

## RECOMENDACIONES SOBRE CRIBADO GENÉTICO, DE 1993

De la evaluación ética se desprende que en la actualidad no es posible realizar ninguna valoración de las pruebas de cribado genético o pruebas genéticas de detección en poblaciones que pudiera permitir propuestas de normas éticas de carácter general. Una solución podría consistir en introducir una moratoria en las pruebas de cribado genético. El Consejo de Ética danés no desea proponer una medida tan drástica, sino recomendar en su lugar que se adopte una postura con respecto a cada plan concreto para introducir paulatinamente el cribado genético de acuerdo con las directrices que se exponen a continuación, acordes con las anteriores recomendaciones del Consejo sobre la oferta de diagnóstico fetal (véase *Fetal Diagnosis and Ethics. A Report [El diagnóstico fetal y la ética: Un informe]*, pp. 53 y ss.).

*Valoración ética de proyectos concretos.* Cuando haya un plan para aplicar un programa de cribado genético, a juicio del Consejo, previamente deberá aplicarse de manera pública un proyecto piloto. Aparte de la acostumbrada evaluación científico-ética, el proyecto piloto deberá ser objeto de una evaluación de los importantes problemas éticos relacionados con el cribado genético. Como parte de esta valoración, el Consejo de Ética danés presenta una declaración tras un debate con el Comité Central Científico-ético; véase el artículo 5 de la Ley núm. 503, de 24 de junio de 1992, sobre

el sistema de comités científico éticos y el tratamiento de proyectos de investigación biomédica.

Si el proyecto piloto es seguido de una propuesta para poner en práctica el correspondiente programa de cribado, el Consejo de nuevo deberá emitir una declaración sobre los problemas globales implicados, entre otros los relacionados con la experiencia extraída del proyecto piloto, antes de que las autoridades sanitarias (el Consejo Nacional de Salud y los Consejos de Condado) adopten su decisión definitiva sobre la aplicación del programa.

*Directrices mínimas.* Si se aplica un programa de cribado de conformidad con el procedimiento indicado, siempre deberán respetarse las siguientes directrices.

*Encuesta sobre el cribado genético.* Al redactar una encuesta dirigida a los miembros del grupo diana del cribado genético, el objetivo global deberá ser salvaguardar la autonomía de la persona en relación con su participación o no participación. En ella se solicita determinada información.

En el momento de la primera encuesta sobre la participación en el cribado genético, es importante que la persona posea una base firme sobre la cual decidir si participa en dichas pruebas. Deberá proporcionarse información sobre las siguientes cuestiones:

— El objetivo, limitaciones y posibles interpretaciones de la investigación.

— El margen de actuación disponible, suponiendo que se detecte cualquier enfermedad o alteración genética.

— Los aspectos éticos.

— Cualquier almacenamiento y registro de datos o biomaterial.

— La situación genética y sus consecuencias.

— Cualquier incertidumbre metodológica y el posible riesgo de efectos físicos secundarios.

Y por último, y no menos importante, deberá atribuirse un mayor peso a la posible importancia para los miembros de la familia de la decisión de participar o no en el cribado genético.

A la encuesta escrita deberá seguir una oferta de información verbal complementaria. Una vez que la persona ha decidido participar en el cribado genético, la posibilidad de asesoramiento genético debe permanecer abierta para dicha persona como algo inherente a la investigación. El asesoramiento no deberá tener carácter directivo y, en relación con el mismo, deberá establecerse un código deontológico. Además, al presentarse los resultados de la investigación deberá ofrecerse un asesoramiento genético de seguimiento.

*Seguimiento del cribado genético.*

Con respecto al cribado genético, deberán acumularse de manera sistemática los conocimientos obtenidos de dicha experiencia. Ello supone, por ejemplo, la clarificación de los siguientes aspectos relacionados con las personas que participen en el cribado genético:

— Las consecuencias sociales del cribado genético.

— ¿Cómo percibieron la encuesta relativa al cribado genético?

