

Propuesta de asesoramiento genético para leucemia aguda infantil

Genetic counseling proposal for children acute leukemia

Anitery Travieso Tellez^{1*} <http://orcid.org/0000-0002-1739-7070>

Amanda Alonso Valle² <http://orcid.org/0000-0002-8451-6615>

Vivian de la Caridad Frontela Rodríguez³ <http://orcid.org/0000-0003-3261-0084>

¹ Hospital Pediátrico “Pepe Portilla”. Departamento Provincial de Genética Médica. Pinar del Río, Cuba.

² Universidad de Ciencias Médicas “Victoria de Girón”. La Habana. Cuba.

³ Policlínico Universitario “Turcios Lima”. Servicio Municipal de Genética Médica. Pinar del Río. Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: any0511@infomed.sld.cu

RESUMEN

La leucemia aguda es el cáncer más frecuente de la edad pediátrica. Como toda enfermedad con etiología multifactorial, su manejo integral impone la identificación, evaluación y modificación de factores de riesgos genéticos y ambientales, por lo que se requiere de la adecuada proyección del asesoramiento genético. El objetivo que nos proponemos es presentar una propuesta de asesoramiento genético para pacientes, familiares e individuos con riesgo de leucemia aguda infantil en Pinar del Río que tiene como base un esquema, que pueda utilizarse como guía para asesores, basado en los resultados de estudios epidemiológicos y de interacción genoma-ambiente desarrollados en el territorio, teniendo en cuenta el enfoque preventivo-comunitario. La propuesta tiene en cuenta los componentes prácticos, éticos y psicológicos que sostienen todo proceso de asesoramiento genético. Se fundamenta en los principios básicos de diagnóstico, estimación de riesgo y comunicación y orienta las acciones de prevención primaria, secundaria y terciarias a las particularidades de cada grupo poblacional. Sugiere la necesaria participación de un equipo multidisciplinario y como toda propuesta puede adecuarse a las modificaciones requeridas según las condiciones de cada caso. Finalmente, deja claro la urgente necesidad de incorporar el asesoramiento

genético al tratamiento de la leucemia aguda infantil, con el fin de que este sea cada vez más completo e individualizado, lo que contribuye al desarrollo de la medicina personalizada.

Palabras clave: asesoramiento genético; leucemia; factores de riesgo; genética; ambiente.

ABSTRACT

Acute leukemia is the most common cancer in childhood. It is a disease with multifactorial etiology and its complete management includes the identification, evaluation and modification of genetic and environmental risk factors. For this reason, is very important a genetic counseling with correct projection. The purpose was to offer a genetic counseling scheme for patients, relatives and other persons with risk of childhood acute leukemia in Pinar del Río province, that has as a base an scheme which can be used as a guide for advisors, based in the results of epidemiologic and interaction genoma-environment studies conducted in the territory and taking into account the preventive-community approach. The proposal focus on diagnostic, risk estimation and communication components and it directs the primary, secondary and tertiary actions to the particularities of every population group. It also suggests the necessary participation of multidisciplinary teams and like any proposal it can be adapted to the modifications needed according to the conditions of every case. Finally, the strategy clarifies the urgent need to incorporate the genetic counseling into the managing of the acute infantile leukemia in order that this one will be increasingly complete and individualized, which contributes to the development of personalized medicine.

Keywords: genetic counseling; leukemia; risk factors; genetic; environment.

Recibido: 24/01/2018

Aceptado: 6/01/2019

INTRODUCCIÓN

Dentro de las hemopatías malignas, es la leucemia aguda la que más afecta la población en edad pediátrica. Aun cuando las nuevas terapias han mejorado notablemente la supervivencia y la calidad de vida de los niños afectados, todavía constituye la primera

causa de muerte en menores de 19 años en Cuba y el mundo.^(1,2) Su etiología multifactorial exige el estudio de los componentes genéticos y ambientales involucrados en el desarrollo de esta condición. Así mismo, el manejo integral de pacientes y familias afectadas incluye las medidas de prevención orientadas a minimizar riesgos genéticos y ambientales.⁽³⁾ En este sentido juega un papel esencial la adecuada proyección del asesoramiento genético.

