



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

**ESCOLA TÈCNICA SUPERIOR D'ENGINYERIA AGRONÒMICA I
DEL MEDI NATURAL (ETSIAMN)**

Grado en Biotecnología

2018-2019

TRABAJO FINAL DE GRADO

ANÁLISIS DE LAS IMPLICACIONES ÉTICAS Y SOCIALES DEL DIAGNÓSTICO GENÉTICO

Autora: Clara Mompó Icardo

Tutor: Jaime Cebolla Cornejo

Valencia, 8 de Julio de 2019



Alumna: Clara Mompó Icardo

Tutor: Jaime Cebolla Cornejo

Título: Análisis de las implicaciones éticas y sociales del diagnóstico genético

Resumen

La difusión de las pruebas genéticas en la sociedad es una realidad. Se trata de un ámbito que no se encuentra lejos de la generalización, por lo que, más que nunca, es necesario analizar cuidadosamente las repercusiones éticas y sociales que conllevan. Éstas difieren dependiendo de la etapa de la vida en la que se aplique la prueba y el tipo de información analizada. En esta revisión se analizan las implicaciones éticas y sociales a través de los cuatro principios de la bioética: autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia. La autonomía cobra relevancia sobre todo en aquellas fases en las que son los progenitores o representantes legales quienes la ejercen en el lugar de su descendencia. Asimismo, este principio bioético, entra en debate en el ámbito de las pruebas genéticas directas al consumidor, más concretamente, en lo referente a la información provista. Esta debe ser completa y verídica para permitir al sujeto practicar un pensamiento crítico y tomar una decisión verdaderamente informada y libre. La dualidad entre beneficencia y no maleficencia está presente en cada una de las etapas de la vida en las que se aplican las pruebas genéticas. El principio de beneficencia se puede ver comprometido en muchas situaciones, como la solicitud de implantación de un embrión con alteraciones genéticas por parte de los padres en la etapa preimplantacional, la negación de los progenitores a someter al recién nacido a un cribado genético neonatal, o la venta de pruebas genéticas directas al consumidor de susceptibilidad que no ofrecen ninguna utilidad clínica, en la etapa adulta. Se entiende que debe primar el beneficio de la persona analizada, por lo que siempre debería haber un especialista entre el consumidor y el laboratorio de análisis. El principio de justicia se ve comprometido en todas aquellas pruebas genéticas cuyo acceso depende de los recursos monetarios del interesado. Esta dependencia supone un acceso desigual al examen genético y, por tanto, que aquellos que carecen de los recursos necesarios, queden desamparados en estas situaciones. Para ejemplificarlo, en la mayoría de casos, las pruebas genéticas preimplantacionales o las prenatales no invasivas no se encuentran incluidas en la seguridad social como consecuencia de su elevado precio. Por tanto, actualmente, se encuentra bajo el control de entidades privadas. El principio de justicia también se ve afectado en otras situaciones. Por ejemplo, la posible discriminación hacia aquellos que han recibido un resultado positivo tras realizarse una prueba de este tipo (como aseguradoras de vida o empleo). Tampoco hay que olvidar que estas pruebas conllevan otros riesgos como los posibles daños psico-emocionales que pueden darse en el paciente, como depresión o ansiedad en caso de resultado positivo o síndrome del superviviente en caso de resultado negativo. Con esta revisión se busca analizar estas posibles repercusiones que puede acarrear el uso de las pruebas genético. Un ámbito cada vez más globalizado y con más alcance al público que ha demostrado la necesidad de una regulación por parte de las entidades gubernamentales para la protección del consumidor y paciente.

Palabras clave: Bioética; test genético; autonomía; beneficencia; no maleficencia; justicia

València, julio 2019



Alumna: Clara Mompó Icardo

Tutor: Jaime Cebolla Cornejo

Título: Análisis de las implicaciones éticas y sociales del diagnóstico genético

Abstract

The dissemination of genetic tests in society is a reality. It is an area that is not far from generalization, so that, more than ever, it is necessary to carefully analyze the ethical and social repercussions that entail. These differ depending on the stage of life in which the test is applied and the type of information analyzed. In this review, we analyze the ethical and social implications through the four principles of bioethics: autonomy, beneficence, non-maleficence and justice. Autonomy acquires relevance especially in those phases in which the parents or legal representatives exercise it, in the place of their offspring. Likewise, this bioethical principle enters into debate in the field of direct to consumer genetic tests, more specifically, in relation to the information provided to the consumer. It must be complete and reliable to allow the subject to practice critical thinking and to make a truly informed and free decision. The duality between beneficence and non-maleficence is present in each of the stages of life in which genetic tests are applied. The principle of beneficence can be compromised in many situations, such as the request for the implantation of an embryo with genetic alterations by the parents in the pre-implantation stage, the refusal of the parents to submit the new-born to a neonatal genetic screening, or the sale of direct to consumer genetic tests of susceptibility that do not offer any clinical utility, in the adult stage. It is understood that the benefit of the person analyzed should prevail, so there should always be a specialist between the consumer and the analysis laboratory. The principle of justice is compromised in all those genetic tests whose access depends on the monetary resources of the interested party. This dependency supposes an unequal access to the genetic examination, and therefore, that those who lack the necessary resources, are left helpless in these situations. To exemplify it, pre-implantation genetic tests or non-invasive prenatal tests are not included in social security as a consequence of their high price. Therefore, currently, it is under the control of private entities. The principle of justice is also affected in other situations. For example, the possible discrimination against those who have received a positive result after carrying out a test of this type (as life or employment insurers). Nor should we forget that these tests involve other risks such as possible psycho-emotional damage that can occur in the patient, such as depression or anxiety in case of positive result or survivor syndrome in case of negative result. With this review, the possible repercussions that the use of genetic tests can bring are discussed. An increasingly globalized scope with more reach to the public that has demonstrated the need for regulation by governmental entities for the protection of the consumer and patient.

Keywords

Bioethics; genetic test; autonomy, beneficence, non maleficence; justice

València, julio 2019



AGRADECIMIENTOS

A Jaime, por haberme guiado y apoyado durante la realización de este trabajo

Y a mis padres, por haberme enseñado todos los valores que han hecho de la persona que soy hoy

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
1. TIPOS DE DIAGNÓSTICO GENÉTICO	1
2. MOMENTOS DE APLICACIÓN DEL DIAGNÓSTICO GENÉTICO.....	3
II. OBJETIVOS	5
III. MATERIALES Y MÉTODOS.....	5
IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN: IMPLICACIONES ÉTICAS Y SOCIALES.....	6
1. DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL	7
1.1. ANÁLISIS GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL Y EUGENESIA.....	8
1.2. ASESORAMIENTO A LA PAREJA Y TRANSFERENCIA DE EMBRIONES AFECTADOS.....	9
1.3. PGD PARA LA DETECCIÓN DE ANTÍGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDAD EN PREEMBRIONES CON FINES TERAPÉUTICOS PARA TERCEROS.....	11
1.4. PGD PARA LA DETECCIÓN DE GENES DE SUSCEPTIBILIDAD	11
1.5. PGD PARA LA DETECCIÓN DE ENFERMEDADES DE APARICIÓN TARDÍA	14
1.6. PGT, ¿CUESTIÓN DE RECURSOS?.....	15
2. ANÁLISIS GENÉTICO PRENATAL.....	15
2.1. IMPLICACIONES DE LA IMPLEMENTACIÓN GENERAL DEL ANÁLISIS PRENATAL NO INVASIVO (NIPT).....	16
2.2. INTERRUPCIÓN DEL EMBARAZO	17
2.3. AUTONOMÍA REPRODUCTIVA Y DISCRIMINACIÓN SOCIAL	18
3. ANÁLISIS GENÉTICO EN ADULTOS.....	19
3.1. LAS PRUEBAS GENÉTICAS DIRECTAS AL CONSUMIDOR	19
3.1.1. UTILIDAD CLÍNICA Y PERSONAL DE LAS PRUEBAS GENÉTICAS DTC.	19
3.1.2. AUTONOMÍA: ALFABETIZACIÓN CIENTÍFICA Y ASESORAMIENTO GENÉTICO .	22
3.1.3. CONFIDENCIALIDAD Y PRIVACIDAD	23
3.1.4. BENEFICIOS/ PERJUICIOS DE LOS DTC.....	24
3.1.5. DISCRIMINACIÓN GENÉTICA.	26
3.1.6. MARCO LEGAL EN ESPAÑA.....	27
3.2. TEST GENÉTICO DE PORTADORES	28
4. ANÁLISIS GENÉTICO INFANTIL.....	30
4.1. DIAGNÓSTICO NEONATAL.....	30
4.2. PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD Y PRESINTOMÁTICAS	31
V. CONCLUSIONES.....	32
VI. BIBLIOGRAFÍA.....	34

ÍNDICE FIGURAS (ANEXO I)

FIGURA 1. Representación del aumento en el número de publicaciones, encontradas bajo la búsqueda “genetic testing ethics”

FIGURA 2. Representación del aumento en el número de publicaciones, encontradas bajo la búsqueda “NIPT prenatal ethics”

FIGURA 3. **A.** Representación de la creciente inversión en 23andMe a lo largo del tiempo. **B.** Disminución en el precio del kit con el tiempo. **C** Incremento en el número de usuarios a lo largo del tiempo.

FIGURA 4. Resultado de la búsqueda de la variante patogénica c.127 G>A en el gen ACADM a partir de la base de datos ClinVar del NCBI.

FIGURA 5. Modelo de mercado a dos caras 23andMe.

ABREVIATURAS

- AAP: American Academy of Pediatrics
- ACMG: American College of Medical Genetics
- ASHG: American Society of Human Genetics
- APC: Adenomatous Polyposis Coli
- ASRM: American Society for Reproductive Medicine
- BOE: Boletín Oficial del Estado
- BRCA: BReast CAncer
- CIS: Centro de Investigaciones Sociológicas
- CMA: Chromosomal MicroArray
- CNRHA: Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida
- cfDNA: cell free DeoxyriboNucleic Acid
- mtDNA: mitochondrial DeoxyriboNucleic Acid
- DNA: DeoxyriboNucleic Acid
- DTC: Direct To Consumer
- EGESNTEC: European Group On Ethics In Science And New Technologies To The European Commission
- ESHG: European of Human Genetics
- ESHRE: European Society of Human Reproduction and Embryology
- EEUU: Estados Unidos
- FDA: Food and Drug Administration
- FISH: Fluorescence in situ hybridization
- GWAS: Genome-Wide Association Studies
- hCG: Human Chorionic Gonadotropin
- HD: Huntington Disease
- HFEA: Fertilisation And Embryology Authority
- HLA: Human Leukocyte Antigen
- IVF: In Vitro Fertilization
- ICSI: IntraCytoplasmic Sperm Injection
- IVI: Instituto Valenciano de Infertilidad
- NIPT: Non Invasive Prenatal Testing
- PAPP-A: Pregnancy-Associated Plasma Protein A
- PCN: Programas de Cribado Neonatal
- PCR: Polymerase Chain Reaction
- PGD: Preimplantation Genetic Diagnosis
- PGT: Preimplantation Genetic Testing
- PGT-A: Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy
- PGT-M: Preimplantation Genetic Testing for Monogenic diseases
- PGS: Preimplantation genetic screening
- PGT-SR: Preimplantation Genetic Testing for Structural Diseases
- PNGT: Prenatal Genetic Testing
- PNGD: Prenatal Genetic Diagnosis
- SNP: Single Nucleotide Polymorphism
- SS: Seguridad Social
- SNS: Sistema Nacional de Salud
- WES: Whole Exome Sequencing
- WGS: Whole Genome Sequencing

I. INTRODUCCIÓN

En los últimos años, el conocimiento que poseemos del genoma ha aumentado de manera muy significativa, lo que ha permitido identificar genes asociados al desarrollo de enfermedades cuya función previa era desconocida. Esto ha sido posible gracias a técnicas de secuenciación cada vez más eficientes, como la *next generation sequencing* (NGS), que permite secuenciar de manera simultánea diversas áreas genómicas aumentando el rendimiento del proceso. (Serrati et al., 2016)

Asociado a esto, se ha producido un aumento en la oferta de pruebas destinadas al diagnóstico genético en el mercado. Sin embargo, existen ciertos aspectos con respecto a estas pruebas que deben considerarse antes de su comercialización y recomendación al paciente. La utilidad clínica es fundamental en el diagnóstico genético. Se debe tener en cuenta si realmente la realización de la prueba reportará un beneficio al paciente, ya sea mejorando su pronóstico, facilitando la toma de decisiones durante su vida o ambas. Recomendar una prueba de este tipo en circunstancias inadecuadas puede llegar a tener importantes inconvenientes en el paciente como ansiedad, estrés, culpa del superviviente o incluso, el suicidio. Otro aspecto relevante, es la validez clínica de la prueba, debe ser lo más específica y sensible posible para evitar un diagnóstico erróneo. La incerteza, aunque varía dependiendo de la patología genética en análisis, es un aspecto intrínseco al diagnóstico genético.

1. TIPOS DE DIAGNÓSTICO GENÉTICO

Según su finalidad, existen diversos tipos de diagnóstico genético. El diagnóstico genético predictivo tiene como objetivo detectar una mutación con el fin de prever la predisposición a una enfermedad concreta antes de su aparición. Por tanto, en el momento de examen, el paciente es asintomático, pero su historia clínica familiar arroja indicios de poder desarrollar una enfermedad genética. Sin embargo, no informa del momento concreto de la manifestación de la misma, ni de cuál será el grado de severidad, ni cuáles serán los primeros síntomas en aparecer. Este tipo de diagnóstico permite adoptar medidas preventivas que pueden llegar a reducir la magnitud de una enfermedad y en algunos casos incluso, prevenir su aparición.

En una revisión realizada por Evans et al. (2006) se evalúan distintos factores que influyen sobre la utilidad de una prueba destinada al diagnóstico predictivo. De hecho, según la patología, la utilidad clínica de este tipo de diagnóstico puede llegar a variar trascendentalmente. Cuanto mayor sea la mortalidad y la morbilidad de una enfermedad mayor utilidad tendrá el diagnóstico genético preventivo. La capacidad de una prueba de este tipo de prevenir una enfermedad mortal la haría más beneficiosa. Por el contrario, realizar un diagnóstico genético de una enfermedad que apenas tiene efectos sobre la salud humana no supondría ninguna ventaja.

Cuanto mayor es la penetrancia de la mutación mayor valor predictivo tendrá el diagnóstico genético y por tanto más útil será. Sin embargo, existen muchos genes que poseen penetrancia incompleta, provocando que se genere una zona gris o zona de incertidumbre que es característica de muchos tipos de cáncer hereditario. La penetrancia incompleta supone que la manifestación de la enfermedad va a depender de la acción conjunta de varios genes mutados y la influencia de factores exógenos o ambientales también pueden entrañar un factor que incentive la aparición de la enfermedad. Por tanto, en estos casos, el hecho de que un individuo sea portador de la mutación no asegura que la enfermedad vaya a desarrollarse, haciendo que la validez y utilidad clínica de la prueba genética sean menores puesto que el grado de certeza disminuye.

Dentro del diagnóstico predictivo se encuentra el diagnóstico genético presintomático, que se realiza en individuos asintomáticos cuya ascendencia presenta alguna enfermedad genética hereditaria de aparición tardía. (García De La Cadena et al., 1997) Por tanto, el individuo en estudio no ha manifestado ningún síntoma, pero tiene probabilidad de ser portador de una

mutación patogénica. Un resultado positivo en este tipo de diagnóstico supone que el individuo en cuestión desarrollará la enfermedad. La probabilidad y el riesgo de que suceda son tan altos que, en la mayoría de los casos, se puede confirmar que se manifestará la enfermedad, sin embargo, se puede desconocer el momento, la gravedad y los primeros síntomas en manifestarse.

Uno de los ejemplos más representativos en este tipo de diagnóstico es el de la enfermedad de Huntington, una enfermedad neurodegenerativa que afecta tanto al sistema motor como nervioso. Se genera como consecuencia, de un número anormal en las repeticiones de un triplete de nucleótidos del cromosoma 4. Su patrón de herencia es autosómico dominante por lo que la descendencia de un individuo afectado tiene un 50% de probabilidad de adquirir el gen mutado y, por tanto, desarrollar la patología. En este caso, las pruebas diagnósticas tanto presintomáticas como diagnósticas tienen una especificidad del 98%. Un número de repeticiones del triplete CAG igual o superior a 40 conlleva una penetrancia completa y desembocará tarde o temprano en la enfermedad. Sin embargo, existe una zona gris, en la que un número de repeticiones entre 36 y 39 puede suponer un inicio de la enfermedad más tardío de lo habitual o incluso que el individuo no llegue a verse perjudicado en el transcurso de su vida. (McPherson, 2006). También podemos encontrar alelos intermedios o premutados con un número de repeticiones entre 27 y 35. Éstos no conllevan el desarrollo de la enfermedad, pero sí que elevan el riesgo de que su descendencia la padezca.

La enfermedad de Huntington no tiene cura por lo que actualmente los tratamientos existentes son paliativos. Sin embargo, un resultado positivo obtenido a través de una prueba diagnóstico genética puede ayudar al individuo en estudio a tomar decisiones para planificar su vida, sobre todo a la hora de tener descendencia. (Rasmussen and Alonso, 2002). Además, permite acabar con la incertidumbre y el estrés que puede suponer desconocer la presencia o ausencia de una enfermedad mortal. Pese a ello, existen ciertos inconvenientes que hacen necesaria la consulta a un especialista genético.

Dentro del diagnóstico genético predictivo, también se encuentra el diagnóstico genético de susceptibilidad. En este tipo de diagnóstico siempre existirá una incertidumbre mucho mayor que en el presintomático. Es posible que, pese a ser detectada la mutación que predispone a padecer la enfermedad, ésta no acabe desarrollándose. Es decir, la presencia de la mutación aumenta la probabilidad de aparición de la patología, pero no la asegura. Un resultado positivo puede ayudar a aumentar la monitorización del paciente, así como también mejorar las medidas preventivas. De la misma manera, la ausencia de mutación no asegura el estado de salud del individuo en cuestión.