— ¿Cómo afectó el cribado genético a las personas en las que se descubrió una enfermedad?

— ¿Cómo afectó el cribado genético a las personas a las que se identificó como portadores?

— ¿Cómo afectó el cribado genético a las personas a las que se encontró con buena salud y/o no portadores?

— ¿Cómo reaccionaron otras personas (por ejemplo, familiares y compañeros de trabajo) ante una persona seleccionada para participar en el cribado genético?

— ¿Qué importancia tiene la información obtenida sobre hallazgos secundarios?

Por otra parte, debería diseñarse algún tipo de seguimiento que arrojará luz sobre las concepciones individuales y sociales de la idea de normalidad y sobre el modo en que el asesoramiento genético ha actuado en relación con el código deontológico.

Esta acumulación de conocimientos contribuirá a mejorar de manera continua la base para la futura toma de decisiones y las normas en materia de cribado. Este tipo de seguimiento no debe realizarse únicamente en relación con el cribado genético, sino también con respecto a otras formas de cribado.

## APÉNDICE I

### DIRECTRICES DE CRIBADO DEL CONSEJO NACIONAL DE SALUD

El Consejo Nacional de Salud ha remitido, a solicitud de la Organización Mundial de la Salud, una lista de diez puntos que deberá consultarse previamente a la realización de cualquier cribado.

1. La enfermedad deberá constituir un importante problema sanitario.

2. Deberá existir un tratamiento aceptado para los pacientes a los que se diagnostique la enfermedad.

3. Deberá disponerse de medios diagnósticos y terapéuticos.

4. La enfermedad deberá poder ser demostrada en una fase sintomática latente o precoz.

5. Deberá disponerse de métodos de prueba o examen adecuados.

6. Los métodos de examen y prueba deberán ser aceptables para la población.

7. Deberá haberse aclarado suficientemente el avance de la enfermedad en los casos no tratados, incluido el desarrollo desde la fase latente hasta fases manifiestas.

8. Las indicaciones de tratamiento deberán estar claramente definidas.

9. El coste de la detección de la enfermedad (incluido el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes) deberá ser razonablemente proporcional al gasto total del servicio sanitario.

10. La acción de cribado deberá ser un proceso continuo y no un fenómeno aislado.

*Asimismo, el Consejo Nacional de Salud ha subrayado los puntos siguientes:*

11. Antes de tomar una decisión en relación con una actividad de cribado, deberá evaluarse lo siguiente:

— La validez del sistema de pruebas.

— La eficiencia técnica.

— El valor predictivo de los resultados de las pruebas.

12. Deberá existir una evaluación de:

— Las consecuencias éticas y psicológicas para la persona que se someta a las pruebas.

— La estigmatización.

— Las consecuencias de los resultados de las pruebas que sean «falsos positivos» y «falsos negativos».

13. Deberá realizarse una valoración económica de:

— El análisis de costo-beneficio, costo-eficacia y costo-utilidad.

— La evaluación económico financiera.

— La evaluación económica marginal.

— La rentabilidad.

14. Deberá existir una detallada exposición de:

— La organización del programa.

— El grupo directivo (composición, competencia).

— El sistema de inscripción.

— La planificación de los exámenes.

— La información del grupo diana.

— La formación del personal.

— La difusión de los resultados de las pruebas.

## APÉNDICE 2

### EXPOSICIÓN TÉCNICA DEL CRIBADO GENÉTICO

En el presente apéndice se examinan los aspectos más técnicos del cribado genético, sus requisitos previos y métodos.

*Enfermedades genéticas.* Las enfermedades genéticas pueden dividirse, en líneas generales, en tres categorías.

1) *Trastornos cromosómicos.* Es decir, enfermedades debidas a una mutación que se puede detectar microscópicamente como un cambio en el número o la estructura de los cromosomas.

Un ejemplo muy conocido es el síndrome de Down, que se debe a un cromosoma extra 21 (trisomía 21). Ello puede producirse como un cromosoma extra independiente (trisomía libre) o, con menos frecuencia, en la

forma de un cromosoma extra 21 que «se ha fusionado» con otro cromosoma (trisomía por traslocación).

