

AVANCES DE LA MEDICINA PERINATAL Y LA CRECIENTE INTOLERANCIA A LA DISCAPACIDAD

Contenido

Diagnóstico Prenatal

Diagnóstico Genético Previo a la implantación, en la Reproducción Asistida

Un nuevo problema de salud pública por el aborto

La Neonatología avanza

1. Medicina Prenatal

Defectos congénitos

El proyecto Varioma Prevención

2. Patologías que se pueden diagnosticar en la época prenatal

Alteraciones cromosómicas

Enfermedades genéticas

Enfermedades ligadas a la impronta genética

Malformaciones Congénitas

Infecciones fetales

3. Diagnóstico Prenatal

Programas de Cribado y Diagnóstico Prenatal

Prueba no invasiva: RNA en sangre materna

La detección de trisomía 21, un objetivo prioritario

4. Enfermedades graves con diagnóstico prenatal

Malformaciones cardíacas

Malformaciones del sistema nervioso central

Alteraciones estructurales del sistema nervioso central

Otras patologías

5. Diagnóstico Genético Preimplantacional

Técnica a prueba

Escasa eficacia

Daños por la biopsia en el contexto de la FIV.

6. Terapia Prenatal

Enfermedades con tratamiento indirecto prenatal.

Cirugía fetal

Terapia Génica combinada con Terapia Celular

Medicina Perinatal Preventiva

7. Medicina Paliativa en el final de la vida temprana

Cuando al comienzo del nuevo siglo se culminaba el Proyecto Genoma Humano aparecían junto a las promesas de alcanzar el *hombre genéticamente perfecto*, la realidad de la situación que se había ido creando alrededor del conocimiento de los genes, de la lectura del código. Fue evidente desde el comienzo que se podría diagnosticar mucho antes que curar. Detectar una malformación o una mutación genética es fácil, hacerlo con rigor es posible aunque más difícil, curarla sería y es siempre mucho más difícil.

Los sueños de una mejora de la raza humana mediante la ingeniería genética, la eugenesia positiva, sólo dieron de sí literatura de ciencia ficción.

Se habló mucho de la confidencialidad de los datos genéticos de poblaciones, en el sentido no sólo de que sufrieran discriminación por la genética de la etnia a que pertenecían, sino de que les llegaran beneficios económicos y biomédicos de los resultados que se consiguieran del análisis de las muestras de sus voluntarios.

Se trató también de que las leyes protegieran la intimidad genética de las personas, de forma que no fueran discriminadas en la vida laboral si se obligaba a todos a tener el «carnet genético». Y en la vida social, en cuanto al matrimonio por ejemplo, aquellos presentarían pre-

disposición al cáncer, muerte prematura por defectos cardíacos, y un etc. Posiblemente, el rechazo general que la sociedad mostró a la selección negativa en las empresas de las personas por la predisposición a una enfermedad grave o a una muerte prematura fue de la mano de las espléndidas políticas sociales de facilitar la vida a personas con discapacidades o minusvalías, integrarles en la educación y en la vida laboral; el claro compromiso por aumentarles en lo posible las oportunidades.

De la utopía del hombre genéticamente perfecto se ha pasado a la programación eugenésica de las siguientes generaciones. Tan utópica como la anterior, la idea del *bebé perfecto* se ha apoyado en dos instrumentos basados en la destrucción prenatal y en destrucción previa a la implantación en el útero de quien no cumple las condiciones deseadas. Lo que se denomina eugenesia negativa.

Diagnóstico Prenatal

En 1985, se despenalizó, como tercer supuesto, el aborto por «que se presuma que el feto habrá de nacer con graves taras físicas o psíquicas, siempre que el aborto se practique dentro de las veintidós primeras semanas de gestación...» Los

cribados de la población y el diagnóstico prenatal han evolucionado de tal forma que en gran medida se ha perdido la sensibilidad hacia la igualdad, y en gran medida también se asume la intolerancia a que nazcan personas con una enfermedad congénita o que pudieran presentar algún tipo de discapacidad.

Un caso paradigmático lo ha constituido el síndrome de Down, buscado en todos los cribados y diagnósticos y eliminados en proporciones alarmantes¹. Y esto precisamente en los años en que los esfuerzos sociales para integrar en la educación, y en la vida laboral y social a las personas con esta discapacidad han logrado grandes éxitos.

En la esfera internacional ha estado abierto un gran debate sobre el derecho a la diferencia; el derecho a padecer «errores genéticos» y a pesar de ello no ser discriminado sino aceptado por todos en igualdad. Una discriminación que olvida que las personas con discapacidad son parte de la diversidad humana y ofrecen contribuciones únicas a través de su discapacidad.

La Convención sobre los derechos de los discapacitados² elaboró y negoció el derecho a la igualdad sobre la base de que la vida de una persona con discapacidad es tan importante y valiosa como

la de cualquier otra persona. El artículo 10 recoge: «Los Estados Partes reafirman el derecho inherente a la vida de todos los seres humanos y adoptarán todas las medidas necesarias para garantizar el goce efectivo de ese derecho por las personas con discapacidad en igualdad de condiciones con las demás». Y en la redacción de los Principios Generales dice: «el respeto por la diferencia y la aceptación de las personas con discapacidad como parte de la diversidad y de la condición humanas; lo que supone también el derecho a nacer diferente».

Existen varios motivos por los que esta mentalidad se ha implantado y desarrollado notablemente en nuestros días. El diagnóstico prenatal, dirigido a la posibilidad de acogerse a las leyes abortivas, es percibido como un avance científico que consigue la prevención de los defectos congénitos. Y, sobre todo, la consideración de esta eugenesia activa como una forma de altruismo, pues es mejor no vivir que vivir con una discapacidad³, o que los padres y familiares no carguen con el sufrimiento de la discapacidad. Se ha instalado la incapacidad de concebir que la felicidad de una persona no depende directamente de la calidad de vida y de no padecer discapacidad de ningún tipo. A estos planteamientos se unen esos motivos económicos tan presentes en las sociedades consumistas⁴: es más

1 Vilarroig Martín, J. "La desaparición silenciosa: a propósito del cribado eugenésico de las personas con Síndrome de Down" *Cuadernos de Bioética*, 77, 2012, 111-121.

2 Asamblea General de las Naciones Unidas (A/RES/61/106). *Convención sobre los derechos de las personas con discapacidad*. Nueva York. EE.UU. El documento completo se puede encontrar en: <http://www.un.org/disabilities/documents/convention/convoptprot-s.pdf>.

3 Cfr entre otros Rob de Jong, T.H. "Deliberate termination of life of newborns with spina bifida, a criterial reappraisal". *Child's Nervous System* 24(1), 2007, 13-28.

4 Harris, R., Washington, E., Nease, R., et al. "Cost utility of prenatal diagnosis and the risk-based threshold". *Lancet* 363(9405), 2004, 276-282.

barato realzar los cribados y diagnósticos prenatales que atender a las personas con defectos congénitos.

Sin embargo, la otra cara del diagnóstico prenatal dirigido en positivo a cuidar la salud del feto es poco conocido por la sociedad y por los progenitores. Muchos autores apoyan esta posición y dan razones para que se prohíba cualquier diagnóstico que no esté directamente relacionado con la salud del feto, es decir, sin justificación médica.

A veces los casos más extremos permiten abrir los ojos cuando algo, como esta intolerancia, que algunos llaman *Handicapfobia*, lleva a la búsqueda desenfrenada por la *perfección física y estética*; una predilección por el «sin defecto»⁵. En este sentido son ilustrativos algunos ejemplos: Una proporción significativa de la población en los países desarrollados y en vías de desarrollo es partidaria del diagnóstico prenatal y posterior aborto selectivo en condiciones de falta de dos dedos, baja estatura, u obesidad⁶. Debido al incremento en la realización de pruebas prenatales, en una década no han nacido el 43% de los fetos con paladar hendido y el 64% de aquellos con pie zambo, no obstante su pronóstico excelente tras tratamiento en la época postnatal⁷.

5 Cfr. Bromage, D.I. "Prenatal diagnosis and selective abortion: a result of the cultural turn?" *Medical Humanities* 32, 2006, 38-42.

6 Cfr. Henn, W. "Consumerism in prenatal diagnosis: a challenge for ethical guidelines". *Journal of Medical Ethics* 26, 2000, 444-446.

7 Ward, L. "Whose right to choose? The "new" genetics, prenatal testing and people with learning difficulties". *Critical Public Health* 12, 2002, 192.

Es habitual que los padres, sometidos a la fuerte presión informativa y emocional, amplifiquen el diagnóstico de malformación al contrastarlo con la imagen ideal que tienen de su hijo. También ocurre que el médico, a la hora de establecer el consejo prenatal, esté influenciado por el miedo a posibles complicaciones médico-legales. De ahí que tantas veces la información ofrecida a los progenitores discurra sobre una línea *neutra* como protección ante posibles demandas judiciales.

Esto ha restado a la sociedad el gran regalo del consejo del médico sin paternalismos, pero no limitado a los aspectos técnicos en el lenguaje más especializado posible. Ciertamente el consejo tiene en primer lugar un componente informativo, con los datos médicos relativos a la enfermedad detectada, al diagnóstico y su grado de fiabilidad, tratamientos disponibles, como es la vida de otros que tienen el mismo defecto y la vida de sus familias, ayudas que pueden pedir, etc. Más aún, los avances de la biología del desarrollo muestran que un defecto genético congénito no significa necesariamente que la enfermedad aparezca, ni en qué grado.

Una buena relación médico paciente permite respetar tanto que no quieran saber de antemano mucho de lo que le puede ocurrir a su hijo, o que quieran saber y puedan preguntar con confianza qué haría el médico en su caso. Una confianza que está por encima de las posibles diferencias en la escala de valores del facultativo y los padres.

Y una última cuestión. Si las técnicas de análisis de muestras fetales genéticas

en la sangre de la madre, el esperado diagnóstico completo y no invasivo, se generalizan, se podrán conocer muchas características del que está por nacer. ¿Es un derecho de los progenitores el saber «todo» sobre el hijo aún no nacido si no va en interés del hijo mismo? Obviamente es muy diferente todo aquello que es útil para su salud de que lo que es curiosidad. Debería existir algo así como el derecho a la privacidad del feto.

Que se sepan características de su patrimonio genético, pueden afectar mucho el futuro de esa persona, especialmente cuando se sabe que algunas enfermedades que no son letales y que sólo potencialmente pueden aparecer con el paso de los años, o no aparecer. Ahora sabemos bien que las mismas formas de vida cambian, de hecho, las predisposiciones genéticas.

Se está a tiempo de evitar que el *encarnizamiento diagnóstico* a que han llevado los abusos de un Diagnóstico Prenatal sin límites racionales, haga posible que en breve cada niño que viene al mundo traiga colgado su «carnet genético».

Diagnóstico Genético Previo a la implantación, en la Reproducción Asistida

La mayor contribución a la ideología del derecho al hijo perfecto la han tenido la implantación masiva de las Técnicas de Reproducción Asistida. Se aceptaron, hace ya más de 30 años, a pesar de ser muy invasivas y costosas, como un *atajo* en la lucha por la esterilidad debida a causas físicas, como es la obstrucción de las trompas de Falopio.

Paso a paso, del derecho al hijo han pasado a exigir el derecho al hijo sano, y de ahí al hijo con las características elegidas por criterios variados, hasta constituir un intento de reprogramación biotecnológica de la humanidad.

Las técnicas en sí causan la muerte de un elevado número de embriones. Los principales problemas técnicos –el tratamiento para la estimulación ovárica, la manipulación de gametos y el cultivo de los embriones, su conservación en frío, el número de embriones a transferir, y su correcta implantación en el útero–, siguen sin encontrar la solución definitiva, y no descende la mortalidad embrionaria y neonatal. Para algunos de estos problemas se ha tomado como solución la donación de óvulos y espermios, o el encargo de la gestación a otra mujer. Se crea así un serio problema intergeneracional, por los riesgos asociados a las futuras relaciones paterno/filiares y fraternales⁸.

Y un grave problema para la salud de la descendencia. Cuando en 1978 nace la primera niña generada por fecundación *in vitro* (FIV) surge inevitablemente la pregunta: ¿Tendrá los mismos riesgos de salud que los concebidos «naturalmente»?