Las pruebas de diagnóstico genético de susceptibilidad pueden llegar a crear un estado de falsa confianza o garantía en el paciente ante un resultado negativo. Mientras que un resultado positivo puede suponer una pérdida de fe. (McPherson, 2006) Por ello, siempre es recomendable la orientación por parte de un genetista, sea para conocer las implicaciones que pueden conllevar realizarse una prueba de este tipo, como para informar sobre el estado y perspectivas de futuro del paciente una vez obtenidos los resultados. Algunos tipos de cáncer hereditario, son un ejemplo de patología que puede ser evaluada a través de este tipo de diagnóstico.

Existe otra prueba genética destinada a la identificación de portadores. Esta clase de pruebas se lleva a cabo en individuos que tienen una probabilidad significativa de ser portadores de una mutación de herencia autosómica recesiva. Al tratarse de una patología recesiva, los individuos portadores no manifiestan la enfermedad. Se trata, por tanto, de realizar un análisis genético a los parentales con el fin de estudiar la probabilidad de transmitir los determinados alelos patogénicos a su descendencia. Si ambos progenitores son portadores del alelo mutado, la probabilidad de que un descendiente suyo herede ambos alelos mutados y desarrolle la

enfermedad es del 25%. La información obtenida a través de este diagnóstico permite considerar otras opciones como la selección de gametos sanos y la posterior fecundación artificial o el diagnóstico genético preimplantacional. Este tipo de aplicación es cada vez más frecuente y en países como Estados Unidos se aplica ya a 200.000 individuos al año (Lazarin y Haque, 2016)

2. MOMENTOS DE APLICACIÓN DEL DIAGNÓSTICO GENÉTICO.

Según sean las circunstancias, el diagnóstico genético puede llevarse a cabo en distintos momentos durante el trascurso de la vida de un individuo. Desde el estado de embrión hasta el estado adulto, pasando por el estado fetal y el neonatal.

Como se ha comentado anteriormente, el diagnóstico genético preimplantacional (*Preimplantation Genetic Diagnosis*, PGD) es una de las alternativas que tienen aquellas parejas cuyo historial clínico familiar muestra la posibilidad de ser portadores de un alelo mutado causante de una enfermedad. Se trata de una técnica que lleva realizándose desde 1989, cuando empezó a aplicarse como alternativa a la detección del sexo, para poder evitar enfermedades ligadas al cromosoma X (Handyside et al., 1990).

La técnica básicamente consiste en realizar una biopsia al embrión, extrayendo varias células que serán analizadas genéticamente. Se puede realizar en distintas fases, incluyendo cigoto, biopsiando los cuerpos polares primario y secundario, en la fase *cleavage*, biopsiando uno o dos blastómeros cuando el embrión cuenta con ocho células o en la fase de blastocisto, obteniendo varias células del trofoectodermo (SenGupta et al., 2016). La primera fase sólo aporta conocimiento sobre el genoma de la madre y la segunda está muy expuesta a problemas derivados de mosaicismo, por lo que la tercera fase es en la actualidad la más empleada para la biopsia.

Por tanto, el PGD se realiza en el embrión en riesgo de padecer la enfermedad antes de su implantación en el útero. Solo aquellos embriones que no son portadores de la enfermedad serán candidatos para la implantación mientras que el resto son descartados. Así se evita una transmisión de la enfermedad a la siguiente generación o transmisión vertical.

Normalmente, el PGD se realiza en embriones que tienen un alto riesgo de padecer una enfermedad genética severa de aparición temprana. No obstante, no existe un acuerdo sobre cuál debe ser el grado de gravedad de la enfermedad ni su momento de aparición para poder realizar el PGD. Por tanto, el PGD puede emplearse para reconocer mutaciones de baja penetrancia, aunque las implicaciones éticas son mayores. (Lee et al., 2017)

En la literatura anglosajona a veces se diferencia entre *preimplantational genetic diagnosis* cuando se buscan mutaciones en genes concretos causantes de una enfermedad y que normalmente se asocia al hecho de que los progenitores sean portadores de alelos mutantes, y *preimplantational genetic screening*, normalmente empleado en la detección de anomalías cromosómicas en los embriones (SenGupta et al., 2016).

El PGD no deja de implicar riesgos, derivados de efectos colaterales negativos de la biopsia, riesgo de congelación o la aparición de falsos negativos. Por otro lado, no descarta el desarrollo de posibles anomalías que deberían vigilarse durante el desarrollo fetal. En el primer caso, es necesario reconocer que los efectos negativos de las biopsias se han reducido considerablemente en los últimos años. El hecho de abordarse en el día cinco de desarrollo en vez de en el tres ha contribuido a esta drástica reducción a que en la práctica se entienda que la biopsia ya no afecta ni a la implantación del embrión ni a su desarrollo a término (Harton et al., 2010) Por otro lado, las técnicas actuales también contribuyen a detectar casos de mosaicismo que anteriormente pasaban desapercibidos.

Una alternativa al PGD en programas de fertilización in vitro reside a esperar a llevar a cabo el diagnóstico una vez el embrión ya está implantado y el feto comienza a desarrollarse. El diagnóstico genético prenatal, por tanto, se realiza en fetos con el fin de detectar una patología genética. Existen muchos motivos por los que se puede desear realizar un diagnóstico de este tipo. Uno de los más comunes es la edad, puesto que, conforme esta aumenta, la probabilidad de que el feto manifieste una alteración cromosómica es mayor. Este tipo de pruebas ayudan en la toma de decisiones, sobre todo en lo referido al desenlace del embarazo y las atenciones y medidas preventivas necesarias para mejorar el pronóstico y la calidad de vida del bebé.

Habitualmente, en la semana 12 de gestación se realiza el conocido como triple *screening* en el que se combina el balance entre las hormonas, el resultado morfológico de ecografía (incluyendo grosor de la translucencia nucal, presencia hueso de la nariz...) y la edad de la madre. Como resultado se obtiene una probabilidad de que el feto sufra una anomalía genética. En casos de probabilidad elevada ($>1/250$) se recomienda llevar a cabo una verificación directa, con un análisis genético de células fetales que pueden obtenerse mediante una biopsia de las vellosidades coriales (preferentemente entre las semanas 11 y 13 de gestación) o mediante amniocentesis. Estos procedimientos también están indicados para comprobar el resultado previo de una PGD (MSSSI, 2014)

Ambos procedimientos entrañan riesgos, que dependen de la pericia y experiencia de los médicos que practican la biopsia (Bakker et al., 2017). Se estima que en el 0,2% de los casos se puede provocar una pérdida fetal en las dos primeras semanas tras la prueba, y el riesgo de corioamnionitis es menor de 0,1%. La posible sensibilización de Rh se previene mediante inmunoglobulina Rh. En el caso de la amniocentesis el riesgo de pérdida fetal tras la prueba es mayor, llegando a valores 0,6% en los 14 días posteriores a la prueba (Mujezenovic et al., 2007). En otros casos, las cifras de pérdida fetal en el resto de embarazo asociados a las pruebas con del 2% para biopsia corial y 1,9% para amniocentesis. En la actualidad estas cifras son más bajas y en el caso de biopsia corial la pérdida fetal se reduce a 0.17% (Wah et al., 2017) y en el caso de la amniocentesis a 1.19% (Theodora et al., 2016). En cualquier caso, los datos de incidencia son muy variables y en realidad dependen en gran medida de la pericia y experiencia de los médicos que practican la biopsia (Bakker et al., 2017).

Por otro lado, el diagnóstico genético puede aplicarse en el momento del nacimiento, lo que se conoce como diagnóstico o cribado genético neonatal. Se trata de una prueba llevada a cabo en bebés recién nacidos asintomáticos de forma sistemática con el fin de detectar una serie de enfermedades genéticas. En el caso de que el bebé esté afectado pueden implementarse una serie de cuidados que pueden disminuir en gran medida la gravedad o incluso prevenir la aparición de la enfermedad. En España, como parte del sistema de Salud Pública, se desarrollan los Programas de Cribado Neonatal (PCN), que incluyen el diagnóstico de hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, fibrosis quística, deficiencia de acil-CoA deshidrogenada de cadena media, deficiencia de 3-hidroxi acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga, acidemia glutárica tipo I y anemia falciforme (MSSSI, 2013).

Por último, el diagnóstico genético también puede realizarse en niños y adultos con distintos objetivos. Ente ellos, detectar patologías de aparición tardía o probabilidades de ser portador una mutación patológica. En estos casos, el descenso de los costes de las pruebas genéticas ha popularizado los conocidos como test o pruebas genéticas “directas al consumidor”, en el que el análisis se realiza sin la intermediación de un médico o experto en diagnóstico genético (Phillips, 2016). En el caso de los niños, las repercusiones éticas y sociales son similares a las que se pueden dar en adultos, pero requieren un análisis más detallado puesto que en ese momento no pueden ejercer su autonomía y el propio diagnóstico genético puede llegar a condicionar su vida adulta (Botkin et al., 2015).

II. OBJETIVOS

En 1997 la película *Gattaca*, del director Andrew Niccol, puso sobre la mesa las repercusiones de un diagnóstico genético masivo aplicado a la eugenesia, de forma que se llevaba a la selección de individuos con las mejores características genéticas. En aquel momento se trataba de una visión futurista muy lejos de la realidad. Apenas ocho años antes se había empezado a realizar los primeros diagnósticos genéticos preimplantacionales, las pruebas genéticas tenían un coste muy elevado y requerían la intermediación de profesionales de la medicina.

Sin embargo, los avances científicos y tecnológicos en el análisis del DNA han conseguido que esa ciencia ficción está cada vez más próxima a nuestra realidad. Los precios de las pruebas genéticas se han abaratado considerablemente y hoy en día hablamos de pruebas “directas al consumidor”. Afortunadamente, seguimos estando lejos de aquella visión distópica del futuro basada en la eugenesia, pero es cierto que más allá de las implicaciones de su uso en la selección, las pruebas genéticas presentan muchos dilemas. Se discute, por ejemplo, la necesidad de contar con un asesoramiento genético, la fiabilidad de los resultados, las implicaciones emocionales de la detección de alelos de predisposición, los efectos del conocimiento de los resultados sobre aspectos cotidianos como la contratación de un seguro, etc.

Según se afianza el uso de las pruebas genéticas como una práctica común, es necesario detenerse para reconsiderar las implicaciones éticas y sociales que conlleva el diagnóstico genético. Este es precisamente el objetivo principal del presente trabajo:

El análisis exhaustivo de los aspectos tanto éticos como sociales del diagnóstico genético en cada una de las etapas de la vida en las que es aplicable: preimplantacional, prenatal (fetal), infantil y adulto.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

El desarrollo de este trabajo se realizó a partir de la búsqueda de recursos bibliográficos relacionado con aspectos éticos, sociales y jurídicos, así como también científico-técnicos del diagnóstico genético.

La búsqueda y recopilación del contenido científico y técnico, se ha realizado a partir de diversas bases de datos. Entre ellas, se empleó *Polibuscador*, el buscador bibliográfico de la UPV que a su vez permite el acceso a Riunet, que contiene los trabajos académicos la universidad. También se ha empleado a base de datos PubMed, que permite el acceso a las bases de datos de trabajos científicos más importantes en materia médica, como MEDLINE. Con el mismo objetivo se recurrió a *Google Scholar*, una plataforma de Google dirigida a la búsqueda de contenido científico-académico, así como también de diferentes editoriales como Springer o Elsevier a través de ScienceDirect (base de datos de esta editorial).

A través de la plataforma *Google Scholar*, se realizaron distintas búsquedas por años con el objetivo de evaluar la atención recibida en publicaciones científicas el análisis de las implicaciones éticas y sociales de los test genéticos en distintas etapas de la vida.

A partir de estos buscadores y bases de datos se han consultado libros electrónicos, revisiones y artículos científicos que han permitido la redacción de esta revisión.

Por otra parte, se han consultado distintas páginas webs relacionadas con los diferentes aspectos tratados en el presente trabajo. Por ejemplo, respecto a la oferta de servicios por parte de empresas en España y Estados Unidos.

Para tratar la cuestión de la regulación de los test genéticos en nuestro país, se ha acudido al Boletín Oficial del Estado, del cual se han recabado las leyes que hacen referencia al tema en cuestión.

Finalmente, para el análisis de las implicaciones éticas y sociales, se ha acudido a la información proporcionada por comités de expertos, sociedades científicas y consorcios con el presente fin. Asimismo, se han consultado artículos y páginas web que exponían información veraz sobre el tema de interés. Entre otros foros, destacan las aportaciones de *The Hastings Center* (<https://www.thehastingscenter.org>), *National Human Genome Research Institute* (NIH, <https://www.genome.gov/about-genomics/policy-issues>), *Kennedy Institute of Ethics* (<https://bioethics.georgetown.edu/explore-bioethics/genetics-and-ethics/>), *Nuffield Council on Bioethics* (<http://nuffieldbioethics.org/project/teaching-resources/personalised-healthcare>), *European Group on Ethics in Science and New Technologies* (EGE, https://ec.europa.eu/info/research-and-innovation/strategy/support-policy-making/scientific-support-eu-policies/european-group-ethics-science-and-new-technologies-ege_en), y el *Council of Europe – Bioethics* (<https://www.coe.int/en/web/bioethics>).

A partir del análisis crítico de la información recopilada se ha realizado un análisis exhaustivo de estos aspectos tanto éticos como sociales en cada una de las etapas de la vida en las que el diagnóstico genético es aplicable: preimplantacional, prenatal (fetal), adulto e infantil, puesto que, en cada una de estas fases del desarrollo humano, la realización de una prueba diagnóstico genética conlleva diversas repercusiones.

El estudio de las implicaciones éticas se ha basado a partir del análisis de los cuatro principios de la bioética, que constituyen la base del principialismo: autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia. Por otro lado, la repercusión social se ha analizado a través de la evaluación de diferentes aspectos como el interés por la repercusión de la tecnología, la necesidad de preservar la confidencialidad de los datos, los posibles efectos de estigmatización o discriminación entre otros. También para cada tipo de diagnóstico genético, se comenta el estado actual de las diferentes pruebas. Para ello, se tratan diversas cuestiones como la facilidad de acceso al diagnóstico, que empresas lo comercializan, si existe la posibilidad de realizarlo de manera online y su precio, así como también, las técnicas existentes en cada caso que van a permitir la realización de la prueba. Por otra parte, se expondrá la regulación que actualmente existe en España a través del estudio de las leyes que han sido redactadas con este fin.

En definitiva, la metodología para la redacción de este trabajo se ha basado en la búsqueda, recopilación y selección de información a partir de los recursos presentados y en su análisis crítico, que ha permitido obtener una imagen general de las repercusiones éticas y sociales de las pruebas genéticas en distintas etapas de desarrollo del ser humano.

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN: IMPLICACIONES ÉTICAS Y SOCIALES

En los últimos años, los métodos de análisis del DNA han experimentado un asombroso avance, especialmente con los avances logrados en los métodos de secuenciación de última generación. La rapidez y abaratamiento de la tecnología ha permitido aplicar la secuenciación de genoma y exoma completo (*Whole Genome Sequencing*, WGS y *Whole Exome Sequencing*, WES) a la medicina, posibilitando un análisis más preciso de las enfermedades y acelerando los métodos de detección y prevención (Rabani et al., 2014). Estos mismos avances están conllevando dudas respecto a su implementación. Por ejemplo, respecto a la confidencialidad de los participantes en estudios masivos de WGS o WES o la identificación de defectos en el consentimiento informado en los mismos procesos (Niemic y Howard, 2016). A la vez, el abaratamiento de los métodos de análisis ha posibilitado que puedan ofrecerse “directo al consumidor” (Direct To Consumer, DTC), lo que ha generado muchas dudas sobre la desprotección del consumidor y la necesidad de aplicar métodos de gobernanza a los DTC (Phillips, 2016).

En definitiva, los avances en la tecnología están reabriendo el debate sobre las implicaciones éticas y sociales del diagnóstico genético. Algo que se comprueba analizando el incremento en

el número de trabajos publicados en los últimos años en bases de datos como PubMed o Google Scholar. Así, los trabajos relacionados con las palabras clave “*genetic testing ethics*”, en ambas bases de datos, prácticamente se han duplicado. (Figura 1, ANEXO I)

1. DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL

El análisis genético preimplantacional (*Preimplantation Genetic Testing*, PGT) consiste en la detección de errores genéticos en el preembrión, previo a su implantación en el útero. Por tanto, para poder llevar a cabo este examen, es necesario el empleo de la técnica de fertilización in vitro (*In Vitro Fertilization*, IVF): La mujer deberá someterse a un tratamiento hormonal para la estimulación ovárica con el fin de obtener así un número de ovocitos mayor al natural. Posteriormente estos serán fecundados mediante IVF o inyección intracitoplasmática de espermatozoides (*IntroCytoplasmic Sperm Injection*, ICSI) (Dondorp y de Wert., 2018).

El PGT al emplearse para seleccionar el embrión más sano, maximiza la tasa de implantación y minimiza el riesgo de aborto en los primeros meses de gestación. Por otro lado, este procedimiento permitiría eludir el proceso de elección tan sensible y emocional que supone decidir si continuar o no con el embarazo en una etapa avanzada cuando se presenta una alteración cromosómica (Ben Nagi J et al., 2006). Sin embargo, como en cualquier procedimiento, el PGT posee unas limitaciones asociadas y, por tanto, los falsos positivos y negativos pueden ocurrir, especialmente en casos de mosaicismo, por lo que, es conveniente verificar los resultados obtenidos en PGT mediante un diagnóstico genético prenatal (*Prenatal Genetic Diagnosis*, PNGD) posterior (Dahdouh et al., 2015).

Como se ha comentado en la introducción, dentro del PGT es habitual diferenciar entre el diagnóstico genético preimplantacional, PGD, y el screening genético preimplantacional, PGS. (Hens et al., 2013) En algunos casos incluso se define con mayor precisión, subdividiendo el PGT en tres categorías: PGT-A (*Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy*) que sería el equivalente al PGS, PGT-SR (*Preimplantation Genetic Testing for Structural Diseases*) y PGT-M (*Preimplantation Genetic Testing for Monogenic diseases*). Estas dos últimas equivaldrían al PGD. No obstante, las implicaciones éticas y sociales en ambos casos pueden generalizarse. (Zegers-Hochschild, 2017)

El PGD es empleado para la identificación en el embrión de enfermedades monogénicas heredables y cromosomas anómalos que han sufrido translocaciones, deleciones e inserciones. Para la detección, se emplean técnicas como la PCR o la PCR multiplex así como también técnicas citogenéticas (Dahdouh et al., 2015) Por ello, normalmente, las parejas que deciden someterse a este procedimiento, o bien, son portadores de una variante o mutación genética hereditaria o bien, según su historial familiar tienen una probabilidad muy alta de serlo. Sea cual sea el caso, se busca evitar la transmisión de la variante patológica a la descendencia, asegurando así su salud.