2) *Enfermedades monogénicas*. Es decir, enfermedades debidas en cada caso a una modificación experimentada en un gen concreto. En este grupo se incluyen las enfermedades normalmente evocadas cuando se habla de *enfermedades hereditarias* y cuyo patrón de transmisión es sencillo y predecible.

Son ejemplos de este tipo de enfermedades la enfermedad de Folling y la fibrosis quística (*heredada sobre una base autosómica recesiva*), el clásico trastorno hemorrágico (hemofilia) y la distrofia muscular de Duchenne (*enfermedad hereditaria recesiva ligada al cromosoma X*), y la enfermedad de Huntington (*heredada de forma autosómica dominante*).

3) *Enfermedades poligénicas y multifactoriales*. Es decir, las enfermedades debidas a una combinación de cambios en varios genes (poligénicas), que a veces interactúan con determinados factores medioambientales (multifactoriales). Son ejemplo de estas enfermedades la fisura palatina y el labio leporino (quei-lopalatosquisis), el mielomeningocele (y otros defectos del tubo neural), la alergia, la diabetes, la arterioesclerosis y, probablemente, enfermedades mentales como la esquizofrenia y la enfermedad maniaco-depresiva.

*Métodos de examen*. Los métodos de cribado para la detección de la presencia y la predisposición a enfermedades genéticas y el cribado de portadores genéticos para la detección de rasgos normales se basan en el conocimiento de uno o varios de los siguientes factores, dependiendo del tipo de cribado de que se trate:

— Los complementos cromosómicos normales del ser humano.

— La estructura fundamental del gen a nivel del ADN (la base o secuencia de nucleótido; parcial o totalmente conocida, a veces sólo en una región clave específica).

— La función del gen; es decir, la proteína que el gen codifica o, por lo menos, el proceso bioquímico en el que participa la proteína.

*Análisis cromosómico*. En los cribados fetales que actualmente se realizan para la detección de trastornos cromosómicos, se examina la composición cromosómica de las células a partir de una amniocentesis (14-16 semanas de gestación) o una biopsia de vellosidades coriónicas (9-11 semanas). En los últimos años se ha observado un incremento en la proporción de muestras coriónicas, lo que se debe al hecho de que el resultado del análisis en este caso puede obtenerse antes del final de la duodécima semana del embarazo, mientras que con la amniocentesis normalmente no se obtiene antes de la semana 17-18.

En el análisis cromosómico clásico se expone la composición cromosómica completa de las células examinadas tal y como aparece microscópicamente tras utilizar determinados métodos de preparación y tinción. Aparte de analizar la trisomía 21, que es el principal objetivo del examen, el análisis cromosómico permite asimismo la detección de cambios relacionados con otros cromosomas y la detección del sexo del feto.

Los últimos métodos de ADN permiten análisis cromosómicos más dirigidos específicamente, de modo que, si se desea, puede obtenerse información únicamente sobre la posible inci-

dencia de la trisomía 21 (más la trisomía 13 y la trisomía 18, que son los trastornos cromosómicos graves que ocupan el segundo lugar en su frecuencia, si bien menos comunes). Esta reducción del ámbito del análisis evita descubrimientos secundarios que pudieran ser considerados impertinentes o incluso indeseables; por ejemplo, el sexo y cualesquiera desviaciones relativas a los cromosomas sexuales, así como modificaciones cromosómicas secundarias cuyas implicaciones sean difíciles de predecir.

*Análisis de ADN.* Cada vez es mayor el número de enfermedades monogénicas con respecto a las cuales se conoce la estructura detallada del gen responsable, incluida la secuencia de bases completa de las partes que codifican del gen. Ello hace posible diferenciar entre el gen normal y los cambios (mutaciones) producidos en dicho gen que ocasionan una función anormal del mismo, transformándolo en el gen de una enfermedad. Por lo que se refiere a cualquier enfermedad dada, las mutaciones más importantes en el gen pertinente y que, por consiguiente, exigen una determinada capacidad de cribado, pueden variar de un grupo de población a otro.