El término "asesoramiento genético" es un concepto en evolución, aplicado a individuos o grupos familiares con enfermedades genéticas. Actualmente se define como el intento de una o más personas entrenadas, para ayudar al paciente y su familia a comprender los hechos médicos, apreciar la forma en que los factores medioambientales contribuyen a la enfermedad y a su riesgo de recurrencia, entender las alternativas u opciones para manejar el riesgo y elegir un curso de acción que parezca apropiado en vista de sus riesgos, perspectivas familiares, principios éticos y religiosos.^(4,5)

Más allá de una definición, se trata de un proceso de comunicación relacionado con los problemas humanos que se generan ante la presencia en una familia de un miembro con una enfermedad que tiene un componente genético importante en su etiología. Está orientado a ayudar a quien lo solicita y se ofrece, entre otros, a los individuos con percepción de riesgo para dicha enfermedad dados sus antecedentes familiares.^(4,5,6)

Hasta el momento en Pinar del Río se carece de una estrategia de asesoramiento genético para pacientes con riesgo de leucemia aguda infantil, por lo que el tratamiento de estos pacientes y su familia no logra completarse. Con esta realidad de trasfondo, se presenta una propuesta de asesoramiento genético para pacientes, familiares e individuos con riesgo de leucemia aguda infantil en Pinar del Río y se propone un esquema, que pueda utilizarse como guía para asesores, basado en los resultados de estudios epidemiológicos y de interacción genoma-ambiente desarrollados en el territorio, teniendo en cuenta el enfoque preventivo-comunitario.

EL ASESORAMIENTO GENÉTICO

Un correcto asesoramiento genético constituye el instrumento más efectivo para la prevención de enfermedades genéticas y está siempre contemplado en los servicios de genética médica. Su calidad y efectividad descansan en el conocimiento científico del problema desde su génesis, la forma en que se comunica ese conocimiento y la comprensión del proceso psicológico por el que atraviesa la persona involucrada y su familia.^(4,5,6)

La mayoría de la población pinareña que ha vivido la experiencia del diagnóstico de leucemia aguda infantil en algún miembro de la familia no se acerca al asesoramiento genético y la causa fundamental es que no saben de su existencia y no aparece contemplado por protocolo de actuación ofrecer dicho servicio por parte del personal de asistencia. Sin embargo, completar la atención de todo paciente y su familia una vez realizado el

diagnóstico de leucemia infantil debe incluir un proceso de asesoramiento genético que se desarrollará en el momento más adecuado para la familia como parte del seguimiento de la enfermedad.

Como todo aquello que se ofrece la familia puede aceptar o no el servicio, decisión que debe respetarse atendiendo al principio de autonomía que rige el proceso de asesoramiento genético. Puede ocurrir que la negativa inicial se convierta posteriormente en solicitud porque cambian las prioridades, expectativas y necesidades familiares. En cualquier momento que esto ocurra el servicio estará disponible. Lo que ha de evitarse es que no se produzca por falta de información.

Un elemento importante es definir quiénes son los principales tributarios del asesoramiento genético relacionado con leucemia aguda infantil. De acuerdo a la experiencia del Servicio Provincial de Genética Clínica los grupos de interesados pueden dividirse en:

- Pareja en la que uno de sus miembros tiene historia personal de leucemia infantil y desea conocer las probabilidades de recurrencia del diagnóstico en su futura descendencia.
- Pareja que ha vivido la experiencia de un hijo con diagnóstico de leucemia infantil, esté vivo o no, y desea conocer el riesgo en un segundo embarazo.
- Padres y demás familiares de un(a) adolescente que en fase de mantenimiento bajo tratamiento para leucemia aguda infantil ha embarazado o se embaraza y desea conocer los riesgos del embrión o feto en cuanto a probabilidad de enfermar con leucemia o efecto teratogénico de los medicamentos antileucémicos.
- Pareja con antecedentes personales de salud, que recién ha concebido un embarazo deseado, pero sin planificación y tienen antecedentes familiares de leucemia infantil además de otras neoplasias en su genealogía.