Asimismo, PGD puede emplearse para la identificación embriones sanos que además poseen antígenos leucocitarios humanos (*Human leukocyte antigen*, HLA) compatibles con un hermano afectado por una patología grave. La finalidad de esta selección es el tratamiento posterior del hermano afectado a través del trasplante de estas células madre hematopoyéticas coincidentes obtenidas del cordón umbilical del segundo hermano. (Kakourou et al., 2018, Verlinsky, 2007). El “hermano salvador” o “bebé medicina” ha levantado multitud de debates éticos relacionados con diferentes aspectos de este procedimiento que serán comentados más adelante.

El PGS, en cambio, consiste en la examinación del embrión con el fin de detectar un número anormal de cromosomas (aneuploidía) a través de técnicas citogenéticas. Se ha observado como las aneuploidías son una de las causas principales de fracaso de implantación del embrión, así como también de aborto. (Munné et al., 2003). La avanzada edad de la mujer constituye una predisposición para la aneuploidía. A través de la examinación de cuerpos polares, ha podido

verse como los ovocitos son más propensos a sufrir errores durante la meiosis en estos casos. De igual manera, en espermatozoides también existe la posibilidad de aneuploidía, la cual se ha visto con mayor frecuencia en casos de infertilidad masculina como oligoastenoteratospermia grave o azoospermia. (Farfalli et al., 2007). Por tanto, PGS se emplea para la identificación y posterior transferencia de embriones euploides con el fin de mejorar la probabilidad de embarazo y se recomienda en mujeres de avanzada edad, infertilidad masculina y cuando no se ha conseguido la implantación del embrión o se ha producido el aborto en más de una ocasión (Dahdouh et al., 2015).

Durante los últimos años, las técnicas citogenéticas, así como también las prácticas de PCR han ido evolucionado de manera significativa. Esto ha provocado que el PGD evolucione desde lo que fue inicialmente, un procedimiento capaz de detectar el sexo del embrión (útil para casos de patologías ligadas a alguno de los cromosomas sexuales), hasta lo que se conoce actualmente, una prueba capaz de detectar varias enfermedades monogénicas simultáneamente e incluso la presencia de aneuploidías y reordenamientos cromosómicos, gracias a técnicas como los microarrays de polimorfismos de un solo nucleótido (*Single Nucleotide Polymorphism*, SNP) también conocido como Karyomapping. (Ben Nagi J et al., 2016)

1.1. ANÁLISIS GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL Y EUGENESIA

Uno de las principales implicaciones éticas del PGT reside en que no deja de emplearse, tanto en las variantes PGD como PGS, como un proceso selectivo, puesto que la información obtenida se destina a seleccionar el embrión que se implantará para completar su desarrollo. En este punto, la principal fuente de confrontación reside en la determinación del momento, entre la concepción del cigoto y el nacimiento, en el que alcanza la dignidad como persona. Desde un punto de vista personalista, atribuir la dignidad humana a los embriones, conllevaría los mismos derechos y protecciones que posee cualquier individuo y, por tanto, su descarte, donación con fines investigativos o incluso congelación serían considerados inmorales desde esta perspectiva (Messer, 2013). No obstante, este argumento no solo afectaría al PGT sino también a la IVF en general. Por el contrario, otra corriente de pensamiento, sostiene que el embrión es simplemente una agrupación de células que, en efecto, tiene la capacidad de desarrollarse en persona, pero que no merece trato como tal puesto que no lo llega a ser. (Evers-Kiebooms et al. 2002) Además, se apoyan en las diferencias éticas que existen entre el PGD, que implica el descarte de embriones, y el PNGD que, por el contrario, puede llegar a suponer un aborto tras la obtención de un resultado positivo. (De Wert, 2009)

Más allá de si el embrión tiene o no derecho a la vida, el uso de PGT despierta otros debates éticos respecto a su uso en la selección. ¿Constituye una discriminación o desvalorización hacia las vidas de las personas que viven con el trastorno el cual se está intentado evitar? E incluso invita a la reflexión sobre otro asunto ¿El PGT podría suponer un paso más cerca hacia la eugenesia extrema? Es decir, el análisis del embrión con el fin de seleccionar características no asociadas a patologías graves (Dondorp y de Wert, 2018).

Para evitar este tipo de situaciones, en España el PGT está regulado por la Ley 14/2006, sobre técnicas de reproducción humana asistida, cuyo artículo 12.1 sostiene que el PGT puede aplicarse para: “la detección de enfermedades hereditarias graves, de aparición precoz y no susceptibles de tratamiento curativo posnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales, con objeto de llevar a cabo la selección embrionaria de los preembriones no afectos para su transferencia” así como también “la detección de otras alteraciones que puedan comprometer la viabilidad del embrión”. Por tanto, en España, la selección de cualquier otra característica, como el color de los ojos o el sexo, sería ilegítimo.

Aun así, existe un debate respecto al propio concepto de enfermedad. Por ejemplo, no se escapa que una de las aplicaciones del PGT es la detección de aneuploidías como la del cromosoma 21 causante del síndrome de Down. Sin embargo, desde el colectivo Down España se duda que este

síndrome se pueda clasificar de enfermedad, ya que se trataría de una variante de la normalidad (Down España, 2015). Algunos sectores abogan que las decisiones sólo serán verdaderamente informadas si los progenitores conocen lo que la discapacidad realmente representa o no para los individuos y sus familias (Parens y Asch, 2003).

El aumento de la edad de la madre en Europa ha conllevado un aumento de la incidencia de las trisomías de los cromosomas 21, 13 y 18 (Loane et al. 2012). Es de esperar que afecte aún más a aquellas madres sometidas a procesos de IVF, que en muchos casos se abordan tras varios años de intento de reproducción natural. Dado que en los procesos de IVF este tipo de anomalías resulta en un porcentaje elevado de fallo, el PGD en determinadas situaciones se aconseja como método de selección del embrión con mayores probabilidades de implantación. Sin embargo, más allá de la probabilidad de implantación, existe un debate que también afecta de forma más directa al PGD sobre si la detección y descarte de trisomías como la del 21 supone una forma de eugenesia (King, 1999) o incluso si se debe coaccionar a los progenitores para descartar estos embriones (McCabe y McCabe, 2011).

En contra de si puede darse una discriminación por discapacidad, también puede entenderse lo contrario, ya que en algunos ámbitos se entiende que el PGT mejora la autonomía de los parentales, al poder evitar una enfermedad o alteración a su descendencia (Shenfield et al., 2003) y por otro lado atiende a la beneficencia para el descendiente al evitar una enfermedad o alteración.

Aunque en España está completamente prohibida la selección de sexo, con fines no relacionados con la salud, en países como Estados Unidos es legal. Normalmente, el PGD se ofrece con el fin de equilibrar el sexo de los descendientes en una familia y, por tanto, no suele ofrecerse a parejas primerizas. (Whetstone, 2013) En gran parte de Europa, se entiende como una forma de discriminación sexual y por tanto no estaría permitida, aunque en países como Ucrania se oferta como “extra” en planes de gestación subrogada. A pesar de ello, es cierto que hay cierta controversia al tratar el tema y ya en 2003 el grupo de ética de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (*European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE*) reflejó que existía cierto apoyo a la selección de sexo para el equilibrio familiar (Shenfield et al., 2003). En estos casos se aduce que sólo se aplicaría al segundo descendiente y que en realidad no habría discriminación sexual en tanto que se selecciona el otro sexo. Por tanto, no se trataría de seleccionar un sexo concreto, sino el contrario al del primer descendiente. En cualquier caso, la selección de sexo es especialmente peligrosa en países como China e India que tienen una evidente inclinación hacia el nacimiento de descendientes varones (Wakefield, 1992).

1.2. ASESORAMIENTO A LA PAREJA Y TRANSFERENCIA DE EMBRIONES AFECTADOS

El principio de autonomía reproductiva también supone un aspecto ético de gran relevancia en PGT. Para ejercer este principio, las parejas deben haber recibido la información relevante para llevar a cabo un proceso de deliberación y elección informada entre las diferentes opciones posibles. Las técnicas citogenéticas actuales que se realizan previamente a la implantación pueden llegar a revelar una gran cantidad de información compleja. En este contexto, surgen algunos conflictos éticos sobre como el médico debe seleccionar la información útil y crucial para la pareja. ¿Hasta qué punto la gran complejidad de la información resulta inútil para la toma de decisión de la pareja? De hecho, según Hens et al. (2013) la comunicación de toda la información relevante para una toma de decisiones informada puede llegar a ser un proceso no factible como consecuencia de la dificultad de comprensión de la información genética obtenida, que incluso puede llevar a la pareja a la confusión e incertidumbre. Se debe tener en cuenta que no toda la información obtenida resulta práctica para la pareja por lo que la omisión de aquella que el médico no considere de utilidad estaría justificada. En cualquier caso, se

entiende que todas las posibilidades deben quedar claras antes de abordar el PGT (Shenfield et al., 2003).

Por otro lado, Mounts y Besser (2019) explican que mucha de la información obtenida a través de los análisis genéticos está relacionada con incerteza o indeterminación. Sobre los especialistas recae la responsabilidad ética de decidir si comunicar o no esa información. Asimismo, en muchas ocasiones, para la obtención de los datos suficientes con el fin de llegar a una conclusión clara y definitiva, es necesario más tiempo de estudio, del cual no disponen. Ante esta situación tan delicada, son los asesores o especialistas los que deben saber cómo gestionarla e informar a la pareja de la forma más verídica y completa posible. Hay que tener en cuenta que una información mal gestionada por los parentales puede llegar a condicionar la vida del descendiente.

La autonomía reproductiva o libertad procreativa entra en juego a la hora de la elección del embrión de mayor calidad. Según lo establecido por ESHRE (Pennings et al., 2007): “la tecnología y la investigación deben estar siempre subordinados al bienestar de la descendencia futura” y, por tanto, además de la pareja, sobre el médico también recae la responsabilidad de salvaguardar la salud del feto, como consecuencia de su participación en hacer posible el proceso de PGT.

No obstante, existen situaciones en las que esta responsabilidad por garantizar el bienestar de la futura descendencia puede verse comprometida. Esto sucede cuando los parentales solicitan la transferencia de un embrión afectado. Esto puede ocurrir en diferentes contextos, por ejemplo, cuando los progenitores son portadores de más de una patología grave, las probabilidades de obtener un embrión totalmente sano se reducen considerablemente. En la revisión realizada por Hens et al. (2013) se expone un caso real muy representativo de esta situación. Otra situación en la que puede darse esta petición, se da cuando tras un procedimiento de IVF y DGT ninguno de los embriones es viable y ya se han realizado varias intervenciones de estimulación ovárica para la obtención de gametos femeninos (Dondorp y de Wert, 2018)

Se crea así un conflicto sobre si transferir o no el embrión, que genera diversas posturas que han sido clasificadas por ESHRE en tres estándares o posturas, que van desde el “máximo bienestar” hasta el “límite mínimo”. El estado intermedio, y que es el que este grupo tiene en cuenta, es el “bienestar razonable” en el que la asistencia por parte del médico es entendible y justificada si la calidad de vida de la descendencia estará por encima de un umbral establecido. Si, por el contrario, se encuentra por debajo, como consecuencia de la detección de una patología grave, tiene el deber ético de no cumplir con los deseos de la pareja. (Pennings et al., 2007).

Desde otro punto de vista, a medio camino del personalismo, los parentales pueden entender que el resultado sería el mismo de no haberse realizado el PGT y que el rechazo a la implantación podría entenderse como una discriminación por discapacidad.

En cualquier caso, es evidente que se abre un importante debate entre el derecho de los parentales a ejercer de forma tutelada la autonomía del descendiente y la beneficencia al mismo tratando de evitar una enfermedad o alteración.

Para evitar futuros conflictos, se recomienda la redacción de políticas rigurosas sobre los límites del procedimiento en aquellos centros habilitados para ello. Asimismo, se aconseja el asesoramiento genético a los parentales sobre las posibles repercusiones de la transferencia de un embrión afectado. (Mounts y Besser, 2019).

Desde el punto de vista de las empresas que llevan a cabo el PGT, el doctor Xavier Vendrell, responsable de la Unidad Genética Reproductiva de Sistemas Genómicos, expuso los límites que se imponen es su auto gobernanza respecto a los estudios de portadores y los propios PGT. Respecto a los primeros se entiende que pueden realizarse en casos en relacionados con

“enfermedades hereditarias, prevalentes (1/100) y graves (para cumplir el principio de la beneficencia), enfermedades crónicas, severas y/o progresivas con afectación sensorial, motora o intelectual, enfermedades con un fenotipo claro, variantes o mutación de significado biológico claro descritas como patogénicas (existen muchas mutaciones en el genoma que se desconocen su efecto en la salud del portador), variantes de distribución panétnica es decir, universal” (QUAES-UPV, 2019a).

Por otra parte, no cumplen los criterios de inclusión en un estudio de portadores y que por tanto no son objeto de análisis en la empresa Sistemas Genómicos “las enfermedades de expresividad variable, penetrancia incompleta que cumple el principio de no maleficencia de la bioética se análisis se considera incertidumbre y por tanto no supone un beneficio para el individuo en estudio, enfermedades de aparición tardía, solo si el *probandus* manifiesta un consentimiento expreso de conocer su estatus (Respeto de la autonomía y no maleficencia), enfermedades de herencia dominante, mitocondrial, no mendeliana, enfermedades poligénicas, variantes relacionadas con enfermedades benignas, como el daltonismo, variantes asociadas a la predisposición a determinados tipos de cáncer u otros fenotipos, variantes relacionadas con rasgos físicos no patológicos, una dismorfia no patológica no será evaluada, así como también variantes de significado incierto” (QUAES-UPV, 2019a).

1.3. PGT PARA LA DETECCIÓN DE ANTÍGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDAD EN PREEMBRIONES CON FINES TERAPÉUTICOS PARA TERCEROS

El proceso de selección de embriones sanos y HLA compatibles con el hermano enfermo (*preimplantation HLA typing*), para la posterior transferencia de células madre y cura del primer hermano implica algunas repercusiones éticas. También conocido como “bebés diseño”, “bebé medicina” o “bebe salvador”, ha dado como resultado un gran número de logros. (Verlinsky 2007). Según Pennings et al. (2002) la implicación ética más relevante es la “instrumentalización del niño” ya que este se convierte en una herramienta o medio para tratar a su hermano. Esta acción se consideraría inmoral si el único objetivo de los progenitores fuera engendrar al segundo descendiente con este fin. No obstante, sostienen que se consideraría ético en el caso de que los progenitores realmente desearan tener otro descendiente.

Según Edward (2004) es necesario estudiar las intenciones reales de los parentales antes de realizar el proceso de PGT con el fin de evitar estas complicadas situaciones que podrían afectar gravemente a la salud psicológica del segundo hermano. En efecto, no sólo existe un riesgo de cosificación, sino que también, podría ser rechazado o verse insuficientemente atendido por sus progenitores una vez se ha realizado el trasplante de células madre. Como consecuencia, podría llegar a sufrir importantes dilemas existenciales, llegando a considerarse a sí mismo como un mero recipiente de células para su hermano.

Otros argumentan que pese a que, salvar al hermano enfermo, sea la motivación para tener un segundo descendiente, este hecho, no tiene porqué desembocar en el descuido de las necesidades del segundo niño por parte de los parentales. Además, este sentiría orgullo de haber podido contribuir a la vida de su hermano (Robertson, 2003, Sermon et al., 2004).

En España la ley 14/2006 permite el PGT bajo este supuesto en su artículo 12.2, aunque explicita el requisito de “autorización expresa, caso a caso, de la autoridad sanitaria correspondiente, previo informe favorable de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida, que deberá evaluar las características clínicas, terapéuticas y sociales de cada caso”. Precisamente para asegurar el bienestar del futuro descendiente en el seno de la familia.

1.4. PGT PARA LA DETECCIÓN DE GENES DE SUSCEPTIBILIDAD

El PGT también ha sido empleado para la identificación en embriones de genes mutados asociados a patologías de penetrancia variable. Por tanto, el niño portador del gen mutado, en el momento de nacimiento y durante su infancia, no presentaría sintomatología, sin embargo,

durante el periodo adulto tendría un alto riesgo de desarrollar una determinada patología. Se trata de una situación de susceptibilidad, esto implica que no se puede afirmar que la enfermedad se desarrollará, pese a que sí tenga una alta probabilidad. Por tanto, en estos casos, el PGT permitiría acabar con esta incertidumbre mediante la selección de embriones libres de esta variante patológica. En este contexto, se encuentran muchas mutaciones de susceptibilidad al cáncer.

Aquellos en contra de emplear PGT para condiciones de susceptibilidad sostienen que únicamente es moralmente aceptable para aquellas patologías que aparecen en el momento de nacimiento o durante la infancia y para alteraciones cromosómicas numéricas. (Simpson, 2001). Por otra parte, se apoyan en el hecho de que un individuo portador de este tipo de genes mutados puede llegar a vivir más de la mitad de su vida con salud y calidad. (Wang and Hui, 2009). Secundan estas declaraciones con el argumento de que estas patologías podrían sobrellevarse, curarse e incluso ser evitadas, a través de un diagnóstico temprano, medidas preventivas y un control exhaustivo en el paciente. (Lancaster et al., 1996, Harris et al. 2005) Algunos ejemplos serían, la mastectomía u ooforectomía en el caso de mutaciones BRCA1 o BRCA2 o la colectomía en casos de mutaciones en APC (*Adenomatous Polyposis Coli*) que provocan poliposis adenomatosa familiar (Braude, 2006).

Además, argumentan que detectar estas condiciones de susceptibilidad supondría el inicio de una "pendiente resbaladiza" que conduciría a la detección y selección de embriones libres de otros genes de susceptibilidad que están lejos de provocar una patología severa y que además dependen de factores exógenos (condiciones como la depresión o la obesidad) o incluso aquellos genes no relacionados con la salud como la selección de características físicas (Offit et al., 2006).