Con respecto a la enfermedad de la hemoglobina, la anemia de células falciformes, existe una mutación particular en la raíz de todos los genes patológicos, mientras que en otras enfermedades pueden producirse un gran número de diferentes modificaciones. Por ejemplo, se conocen más de 200 mutaciones que originan la fibrosis quística. Sin embargo, existe una mutación de la fibrosis quística que es mucho más común que las otras, lo que es un importante motivo para analizar el cribado de

portadores genéticos de dicha enfermedad concreta. El fundamento para la realización en Dinamarca de un proyecto piloto en relación con esta enfermedad es que la mutación pertinente explica aproximadamente el 90% de todas las mutaciones de la fibrosis quística que se dan en la población danesa. En los países mediterráneos, la frecuencia de esta misma mutación sólo es de aproximadamente el 50%.

Con el desarrollo de la denominada técnica de la PCR (la reacción en cadena de la polimerasa), que permite una rápida y precisa propagación de secuencias específicas de ADN sobre la base de cantidades muy reducidas de material (por ejemplo, unos microlitros de sangre), en la actualidad muchos análisis de ADN son más rápidos y baratos que lo eran sólo hace unos años. El cartografiado del genoma hará posible el análisis de un número cada vez mayor de genes utilizando esta técnica.

*Análisis protéico y metabólico.* En cuanto a los errores innatos del metabolismo, en muchos casos se indicaba con toda precisión el mal funcionamiento bioquímico de los procesos metabólicos mucho antes de que fuese posible investigar la base genética. Esto es cierto, por ejemplo, con respecto a la enfermedad de Folling, caso en el que el método utilizado para detectar la enfermedad en neonatos consiste asimismo en un análisis metabólico. Se realiza un examen para detectar en sangre el aumento del aminoácido (fenilalanina), que en esta enfermedad concreta no es metabolizable. Aunque actualmente se conoce la localización y estructura del gen, es menos costoso en términos de recursos analizar la acumulación de ami-

noácidos que llevar a cabo un análisis de ADN, entre otros motivos porque se ha comprobado la existencia de varias mutaciones diferentes que pueden ser la causa del gen de la enfermedad de Folling. Al mismo tiempo, en otra parte de la misma pequeña muestra sanguínea se realiza un examen hormonal para comprobar la función de la glándula tiroides, el otro elemento que se analiza en el cribado de neonatos que se efectúa en Dinamarca.

Determinados trastornos genéticos del feto (por ejemplo, el síndrome de Down y el mielomeningocele, etcétera) son el origen de cambios en el contenido de la proteína alfafetoproteína del líquido amniótico y, en muchos casos, asimismo en la sangre de la mujer embarazada. Por ello en el cribado fetal se analiza también esta proteína.

*Plazos de cribado.* Como se ha indicado en el informe, el cribado genético puede realizarse, en principio, en cualquier fase del desarrollo y, cabría decir, utilizando cualquier muestra que contenga como base células nucleadas.

Desde un punto de vista práctico, pueden distinguirse las siguientes cinco formas diferentes de cribado, dependiendo del momento en que se realice el cribado de que se trate.

1. Cribado de embriones muy precoces (cribado preimplantatorio).
2. Cribado fetal.
3. Cribado neonatal.
4. Cribado de niños no lactantes.
5. Cribado de adultos.

*Cribado de embriones muy precoces.* Tras la fecundación del óvulo se producen varias divisiones celulares antes de que el embrión precoz anide (se implante) en la membrana mucosa del útero. Este período anterior a la implantación se denomina fase preimplantatoria. Por

consiguiente, el cribado genético realizado en esta fase precoz se denomina cribado preimplantatorio. En otras palabras, consiste en el cribado en las fases tempranas de división del ovocito.

