

# **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**

## **NONINVASIVE PRENATAL GENETIC DIAGNOSIS: A BIOETHICAL REFLECTION ON THE USE OF NONINVASIVE PRENATAL DIAGNOSIS FROM THE ANALYSIS OF NUCLEIC ACIDS PRESENT IN MATERNAL PERIPHERAL BLOOD**

**Fermín J. González-Melado, Maria Luisa Di Pietro**

*Pontificio Istituto Giovanni Paolo II*

*Piazza S. Giovanni in Laterano, 4*

*00120 CITTÀ DEL VATICANO*

*ferminjgm@hotmail.com, mldipietro@libero.it*

### **Resumen**

La utilización de técnicas de análisis de ácidos nucleicos fetales presentes en sangre periférica materna, para la elaboración del diagnóstico prenatal genético no invasivo, es un hecho en la práctica clínica en el caso de determinadas enfermedades. En los próximos años entrará a formar parte de la rutina de control diagnóstico fetal. El

presente trabajo pretende analizar la situación actual de estas técnicas así como los principales problemas éticos que se derivan de la relación entre diagnóstico prenatal no invasivo y aborto eugenésico y los problemas específicos que plantea el diagnóstico prenatal genético no invasivo a partir del uso de ácidos nucleicos presentes en sangre periférica materna. Entre las conclusiones obtenidas destacan las siguientes: hacemos una valoración ética positiva del uso de la técnica cuando esté dirigida a las mujeres embarazadas que estén en una situación de alto riesgo, definido sobre la base de criterios médicos y deontológicos, sin poner en peligro la integridad del feto; una valoración ética negativa cuando el diagnóstico prenatal genético no invasivo conlleve una finalidad eugenésica y se establezca una conexión entre diagnóstico prenatal y aborto eugenésico en caso de un resultado positivo. El diagnóstico prenatal no invasivo reforzará la imagen de la persona con discapacidad como un individuo a excluir de la sociedad. La utilización masiva de este tipo de diagnóstico prenatal disminuirá la autonomía de la mujer/pareja a la hora de la toma de decisiones. Las autoridades sanitarias podrán utilizar el diagnóstico prenatal genético no invasivo como medio de «prevención» de enfermedades genéticas al producirse un abaratamiento de los costes, un aumento en el número de fetos con malformación detectados y una disminución del número de abortos indirectos que producían las técnicas invasivas.

**Palabras clave:** diagnóstico Prenatal, Diagnóstico Prenatal no invasivo, Eugenesia, Consejo genético, Síndrome de Down, ADN fetal, ARNm fetal.

## Abstract

The use of techniques that analyse the fetal nucleic acids present in maternal peripheral blood for the preparation of non-invasive prenatal genetic diagnosis, is a clinical reality in the case of certain diseases. In the coming years, it will become part of the routine monitoring for fetal diagnosis. This study analyzes the current status of these techniques as well as the major ethical issues arising from the relationship between - prenatal diagnosis and eugenic abortion, and the specific problems posed by - prenatal genetic diagnosis based an analysis of the nucleic acids present in maternal peripheral blood. Among the conclusions are the following: we make a positive ethical evaluation of the technique when it is aimed at pregnant women who are in a situation of high risk, defined on the basis of medical standards and ethics, without compromising the integrity of the fetus. We make a negative ethical evaluation when non-invasive prenatal genetic diagnosis has a eugenic purpose and will establish a connection between prenatal diagnosis and eugenic abortion in case of a positive result. Non-invasive prenatal diagnosis increases the image of the disabled person as an individual that has to be excluded from society. The widespread use of non-invasive prenatal diagnosis will decrease the autonomy of women / couples when it comes to making decisions. Health authorities may use non-invasive prenatal

diagnosis as a way of “preventing” genetic diseases, since it will lower costs, increase the number of malformed fetuses detected and a decrease the number of indirect abortions involving invasive techniques.

**Key words:** prenatal Diagnosis, noninvasive Prenatal Diagnosis, Eugenics, Genetic Counseling, Down’s Syndrome, fetal DNA, fetal RNAm.

## 1. Introducción

El tema del diagnóstico prenatal (en adelante DP) no es nuevo en el campo de la bioética, pero los aspectos clínicos que debemos afrontar no son los mismos que hace cuarenta años. El descubrimiento de material genético fetal en la sangre periférica materna ha disparado las expectativas ante la posible utilización del diagnóstico prenatal genético no invasivo (en adelante DPGNI). Estos avances han venido acompañados de profundos cambios en la cultura occidental que han provocado un aumento en la utilización del diagnóstico prenatal no invasivo (ecografía y tests bioquímicos) y del recurso a las técnicas invasivas para el diagnóstico prenatal genético (amniocentesis, biopsia de vellosidades coriales y cordocentesis). Entre las razones que están detrás de este aumento son la mayor edad de la mujer en el primer embarazo, la consideración del hijo como producto deseado por los padres y la búsqueda del hijo perfecto.

En este contexto, el diagnóstico prenatal ha cobrado un nuevo protagonismo. La búsqueda de técnicas eficaces, y no invasivas, se convierte en una prioridad. A nivel estatal se incrementan las políti-

cas de cribado prenatal transformando el diagnóstico prenatal genético en una verdadera «selección fetal»<sup>1</sup>.

En la primera parte del artículo analizamos la investigación más reciente sobre técnicas de diagnóstico prenatal genético no invasivo y sus aplicaciones actuales y futuras. En la segunda parte abordaremos los problemas éticos del diagnóstico prenatal en general y presentaremos una valoración ética sobre la utilización del análisis de los ácidos nucleicos fetales presentes en sangre periférica materna para la realización del diagnóstico prenatal genético no invasivo.

## 2. El diagnóstico prenatal genético no invasivo: DPGNI

Los métodos de diagnóstico prenatal no invasivos (cómo ecografía y tests bioquímicos) miden esencialmente epifenómenos que están asociados con determinadas patologías (ej. trisomía 21) y no llegan al núcleo de la patología directamente. Las pruebas invasivas

---

1 Serra, A. «La malattia genetica: selezione o solidarietà?». *La Civiltà Cattolica* 140, (1989), 218-231, 225.

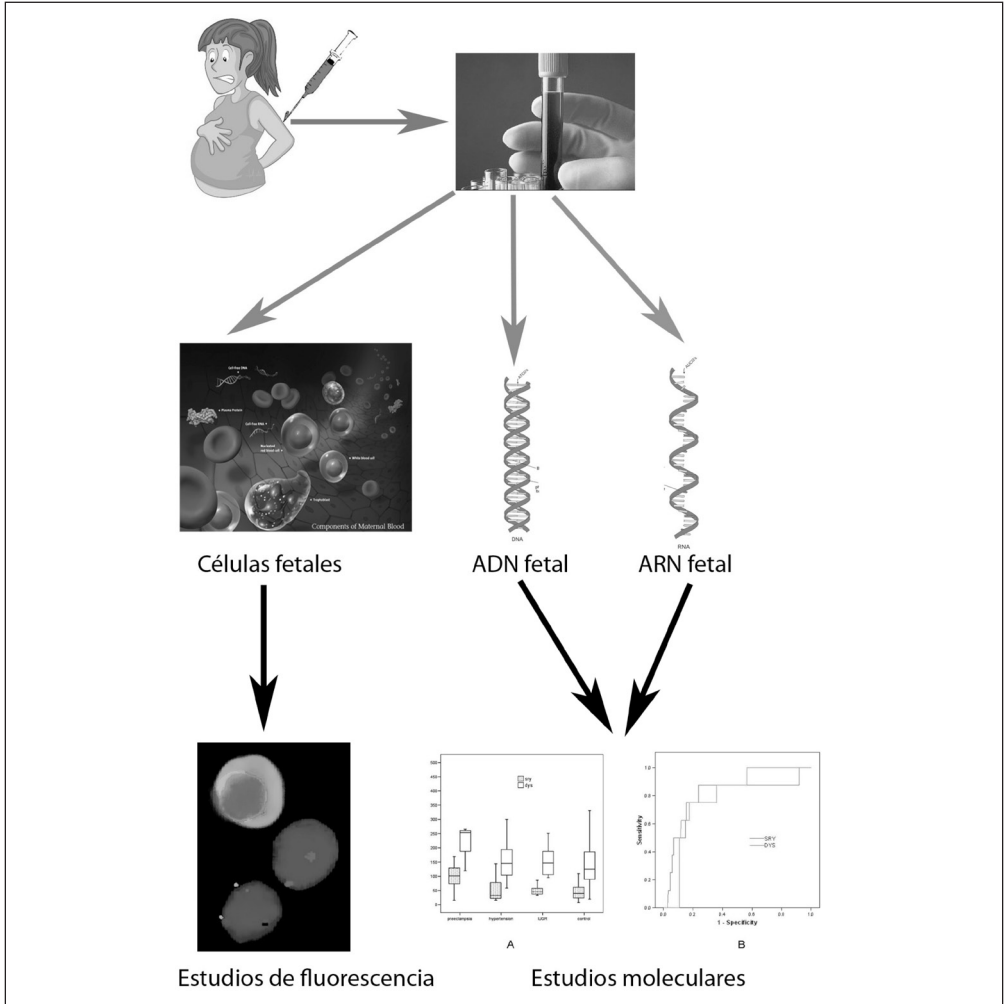


FIGURA 1. *Diferencias en el abordaje del DPGNI.*

(amniocentesis, biopsia de vellosidades coriales y cordocentesis) se realizan para la recogida de tejido fetal con las que se lleva a cabo el diagnóstico citogenético y molecular prenatal. Estas técnicas invasivas implican un riesgo de pérdida fetal que se cifra entre el 0,5-3%. Tanto las técnicas invasivas como no invasivas

presentan limitaciones en cuanto a la ventana de tiempo en la que se pueden llevar a cabo estas pruebas.

Estas limitaciones han obligado a los investigadores a buscar nuevos métodos de diagnóstico prenatal genético no invasivo y más concretamente al *estudio genético del feto a partir del análisis de la sangre*

materna<sup>2</sup> (Figura 1). Este nuevo método de diagnóstico prenatal no conlleva ningún riesgo de pérdida fetal al realizarse a partir de una muestra de sangre periférica materna. Existen dos abordajes diferentes en el DPGNI:

a) El estudio de **células fetales** circulantes en sangre materna.

b) El estudio de **ácidos nucleicos fetales libres (ADN fetal y ARN fetal)** circulantes en sangre materna.

### 2.1. Células fetales presentes en sangre materna

En el año 1997, Bianchi y colaboradores<sup>3</sup> determinaron la presencia de una única célula fetal (eritoblasto) por cada mililitro de sangre materna lo que derivó en la búsqueda de métodos de aislamiento y enriquecimiento de dichas células para su posterior análisis. Los trabajos sobre métodos de aislamiento, enriquecimiento y análisis de células fetales permitieron realizar diversos estudios prenatales como son la determinación del sexo fetal<sup>4</sup>,

determinación de mosaicismos confinados a la placenta<sup>5</sup>, detección de diversas aneuploidías fetales<sup>6</sup> y diagnóstico de enfermedades de herencia mendeliana<sup>7</sup>.