No obstante, para los progenitores, el hecho de que un descendiente esté en riesgo de desarrollar una patología en cualquier momento de su vida, puede suponer una gran agonía. Además, al tratarse de enfermedades hereditarias, normalmente, en el contexto familiar, los parentales ya han sufrido pérdidas de familiares como consecuencia de patologías de este tipo. (Harris et al., 2005). Se corre el riesgo de sobreprotección del descendiente que incluso puede dar lugar a trastornos en su desarrollo y, por tanto, afectar al principio de no maleficencia, al provocar un daño como consecuencia del acceso a la información. Ante este dilema hay corrientes que entienden que dado que no hay una beneficencia cierta no hay razón para hacer prevalecer el ejercicio de la autonomía por parte de los parentales y que dichos análisis deberían postergarse hasta el momento en que el descendiente puede ejercitar su propia autonomía. Un debate que se abordará posteriormente en los casos de diagnóstico genético en niños.

Además, pese a que tomen las medidas preventivas necesarias, la salud del niño no siempre estará asegurada. Por tanto, aquellos a favor, argumentan que el PGT para condiciones de susceptibilidad podría evitar que los progenitores pasaran por ese sufrimiento, permitiendo que tuvieran un descendiente sano. Además, para aquellos que no conciben a los embriones como personas, la creación y descarte de los mismos estaría éticamente justificada puesto que el fin del proceso es el nacimiento de un niño saludable. (Robertson, 2003) Otro posible punto de vista que defiende el uso de PGT argumenta que, si existen los recursos necesarios, existe una responsabilidad moral de emplearlos para garantizar a las generaciones futuras la mejor calidad de vida posible. (Savulescu, 2001)

Tras revisar el historial médico y los antecedentes familiares de una pareja que deseaba hacer uso de PGT para evitar el síndrome de Li-Fraumeni, Simpson (2001) concluyó que este procedimiento debía ser aceptado para patologías de este tipo pese a que su aparición pudiera ser tardía y su penetrancia incompleta. Para apoyar esta conclusión, estableció que el argumento de "diagnóstico y tratamiento temprano" no suele ser válido, ya que pese a que se establezcan medidas preventivas el cáncer puede manifestarse y sus consecuencias pueden

llegar a ser consideradas muy graves y, por tanto, justificarían el empleo de PGT para evitar el nacimiento de un niño afectado.

Por otra parte, surgen otras cuestiones, ¿qué enfermedades son las que deberían ser detectadas a través del diagnóstico genético preimplantacional? ¿Quiénes deberían ser los responsables en decidirlo, limitando y controlando el uso de este procedimiento? (Mounts y Besser, 2019) En la mayor parte de países existe un órgano gubernamental encargado de decidir cuáles son las patologías que pueden ser diagnosticadas a través de esta técnica. E incluso, una cuestión más primordial que surge: si el empleo de PGT solo es lícito para la detección de enfermedades graves, ¿Cuáles son las pautas que determinan una enfermedad? La historia demuestra que nunca han estado definidas completamente y como consecuencia, en muchas ocasiones, la enfermedad ha sido un concepto fabricado por la sociedad para etiquetar un comportamiento que no era socialmente aceptado, como evidencia el ejemplo de la homosexualidad. (Wakefield, 1992) Actualmente, según Whetstine (2013) la sociedad es más propensa a la “sobremedicalización” convirtiendo en patologías lo que antes hubiera sido “una variación del comportamiento normal”. Por tanto, como consecuencia de la dificultad de definir enfermedad existe a su vez una complicación en acotar los márgenes del uso del PGT.

En Reino Unido, por ejemplo, el organismo regulador del PGT es la *Fertilisation And Embriology Authority* (HFEA). En 2006, tras debatirlo con genetistas, médicos, organizaciones contra el cáncer y realizar una consulta para conocer la opinión pública, la HFEA incluyó algunos genes de susceptibilidad a ciertos tipos de cáncer al grupo de condiciones que podían ser identificadas a través de PGT. Se concluyó que la posibilidad de reducir la susceptibilidad a un cáncer supone una aportación para una medicina preventiva mejor (Braude, 2006).

Por otra parte, estas organizaciones se encargan de seleccionar determinadas enfermedades y discriminar otras en base a su gravedad. No obstante, definir la gravedad de una enfermedad es un proceso delicado, subjetivo y ambiguo y que implica cuestiones éticas. La trascendencia de una enfermedad es percibida de manera diversa según haya sido la experiencia del sujeto que la ha sufrido directa e/o indirectamente (familiares y amigos). Cualquier individuo que no se haya visto en situación poseerá perspectivas diferentes y por tanto juzgará de manera diversa. Es por ello entendible que, la mayor parte de estos órganos reguladores estén abiertos al estudio y aceptación de nuevos casos que no cumplen alguno de los requisitos impuestos para la realización del PGT. De hecho, el número de enfermedades que se incluyen en este tipo de diagnóstico crece progresivamente a medida que se estudian nuevas peticiones de pacientes (Braude, 2006).

Como ya se ha comentado anteriormente, en el caso de España, según lo establecido en la ley 14/2006 sobre técnicas de reproducción humana asistida, el PGT puede emplearse para “la detección de enfermedades hereditarias graves, de aparición precoz y no susceptibles de tratamiento curativo posnatal (...) y de otras alteraciones que puedan comprometer la viabilidad del preembrión” No obstante, “para cualquier otra finalidad no comprendida en el apartado anterior (...) requerirá de la autorización expresa, caso a caso, de la autoridad sanitaria correspondiente, previo informe favorable de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida (CNRHA), que deberá evaluar las características clínicas, terapéuticas y sociales de cada caso.” (Artículo 12.1 y 12.2 ley de reproducción humana asistida)

Por tanto, en España, los casos de condiciones de susceptibilidad a patologías genéticas, así como también aquellos de aparición tardía deben ser revisados y aprobados por la CNRHA y posteriormente por la autoridad sanitaria correspondiente. En estas situaciones, existe mayor probabilidad de que no sean considerados lo suficientemente relevantes y de gravedad como para realizar PGT.

En 2011, la CNRHA autorizó por primera vez el empleo de PGT para la selección de embriones libres de BRCA1. La presencia de este gen mutado implica un aumento en el riesgo de sufrir

cáncer de mama y ovario y ser portador del mismo supone, por tanto, una condición de susceptibilidad. En este caso concreto, se observó que la madre era portadora del gen en concreto y su historial familiar mostró presencia de cáncer de mama y ovario de manifestación temprana y mortalidad elevada.

El instituto valenciano de infertilidad, IVI, ofrece el PGT para la detección de patologías como neoplasia múltiple endocrina 2A, cáncer colon hereditario no polipósico (S. Lynch), o la poliposis adenomatosa familiar; (<https://ivi.es/tratamientos-reproduccion-asistida/dgp-pgt/>) ejemplos de enfermedades que no son de penetrancia completa y no tienen por qué ser de aparición precoz. En estos casos, para que el centro pueda realizar el procedimiento legítimamente es necesaria la previa autorización del CNRHA así como también de la autoridad sanitaria correspondiente.

1.5. PGD PARA LA DETECCIÓN DE ENFERMEDADES DE APARICIÓN TARDÍA

Del mismo modo, el PGD puede emplearse para la detección de mutaciones relacionadas con patologías de aparición tardía. En este grupo de enfermedades destacan la Corea de Huntington, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o la enfermedad de Alzheimer de aparición precoz que son de penetrancia completa y de herencia autosómica dominante (Florensa, 2011)

Los argumentos aplicables a favor y en contra del procedimiento en este caso concreto podrían ser los mismos que los comentados en el apartado anterior “PGT para condiciones de susceptibilidad”. El argumento en contra que destaca es el hecho de que aquellos portadores de este tipo de mutaciones tendrán décadas de vida saludable antes de desarrollar la enfermedad (De Wert, 2009). Sin embargo, los síntomas de muchas enfermedades, como la enfermedad de Huntington, llegan a ser en última instancia causa de muerte por lo que se pueden considerar patologías de gravedad significativa. Por lo que otros autores como Ben Nagi et al., (2015) o también organizaciones como el *Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine* (ASRM, 2018) consideran una acción poco ética y que va en contra de la libertad de la persona negar el PGD a un individuo que desee realizarlo con el fin de detectar patologías de gravedad relevante en el embrión o lo que es lo mismo, es moralmente entendible el uso del PGD o PGT-M para la detección de patologías de aparición tardía cuando estas son de severidad relevante y/o cuando no existen medidas preventivas o las existentes son imperfectas, que es de hecho lo que ocurre en la mayor parte de las patologías de aparición tardía, como las comentadas anteriormente.

En los casos en los que se solicita una PGD para una condición dominante de aparición tardía, como puede ser en el Alzheimer o la Corea de Huntington, el padre, o bien, es consciente de ser portador o bien, ignora su estado, pero uno de sus parentales es portador, en tal caso tiene un 50% de probabilidades de serlo. El dilema que surge es, si puede considerarse ético transferir un embrión sano a sabiendas de que el niño será criado con un solo parental la mayor parte de su vida, puesto que, si uno de ellos es portador de la mutación, su esperanza de vida se reduce considerablemente. (En el caso de HD 30-40 años) (Robertson, 2003)

Sin embargo, en la mayor parte de los casos, estas parejas no sufren de infertilidad, por lo que una negación de PGD para esta clase de condiciones podría empujarles a probar suerte y tener un descendiente de forma natural (con un 50% de probabilidades de que éste sufra la enfermedad), pero ¿si existen los medios para evitar el riesgo, por qué no beneficiarse de ellos? Por otra parte, podría considerarse una negación a la libertad o autonomía de la pareja puesto que una de las opciones con respecto a su reproducción se les es denegada, y en última instancia la decisión tomada no llega a ser totalmente libre. Pese a ello, Towner y Loewy (2002) mencionaron situaciones de rechazo a parejas, por parte de especialistas, como consecuencia de un posicionamiento en contra a realizar PGD en estas situaciones.

En España, como sucede con las condiciones de susceptibilidad, previo al PGD para enfermedades de aparición tardía, es necesaria la realización de un informe favorable por parte de la CNRHA y una posterior autorización expresa de la autoridad sanitaria correspondiente.

Se emplee el PGT para la detección de mutaciones de susceptibilidad como para la identificación de mutaciones relacionadas con patologías de aparición tardía es de especial relevancia el asesoramiento genético a la pareja en el que se les exponga las posibilidades que poseen, los riesgos y beneficios. Sobre todo, en estos casos en los que la mutación es de penetrancia variable, lo que implica sintomatología diversa, así como también, gravedad y momento de manifestación diferentes. Es por ello que, el estudio de los antecedentes familiares de cada miembro de la pareja, constituye un factor fundamental para conocer la envergadura de la mutación que el embrión es susceptible de adquirir (Florensa, 2011)

1.6. PGT, ¿CUESTIÓN DE RECURSOS?

En España el diagnóstico genético preimplantacional está cubierto por la seguridad social (SS) para ciertas enfermedades genéticas hereditarias. Sin embargo, las listas de espera pueden llegar a ser de años y muchas parejas no pueden demorar el procedimiento debido a una edad avanzada y la consecuente pérdida de calidad de los gametos. Puede ocurrir también que la enfermedad que desean detectar no esté incluida en la SS. Si los progenitores desean acceder directamente a un proceso IVF con PGT, deben acudir a una clínica de fertilidad privada. Consultando un importante Instituto de fertilidad, se aproximó el costo de un proceso IVF con PGT-A para la detección de aneuploidías entorno de los 7.995€ (<https://ivi.es/precios-y-financiacion/>), por lo que puede afirmarse que por vía privada es un procedimiento que no está al alcance de todas las economías familiares.

En este contexto, se abre otro debate ético ¿la comercialización de los PGD aumenta la brecha social entre niveles económicos, ricos y pobres? Asimismo, ¿supone que clases económicas más bajas, con menos recursos, estén más desamparadas frente a las enfermedades genéticas hereditarias? ¿Nos encontramos en un plano donde existe la justicia social en este aspecto? Todas estas cuestiones cobran más relevancia en países donde no está implementada la SS y las parejas dependen enteramente de sus recursos económicos.

Sin duda, un problema inherente al diagnóstico genético en este momento, como en etapas posteriores del desarrollo afecta al principio de justicia. Puesto que el acceso a los recursos para este tipo de diagnóstico puede depender en gran medida de los ingresos disponibles.

2. ANÁLISIS GENÉTICO PRENATAL

Como ya descrito previamente, el análisis genético prenatal consiste en la detección de trastornos genéticos en el feto. De nuevo, es bastante común diferenciar entre cribado o diagnóstico según se aplique para la detección de anomalías cromosómicas o mutaciones de genes concretos. El objetivo final de las pruebas genéticas consiste en detectar una anomalía con el objetivo de bien interrumpir el embarazo o bien, de estar preparado para abordar la anomalía en el momento del nacimiento. Habitualmente, las anomalías cromosómicas se evalúan de forma rutinaria en los embarazos mediante pruebas indirectas, como el conocido como triple screening (Estrada et al., 2006), que ofrece una estima de la probabilidad de anomalía cromosómica en función de la edad de la madre, los niveles de la fracción beta de la hormona del embarazo ("Human Chorionic Gonadotropin", hCG) y de la proteína placentaria asociada al embarazo ("Pregnancy-Associated Plasma Protein A", PAPP-A) y la morfología ecográfica incluyendo el grosor de la translucencia nucal, presencia de hueso de la nariz o la longitud céfalo-nalga. En los casos en los que la probabilidad es elevada (alrededor de 1/270) se sugiere proceder al diagnóstico genético para lo que se procede normalmente a una biopsia de vellosidades coriales o amniocentesis, en función del momento de la gestación (10-13 semanas la primera y 16-20 semanas la segunda) y del desarrollo de la misma. Para ello se recomienda

que la probabilidad de anomalía sea mayor que el riesgo de pérdida fetal a consecuencia de la biopsia.

En determinados casos como, una edad materna avanzada, el nacimiento previo de un descendiente afectado, o el conocimiento de un progenitor portador de una variante patológica hereditaria se recomienda realizar directamente el diagnóstico genético.

Uno de los principales dilemas asociados a la prueba radica precisamente en que existe una probabilidad de pérdida fetal asociada a la biopsia. Como se ha comentado en la introducción, esta probabilidad se ha ido reduciendo en el tiempo y depende en gran medida de la pericia del equipo que la practica. En este caso, se pueden ver afectados los principios de no maleficencia y beneficencia, en tanto que se entiende que se asume un riesgo con el objetivo de conseguir un beneficio. Precisamente este dilema, ha quedado en parte sobrepasado por el desarrollo de pruebas genéticas no invasivas basadas en la secuenciación de DNA fetal en sangre materna.

Hace menos de una década, en 2011, se desarrolló la prueba prenatal no invasiva (*Non-Invasive Prenatal Testing*, NIPT) (Bianchi et al., 2014). Este tipo de pruebas se benefician del hecho que el DNA fetal se encuentra, aunque en menor medida, en la sangre materna, de manera libre (*cell free DNA*, cfDNA). El DNA libre de células permite la detección de aneuploidías gracias a diversas técnicas, como puede ser la NGS. (Vermeesch et al., 2016). No obstante, este método no es lo bastante exacto como para ser de diagnóstico, por lo que es considerado de cribado y en caso de dar positivo, debe ser comprobado mediante biopsia. (Bianchi et al., 2014, Zhu et al., 2014). La NIPT puede realizarse tempranamente durante la gestación (9-10 semanas de embarazo) (Mineia et al., 2015) por lo que permite no sólo que las parejas posean un rango de tiempo mayor para decidir cómo actuar a continuación, sino también reducir el periodo de estrés inherente a gestaciones en grupos de alto riesgo.

El estudio de las muestras obtenidas se realiza más comúnmente a través del análisis de cariotipado. Su exactitud diagnóstica está por encima del 99% para aberraciones cromosómicas mayores de 5-10 Mb (megabases) o lo que es lo mismo, mayores de 5-10 millones de bases. (Jackson et al., 1992). Otras técnicas de análisis comunes para la detección de microdeleciones o microduplicaciones, son la hibridación in situ (*Flourescence in situ hybridization*, FISH), que se considera un análisis de screening, y el microarray cromosómico (*chromosomal microarray*, CMA) aconsejado como método de diagnóstico tras una obtención celular fetal invasiva. En casos de riesgo de presencia de una mutación genética patológica, se recomienda emplear un análisis de DNA dirigido de un único gen. (Stoler, 2017)

2.1. IMPLICACIONES DE LA IMPLEMENTACIÓN GENERAL DEL ANÁLISIS PRENATAL NO INVASIVO (NIPT)

Desde que fueron empleadas por primera en la práctica clínica en 2011, las pruebas NIPT han incitado debates sobre las consecuencias éticas y sociales que pueden conllevar su introducción en el sistema público de salud. Como resultado de la búsqueda "*Non invasive prenatal testing ethics*" en Google Scholar y PubMed, se ha podido observar como, desde que fue desarrollado el método, el número de publicaciones ha ido aumentando progresivamente con los años, lo cual refleja el interés por las repercusiones sociales y éticas que la aplicación de esta tecnología puede suponer. (Figura 2, ANEXO I)

El NIPT posee mayor sensibilidad (>99%) (fracción de verdaderos positivos) que la prueba del triple screening. Esto se debe a que tiene una tasa de falsos positivos más pequeña (<1%). El NIPT puede emplearse de dos maneras: bien como primera opción de prueba o bien, tras obtenerse una probabilidad elevada de anomalía en un triple screening.

La ventaja definitiva de los NIPT es que contribuye a disminuir al máximo posible las biopsias necesarias para confirmar la anomalía tal y como se hacía antes de su aparición y, por tanto, evita los problemas relacionados con la no maleficencia ya que las biopsias como se ha

comentado conllevan un cierto riesgo de pérdida fetal. Por ello, se plantea su introducción de forma rutinaria en la práctica clínica. (Minear et al., 2015, Larion et al., 2014, Walsh y Goldberg, 2013, Garfield y Armstrong, 2012)

En España, las pruebas NIPT no están incluidas en el programa de cribado prenatal de trisomías. Su realización por vía pública depende, normalmente, del riesgo obtenido en las pruebas rutinarias de screening (triple screening) y de la Comunidad Autónoma donde se realice. En el Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias sobre el “Análisis de DNA fetal en sangre materna para la detección de trisomías 21, 18 y 13”, (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2016), que entre sus objetivos se encontraba estudiar el costo-efectividad de la introducción de estas pruebas en el Sistema Nacional de Salud (SNS), se creó una situación imaginaria en la que el NIPT era incluido en el programa de cribado prenatal para llevar a cabo una aproximación del presupuesto que supondría su implantación: “En un escenario hipotético que suponga el mantenimiento del número anual de embarazos en España (325.373), asumiendo un incremento del porcentaje de embarazos atendidos en el sistema sanitario público (de 80% a 85%), y para un precio de NIPT de 289 €, el impacto presupuestario neto para el SNS se estimaría en más de 12 millones de euros anuales.”