El examen en esta fase es posible gracias a que, sin poner en peligro el continuo desarrollo del feto, pueden extraerse células con fines analíticos del grupo de células todavía no especializadas existentes en dicho momento.

Frente a ello se encuentra la «fecundación *in vitro* (FIV), que ha permitido el examen de esta etapa de desarrollo haciendo posible que se lleven a cabo análisis genéticos antes de que el embrión inicial de la fecundación *in vitro* sea introducido en el útero de la mujer.

En varios países extranjeros se ofrece a las parejas en situación de riesgo la fecundación *in vitro* con un posterior análisis preimplantatorio, permitiéndoles «desechar» los embriones con una enfermedad genética demostrable. Ello constituye una alternativa al diagnóstico fetal y al aborto selectivo. A partir de este punto no hay que recorrer mucho camino para llegar al cribado de embriones procedentes de la fecundación *in vitro*, incluido el cribado para la determinación del sexo y otros rasgos normales, en algunos casos como una ampliación de la oferta de la fecundación *in vitro* ofrecida a las parejas que no padezcan problemas de esterilidad. Otro modo de acceder al análisis embriónico en la fase de preimplantación es el lavado del útero femenino en los días posteriores a la fecundación natural del óvulo.

*Cribado fetal.* El cribado en la fase fetal, es decir, tras la implantación, se realiza en parte mediante técnicas in-

vasivas y en parte mediante técnicas no invasivas. Los métodos de cribado fetal utilizados para la detección de enfermedades cromosómicas ya se analizaron en el apartado «Análisis cromosómico». Será posible cribar las mismas muestras utilizando el análisis del ADN. Asimismo éstas podrán ser estudiadas para la detección de determinadas proteínas (por ejemplo, la alfafetoproteína del líquido amniótico y determinadas enzimas en las células amnióticas y de vellosidades coriónicas) y productos metabólicos, como en el diagnóstico fetal.

Las técnicas de cribado fetal no invasivas como la exploración mediante ultrasonidos o ecografía, etcétera, serán capaces de detectar enfermedades genéticas en las que se produzcan malformaciones (defectos del tubo neural, defectos de desarrollo de los pulmones, malformaciones cardíacas u otros trastornos de desarrollo, como un volumen reducido del líquido amniótico debido a un trastorno renal fetal).

La exploración ecográfica se ha ido perfeccionado con los años haciendo posible la detección relativamente precoz del sexo, así como pequeñas malformaciones como el labio leporino.

El cribado fetal puede basarse asimismo en un análisis de las proteínas fetales (por ejemplo, la alfafetoproteína mencionada) o de las células fetales existentes en la sangre de la mujer embarazada.

*Cribado neonatal.* El cribado de recién nacidos para la detección de la enfermedad de Folling y trastornos del metabolismo de la energía (hipotiroidismo) que se practica en Dinamarca se explica en el apartado «Análisis proteico y metabólico». Se basa en una

pequeña muestra sanguínea, unas gotas extraídas del talón antes de finalizar la primera semana de vida.

También se ha analizado la posibilidad de ofrecer el cribado neonatal para la detección de enfermedades como la fibrosis quística y la distrofia muscular de Duchenne, con la intención de conseguir un diagnóstico lo más precoz posible. En el caso de la fibrosis quística pudiera ser importante para la prevención de su manifestación precoz o el tratamiento de problemas digestivos y la neumonía. Respecto de cualquiera de estas enfermedades, permitiría la identificación precoz de las parejas en situación de riesgo (con respecto a la distrofia muscular de Duchenne, las mujeres en riesgo) con miras al asesoramiento genético y posiblemente al diagnóstico fetal de posteriores embarazos.

Cuando el objetivo global es, en la medida de lo posible, evitar el nacimiento de niños con enfermedades relevantes, el cribado de portadores unido al asesoramiento genético es el procedimiento más eficaz, suponiendo, por otra parte, que sea aceptable y técnicamente viable.