En la actualidad el empleo de las células fetales en sangre materna ha pasado a un segundo plano dentro del DPGNI debido al descubrimiento de ácidos nucleicos (ADN y ARN) fetales libres circulantes en sangre materna. Las principales razones para desestimar el uso de las células fetales para realizar un DPGNI son: a) el escaso número de células fetales<sup>8</sup>, b) la metodología requerida para el estudio de las células fetales es compleja, tediosa y costosa, c) se ha descrito que la cromatina en los eritoblastos fetales se compacta antes de que el núcleo sea expulsado de la

2 Cfr. Lo, Y.M. «Noninvasive prenatal detection of fetal chromosomal aneuploidies by maternal plasma nucleic acid analysis: a review of the current state of the art». *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 116, (2009), 152-157.

3 Cfr. Bianchi, D.W. et al., «PCR quantitation of fetal cells in maternal blood in normal and aneuploid pregnancies». *American Journal of Human Genetics* 61, (1997), 822-829.

4 Cfr. Rodríguez de Alba, M. et al., «Prenatal diagnosis on fetal cells obtained from maternal peripheral blood: report of 66 cases». *Prenatal Diagnosis* 19, (1999), 934-940; Cfr. Hromadnikova, I. et al. «Non-invasive fetal sex determination on fetal erythroblasts from the maternal circulation using fluorescence in situ hybridisation». *Fetal Diagnosis Therapy* 17, (2002), 193-199; Cfr. Bianchi, D.W. et al.

«Fetal gender and aneuploidy detection using fetal cells in maternal blood: analysis of NIFTY I data. National Institute of Child Health and Development Fetal Cell Isolation Study». *Prenatal Diagnosis* 22, (2002), 609-615.

5 Cfr. Bischoff, F.Z. et al. «Detection of low-grade mosaicism in fetal cells isolated from maternal blood». *Prenatal Diagnosis* 15, (1995), 1182-1184; Cfr. Rodríguez de Alba, M. - González-González, M.C. - Palomino, P. - Ramos, C. «Prenatal diagnosis on fetal cells from maternal peripheral blood in cases of confined placental mosaicism». *Prenatal Diagnosis* 20, (2000), 264-265.

6 Cfr. Elías, S. et al. «First trimester prenatal diagnosis of trisomy 21 in fetal cells from maternal blood». *Lancet* 340, (1992), 1033; Cfr. Rodríguez de Alba, M. et al. «Prenatal diagnosis on fetal cells from maternal blood: practical comparative evaluation of the first and second trimesters». *Prenatal Diagnosis* 21, (2001), 165-170.

7 Cfr. Saker, A. et al. «Genetic characterization of circulating fetal cells allows non-invasive prenatal diagnosis of cystic fibrosis». *Prenatal Diagnosis* 26, (2006), 906-916.

8 Cfr. Bianchi, D.W. et al. «PCR quantitation of fetal cells...», *op.cit.*, 827. La cantidad sería de un equivalente genómico por mililitro de sangre.

célula haciendo que el análisis mediante técnicas de fluorescencia por hibridación no sea fiable<sup>9</sup>, d) aproximadamente la mitad de los eritroblastos existentes en sangre materna son de origen materno, lo que dificulta el diagnóstico fetal<sup>10</sup>.

Aunque todavía existen algunos grupos trabajando en el estudio de las células fetales<sup>11</sup>, la mayoría de estudios realizados en la actualidad en el campo del DPGNI se centran en el empleo de ácidos nucleicos fetales libres circulantes en sangre materna.

## 2.2. ADN fetal libre circulante en sangre materna

Dada la gran similitud, como elemento invasivo, entre un tumor y el tejido placentario<sup>12</sup> y considerando los estudios previamente descritos en plasma de pacientes con cáncer, los doctores Lo y Corbetta plantearon y demostraron la existencia de ADN fetal libre circulante

en el torrente sanguíneo materno<sup>13</sup>. Dicha confirmación se basó en la detección de secuencias específicas del cromosoma Y en plasma y suero de gestantes con un feto varón, obteniendo una sensibilidad de detección del 80% en plasma y 70% en suero. Este nuevo descubrimiento representó un gran avance dentro del campo del diagnóstico prenatal no invasivo debido a que la proporción de ADN fetal libre presente en plasma/suero de gestante era superior al ADN presente en las células fetales existentes en el torrente sanguíneo materno<sup>14</sup>.

El ADN fetal coexiste en el plasma/suero materno con ADN libre de origen materno. Aunque se han demostrado cantidades similares de ADN fetal en ambas fracciones sanguíneas<sup>15</sup> la diferencia en la sensibilidad a favor del plasma fue atribuida a la menor presencia de ADN materno, debido a la falta de coagulación<sup>16</sup>. El plasma materno ha sido la fracción elegida desde entonces para el estudio del ADN fetal. Mediante el estudio de embarazos por fecundación asistida se ha demostrado que la edad gestacional más temprana a la que se detecta la presencia de ADN fetal en sangre materna es el día

---

9 Cfr. Babochkina, T. *et al.* «Direct detection of fetal cells in maternal blood: a reappraisal using a combination of two different Y chromosome-specific FISH probes using a single X chromosome-specific probe». *Gynecology and Obstetrics* 273, (2005), 166-169.

10 Cfr. Troeger, C. *et al.* «Approximately half of the erythroblasts in maternal blood are of fetal origin». *Molecular of Human Reproduction* 5, (1999), 1162-1165.

11 Cfr. Borgatti, M. *et al.* «New trends in non-invasive prenatal diagnosis: applications of dielectrophoresis-based Lab-on-a-chip platforms to the identification and manipulation of rare cells». *International Journal of Molecular Medicine* 21, (2008), 3-12.

12 Cfr. Strickland, S. - Richards, W.G. «Invasion of the trophoblasts». *Cell* 71, (1992), 355-357.

---

13 Cfr. Lo, Y.M. - Corbetta, N. «Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum». *Lancet* 350, (1997), 485-487.

14 Cfr. Lo, Y.M. *et al.* «Quantitative analysis of fetal DNA in maternal plasma and serum: implications for noninvasive prenatal diagnosis». *American Journal of Human Genetics* 62, (1998), 768-775.

15 *Ibid.*, 772.

16 Cfr. Lee, T.H. - Montalvo, L. - Chrebtow, V. - Busch, M.P. «Quantitation of genomic DNA in plasma and serum samples: higher concentrations of genomic DNA found in serum than in plasma». *Transfusion* 41, (2001), 276-282.

18 tras la transferencia del embrión<sup>17</sup>. A partir de este momento la presencia de ADN fetal en el plasma materno se hace más notable a medida que la gestación avanza<sup>18</sup>; representando entorno al 3% (25,4 equivalentes genómicos por ml. de sangre) del ADN total presente en plasma materno en estadios tempranos de la gestación y un 6% (292,2 equivalentes genómicos por ml. de sangre) a término<sup>19</sup>.

Varios grupos han descrito que el ADN fetal desaparece rápidamente del plasma materno presentando una vida media de menos de 20 minutos<sup>20</sup>. Los estudios más recientes muestran que el ADN fetal es detectable hasta 48 horas después del alumbramiento, desapareciendo tras este periodo de tiempo<sup>21</sup>. En algunas situaciones patológicas se ha descrito el aumento de la cantidad de ADN fetal o total en plasma materno. Algunas de estas situaciones son, preeclampsia o retraso en crecimiento intrauterino<sup>22</sup>,

trisomía 21<sup>23</sup> trisomía 13<sup>24</sup>, polihidramnios<sup>25</sup>, abortos espontáneos<sup>26</sup> o parto pretérmino<sup>27</sup>, hiperémesis gravidarum<sup>28</sup> y embarazos con placenta invasiva<sup>29</sup>. Sin embargo, no se ha observado un aumento

---

Cfr. Smid, M. *et al.* «Correlation of fetal DNA levels in maternal plasma with Doppler status in pathological pregnancies». *Prenatal Diagnosis* 26, (2006), 785-790.

23 Cfr. Lo, Y.M. *et al.* «Increased fetal DNA concentrations in the plasma of pregnant women carrying fetuses with Trisomy 21». *Clinical Chemistry* 45, (1999), 1747-1751; Cfr. Zhong, X.Y. *et al.* «Fetal DNA in maternal plasma is elevated in pregnancies with aneuploid fetuses». *Prenatal Diagnosis* 20, (2000), 795-798; Cfr. Jorgez, C.J. *et al.* «Elevated levels of total (maternal and fetal) beta-globin DNA in maternal blood from first trimester pregnancies with trisomy 21». *Human Reproduction* 22, (2007), 2267-2272.

24 Cfr. Zhong, X.Y. *et al.* «Fetal DNA in maternal plasma is elevated...», *op.cit.*, 795; Cfr. Wataganara, T. *et al.* «Maternal serum cell-free fetal DNA levels are increased in cases of trisomy 13 but not trisomy 18». *Human Genetics* 112, (2003), 204-208.

25 Cfr. Zhong, X.Y. *et al.* «High levels of fetal erythroblasts and fetal extracellular DNA in the peripheral blood of a pregnant woman with idiopathic polyhydramnios: Case Report». *Prenatal Diagnosis* 20, (2000), 838-841.

26 Cfr. Yin, A. *et al.* «Correlation of maternal plasma total cell-free DNA and fetal DNA levels with short term outcome of first-trimester vaginal bleeding». *Human Reproduction* 22, (2007), 1736-1743.

27 Cfr. Leung, T.N. *et al.* «Maternal plasma fetal DNA as a marker for preterm labour». *Lancet* 352, (1998), 1904-1905; Cfr. Farina, A. *et al.* «High levels of fetal cell-free DNA in maternal serum: A risk factor for spontaneous preterm delivery». *American Journal of Obstetrics Gynecology* 193, (2005), 421-425.

28 Cfr. Sekizawa, A. *et al.* «Cell-free fetal DNA is increased in plasma of women with hyperemesis gravidarum», en *Clinical Chemistry* 47, (2001), 2164-2165.

29 Cfr. Sekizawa, A. *et al.*, «Increased cell-free fetal DNA in plasma of two women with invasive placenta». *Clinical Chemistry* 48, (2002), 353-354.

---

17 Cfr. Guibert, J. *et al.* «Kinetics of SRY gene appearance in maternal serum: detection by Real Time PCR in early pregnancy after assisted reproductive technique». *Human Reproduction* 18, (2003), 1733-1736.

18 Cfr. Lo, Y.M. *et al.*, «Quantitative analysis of fetal DNA in maternal...», *op.cit.*, 771.

19 *Ibid.*, 768.

20 Cfr. Ng, E.K. *et al.* «mRNA of placental origin is readily detectable in maternal plasma». *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.* 100, (2003), 4748-4753.

21 Cfr. Bustamante-Aragones, A. *ADN fetal en plasma materno: nuevas estrategias para el estudio de mutaciones de herencia paterna y diagnóstico prenatal no invasivo del sexo fetal*. Tesis doctoral europea. Fundación Jiménez Díaz-Capio, CIBERER, Madrid, 2008.

22 Cfr. Lo, Y.M. *et al.* «Quantitative abnormalities of fetal DNA in maternal serum in preeclampsia», en *Clinical Chemistry* 45, (1999), 184-188;

significativo de ADN fetal circulante en plasma materno en los casos de embarazos por fecundación in vitro<sup>30</sup>, fetos con trisomía 18<sup>31</sup> y consumo de tabaco durante el embarazo<sup>32</sup>.