En otros países, ya en 2014, como Reino Unido y Holanda, evaluaban como incorporar NIPT de forma eficaz, al sistema de salud de manera que se adapte a la capacidad monetaria de la SN. (Hill M et al., 2014, TRIDENT, 2014) Actualmente el NIPT está subvencionado por el gobierno holandés (TRIDENT-2, 2017).

En España, se trata de un coste que no se ha decidido asumir, por lo que, en España esta práctica se encuentra principalmente bajo el control de entidades privadas. Afortunadamente, éstas se han dotado de un sistema de auto gobernanza, por el que la realización de esta prueba requiere del visto bueno y control por parte de un especialista en ginecología. Se entiende que se trata de una información muy sensible que requiere del asesoramiento directo de un especialista para transmitir e interpretar la información y explicar las alternativas disponibles en caso de detección de una anomalía. Por ello, se entiende que es necesaria la instrucción de especialistas y médicos con el fin poder proporcionar a los parentales información de la mayor calidad posible. (Veermeesch et al., 2016).

En cualquier caso, esta situación afecta al principio de justicia. El coste de estas pruebas no sólo no está incluido en la seguridad social, sino que en seguros privados no es común incluirlo de forma rutinaria. Aunque el coste ha ido progresivamente disminuyendo, sigue encontrándose en un entorno entre los 500 y 800 euros, en función de si se analizan anomalías cromosómicas o puntuales.

Por otro lado, igual que sucede en el diagnóstico genético preimplantacional, supone algunas dificultades como discernir entre las patologías que son graves y deberían analizarse, de las que no. Asimismo, el hecho de limitar las enfermedades a examinar, implica que por vía privada será posible la evaluación de aquellas excluidas, por tanto, el acceso a esta tecnología, dependería en algunos casos de los recursos monetarios del interesado.

2.2. INTERRUPCIÓN DEL EMBARAZO

Entre los aspectos éticos con mayor repercusión en el empleo del análisis genético prenatal se encuentra, el aborto tras la obtención de un resultado positivo en una prueba diagnóstica. En España, el aborto por causa médica se encuentra regulado por el artículo 15 de la Ley orgánica 2/2010, de 3 marzo, de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo, estableciendo: “Excepcionalmente, podrá interrumpirse el embarazo por causas médicas cuando concurra alguna de las circunstancias siguientes:

a) Que no se superen las veintidós semanas de gestación y siempre que exista grave riesgo para la vida o la salud de la embarazada y así conste en un dictamen emitido con anterioridad a

la intervención por un médico o médica especialista distinto del que la practique o dirija. En caso de urgencia por riesgo vital para la gestante podrá prescindirse del dictamen.

b) Que no se superen las veintidós semanas de gestación y siempre que exista riesgo de graves anomalías en el feto y así conste en un dictamen emitido con anterioridad a la intervención por dos médicos especialistas distintos del que la practique o dirija.

c) Cuando se detecten anomalías fetales incompatibles con la vida y así conste en un dictamen emitido con anterioridad por un médico o médica especialista, distinto del que practique la intervención, o cuando se detecte en el feto una enfermedad extremadamente grave e incurable en el momento del diagnóstico y así lo confirme un comité clínico.”

Lógicamente, desde una perspectiva personalista, la interrupción del embarazo no se considera como opción en tanto que atentaría contra el derecho a la vida del feto. Pero es cierto que tampoco parece esta ser una visión extendida en España, en tanto que en los últimos barómetros del Centro de Investigaciones Sociológicas la ley del aborto no se identifica como un problema para los ciudadanos encuestados (CIS, 2019).

Pero por otro lado no hay que dejar de considerar que el aborto no es una consecuencia necesaria de la detección de anomalías graves. Así, el diagnóstico, puede servir para que los parentales se preparen psicológicamente para abordar la situación especial en el momento del nacimiento, favoreciendo una aceptación gradual de la situación.

2.3. AUTONOMÍA REPRODUCTIVA Y DISCRIMINACIÓN SOCIAL

Muchas de las implicaciones éticas y sociales que implica el análisis genético preimplantacional son aplicables al diagnóstico genético prenatal. Un aspecto compartido es el principio de autonomía reproductiva. En estas pruebas genéticas, el sujeto diagnosticado no puede decidir por sí mismo, son los progenitores los encargados de decidir de manera informada y autónoma y, por tanto, sin coerción alguna y siempre mirando por el beneficio de su futura descendencia.

Como se ha comentado anteriormente, el diagnóstico genético prenatal permite ampliar el abanico de posibilidades, lo cual es preferible, ya que, a su vez, amplía la libertad de elección de la pareja, que tendrán la potestad de elegir si continuar o no con el embarazo en el caso de que los resultados del examen sean positivos (Hildt, 2002). Sin embargo, cuando la pareja debe decidir entre terminar o no el embarazo, las dos opciones deberían verse favorecidas de la misma manera y tener igual probabilidad de elección, para que así, realmente, el proceso de decisión fuera libre. No obstante, algunos autores sostienen que, en el contexto social en el que nos encontramos, se encuentra favorecida en mayor medida la primera de ellas, puesto que el PGD es un procedimiento muy generalizado, que es visto como la posibilidad de evitar eficazmente trastornos genéticos. Por tanto, la postura de la sociedad frente al diagnóstico genético prenatal, acabaría ejerciendo una coerción en el proceso de toma de decisiones, haciendo que esta prueba pase de ser una posible opción a una elección influenciada por factores externos (Hildt, 2002).

Es en esta situación, donde entra debate la cuestión ética sobre la posible discriminación que conlleva para aquellos que viven con la anomalía genética que se busca evitar con este tipo de análisis. Algunos autores argumentan que los análisis genéticos prenatales suponen otorgar más valía a los fetos sanos de aquellos enfermos, lo cual provocaría un contexto de mayor exclusión hacia las personas discapacitadas. Por ejemplo, en un estudio llevado a cabo por Korenromp et al. (2007) se realizó una encuesta a 71 mujeres que habían decidido terminar su embarazo como consecuencia del diagnóstico de síndrome de Down en el feto. Se observó cómo el 45% de las participantes, pensaba que “el respeto por los niños discapacitados en nuestra sociedad es demasiado bajo”.

Por el contrario, otros autores sostienen que el empleo del análisis genético prenatal no tiene porqué ir acompañado de esta segregación o marginación hacia las personas afectadas por patologías genéticas (Raz, 2004, Raz, 2005).

3. ANÁLISIS GENÉTICO EN ADULTOS

3.1. LAS PRUEBAS GENÉTICAS DIRECTAS AL CONSUMIDOR

Es un hecho que la accesibilidad que tienen los consumidores a su información genética es cada vez mayor y más fácil, la razón: las técnicas de genotipado son cada vez más rápidas y pueden llevarse a cabo a un precio menor (Grimaldi et al. 2011). Como ya se ha comentado, el medio para la obtención de esta información genética son los test genéticos. Inicialmente, para poder someterse a uno de estos test, era necesaria la prescripción por parte de un especialista médico. Sin embargo, se trata de una oportunidad de negocio que no ha pasado desapercibido por el sector privado, y en los últimos años, se ha producido un rápido desarrollo y comercialización de los test genéticos directos al consumidor (*Direct To Consumer, DTC*), es decir, sin necesidad de una prescripción médica y por tanto sin ser necesaria la participación expresa de un médico que actúe de intermediario entre el consumidor y el analista.

Por tanto, un test genético DTC es una transacción entre la empresa que ofrece el servicio y aquel que desea obtenerlo. Se trata de una tendencia ya muy arraigada en el mercado estadounidense (Lee y Crawley, 2009). Es un sector que acumula fuertes inversiones que han permitido disminuir los costes del producto, aumentando la penetración de este tipo de productos en el mercado, tal y como reflejan los números de una empresa emblemática en el sector, 23andme (Figura 3 A, B y C, ANEXO I) que poco a poco va extendiéndose.

En España, esta compra puede realizarse a través de páginas web destinada a este fin, aunque existen otros medios para obtener estos test genéticos como tiendas físicas de genética (Synlab), laboratorios de análisis clínicos, farmacias, supermercados (Test de edad Biológica Revidox en El Corte Inglés) o laboratorios de genética. (QUAES-UPV, 2019b).

Según el medio a través del cual se haya adquirido el servicio, el procedimiento será diverso. En el caso de que haya sido por vía telemática, farmacia o supermercado, el comprador adquiere un kit para la recolección de la muestra de DNA proveniente normalmente de saliva o pelo. Posteriormente, se envía a la empresa encargada de la extracción y análisis de este DNA. Una vez obtenidos los resultados, estos son remitidos al consumidor normalmente vía telemática. (Kalokairinou et al. 2014). En el caso de laboratorios de genética, normalmente, el procedimiento se realiza de forma íntegra en el mismo laboratorio.

Acompañado al rápido crecimiento en el ámbito de los test genéticos DTC, han surgido diversos desafíos éticos y una división de pensamientos a favor y en contra con respecto a este negocio. Parte de los argumentos se refieren a los propios aspectos éticos y sociales de las pruebas genéticas en adultos y en el caso de los DTC se añade la controversia respecto a la falta de un especialista que actúe como intermediario.

3.1.1. UTILIDAD CLÍNICA Y PERSONAL DE LAS PRUEBAS GENÉTICAS DTC.

La utilidad clínica es uno de los principales requisitos requeridos en cualquier tipo de prueba genética. Así queda establecido en el primer punto de la política desarrollada por la Sociedad Europea de Genética Humana (ESHG) sobre “publicidad y provisión de pruebas genéticas predictivas por parte de dichas compañías de DTC” establece que: “la utilidad clínica de una prueba genética debe ser un criterio esencial para decidir ofrecer esta prueba a una persona o grupo de personas”. (ESHG, 2010) Este es solo un ejemplo de los muchos reglamentos y legislaciones en los que este criterio queda reflejado.

No obstante, en numerosas ocasiones que este requerimiento no ha sido respetado por muchas compañías que ofrecen pruebas genéticas DTC. En este sentido, en el mercado norteamericano

ha sido muy controvertida la comercialización de pruebas que ofrecen datos de riesgo de enfermedad coronaria sin utilidad clínica y que son menos eficientes que la elaboración de un historial familiar y la realización de pruebas clínicas específicas (Wade y Wilfond, 2006).

Las pruebas genéticas DTC pueden ser empleadas para la detección de enfermedades monogénicas, a través de paneles de mutaciones o secuenciación masiva, así como también, para detectar enfermedades multifactoriales. En este último caso, el riesgo se calcula a través estudios de secuenciación masiva genómica de la población, los estudios de asociación de genoma (*Genome-Wide Association Studies*, GWAS). Su finalidad es encontrar correlaciones entre variantes del genoma y enfermedades poligénicas comunes en la sociedad, o lo que es lo mismo, comprender las causas genéticas de riesgo de patologías genéticas. De forma más específica, estas variantes estudiadas son cambios o polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) (Visscher et al. 2012, Korte y Farlow, 2013).

A partir de ahí, se crean algoritmos de riesgo para estimar la probabilidad de heredabilidad de la patología multifactorial. Se debe tener en cuenta que existen factores exógenos como el ambiente o el estilo de vida que pueden contribuir al riesgo de un individuo de desarrollar una determinada patología. Sin embargo, los datos reunidos de estos estudios GWAS proceden principalmente de población europea. Esta representación poblacional dispar se debe al hecho de que el número de estudios genéticos basados en población europea es mucho mayor que aquellos fundamentados en otras razas. Esto supone que los test genéticos basados en GWAS no tienen validez clínica para aquellas personas cuya etnia sea de origen diverso, ya que existen variantes que son frecuentes dentro de estas poblaciones, pero inusuales en europeos y que no han podido ser reveladas ni siquiera en estudios basados en muestras de población europea de gran dimensión (Martin et al. 2019, Sirugo et al. 2019).

Por tanto, los estudios de las variaciones fenotípicas a través de los polimorfismos genéticos son de gran relevancia para el avance de los servicios y productos ofrecidos en salud. No obstante, estos test genéticos basados en GWAS, incitan debate ético como consecuencia de la desigualdad en la efectividad según sea la raza del individuo evaluado. Esto provoca que, en el ámbito de la salud, las minorías posean un abanico menor de posibilidades y, por tanto, aumente la brecha diferencial entre razas. (Martin et al. 2019) Y supondría, además, una violación del principio de equidad y justicia. Asimismo, un resultado negativo procedente de una variante patológica que ha sido verificada en una sola población daría como resultado un sentimiento de “falsa seguridad” en el caso de que ascendencia fuera de origen diverso. (Allyse et al. 2018)

Para evaluar la fiabilidad de los test DTC, Ng et al., (2009) examinaron los datos procedentes de 5 individuos cuyo genoma había sido analizado por parte de dos empresas de DTC en EEUU para evaluar el riesgo referente a 13 enfermedades. La adquisición del kit de extracción de la muestra de DNA se hizo por vía telemática y, una vez tomada la muestra, se remitía por mensajería a la empresa DTC. Se observó, como en siete patologías, había una concordancia del 50% o inferior en las predicciones realizadas a partir de los cinco individuos por las dos empresas.

Este contraste entre los resultados se debe, en parte, a que los grupos de marcadores empleados para estimar el riesgo de cada enfermedad difieren entre las empresas de DTC. Estos marcadores se obtienen a partir de estudios GWAS y cada una de las compañías tienen métodos de elección y valoraciones diversas con respecto a la estimación de riesgo que estos marcadores permiten realizar (Ng et al., 2009).

Asimismo, resaltar que, el aspecto anteriormente comentado con respecto a la escasez de diversidad racial en los estudios GWAS, a su vez, influiría en la heterogeneidad de los resultados de las predicciones obtenidas, en el caso de que los individuos participantes en el estudio pertenecieran a etnias diferentes a la europea.

Dentro de este tipo de estudios una de las implicaciones que puede surgir es qué hacer cuando a un paciente se asocia un resultado positivo de forma incidental. ¿Se debe comunicar o se debe

respetar el derecho a no saber? En efecto, en estos casos se establece un debate sobre la autonomía del sujeto respecto a ejercer su derecho a no saber y la beneficencia, entendiéndose que se puede romper la autonomía si existe una utilidad clínica. Este tipo de situaciones son probables, ya que según Braverman et al. (2018) considerando estimas recientes basadas en WES, un 3,4% de pacientes de ascendencia europea podría esperar una variante patogénica de alta penetrancia de alguna enfermedad que fuera descubierta de forma incidental en secuenciación del exoma.

Por otra parte, según lo establecido por Tandy-Connor et al. (2018), las pruebas DTC no analizan todos los genes relacionados con una patología y dentro de los genes analizados no se estudian todas las variantes patogénicas posibles. Por ejemplo, establecen que: “la prueba de riesgo de salud genética de 23andMe informa sobre una sola variante en cada uno de los dos genes relacionados con la enfermedad de Parkinson: LRRK2 y GBA (<https://medical.23andme.org/reports/>). Sin embargo, hay otras variantes patógenas conocidas en estos dos genes, así como genes adicionales asociados clínicamente con la enfermedad de Parkinson que 23andMe no informa, como SNCA y PARK2 / PARKIN. (Mullin y Schapira, 2015)”

Por lo tanto, el individuo evaluado no está recibiendo un examen completo de su riesgo genético y como consecuencia, de muy baja utilidad clínica, puesto que existe una alta probabilidad de un falso resultado. Este caso implicaría un evidente caso de violación del principio bioético de beneficencia y no maleficencia, puesto que, la obtención un falso resultado puede tener graves consecuencias emocionales no solo sobre el paciente sino también sobre familiares y amigos, así como también repercusiones en su estilo de vida.

En EEUU, la *Food and Drug Administration* (FDA) prohíbe, en la mayoría de los casos, la venta de análisis genéticos de diagnóstico DTC. No obstante, ante petición, algunas compañías de pruebas DTC, ofrecen la posibilidad de obtener información del genotipado cruda (“raw”) o “sin procesar”, es decir, sin ser interpretada. Esta información cruda puede revelar variantes de gran penetrancia relacionadas con patologías genéticas y por tanto su detección supone el diagnóstico de la enfermedad genética en concreto. Las compañías que facilitan esta información genética sin procesar a menudo se eximen de responsabilidad, advirtiendo que la información proporcionada no está comprobada y no posee fines médicos. Pese a que las empresas de DTC no ofrezcan la interpretación de estos datos crudos, los consumidores pueden solicitar la interpretación de estos datos a través de terceros. (Badalato et al., 2017)

Sin embargo, tienen lugar dos eventos que podrían perjudicar de manera relevante al paciente y que hacen cuestionar la ética de este negocio. Primero, algunas de estas compañías que analizan variantes “sin procesar”, lo hacen a través de bases de datos públicas, pese a que se ha establecido que gran parte del contenido de muchas de estas colecciones públicas es erróneo. (Badalato et al., 2017, Dorschner et al., 2013). Como consecuencia, una variante puede ser clasificada como “patogénica” por una de estas compañías mientras que otra empresa, puede asignar exactamente la misma variante como “incierto” o “benigna”. Segundo, esta interpretación y comunicación se realiza partiendo de la base que, la información proporcionada por la compañía de DTC es veraz. Por tanto, una interpretación errónea y la posibilidad de que, desde el inicio, existan falsos resultados, positivos como negativos, representan peligros potenciales para el consumidor que solicita este tipo de datos genéticos y su interpretación. Este último aspecto fue evaluado por Tandy-Connor et al. (2018), cuyo objetivo del estudio era corroborar las variantes obtenidas en los análisis “sin procesar” realizados por empresas de DTC en 49 individuos. Pudieron concluir que, “en general, se confirmó el 60% de las variantes analizadas, mientras que el 40% no se confirmó (falsos positivos)”.