Primera visita

Recogida de información

Teniendo en cuenta que el asesoramiento genético es un proceso, rara vez se completa de manera eficiente en una sola sesión de intercambio. Por ello, la presente propuesta incluye al menos dos encuentros entre el grupo de expertos y el individuo o la familia que solicita el asesoramiento. Esta planificación estará sujeta a modificaciones de acuerdo a la individualización del proceso, en dependencia de la fase psicológica por la que atraviesa la familia en cuestión y sus expectativas

Para una mejor comprensión de los aspectos básicos del asesoramiento genético, se describe por separado la propuesta para desarrollar el diagnóstico de la condición genética que se asesora, la estimación del riesgo, la comunicación y el soporte o basamento (Fig).

El individuo o familia que acude a un asesoramiento genético por antecedentes de leucemia aguda infantil ya fue objeto del diagnóstico por el personal experto a cargo de dicho proceso.

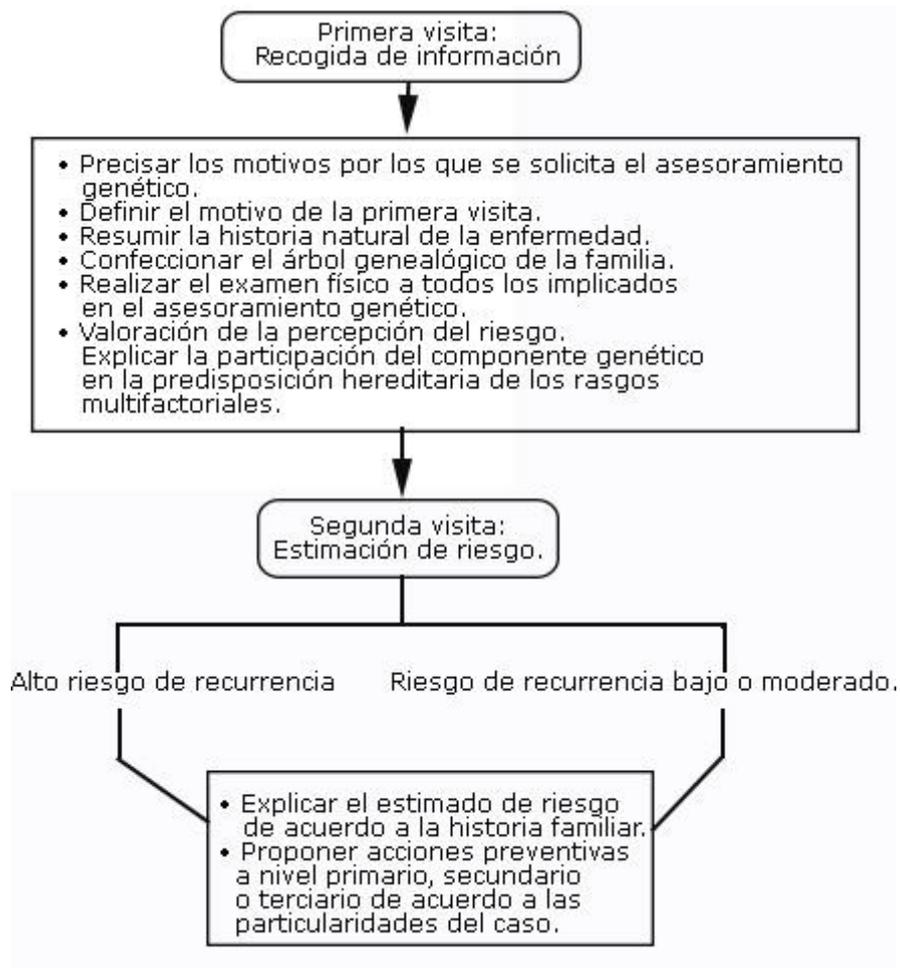


Fig. - Propuesta de algoritmo para asesoramiento genético en la leucemia aguda infantil.