Pero, ¿de dónde procede el ADN fetal presente en la sangre materna? Varias evidencias señalan a la placenta como la fuente principal de ADN fetal en plasma materno: la existencia de ADN de células de la placenta en plasma materno en casos de anomalías cromosómicas confinadas a la placenta<sup>33</sup>, la existencia de productos de transcripción de genes de expresión placentaria<sup>34</sup> y la presencia de ADN fetal después de que la placenta se haya formado pero anterior a la formación del sistema circulatorio fetal<sup>35</sup>.

El origen trofoblástico del ADN fetal ha sido confirmado a través de un estudio

30 Cfr. Pan, P.D. *et al.* «Cell-free fetal DNA levels in pregnancies conceived by IVF». *Human Reproduction* 20, (2005), 3152-3156.

31 Cfr. Tsui, N.B. *et al.* «Non-invasive prenatal detection of fetal trisomy 18 by RNA-SNP allelic ratio analysis using maternal plasma SERPINB2 mRNA: a feasibility study». *Prenatal Diagnosis* 29, (2009), 1031-1037.

32 Cfr. Lapaire, O. *et al.* «Maternal smoking: effect on circulating cell-free fetal and total DNA levels in maternal plasma from the second trimester». *Obstetrics and Gynecology* 110, (2007), 1358-1363.

33 Cfr. Masuzaki, H. *et al.*, «Detection of cell free placental DNA in maternal plasma: direct evidence from three cases of confined placental mosaicism». *Journal of Medical Genetics* 41, (2004), 289-292.

34 Cfr. Chim, S.S. *et al.* «Detection of the placental epigenetic signature of the maspin gene in maternal plasma». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102, (2005), 4753-4758.

35 Cfr. Guibert, J. *et al.* «Kinetics of SRY gene appearance in maternal serum...», *op.cit.*, 1733.

realizado en embarazos anembrionicos<sup>36</sup> (embarazo anormal en el que hay una placenta intrauterina de primer trimestre pero no hay embrión). Hoy en día se acepta que la mayor parte del ADN fetal presente en sangre materna procede de la apoptosis de las células trofoblásticas, aunque también podría existir una contribución minoritaria procedente de la apoptosis de las células hematopoyéticas.

### 2.3. El ARNm fetal circulante en sangre materna

Años después del descubrimiento de ADN fetal en sangre materna se demostró la existencia de ARNm fetal<sup>37</sup>. Desde el descubrimiento de su presencia en plasma materno, diversos estudios han descrito la detección de diferentes moléculas de ARNm de origen placentario, apoyando la hipótesis que propone a la placenta como principal fuente de ácidos nucleicos fetales en sangre materna<sup>38</sup>. La confirmación de

36 Cfr. Alberry, M. *et al.* «Free fetal DNA in maternal plasma in anembryonic pregnancies: confirmation that the origin is the trophoblast». *Prenatal Diagnosis* 27, (2007), 415-418.

37 Cfr. 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; Cfr. 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.

38 Cfr. Ng, E.K. *et al.* «mRNA of placental origin is readily detectable in maternal plasma». *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.* 100, (2003), 4748-4753; Cfr. Oudejans, C.B. *et al.* «Detection of chromosome 21-encoded mRNA of placental origin in maternal plasma». *Clinical Chemistry* 49, (2003), 1445-1449; Cfr. Go, A.T. *et al.*, «Detection of placental transcription factor mRNA in maternal plasma». *Clinical Chemistry* 50, (2004), 1413-1414; Cfr. Tsui, N.B. *et al.* «Systematic micro-



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 en el DPGNI, independientemente del sexo genético del feto.

El ARNm se puede encontrar en el plasma materno desde prácticamente el comienzo de la gestación<sup>39</sup>, por ejemplo en la cuarta semana se detectan los ARNm del lactógeno placentario humano (en adelante hPL) y de subunidad b de la gonadotropina coriónica humana (en adelante bhCG). Además, las concentraciones de los distintos tipos de ARNm en el plasma materno están correlacionadas con las variaciones conocidas de los correspondientes productos proteicos de acuerdo a la edad de gestación. Este dato nos indica que la medida de ARNm placentario en el plasma materno puede proveer un nuevo método para la monitorización y DPGNI, permitiendo el conocimiento de las características fisiológicas y patológicas del feto<sup>40</sup>.

En los últimos cinco años se insiste en la utilización de la tecnología de *microarray* para la identificación sistemática de marcadores de ARNm procedentes de

placenta<sup>41</sup>. Además se están llevando a cabo análisis de identificación de genes de expresión<sup>42</sup> procedentes tanto de tejido fetal como de tejido de placenta y la detección y caracterización de microARNs en plasma materno como nuevos marcadores moleculares<sup>43</sup>.

### 3. Aplicaciones en el uso del DPGNI

#### 3.1. Aplicaciones del análisis del ADN fetal en el plasma materno

El objetivo del DPGNI a partir de ADN fetal en el plasma materno es el estudio genético del feto sin implicar ningún riesgo de pérdida fetal ni riesgo para la gestante. La presencia de ADN materno en la fracción de plasma y la imposibilidad de separarlo del ADN de origen fetal limita actualmente el diagnóstico al estudio de secuencias fetales heredadas del padre o mutaciones *de novo* y ausentes en el genoma materno (Figura 2). A pesar de esta limitación, son diversos los estudios prenatales que se han realizado a partir del análisis de ADN fetal en plasma materno.

---

array based identification of placental mRNA in maternal plasma: towards non-invasive prenatal gene expression profiling». *Journal of Medical Genetics* 41, (2004), 461-467.

39 Cfr. Chiu, W.K. *et al.* «Time profile of appearance and disappearance of circulating placenta-derived mRNA in maternal plasma». *Clinical Chemistry* 52, (2006), 313-316.

40 Cfr. Farina, A. *et al.*, «Performance of messenger RNAs circulating in maternal blood in the prediction of preeclampsia at 10-14 weeks», en *American Journal of Obstetrics & Gynecology* (2010) 575.e1-575.e7.

---

41 Cfr. 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.

42 Cfr. 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.

43 Cfr. Chim, S.S. *et al.* «Detection and characterization of placental microRNAs in Maternal Plasma». *Clinical Chemistry* 54, (2008), 482-490; Cfr. Gilad, S. *et al.* «Serum MicroRNAs are promising novel biomarkers». *PLoS ONE* 3, (2008), e3148.

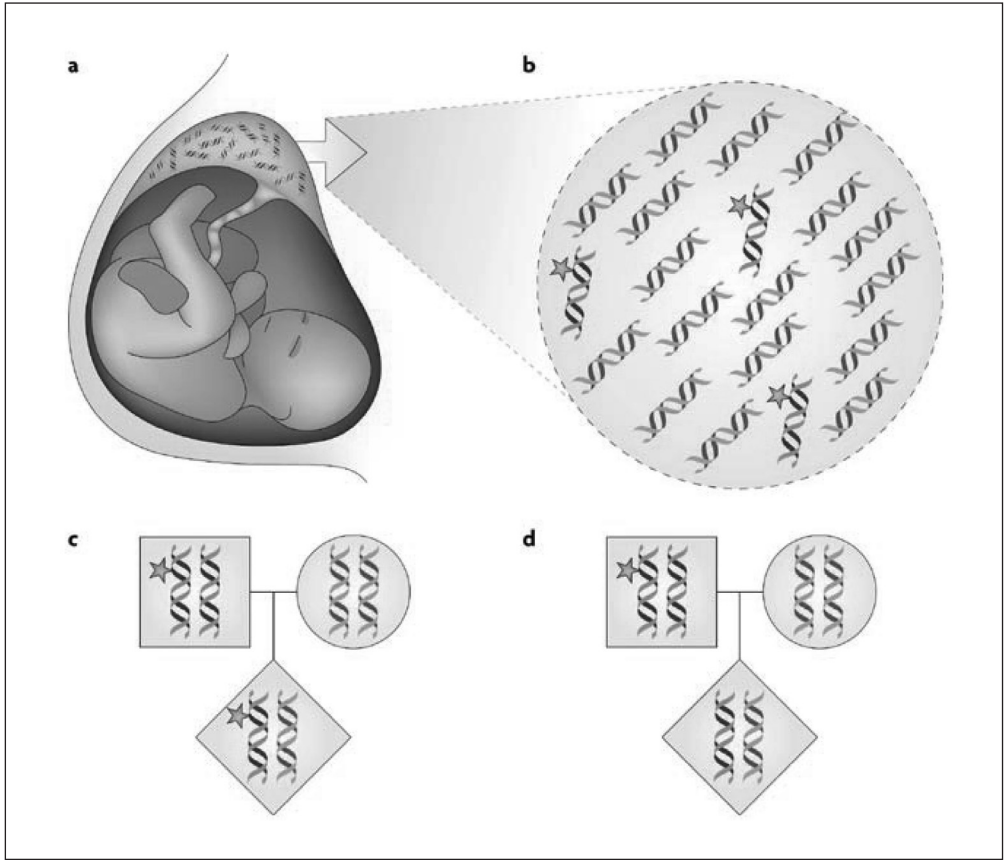


FIGURA 2. *Principios del análisis del ADN fetal circulante en plasma materno*<sup>44</sup>: **a.** Liberación de ADN fetal al torrente sanguíneo materno a través de la placenta. **b.** En el plasma materno las moléculas de ADN fetal se encuentran en mucha menor proporción que el ADN materno. Los alelos fetales específicos de origen paterno (estrella), que no están presentes en el ADN materno, son las secuencias más fácilmente detectables. Por ejemplo secuencias del cromosoma Y, secuencias del gen RhD en gestantes Rh negativas y mutaciones o polimorfismos heredados vía paterna. **c,d.** Se puede realizar un diagnóstico prenatal no invasivo a partir de la detección de dichas secuencias fetales de origen paterno. Mediante la detección de la mutación fetal de herencia paterna (**c**) o se podría *realizar* el diagnóstico prenatal de enfermedades recesivas mediante la exclusión de la mutación paterna en los casos en los que el padre y la madre del feto son portadores de diferentes mutaciones (**d**).

<sup>44</sup> Imagen y texto tomados con permiso del editor de Lo, Y.M. - Chiu, R.W. «Prenatal diagnosis: progress through plasma nucleic acids». *Nature Reviews Genetics* 8, (2007), 71-77, 73.

En la actualidad el DPGNI a partir de ADN fetal se aplica en:

— **Diagnóstico del sexo fetal:** El conocimiento del sexo fetal<sup>45</sup>, a partir del análisis de secuencias específicas de ADN fetal del cromosoma Y, en estadios tempranos de la gestación es un dato relevante en embarazos con riesgo de alguna enfermedad ligada al sexo como son, entre otras, la distrofia muscular de Duchenne, hemofilia, distrofia muscular de Becker, hiperplasia adrenal congénita, enfermedad de Norrie, retinosquisis y retinosis pigmentaria ligada al cromosoma X. Mediante la determinación del sexo fetal en sangre materna se puede suprimir el diagnóstico prenatal convencional en el 50% de estas gestaciones, lo que implicaría la supresión del riesgo de pérdida fetal asociado a las técnicas obstétricas invasivas<sup>46</sup>.

