primera y segunda causas de muerte y de discapacidades severas en la niñez, y su incidencia se estima entre 25-60 por cada 1000 nacimientos (6). Si al dato anterior se añaden las enfermedades multifactoriales de comienzo tardío y de alta prevalencia, morbilidad y mortalidad como por ejemplo: diabetes mellitus, hipertensión arterial, asma bronquial, cardiopatía isquémica, psicosis, variantes de cáncer de agrupación familiar, entre otras, sobre las que hoy se conoce que intervienen factores genéticos en su origen, entonces la población que se estima padecerá a lo largo de su vida de una enfermedad influida por los genes será de entre 60% y 65% (7). Como parte de la atención prenatal, neonatal y postnatal en los servicios de genética médica en Cuba, en los 3 niveles del sistema nacional de salud, se describen los principales resultados de los programas asistenciales desarrollados en el país en los últimos 35 años.

Detección de defectos congénitos mediante la cuantificación de alfafetoproteína en suero materno (Sistema Ultra Micro Analítico).

Con la utilización del Sistema Ultra Micro Analítico (8), tecnología desarrollada por investigadores cubanos del Centro de Inmunoensayo, fueron estudiadas 4,058,751 gestantes en el período 1982-2014. En el 6.9% de estos embarazos se obtuvieron valores alterados de alfafetoproteína y se ofreció a la gestante un seguimiento al feto por ultrasonido u otros estudios, según el caso. En 7,671 embarazos se confirmó la presencia de defectos congénitos severos en el feto y de ellos, 7,268 parejas (94,7%) optaron por la terminación selectiva de la gestación tras asesoramiento genético. Este estudio en el país, detectó la presencia de un defecto congénito en 1 de cada 529 embarazos. Esta cifra resultó particularmente superior en la Provincia La Habana (1 en 315 embarazos) y en el municipio Isla de la Juventud (1 en 383 embarazos), e inferior en las Provincias de Ciego de Ávila (1 en 777 embarazos) y Holguín (1 en 685 embarazos). Desde el año 1995, la cobertura del programa supera el 95% de las gestantes del país.

Prevención de la anemia por hematíes falciformes mediante detección de portadoras y diagnóstico prenatal.

La anemia por hematíes falciformes es una enfermedad genética que se hereda con un patrón de herencia autosómico recesivo. Una pareja de portadores aún cuando no manifiestan síntomas tienen un riesgo de un 25% de tener un descendiente afectado en cada embarazo. El análisis de los resultados de este programa mostró que como promedio 3.5 por cada 100 gestantes estudiadas fueron portadoras de esta variante de anemia, cifra que casi se duplica en la región más oriental del país. Desde 1982 hasta diciembre de 2014 fueron estudiadas 4, 399,651 gestantes, de las cuales 153,493 fueron

portadoras o enfermas, al poseer una o ambas variantes de hemoglobina S o C. El 87.2% de los esposos de las gestantes portadoras se realizaron el examen para diagnosticar su condición o no de portador, y fueron identificadas 7,091 parejas con riesgo de tener descendientes enfermos.

En los 35 años del Programa, 5,547 parejas con riesgo solicitaron el diagnóstico prenatal, mediante el cual fueron identificados 1,127 fetos con anemia por hemáties falciformes y en 863 casos (76,6%) la pareja solicitó la interrupción del embarazo.

Las provincias de Santiago de Cuba y Guantánamo mostraron las mayores frecuencias de portadores con 6.4 y 5.3 por cada 100 embarazadas estudiadas respectivamente, mientras que en las provincias centrales la frecuencia de portadoras osciló entre 1.3 y 2.0 por 100 gestantes testadas. Al inicio del programa, en 1981, se estimó el nacimiento de 100 niños enfermos por año en el país (9). En los últimos 5 años y con una cobertura del 99% de las gestantes del país, han nacido como promedio 10 niños enfermos cada año, en su mayoría descendientes de parejas que aunque conocieron en etapa prenatal la condición de enfermo de su futuro hijo, optaron por la continuación del embarazo durante el asesoramiento genético. En tales casos, el sistema de salud ha estado preparado de antemano para su temprana atención. Equipos multidisciplinarios en cada provincia del país, encabezados por especialistas en hematología, conducen la atención y seguimiento de los pacientes.