8 Revisiones: López-Moratalla N "El precio del "milagro" de los nacimientos por las Técnicas de Fecundación Asistida" *Cuadernos de Bioética* 78, 2012, pp, López-Moratalla N. "Objeción de ciencia a Técnicas de Reproducción Asistida" en *Objeción de Conciencia*. Comisión de Ética y Deontología Médica del Colegio Oficial de Médicos de Valladolid. Valladolid 2009, 113-132. López Moratalla, N. "Fecundación *in vitro* y la pérdida en la relación intergametos y en la relación inicial madre-hijo". En *La humanidad in vitro* (Coord. Jesús Ballesteros) Ed. Comares. Granada. 2000.

Hoy sabemos que tienen muchos más. Su peor salud se hace incuestionable a partir del 2002. Las técnicas son en sí sumamente agresivas, y, sin embargo, los daños se atribuían, casi exclusivamente y de forma gratuita, a la edad avanzada de las mujeres usuarias de las técnicas, y a la esterilidad por las alteraciones genéticas de los espermatozoides, en aumento por los contaminantes del ambiente.

En 2012 es innegable⁹ que las técnicas en sí mismas causan una serie de defectos congénitos muchos de ellos graves y algunos de ellos que aparecen más o menos avanzados en la vida posnatal. Y algunos transmisibles a las siguientes generaciones.

La posibilidad de detectar defectos cromosómicos o genéticos en embriones *in vitro*, asociada a las técnicas de Reproducción Humana Asistida, antes de su posible transferencia a útero para completar su desarrollo, se presentó como una alternativa al aborto eugenésico. Definiendo *aborto* como interrupción voluntaria del embarazo y definiendo el *embarazo* cuando el embrión se ha implantado en el útero de la mujer, que obviamente no está embarazada mientras su hijo permanece en el laboratorio *in vitro*.

El diagnóstico genético previo a la implantación (DGP) y el cribado de los embriones *in vitro*, ofrecen la imagen de

la persona con discapacidad como un individuo a excluir de la sociedad. Supone una experimentación humana directa, sin fines terapéuticos ni para el embrión que se manipula, se elige o descarta según el diagnóstico, ni para avance de la medicina perinatal.

Y dado que estas técnicas permiten disponer de varios embriones, se ha generado además una eugenesia «positiva», que busca seleccionar unos embriones en función de terceros, por tener unas determinadas características, sexo, o carecer de posibles predisposiciones a enfermedades¹⁰.

Y en una opción para procrear mujeres de edad avanzada evitando embarazos de embriones con defectos cromosómicos¹¹.

Un nuevo problema de salud pública por el aborto

Un reciente artículo, publicado en online el 29 de agosto de 2012¹², confirma

10 López-Moratalla, N., Lago Fernández-Purón, M., Santiago, E. "Selección de embriones humanos. Diagnóstico Genético Preimplantación" *Cuadernos de Bioética* 75, 2011, 243-258.

11 López-Moratalla, N. Palacios Ortega, S. "Retraso de la edad de la procreación, incremento de la infertilidad y aumento del recurso a la reproducción asistida. Consecuencias en la salud de los hijos" *Cuadernos de Bioética* 75, 2011, 259-274. López-Moratalla, N. Palacios Ortega, S., Lago Fernández-Purón, M. Chinchilla Albiol, N. Beunza Santolaria, M. "Retraso en la edad de la procreación e infertilidad. El recurso a la reproducción asistida y selección de embriones. El problema intergeneracional". *Cuadernos de Bioética* 75, 2011, 325-340.

12 Klemetti, R., Gissler, M., Niinimäki, M., Hemminki, E. "Birth outcomes after induced abortion: a nationwide register-based study of first births in Finland" *Human Reproduction*. Advance Access published August 29, 2012.

9 Revisiones: López-Moratalla, N., Huerta Zepeda, A., Bueno López, D. "Riesgos para la salud de los nacidos por las técnicas de fecundación asistida. La punta de un iceberg". *Cuadernos de Bioética* 78, 2012, páginas; Sánchez Abad, P.J. López-Moratalla, N. "Carencias de la comunicación biológica en las técnicas de reproducción asistida" *Cuadernos de Bioética* 70, 2009, 339-355.

datos ya conocidos acerca de que los nacidos de las madres primerizas, después de haberse sometido a uno o varios abortos quirúrgicos antes de las 12 semanas y llevados a cabo por razones sociales, tenían una alta incidencia de muerte prematura del hijo, y parto muy prematuro, de 28 semanas de gestación. Estos daños son proporcionales al número de abortos voluntarios. Los profesionales de la salud y la sociedad deben estar informados acerca de los riesgos potenciales en los recién nacidos en el embarazo siguiente a un aborto. Este hecho es muy importante también desde la perspectiva de salud pública.

La Neonatología avanza

La Medicina Perinatal ha avanzado en las últimas décadas. Posee el desarrollo científico y la tecnología capaz de proporcionar información sobre la salud del embrión-feto y del neonato. La importancia de esta especialidad médica radica en la consideración del feto como paciente, al que se puede no sólo diagnosticar mejor y con mayor precisión, sino también tratar las enfermedades y malformaciones. Y cuando no es posible curar, paliar las consecuencias de la enfermedad.

Uno de los grandes frenos en la investigación biomédica prenatal es dar por definitivo que hay alteraciones incurables, abandonarlas y como mucho paliar las consecuencias secundarias al defecto congénito. Un caso paradigmático de este abandono es el síndrome de Down. Los Programas de Diagnóstico Prenatal y los Cribados tienen como un punto de

mira prioritario detectarlo. Efectivamente eliminar el tercer cromosoma 21 no es posible, pero si puede ser factible corregir el efecto que la triple dosis de genes produce en la corteza cerebral y podría evitarse el retraso mental. Hace años que conocemos el principal, o al menos el más precoz, de los genes causantes, por sobredosis, de la muerte programada de neuronas¹³ ¿No debería ser un tema prioritario de los proyectos de la investigación neurogenética llegar a tiempo en el feto y corregir el efecto más nocivo de la trisomía 21? Estamos en las décadas de las enfermedades olvidadas.

En este trabajo presentamos el estado actual de los Diagnósticos Prenatal y Genético previo a la implantación. Y nos proponemos dar una visión global de la Investigación y la práctica clínica de los defectos congénitos. Puede contribuir al debate sobre la eugenesia prenatal y al mismo tiempo, al tomar conciencia de las posibilidades reales de la Neonatología, fomentar soluciones. Necesitamos sensibilidad para la desigualdad.

13 Canzonetta, C., Mulligan, C., Deutsch, S., Ruf, S., O'Doherty, A., Lyle, R., Borel, C., Lin-Marq, N., Delom, F., Groet, J., Schnappauf, F., De Vita, S., Averill, S., Priestley, J.V., Martin, J.E., Shipley, J., Denyer, G., Epstein, C.J., Fillat, C., Estivill, X., Tybulewicz, V.L., Fisher, E.M., Antonarakis, S.E., Nizetic, D. "DYRK1A-dosage imbalance perturbs NRSF/REST levels, deregulating pluripotency and embryonic stem cell fate in Down syndrome" *American Journal of Human Genetics* 83, 2008, 388-400.

AVANCES DE LA MEDICINA PERINATAL Y LA CRECIENTE INTOLERANCIA A LA DISCAPACIDAD

PERINATAL MEDICAL ADVANCES AND GROWING INTOLERANCE TOWARDS A DISABILITY

Natalia López Moratalla

Catedrática de Bioquímica y Biología Molecular.

Presidenta de AEBI. E-mail: natalialm@unav.es

Resumen

La Medicina Perinatal considera al feto como paciente al que se puede no sólo diagnosticar mejor y con mayor precisión sino también tratar. Requiere el Diagnóstico Prenatal para aquellas malformaciones o enfermedades para las que sea necesario tratamiento antes de nacer. Las posibilidades de Terapia prenatal llevan retraso respecto a las posibilidades de diagnóstico. Lo que unido a la despenalización del aborto por anomalías fetales, ha llevado a una cultura en creciente intolerancia a la discapacidad, y a mirar más el sufrimiento que causa un hijo enfermo, que al derecho a nacer y vivir sin plenitud de salud sin sufrir discriminación por ello. Y al derecho de ser atendido médicamente en las consecuencias de la enfermedad y en los cuidados paliativos neonatales. Al mismo tiempo, las Técnicas de Reproducción Asistida están haciendo crecer el riesgo de padecer enfermedades incurables a los generados con la ayuda de esta tecnología respecto a los engendrados naturalmente. También va en aumento la aparición, y transmisión, de defectos congénitos por factores ambientales. En este análisis se ofrece junto a una visión global de los avances de la Perinatología y la situación de los Cribados y Diagnósticos Prenatal y Genético Preimplantacional. Urge una sensibilización de la sociedad hacia la diferencia. Y urge la potenciación de las Terapias Perinatales y los centros de cuidados paliativos perinatales, como un interés prioritario en las políticas sanitarias y de investigación biomédica.

Palabras clave: defectos congénitos, enfermedades graves con diagnóstico prenatal, terapia prenatal, medicina paliativa perinatal.

Abstract

Perinatal Medicine considers the fetus as a patient who can not only be better diagnosed but also treated. Requires Prenatal Diagnosis for those malformations or diseases for which treatment is necessary before birth. The possibilities of prenatal therapy are more poorly developed when compared to diagnostic possibilities. And that, together with the decriminalization of abortion for fetal abnormalities, has led to a culture of growing intolerance to disability, looking at the suffering a sick child causes, rather than looking to the right of the child to be born and live without full health without any discrimination, and to the right to be treated medically in all the consequences of the disease and receive neonatal palliative care. At the same time, the Assisted Reproductive Technologies are growing the incurable disease risk in babies generated with the help of this technology as compared to those naturally begotten. Also increasing is the occurrence and transmission of birth defects by environmental factors. This analysis is provided with an overview of the progress of Perinatology and status of the screenings and Prenatal and Preimplantation Genetic Diagnosis. It is urgent to sensitize society towards difference. And it is urgent empowerment Perinatal Therapies and the development of Perinatal Palliatives Centers as a priority interest in health policy and biomedical research.

Keywords: birth defects, serious diseases with prenatal diagnosis, prenatal therapy, perinatal palliative medicine.

1. Medicina perinatal

Definen la medicina perinatal las acciones encaminadas al diagnóstico y tratamiento de las patologías que pueda presentar el feto y el recién nacido, y la identificación y valoración precoz de los factores de riesgo que actúan sobre su salud y la de la madre.

La tecnología capaz de proporcionar información sobre la salud del feto y del neonato ha avanzado en las últimas décadas. La Medicina Perinatal considera al feto como paciente, al que se puede no sólo diagnosticar mejor y con mayor precisión, sino también tratar.

Esta especialidad médica trata de establecer los recursos asistenciales precisos para su correcta atención, la prevención de un resultado perinatal deficiente, intentando evitar la muerte fetal intrauterina, la muerte neonatal y la lesión residual en el recién nacido. El paciente está en fases de especial fragilidad y vulnerabilidad y necesita por ello una atención muy especializada.

De hecho se estima que aproximadamente un 20% de los embarazos acaba en aborto espontáneo, en el primer trimestre de gestación. Las causas más frecuentes son las anomalías del embrión que suponen entre un 80-90% de esos abortos.

El resto es debido a factores maternos, o mal funcionamiento de la placenta. Las malformaciones anatómicas del útero en su conjunto se hallan presentes en el 15-20% de los abortos de repetición.

El feto es independiente pero obviamente tiene una estrecha relación con los problemas maternos. Con alguna frecuencia pueden aparecer situaciones en las cuales, debido a la patología que presenta la madre, es preciso adelantar el momento del parto, con los riesgos de la prematuridad que conlleva. Los motivos son tratamientos con fármacos, agravamiento de una patología materna por el transcurso de la gestación, como sucede en una preeclampsia o la aparición de una corioamnionitis en una rotura prematura de membranas.