— **Diagnóstico del factor Rh fetal:** La determinación del Rh fetal en plasma materno de gestantes Rh negativas ayuda

al correcto y más exhaustivo seguimiento de aquellas gestaciones diagnosticadas con un feto Rh positivo y a la supresión del tratamiento con inmunoglobulina en los casos de fetos Rh negativos<sup>47</sup>. Esto repercute en una mejora del tratamiento en embarazos con riesgo de la enfermedad hemolítica, en un ahorro económico en el sector sanitario y en la eliminación del riesgo de infecciones, como la hepatitis C, que se producen a través de las inmunoglobulinas. El diagnóstico del RhD fetal a partir del estudio de ADN fetal en plasma materno ya ha sido incorporado a la práctica clínica<sup>48</sup>.

— **Diagnóstico de enfermedades monogénicas:** Mediante el análisis de ADN fetal presente en sangre materna se han estudiado, hasta el momento, diversas enfermedades de herencia mendeliana como acondroplasia<sup>49</sup>, b-talasemia<sup>50</sup>, hiperplasia adrenal congénita<sup>51</sup>, coréa

45 Cfr. Honda, H. - Miharu, N. - Ohashi, Y. - Ohama, K. «Successful diagnosis of fetal gender using conventional PCR analysis of maternal serum». *Clinical Chemistry* 47, (2001), 41-46. En la actualidad la determinación de género ya está presente en la práctica clínica y se puede llevar a cabo a partir de la séptima semana de gestación. Cfr. Bustamante-Aragones, A. *et al.* «Fetal sex determination in maternal blood from the seventh week of gestation and its role in diagnosing haemophilia in the foetuses of female carriers». *Haemophilia* 14, (2008), 593-598.

46 Cfr. Hyett, J.A. *et al.*, «Reduction in diagnostic and therapeutic interventions by non-invasive determination of fetal sex in early pregnancy». *Prenatal Diagnosis* 25, (2005), 1111-1116; Cfr. Finning, K.M. - Chitty, L. «Non-invasive fetal sex determination: Impact on clinical practice». *Seminars of Fetal Neonatal Medicine* 13, (2008), 69-75.

47 Cfr. Finning, K.M. - Chitty, L. «Non-invasive fetal sex determination: Impact...», *op.cit.*, 69.

48 Cfr. Minon, J.M. *et al.* «Routine fetal RHD genotyping with maternal plasma: a four-year experience in Belgium». *Transfusion* 48, (2008), 373-381.

49 Cfr. Li, Y. *et al.* «Non-invasive prenatal detection of achondroplasia in size-fractionated cell-free DNA by MALDI-TOF MS assay». *Prenatal Diagnosis* 27, (2007), 11-17.

50 Cfr. Chiu, R.W. *et al.* «Prenatal exclusion of beta thalassaemia major by examination of maternal plasma». *Lancet* 360, (2002), 998-1000; Cfr. Li, Y. *et al.* «Detection of paternally inherited fetal mutations for beta-thalassemia using size-fractionated cell-free DNA in maternal plasma», en *Journal of American Medical Association* 293 (2005) 843-849, 843.

51 Cfr. Chiu, R.W. *et al.* «Noninvasive prenatal exclusion of congenital adrenal hyperplasia by maternal plasma analysis: a feasibility study». *Clinical Chemistry* 48, (2002), 778-780.

de Huntington<sup>52</sup>, fibrosis quística<sup>53</sup>, Hb Lepore<sup>54</sup>, distrofia miotónica<sup>55</sup>, distrofias de retina<sup>56</sup> y acidémia propiónica<sup>57</sup>. Dada la existencia de ADN de origen materno en la muestra de plasma, estos estudios se han limitado a la detección de defectos congénitos de herencia paterna o *de novo*.

### 3.2. Aplicaciones del análisis del ARNm fetal en el plasma materno

Al igual que ocurre con el ADN fetal, se han observado diversas patologías del embarazo asociadas al aumento, en sangre materna, de determinados ARNm de la placenta como el de la hormona hPL en

embarazos con preeclampsia<sup>58</sup> y el ARNm de la  $\beta$ hCG en embarazos con enfermedad trofoblástica<sup>59</sup>. Otros estudios intentan relacionar ARNm de la placenta como marcador de crecimiento fetal<sup>60</sup>. También varios autores han descrito el análisis de ARNm específicos del cromosoma 21 asociados a la placenta como medio de detección de aneuploidías fetales<sup>61</sup>. Los diferentes estudios con ARN que hasta la fecha se han realizado son:

— Estudio del *ratio* alélico de Polimorfismos de un Solo Nucleótido (en adelante SNPs) fetales de herencia paterna localizados en el cromosoma implicado en la aneuploidía a estudiar<sup>62</sup>. Para este diagnóstico es indispensable la búsqueda de un SNP para el que ambos progenitores sean homocigotos de una variante diferente, lo que limita el estudio<sup>63</sup>.

52 Cfr. Bustamante-Aragones, A. *et al.* «Prenatal diagnosis of Huntington disease in maternal plasma: direct and indirect study», en *European Journal of Neurology* 15 (2008) 1338-1344,1338.

53 Cfr. Bustamante-Aragones, A. *et al.*, «Strategy for the prenatal detection/exclusion of paternal Cystic Fibrosis mutations in maternal plasma», en *Journal of Cystic Fibrosis* 7 (2008) 505-510, 505.

54 Cfr. Lazaros, L. *et al.*, «Non-invasive prenatal detection of paternal origin hb lepre in a male fetus at the 7th week of gestation». *Fetal Diagnosis and Therapy* 21, (2006), 506-509.

55 Cfr. Amicucci, P. - Gennarelli, M. - Novelli, G. - Dallapiccola, B. «Prenatal diagnosis of myotonic dystrophy using fetal DNA obtained from maternal plasma». *Clinical Chemistry* 46, (2000), 301-302.

56 Cfr. Bustamante-Aragones, A. *et al.* «Detection of a paternally inherited Fetal mutation in maternal plasma by the use of automated sequencing» en *Annals of New York Academy of Sciences* 1075 (2006) 108-117, 112; Cfr. Bustamante-Aragones, A. *et al.* «Early non-invasive prenatal detection of a fetal CRB1 mutation causing Leber Congenital Amaurosis». *Molecular Vision* 14 (2008) 1388-1394.

57 Cfr. Bustamante-Aragones, A. *et al.*, «Prenatal diagnosis in maternal plasma of a fetal mutation causing Propionic Acidemia», en *Molecular Genetics and Metabolism* 95 (2008) 101-103, 101.

58 Cfr. Ng, E.K. *et al.* «mRNA of placental origin is readily detectable...», *op.cit.*, 4751.

59 Cfr. Masuzaki, H. *et al.*, «Clinical applications of plasma circulating mRNA analysis in cases of gestational trophoblastic disease». *Clinical Chemistry* 51, (2005), 1261-1263.

60 Cfr. Pang, W. *et al.* «A strategy for identifying circulating placental RNA markers for fetal growth assesment». *Prenatal Diagnosis* 29, (2009), 495-504.

61 Cfr. Oudejans, C.B. *et al.*, «Detection of chromosome 21-encoded mRNA...», *op.cit.*, 1448; Cfr. Lo, Y.M. *et al.* «Plasma placental RNA allelic ratio permits noninvasive prenatal chromosomal aneuploidy detection». *Nature Medicine* 13, (2007), 218-223.

62 Cfr. Tsui, N.B. *et al.* «Detection of trisomy 21 by quantitative mass spectrometric analysis of single-nucleotide polymorphisms». *Clinical Chemistry* 51, (2005), 2358-2362.

63 Se ha llevado a cabo una mejora de éste procedimiento mediante la utilización de PCR digital. Cfr. Lo, Y.M. *et al.* «Digital PCR for the molecular detection of fetal chromosomal aneuploidy», *Proceedings of National Academy of Sciences of U.S.A.* 104, (2007), 13116-13121.

— Estudio del *ratio* alélico de ARNm expresados en placenta y específicos del cromosoma implicado en la aneuploidía<sup>64</sup>.

— Estudio del *ratio* alélico de marcadores epigenéticos<sup>65</sup>. A través de estos métodos de análisis basados en la comparación de *ratios* alélicos de SNPs o ARNm específicos del feto se ha conseguido determinar trisomía 21 (síndrome de Down) y trisomía 18 (síndrome de Edwards). Aunque estos estudios están aún muy lejos de la aplicación clínica, sin embargo si han servido para potenciar la investigación en marcadores de ARNm que permitan la detección de aneuploidías cromosómicas<sup>66</sup>, especialmente en el cromosoma 21<sup>67</sup>, debido a

los problemas que plantean la detección de trisomías<sup>68</sup>.

### 3.3. Objetivo de aplicación prioritario en el DPGNI: la detección de trisomía 21

Uno de los grandes objetivos del DPGNI es la posibilidad de diagnosticar aneuploidías fetales tales como el síndrome de Down (trisomía 21), síndrome de Patau (trisomía 13), síndrome de Edwards (trisomía 18) o aneuploidías de los cromosomas sexuales como son, entre otros, el síndrome de Turner (monosomía del X) o el síndrome de Klinefelter (varones XXY). La coexistencia del ADN fetal y ADN de origen materno, junto con el hecho de que la mayoría de las aneuploidías son de origen materno, ha dificultado la distinción entre cromosomas fetales y maternos lo que ha representado durante mucho tiempo un gran obstáculo. Una estrategia que se está desarrollando actualmente para solventar esta limitación ha sido la cuantificación de secuencias específicas del feto y su posterior comparación frente a secuencias de origen materno (Figura 3).

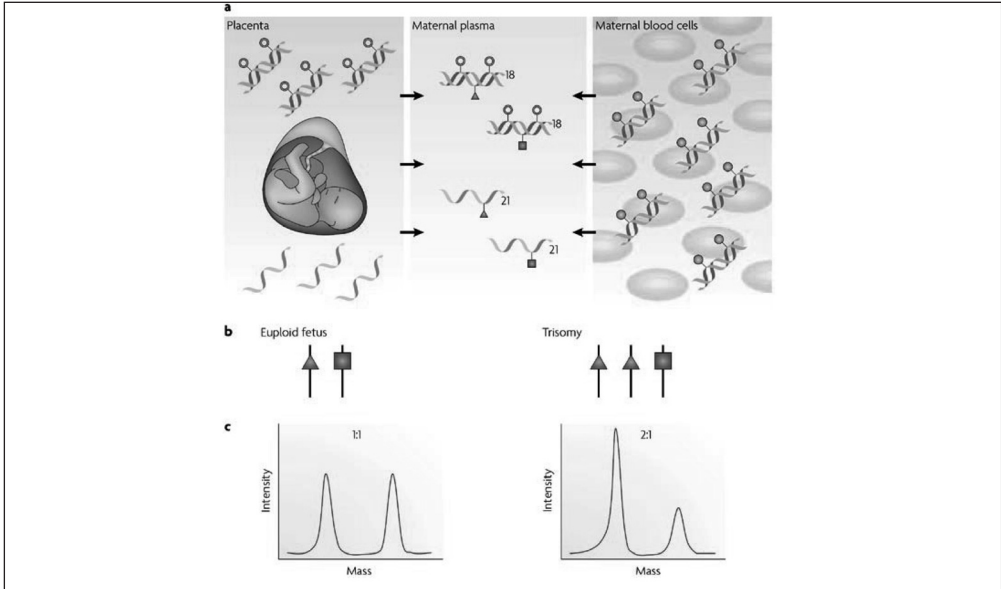
64 Cfr. Lo, Y.M. *et al.* «Plasma placental RNA allelic ratio permits noninvasive...», *op.cit.*, 219; Cfr. Lo, Y.M. *et al.* «Digital PCR for the molecular detection...», *op.cit.*, 13117.