Las muestras de sangre sobrantes tomadas para el cribado neonatal se almacenan en forma de manchas en papel filtro, como ya se analizó anteriormente en el informe del Consejo «Protección de información personal sensible, con especial referencia a los datos genéticos» (1992). De este modo quedan disponibles para análisis complementarios. Considerando las posibilidades que nos deparará el futuro de comprender la interacción entre herencia y entorno, es previsible que puedan llevarse a cabo cribados

en neonatos y en otras personas para detectar la predisposición a enfermedades multifactoriales, así como posiblemente la predisposición a determinadas variantes de los rasgos normales.

En Dinamarca, como he mencionado anteriormente, se ha llevado a cabo un proyecto piloto consistente en el cribado de neonatos para la detección del trastorno metabólico bastante común (aproximadamente 1/500) de la hipercolesterolemia familiar, heredado de una forma autosómica dominante. Es una de las enfermedades en las que puede modificarse el entorno mediante medidas dietéticas y médicas, retrasando el avance de la enfermedad (arterioesclerosis, aterosclerosis). Sin embargo, todavía no se dispone de suficiente conocimiento con respecto a cualesquiera posibles efectos secundarios de la prevención de la aparición muy precoz ni del tratamiento de esta enfermedad.

*Cribado de niños.* Además del cribado de neonatos, analizado anteriormente, el cribado de niños puede ser pertinente si se puede retrasar o prevenir de diferentes modos el desarrollo de enfermedades mediante la determinación precoz de la predisposición a las mismas. Los exámenes rutinarios que se realizan en los niños pueden ser considerados cribados en sentido amplio, que pueden ser útiles para revelar, por ejemplo, discapacidades de desarrollo determinadas genéticamente, como alteraciones en la vista, el oído o la estatura.

*Cribado de adultos.* El ejemplo típico de cribado genético de adultos es el cribado de portadores genéticos para identificar personas en situación de riesgo antes de que tengan hijos. En este contexto se brinda a dichas perso-

nas una opción en la forma de una oferta de asesoramiento genético y posiblemente de diagnóstico fetal en el supuesto de futuros embarazos. Como ya se ha estudiado en el informe, puede ser oportuno en el supuesto de enfermedades hereditarias graves con una elevada frecuencia del gen de la enfermedad, en la medida en que sea técnicamente posible identificar (la mayoría de) los portadores genéticos. Ya se ha tratado anteriormente el cribado de portadores para la detección de la fibrosis quística. También parece conveniente el cribado de portadores para la detección de enfermedades graves como la hemofilia y la distrofia muscular de Duchenne. Sin embargo, muchos casos de estas mismas enfermedades son resultado de nuevas mutaciones que no se evitarían utilizando cribados genéticos de portadores. Al mismo tiempo se dan problemas técnicos relacionados con su análisis, ya que los portadores de estas enfermedades que no son familiares normalmente tienen su propia mutación «particular». Ello plantea especiales exigencias en relación con cualquier método de cribado que se utilice.

El cribado para la detección de portadores de enfermedades dominantes también puede estar motivado por el deseo de determinar con precisión las personas en situación de riesgo. Lo mismo puede decirse de las modificaciones cromosómicas balanceadas, aunque tienen carácter aleatorio.

Incluso en estos casos la enfermedad heredada de manera dominante no siempre es reconocida en las familias interesadas, en parte debido a que puede variar el cuadro clínico, o a que el diagnóstico no haya sido necesaria-

mente realizado de manera correcta en la generación anterior. Ejemplos de ello son la neurofibromatosis tipo 1 (enfermedad de Recklinghausen y la enfermedad de Huntington). Sin embargo, todavía no es posible llevar a cabo cribados de portadores para la detección de estas dos enfermedades concretas, ya que todavía se desconocen sus mutaciones (enfermedad de

Huntington) o no está suficientemente aclarado su espectro (neurofibromatosis). Sobre la base de estudios genealógicos realizados en relación con la enfermedad de Huntington y la claramente muy baja frecuencia de nuevas mutaciones, se prevé que la enfermedad se despliegue en un espectro de mutaciones muy limitado.