Este es otro de los ejemplos en los que se manifiesta la falta de exactitud, de evidencia científica y de utilidad clínica de las pruebas que poseen poco poder predictivo y no cuantifican

adecuadamente el riesgo genético. Por consiguiente, una vez más, esta mala práctica refleja el incumplimiento del principio de bioética de beneficencia y no maleficencia.

Por último, cabe destacar, el reto que conlleva la clasificación de las variantes descubiertas, un proceso relativamente novedoso puesto que el genoma se estudió en su totalidad por primera vez en 2003. Así lo expresan Hoskinson et al. (2017), sosteniendo que la clasificación de las variantes con fines médicos se encuentra aún “en su infancia”. Esto provoca que existan variantes cuyo significado sea, no solo desconocido, sino que también, contradictorio según la información publicada por diferentes investigadores.

En el seminario científico “La genómica y el proyecto reproductivo: una nueva dimensión de los estudios genéticos” (QUAES-UPV, 2019a), el doctor Xavier Vendrell, responsable de la Unidad Genética Reproductiva de Sistemas Genómicos, expuso un ejemplo real, el déficit de acil-coA-deshidrogenasa de cadena media. Se trata de una patología provocada por una sustitución de un nucleótido, guanina por adenina, en la posición 127 del gen ACADM. Mutación conocida como SNV por sus siglas en inglés (“*Single Nucleotide Variant*”). Es una enfermedad que se encuentra incluida en la prueba del talón de muchos países como Reino Unido, Alemania, Holanda, Portugal y España (en algunas comunidades autónomas). Sin embargo, cuando se consulta en las bases de datos para conocer la clasificación de esta variante patogénica, resulta ser dispar. Por ejemplo, en el archivo de datos público ClinVar, donde los llamados “submitters”, investigadores o equipos de investigadores, publican las variantes que descubren, se puede observar como esta variante tiene asignado como significado clínico: “interpretaciones conflictivas de patogenicidad” puesto que las interpretaciones publicadas por los diversos “submitters” difieren entre sí, siendo en ocasiones una variante patogénica y en otras, de significado incierto. (Figura 4, ANEXO I)

Esto también puede constituir un factor que promueve la mala interpretación de resultados obtenidos a través de exámenes genéticos DTC, puesto que, si estas variantes con “interpretaciones conflictivas de patogenicidad” son tomadas como inequívocas por aquellos encargados de interpretarlas, se generan falsos datos que pueden conllevar repercusiones negativas sobre el individuo en examen, como por ejemplo, la sensación de falsa seguridad o por el contrario, de desánimo y decaimiento.

3.1.2. AUTONOMÍA: ALFABETIZACIÓN CIENTÍFICA Y ASESORAMIENTO GENÉTICO

En lo referido a los test genéticos, es necesario que el paciente o consumidor dé su consentimiento para que se pueda proceder al análisis de su información genética. De la misma manera que ocurre en cualquier situación de elección vinculada a la salud, esta decisión sobre la cesión de su información debe ser autónoma e informada. Ello implica que el paciente sea realmente consciente de las consecuencias, tanto positivas como negativas, que pueden conllevar no solo ceder su información genética, si no también, someterse a la prueba genética. Para que esto acontezca, el especialista genético, médico e incluso la página web donde este adquiriendo la prueba DTC, deben asesorar y aportar información verídica y completa al consumidor o paciente, para que, de esta manera, el consumidor o paciente pueda decidir convenientemente según sea su situación.

Sin embargo, como establecido Covolo et al. (2012), no siempre encontramos un paralelismo entre información y empoderamiento del consumidor, el cual es entendido como el aprendizaje y comprensión de nociones que van a permitir gestionar la salud y tomar decisiones en beneficio propio a través de un pensamiento crítico. Esto es debido a que, frente a información engañosa o manipulada, que puede proporcionar una empresa de test DTC, la falta de educación en conocimientos de salud o “alfabetización científica”, puede llevar al consumidor a inferir conclusiones erróneas, como pensar que las ventajas del servicio ofrecido tienen un valor mayor del que en realidad suponen e incluso no ser consciente de la envergadura de los riesgos y desventajas del mismo. (Rubinelli et al. 2008) En este sentido, Covolo et al. (2012) denunciaron

el uso de generalizaciones apresuradas o precipitadas en el ámbito de la comercialización de pruebas DTC y que llevan a engaño al consumidor. Se trata de reivindicaciones del tipo: “La medicina X es usada por millones de pacientes con la enfermedad Y”, en las que el consumidor ignora si efectivamente esos millones de personas se beneficiaron de un efecto positivo e incluso en ese caso si realmente sería apropiado para su caso concreto.

Por otra parte, en la venta de pruebas DTC, se ha planteado que la ausencia de un intermediario encargado del asesoramiento o consejo genético, puede suponer que el consumidor no llegue a comprender todas las consecuencias que implican la realización de la prueba que está adquiriendo y por tanto que el proceso de decisión no llegue a ser informado y consciente (Singleton et al. 2013). De esta forma, se estaría actuando sobre el principio bioético de autonomía.

Analizando este tipo de situaciones, Geransar et al. (2008) investigaron la presencia del consejo genético en 24 páginas web de venta de test DTC. Pese a que tres cuartos de ellas recomendaban el consejo de un especialista, solo un tercio de ellas proveían al consumidor de esta orientación por parte de un profesional en la materia.

En otro estudio realizado por Singleton et al. (2013) se investigó a través de 23 páginas web de venta de test genéticos DTC, si la información proporcionada era suficientemente completa y de calidad como para que el comprador pudiera tomar una decisión de manera informada. Para que la información posea estas características debe contener las ventajas, posibles peligros y desventajas y restricciones que conllevan la realización del test genético en concreto (van den Berg et al. 2006). Observaron que la mayor parte de las páginas no presentaba un equilibrio en la información proporcionada, siendo los beneficios el aspecto más tratado en relación con los peligros y limitaciones. Además, encontraron que en algunos sitios web existía información infundada e incluso contradictoria.

En España, como se comentará más adelante, se encuentra establecida por ley, la obligación de asesoramiento previo y posterior al análisis genético. No obstante, el medio no está especificado por lo que puede realizarse por vía telemática o también por teléfono. Por lo que cabe la posibilidad de malentendidos o confusiones por parte del paciente. Incluso cuando los resultados son remitidos vía correo electrónico, lo cual sucede en numerosas ocasiones, existe la posibilidad de una auto interpretación errónea.

Asimismo, como consecuencia del rápido crecimiento al que ha se visto sometido el campo de las pruebas genéticas, también ha sido objeto de debate si los médicos encargados de prescribir o aconsejar las pruebas genéticas, poseen los conocimientos y criterios necesarios para llevarlo a cabo y si, en efecto, han podido adaptarse a este relativamente nuevo ámbito que se ha conseguido hacerse un hueco dentro de la práctica clínica y fuera de ella. Un estudio realizado por Klitzman et al. (2013) realizó una encuesta a 220 médicos internistas para evaluar distintos aspectos relacionados con la demanda y gestión de los test genéticos. El 73.7% de los médicos reconoció que sus conocimientos sobre genética eran pobre o muy pobres y el 87,1% reconoció no conocer bien las directrices para el análisis genético. De hecho, el 79% sentía que necesitaba más formación sobre cuándo pedir un análisis genético, cómo aconsejar a los pacientes (82%), interpretar los resultados (77,3 %) y cómo mantener la privacidad (80,6 %). Pero lo más preocupante fue que, aun así, el 44% reconoció haber solicitado este tipo de pruebas.

3.1.3. CONFIDENCIALIDAD Y PRIVACIDAD

Desde los inicios de la comercialización de las pruebas genéticas DTC, una de las inquietudes que siempre han persistido es el respeto por la confidencialidad y la intimidad. El origen de esta preocupación es cuán de lucrativo puede llegar a ser para las empresas que ofrecen este servicio, vender a terceros los datos genéticos recopilados de los consumidores que se han sometido a una de estas pruebas. (Williams-Jones, 2003) Un medio que poseen las compañías de pruebas DTC para realizar esta venta es a través de la creación de bancos de datos o

biobancos de DNA. De esta manera, las compañías de DTC serían los mediadores entre investigadores e individuos de estudio, proporcionando la información contenida en estos biobancos a cambio de dinero (Stoeklé et al., 2015).

Según Stoeklé et al. (2015), la empresa de pruebas genéticas DTC 23andMe estaría estructurada con una negociación bilateral. (Figura 5, ANEXO I) Según lo expuesto, esta compañía ofrece un servicio principal, el relacionado con las pruebas genéticas, y otro adicional, la colaboración con "23andMe Research" que podría considerar un "servicio voluntario y opcional". Este tipo de organización supone algunas implicaciones éticas, sobre todo, en lo referido a la confidencialidad. Por ejemplo, los autores establecen que 23andMe afirma que datos personales, como el domicilio, el correo electrónico o la información financiera no se emplearán ni difundirán. No obstante, puesto que toda esta información implica fuentes de beneficio económico y científico, en el documento de consentimiento informado constituye que "los datos, el DNA y las muestras biológicas se conservarán y se podrán reutilizar en otras investigaciones si el consumidor lo consiente." Por otra parte, se comparte como la compañía no ha tratado ni resuelto cuestiones básicas que conciernen a la privacidad y protección del consumidor demostrando una gran falta de transparencia y una inclinación hacia el beneficio económico.

Por otra parte, Laestadius et al., (2017) realizaron un análisis de 30 sitios web de empresas de exámenes genéticos DTC con el fin de evaluar la transparencia con la que comunicaban aspectos relacionados con la "privacidad, la confidencialidad y el empleo secundario tanto de los datos como de las muestras biológicas que reúnen". Tras examinar los datos obtenidos, pudieron concluir que, en la mayoría de los casos, los clientes no disponían de la información suficiente sobre el almacenamiento de sus datos y el destino de los mismos. Asimismo, en lo referido a usos secundarios relacionados con el empleo de los datos en investigación sobre salud, solo dos tercios de las compañías solicitaban un consentimiento suplementario para esta utilización y ninguna de ellas informó sobre cuál sería la duración de la conservación de los datos con este fin. Por otra parte, esta falta de transparencia y comunicación al consumidor demuestra como el empoderamiento del paciente no se ve promovido por las compañías y por consiguiente se ve comprometida su capacidad de decisión de manera informada y autónoma.

3.1.4. BENEFICIOS/ PERJUICIOS DE LOS DTC

Como en toda comparativa debidamente realizada, debe considerarse el otro lado de la moneda. En el campo de las pruebas DTC, se puede dar un escenario totalmente lícito. Por ejemplo, una prueba genética diagnóstica efectuada en un laboratorio genético privado por especialistas en el ámbito. Si durante este procedimiento, son respetados los reglamentos, leyes y pautas a seguir, puede llegar a reportar grandes beneficios al paciente. Además, en este caso concreto, la probabilidad de un resultado erróneo es menor puesto que no se analiza una susceptibilidad multifactorial si no variantes cuyo significado biológico es conocido. Y este ejemplo, se considera, de igual modo, un examen genético DTC, puesto que puede llevarse a cabo en ausencia de una prescripción médica. Según el director General de Progenie Molecular (compañía biomédica especializada en diagnóstico molecular) Diego Arroyo (QUAES-UPV, 2019b), los test genéticos DTC pueden conllevar un gran número de beneficios para la sociedad:

En primer lugar, permiten a los ciudadanos ejercer su libertad de decisión. Si la regulación de la comercialización de los test genéticos DTC es excesivamente restrictiva puede conllevar un impedimento para ejercer esta libertad. Además, permite que los pacientes tengan bajo su control sus datos genéticos. El soberano dueño de los datos genéticos es el propio paciente sometido a análisis. Este argumento es muy usado por las compañías que ofertan DTC y que critican que un excesivo paternalismo gubernamental esté condicionando la autonomía de los consumidores.

Por otro lado, el sistema sanitario se beneficia porque puede emplear los datos genéticos de manera favorable a la salud del paciente. En efecto, la información genética obtenida a partir del análisis en un centro privado puede ser remitida al especialista médico oportuno para su evaluación y ser utilizados en beneficio del paciente. Implica, además, un ahorro para la sanidad pública, puesto que el examen se ha realizado por vía privada.

Por otra parte, los test genéticos DTC, permiten que más ciudadanos puedan someterse a análisis de diagnóstico genético y además en plazos más cortos, puesto que la velocidad de funcionamiento del sistema privado es más mayor que la del público. Esto podría contribuir a que existiera una mejor prevención de enfermedades de base genética. Aunque a la vez, pondría en jaque el principio de justicia, puesto que los ciudadanos con mayores ingresos serían los que se beneficiarían de estos avances.

La realización de análisis genéticos DTC podría contribuir al incremento de actividad empresarial. En Valencia, por ejemplo, existen varias empresas que se dedican a este sector. Por otra parte, estas empresas, son compañías tecnológicas, por lo que, no solo contribuyen a la riqueza, en el sentido empresarial del término, sino que también contribuyen al desarrollo tecnológico del país, al conocimiento científico. Asimismo, el hecho de que estas empresas operen en España, permite un mayor control sobre el procedimiento realizado: las facilidades no serían las mismas en caso de que hubiera que exigir responsabilidades o presentar una reclamación a una empresa extranjera en lugar de nacional. Hay que tener en cuenta a este respecto, que empresas radicadas en países como Estados Unidos admiten solicitudes de otros países. Por tanto, el acceso a estas compañías desde España es posible y al ejercerse el diagnóstico fuera de las fronteras no queda claro si la legislación española sería aplicable. La obstaculización de la práctica de este negocio, podría conllevar, por tanto, que muchos consumidores se vean empujados a buscar al servicio en el extranjero.

Por último, la universalización de la genética contribuye al asentamiento y difusión de la cultura genética en la sociedad lo cual es beneficioso para ejercer un pensamiento crítico en el momento de tomar decisiones asociadas a la salud.

Pero ciertamente no todo son aspectos positivos. La información ofrecida por los propios test genéticos puede tener un lado oscuro. En este sentido hay colectivos que se preguntan si realmente supone un bien conocer nuestro destino. Especialmente en aquellos casos en los que se evalúa la predisposición y se ofrecen probabilidades asociadas. De hecho, la *Human Genetics Comision* de Reino Unido estableció, ya a principios de siglo, que la información predictiva no debería ofrecerse en ningún caso en un DTC (Human Genetics Commission, 2003).

Desde este punto de vista se esgrime que existen costes psicológicos para aquellos que se someten a este tipo de pruebas, al desconocer las implicaciones reales de los resultados (Wolinsky, 2005). Se generan dos problemas importantes, el falso alivio frente a la detección de una baja probabilidad y la quizá innecesaria intranquilidad frente a una elevada probabilidad. En este sentido, un factor de preocupación importante es que se intuye que aquellos con mayor tendencia a acudir a un DTC son personas con hipocondría y que los resultados sobre ellos pueden agravar su estado de ansiedad. Incluso más, al no existir un intermediario que interprete los resultados e informe sobre los posibles caminos a seguir una vez obtenidos los resultados. En este contexto, en un estudio realizado sobre la demanda de test de portadores en mujeres embarazadas Barnoy et al. (2009) concluyeron que la ansiedad e hipocondría se correlacionaba con la demanda de pruebas genéticas no recomendadas por especialistas, poniendo de relieve el tipo de persona más expuesto a solicitar pruebas médicamente innecesarias. Precisamente en la actualidad hay varios grupos de investigación estudiando las repercusiones psiquiátricas de los análisis genéticos (Hoop, 2008).

Es cierto, no obstante, que los DTC no tienen por qué aumentar la ansiedad de forma invariable, incluso puede contribuir a mejorar la salud de los consumidores. Así, en un reciente meta-

análisis Stewart et al. (2018) concluyeron que el 23% de personas que se sometieron a un DTC provocaron un cambio positivo en su estilo de vida, mejorando su dieta, práctica de deporte o dejando de fumar. Un 7% se sometieron a chequeos preventivos, un 33% compartieron los resultados con un profesional de la medicina y el 50% con la familia o amigos. En general, concluyeron que la ansiedad y la preocupación fue baja y tendió a desaparecer con el tiempo, aunque reconocieron que, aunque los DTC pueden conllevar una intervención positiva sobre la salud, lo cierto es que deben dirigirse a una audiencia específica.

Por otro lado, Boeldt et al. (2014) en un análisis de consumidores de servicios genéticos DTC concluyeron que el nivel de ansiedad tras la prueba no llegaba a niveles clínicos, aunque sí se correlacionaba con la gravedad de la enfermedad considerada. Por otro lado, el conocimiento acerca de las características genéticas en relación con la enfermedad otorgaba un mayor control sobre la misma y por tanto disminuía el nivel de ansiedad.

3.1.5. DISCRIMINACIÓN GENÉTICA.

En el ámbito de los test genéticos existe una cierta preocupación sobre la posibilidad de estigmatización y discriminación, especialmente en lo que se refiere al acceso al empleo y a la cobertura sanitaria. En este sentido, la posición de la Convención de Oviedo, apoyada por la Comisión Europea es que, se prohíbe cualquier tipo de discriminación de una persona en base a su herencia genética (CEP, 2009). Especialmente la preocupación se centra en el ámbito del empleo y la cobertura de seguros de salud y vida.

En Europa se establece de forma general que las pruebas genéticas no pueden formar parte de los estudios médicos previos a la contratación si el propósito no es generar un beneficio a la persona evaluada (EGESNTEC, 2015). Aun así, es cierto que se prevén excepciones cuando el trabajo realizado pueda poner en riesgo la vida de otras personas, como sería el caso de un piloto de avión. Se trataría en cualquier caso de estudios que no estarían exentos de polémica como ya ocurrió anteriormente con la evaluación de anemia falciforme en tripulaciones de aviones que terminó siendo descartada porque la enfermedad tenía una mayor incidencia en un tipo racial y provocaba una discriminación racial efectiva. En cualquier caso, la opinión del *European Group On Ethics In Science And New Technologies To The European Commission* es que no se debería pedir un análisis genético del trabajador de forma previa a la contratación (EGESNTEC, 2003).