65 Cfr. Tong, Y.K. *et al.* «Noninvasive prenatal detection of fetal trisomy 18 by epigenetic allelic ratio analysis in maternal plasma: theoretical and empirical considerations». *Clinical Chemistry* 52, (2006), 2194-2202.

66 Cfr. Lo, Y.M. *et al.* «Plasma placental RNA allelic ratio permits noninvasive...», *op.cit.*, 220.

67 Cfr. Go, A.T. *et al.*, «44 Single-nucleotide polymorphisms expressed by placental RNA: assessment for the use in noninvasive prenatal diagnosis of trisomy 21». *Clinical Chemistry* 53, (2007), 2223-2224; Cfr. Go, A.T. *et al.* «Measurement of allelic-expression ratios in Trisomy 21 placentas by quencher extension of Heterozygous samples identified by partially denaturing HPLC». *Clinical Chemistry* 54, (2008), 437-440; Cfr. Go, A.T. *et al.* «A novel method to identify syncytiotrophoblast-derived RNA products representative of Trisomy 21 placental RNA in maternal plasma». *Methods in Molecular Biology* 444, (2008), 291-302; Cfr. Banzola, I. *et al.* «PLAC4 and  $\beta$ -HCG mRNA levels are not altered in the maternal circulation of pregnancies with trisomy 21». *Prenatal Diagnosis* 28, (2008), 1262-1267.

68 Cfr. Puszyk, W.M. - Crea, F. - Old, R.W. «Non invasive prenatal diagnosis of aneuploidy using cell-free nucleic acids in maternal blood: promises and unanswered questions». *Prenatal Diagnosis* 28, (2008), 1-6.



**FIGURA 3. Principios del análisis de ADN y ARN fetales circulantes para la detección prenatal de trisomías<sup>69</sup>**

**a.** | En el plasma materno la mayor parte de las secuencias de ácidos nucleicos se derivan de las células sanguíneas maternas, sin embargo, la evidencia sugiere que las secuencias derivadas de fetos proceden de la placenta. Por lo tanto, el diagnóstico prenatal de trisomías del feto se podría lograr a través de la detección de ADN o ARN específico de la placenta que se derivan de los cromosomas de interés. El origen placentario de las moléculas se pudo determinar por la diferente metilación del ADN entre la placenta y las células de la sangre materna, como ocurre en los genes como SERPINB5 (color verde de doble cadena de moléculas), cuya secuencia de ADN está hipometilada (círculos abiertos) en las células de la placenta e hipermetilada (círculos negros) en las células de la madre. Los genes que se expresan por la placenta, pero no por las células de la sangre materna, como PLAC4 ARNm (gris claro, moléculas de cadena sencilla), podrían servir como marcadores. SERPINB5 y PLAC4 están codificadas por los cromosomas 18 y 21, respectivamente. Los cuadrados y triángulos de base denotan diferencias de pareja, que son indicativos de origen de los padres diferentes.

**b.** | La cantidad de cromosomas puede obtenerse mediante la evaluación de la proporción de alelos heterocigóticos de marcadores polimórficos de la placenta derivados de moléculas de ácido nucleico. Para un polimorfismo bialélico, se podría esperar una proporción igual de los dos alelos de un feto euploide heterocigótico, mientras que una cantidad adicional de uno de los alelos aparecería en un feto con trisomía.

**c.** | Por lo tanto, la proporción de alelos de la secuencia de ARNm específica de placenta sería de 1:1 para un feto euploide y 2:1 para un feto con trisomía, que podrían ser identificados por métodos tales como la espectrometría de masas.

<sup>69</sup> Imagen y texto tomados con permiso del editor de Lo, Y.M. - Chiu, R.W. «Prenatal diagnosis: progress through plasma...», *op.cit.*, 75. Cfr. Tsui, N.B. *et al.* «Synergy of total PLAC4 RNA concentration and measurement of the RNA single-nucleotide polymorphism allelic ratio for the noninvasive prenatal detection of trisomy 21». *Clinical Chemistry* 56, (2010), 73-81.

En el momento actual podríamos resumir los diferentes mecanismos a la hora de detección de trisomías, y más concretamente de trisomía 21, en tres grupos:

El **primer grupo** incluiría los estudios de análisis de proporciones alélicas de SNPs presentes en ácidos nucleicos que actúan como marcadores específicos. Ejemplos de estos estudios los tendríamos en el análisis de ARNm de placenta<sup>70</sup> (ARN-SNP) y los estudios de marcadores de ADN-metilado<sup>71</sup> (aproximación desde el estudio epigenético de proporción de alelos). Cuando ambos progenitores son homocigotos para diferentes variantes de un SNP, el ADN fetal presente en el plasma materno será heterocigoto para dicho SNP. La variante de origen paterna es un marcador del ADN fetal. Si se estudia un SNP que cumpla estos requisitos localizado en el cromosoma 21 y otro localizado en un autosoma diferente, la cuantificación de las dos variantes de cada SNP (variante materna y variante fetal de origen paterno) permitiría la identificación del número de cromosomas 21 fetales. Estos métodos son solo aplicables a fetos heterocigóticos para el SNP analizado.

El **segundo grupo** de estudios usa los métodos de cuantificación de moléculas<sup>72</sup>

70 Cfr. Lo, Y.M. *et al.*, «Plasma placental RNA allelic ratio permits noninvasive...», *op.cit.*, 219.

71 Cfr. Tong, Y.K. *et al.* «Noninvasive prenatal detection of fetal trisomy 18...», *op.cit.*, 2196; Cfr. Chim, S.S. *et al.* «Systematic Search for Placental DNA-Methylation Markers on Chromosome 21: Toward a Maternal Plasma-Based Epigenetic Test for Fetal Trisomy 21». *Clinical Chemistry* 54, (2008), 500-511.

72 Cfr. Chiu, R.W. - Cantor, C.R. - Lo, Y.M. «Noninvasive prenatal diagnosis by single molecule counting technologies». *Trends in Genetics* 25, (2009), 324-331.

como el PCR digital<sup>73</sup> y secuenciación masiva de paralelos genómicos<sup>74</sup>. En esta aproximación se cuentan moléculas individuales de ADN presentes en el plasma. La precisión de estos métodos está dirigida a la detección del incremento de moléculas de ADN procedentes del cromosoma 21 en el plasma de una mujer que lleva un feto con Síndrome de Down. Esta metodología requiere la secuenciación de un número extremadamente grande de moléculas para marcadores que no tienen especificidad fetal, siendo necesario analizar millones de moléculas en cada caso<sup>75</sup>. Estos requisitos solo se pueden alcanzar con el uso de equipos muy caros y métodos bioinformáticos relativamente complejos.

El **tercer grupo** lo compondrían estudios recientes que proponen una aproximación al DPNI de trisomía 21 en el plasma materno basada en la medida de la proporción de concentraciones de marcadores específicos de ADN fetal metilado procedentes del cromosoma 21 y marcadores específicos de ADN fetal pro-

73 Cfr. Lo, Y.M. *et al.* «Digital PCR for the molecular detection of fetal...», *op.cit.*, 13117.

74 Cfr. Chiu, R.W. *et al.* «Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal plasma». *Proceedings of the National Academy of Sciences of U.S.A.* 105, (2008), 20458-20463; Cfr. Fan, H.C. - Blumenfeld, Y.J. - Chitkara, U. - Hudgins, L. «Noninvasive diagnosis of fetal aneuploidy by shotgun sequencing DNA from maternal blood». *Proceedings of the National Academy of Sciences of U.S.A.* 105, (2008), 16266-16271.

75 Cfr. Chiu, R.W. *et al.* «Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy...», *op.cit.*, 20461; Cfr. Fan, H.C. - Blumenfeld, Y.J. - Chitkara, U. - Hudgins, L. «Noninvasive diagnosis of fetal aneuploidy...». *op.cit.*, 16266.

cedente de un cromosoma de referencia. Es lo que se ha llamado *epigenetic-genetic chromosome-dosage approach* (en adelante EGG). Frente a los estudios de proporción alélica epigenética, la EGG no requiere que el marcador específico de ADN fetal metilado y la SNP estén juntos en la misma pequeña hebra de ADN, así se amplía fácilmente la población de estudio. Se ha demostrado que la EGG es más precisa que los estudios basados únicamente en marcadores epigenéticos<sup>76</sup>.

### 3.4. Algunos problemas a resolver

Los tres grupos de estudios presentan dificultades técnicas que todavía quedan por resolver:

— La principal fuente del ADN fetal es la placenta y las principales células que aportarían ADN fetal a la circulación materna son los trofoblastos<sup>77</sup>, que son células epiteliales capaces de invadir los tejidos maternos. Algunos estudios sugieren que los trofoblastos tienen niveles alterados en el número de cromosomas, es decir, son hiperploides<sup>78</sup>. Si el estado aneuploide de los trofoblastos tiene un efecto en la proporción de ADN fetal presente en la circulación materna, entonces

la existencia de trofoblastos hiperploides podría variar la proporción de secuencias de ADN fetal convirtiendo a los tests de EGG en problemáticos.

— Se ha demostrado que existen variaciones epigenéticas entre gemelos<sup>79</sup>. Si para gemelos monocigóticos es posible diferir epigenéticamente ¿qué se podrá decir del conjunto de población restante? Una posible conclusión es que las secuencias cuya metilación tiene un papel funcional podrían estar sujetas a menor número de variaciones que otras secuencias de ADN y por tanto las secuencias epigenéticas usadas como marcadores moleculares deberían proceder, preferiblemente, de regiones promotoras de transcripción más que de regiones intergénicas.

— El papel del sistema inmune durante el embarazo podría alterar los niveles de metilación del ADN (como ocurre en otros organismos).

— En la investigación específica de trisomía 21 es necesario conocer la relación entre la deficiencia de ácido fólico y la hipometilación de ADN, teniendo en cuenta que diferencias genéticas y deficiencias nutricionales podrían afectar al metabolismo del ácido fólico y que la deficiencia crónica de folato está asociada a ADN hipometilado.

Aunque ninguno de los procedimientos estudiados han pasado a la aplicación clínica, se espera que en los próximos años se pueda contar con marcadores

76 Cfr. Tong, Y.K. *et al.*, «Noninvasive prenatal detection of Trisomy 21 by an epigenetic-genetic chromosome-dosage approach». *Clinical Chemistry* 56, (2010), 90-98.

77 Cfr. Alberry, M. *et al.* «Free fetal DNA in maternal plasma in anembryonic pregnancies...», *op.cit.*

78 Cfr. Weier, J.F. *et al.* «Human cytotrophoblasts acquire aneuploidies as they differentiate to an invasive phenotype». *Developmental Biology* 279 (2005) 420-432.

79 Cfr. Fraga, M.F. *et al.* «Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins», en *Proceedings of the National Academy of Sciences of U.S.A.* 102, (2005), 10604 - 10609.



tanto de ADN fetal como de ARNm fetal que permitan la identificación de distintas trisomías en el feto en las primeras semanas de gestación. Esto ha levantado ya voces críticas entre los propios científicos por los problemas éticos, legales y sociales a considerar en la aplicación del DPGNI<sup>80</sup>. Se hace por ello necesario una reflexión bioética específica sobre este nuevo tipo de DP.