En la primera visita se sugiere dejar muy bien esclarecido los siguientes puntos de la agenda de trabajo:

1. Motivos por los cuales el individuo o familia acude a la visita. Indagar los motivos traduce ubicar según el contexto al individuo o familia en uno de los grupos anteriormente identificados.
2. Objetivos de la visita. La mayoría de quienes se acercan a un asesoramiento genético traen dos interrogantes: ¿por qué ocurrió? y ¿puede volver a ocurrir? Son preguntas que se repiten independientemente de cuál sea el momento actual que viva la familia. Debe quedar claro que las respuestas no son absolutas y que no se llegará a las dos de una sola vez.

3. Historia natural de la enfermedad. Más que una secuencia de acontecimientos clínicos que indudablemente renuevan sentimientos de angustia y muchas veces de duelo, se requiere de manera objetiva precisar la variante de leucemia aguda infantil que afectó al individuo o familia y detallar antecedentes positivos de exposición ambiental durante la etapa preconcepcional, prenatal y posnatal temprana del niño afectado, con vistas a identificar los factores de riesgo ambiental. Para ello se sugiere una guía de preguntas dirigidas, a fin de no dejar este acápito tan importante a expensas de la memoria, la espontaneidad y la percepción del entrevistado. no debe faltar la exposición a contaminantes ambientales, humo del cigarro, pesticidas/insecticidas, pinturas y solventes derivados del petróleo, radiaciones ionizantes, campos electromagnéticos y alcoholismo materno. Así mismo se indagará por la dieta de la madre durante el embarazo y la lactancia, la duración de la lactancia materna exclusiva y la dieta del paciente una vez abierto el esquema de ablactación hasta el momento del diagnóstico.
4. Elaboración del árbol genealógico. Identificar y esquematizar los familiares afectados con leucemia u otras neoplasias ya sean hemolinfopoyéticas o no. Determinar el número de afectados y el grado de parentesco con los individuos que acuden a la consulta de asesoramiento.
5. Examen físico. Resulta vital la búsqueda de signos clínicos característicos de condiciones patológicas que predisponen para formas de leucemia aguda infantil. Tal es el caso de las manchas café con leche asociadas al diagnóstico de neurofibromatosis 1. Igualmente, al examinar familiares hasta el momento “sanos” pudieran identificarse signos positivos de algún proceso maligno en desarrollo no diagnosticado aun, como palidez cutáneo mucosa, visceromegalia y otros.
6. Explicación del papel de la herencia en la predisposición hereditaria. Requiere explicar la condición de la leucemia como enfermedad multifactorial en la que participa un genotipo predisponente muchas veces heredado en íntima relación con factores ambientales. Se definirán conceptos como predisposición y susceptibilidad genéticas.
7. Valoración de la percepción del riesgo. Se evaluará la percepción personal o familiar del riesgo de recurrencia que no necesariamente coincidirá con el riesgo que posteriormente se estime y explique, lo que dependerá del nivel cultural de la familia, el conocimiento sobre la enfermedad y sus creencias religiosas, entre otros elementos.