Detección de defectos congénitos por ultrasonido.

El ultrasonido del segundo trimestre de la gestación es parte integral de los cuidados prenatales desde 1981 y el principal medio diagnóstico disponible para la detección de defectos congénitos. En el período 1982-2014, se identificaron defectos congénitos severos a través del ultrasonido en 25,494 fetos. Tras el asesoramiento genético, 20,695 parejas solicitaron la interrupción de la gestación. El análisis realizado mostró que en los últimos 10 años en el país se ha detectado la presencia de defectos congénitos en 1 de cada 90 fetos estudiados. En los casos de los defectos más severos, el 81,5% de las parejas solicitó la terminación electiva del embarazo.

Diagnóstico prenatal de anomalías cromosómicas en gestantes con riesgo incrementado para estas enfermedades

Las gestantes con edad materna avanzada (a partir de 37 años) y aquellas que tienen antecedentes personales previos de fetos o niños con anomalías cromosómicas o historia familiar positiva, recibieron la opción del diagnóstico prenatal cromosómico, que se realiza fundamentalmente por amniocentesis. Este procedimiento diagnóstico, del que se disponen datos estadísticos a partir de 1983, se realizó hasta 2014 a 100,364 gestantes. En los últimos 10 años (2005-2014), período en el que mayor número de estudios se han efectuado, el 5,4% de las gestantes del país han solicitado el diagnóstico prenatal citogenético. En 35 años se han concluido 2,690 diagnósticos prenatales citogenéticos como positivos, el 34,8% han resultado ser fetos con Síndrome Down.

Pesquisa neonatal de Fenilcetonuria.

En el año 1983 se inició la detección neonatal de fenilcetonuria utilizando sangre seca en papel de filtro para medir la concentración de fenilalanina, por el método de Guthrie-Susi (10). En 1986 se extendió a todo el país el programa de pesquisa neonatal y en el año 2000 se introdujo una nueva tecnología en el pesquijaje a través del Sistema Ultra Micro Analítico (SUMA) (11). En la etapa 1985-2014 se estudiaron 3, 622,795 recién nacidos, 59 de los cuales fueron diagnosticados con fenilcetonuria. En la población cubana se reporta una incidencia de la enfermedad de 1 en 50,000 nacidos vivos (11). Desde 2005 la cobertura anual del programa de pesquisa neonatal en el país ha superado el 97%.

Genética clínica y Asesoramiento Genético

En el período 1982-2014 se atendieron en consultas especializadas de genética clínica 379,397 pacientes con enfermedades genéticas en el país, y se realizaron 26,168 estudios cromosómicos postnatales.

En términos de asesoramiento genético preconcepcional, prenatal y postnatal y la atención que se ofrece como parte de los programas asistenciales anteriormente descritos, en los últimos 4 años se han ofrecido, como promedio 150,000 consultas en los servicios de genética médica del país cada año.

Registros Genéticos

La red nacional de servicios y centros de genética médica conduce y actualiza registros genéticos con fines epidemiológicos, clínicos, investigativos y preventivos. El primero de estos registros fue establecido en el año 1985 y fue el Registro Cubano de Malformaciones Congénitas (RECUMAC). La prevalencia al nacimiento de los defectos congénitos en los últimos 15 años (2000-2014) fue de 11.5 por 1000 nacidos vivos (1 en 87 nacimientos aproximadamente) y la prevalencia ajustada de defectos congénitos en ese período fue de 22 por 1000 nacidos vivos (incluyendo las interrupciones de embarazo y las muertes fetales tardías). Las anomalías congénitas más frecuentes al nacimiento fueron las del sistema osteomioarticular, seguidas por el sistema genitourinario, el cardiovascular, digestivo y el Síndrome Down entre las cromosómicas.