#### **4. Reflexión bioética sobre el DPGNI a partir de ácidos nucleicos fetales presentes en sangre materna**

##### *4.1. Algunas particularidades del DPGNI a tener en cuenta en la reflexión bioética*

El DPGNI a partir del análisis de ácidos nucleicos fetales en sangre materna no es una posibilidad futura sino que ya está presente en la práctica clínica y lo estará, de una manera más amplia, en los próximos años. Algunas características propias del DPGNI le confieren una especificidad a la hora de la reflexión bioética.

— Con el DPGNI puede desaparecer la problemática relacionada con la invasividad de los procedimientos y, por tanto, el riesgo fetal que estaba presente en amniocentesis y coriocentesis. Esto eliminará la reflexión sobre las valoraciones de riesgos/beneficios para la vida del feto que va a ser sometido a análisis.

80 Cfr. Schmitz, D. - Wolfram, H. - Christian, N. «No risk, no objections? Ethical pitfalls of cell-free fetal DNA and RNA testing», *British Medical Journal* 339, (2009), 165; Cfr. 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.

— En segundo lugar tenemos que, al tratarse de un análisis de sangre, hay una predisposición positiva por parte de la gestante a la realización de este tipo de pruebas, especialmente en los casos de diagnóstico de aneuploidías y de enfermedades genéticas ligadas a cromosomas sexuales<sup>81</sup>. Esto puede llevar a dos situaciones no deseables desde el punto de vista ético:

a) que la gestante no sea consciente de las consecuencias de la información genética que, a través de ese análisis, va a recibir sobre su hijo<sup>82</sup>, es decir, que no dé un consentimiento verdaderamente informado a la realización de los análisis.

b) la implantación masiva de DPGNI para la detección de síndrome de Down y enfermedades graves ligadas al sexo. El 80% de las mujeres embarazadas encuestadas consideraban que se debía ofrecer a todas las mujeres, independientemente de los factores de riesgo, la posibilidad de DPGNI para la detección de síndrome de Down<sup>83</sup>.

— Otro aspecto que plantea problemas es el adelanto en el diagnóstico. En la actualidad las técnicas de DP genético a través de amniocentesis o coriocentesis se sitúan al final del primer trimestre o a mediados del segundo trimestre. Es conocido que un elevado porcentaje de embarazos con malformaciones genéticas termina en aborto espontáneo antes

81 Cfr. Kooij, L. - Tymstra, T. - Van den Berg, P. «The attitude of women toward current and future possibilities of diagnostic testing in maternal blood using fetal DNA». *Prenatal Diagnosis* 29, (2009), 164-168.

82 *Ibid.*, cit., 168.

83 *Ibid.*, cit., 166.

de que sea detectado. El adelanto en la detección con la utilización de DPGNI, que podría situarse en torno a la séptima semana, supondría para la gestante enfrentarse con la decisión de abortar cuando en algunos casos el aborto se producirá de manera espontánea<sup>84</sup>.

— No podemos olvidar que se trata de un análisis genético para la detección de enfermedades incurables y donde la única «terapia» que a veces se presenta es la del aborto. En este sentido las autoridades sanitarias podrían utilizar este DPGNI como medio de «prevención» de enfermedades genéticas.

#### 4.2. La importancia del consejo pre-diagnóstico y post-diagnóstico en el DPGNI

La implantación del DPGNI de manera masiva implicará una pérdida de la autonomía de la propia madre a la hora de elaborar un consentimiento verdaderamente informado. Esta es una de las principales preocupaciones incluso en el ámbito de la bioética más liberal. «En el caso de los tests de detección, donde la tecnología reemplazará un test de probabilidad con un simple test altamente predictivo, el principal cambio ético a implementar es la salvaguarda de la autonomía del paciente y la seguridad del consentimiento informado. Un pequeño estudio llevado a cabo en el Reino Unido

84 *Ibid.*, cit., 166: «El 41% de las mujeres embarazadas (encuestadas) y el 37% de las estudiantes (de medicina encuestadas) consideran que a la ventaja de una detección temprana se contraponen la desventaja de una posiblemente innecesaria elección de terminar el embarazo».

a obstetras y parteras mostró que ellos consideraban el DPGNI similar a los métodos actuales de detección de síndrome de Down, que dan un resultado probabilístico, ya que tienen menos posibilidades de obtener un consentimiento escrito que cuando ofrecen un test diagnóstico invasivo»<sup>85</sup>.

Por lo tanto una gestión correcta de DPGNI requerirá, sobre todo, de la ejecución de un consejo pre-diagnóstico y de un consejo post-diagnóstico<sup>86</sup>. El consejo genético es una forma particular de consejo en cuanto que el médico no se encuentra solo frente a un paciente, sino que en realidad se encuentra frente a dos «pacientes», la mujer y el feto, y un solo «usuario», la mujer o la pareja, con quien instaurar una relación interpersonal<sup>87</sup>.

##### 4.2.1. El consejo pre-diagnóstico en el DPGNI

Tradicionalmente el consejo pre-diagnóstico se centraba en dos elementos: la individuación de los casos para DP invasivo y la consecución del consen-

85 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, 163.

86 Cfr Di Pietro, M.L. «Diagnóstico prenatal...», *op.cit.*, 243-246; Cfr. Serra, A. «La consulenza genetica prima della diagnosi prenatale: un obbligo deontologico». *Medicina e Morale* 47, (1997), 903-921; Cfr. Di Pietro, M.L. - Spagnolo, A.G. «Famiglia e diagnosi...», *op.cit.*, 57-66. Algunas indicaciones prácticas a la hora de la comunicación postdiagnóstico en Spagnolo, A.G. «La comunicazione medico-famiglia nella diagnosi di malattie congenite». *La famiglia* 22, (1988), 58-71.

87 Cfr. Di Pietro, M.L. «Diagnóstico prenatal...», *op.cit.*, 243.

miento informado para la ejecución del procedimiento diagnóstico. Eliminado el peligro de pérdida fetal durante la prueba diagnóstica, podría parecer que el consejo pre-diagnóstico se tendría que limitar a la obtención del consentimiento informado para la realización del DPGNI. Sin embargo el objeto de decisión sigue siendo el mismo: ¿es necesario que esta mujer/pareja se someta a un DPGNI? Cómo tal, el DPGNI es una prueba diagnóstica y la asignación de pruebas diagnósticas es un acto médico. La elección de un camino diagnóstico debe ser motivada por tanto por una sospecha clínica<sup>88</sup>.

Aún existiendo indicaciones para recurrir al DPGNI la elección de hacerlo o no debe ser competencia de la mujer/pareja previamente informada de los aspectos e implicaciones de dicha prueba. Es importante subrayar como el médico no puede imponer una elección a la mujer/pareja sino que debe solamente ayudar a tomar una decisión<sup>89</sup> e intentar evitar cualquier forma de presión que pueda condicionar su elección. Para ello deberán aparecer claras, en el curso del consejo, las dificultades con la que la pareja se puede encontrar, la metodología a utilizar, la naturaleza de las patologías a detectar así como el grado de certeza de los resultados.

#### 4.2.2. El consejo post-diagnóstico en el DPGNI

Este momento tiene como protagonista principal a la mujer/pareja. El médico tiene la tarea de suscitar una decisión responsable, pero el médico permanece extraño a la acción post-consejo. En cuanto acto médico el consejo post-diagnóstico debe desarrollarse de acuerdo con los principios deontológicos y jurídicos que regulan la relación médico paciente:

- el acceso al consejo debe ser decidido libremente por la mujer/pareja
- el consejo debe darlo el médico habilitado (genetista clínico, perinatólogo o pediatra experto)
- la información y los resultados de los exámenes diagnósticos deben quedar bajo el secreto profesional
- el consejo no debe ser directivo en cuanto a la actuación a llevar a cabo como consecuencia del diagnóstico obtenido.

En la mayoría de los casos el resultado del DPGNI supondrá un alivio para la mujer/pareja ya que en la actualidad el 98% de los DP resultan negativos. Sin embargo en un 2% de los casos el resultado será positivo convirtiéndose en un momento dramático porque se puede instaurar en la pareja el conflicto entre dos elecciones: aceptar el niño con toda su carga de sufrimiento o no aceptarlo.

Son muchos los factores que se unen para generar un sentimiento profundo de pérdida: el miedo al niño con graves malformaciones, el temor de no ser capaces de sostener el peso que supondrá para el matrimonio y la familia; la angustia que genera el pensar que en un futuro el niño

88 Cfr. Di Pietro, M.L. - Serebrovska, Z. «Prenatal non invasive genetic diagnosis...», *op.cit.*, 1142.

89 Cfr. Herranz, G. «Consejo genético neutro», en A.A.V.V., *Léxico. Términos ambiguos y discutidos sobre familia, vida y cuestiones éticas*, Pontificio Consejo para la Familia, Palabra, Madrid, 2006<sup>2</sup>, 104-114.

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. Se produce una paulatina identificación espontánea de los padres con el hijo, pasándose por dos estados extremos: por una parte el rechazo completo de las diferencias del niño y por tanto la negación o la supresión; por otro lado la confusión de la propia identidad por la cuál las características negativas del niño son percibidas por los padres como propias<sup>90</sup>.

El médico no puede abandonar a la pareja en esta situación sino que debe contribuir a generar una cierta tranquilidad dando a la mujer/pareja toda la información de la que dispone que pueda ayudarle a tomar una decisión de la manera más responsable y menos emocional posible<sup>91</sup>.

El médico también debe explicar a la pareja que cada vida humana tiene un inconmensurable valor y que siempre es digna del máximo respeto. También deberá exponer las consecuencias negativas que un aborto provocado puede tener a nivel psicológico. La pérdida de un hijo deseado después de un aborto

espontáneo o procurado provoca —en un gran número de casos— una reacción de pena acompañada de un desequilibrio emocional, tanto en las relaciones sociales como en el trabajo, que persiste al menos por algunos meses<sup>92</sup>. Además deberá acompañar la información de las terapias que pueden aplicarse antes y después del nacimiento<sup>93</sup> así como los medios para reducir los efectos de las mutaciones genéticas. El consejero tendrá un esfuerzo muy intenso y sincero por informar a sus pacientes de la realidad sin exagerarla ni disminuirla, de darles tiempo para que puedan serenarse y reflexionar, aclarar dudas y aliviar emociones y angustias. Una sociedad verdaderamente humana no podrá prescindir del valor de los más débiles. En la medida en la que se mejora la calidad científica y humana de la información y de la toma de decisiones ante enfermedades genéticas, se observa una tendencia, estadísticamente significativa en los últimos años, en la que los padres deciden continuar con el embarazo y rechazar su interrupción<sup>94</sup>.

#### 4.3. Un caso concreto: el DPGNI y la eliminación de los niños afectados con Síndrome de Down

En los últimos tres años la investigación en el DPGNI se ha centrado en

90 Cfr. Spagnolo, A.G. «La comunicazione medico-famiglia...», *op.cit.*, 61.

91 Cfr. Saal, H.M. «Prenatal diagnosis: when the clinician disagrees with the patient's decision». *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 39, (2002), 174-178.

92 Cfr. Black, R.B. «Prenatal diagnosis and fetal loss: psychosocial consequences and professional responsibilities». *American Journal of Medical Genetics* 35, (1990), 586-587.