Segunda visita

Estimación del riesgo de acuerdo con la historia personal o familiar

En el caso de la leucemia, por tratarse de una condición multifactorial el riesgo poblacional de acuerdo a la magnitud en cifras se considera *moderado* pues oscila entre el 5 y el 15 %. Teniendo en cuenta la fuente de información es un riesgo *empírico*, basado en estudios observacionales que acumulan evidencia.⁽⁷⁾

Con los datos recogidos en la primera visita se estimará el riesgo particular de la familia de acuerdo con los antecedentes genéticos y ambientales. Se propone añadir los resultados de estudios previos que aporten elementos derivados de la realidad provincial. Se puntualizará que, de existir antecedentes de exposición ambiental a pesticidas o insecticidas, la probabilidad de recurrencia en Pinar del Río aumentará casi seis veces en relación con quienes no se exponen. Podrá insistirse en que aun cuando la exposición a este agente resulta dañina en cualquier etapa de la vida, el riesgo se incrementa si el contacto se produce en el período posnatal temprano.⁽⁸⁾

Es necesario tener en cuenta que el antecedente familiar positivo de leucemia independientemente del grado de parentesco con el afectado incrementa cuatro veces el riesgo de leucemia aguda infantil en el territorio. Igualmente se calculará el riesgo en caso de existir familiares afectados con otras enfermedades malignas, lo cual incrementa la probabilidad de recurrencia 2,5 veces en Pinar del Río.⁽⁸⁾ No debe pasar por alto aclarar que toda enfermedad multifactorial aumenta su probabilidad de recurrencia mientras más cercano sea el parentesco con el afectado debido a la mayor cantidad de genes compartidos. Así mismo, se incrementará el riesgo mientras mayor sea el número de familiares afectados.⁽⁷⁾

Cabe resaltar que este es el momento más importante dentro del proceso, pues deja establecido de manera objetiva el riesgo al que se enfrenta la familia y responde tanto a la pregunta del ¿por qué ocurrió? como a la interrogante de ¿puede volver a ocurrir? Estimar el riesgo de recurrencia de una condición multifactorial más que informar sobre un número frío resultante de cálculos matemáticos, es apoyar dicha cifra con la explicación necesaria de los efectos aditivos tanto de la interacción gen-genoma como de la exposición a múltiples factores ambientales.

Comunicación

Establecer un óptimo nivel de comunicación durante el asesoramiento genético conlleva a lograr el éxito de un proceso dentro de otro proceso. Se impone un lenguaje lo más asequible posible al oyente y evitar el uso innecesario de terminología excesivamente técnica que obstaculiza la adecuada comprensión del mensaje. Se liberan tensiones en medio de un ambiente de confianza y seguridad y deben darse respuestas, siempre que sea posible, a todas las inquietudes. Debe prestarse especial cuidado al lenguaje corporal del asesor para evitar incongruencias entre lo que se dice verbalmente y lo que se deja entrever con la expresión del rostro. Resulta de vital importancia verificar el grado de comprensión y conocimiento adquiridos. Se sugiere incluso que una vez concluida la explicación por parte de los expertos se indague sobre qué entendieron, de manera que el individuo o la familia reproduzcan lo asimilado.⁽⁹⁾

Soporte o basamento

Luego de debatir sobre el riesgo de reaparición de la leucemia aguda en la edad pediátrica en otro miembro de la familia, este componente del asesoramiento genético permite ofrecer las opciones disponibles para el manejo de dicho riesgo. Ello dependerá de las condiciones particulares de cada individuo o familia, por lo que una vez más se insiste en la necesidad de individualizar el proceso.

Se llevará confeccionada una propuesta de acciones a cumplir por el individuo y su pareja con vistas a minimizar el riesgo desde la prevención primaria incluso en etapa preconcepcional. Se muestra una propuesta de acciones:

Prevención primaria preconcepcional

Para llevar a vías de hecho esta prevención se propone:

- Ingestión sistemática de suplemento de ácido fólico por ambos miembros de la pareja. (1 mg diario).⁽¹⁰⁾
- Mantener un esquema de nutrición balanceado.⁽¹¹⁾
- Eliminar el tabaquismo paterno en caso de que se practique este hábito tóxico. Evitar la condición de “fumador pasivo” en la futura madre en caso de que otros miembros de la familia fumen en el hogar.⁽¹²⁾
- Evitar la exposición de la pareja a pesticidas/insecticidas de todo tipo, pinturas y solventes, contaminantes ambientales como el benceno u otros hidrocarburos aromáticos, radiaciones ionizantes y campos electromagnéticos durante los tres meses anteriores a la posible concepción.^(13,14)