El límite de la viabilidad del feto fuera del seno materno está establecido entre la semana 22-24 de gestación. El adelanto del parto a esa edad requiere posteriormente un seguimiento por parte de los neonatólogos por el riesgo de secuelas postnatales del recién nacido, especialmente neurológicas. Actualmente la mayoría de los niños prematuros, y de partos gemelares, proceden de los generados por las Técnicas de Reproducción Asistida.

La asistencia en las unidades de cuidados intensivos neonatales de niños con malformaciones congénitas, asfixia perinatal grave, y recién nacidos con inmadurez extrema, plantean continuamente problemas ético-legales en torno a la idoneidad, o no, de determinados procedimientos clínicos de soporte vital. Esta situación, cada vez más frecuente, ha

justificado en gran medida la necesidad de los Comités de Ética Asistencial, en los cuales se analizan la toma de decisiones que afectan tanto a la vida en un momento determinado, como a la calidad de la misma en el futuro.

En relación con la gestación gemelar en la que ambos comparten corión puede ocurrir una transfusión feto-fetal, hasta en un 20% de este tipo de gemelaridad. Se produce el paso de sangre de un gemelo al otro a través de capilares de la placenta, de forma que un gemelo tendrá un aumento del volumen, que puede llevarle a la insuficiencia placentaria y a la muerte, y el otro tendrá una disminución que le provocaría una insuficiencia cardíaca con riesgo inminente de muerte fetal. Se intenta la coagulación con láser de esas comunicaciones, mediante fetoscopia, con un riesgo importante de muerte de uno o de ambos gemelos.

La investigación en Genética humana ha avanzado desproporcionadamente en el Diagnóstico prenatal respecto a los procesos terapéuticos. La despenalización del aborto por presunción de taras graves del feto ha hecho que el Diagnóstico prenatal, con lo que de suyo supone de actuaciones a favor del feto, se haya empleado en la práctica por muchos en una Eugenesia negativa prenatal.

Como toda especialidad médica consta de Prevención, Diagnóstico, Terapia, y Cuidados Paliativos.

1.1. Defectos congénitos

El término se refiere a algún trastorno que está presente al nacer, aunque la

manifestación de sus características –el fenotipo a que darán lugar– con independencia de que tarde más o menos tiempo en aparecer. Por ello hay alteraciones genéticas que no son congénitas y otros defectos que aparecen al nacer y, sin embargo, han tenido su origen en alguna fase del desarrollo embrionario y se manifiestan antes o mucho después del nacimiento.

Los defectos congénitos se pueden sistematizar de acuerdo al momento de su aparición, como abortos espontáneos, en recién nacidos, durante la infancia ó en edad adulta. O atendiendo a la causa que los determina, en monogénicos, multifactoriales, ó epigenéticos. Se distinguen también los teratogénicos debidos a factores ambientales.

Los defectos monogénicos se deben a mutaciones de un gen. Hay *mutaciones*, cambios en la secuencia del ADN, que generan malformaciones por afectar a genes del plan general del organismo, otras ocurren o se heredan en genes que afectan a un órgano concreto. Y hay mutaciones que alteran la estructura de las regiones del ADN que controlan otros genes y afectan por ello a todo un conjunto; a estos defectos se les denominan epigenéticos y a las mutaciones de los sistemas de regulación se denominan *epimutaciones*.

Estas últimas son mas frecuentes en el cerebro que en los demás órganos, debido a que los genes del cerebro están regulados de forma muy precisa, y no sólo en la etapa prenatal sino a lo largo de toda la vida. Gracias a esa perfecta regulación el cerebro es un órgano muy plástico debido

a que las acciones y vivencias de cada uno dejan huella precisamente en esas zonas de regulación. Al mismo tiempo una leve alteración en las zonas de regulación causan enfermedades genéticamente muy complejas y que formarían parte de las multifactoriales.

El defecto puede ser heredado por estar presente en los gametos de uno o de los dos progenitores; puede ser causado por forzar la fecundación de gametos alterados que de forma espontánea no serian fecundantes con la fecundación *in vitro*; y pueden deberse a una predisposición heredada que según los factores ambientales de la gestación se potencia o se diluye.

1.2. El proyecto Varioma

Han pasado más de 60 años desde que se definió la primera mutación que causaba una enfermedad hereditaria. Actualmente se conoce que ha ocurrido al menos una mutación en 3000 de los 20.000 genes humanos conocidos. En los próximos años, se reconoce que se incrementará el número de genes con mutaciones que causan enfermedades.

Se está tratando con el Proyecto Varioma (www.humanvariomeproject.org) iniciado en 2006 construir una base de datos mundial sobre las variaciones genéticas que afectan a la salud humana¹⁴.

14 Cotton, R.G.H., Auerbach, A.D., Axton, M., Barash, C. I., Berkovic, S. F., Brookes, A.J., Burn, J., Cutting, G., den Dunnen, J.T., Flicek, P., Freimer, N. Greenblatt, M.S., Howard, H.J., Katz, M., Macrae, F.A., Maglott, D., Möslein, G., Povey, S., Ramesar, R.S., Richards, C.S., Seminara, D., Smith, T. D., Sobrido, M.J., Solbakk, J. H., Tanzi, R.E., Tavtigian,

Disponer de caracterizaciones de todas las mutaciones y sus efectos ayudaría a que se puedan basar los diagnósticos y los pronósticos sobre pruebas firmes. Lo mismo que hacer accesible la información genética de todas las variaciones que afectan a la salud humana, promoverá la medicina basada en pruebas genéticas. Es de gran interés conocer las predisposiciones a fin de prevenir el desarrollo de la enfermedad con tipos de forma de vida, exposición a tóxicos, o medidas terapéuticas directas.

Por ejemplo, la predisposición a tumores gastrointestinales hereditarios depende de cuatro genes de los sistemas de reparación del ADN. La Sociedad Internacional de Tumores Gastrointestinales Hereditarios, Insight, (www.insight-group.org), en colaboración de varias Instituciones ha iniciado un proyecto piloto para la recogida de todas las mutaciones en esos cuatro genes, en todos los países que aparezcan en pacientes con cáncer de colon.

Otro ejemplo es el síndrome de Dravet, una epilepsia grave que se inicia a los 6 meses de la vida con convulsiones febriles, seguido más tarde por deterioro intelectual y un pronóstico grave. Diversos datos sugieren que tratamientos precoces no agresivos pueden mejorar el resultado, por lo que un diagnóstico temprano es imprescindible. Sin embargo, hay una epilepsia leve, que comienza en la misma época con convulsiones febriles y que no requiere el tratamiento tempra-

no. La enfermedad está asociada con las variaciones de un gen neuronal complejo formado por 26 fragmentos informativos. En estos casos como en otros muchos que implican el funcionamiento cerebral, poder conocer qué mutación causa un tipo u otro de epilepsia es fundamental.

La potenciación de grupos que integren la genética humana en otras especialidades y la investigación transnacional parece de interés prioritario en las políticas sanitarias y de investigación biomédica.

1.3. Prevención

Varios factores, relacionados entre sí, hacen prever la continuidad del crecimiento de las alteraciones genéticas. Por una parte, el estrés físico celular que producen los tóxicos ambientales daña el ADN. Además algunas formas de vida, especialmente el retraso de la edad de la procreación en mujeres y hombres, hacen que el material genético de la herencia no esté en el mejor estado.

De ahí que la prevención de los defectos congénitos tenga mucho que ver con las políticas laborales y sociales.

La acumulación de alteraciones cromosómicas y genéticas en gametos de los varones, debidas a los tóxicos ambientales, aumenta con la edad y lleva consigo un descenso progresivo de la fertilidad. Se suma, que el retraso de la edad de la procreación especialmente en las mujeres disminuye la fertilidad y aumenta la posibilidad de alteraciones cromosómicas en la prole, por el envejecimiento natural de los óvulos. Hay una estrecha relación en-

S.V., Taylor, G.R., Utsunomiya, J., Watson, M. "The Human Variome Project" *Science* 322, 2008, 861-862.

tre las alteraciones en el material genético de los padres con la edad y el incremento del autismo, en los hijos¹⁵.

Los tratamientos de infertilidad, así como las técnicas de reproducción humana asistida –fecundación *in vitro* o inseminación– consisten, o están precedidas, por un tratamiento de estimulación ovárica que persigue la obtención de un número elevado de óvulos maduros en un sólo ciclo. Esta estimulación modifica la estructura del ADN en que se basa la regulación de los genes. A su vez gametos alterados de los progenitores, al ser forzada su fecundación, no aportan el genoma en la situación de *estreno* que en cada generación pasa de progenitores a hijos. Y además el cultivo *in vitro* del embrión causa modificaciones en el desarrollo embrionario del hijo, que están en la base del riesgo a padecer defectos congénitos que en proporción mayor tienen los niños generados por estas técnicas, en comparación con los engendrados espontáneamente¹⁶.

La paradoja de una sociedad, que por un lado no tolera la imperfección y selecciona quién viene al mundo, choca con el precio que está dispuesta a pagar por satisfacer el deseo de un hijo aún a costa de riesgos¹⁷.

La información biomédica se hace muy necesaria a la sociedad en general y a quienes tienen responsabilidades directas en las políticas sociales y legislativas.

15 Cid Fox, A. "Propuestas de políticas sociales con el objetivo de mejorar la calidad de vida en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad" *Cuadernos de Bioética* 75, 2011, 215-242.

16 Cfr cita 8.

17 Cfr cita 9.

2. Patologías que se pueden diagnosticar en la época prenatal

Según el origen las patologías que se diagnostican en esta etapa se pueden encuadrar en defectos congénitos e infecciones fetales. A su vez los defectos congénitos son de varios tipos: anomalías cromosómicas, enfermedades genéticas y malformaciones congénitas.

2.1. Alteraciones cromosómicas

Cuando la alteración se produce durante las fases de desarrollo embrionario o fetal, puede quedar alterado el plan de desarrollo de tal forma que sus consecuencias se pueden traducir en una deficiencia fisiológica, bioquímica ó morfológica, y originan la aparición de un defecto congénito, una malformación o una discapacidad, o incluso un aborto espontáneo.

Un 3% aproximadamente de la población padecen algún tipo de defecto congénito. Se sabe que un 50% de los abortos espontáneos, y más de un 60 % de los que ocurren con los fetos generados por las técnicas de reproducción asistida, tienen defectos congénitos. Cerca de la mitad de estos abortos espontáneos se deben a anomalías cromosómicas. En frecuencia le siguen las mutaciones y mutaciones de las zonas de regulación en función del medio, o epimutaciones, y una quinta parte son de causa desconocida.

Aunque la frecuencia de estos defectos congénitos es baja, se estima que son responsables del 25% de la mortalidad perinatal y del 50% de la mortalidad en la infancia.

	Frecuencia	Características	Tratamiento	Prognosis	Diagnóstico Prenatal
Síndrome de Turner	1: 2000	Solo afecta a mujeres. Desarrollo incompleto en la pubertad. Infertilidad.	No tiene cura. Tratamiento para las afectaciones asociadas	Vida normal con los cuidados adecuados.	Un cromosoma X ausente o incompleto. Cariotipo.
Síndrome de Klinefelter	1: 500-1000	Afecta a hombres. Proporciones corporales anormales. Infertilidad.	Administrar testosterona. No tiene cura.	Mayor prevalencia en embarazados en mujeres mayores de 35 años. Pronóstico favorable.	Cariotipo presenta 47 X-X-y

Las anomalías cromosómicas numéricas son las más frecuentes y comprenden las aneuploidías consistentes en la presencia de un cromosoma de más (trisomía) o de menos (monosomía) y las poliploidías. Otras algunas alteraciones cromosómicas consisten en traslado de fragmentos de unos cromosomas a otros o cambio de sitio u orientación de un fragmento dentro de un mismo cromosoma.

Los síndromes cromosómicos más frecuentes cuando la repetición es de unos de los cromosomas del par sexual son el Síndrome de Klinefelter, o 46, XXY, el síndrome de Turner, o 45, X0, el de doble Y o 47, XYY, y el síndrome de la triple X, o 47, XXX.