93 Cfr. Spagnolo, A.G. «La comunicazione medico-famiglia ...», *op.cit.*, 69-71.

94 Cfr. Herranz, G. «Consejo genético...», *op.cit.*, 113.

1.000.000 de embarazos		
850.000 nacidos vivos (85%)		150.000 abortos espontáneos (15%)
833.000 viables (83,3%)	<b>17.000 muertes perinatales (1,7%)</b>	70.000 aberraciones cromosómicas (7,5%) <sup>95</sup>
<b>5.165 aberraciones cromosómicas</b> — 1849 <i>aneuploidías en cromosomas sexuales</i> : 1.427 femeninos y 422 masculino — 1.183 <i>trisomías autonómicas</i> : 42 del cromosoma 13, 100 del cromosoma 18 1.041 del cromosoma 21. — 758 <i>translocaciones robertsonianas equilibradas</i> — 758 <i>translocaciones recíprocas equilibradas</i> — 117 <i>inversiones</i> — 500 <i>aberraciones estructurales desequilibradas</i>		— 37.000 <i>trisomías: de ellas 3.510 cromosoma 21</i> — 13.000 <i>Turner 45, X0</i> — 12.750 <i>triploides 3n = 69 cromosomas</i> — 4.500 <i>tetraploides 4n = 92 cromosomas</i> — 5.520 <i>otros</i>

**Tabla 1. Estadística sobre la relación entre las constituciones cromosómicas y la causa de inviabilidad en 1.000.000 de embarazos<sup>96</sup>**

la localización de marcadores genéticos (tanto de ADN como de ARN) que permitan diagnosticar la presencia de fetos afectados por el síndrome de Down<sup>97</sup>. Si analizamos la relación de la constitución cromosómica del feto (Tabla 1) vemos que de los fetos nacidos vivos y viables que portan alguna aberración cromosómica el 20% son portadores de la trisomía 21. Es decir, el mayor porcentaje de malformaciones genéticas en individuos nacidos vivos es debido al Síndrome de Down.

Por ello las técnicas de DP se han centrado en la detección de fetos portadores de trisomía 21. El British Medical Journal publicó recientemente un estudio con los datos registrados sobre el diagnóstico prenatal y aborto «terapéutico» de fetos con síndrome de Down en Inglaterra y Gales desde 1989 hasta 2008<sup>98</sup>. Algunas de las conclusiones contenidas en el artículo eran:

□ Alrededor del 92 % de las mujeres que recibieron un DP de síndrome de

95 El otro 7,5% de los abortos espontáneos son producidos por causas desconocidas.

96 Corregida sobre la propuesta por Jouvé, N. «Defectos congénitos y discapacidad». *Cuadernos de Bioética* 20, (2009), 407-422, 410

97 Ver apartado 2 punto 2.3 de este artículo.

98 Cfr. Morris, J.K. - Alberman, E. «Trends in Down's syndrome live births and antenatal diagnoses in England and Wales from 1989 to 2008: analysis of data from the National Down Syndrome Cytogenetic Register». *British Medical Journal* 339, (2009), b3794.

Down decidieron terminar con el embarazo (abortaron) y esta proporción se mantuvo constante a través del período cubierto por la investigación<sup>99</sup>.

□ El número de diagnósticos de síndrome de Down ha crecido un 71% (de 1075 en 1989/90 a 1843 en 2007/08) mientras que el número de nacimientos vivos ha disminuido un 1% (755 a 743) debido al DP y al consiguiente aborto.

□ En ausencia de DP y consiguiente aborto, el número de nacimientos de síndrome de Down se habría incrementado un 48% debido a que los padres «eligen» comenzar más tarde a tener familia.

□ El uso de las futuras técnicas de DPGNI podrá incrementar sustancialmente el número de abortos terapéuticos de fetos afectados a una edad gestacional más temprana.

En conclusión, el artículo recomienda el uso de DPGNI durante las primeras semanas de gestación, y de manera generalizada, con el objetivo de incrementar el número de abortos de fetos con síndrome de Down. Concretamente cita los tests basados en la presencia de ARN fetal en sangre materna como instrumento apropiado para la detección de síndrome de Down<sup>100</sup>.

---

99 El porcentaje de abortos por síndrome de Down en España sería similar. Cfr. Rivas Flores, F.J. «El diagnóstico prenatal y la salud infantil. ¿Nos estorban los discapacitados?». *Humanizar* 105, (2009), 27-29.

100 Morris, J.K. - Alberman, E. «Trends in Down's syndrome live ...», *op.cit.*, 5, concretamente cita en la nota 16 el artículo de Lo, Y.M. *et al.* «Plasma placental RNA allelic ratio...» ya citado en el presente artículo.

Ante esta situación las distintas asociaciones de enfermos con síndrome de Down han expresado su malestar. En una carta al *British Medical Journal*, el presidente de la Fundación para la Investigación del síndrome de Down manifestaba su rechazo ante este tipo de investigaciones que se centran en el aumento del número de abortos y no en la búsqueda de soluciones reales a la enfermedad. Al mismo tiempo se preguntaba qué tipo de información sobre el síndrome de Down se da a los padres cuando estos deciden, en un porcentaje tan alto, el aborto de sus hijos<sup>101</sup>.

Esta política no es exclusiva del Reino Unido. En Francia, el presidente del Comité Consultivo Nacional de Ética, Didier Sicard, alertaba del planteamiento eugenésico del DP, especialmente en los casos de síndrome de Down. «Parece como si en un momento dado la ciencia hubiera concedido a la sociedad el derecho a establecer que la venida al mundo de ciertos niños fuera colectivamente no deseada, no deseable. Y los padres que deseasen el nacimiento de estos niños debieran exponerse, además del sufrimiento asociado a esta discapacidad, a la mirada de la comunidad y a una forma de crueldad social que nace del hecho de no haber aceptado la propuesta hecha por la ciencia y reconocida por la ley»<sup>102</sup>.

---

101 Cfr. Elliot, P.F. «Down Syndrome Research that makes sense», en *bmj.com*, 29.10.2009.

102 Sicard, D. «La france au risque de l'eugenisme». *Le Monde* 3.2.2007 disponible en: <[http://www.lemonde.fr/planete/article/2007/02/03/la-france-au-risque-de-l-eugenisme\\_863262\\_3244.html](http://www.lemonde.fr/planete/article/2007/02/03/la-france-au-risque-de-l-eugenisme_863262_3244.html)> [Consulta: 6/04/2010].

En el resto de los países europeos se han implantado políticas de cribado prenatal de síndrome de Down<sup>103</sup> durante el primer trimestre de gestación<sup>104</sup> con las que se está llevando a cabo una verdadera «caza del feto no deseable»<sup>105</sup>. La implantación de políticas de detección tiene un impacto medible en la frecuencia de detección prenatal de síndrome de Down; los datos por zonas en países que ofrecen preferentemente un *screening* durante el primer trimestre tienen una tasa significativamente mayor de detección que aquellos otros que utilizan una política de *screening* mixto de primer o segundo trimestre; aquellos con algún programa de *screening* pero que no han implantado una política nacional de *screening* son significativamente menos capaces de detectar prenatalmente los casos de síndrome de Down<sup>106</sup>.

En estas políticas, de adelanto de los cribados genéticos al primer trimestre, la utilización del DPGNI aparece como

---

103 Cfr. Boyd, P.A. *et al.* «Survey of prenatal screening policies in Europe for structural malformations and chromosome anomalies, and their impact on detection and termination rates for neural tube defects and Down's syndrome», en *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 115 (2008) 689-696, 693.

104 Por ejemplo en Dinamarca; Cfr. Ekelund, C.K. - Jørgensen, F.S. - Petersen, O.B. - Sundberg, K. - Tabor, A. «Impact of a new national screening policy for Down's syndrome in Denmark: population based cohort study». *British Medical Journal* 337, (2008), a2547.

105 Caffarra, C. «Aspetti etici della diagnostica prenatale». *Medicina e Morale* 34, (1984), 449-457, 457.

106 Cfr. Boyd, P.A. *et al.* «Survey of prenatal screening policies...», *op.cit.*, 693.

prioridad de cara al futuro<sup>107</sup>. Una de las razones para priorizar el DPGNI por parte de las autoridades sanitarias será la reducción de costes por niño con síndrome de Down detectado<sup>108</sup>. En un artículo publicado por *British Medical Journal* en 2009 se hacía un análisis de los distintos métodos de detección atendiendo no sólo a la tasa de detección de cada método sino también a la relación costes/tasa de detección siempre que se obtengan similares resultados<sup>109</sup>. Al final de este informe se recomienda el uso de *screening* de contención y se insinúa que la aparición de los test de detección basados en DPGNI abaratarían los costes y harían necesario un nuevo estudio de las tasas de detección de síndrome de Down/costes<sup>110</sup>.

---

107 Así lo recoge el informe del Departamento de Salud y Ancianidad del Gobierno australiano titulado «Horizon Scanning Technology. Prioritising Summary. Non-invasive prenatal testing for Down's Syndrome» de noviembre de 2009, disponible online en: <[http://www.health.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/68B1F63984E68993CA2575AD0080F3E2/\\$File/PS%20Update%20NIPD%20for%20Down's%20syndrome.pdf](http://www.health.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/68B1F63984E68993CA2575AD0080F3E2/$File/PS%20Update%20NIPD%20for%20Down's%20syndrome.pdf)> [Consulta: 6/4/2010].

108 Una situación similar produjo la implantación de la técnica del triple test, estableciéndose una comparación entre el costo de la aplicación del método (el triple test) y el coste de la vida de niño con Down. Cfr. Serra, A. - Bellanova, G. «Accertamento prenatale di rischio di patologia cromosomica fetale. Aspetti scientifici, etici e deontologici». *Medicina e Morale* 47, (1997), 15-35, 31.

109 Cfr. Gekas, J. *et al.* «Comparison of different strategies in prenatal screening for Down's syndrome: cost effectiveness analysis of computer simulation». *British Medical Journal* 338, (2009), b138, 1-10.

110 Gekas, J. *et al.*, «Comparison of different strategies in ...», *op.cit.*, 8.

#### 4.4. Valoración bioética del DPGNI a partir del análisis de ácidos nucleicos fetales presentes en sangre periférica materna

Siguiendo el esquema de análisis ético planteado por A. Serra<sup>111</sup> intentaremos evaluar las implicaciones bioéticas subrayando algunos aspectos éticos y deontológicos que deberán tenerse en cuenta en la aplicación de esta metodología del DPGNI a partir del análisis de ácidos nucleicos fetales presentes en sangre periférica materna.

1.- Tiene que tener *una valoración positiva* el esfuerzo de la ciencia y de la tecnología por encontrar parámetros, en este caso genéticos, y poner a punto las técnicas que puedan hacer más sensible y específico un método de DP. En el caso de la técnica estudiada consideramos que, por sí misma, es buena y lícita la investigación destinada a encontrar marcadores genéticos que permitan establecer un método correcto y eficaz para el DP de fetos que puedan ser portadores de una determinada enfermedad genética y que permitirán ofrecer una DPGNI a todas las mujeres embarazadas que estén en una situación de alto riesgo, definido sobre la base de criterios médicos y deontológicos, sin poner en peligro la integridad del feto.