La mortalidad infantil por Defectos Congénitos

En el año 1964 fallecieron en el país 1207 niños menores de 1 año por malformaciones congénitas, lo que representó una tasa de 4.5 por 1000 nacidos vivos. En 1980 esta tasa fue de 4.2 por 1000 nacidos vivos. En el año 2014 fallecieron en Cuba 109 niños por anomalías congénitas, para una tasa de 0.9 por 1000 nacidos vivos. Los defectos congénitos que más incidieron en la mortalidad por esta causa fueron las cardiopatías congénitas, seguido de las malformaciones digestivas, hernias diafragmáticas, cromosomopatías y malformaciones del sistema nervioso central. En los últimos 35 años el valor de esta tasa se ha reducido en un 78.6%, poco más de 4 veces respecto a 1980, con un impacto sostenido sobre el decrecimiento de la tasa de mortalidad infantil del país.

Conclusiones

La experiencia de Cuba, a lo largo de 35 años desde la implementación del Programa Nacional de Genética Médica, demuestra que las estrategias para mejorar la salud de la mujer, de las madres, recién nacidos y niños, son esenciales para una prevención efectiva y para proveer cuidados adecuados a quienes nacen con defectos congénitos y enfermedades genéticas. Los resultados de Cuba confirman que la inversión en el cuidado y prevención de los defectos congénitos tiene un impacto directo en la reducción de la tasa de mortalidad infantil de un país y la tasa de discapacidades, y debe ser un componente priorizado e integral de los programas de atención a la salud materno-infantil.

Referencias

1. Programa de Desarrollo 2000 Genética Clínica.[Monografía Impresa], Colectivo de Autores. Ciudad Habana. Editorial de Ciencias Médicas. 1987.
2. Beguez-Cesar AB. Neutropenia crónica maligna familiar con granulaciones atípicas de los leucocitos. *Bol. Soc. Cub. Pediat.* 1943; 15: 900-922.
3. McKusick VA. Mendelian Inheritance in Man. 10th ed. Baltimore, MD, Johns Hopkins University Press; 1994.
4. Marcheco-Teruel B. La genética en la salud pública: el desafío del acceso de todos a los beneficios.*Rev. Cub. Genet. Comunit.* 2007; 1 (1): 5-6.

5. Community approaches to the control of hereditary diseases. Report of a WHO Advisory Group on Hereditary Diseases. Geneva. World Health Organization, 1985. Geneva: WHO.
6. Christianson A and Modell B. Medical Genetics in Developing Countries. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2004; 5: 219-65.
7. Baird PA et al. Genetic disorders in children and young adults: a population study. *Am. J. Hum. Genet.* 1988; 42: 677-693.
8. Rodríguez L, Heredero L, Oliva JA, Zaldívar O. Prenatal diagnosis by measurement of alpha-fetoprotein in Havana City, Cuba. *Prenat Diagn.* 1987; 7: 657-661.
9. Granda H, Gispert S, Martínez G, Gómez M, Ferreira R, Collazo T, Magariño C, Heredero L. Results from a reference laboratory for prenatal diagnosis of sickle cell disorder in Cuba. *Prenatal Diagnosis.* 1994; 14: 659-662.
10. Gutiérrez E, Barrios B, Damiani A. Estudio de prevalencia de la Fenilcetonuria en una muestra de niños con Retraso Mental. *Rev. Cub. Ped.* 1989; 61 (1): 94-98.
11. Martínez L, Robaina Z, García S, Gutiérrez E. Resultados clínico-sociales del Programa Cubano de Pesquisa Neonatal de Fenilcetonuria durante 20 años. *Rev. Cub. Genet. Comunit.* 2008; 2 (1): 45-61.