La repetición de un cromosoma de los otros 22 pares es incompatible con la vida y no llegan a nacer salvo cuando los repetidos son algunos de los tres cromosomas más pequeños. El síndrome de Patau, o Trisomía 13, genera retraso del crecimiento y retraso mental severo con malformaciones graves del sistema

nervioso central. Un tercer cromosoma 13 supone la dosis triple de 611 genes y por ello, la mitad aproximadamente de los que nacen mueren en el primer mes de vida. El síndrome de Edwards o Trisomía 18, genera retraso del crecimiento antes y después de nacer, microcefalia y malformaciones renales y urológicas. Supone triplicación de la dosis de 480 genes y casi todos los que nacen mueren en las primeras semanas.

El cromosoma 21 es muy pequeño y «un desierto de información», pues sólo porta 386 genes. Los que son síndrome de Down o Trisomía 21, no se desarrolla adecuadamente una capa de la corteza, lo que les origina un retraso mental.

Desgraciadamente, las alteraciones cromosómicas no son tratables ni corregibles médica o quirúrgicamente.

2.2. Enfermedades genéticas

Más de 7.000 enfermedades conocidas están ligadas a la alteración de algún gen.

Tabla 1
Enfermedades genéticas de herencia dominante diagnosticables en la etapa fetal

Enfermedad	Frecuencia	Características	Tratamiento	Prognosis	Diagnóstico Prenatal
Huntington	1:2.500	Desgaste de células nerviosas, demencia.	No hay cura. Tratamiento sintomático.	Aparece después de los 40 años.	Muestra de sangre. Repetición del trinucleótido CAG en el gen HTT. Cromosoma 4.
Poliquística renal adulto	1:1.200	Racimos de quistes en los riñones.	Tratar los quistes.	Empeora. Insuficiencia renal	Genes PKD1 Y PDK2.
Neurofibromatosis	NFM1: 1:3000 NFM2: 1,1x1 millón0	Tumores en el sistema nervioso	Extirpar los quistes.	Vida normal.	Genes localizados en cromosoma 17 y 22. Múltiples mutaciones
Deficiencia de proteína C	1:20 000	Falta de la proteína en sangre para evitar coágulos.	No hay cura. Anti-coagulantes.	Vida normal, síntomas suelen reaparecer-	Identificación de la mutación a partir de vellosidades coriónicas.
Retinoblastoma familiar	1: 20 000	Tumor en la retina.	Cura con quimioterapia.	Desarrollo en la infancia	Pierde el gen Rb (crom.13). Busca el gen.
von Willebrand		Deficiencia en la adhesión plaquetaria	Fármacos.	Problemas de sangrado.	Identificar mutaciones en el gen. ¹
Esclerosis tuberosa	1: 29 900	Síndrome neurocutáneo	Tratamiento sintomático.	Puede pasar inadvertido. Mal pronóstico, con retraso mental o epilepsia.	Buscar mutaciones en genes TSC1 Y TSC2.
Gilbert	10% en caucásicos	Errores en el proceso de la bilirrubina.	No hay tratamiento	Buen pronóstico	Identificar mutaciones en el gen UGT1A1.
Esferocitosis hereditaria	1: 5000	Afecta a los glóbulos rojos. Anemia	Esplenectomía No hay cura.	Bueno. Pronóstico de vida normal	Mutaciones en 5 genes. Sobre todo gen ANK1.
Acondroplasia	0,5-1,5: 10.0004	Enanismo de miembros cortos	No hay cura, tratamiento específico. Hormona del crecimiento.	Vida normal. Estatura corta. Si es homocigoto poca esperanza de vida.	80% mutaciones de Novo. Exceso de líquido amniótico en el ultrasonido.
Déficit de alfa-1 antitripsina	1: 3000	Falta de proteína lleva a enfisema, enfermedad hepática	Reponer la proteína ausente.	Pueden no sufrir las complicaciones o estas pueden ser mortales	Mutaciones en el gen SERPINA1.
Hiperlipidemia	1: 5000	Afecta a los niveles de colesterol y triglicéridos	Estilo de vida y medicamentos.	Depende del tiempo que lleva tratándose	

Tabla 2
Enfermedades genéticas de herencia recesiva diagnosticables prenatalmente

Enfermedad	Frecuencia	Características	Tratamiento	Prognosis	Diagnóstico Prenatal
Síndrome adrenogenital congénito	1: 10 000 a 18 000	Trastorno en las glándulas suprarrenales	Cortisol. Tratamiento para los rasgos masculinos.	Tratamiento de por vida.	Primer trimestre en vellosidades coriónicas. Segundo trimestre con hormonas en el líquido amniótico.
Fenilcetonuria	1: 5000-15 000	Fenilalanina elevada	Dieta baja en fenilalanina.	Con tratamiento al nacer tendrá un buen pronóstico. Si no se le puede producir retraso mental.	Determinar si los padres son portadores o el bebé mediante vellosidades coriónicas.
Drepanocitosis		Tipo anormal de hemoglobina	Tratamiento continuo, con ácido fólico	Vida media hasta los 50 o más.	Mediante amniocentesis en el 90% de los casos.
Fibrosis quística		Afecta a las glándulas exocrinas.	No hay cura. Control de las infecciones.	41 años. Si se trata desde la infancia tiene mejor pronóstico	Amniocentesis o vellosidades coriónicas. Mutaciones en gen CFTR.
Gaucher		Acumulo de glucocereamida.	Reemplazo enzimático. Trasplante de médula ósea.	La forma infantil tiene una supervivencia menor de 5 años.	Amniocentesis y vellosidades coriónicas para diagnosticar la forma prenatal.
Tay-Sachs		Enfermedad del sistema nervioso	No hay tratamiento. Asintomático	4-5 años	Análisis del líquido amniótico para buscar el gen mutado.
Galactosemia		No puede metabolizar galactosa	Evitar productos lácteos. Suplemento de calcio.	Buen pronóstico si se trata tempranamente. Leve deterioro intelectual	Medición de la enzima galactosa 1 fosfatouridil transferasa
Enfermedad de Wilson		Acumulación de cobre. Disfunción hepática y neurológica	Eliminar exceso de cobre de por vida.	Aparición temprana de la enfermedad ofrece un peor pronóstico	Diagnosticar mutaciones en el gen ATP7B-crom. 13 a partir de vellosidades coriónicas, semana 10.

Tabla 3
Enfermedades ligadas al cromosoma X diagnosticables prenatalmente

Enfermedad	Frecuencia	Características	Tratamiento	Prognosis	Diagnóstico prenatal
Síndrome de Lesh-Nyhan	1: 0 ⁵	Acumulación de ácido úrico-	No existe. El tratamiento no mejora el pronóstico neurológico.	Movilidad reducida. Discapacidad progresiva y severa	Ligado al cromosoma X. Gen mutado a partir de pruebas de amniocentesis
Distrofia Muscular de Duchenne	1: 3600	Empeora rápidamente.	No hay cura. Se busca optimizar la calidad de vida.	Muerte aproximadamente a los 25 años.	Gen defectuoso para la distrofia. 95% precisión en la detección.
Hemofilia A		Falta del factor de coagulación VII.	Se reemplaza el factor.	Vida normal con tratamiento adecuado.	Ligada al cromosoma X recesiva. Mutación en gen HEMA: 30% son mutaciones de Novo.

Más de 200 de las enfermedades genéticas, debidas a alteración génica o cromosómica, son diagnosticables en época prenatal, lo que supone cerca del 5% de todas las patologías hereditarias conocidas.

La herencia de las mutaciones puede ser dominante o recesiva. En el primer caso, Tabla 1, en familias en las que se presenta la enfermedad, cada hijo tiene un riesgo del 50% de estar afectado.

En las recesivas, Tabla 2, para que se manifieste la enfermedad en la prole es necesario que ambos progenitores sean portadores del mismo gen mutado. En estos casos el riesgo de transmisión es del 25%, independientemente del sexo.

En este grupo entran la mayor parte de los «errores congénitos del metabolismo». El fallo de una enzima necesaria para catalizar un paso en una ruta metabólica determina el bloqueo en el proceso fisiológico. Como consecuencia, se producirá la

acumulación de determinadas sustancias en determinados tejidos del organismo, o en los fluidos corporales como la orina o la sangre de las personas afectadas. Sin embargo, hay muchos defectos congénitos monogénicos que, de conocer su incidencia durante la gestación o en el momento del nacimiento pueden ser tratados y en cierta medida corregidos. Enfermedades que en otro tiempo fueron incurables y de consecuencias drásticas para los pacientes, han dejado de serlo merced al conocimiento de la causa determinante y el desarrollo de nuevos tratamientos basados en la restauración de la función metabólica alterada.

Es bien conocido que en el momento en que aparece la enfermedad tiene un papel importante el efecto materno¹⁸. Esto

18 Jiménez-Sánchez, G., Childs B., Valle. D. "Human disease genes" *Nature* 409, 2001, 853-855.

es, hay alteraciones de genes del metabolismo que no afectan los órganos del feto en la vida prenatal porque la síntesis o la degradación del producto correspondiente la suple el mismo metabolismo materno. Aparecen pues en la infancia. En otros que afectan a genes reguladores o responsables de la estructura no puede ser sustituido su efecto por la simbiosis con la madre durante la gestación; podríamos decir que son de la «intimidad» del desarrollo del embrión.

Algunas enfermedades monogénicas están ligadas al cromosoma X. La madre es portadora sana del defecto genético en uno de los cromosomas X (Tabla 3). El riesgo de transmisión es del 50% para los hijos varones, mientras que las mujeres tienen un riesgo del 50% de ser portadoras.

2.3. Enfermedades ligadas a la impronta parental

Algunas enfermedades tienen una base genética más compleja que las ge-

néricas, por afectar a la estructura del ADN o a las regiones reguladores de otros genes. Los cromosomas heredados del padre y los de la madre tienen unas marcas químicas diferentes (impronta parental) que se van perdiendo poco a poco durante el desarrollo embrionario, y dirigiendo así la regulación de los genes en las primeras etapas de la vida, principalmente del cerebro. Hay algunas zonas en varios cromosomas que no cambian la impronta materna ni paterna del inicio a lo largo de toda la vida. Por ello, de algunos genes sólo se puede usar una copia de las dos que hay en cada par de cromosomas de las células. Se llaman genes con impronta y su alteración causa una serie de enfermedades, y la mayor parte de ellas afectan al sistema nervioso.

Uno de los mayores problemas de la aplicación de la Técnicas de Reproducción Asistida es precisamente el aumento de estas enfermedades en los así generados, respecto a los engendrados. Se muestran algunos ejemplos:

	Frecuencia	Características	Tratamiento	Prognosis	Diagnóstico Prenatal
Prader Wili	1: 15 000	Retraso mental. Hipotonía muscular. Apetito insaciable.	No hay cura. Hormona del crecimiento, terapia ocupacional.	Según el coeficiente intelectual y el tratamiento para la obesidad.	Delección del segmento q11-13 cromosoma 15 paterno.
Angelman	1: 40 000	Desorden neurológico. Desordenes del movimiento.	No hay cura. Tratamiento para complicaciones asociadas.	Llegan a edad adulta.	Delección del segmento q11-13 cromosoma 15 materno.
Beckwith-Wiedeman	1:15 000	Defectos en el crecimiento. Órganos grandes. Hinchazón de la lengua.	No hay cura. Tratar la hipoglucemia. Seguimiento de los tumores.	Buen pronóstico si sobreviven a la lactancia.	Defecto cromosoma 11.

2.4. Malformaciones Congénitas

Cerca del 2% de los neonatos padece un defecto morfológico. Las causas de tales malformaciones pueden ser múltiples: anomalías cromosómicas, defectos genéticos, exposición a teratógenos (fármacos, radiaciones, etc.), infecciones y enfermedades maternas (tales como la diabetes, la epilepsia, etc.). Muchas de las malformaciones congénitas más comunes (espinas bífidas, labio leporino y numerosas cardiopatías congénitas) son debidas a la combinación de factores genéticos y medio-ambientales.

2.5. Infecciones fetales

Algunas infecciones pueden ocasionar anomalías, disfunción de órganos, defectos del crecimiento e incluso la muerte fetal. Las más frecuentes son: rubéola, toxoplasmosis, citomegalovirus, varicela y parvovirus B19.