Prevención primaria prenatal

En este aspecto, se propone:

- Aumentar la ingesta de ácido fólico a 5 mg diarios en la mujer tan pronto se conozca su condición de embarazada.⁽¹⁰⁾
- Garantizar el cumplimiento del esquema nutricional balanceado de la embarazada.⁽¹¹⁾
- Alejar a la gestante de áreas con plantas de alto voltaje y zonas industriales con liberación de productos químicos ambientales de desecho.⁽¹³⁾
- Evitar el uso indiscriminado de equipos electrodomésticos como horno de microondas, teléfonos celulares, computadoras, entre otros. Alejar dichos equipos del dormitorio de la gestante.⁽¹⁴⁾

- Eliminar todo contacto con pesticidas/insecticidas, así como con pinturas y solventes.⁽¹³⁾
- Evitar la indicación de estudios radiológicos, sobre todo tomografías axiales en todas sus variantes, salvo situaciones estrictamente necesarias.
- Minimizar las posibilidades del tabaquismo pasivo.
- Promover la no ingestión de café ni otras drogas estimulantes.⁽¹⁵⁾

Prevención primaria posnatal

Las propuestas son:

- Promover la lactancia materna exclusiva durante los primeros seis meses de vida.⁽¹⁶⁾
- Eliminar o minimizar al máximo las posibilidades de contacto con pesticidas/insecticidas.
- Promover el desarrollo del niño (a) en ambientes institucionales (círculos infantiles, escuelas, entre otros) con posibilidades de intercambio con coetáneos.⁽¹⁷⁾
- Promover estilos saludables de alimentación, donde se evite la ingesta de carnes ahumadas, productos en conserva, refrescos instantáneos y envasados con gas, así como el uso de preservantes, saborizantes, sazoadores y colorantes artificiales. Educar en la necesidad del consumo de frutas y vegetales naturales obtenidos con las adecuadas normas de cultivo y maduración.⁽¹¹⁾
- Eliminar del dormitorio televisores, computadoras, *tablet*, celulares y otros. Evitar el uso indiscriminado de dichos equipos, así como del horno de microondas.

Este conjunto de acciones está sujeto a las modificaciones que cada familia requiera de acuerdo a sus particularidades. Resulta de vital importancia involucrar de manera multidisciplinaria al equipo básico de salud en las labores educativas sobre la importancia de estas medidas, así como en el control de su cumplimiento. El manejo del riesgo es responsabilidad de todos: individuo, familia, área de salud y equipos especializados conformados por hematólogos, genetistas clínicos y psicólogos, entre otros. De esta forma el asesoramiento genético alcanza una dimensión social que permite prevenir y disminuir la incidencia de condiciones con un componente genético importante como es el caso de la leucemia infantil. Así no solo se contribuye a la reducción de la frecuencia de genes deletéreos, sino aún más importante, a aumentar el conocimiento y la conciencia de la población.

PRINCIPIOS PRÁCTICOS, ÉTICOS Y PSICOLÓGICOS DEL ASESORAMIENTO GENÉTICO

Un exitoso proceso de asesoramiento genético lleva implícito la aplicación de los aspectos prácticos, éticos y psicológicos de forma concatenada. Resulta vital el adecuado entrenamiento del asesor y la existencia de fuentes de información que fortalezcan su preparación y con ello la calidad del asesoramiento. La existencia de un local adecuado que brinde privacidad al individuo para la comunicación, el tiempo disponible para cada consulta y la organización de la estrategia de trabajo en dependencia de cada situación particular son elementos prácticos que garantizan la calidad del proceso.