2.- Aún así, *la moralidad de la aplicación clínica* de este nueva técnica diagnóstica, satisfechas todas las exigencias para la ejecución correcta del método, *depende de las condiciones que la preceden y la acompañan.*

111 Serra, A. - Bellanova, G. «Accertamento prenatale di rischio di...», *op.cit.*, 27.

a) La primera condición es *que el fin* por el que el método viene aplicado *sea bueno*. Sin embargo la mayor parte de los trabajos dejan claramente entrever, aunque no siempre lo afirman explícitamente, que el fin es eugenésico: no permitir el nacimiento de sujetos afectados de patologías genéticas y cromosómicas, en particular de individuos afectados por el síndrome de Down. Ya hemos mencionado los trabajos donde se insiste en la necesidad de aplicación del DPGNI a la hora de aumentar la detección y aborto eugenésico de fetos con síndrome de Down<sup>112</sup>, así como en las ventajas económicas de la aplicación de esta tecnología en la relación de tasa de detección/costes<sup>113</sup> y las tendencias eugenésicas en la aplicación del DP en los países desarrollados<sup>114</sup>.

b) La segunda condición es *que no provoque daños*. Tres son los que pueden sufrir las consecuencias dañinas de este nuevo método: la mujer, el niño y la sociedad.

— Para la mujer, a la que se le comunica que está en una situación de alto riesgo de tener un hijo con una enfermedad genética y a la que se le propone la DP, comienza un período de profundo sufrimiento psicológico que repercutirá en toda la familia. Especialmente angustiante es el período de espera tras la realización de la amniocentesis por la necesidad de crecimiento de los cultivos

112 Cfr. Morris, J.K. - Alberman, E. «Trends in Down's syndrome live...», *op.cit.*, 5.

113 Cfr. Gekas, J. *et al.* «Comparison of different strategies in ...», *op.cit.*, b138, 1-10.

114 Cfr. Sicard, D. «La france au risque ...», *op.cit.*



celulares. Este período de prueba se verá notablemente reducido con la utilización de técnicas de DPGNI cuyos resultados podrán estar disponible en un plazo de entre 24 y 48 horas. Ya hemos comentado que la mayoría de ellas obtendrán un resultado negativo (cerca del 98%) aunque eso no excluye que el niño pueda estar afectado por otras enfermedades genéticas para las que todavía no se han obtenido los marcadores apropiados.

— Para el niño en desarrollo. La utilización de las técnicas de DPGNI supone la eliminación del riesgo de aborto indirecto. Los datos de abortos indirectos son muy variables según los estudios: en la detección de síndrome de Down la relación varía desde un aborto indirecto por cada cuatro fetos con síndrome de Down identificados hasta los que, en un porcentaje mayor, reconocen un aborto indirecto por cada síndrome de Down identificado. Sin embargo la utilización de la técnica de DPGNI en el contexto de una mentalidad eugenésica liberal supone reforzar la imagen de la persona con discapacidad como un individuo a excluir de la sociedad. Además la precocidad en el diagnóstico viene considerado como un factor que posibilitará un mayor número de abortos eugenésicos. Ya en el n. 17 del documento de la Congregación para la Doctrina de la fe, *De aborto procurato*, se decía: «Es cierto que la evolución de las técnicas hace cada vez más fácil el aborto precoz; pero el juicio moral no cambia por ello»<sup>115</sup>.

<sup>115</sup> Congregación para la Doctrina de la Fe, Instrucción *De aborto procurato* (11.09.1974) n. 17.

— Para la sociedad se puede derivar un grave daño al acentuar la mentalidad eugenésica liberal. Como bien señalan los defensores de los derechos de los discapacitados, el diagnóstico prenatal puede ser moralmente problemático por dos razones. En primer lugar porque el aborto selectivo expresa actitudes negativas o discriminatorias no solo contra la enfermedad sino sobre aquellos que la padecen. En segundo lugar porque establece una intolerancia hacia la diversidad no solo en la sociedad sino incluso en la familia y, en última instancia, puede afectar en las actitudes de los padres hacia sus propios hijos<sup>116</sup>.

De hecho son cada vez más numerosas las zonas geográficas o los estratos sociales en las que, por ejemplo, no se ven niños con síndrome de Down. La presión social contra los dañados genéticamente no viene ahora de una ideología de raza superior, sino de varias tendencias propias de la cultura pragmática y hedonista en la que vivimos. La repugnancia social a las minusvalía genética visible, la aspiración al hijo perfecto, la intolerancia que se muestra ante el sufrimiento propia y ajeno y la racionalidad económica que rechaza el coste añadido de una enfermedad genética son algunos de los síntomas de esta sociedad<sup>117</sup>.

<sup>116</sup> Cfr. E. Parens - A. Asch, «The disability rights critique to prenatal genetic testing. Reflections and Recommendations», en *The Hasting Center Reports* 29 (1999) Special Supplement s1-s22, s2.

<sup>117</sup> Cfr. Herranz G. «Consejo genético...», *op.cit.*, 109.

El actual contexto histórico y cultural<sup>118</sup> está fuertemente caracterizado por una mentalidad abortista y por sistemas legislativos donde el *nasciturus* pierde toda protección jurídica<sup>119</sup>. En este contexto el DPGNI pierde su finalidad diagnóstica y se transforma en el paso previo y en justificación de una elección abortiva. La mentalidad eugenésica actual es similar, sino peor, en sus argumentos a aquella eugenesia de la primera mitad del siglo XX. El aborto eugenésico se apoya en los argumentos de la falta de calidad de vida de los pacientes y en una falsa caridad hacia ellos. Son los mismos argumentos que usó el Juez Holmes en el caso de esterilización eugenésica más famoso cuando dijo: «por el mejor interés de los pacientes»<sup>120</sup>. La vida humana se ve como un bien instrumental, donde la *calidad de vida* ha tomado el status de valor supremo por encima, incluso, de la vida misma. Toda vida humana para que sea digna de ser vivida tiene que tener necesariamente un determinado *nivel de calidad*. La ética de la vida ha sido reemplazada por *la ética de la calidad*

*de vida*. Si no alcanzas un determinado estándar de calidad no tienes derecho a vivir. Los números nos muestran que la progresiva desaparición de los genéticamente dañados lograda por los genetistas de hoy no difiere sensiblemente de la llamada «limpieza» social que, de modo rudimentario y sobre todo violento, pretendieron los proyectos de depuración racial llevados a cabo en la primera mitad del siglo XX<sup>121</sup>.

Hoy la eugenesia es defendida como razonable y deseable al identificar la enfermedad con la vida del enfermo<sup>122</sup>, la parte con el todo<sup>123</sup>. La enfermedad no merece ser respetada, y esto se manifiesta en el rechazo social hacia la vida del enfermo, mientras que se ensalza el aborto como solución prioritaria, cediendo ante el desafío de intentar encontrar una curación coherente y decente con la vida de la persona. Es lo que algunos han llamado ya *handicaphobia*<sup>124</sup>. La utilización del DPGNI en esta dirección se contrapone al primer principio de la ética y de la deontología médica: *primum non nocere*, lo primero no hacer daño.

---

118 Interesante el artículo de D.I. Bromage, «Prenatal diagnosis and selective abortion: a result of the cultural turn?», en *Medical Humanities* 32 (2006) 38-42, en el que establece una relación entre postmodernidad (con su deseo de perfección estética) y el aumento del diagnóstico prenatal y los abortos eugenésicos.

119 Cfr. Ley Orgánica 2/2010, de 3 de marzo, de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo. Boletín Oficial del Estado, no 55, 21001-21014.

120 Buck v. Bell, «Supreme Court of the United States 274 U.S. 200 (1927)», en Menioff J., *Law and Bioethics: An Introduction*, Georgetown University Press, Washington D.C., 2001, 40-41, 40.

121 Cfr. Herranz G. «Consejo genético...», *op.cit.*, 109.

122 Cfr. Sarmiento, A. -Ruiz-Pérez, G. - Martín, J.C. *Ética y Genética. Estudio ético de la ingeniería genética*, Eunsa, Pamplona, 1993, 79-80.

123 Cfr. E. Parens - A. Asch, «The disability rights critique...», *op. cit.* s3.

124 En junio de 2005 en Milán, Italia, estaba previsto el aborto eugenésico de una niña gemela con síndrome de Down. El error médico causó primero el aborto de la hermana sana y después se llevó a cabo el aborto de la hermana enferma, en *Il Corriere Della Sera* (27.8.2007) disponible en: <[http://archiviostorico.corriere.it/2007/agosto/27/Aborto\\_selettivo\\_bufer\\_a\\_sull\\_ospedale\\_co\\_9\\_070827092.shtml](http://archiviostorico.corriere.it/2007/agosto/27/Aborto_selettivo_bufer_a_sull_ospedale_co_9_070827092.shtml)> [Consulta: 5/04/2010].

En conclusión, y sobre estas premisas, podemos decir que la aplicación del DPGNI a partir del análisis de ácidos nucleicos fetales en sangre periférica materna, *con el fin de diagnosticar la existencia de enfermedades genéticas en el feto para decidir, si el resultado es positivo, que se aborta, implica y comporta en sí mismo las condiciones que lo caracterizan con una connotación moral negativa.*

A nivel deontológico cabe recordar los deberes que deben ser respetados por honestidad profesional y que en este caso serían:

— La obligación de un consentimiento informado previo al DPGNI, que requiere como ya hemos indicado de una completa y rigurosa información.

— Un estricto control de calidad a nivel de las técnicas utilizadas por los laboratorios implicados en el DPGNI que, como hemos visto, varían en los porcentajes de fiabilidad dependiendo de la utilización de unas técnicas u otras así como de unos u otros marcadores genéticos.

## **5. A tener en cuenta en la futura aplicación del DPGNI**

Recogemos como conclusión del presente trabajo una serie de consideraciones a tener en cuenta en la futura aplicación del DPGNI:

a) La aplicación del DPGNI a partir de ácidos nucleicos fetales presentes en sangre periférica materna requerirá de un elaborado consejo genético en sus

dos momentos de pre-diagnóstico y post-diagnóstico siguiendo las pautas ya indicadas en el presente artículo.

b) El consejo prediagnóstico deberá incluir no solo información sobre la técnica de DPGNI utilizada sino también sobre los riesgos de patología fetal, el grado de eficacia de los tests diagnósticos y las probabilidad de falsos positivos o falsos negativos.

c) El DPGNI deberá establecerse únicamente bajo indicaciones médicas a aquellas mujeres que se encuentren en una situación de alto riesgo y no deberá aplicarse como método rutinario de *screening* masivo.

d) Hasta que la eficacia de las técnicas sea del 100% deberán aplicarse técnicas de DP invasivo (amniocentesis o coriocentesis) cuando exista una duda de un falso positivo o de un falso negativo, en el resultado obtenido a partir del DPGNI.

e) La comunicación y explicación de los resultados deberá ser lo más completa y precisa posible, posibilitándose el acompañamiento de la mujer/pareja en el periodo postdiagnóstico. Si el resultado fuese positivo sería necesario explicar en profundidad las condiciones clínicas del feto, así como las condiciones reales de vida del niño después del parto, facilitándole el contacto con asociaciones de padres de niños afectados.

f) La mujer/pareja deberá disponer en el periodo de tiempo más corto posible de los distintos tipos de ayuda y de asistencia disponibles para el niño.