3. Diagnóstico Prenatal

El diagnóstico prenatal es definido por la Organización Mundial de la Salud¹⁹ como la detección de cualquier defecto congénito del feto: cualquier anomalía en el desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular presente al nacer (aunque pueda manifestarse más tarde) externa o interna, familiar o esporádica, hereditaria o no, y única o múltiple.

Proporciona información acerca de la salud del feto con una doble finalidad.

19 Werts, D.C., et al. "Review of Ethical Issues in Medical Genetics" World Health Organization (2003) p. 62.

Para informar a los progenitores a fin de que puedan acogerse a las posibilidades legales de aborto, lo que ha viciado, en gran medida el diagnóstico prenatal. Sin embargo, como todo diagnóstico, tiene un gran valor cuando se aplica a fin de proporcionar las terapias adecuadas del paciente en fase prenatal.

Las técnicas se pueden clasificar en cinco grupos, dependiendo del procedimiento:

1. Procedimientos de cribado, diagnóstico, y control bioquímico del embrión y su entorno en sangre materna: parámetros endocrinológicos, factores bioquímicos que facilitan la implantación y el desarrollo inicial de la nueva vida humana. Marcadores bioquímicos de alteraciones cromosómicas, aneuploidías.

- El triple test de cribado busca: α -feto proteína, la hormona HCG (Gonadotropina Coriónica Humana) y el estradiol conjugado
- El doble test determina los niveles de β -HCG y PAPP-A

2. Estudio de materiales fetales en sangre materna: inicialmente ADN celular y recientemente fragmentos de ADN y RNA. Se está desarrollando como procedimiento no invasivo.

3. Procedimientos ecográficos y de Resonancia Magnética. Diagnostican malformaciones estructurales y confirman la edad gestacional detectada por el análisis bioquímico.

- Cardiotocografía: valora el bienestar fetal
- Doppler permite el estudio de los vasos del embrión, útero y ovarios, así como del flujo sanguíneo materno-fetal

- Ecografía bidimensional y tridimensional para la observación directa del feto
- Resonancia magnética, para el estudio de malformaciones del sistema nervioso central

4. Procedimientos invasivos de Diagnóstico prenatal. Permite el diagnóstico de muchas anomalías cardíacas, gastrointestinales, esqueléticas, genitourinarias, del sistema nervioso, etc.

- Biopsia embrionaria
- Embrioscopia y Fetoscopia, para visualizar el feto
- Análisis del ADN fetal en una muestra de las vellosidades coriales
- Amniocentesis: concentración de bilirrubina, determinación del sexo, definición del cariotipo, etc. Debido al riesgo de la amniocentesis se usa cuando: los progenitores son portadores de anomalías cromosómicas, edad avanzada de la madre, embarazo previo con anomalías, retardo del crecimiento fetal, dudas sobre la anatomía fetal. También cuando hay riesgo de: enfermedades recesivas ligadas al sexo, de enfermedades genéticas. O si el cribado ha hecho sospechar malformación del tubo neural.
- Cordocentesis, análisis de la sangre del cordón umbilical para detección de enfermedades hematológicas, valoración de los defectos congénitos del metabolismo, verificación de la existencia de anomalías cromosómicas y diagnóstico de infecciones fetales.

3.1. Programas de Cribado y Diagnóstico Prenatal

Durante el embarazo son de gran utilidad los cribados de diabetes gestacional, de infecciones, de preeclampsia, de parto prematuro o de incompatibilidad de RH²⁰. Estos están orientados a aportar información sobre el desarrollo del embarazo y existen tratamientos disponibles que pueden ser administrados para evitar mayores complicaciones a la madre y al feto.

Los programas de cribados poblacionales de patologías tienen interés en salud pública cuando tratan de detectar enfermedades frecuentes, que supongan un problema importante de salud siempre y siempre que sea posible un diagnóstico y un tratamiento precoz, y se disponga de pruebas de cribado que no supongan riesgos desproporcionados²¹.

Los defectos congénitos se están convirtiendo progresivamente en una de las

20 Rodríguez Martín, E. "Eugenics' extension in the Spanish health care system through the prenatal diagnosis". *Cuadernos de bioética* 77, 2012, 53-70.

21 Nota. Los criterios de Wilson y Jungers para aplicar un programa de cribado a una población: Conocerse correctamente la historia natural de la enfermedad y suponga un problema de salud importante y frecuente. Que exista un estadio precoz de la enfermedad en el que sea detectable. Que el tratamiento tenga necesariamente que iniciarse prenatalmente. Que existir una prueba de cribado eficaz y ser aceptable para la población. Deben existir recursos adecuados para el diagnóstico y tratamiento correcto de las anomalías detectadas. La posibilidad de daño físico o psicológico en aquellos en que se practica el cribado debe ser menor que la posibilidad de beneficio. El programa de cribado tiene que ser coste-efectivo.

primeras causas de mortalidad perinatal. Junto a esto, cada vez es más frecuente detectar un mayor número de trastornos hereditarios en la fase prenatal. Por ello, existe un intenso debate sobre si es necesario ofrecer un cribado prenatal en masa a todas las mujeres embarazadas. Para muchos se ha convertido en una forma de disminuir la prevalencia de los defectos congénitos en la población. Esta mentalidad y la cultura de rechazo de la enfermedad llevan a programas para el aborto eugenésico, cuya primera fase es la de selección que se articula a través de los programas de cribado de cromosopatías, ecografía de la semana 12, y de malformaciones congénitas, ecografía de la semana 20.

El cribado del primer trimestre da una tasa de detección superior al 75% y posee una tasa de falsos positivos menor del 3%. Para el diagnóstico de cromosopatías se utilizan marcadores de riesgo epidemiológicos –edad materna, antecedentes familiares, etc.–, bioquímicos, y los marcadores ecográficos como la translucencia nuchal, entre otros. Si se estima un riesgo elevado para el feto debe ser confirmado con una prueba invasiva, como son la amniocentesis a partir de la semana 15, la cordocentesis que no se puede realizar antes de la semana 18, y la biopsia corial que puede realizarse a partir de las 10 semanas de gestación. A partir de las muestras obtenidas por métodos invasivos se realiza un estudio de los cromosomas a fin de encontrar posibles mutaciones y polimorfismos en genes así como anomalías cromosómicas.

La ecografía de la semana 20 permite diagnosticar: Defectos esqueléticos, anomalías internas, y malformaciones del sistema nervioso central.

3.2. Prueba no invasiva: RNA en sangre materna

Las técnicas invasivas implican un riesgo de pérdida fetal que se cifra entre el 0,5-3%. Desde hace años la búsqueda de una técnica de diagnóstico prenatal no invasiva se convirtió en una prioridad. Su aplicación como cribado y sin riesgo para el feto puesto que basta una muestra de sangre materna, reforzará la imagen de la persona con discapacidad como un individuo a excluir de la sociedad²². Años después del descubrimiento de ADN fetal en sangre materna se demostró la existencia de ARNm fetal²³. La confirmación de que el ARNm presente en sangre materna procedía de tejido placentario abría una nueva puerta a la utilización de estas moléculas como marcadores para uso clínico, independientemente del sexo genético del feto. En los últimos años se insiste en la utilización de la tecnología de microarray para la identificación sistemática de marcadores de ARNm pro-

22 González-Merlado, K.J., Di Pietro, M.L. "Diagnóstico prenatal genético no invasivo: reflexión bioética sobre la utilización del diagnóstico prenatal no invasivo a partir del análisis de ácidos nucleicos presentes en sangre periférica materna" *Cuadernos de Bioética*, 74, 2011, 49-75.

23 Poon, L.L., Leung, T.N. Lau, T.K., Lo, Y.M. "Presence of fetal RNA in maternal plasma" *Clinical Chemistry* 46, 2000, 1832-1834. Poon, L.L., Leung, T.N. Lau, T.K., Lo, Y.M. "Circulating fetal RNA in maternal plasma" *Annals of the New York Academy of Sciences* 945, 2001, 207-210.

cedentes de placenta²⁴. Además se están llevando a cabo análisis de identificación de expresión de genes²⁵ procedentes tanto de tejido fetal como de tejido de placenta y la detección y caracterización de microARNs en plasma materno como nuevos marcadores moleculares²⁶.

Los promotores de estas pruebas piensan que podrán detectar modificaciones del ADN que regula la expresión de otros genes y causan enfermedades multigénicas. Esto ha levantado críticas entre los propios científicos por los problemas de todo tipo que llevarían consigo²⁷. La aplicación de estas pruebas genéticas aumentaría la tendencia determinista que tiende a sobrevalorar los factores genéticos con relación a las circunstancias ambientales. No se puede hablar en ningún caso de alteración de una región reguladora de enfermedad congénita, sino, a lo sumo, de predisposición. Lo que carecería de valor diag-

nostico prenatal y alargaría los listados de enfermedades graves.

Un último aspecto que plantea problemas es el adelanto en el diagnóstico hacia la séptima semana, que supondría enfrentarse con la decisión de abortar cuando en algunos casos el aborto se producirá de manera espontánea.

3.3. La detección de trisomía 21, un objetivo prioritario

El análisis de ARNm asociados a la placenta permitirá de detección de aneuploidías fetales²⁸. El mayor porcentaje de malformaciones genéticas en individuos nacidos vivos es debido al Síndrome de Down²⁹.

Esta metodología permite adelantar los cribados genéticos al primer trimestre y se están convirtiendo por ello en prioritarios en las políticas sanitarias. Se pone de manifiesto y se potencia la peor cara –la *handicaphobia*– de nuestra civilización: la repugnancia social a la minusvalía genética visible, la aspiración al hijo perfecto, la intolerancia ante el sufrimiento propio y ajeno, y la racionalidad económica que rechaza el coste añadido de una enfermedad genética.

La influencia en los padres es notoria y genera un sufrimiento añadido al natural que ya conlleva: el miedo al niño con graves malformaciones, el temor de no ser capaces

24 Tsui, N.B., Lo, Y.M. "A microarray approach for systematic identification of placental-derived RNA markers in maternal plasma". *Methods in Molecular Biology* 444, 2008, 275-289.

25 Maron, J.L. et al. "Gene expression analysis in pregnant women and their infants identifies unique fetal biomarkers that circulate in maternal blood". *The Journal of Clinical Investigation* 10, 2007, 3007-3019.

26 Chim, S.S. et al. "Detection and characterization of placental microRNAs in Maternal Plasma". *Clinical Chemistry* 54, 2008, 482-490. Gilad, S. et al. "Serum MicroRNAs are promising novel biomarkers" *PLoS ONE* 3, 2008, e3148.

27 Schmitz, D., Wolfram, H., Chistian, N. "No risk, no objections? Ethical pitfalls of cell-free fetal DNA and RNA testing", *British Medical Journal* 339, 2009, 165. Wright, C.F., Chitty, L.S. "Cell-free fetal DNA and RNA in maternal blood: implications for safer antenatal testing". *British Medical Journal* 339, 2009, 161-164.

28 Lo, Y.M. et al. "Plasma placental RNA allelic ratio permits noninvasive prenatal chromosomal aneuploidy detection" *Nature Medicine* 13, 2007, 218-223.

29 Greely H.T. "Get ready for the flood of fetal gene screening" *Nature* 469, 2011, 289-292.

de sostener el peso que supondrá para el matrimonio y la familia; la angustia que genera el pensar que en un futuro el niño enfermo estará sin padres; la certeza de la marginación que tanto el niño como la familia sufrirán por parte de la sociedad y la escasa ayuda económica que esta le dará; el sentimiento de culpa por haber sido la causa de la enfermedad; la angustia de tener que tomar una decisión que puede afectar al hijo deseado, querido y esperado. En las situaciones de discapacidad mental el trauma para la familia es mucho mayor.

Los padres que desearan el nacimiento de estos niños debieran exponerse, además del sufrimiento asociado a esta discapacidad, a la mirada recriminatoria de la comunidad social por hecho de no haber aceptado la propuesta hecha por la ciencia y reconocida por la ley.

La OMS reconoce que el sistema de diagnóstico prenatal se concibe para eliminar al enfermo. En coherencia con esa indicación diagnóstica establece que, aunque en todos los países deberían tener disponible un completo abanico de servicios genéticos, incluido el diagnóstico prenatal, los médicos individuales pueden elegir no practicar el diagnóstico prenatal por motivos de conciencia. Y si no tienen despenalizado el aborto el diagnóstico prenatal tiene poco sentido.