Del mismo modo una compañía de seguros no puede pedir un análisis genético a un individuo de forma previa a la contratación del producto, al entenderse que supone una interferencia desproporcionada en la vida de la persona (CEP, 2009). Aun así, hay que tener en cuenta que la decisión de realizar una prueba genética puede tener repercusiones de tipo financiero. En este sentido, es habitual encontrar cláusulas como la siguiente en los contratos de seguros de salud de importantes compañías aseguradoras en España: “No están cubiertos por la póliza las asistencias y/o gastos indicados a continuación: ... La asistencia sanitaria y/o los gastos derivados de enfermedades, defectos y malformaciones preexistentes a la fecha de contratación del seguro que, siendo conocidas por el Asegurado, no hayan sido declaradas en el correspondiente cuestionario de salud”. Lo que implica que el conocimiento de la existencia de una enfermedad a través de un test genético conocido por el solicitante antes de contratar el seguro implicaría la ausencia de cobertura sanitaria correspondiente. Para evitar este tipo de situaciones, en países como Reino Unido se llegó a un acuerdo entre compañías y gobierno para establecer una moratoria en la aplicación de sobrepagos asociados a resultados de pruebas genéticas (Human Genetics Commission, 2002).

Desde otra perspectiva, habría que añadir que existe cierta preocupación sobre el coste que puede suponer a los sistemas de salud la posible atención medicamente innecesaria por parte de los solicitantes de un DTC (Nuffield Council of Bioethics, 2019). Este tipo de situaciones afectarían al principio de justicia en cuanto afectan al reparto justo de recursos restringidos.

Otro de los problemas que podría surgir se refiere a que un familiar informe de una probabilidad incrementada de riesgo a otro familiar que en realidad no quería conocer esta situación y que acaba generando ansiedad y necesidad de confirmar un resultado en su caso. Se trata de situaciones reales, ya que como se ha comentado en el meta-análisis de Stewart et al. (2018) se evidenció que la mitad de los usuarios de DTC compartieron los resultados con la familia o amigos. En definitiva, hacer pública esta información a familiares puede estar violando su autonomía, representada en el derecho a no saber.

3.1.6. MARCO LEGAL EN ESPAÑA

En España los análisis genéticos se encuentran regulados bajo la Ley 14/2007, del 3 de julio, de Investigación Biomédica. Más concretamente del artículo 46 al artículo 57 del Capítulo II *Análisis genéticos y tratamiento de datos genéticos de carácter personal*. Entre los requisitos necesarios para realizar un estudio genético, se establece que:

- Previo y posterior al análisis genético, el individuo en estudio recibirá el consejo y asesoramiento genético necesario: “Finalidad de la investigación (...), beneficios esperados, posibles inconvenientes (...), lugar de realización del análisis y destino de la muestra (...)”
- Previo a la realización del examen es necesario el consentimiento informado “expreso y específico por escrito” del interesado
- El individuo en estudio tiene “derecho a la información y derecho a no ser informado (...) de los datos genéticos de carácter personal que se obtengan del análisis genético”
- Se debe asegurar el derecho a la protección de datos de carácter personal y la confidencialidad por parte del personal que tenga acceso a estos datos.
- “Los datos genéticos de carácter personal se conservarán durante un período mínimo de cinco años desde la fecha en que fueron obtenidos, transcurrido el cual el interesado podrá solicitar su cancelación”
- La acreditación de centros, públicos o privados, que puedan realizar análisis genéticos, será llevada a cabo por la autoridad autonómica o estatal competente
- Se deben garantizar también una serie de requisitos de calidad: “Todo el proceso de consejo genético y de práctica de análisis genéticos con fines sanitarios deberá ser realizado por personal cualificado y deberá llevarse a cabo en centros acreditados que reúnan los requisitos de calidad que reglamentariamente se establezcan al efecto.”

Asimismo, el convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997 y el cual fue firmado por un gran número de países europeos, establece que: “Sólo podrán hacerse pruebas predictivas de enfermedades genéticas o que permitan identificar al sujeto como portador de un gen responsable de una enfermedad, o detectar una predisposición o una susceptibilidad genética a una enfermedad, con fines médicos o de investigación médica y con un asesoramiento genético apropiado.”

Por otro lado, en el Real Decreto 1591/2009 de 16 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios, el artículo 13 (apartados 6, 7 y 8) establece que:

6. “Para la venta al público de los productos de autodiagnóstico se exigirá la correspondiente prescripción.” Con excepción de los productos para el autodiagnóstico del embarazo, la fertilidad y los niveles de glucemia.

7. “Queda prohibida la venta al público por correspondencia o por procedimientos telemáticos de los productos de autodiagnóstico. No obstante, esta modalidad podrá efectuarse por las oficinas de farmacia, con la intervención de un farmacéutico y el asesoramiento correspondiente, para los productos en los que no es necesaria la correspondiente prescripción.

8. Por razones de salud pública, no se pondrán a disposición del público los productos para el diagnóstico genético”

Asimismo, el artículo 25 apartado 8 de este Real Decreto, establece que: “Queda prohibido efectuar publicidad dirigida al público de los productos de autodiagnóstico, con excepción de los destinados al diagnóstico del embarazo y de la fertilidad. Igualmente queda prohibido efectuar publicidad dirigida al público de los productos para el diagnóstico genético.”

No obstante, este Real Decreto, al referirse a “productos”, no sería de aplicación para los servicios genéticos ofrecidos por una empresa privada. En estos casos, no se lleva a cabo un autodiagnóstico, sino que es personal cualificado el encargado de realizar este proceso. Es por ello que, estos servicios, sí pueden publicitarse en cualquier plataforma y adquirirse por vía telemática. Sería por tanto necesario desarrollar una legislación específica que aclare la situación de este tipo de pruebas.

Actualmente, no existe ningún marco legal internacional que regule los test genéticos DTC. De hecho, a pesar de la disponibilidad de este tipo de pruebas en Europa, queda poco claro cómo debe regularse este servicio, debido a la ausencia de legislación específica en la Unión Europea. No obstante, es cierto que países como Francia o Alemania prohíben explícitamente los DTC (Kalokairinou et al., 2008). El artículo 7 del protocolo adicional al Convenio sobre los Derechos Humanos y la Biomedicina (Convenio de Oviedo), sobre diagnóstico genético con fines sanitarios restablece que “una prueba genética con fines sanitarios sólo puede llevarse a cabo bajo una supervisión médica individualizada” (Council of Europe, 2008).

3.2. TEST GENÉTICO DE PORTADORES

Consiste en una prueba genética destinada a la identificación de portadores de patologías de origen genético. Esta clase de pruebas están dirigidas principalmente a parejas que desean tener descendencia y a su vez, desean conocer la probabilidad de riesgo de transmisión de patologías genéticas a su futuro descendiente.

De forma previa al examen, las parejas pueden ser conscientes de la posibilidad de que exista riesgo, bien porque presentan consanguinidad o bien, porque tienen antecedentes familiares de alguna enfermedad en concreto. También puede darse el caso en el que la pareja no posea riesgo conocido previo a la prueba, sin embargo, desean librarse de cualquier duda sometiéndose a esta prueba genética. Sea cual sea la situación, lo que se está analizando es una patología recesiva por lo que ninguno de los componentes de la pareja manifiesta la enfermedad. En el caso de que ambos parentales sean portadores de la variante patogénica, la probabilidad de que un descendiente suyo herede ambos alelos mutados y desarrolle la enfermedad es del 25%, si este es concebido de manera natural. La información obtenida a través de este diagnóstico permite que la pareja se planifique con antelación y considerar otras opciones como el diagnóstico genético preimplantacional o el diagnóstico genético prenatal, la concepción a través donación de óvulos o gametos o la adopción.

Asimismo, el estudio genético de portadores puede llevarse a cabo en individuos que están buscando un donante de óvulos o semen. Para encontrar el donante ideal, se genotipa el DNA del receptor en busca de enfermedades recesivas comunes, y se confronta, a través de un software, con los genomas de los individuos, del sexo opuesto, que conforman el banco de donantes. Así, se permite encontrar una coincidencia óptima que dará, tras la fecundación, a un gameto libre de las patologías genéticas que habían sido analizadas.

Por otra parte, aunque menos común, un individuo sin pareja puede solicitar una prueba genética de portadores con el fin de conocer su riesgo genético y poder informar a su futura pareja con anticipación.

No obstante, un estudio de portadores no garantiza al 100% la ausencia de variantes patogénicas en la descendencia, siempre existe el llamado riesgo residual, que constituye una

probabilidad remanente en cada uno de los individuos de seguir siendo portadores de otras patologías genéticas, tras la realización del análisis. Este es debido a que, normalmente, el estudio de portadores no estudia de forma íntegra todo el genoma, siempre quedan patologías sin analizar bien porque son enfermedades muy poco comunes y nunca se incluyen esta clase de exámenes o bien porque el análisis genético adquirido no tiene tanto alcance como otros. También ocurre que, como ya comentado anteriormente, existen variantes genéticas de significado desconocido, por lo que, ignoramos variantes que son, de hecho, patogénicas y pueden afectar a la salud de la descendencia.

En un estudio realizado por Martín et al. (2015), un grupo de especialistas de Igenomix (laboratorios de genética reproductiva) e IVI entre otros, observó como de 138 parejas analizadas se encontraron un 5% incompatibles en: Haemophilia A (F8 gene) Smith-Lemli-Opitz (DHCR7 gene) Polycystic Kidney disease (Recessive; PKHD1 gene) Fragile X (FMR1 gene) Cystic fibrosis (CFTR gene) Retinitis pigmentosa (Blindness; ABCD4 gene). Queda así reflejado, como la probabilidad de concebir un descendiente con una enfermedad recesiva no es tan baja como a veces se imagina.

En algunos casos, como en el de la enfermedad de Huntington, el posible portador puede no desear someterse a un análisis genético de portadores porque no se considera capaz de poder afrontar el resultado. En este caso, el análisis de portadores, podría ser sustituido por un PGD evitando realizar este procedimiento, detectando directamente la presencia o ausencia de mutación en el embrión. (Sermon et al., 2002) Así, el alelo patogénico no se transmite a la siguiente generación y el progenitor en riesgo es ajeno a su estado.

Es un hecho que este tipo de análisis de portadores no conlleva tantas repercusiones éticas y sociales como sí pueden las implicar los test genéticos preimplantacionales y prenatales. Esto es debido, principalmente, a que, en este tipo de exámenes no se encuentra involucrada directamente la vida, es decir, un embrión o un feto. Por lo que, todas las implicaciones asociadas a este hecho son eludidas con este método. No obstante, no deja de ser objeto de debate con respecto a otros aspectos que, asimismo, lo son en otros tipos de análisis genéticos, que ya han sido comentados anteriormente.

Así pues, entra en discusión, si este análisis genético realmente supone una discriminación para aquellos que viven con la patología genética que se está intentando evitar. Si estas técnicas se emplean de manera cada vez más generalizada y son normalizadas, la sociedad percibirá esta clase de patologías como casos que podrían haberse evitado llegando, en algunas situaciones, al desprecio y marginación, y no solo hacia aquellos individuos que viven con la enfermedad sino también para los progenitores. Esto provoca, además, que las parejas se puedan ver condicionadas por el “qué dirán” y otras influencias externas en lugar de tomar decisiones por propia voluntad. Si bien esto puede ser cierto, también existe otro planteamiento, que ha sido anteriormente presentado, este es, si existen los medios para evitarlo, ¿Por qué no emplearlos en favor a la voluntad de la pareja, si realmente esta quiere asegurar la ausencia de patologías genéticas en la descendencia? Cuanto mayor sea el abanico de opciones se dispone de mayor libertad de elección.

Por otro lado, hay que tener en cuenta la mayor prevalencia de determinadas mutaciones patogénicas en determinadas poblaciones étnicas, como sería el caso de la enfermedad de Tay-Sachs en los judíos Ashkenazi (Myerowitz et al., 1988), la anemia falciforme en poblaciones Afroamericanas (Hassell, 2010), lo que podría llevar a la estigmatización de las mismas.

Otra cuestión que entra en debate que, asimismo, se ha planteado con anterioridad, es, ¿Supondría el test genético de portadores un puente hacia la eugenesia excesiva? En este caso, el paradigma de la “pendiente resbaladiza” también podría considerarse aplicable, con el fin de expresar cómo este proceso consistente en la detección de variantes patogénicas tiene el peligro

favorecer y estandarizar otras técnicas de selección genética y en última instancia, propiciar la selección de rasgos físicos no relacionados con la salud del bebé.

Por otra parte, compartir también que, la accesibilidad a este tipo de análisis genético depende de los recursos económicos de la pareja que desee someterse al mismo puesto que puede llegar a costar una gran suma de dinero. Por tanto, puede establecerse que no todas las parejas van a poder permitirse realizarse el examen puesto que no disponen de los medios necesarios. Esto deriva en las mismas, dejando la salud de su descendiente al azar, en caso de que no tengan problemas de fertilidad. Y es aquí donde entra en discusión una cuestión de gran relevancia, ¿Supondría este caso una violación el principio bioético de la justicia, teniendo en cuenta que se crea una desigualdad en el acceso a este recurso como consecuencia de las disparidades en los patrimonios económicos de las parejas? Asimismo, la pareja que no puede optar a este examen genético tiene un conjunto menor de opciones y, por tanto, puede verse afectada su libertad de elección. Cuestiones o situaciones como esta, ya han surgido en otros momentos de aplicación del análisis genético, como el diagnóstico genético preimplantacional.

4. ANÁLISIS GENÉTICO INFANTIL

El análisis genético llevado a cabo, tanto en niños como en adolescentes, conlleva aún más consideraciones éticas y sociales respecto a las ya existentes en el análisis genético en adultos. Un punto elemental a tratar es el consentimiento informado previo a cualquier tipo de prueba genética. En el caso de los niños, son los parentales o tutores legales, normalmente, los encargados de tomar la decisión, rigiéndose siempre por el máximo beneficio del niño puesto que este no posee las aptitudes y competencias necesarias para ello. Puede decirse que carece de autonomía y por tanto no puede participar en un proceso de deliberación y elección.

En el Artículo 3.1 del Instrumento de Ratificación de la Convención sobre los Derechos del Niño, adoptada por la Asamblea General de las Naciones Unidas el 20 de noviembre de 1989, queda plasmado la relevancia de la anteposición del bienestar del niño: “En todas las medidas concernientes a los niños que tomen las instituciones públicas o privadas de bienestar social, los tribunales, las autoridades administrativas o los órganos legislativos, una consideración primordial a que se atenderá será el interés superior del niño”

Sin embargo, según Botkin et al., (2015) la priorización o “interés superior” por la salud del niño puede llegar a ser dificultosa e incitar debate, sobre todo en situaciones de discapacidades o intervenciones relevantes y, asimismo, porque se trata de una cuestión subjetiva y personal que determinará muchos factores a lo largo de toda la vida del infante.

4.1. DIAGNÓSTICO NEONATAL

En esta etapa de la vida, se encuentra el diagnóstico genético neonatal, que es además el análisis más común realizado en niños. Se trata de una prueba que se lleva a cabo en bebés recién nacidos asintomáticos, de forma sistemática, con el fin de detectar una serie de enfermedades genéticas. En la mayoría de los casos, este cribado se realiza a través del estudio de los niveles de marcadores bioquímicos, por tanto, no se trata análisis directo del genoma del bebé, es decir, una secuenciación. No obstante, la interpretación es la misma, un resultado positivo significa la afección de una enfermedad genética.

En el caso de que el bebé esté afectado pueden implementarse una serie de cuidados que pueden disminuir en gran medida la gravedad o incluso prevenir la aparición de la enfermedad. En España, como parte del sistema de Salud Pública, se encuentran los Programas de Cribado Neonatal (PCN) destinados a este fin. (Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social)

Anualmente, el cribado neonatal es realizado en alrededor de 4 millones de recién nacidos en EEUU (Ross et al., 2013) y casi 400.000 niños en España. para la detección de patologías

endocrinas, metabólicas, hematológicas, inmunológicas y cardíacas de base respiratoria-digestiva) y el cribado de sordera congénita. (Couce, 2019, Berry, 2015)

Para cumplir con los principios de beneficencia y no maleficencia, la detección de las enfermedades incluidas en un programa de cribado neonatal debe conllevar claros beneficios para el individuo. (Pàmpols Ros et al., 2010) Para ello, debe estar disponible un tratamiento que mejore el pronóstico y la calidad de vida de forma evidente y si posible, que prevenga la enfermedad.

En España el cribado neonatal no es una imposición. Los parentales, por tanto, puede negarse a someter al bebé al examen. En otros países ocurre lo mismo, de hecho, la Academia Americana de Pediatría (AAP) y Colegio Americano de Genética Médica y Genómica (ACMG) son partidarios de los programas de cribado neonatal siempre que haya una formación y consejo previo, sobre los beneficios, peligros (falsos resultados) y las medidas a tomar si es obtenido un resultado positivo. Y, asimismo, apuntan que: “los parentales deben tener la opción de rechazar el procedimiento y debe respetarse una negativa informada.” (Ross et al., 2013)

No obstante, como argumentado anteriormente, el diagnóstico y tratamiento de las patologías incluidas en el programa, evidencian claros beneficios sobre el paciente, por tanto, ante una negación de los parentales puede ocurrir, como establecido por Pàmpols Ros et al. (2010), que “el principio de beneficencia puede entrar en conflicto con el de autonomía de los progenitores ya que estos pueden elegir la no participación de su hijo en el cribado, privándole de los beneficios del tratamiento en el caso de que estuviese afectado por alguna de dichas enfermedades.”

Cuando un recién nacido se somete a un proceso de cribado, cabe la posibilidad de que sea detectado un estado de portador o heterocigosis para cierta patología genética recesiva. Al tratarse de una enfermedad recesiva, el bebé no presentará sintomatología. Se ha acordado en múltiples ocasiones, que la forma correcta de proceder en estos casos es comunicando los resultados a los parentales ya que el principal dueño de su información genética es el propio individuo y ocultársela impide ejercer su autonomía (Institute of Medicine (US) Committee on Assessing Genetic Risks, 1994, Pàmpols Ros et al., 2010). Miller et al., (2009) hicieron una revisión bibliográfica con el fin de plasmar la evidencia sobre los beneficios e inconvenientes de comunicar esta información: Entre las ventajas, la futura planificación reproductiva, en beneficio del niño, pero también de los parentales. Los daños primarios incluyen entre otros, “la mala interpretación del significado del estado de portador, lo que lleva a sobremedicalización, síndrome del niño vulnerable y la discriminación”.