Como todo asesoramiento genético el enfoque ha de ser no directivo, de manera que las consultas giren en torno a propuestas de prevención y opciones reproductivas, pero nunca “consejos sobre lo que debe y no debe ser”.⁽¹⁸⁾ Tener en cuenta ante todo el principio de autonomía del individuo y su familia. La exigencia ética del secreto médico es aplicable también a este proceso que evalúa un diagnóstico tan sensible para la población como el cáncer, alrededor del cual muchas familias aún tienen sus tabúes.

La autonomía y la información constituyen la base del consentimiento informado, requisito indispensable en la bioética clínica. La información completa debe tener en cuenta las características psicológicas de los consultantes, así como la importancia del trabajo en equipo, donde se incluya no solo el genetista clínico y los hematólogos sino además los psicólogos vinculados al servicio. Esto a su vez es comunicación, que puede valerse del uso de medios auxiliares que faciliten a los familiares la comprensión del problema.

La beneficencia es un principio hipocrático aplicable en muchas ocasiones en temas de asesoramiento genético. En este caso, ofrecer la estrategia individualizada de medidas de prevención para el manejo del riesgo es un proceder en beneficio del “otro”, que ha de desarrollarse teniendo en cuenta las condiciones objetivas de nuestra realidad social y el alcance actual del sistema de salud cubano en relación con esta problemática.

Justicia se refiere a igualdad de oportunidades. Como un caso más de asistencia médica, el asesoramiento genético para leucemia aguda infantil ha de estar al alcance de todos; de ahí que el soporte basado en las alternativas preventivas debe estar disponible. En este sentido, adquiere mención especial el tema de los estudios genéticos de marcadores para la leucemia infantil. En Cuba hasta el momento, no hay posibilidades de indicación al respecto. Su implementación necesaria incorporaría nuevos retos y desafíos éticos a la práctica del asesoramiento genético, pues demostrar la existencia de predisposición genética en una enfermedad multifactorial no es sinónimo de diagnóstico positivo sino de riesgo incrementado, así que el asesoramiento genético exigirá enfoques en una u otra dirección. No obstante, la descendencia de individuos con el antecedente serían excelentes candidatos para su indicación, lo que contribuiría al desarrollo de estrategias de prevención secundarias más personalizadas y mejor encausadas.

Se concluye que la propuesta de asesoramiento genético sugiere la necesaria participación de un equipo multidisciplinario y como toda propuesta puede adecuarse a las modificaciones requeridas según las condiciones de cada caso. Finalmente, deja claro la urgente necesidad de incorporar el asesoramiento genético al tratamiento de la leucemia aguda infantil, con el fin de que este sea cada vez más completo e individualizado, lo que contribuye al desarrollo de la medicina personalizada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Cancer Institute. Childhood acute lymphoblastic Leukemia treatment—for health professionals. EE. UU.: National Institutes of Health; 2017. Access: 2018/01/04. Available at: <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq>
2. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Cuba 2016. La Habana: CEDISAP; 2017. Acceso: 04/01/2018. Disponible en: http://files.sld.cu/dne/files/2017/05/Anuario_Estad%C3%ADstico_de_Salud_e_2016_edici%C3%B3n_2017.pdf
3. Brisson GD, Alves LR, Pombo de Oliveira M. Genetic susceptibility in childhood acute leukaemias: a systematic review. *Cancer Med Sci*. 2015 May; 9. Access: 2017/09/06. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4448992/pdf/can-9-539.pdf>
4. Shugar A. Teaching Genetic Counseling Skills: Incorporating a Genetic Counseling Adaptation Continuum Model to Address Psychosocial Complexity. *J Genet Counsel*. 2017;26(2). Access: 2017/06/02. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10897-016-0042-y#citeas>
5. Morales Peralta E. Solicitud para modificar la denominación de la sección "Consejo Genético" por "Asesoramiento Genético". *MEDISAN*. 2013;17(11). Acceso: 10/03/2017. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192013001100001&lng=es
6. Human Genetics Society of Australasia. Definition of Genetic Counselling. Australia: ASGC; 2017. Access: 2017/03/10. Available at: <https://www.hgsa.org.au/asgc/definition-of-genetic-counselling>
7. De Summa S, Graziano F, Pilato B, Pinto R, Danza K, Lacalamita R, et al. Six low-penetrance SNPs for the estimation of breast cancer heritability: A family-based study in Caucasian Italian patients. *Oncol Lett*. 2017;14(4). Access: 2018/01/11. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5592885>
8. Travieso Tellez A, Campo Díaz MC. Contribución del genoma y el ambiente en el desarrollo de la leucemia aguda infantil. *Rev Ciencias Méd*. 2017;21(4). Acceso: 04/1/2018. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942017000400006&lng=es