4. Enfermedades graves con diagnóstico prenatal

Recientemente se ha publicado un artículo³⁰ que presenta la información

actualizada sobre la supervivencia, las secuelas y la calidad de vida de las enfermedades mencionadas por la declaración de la Comisión de Bioética de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), como extremadamente graves e incurables.

Las define como «aquellas situaciones con una alta probabilidad de mortalidad durante el período fetal o tras el nacimiento y/o que previsiblemente se asocien con un tiempo de supervivencia corto y/o con un desarrollo neurológico profundamente deficiente y/o con una probabilidad de dependencia extrema y persistente para el desarrollo de su vida postnatal». La relación menciona de forma ilustrativa ciertas malformaciones cardíacas, malformaciones del sistema nervioso central, y otras patologías graves de diagnóstico prenatal como enfermedades pertenecientes a este grupo.

4.1. Malformaciones cardíacas

En los últimos años se han desarrollado grandes avances en el manejo quirúrgico de las cardiopatías complejas, consiguiendo una gran disminución de su mortalidad. Sin embargo, el aumento de la supervivencia lleva consigo un aumento de la morbilidad, principalmente en el área física –discapacidad–, en el neurodesarrollo –retraso psicomotor y retraso mental–, y en el área psicosocial –trastornos de la conducta y de la personalidad–.

C., Cancho, F., Candela, R. "Enfermedades graves con diagnóstico prenatal" *Cuadernos de Bioética*, 77, 2012, 195-214.

30 Samaniego Fernández, M., Centeno Malfaz,

a) Forma grave de la anomalía de Ebstein. Cardiopatía debida a que el ventrículo derecho se introduce en la aurícula derecha. Sin tratamiento, la mortalidad en el grupo de pacientes con síntomas desde el período neonatal es elevada, próxima al 100%. El manejo quirúrgico difiere en función de la experiencia de cada centro, y según sean las características anatómicas de la cardiopatía. Los resultados de la cirugía bi-ventricular son esperanzadores. Se han publicado resultados de supervivencia del 78%, con una estimación de la supervivencia a los 15 años post-cirugía del 74%.

b) Ventrículo izquierdo hipoplásico. Malformaciones caracterizadas por un infradesarrollo notable de todo el lado izquierdo del corazón. Sin tratamiento, el 95% de los casos fallecen en el primer mes de vida. En algunos centros especializados existe la opción de realizar una intervención fetal, pero la experiencia aún no es suficiente para extraer conclusiones. Una solución es el trasplante. Se trabaja la cirugía paliativa de ventrículo único, que tiene tres estadios: en el período neonatal, cirugía entre los 4 y 6 meses de edad y a partir de 2 o 3 años de edad. La supervivencia a los 5 años tras cirugía es del 65%, a los 10 años tras cirugía del 50%, en estudios de series quirúrgicas con política de centralización. Tienen limitación al ejercicio físico y la afectación del neurodesarrollo.

c) Isomerismo derecho. Los síndromes de heterotaxia están caracterizados por un desarrollo anómalo de las estructuras del lado derecho o izquierdo. Las anomalías cardíacas presentes en los síndromes de

heterotaxia suelen ser de gran complejidad, especialmente en el caso del isomerismo derecho, lo que le confiere especial peor pronóstico. En la mayor parte de los casos la única opción terapéutica es la cirugía paliativa de ventrículo único. Es la más grave, con altas tasas de mortalidad y morbilidad. Con una modificación de la técnica quirúrgica se ha producido un aumento de la supervivencia a los 5 años desde el 30% al 74%.

d) Bloqueo auriculoventricular completo asociado a cardiopatía estructural. Se ha descrito la presencia de malformación cardíaca entre el 53% y 81% de los casos diagnosticados de bloqueo auriculoventricular completo, asociando una tasa de supervivencia neonatal menor del 20%. Tiene mal pronóstico.

4.2. Malformaciones del sistema nervioso central

La declaración de la Comisión de Bioética de la SEGO citada propone enfermedades del sistema nervioso central con pronóstico y opciones de tratamiento muy diferentes como enfermedades extremadamente graves e incurables. Algunas tienen tratamiento quirúrgico, y asociado a ello la posibilidad de mejoría en el pronóstico neurológico. Sin embargo, en la mayor parte de los casos no existen opciones de tratamiento médico ni quirúrgico.

e) La encefalocele es una malformación congénita perteneciente a defectos del tubo neural asociado a otras anomalías del sistema nervioso central, como la agenesia del cuerpo calloso, defectos del cerebelo, e hidrocefalia. La más grave es

cuando la lesión se localiza en la zona occipital; entonces tiene una mortalidad cercana al 30 % tras la cirugía.

f) La hidrocefalia severa y progresiva está definida por una dilatación mayor o igual a 15 mm, cuantificada en la parte atrial de los ventrículos laterales. Es un trastorno derivado de una alteración de la circulación y la absorción del líquido cefalorraquídeo. Debe ser tratada para minimizar el deterioro neurológico mediante drenaje. No cura la hidrocefalia, pero frena su progresión y la aparición de la sintomatología que puede alcanzar parálisis cerebral, convulsiones, hipoacusia, ceguera y retraso mental. La supervivencia es del 89% y hasta el 95%. Cuando ocurre en el periodo intrauterino se puede plantear su tratamiento mediante ventriculostomía intrauterina.

g) La patología malformativa del cerebelo muestra datos muy heterogéneos, con afectación en el área motora, en el lenguaje y en el área cognitiva y afectiva. La ausencia del vermis cerebeloso es un factor independiente de mal pronóstico neurológico en estos pacientes.

h) La agenesia del cuerpo calloso está presente en un grupo heterogéneo de trastornos que varían en su expresión, desde anomalías intelectuales y neurológicas graves, hasta individuos asintomáticos y con nivel de inteligencia normal. Mientras que algunos estudios reflejan una morbilidad neurológica significativa con retraso mental, trastorno convulsivo y parálisis cerebral, otros estudios sugieren una evolución más favorable, incluso pudiendo estar el paciente asintomático. De tal manera que es difícil ofrecer una

información concreta sobre el pronóstico neurológico.

4.3. Alteraciones estructurales del sistema nervioso central

Los trastornos de la migración neuronal pueden dar lugar a anomalías severas del sistema nervioso central con gran repercusión neurológica.

i) La lisencefalia, caracterizada por la ausencia de circunvoluciones cerebrales dando al encéfalo el aspecto de un cerebro fetal de 3-4 meses. El diagnóstico prenatal no puede ser establecido hasta la semana 26 o 28 de gestación, momento en el que los surcos y circunvoluciones cerebrales empiezan a estar bien definidos. Presentan microcefalia, un marcado retraso del desarrollo y un grave trastorno convulsivo.

j) La esquisencefalia consiste en la presencia de hendiduras en los hemisferios cerebrales ocupadas por líquido cefalorraquídeo. El pronóstico neurológico es variable. Pueden presentar retraso mental grave, crisis de difícil control, y parálisis cerebral, pero también pueden estar asintomáticas con un nivel cognitivo normal, o presentar como único síntoma crisis convulsivas con buena respuesta al tratamiento comicial. El grado de afectación depende de la localización de la lesión y de las malformaciones asociadas.

k) La porencefalia consiste en la presencia de quistes o cavidades en el cerebro originados por defectos del desarrollo. Los pacientes pueden presentar parálisis cerebral, trastorno convulsivo, retraso mental y atrofia óptica.

4.4. Otras patologías

La Comisión de Bioética de la SEGO considera también enfermedades extremadamente graves e incurables las siguientes:

l) La hernia diafragmática congénita consiste en la herniación de parte del contenido abdominal dentro de la caja torácica a través de un defecto del diafragma. Puede comprometer en mayor o menor grado el desarrollo pulmonar, dando lugar a hipoplasia pulmonar e hipertensión pulmonar. El avance en el tratamiento de la hipertensión pulmonar han conseguido aumentar la supervivencia, pero persisten todavía tasas de morbilidad y mortalidad significativas. En la actualidad existen líneas de investigación abiertas para prevenir la hipoplasia pulmonar mediante terapia intrauterina. El diagnóstico prenatal, permite intubar al nacimiento para evitar el empeoramiento de la hipertensión pulmonar.

m) El hidrops fetal es una situación patológica en la que existe un acumulo de líquido en el espacio intersticial. Está definido por la presencia de edema generalizado, y o bien derrame pleural, o derrame pericárdico, o ascitis, o polihidramnios y placenta engrosada. El porcentaje de hidrops no inmune de causa idiopática varía según centros entre el 8% el 49%. A pesar de los avances en el diagnóstico fetal, no siempre es posible identificar la causa del hidrops con la evaluación prenatal. La mortalidad del hidrops fetal idiopático es elevada, alcanzando el 77% de los casos valorados desde el diagnóstico prenatal, y el 51% de

los casos analizados tras el nacimiento. El daño neurológico y el retraso psicomotor severo parecen estar principalmente relacionados con el grado de prematuridad y con el riesgo de afectación neurológica de la enfermedad subyacente al hidrops fetal.

n) Los tumores congénitos diagnosticados en el período fetal son muy raros y habitualmente benignos. Algunas de las complicaciones más habituales en el feto son la compresión de estructuras vitales.

Los teratomas son los tumores fetales más frecuentes, y la mayor parte de ellos aparecen a nivel sacrococcígeo y su principal complicación es el fallo cardíaco con evolución a hidrops fetal, con una alta mortalidad perinatal. La cirugía fetal está obteniendo resultados prometedores, pero por el momento la principal opción terapéutica es la cirugía en período neonatal. Tras la resección quirúrgica, bien sea intrauterina, o en período neonatal, es necesario un seguimiento estrecho por la posibilidad de recurrencias.

Otros tumores fetales tienen una localización específica, como el neuroblastoma en la glándula suprarrenal, el nefroma y el tumor de Wilms en el riñón, los rabdomiomas en el corazón o los tumores hepáticos.

ñ) La *esclerosis tuberosa* es una enfermedad multi-sistémica caracterizada por el desarrollo de hamartomas en diferentes órganos, principalmente en el sistema nervioso, la piel, el corazón, el riñón, los ojos, los pulmones y el hueso. Se hereda con carácter autosómico dominante, pero la mayor parte de los casos es debida a mutaciones espontáneas. La expresión clí-

nica es muy heterogénea, con un amplio espectro que varía desde pacientes con retraso mental grave y crisis incapacitantes, hasta individuos con inteligencia normal y ausencia de crisis, incluso dentro de una misma familia. Es difícil ofrecer una información concreta sobre el pronóstico de la enfermedad, dada la variabilidad en su expresión, y la posibilidad de futura afectación neurológica aún en ausencia de afectación cerebral visible en el período fetal.

5. Diagnóstico Genético Preimplantacional

La técnica consiste en analizar el material genético de una o dos células del embrión en estado de 8 células, en su tercer días de vida. Incorpora a todas las desventajas de los embriones generados por las Técnicas de Reproducción Humana Asistida, para la salud de los que llegan a nacer, el haber sufrido una biopsia considerable nada más arrancar a desarrollarse. Más aún, la tecnología exige para evitar contaminantes de material de los espermios que la fecundación *in vitro* se realice por micro-inyección de un espermio al citoplasma del óvulo; y esta variante de la fecundación es la que ha dado más problemas a los niños generados artificialmente³¹.

Al mismo tiempo, suma a todas las deficiencias del Diagnóstico Prenatal la enorme agresividad que destruye un porcentaje elevado de los embriones que se intentan analizar.

El cribado genético previo a la implantación, se anuncia como especialmente indicado y un «gran aliado para conseguir un embarazo a partir de los 40». La maternidad tardía, sobre todo si es el primer hijo, tiene un precio. Las mujeres que a edad avanzada aún son fértiles, tienen más riesgo de engendrar hijos con defectos cromosómicos, por lo que se les da la opción de una fecundación *in vitro* y someter sus embriones a un DGP para tener posibilidad de destruir aquello que al tercer día de vida tengan tara³². Pero el reloj biológico femenino no se detiene. Si ya la estimulación ovárica imprescindible en todas las técnicas de reproducción asistida genera alteraciones cromosómicas y genéticas a cualquier edad, un óvulo envejecido y tomado inmaduro no se fecunda correctamente. De hecho si el 50% de los abortos espontáneos tienen alteraciones cromosómicas, los abortos espontáneos de la FIV tienen alteraciones en un 65%.

Supone una experimentación humana directa, sin fines terapéuticos ni para el embrión que se manipula, se elige o descarta según el diagnóstico, ni para avance de la medicina perinatal. Más aún, dado que estas técnicas permiten disponer de varios embriones, se ha generado además una eugenesia «positiva», que busca se-

32 Staessen, C., Platteau, P., Van Assche, E., et al. "Comparison of blastocyst transfer with or without preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in couples with advanced maternal age: a prospective randomized controlled trial". *Human Reproduction* 19, 2004, 2849-2858. Collins, J.A. «Preimplantation genetic screening in older mothers». *New England Journal Medicine* 357, 2007, 61-63.

31 Cita 7.

leccionar unos embriones en función de terceros, por tener unas determinadas características, sexo, o carecer de posibles predisposiciones a enfermedades.

5.1. Técnica a prueba

Se ha discutido en la comunidad científica dados los elevados y frecuentes errores de diagnóstico, la necesidad de un examen y unos sistemas de control. El sistema de análisis ha resultado incapaz de detectar las alteraciones que se buscan sin margen de error. El elevado nivel de mosaicismo cromosómico -errores en las primeras divisiones celulares-, características del embrión temprano, ha hecho que una célula no sea representativa del embrión. Por otra parte, se ha usado la técnica de fluorescencia, que es incapaz de examinar todos los cromosomas, ya que apenas lee 7 u 8 del total de los 23 pares. Por todo ello, existe una fuerte falta de seguridad en el diagnóstico.

Además, se sabe que durante la primera fase del desarrollo embrionario las células alteradas, en su mayoría, van desapareciendo de forma natural. Es muy significativo el hecho ocurrido en 2011 en la Reunión del ESHRE, celebrada en Estocolmo. Un estudio del equipo de William G. Kearns, director del Centro de Preimplantación Genética en Maryland, ponía de manifiesto que los embriones con células defectuosas a los tres días de vida, por tener cromosomas de más o de menos, pueden corregir realmente sus errores genéticos, dos días después. Ya que se ha descrito la

posibilidad de que las células anormales mueran o incluso sean expulsadas hacia la zona exterior del embrión, y limitarse a dar lugar a los tejidos extraembrionarios, sin llegar a formar parte del feto. De hecho, un porcentaje de células de la placenta poseen errores en el número de cromosomas sin que eso afecte al desarrollo embrionario.

El re-análisis de 166 embriones no transferidos después del cribado por indicación de la avanzada edad de la madre ha mostrado que un 4% eran falsos positivos y otros tantos falsos negativos³³. El 34% de los positivos tenía al menos una célula con la misma alteración cromosómica que la diagnosticada inicialmente. Es decir, el análisis detecta anormalidad cromosómica en las células pero no determina la constitución cromosómica exacta del embrión. Se conoce que el PGS, de los primeros días y por FIS, para mujeres de más de 35 años no es válido para diagnóstico y no debería hacerse³⁴.

Sea cual sea la causa de los cambios del embrión en los primeros día de vida, lo que es evidente es que algunos de los diagnosticados negativamente y desecha-

33 Hanson, C., Hardarson, T., Lundin, K., Bergh, C., Hillensjo, T., Stevic, J., Westin, C., Selleskog, U., Rogberg, L., Wikland, M. "Re-analysis of 166 embryos not transferred after PGS with advanced reproductive maternal age as indication". *Hum Reprod* 24 (11), 2009, 2960-2964.

34 Harper, J., Coonen, E., De Rycke, M., Fiorentino, F., Geraedts, J., Goossens, V., Harton, G., Moutou, C., Pehlivan Budak, T., Renwick, P., Sen-Gupta, S., Traeger-Synodinos, J., Vesela, K. "What next for preimplantation genetic screening (PGS)? A position statement from the ESHRE PGD Consortium steering committee". *Human Reproduction* 25 (4), 2010, 821-823.

dos por ello, se recuperan. La recuperación muestra que no hay un aumento de la probabilidad de éxito en el embarazo por practicar el diagnóstico genético preimplantatorio 3 días después de la fecundación y contar los cromosomas. Un mensaje que debe conocer la sociedad.

Son serias objeciones de ciencia por las que se exige volverse a evaluar la práctica, métodos y fines de esta prueba diagnóstica.

5.2. Escasa eficacia

La técnica es muy agresiva por lo que deja a muchos embriones en el camino. Según los datos de los centros europeos de reproducción asociados en consorcio (ESHRE), por cada 2000 ciclos, resultan aproximadamente 17 mil embriones, y sólo se consigue biopsia de unos 12.000. Se transfieren unos 3000, de los que se consiguen unos 400 embarazos y nacen unos 330 niños. De ellos mueren alrededor del nacimiento buen número y muchos de los que sobreviven presentan taras.

El décimo informe³⁵ 37 recoge los datos de 57 centros con un total de 5887 ciclos de recogida de oocitos, 1516 embarazos y 1206 niños nacidos. Del total de ciclos, los embriones de 729 se analizan para detectar anomalías cromosómicas; los de 110 ciclos para conocer el sexo

para enfermedades ligadas al cromosoma X; 1203 para detectar enfermedades monogénicas y los embriones de 3753 ciclos para cribado. Y nada menos que de 92 ciclos se analiza el sexo, sin ningún motivo médico, sino por mera preferencia.

Se analizan con esta tecnología: -Anomalías cromosómicas: translocaciones. No detecta neuploidías, poliploidías y translocaciones.

- Enfermedades ligadas al sexo: síndrome frágil X, distrofia muscular de Duchenne, hemofilia
- Enfermedades monogénicas: fibrosis quística, beta-talasemia, distrofia miotónica, o la enfermedad de Huntington
- Talasemias, anemia de Fanconi, retinoblastoma, tumores asociados al gen BRCA2, encefalopatía, espina bífida

Además, sólo puede diagnosticarse una enfermedad de las numerosas causadas por alteraciones genéticas. De los largos listados para los que hay un test comercial para detectarlas solamente unas pocas aparecen en las publicaciones. El listado de enfermedades que se analizan en centros españoles es:

Atrofia muscular espinal. Huntington. Fibrosis quística. Distrofia miotónica tipo 1. Síndrome de Marfan. Ataxia espinocerebelosa. Síndrome de X frágil. Síndrome de Alport. Hemofilia A y B. Distrofia muscular de Duchene.

35 Harper, J.C., Wilton, L., Traeger-Synodinos, J., Goossens, V., Moutou, C., SenGupta, S.B., Pehlivan Budak, T., Renwick, P., De Rycke, M., Geraedts, J.P., Harton, G. "The ESHRE PGD Consortium: 10 years of data collection". *Human Reproduction Update* 18 (3), 2012, 234-247.

5.3. Daños por la biopsia en el contexto de la FIV

Varios estudios habían analizado el efecto de la biopsia³⁶ sin que puedan sacarse conclusiones debido a las variadas manipulaciones agresivas que de por sí mismas tienen las técnicas de fecundación in vitro, y hay muy pocos niños que hayan llegado a nacer, por lo que los datos no son estadísticamente significativos.

Aunque es muy dudoso un análisis basado en el estudio de una sola célula, y persiste la sombra de un efecto negativo de la biopsia sobre el normal desarrollo fetal, hay un esfuerzo en los centros de reproducción asistida y los laboratorios de análisis asociados por encontrar salida a la aplicación de estas técnicas. Se

trata de encontrar un equilibrio entre la autonomía de los progenitores, a cómo quieren que sea su hijo, y la obligación de los clínicos de tener en cuenta la salud de los niños que nacen como resultado de estas tecnologías.

6. Terapia Prenatal

La Terapia Prenatal busca un beneficio para el no nacido y que la intervención sea de bajo riesgo. Está comúnmente aceptado que para ofrecer cualquier procedimiento a favor de la salud o bienestar prenatal, se deben asegurar la probabilidad de curación o de beneficios potenciales, la seguridad de la intervención, basada en modelos experimentales en animales, y la evaluación de los riesgos sobre la vida y la salud de la madre. Lógicamente se requiere el consentimiento de ella tras información clara y objetiva sobre los riesgos y beneficios para ella y para el hijo.

Los procedimientos terapéuticos se llevan a cabo a través de dos modalidades. Una indirecta que consiste en administrar fármacos a la madre para que alcancen al feto por vía transplacentaria. Mientras que la modalidad directa actúa a nivel intrauterino. En general, las anomalías estructurales son tratadas con cirugía. Las metabólicas y las bioquímicas por medio de fármacos, o con tratamiento genético.

Para aquellas enfermedades que existe tratamiento, el Diagnóstico Prenatal se convierte en un «seguro de vida».

36 Hardy, K., Martin, K.L., Leese, H.J., Winston, R.M., Handyside, A.H. "Human preimplantation development *in vitro* is not adversely affected by biopsy at the 8-cell stage". *Human Reproduction* 5, 1990, 708-714. Banerjee, I., Shevlin, M., Taranissi, M., Thornhill, A., Abdalla, H., Ozturk, O., Barnes, J., Sutcliffe, A. "Health of children conceived after preimplantation genetic diagnosis: a preliminary outcome study". *Reproduction Biomedicine Online* 16, 2008, 376-38. Joris, H., Van den Abbeel, E., Vos, A.D. Van Steirteghem, A. "Reduced survival after human embryo biopsy and subsequent cryopreservation" *Human Reproduction* 14, 1999, 2833-2837. Lee, M. Munne, S. "Pregnancy after polar body biopsy and freezing and thawing of human embryos". *Fertility and Sterility* 73, 2000, 645-647. Magli, M.C., Gianaroli, L., Ferraretti, A.P., Toschi, M., Esposito, F. Fasolino, M.C. "The combination of polar body and embryo biopsy does not affect embryo viability" *Human Reproduction* 19, 2004, 1163-1169. Liebaers, I., Desmyttere, S., Verpoest, W., De Rycke, M., Staesse, C., Sermon, K., Devroey, P., Haentjens, P., Bonduelle, M. "Report on a consecutive series of 581 children born after blastomere biopsy for preimplantation genetic diagnosis" *Human Reproduction* 25 (1), 2010, 275-282.

6.1. Enfermedades con tratamiento indirecto prenatal

La tabla 4 muestra algunas enfermedades diagnosticable prenatalmente y tratables a través de la madre.

6.2. Cirugía fetal

Aún no está claro qué papel juega la cirugía fetal dado los riesgos para la gestante, los escasos resultados obtenidos y el riesgo de parto prematuro. Algunos autores se preguntan si no se debería emplear sólo para salvar la vida del feto o también para mejorar su calidad de vida.

a) En el primer caso, ante un defecto grave, la relación riesgo/beneficio estaría en principio a favor de una intervención prenatal. La cirugía fetal puede ser una buena opción en algunas de las patologías

cardiacas más serias, como la Estenosis Aórtica, o la Estenosis Pulmonar.

Algunas patologías génito-urinarias obstructivas son también muy graves. Un alto número, si sobrevive, es candidato al trasplante renal. En aquellos casos donde la obstrucción afectase a ambos riñones y se acompañara de reducción del flujo urinario, insuficiencia renal con afectación del aparato pulmonar y reducción del líquido amniótico, la intervención fetal podría estar indicada. Se ha desarrollado una técnica que consiste en la introducción de un catéter guiado por sonografía dentro de la vejiga del feto a través de una incisión en el abdomen materno; el catéter conecta la vejiga con el líquido amniótico permitiendo el drenaje de la orina.