9. Rojas Betancourt IA, Llamas Paneque A, Marcheco Teruel B. Premisas éticas en el diagnóstico prenatal de defectos congénitos en Cuba. Rev Cubana Salud Pública. 2013;39(4). Acceso: 04/1/2018. Disponible en: https://scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662013000400014&lng=es&tlng=es
10. Pinheiro P. ¿Para qué sirve el ácido fólico en el embarazo? Importancia del ácido fólico en el embarazo. Brasil: MD Saúde; 2018. Acceso: 04/1/2018. Disponible en: <https://www.mdsaude.com/es/2017/02/acido-folico-embarazo.html>.
11. Arosemena Castillo R. Alimentación y Nutrición de la Mujer Embarazada. Veraguas, Panamá: Red Médica y de Salud; 2017. Acceso: 11/1/2018. Disponible en: <https://guiamedica.com.pa/alimentacion-y-nutricion-de-la-mujer-embarazada/>
12. Maggiolo J. Tabaquismo durante el embarazo. Santiago de Chile: Hospital Exequiel González Cortés; 2017. Acceso: 11/01/2018. Disponible en: <http://www.neumologia-pediatria.cl/wp-content/uploads/2017/06/taquismo.pdf>
13. Martínez S. Precauciones a tener en cuenta en el segundo y tercer mes de embarazo. Madrid: MYR; 2017. Acceso: 04/01/2018. Disponible en: <https://bebesyembarazos.com/tercer-mes-de-embarazo-precauciones/>
14. Metayer C, Dahl G, Wiemels J, Miller M. Childhood Leukemia: A Preventable Disease. Pediatrics. 2016;138(Supp1). Acceso: 04/1/2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5080868/>
15. Moraes Castro M, Duarte V, Barceló JG, Báez P, González G, Sosa C. Consumo de tabaco, alcohol y marihuana según autodeclaración en mujeres que tuvieron su parto en el Centro Hospitalario Pereira Rosell (mayo 2013-abril 2014). Rev Méd Urug. 2016;32(4). Acceso: 04/1/2018. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S1688-03902016000400002&script=sci_arttext&tlng=pt
16. Gorrita Pérez RR, Brito Linares D, Ruiz Hernández E. Intervención educativa sobre lactancia materna en los primeros seis meses de vida. Rev Cubana Pediatr. 2016;88(2). Acceso: 04/1/2018. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v88n2/ped03216.pdf>
17. Laire C. El desarrollo en la primera infancia en Cuba. La Habana: Representación UNICEF; 2016. Acceso: 04/1/2018. Disponible en: https://www.unicef.org/cuba/cu_resources_LairePrimeraInfanciaLibro.PDF
18. Taboada Lugo N. Consideraciones éticas en el diagnóstico prenatal y el asesoramiento genético. Humanidades Méd. 2017;17(1). Acceso: 04/1/2018. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hmc/v17n1/hmc02117.pdf>

Conflictos de intereses

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

Declaración de responsabilidad autoral

Anitery Travieso Tellez: participación importante en la idea y diseño de la investigación, redacción de la versión final del trabajo y aprobación de la que se publicará.

Amanda Alonso Valle: revisión de la literatura, participación en la redacción del borrador del trabajo y aprobación de la que se publicará.

Vivian de la Caridad Frontela Rodríguez: revisión crítica de la versión final y aprobación de la que se publicará.