Las bandas amnióticas (o displasia de Streeter) son cordones de sacos llenos de líquido que rodean al feto. En algunos

Tabla 4
Terapia indirecta transplacentaria

Defecto congénito	Característica	Tratamiento prenatal
Hiperplasia Adrenal congénita	Mutación enzima del metabolismo de la testosterona	Administración de dexametasona
Hipotiroidismo congénito	Exceso de hormonas tiroideas	Administración de L-tiroxina
Síndrome de Distrés Respiratorio	Inmadurez pulmonar	Corticosteroides
Anemia fetal	Reacción inmunológica materna Hemolisis. Hidrops	Transfusión de glóbulos rojos antes de la 34ª semana de de gestación
Trombocitopenia fetal	Aloanticuerpo plaquetario materno	Transfusiones intra-útero de plaquetas HPA compatibles. O administración de IgGev y/o corticoides a la madre.
Taquiarritmia supraventricular	Pueden conducir a fallo cardiaco con hydrops y muerte fetal	Administración de digoxina oral vía transplacentaria
Bloqueo Cardiaco completo	Anticuerpos maternos	Esteroides

casos pueden producir estrangulamiento de brazos, piernas, y dedos de manos y pies. Si no se restablece la circulación sanguínea el feto puede morir por seccionamiento del cordón umbilical o, cuanto menos, sufrir importantes daños en la extremidad estrangulada.

b) En segundo caso, puede que sea necesario intervenir antes del nacimiento. Algunos Centros llevan a cabo una cirugía –entre la 21ª y 27ª semana de gestación– cuando se diagnostica una mielomeningocele o espina bífida. La finalidad de la cirugía en esta patología no es curativa. Únicamente se pretende evitar una prolongada exposición de la médula espinal en el líquido amniótico y el riesgo de traumatismos en las últimas semanas de gestación.

c) Muy diferente es cuando no es ni grave ni necesario hacerlo en útero, como por ejemplo, para reparar el labio leporino y el paladar.

Las técnicas mejoran y se va consiguiendo avances de la cirugía mínimamente invasiva. La endoscopia fetal quirúrgica y la cirugía fetal guiada por imagen están reemplazando en muchas patologías a la cirugía abierta tradicional.

Terapia Génica combinada con Terapia Celular

Conocemos un gran número de enfermedades genéticas hereditarias que hoy en día se pueden diagnosticar en las primeras etapas de la vida prenatal. Una solución terapéutica en la que se lleva muchos años trabajando, aunque con escasos resultados, es la Terapia Genética

dirigida a sustituir el gen afectado por uno correcto en el tejido en el que tiene consecuencias la mutación.

El problema más difícil de resolver es cómo hacer llegar el vector que contiene el gen correcto al tejido dañado o con peligro de daño. El sistema más asequible es obviamente la sangre, y de hecho se ha empleado desde el 2002 en niños con trastornos del sistema inmunológico³⁷. Las células inmaduras de la sangre del cordón umbilical se están usando para trasplante en niños con enfermedades de las células sanguíneas.

Al mismo tiempo los grandes avances realizados en la Terapia Regenerativa con células autólogas de la médula ósea, ha permitido ya ensayos en que las células madre hematopoyéticas han sido empleadas como transportadoras del vector, un lentivirus, para tratar graves enfermedades neurodegenerativas en niños³⁸, en las que la carencia de enzimas

37 Cavazzana-Calvo, M., Hacein-Bey, S., De Saint Basile, G., Gross, F., Yvon, E., Nussbaum, P. et al. "Gene Therapy of Human Severe Combined Immunodeficiency (SCID)-X1 Disease" *Science* 288(5465), 2000, 669-672. Noia, G. et al. "The Intracelomic Route: A new approach for in utero cord blood stem cell transplantation" *Fetal Diagnostic Therapy* 19(1), 2004, 13-22. Flake, A.W. "In utero stem cell transplantation" *Best Pract Research Clinic Obstet Gynaecol* 18(6), 2004, 941-958. Javazon, E.H., Merchant, A.M., Danzer, E., Flake, A.W. "Reconstitution of hematopoiesis following intrauterine transplantation of stem cells" *Methods Molecular Medicine* 105, 2005, 81-94. Goldstein, G., Toren, A., Nagler, A. "Human umbilical cord blood biology, transplantation and plasticity" *Current Medicine Chemistry*; 13(11), 2006, 1249-1259.

38 Cfr. Comentario: Naldini, L. "A Comeback for gene therapy" *Science* 326, 2009, 805, al trabajo de Cartier, N. et al. *Science* 326, 2009, 818. Otros avances en terapia Genética: Aliute, A. et al. *New*

del metabolismo de los lípidos ocasiona depósitos en el cerebro.

Son enfermedades hereditarias susceptibles a ser tratadas con estas terapias, posiblemente en breve plazo, las hemoglobinopatías, las enfermedades hematopoyéticas, las inmunodeficiencias, y una serie de errores congénitos del metabolismo de la etapa prenatal como *Mucopolisacaridosis* (síndrome de Hurler, de Hunter, Maroteaux-Lamy, entre otras), y *Mucolipidosis* (como la enfermedad de Fabry, la de Gaucher, Niemann-Pick, etc.).

6.3. Medicina Perinatal Preventiva

Un importante campo de profilaxis para preservar la salud en el periodo periconcepcional y en las primeras semanas de la gestación es la administración de ácido fólico. Este complejo vitamínico ayuda a prevenir la aparición de defectos del tubo neural (anencefalia y espina bífida) en un 75-80%³⁹.

La prevención y el tratamiento de distintas infecciones maternas (rubéola, toxoplasmosis, citomegalovirus, herpes simple, hepatitis B y C, Parvovirus B-19, HIV, etc.) incide directamente en la salud

del concebido. También distintos trabajos han relacionado el uso abusivo de ciertas sustancias⁴⁰ estupefacientes, tabaco, etc. El alcohol⁴¹, puede producir una embrio-fetopatía alcohólica. La exposición del feto a etanol durante períodos críticos del desarrollo del sistema nervioso central, se relaciona con la muerte de neuronas. La toxicidad fetal se puede manifestar en anomalías congénitas: microcefalia, hipoplasia del nervio óptico, retraso del desarrollo, anomalías faciales, hiperactividad, retraso del crecimiento, fallecimiento fetal y nacimiento pre-término. En esta misma línea se pueden incluir la prescripción de fármacos potencialmente teratógenos durante el primer trimestre de gestación.

7. Medicina Paliativa en el final de la vida temprana

Cuando un feto es diagnosticado de alguna enfermedad, que irrevocablemente le conducirá a la muerte inminente intrauterina o postnatal, existe una Medicina Paliativa, igual que para la vida terminal de cualquier persona, sea cual sea su edad.

En este punto, como en muchos otros en el campo de la Medicina, se entra en una zona límite, donde con frecuencia no es posible emitir un juicio definitivo sobre la posible evolución de la situación

England *Journal Medecine* 360, 2009, 447; Fischer, A., Cavazzana-Calvo, M. *Lancet* 371, 2008, 2044. Miller, J.W. *New England Journal Medicine* 358, 2008, 2282.

39 Evans, M.I. et al. "Impact of Folic Acid Fortification in the United States: Markedly Diminished High Maternal Serum Alpha-Fetoprotein Values" *Obstetrics and Gynaecology* 103, 2004, 474-479. Merseureau, P., Killer, K., Carter, H. et al. "Spina Bifida and Anencephaly Before and After Folic Acid Mandate. United States, 1995-1996 and 1999-2000" *JAMA* 292, 2004, 325-326. Goh, Y.I., Koren, G. "Folic acid in pregnancy and fetal outcomes" *Journal of Obstetrics and Gynecology* 28(1), 2008, 3-13.

40 Voto, L.S., Siufi, A.J. "Substance abuse during pregnancy", en: Hervenak, F.A., Kurjak, A., Papp, Z. "The Fetus as a patient. The envolving Challenge" NY-London 2002, pp. 276-285, pp. 278ss.

41 Floyd, R.L., Sobell, M., et al. "Preventing alcohol-exposed pregnancies: a randomized controlled trial" *American Journal Preventive Medicine* 32(1), 2007, 1-10.

fetal hasta el momento del nacimiento, o incluso más adelante. Por estos motivos resulta extremadamente importante intentar distinguir entre *feto enfermo* y *feto en estado terminal*. En este último caso no sólo depende de la enfermedad sino en las posibilidades terapéuticas que existan, y de las que puedan estar al alcance del centro sanitario en un momento dado. Una deficiente práctica médica de algunos facultativos que no informan correcta, veraz, y responsablemente a los progenitores sobre todos los aspectos del diagnóstico, tratamiento y pronóstico hace que en algunos casos de enfermo, curable o no, pase a ser considerado terminal.

El *acompañamiento* no sólo responde a la realidad del feto como paciente, que si no puede ser curado al menos debe ser acompañado hasta el final, como sucede en los adultos en la etapa terminal de su vida, con los cuidados paliativos. La muerte es un proceso natural, incluso cuando acaece al inicio de la vida. Y los cuidados de la vida terminal intentan conseguir la mejor calidad de vida posible hasta el fallecimiento. El acompañamiento corresponde también a un modo humano de acompañar a la madre, y al resto de la familia, a llevar lo mejor posible la pérdida de ese hijo. Se participa así en el apaciguamiento de la angustia, que puede aparecer ante el hecho de esa muerte anunciada, y al frecuente sentimiento de culpa en los progenitores.

Para orientar a las familias con fetos terminales que desean llevar a término el embarazo sea cual sea el diagnóstico de anomalía o su pronóstico, han surgido los

Perinatal Hospices⁴² y sus Programas de cuidados paliativos perinatales⁴³.

La Medicina paliativa fetal muestra que los defectos graves, incompatibles con la vida, producen la muerte natural más tarde o más temprano. En las cromosopatías graves, como los síndromes de Edwards y de Patau, en enfermedades fetales incompatibles con la vida como la anencefalia o la agenesia renal bilateral, es preferible la muerte natural del feto enfermo. La enfermedad no le causa dolor y sí se lo puede generar su destrucción. Cuando el diagnóstico de una enfermedad letal se ha realizado, los padres han de poder tener la opción de dejar que la naturaleza siga su curso.

Un porcentaje de los progenitores con un feto que padece severas anomalías cromosómicas o anatómicas elige continuar con el embarazo⁴⁴. Si se les ofrece

42 En la página web (www.perinatalhospice.org) se puede encontrar un listado de estos Programas hospitalarios. Hoeldtke, N.J., Calhoun, B.C. "Perinatal Hospice" *American Journal Obstetrics Gynecology* 185, 2001, 525-529. Catlin, A., Carter, B. "Creation of a Neonatal End-of-Life Palliative Care Protocol" *Journal of Perinatology* 22(3), 2002, 184-195. Calhoun, B.C., Napolitano, P., Terry, M.V., Bussey, C., Hoeldtke, N.J. "Perinatal Hospice: comprehensive care for the family of the fetus with a lethal condition" *Journal Reproductive Medicine* 48, 2003, 343-348. D'Almeida, M., Hume, R.F., Lathrop, A., Njoku, A., Calhoun, B.C. "Perinatal Hospice: Family-Centered Care of the Fetus with a Lethal Condition" *Journal of American Physicians and Surgeons* 11(2), 2006, 52-55.

43 Catlin, A., Carter, B. "Creation of a neonatal end-of-life palliative care protocol" *Journal of Perinatology* 22.3, 2002, 184-195.

44 Schechtman, K.B., Gray, D.L. Baty, J.D. Rothman, S.M. "Decision-making for termination of pregnancies with fetal anomalies: analysis of 53,000 pregnancies" *Obstetric Gynecology* 99(2), 2002, 216-222.

acompañamiento este porcentaje asciende significativamente⁴⁵. En el Hospital Memorial de Rockford, donde el 75% de los pacientes escogieron continuar con el embarazo en un ambiente de cuidado, a pesar de que el diagnóstico genético

indicara una condición letal. Tras la experiencia los padres demostraban una actitud diferente ante la aceptación de la muerte del hijo. La eficacia y humanidad de estos centros o similares deberían suponer una prioridad⁴⁶.

45 Calhoun, B.C., Napolitano, P., Terry, M.V., Bussey, C., Hoeldtke, N.J. "Perinatal Hospice: comprehensive care for the family of the fetus with a lethal condition" *Journal Reproduction Medicine* 48, 2003, 343-348.

46 Cfr. Balaguer, Albert, et al. "The model of Palliative Care in the perinatal setting: a review of the literature." *BMC pediatrics* 12, 2012, 20-25.