4.2. PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD Y PRESINTOMÁTICAS

Existen múltiples situaciones en las que se pueden realizar pruebas predictivas en niños y adolescentes, tanto presintomáticas como de susceptibilidad. Para ejemplificarlo, dos casos concretos, en los que este análisis podría ser aplicado: si un niño tiene un historial familiar que muestra la posibilidad de ser portador de una variante patogénica relacionada con la Corea de Huntington (presintomático) o cáncer de mama y ovario, como puede ser BRCA 1 y 2 (de susceptibilidad).

Tras una revisión de guías y pautas, Borry et al., (2006) pudieron concluir, entre otros aspectos, que las recomendaciones de los expertos en la materia establecían lo mismo, que sólo en el caso en el que exista un tratamiento eficaz para retardar o prevenir la enfermedad, deben considerarse las pruebas genéticas predictivas en menores.

En el caso de las pruebas predictivas para las condiciones de inicio en la edad adulta, los progenitores deben tener en cuenta que el hecho de posponer las pruebas hasta que el niño sea capaz de razonar a través de un pensamiento crítico, le va a permitir ejercer su autonomía y

dirigir el trascurso de su vida como él desee. Esto incluye las pruebas predictivas y reproductivas y con ellas, la posibilidad de no desear someterse a las mismas (Botkin et al., 2015).

De hecho, múltiples asociaciones de profesionales, como la AAP y el ACMG y la Sociedad Americana de Genética Humana (ASHG) aconsejan que, a menos que haya una intervención clínica apropiada en la niñez, se debe incentivar a los progenitores a posponerlas hasta que el niño sea capaz de toma de decisiones de una manera crítica. Si bien es cierto que puede darse la situación en la que la incertidumbre genera en la familia una gran angustia, siendo el examen genético la única manera de terminar con ella. Este, ayudaría, asimismo, en la planificación futura (Ross et al., 2013, Botkin et al., 2015).

En su revisión sistemática Wakefield et al., (2016), reconocieron que el análisis genético en niños puede suponer ciertos beneficios, incluyendo la reducción de ansiedad frente a desordenes hereditarios, reducción de la incertidumbre, ajuste psicológico a la realidad y reducción de la preocupación o incertidumbre sobre planificación sanitaria. Pero por otra parte conlleva muchos aspectos negativos como la estigmatización por terceras partes a nivel educativo, laboral o de cobertura de seguros de vida y salud, sentimiento de culpa del superviviente, desequilibrio familiar (el 44% de niños analizados son tratados de forma diferencial por sus progenitores, aunque no por sus hermanos), daños a la autoestima, ansiedad sobre la salud en el futuro, aislamiento social y depresión.

V. CONCLUSIONES

Los avances registrados en tecnologías de análisis de DNA y el abaratamiento de costes de las pruebas genéticas ha conllevado un aumento de su uso a nivel mundial, hasta el punto de generalizarse el empleo de las pruebas directas al consumidor (DTC). Consecuentemente, ha aumentado el interés por las implicaciones éticas y sociales de las mismas. Estas implicaciones dependen del momento en que se plantea realizar la prueba y el tipo de prueba.

En pruebas genéticas preimplantacionales, el riesgo de provocar un daño al embrión durante la biopsia es mínimo, pero existen otras consideraciones a tener en cuenta. Estos procesos se enmarcan dentro de procedimientos de reproducción asistida que de partida no son aceptados desde el punto de vista del personalismo, que también se opondría a la discriminación de los embriones por discapacidad. Sin embargo, también se puede entender que en los procesos de fertilización in vitro debe primar la beneficencia, no sólo asegurando el máximo éxito en la implantación, sino evitando que nazca un individuo con enfermedades o alteraciones graves. A este respecto, existe un debate sobre la diferencia entre enfermedad y alteración de la normalidad. En cualquier caso, el diagnóstico genético preimplantacional debe ser circunscrito a aquellas patologías de gravedad relevante, para evitar así la selección de caracteres no relacionados con la salud y, por consiguiente, una eugenesia desmedida, que tendría graves consecuencias sobre la sociedad.

Previo a la realización de un análisis genético preimplantacional para una variante de susceptibilidad, así como una patología de aparición tardía, debe estudiarse con rigurosidad el historial familiar para dejar constancia que la variante en cuestión tiene consecuencias relevantes en la salud del que la porta y que no existen medidas profilácticas y si existen son imperfectas. En España, el organismo encargado de llevarlo a cabo es la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida (CNRHA). Esta comisión también vela por la protección de los niños que nazcan con el objetivo de salvar la vida a un hermano, asegurándose que se dan las circunstancias que minimizan efectos negativos en su desarrollo.

En el diagnóstico prenatal la falta de cobertura generalizada de las pruebas no invasivas afecta al principio de justicia, ya que su sustitución en casos de alta probabilidad por triple screening por una biopsia y cariotipado puede representar un cierto riesgo de pérdida fetal, afectando al principio de no maleficencia. Aunque el análisis genético prenatal no tiene por qué acabar en

una interrupción del embarazo, hay corrientes de pensamiento que piensan que conlleva una minusvaloración de los individuos con discapacidades.

En etapas adultas el uso de test genéticos debe ser supervisado por un especialista con el objetivo de asegurar el consentimiento informado, de realizar un control de la validez de las pruebas, disminuyendo el impacto de falsos positivos o negativos, y de interpretar la información obtenida. Es fundamental contar con un especialista que interprete adecuadamente la información obtenida y en casos de positivos o alta probabilidad, actuar como intermediario para transmitir la información de forma no traumática y ofrecer los siguientes pasos a seguir. En cualquier caso, es necesario incidir en la formación de los profesionales que pueden participar en la solicitud e interpretación de este tipo de pruebas.

Los resultados de las pruebas genéticas en ningún caso deben suponer una discriminación, especialmente en lo referente al mercado laboral y la cobertura de seguros de salud y vida. Sólo en determinadas circunstancias laborales, cuando se pueda poner en riesgo la vida de otras personas, podría considerarse este tipo de información.

El mercado de los test genéticos directos al consumidor ha crecido de manera vertiginosa. Sin embargo, en muchos países las regulaciones no se han adaptado a esta rápida evolución, lo cual deja desprotegido al consumidor. En España, la legislación debe encontrar un equilibrio de control, que evite que los consumidores se vean empujados a adquirir los servicios en el extranjero, dejando de estar amparados por la reglamentación española. En cualquier caso, estas pruebas deben cumplir unos requisitos y asegurar unas garantías, entre ellas, la validez y la utilidad clínica, la confidencialidad de los datos y un asesoramiento genético honesto y completo, previo y posterior a la prueba genética.

El test genético de portadores, informa sobre el riesgo de tener descendencia afectada por una patología genética. Sin embargo, esta información es parcial y siempre queda un riesgo residual. En cualquier caso, este tipo de test no deben conllevar la estigmatización de individuos o poblaciones.

En las pruebas genéticas realizadas en etapas infantiles, son los progenitores los que ejercen la autonomía del descendiente y deben siempre regirse por el “interés superior” del niño. Así, deben ser conscientes, que, en ciertas situaciones, es preferible posponer la prueba genética hasta que se adquiera la capacidad para ejercer su propia autonomía. Esto es especialmente necesario en casos en los que se informa sobre el futuro reproductivo del niño o pruebas predictivas sobre enfermedades de inicio tardío.

En el caso de los programas de cribado neonatal, los progenitores pueden ejercer la autonomía del neonato, y pueden negarse al procedimiento. No obstante, las autoridades pertinentes pueden velar porque el ejercicio de la autonomía no afecte a la beneficencia para el neonato.

VI. BIBLIOGRAFÍA

- Allyse, M.A.; Robinson, D.H.; Ferber, M.J. y Sharp, R.R. (2018). Direct-to-Consumer Testing 2.0: Emerging Models of Direct-to-Consumer Genetic Testing. *Mayo Clin Proc.* 93(1):113-120
- Badalato, L.; Kalokairinou, L. y Borry, P. (2017). Third party interpretation of raw genetic data: an ethical exploration. *Eur J Hum Genet.* 25(11):1189–1194.
- Dorschner, M.O.; Amendola, L.M.; Turner, E.H.; Robertson, P.D.; Shirts, B.H.; Gallego, C.J.; Bennett, R.L.; Jones, K.L.; Tokita, M.J.; Bennett, J.T.; Kim, J.H.; Rosenthal, E.A.; Kim, D.S.; National Heart, Lung, y Blood Institute Grand Opportunity Exome Sequencing Project, Tabor, H.K.; Bamshad, M.J.; Motulsky, A.G.; Scott, C.R.; Pritchard, C.C.; Walsh, T.; Burke, W.; Raskind, W.H.; Byers, P.; Hisama, F.M.; Nickerson, D.A y Jarvik, G.P. (2013). Actionable, pathogenic incidental findings in 1,000 participants' exomes. *Am J Hum Genet.* 93(4): 631–40.
- Bakker, M.; Birnie, E.; De Medina, P.R.; Sollie, K.M.; Pajkrt, E. y Bilardo, C.M. (2017). Total pregnancy loss after chorionic villus sampling and amniocentesis: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 49(5), pp.599-606.
- Ben-Nagi, J.; Serhal, P.; SenGupta, S.; Doye, K. y Wells, D. (2016). Preimplantation genetic diagnosis: an overview and recent advances. *TOG.* 18(2):99–106
- Berry, S.A. (2015). Newborn Screening. *Clin Perinatol.* 42:441-453
- Bianchi, D.W.; Parker, R.L.; Wentworth, J.; Madankumar, R.; Saffer, C.; Das, A.F.; Craig, J.A.; Chudova, D.I.; Devers, P.L.; Jones, K.W.; Oliver, K.; Rava, R.P.; Sehnert, A.J. y CARE Study Group. (2014) DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *N Engl J Med.* 370(9):799-808
- Boeldt, D.L.; Schork, N.J.; Topol, E.J. y Bloss, C.S. (2015). Influence of individual differences in disease perception on consumer response to direct-to-consumer genomic testing. *Clin Genet.* 87(3): 225-232.
- Borry, P.; Stultiens, L.; Nys, H.; Cassiman, J.J. y Dierickx, K. (2006). Presymptomatic and predictive genetic testing in minors: a systematic review of guidelines and position papers. *Clin Genet.* 70:374–381
- Botkin, J.R.; Belmont, J.W.; Berg, J.S.; Berkman, B.E.; Bombard, Y.; Holm, I.A.; Levy, H.P.; Ormond, K.E.; Saal, H.M.; Spinner, N.B.; Wilfond, B.S. y McInerney, J.D. (2015). Points to Consider: Ethical, Legal, and Psychosocial Implications of Genetic Testing in Children and Adolescents. *Am J Hum Genet.* 97(1):6-21.
- Braude, P. (2006). Preimplantation diagnosis for genetic susceptibility. *N Engl J Med.* 355(6):541-3.
- Braverman, G.; Shapiro, Z.E. y Bernstein, J.A. (2018). Ethical issues in contemporary clinical genetics. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2(2): 81-90.
- CEP, Council of Europe Publishing. (2009). Bioethical issues. Council of Europe, Strasbourg, 59pp.
- CIS, Centro de Investigaciones Sociológicas (2019). Barómetro de mayo de 2019, estudio nº 3247. CIS, Madrid, 35 pp.
- Couce, M.L. (2019). Fifty years of neonatal screening for congenital diseases in Spain. *An Pediatr (Barc).* 90(4):205-206.
- Council of Europe (2008). Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Genetic Testing for Health Purposes. Retrieved January 10, (2014), accesible en <http://conventions.coe.int/Treaty/en/Treaties/Html/203.htm>
- Covolo, L.; Rubinelli, S.; Orizio, G. y Gelatti, U. (2012). Misuse (and abuse?) of the Concept of Empowerment. The Case of Online Offer of Predictive Direct-to-consumer Genetic Tests. *J Public Health Res.* 1(1):7-10
- Dahdouh, E.M.; Balayla, J.; Audibert, F.; Genetics Committee; Wilson, R.D.; Audibert, F.; Brock, J.A.; Campagnolo, C.; Carroll, J.; Chong, K.; Gagnon, A.; Johnson, J.A.; MacDonald, W.; Okun, N.; Pastuck, M. y Vallée-Pouliot, K. (2015). Technical Update: Preimplantation Genetic Diagnosis and Screening. *J Obstet Gynaecol Can.* 37(5):451-463.

- De Wert, G. (2009). Preimplantation genetic diagnosis: Normative reflections. In Harper, J. (Ed.), *Preimplantation genetic diagnosis* (2nd edn.). Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- Dondorp, W. y de Wert, G. (2018). Refining the ethics of preimplantation genetic diagnosis: A plea for contextualized proportionality. *Bioethics*. 33: 294–301
- Hens, K.; Dondorp, W.; Handyside, A. H.; Harper, J.; Newson, A. J.; Pennings, G.; Rehmann-Sutter, C. y de Wert, G. (2013). Dynamics and ethics of comprehensive preimplantation genetic testing: a review of the challenges, *Hum Reprod Update*. 19(4): 366–37
- Down España. 2015. ¿Es el síndrome de Down una enfermedad? <https://www.sindromedown.net/noticia/articulo-es-el-sindrome-de-down-una-enfermedad/> [consulta: junio 2019]
- Edwards, R.G. (2004). Ethics of PGD: thoughts on the consequences of typing HLA in embryos. *Reprod Biomed Online*. 9(2): 222-224
- EGESNTEC, European Group On Ethics In Science And New Technologies To The European Commission. (2015). The ethical implications of new health technologies and citizen participation, opinion no. 29. EGESNTEC, Bruselas, 88pp.
- EGESNTEC, European Group On Ethics In Science And New Technologies To The European Commission. 2003. Ethical Aspects Of Genetic Testing In The Workplace, opinion no. 18. EGESNTEC, Bruselas, 188pp.
- Estrada M.D. (Ed.); Guillén M.; Estrada, M.D.; Iruretagoiena, M.L.; Taboada, J.; López de Argumedo, M.; Lapuente, J.L.; Gutiérrez, M.A.; Feijas, A.; Cuntín, L.G.; Gestoso, J.F.; García, A.L. y Cerdá T. 2006. Descripción del estado de situación del cribado prenatal de las cromosopatías fetales más frecuentes -principalmente Síndrome de Down- en el Estado español y propuestas de mejora en la práctica clínica habitual. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias AATRM Núm.2006/03 Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, 2006
- Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2018). Use of preimplantation genetic testing for monogenic defects (PGT-M) for adult-onset conditions: an Ethics Committee opinion. *Fertil Steril*. 109(6):989-992.
- European Society of Human Genetics (ESHG) (2010). Statement of the ESHG on direct-to-consumer genetic testing for health-related purposes. *Eur J Hum Genet*. 18(12): 1271–1273.
- Evans, J. P.; Skrzynia, C. y Burke, W. (2001) The complexities of predictive genetic testing. *BMJ*. 322(7293): 1052–1056
- Evers-Kiebooms, G.; Harper, P. y Zoetewij, M.W. (2002). *Prenatal Testing for Late-Onset Neurogenetic Diseases*. Oxford: BIOS Scientific.
- Farfalli, V.I.; Magli, M.C.; Ferraretti, A.P. y Gianaroli, L. (2007). Role of Aneuploidy on Embryo Implantation. *Gynecol Obstet Invest*. 64 (3):161–165
- Florensa, M. (2011). Diagnóstico genético preimplantacional para enfermedades de aparición tardía. *Asebir*. 16: 45-46
- G. Pennings, G.; de Wert, G.; Shenfield, F.; Cohen, J.; Tarlatzis, B. y Devroey, P. (2007). ESHRE Task Force on Ethics and Law 13: the welfare of the child in medically assisted reproduction. *Hum Reprod*. 22(10): 2585–2588
- García de la Cadena, C.; Alonso, M.E.; Ochoa, A. y Martínez, C. (1997) Attitudes regarding molecular diagnosis in Mexican families at risk of inheriting Huntington's disease. *Arch. Med. Res*. 28: 513-516.
- Garfield, S.S. y Armstrong, S.O. (2012). Clinical and cost consequences of incorporating a novel non-invasive prenatal test into the diagnostic pathway for fetal trisomies. *J Managed Care Med*. 15(2): 34–41
- Geransar, R. y Einsiedel, E. (2008). Evaluating online direct-to-consumer marketing of genetic tests: informed choices or buyers beware? *Genet Test*. 12(1):13-23

- Grimaldi, K.A.; Look, M.P.; Scioli, G.A.; Clavero, J.C.; Marinos, S. y Tagaris, T. (2011). Personal genetics: regulatory framework in Europe from a service provider's perspective. *Eur J Hum Genet.* 19(4):382–388
- Handyside, A.H.; Kontogianni, E.H.; Hardy, K. y Winston, R.M. (1990). Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature.* 344(6268): 768.
- Harris, M.; Winship, I. y Spriggs, M. (2005). Controversies and ethical issues in cancer-genetics clinics. *Lancet Oncol.* 6(5): 301–310.
- Harton, G.L.; Magli, M.C.; Lundin, K.; Montag, M.; Lemmen, J. y Harper, J.C., (2010). ESHRE PGD Consortium/Embryology Special Interest Group—best practice guidelines for polar body and embryo biopsy for preimplantation genetic diagnosis/screening (PGD/PGS). *Hum reprod.* 26(1): 41-46.
- Hassell, K.L. (2010). Population estimates of sickle cell disease in the US. *Am J Prev Med.* 38(4): S512-S521.
- Hildt, E. (2002). Autonomy and Freedom of choice in prenatal genetic diagnosis. *Med Health Care Philos.* 5(1): 65-72
- Hill, M.; Wright, D.; Daley, R.; Lewis, C.; McKay, F.; Mason, S.; Lench, N.; Howarth, A.; Boustred, C.; Lo, K.; Plagnol, V.; Spencer, K.; Fisher, J.; Kroese, M.; Morris, S. y Chitty, L.S. (2014). Evaluation of non-invasive prenatal testing (NIPT) for aneuploidy in an NHS setting: a reliable accurate prenatal non-invasive diagnosis (RAPID) protocol. *BMC Pregnancy Childbirth;* 14: 229.
- Hoop, J.G. (2008). Ethical considerations in psychiatric genetics. *Harv Rev Psychiatry.* 16(6): 322-338.
- Hoskinson, D.C.; Dubuc, A.M. y Mason-Suares, H. (2017). The current state of clinical interpretation of sequence variants. *Curr Opin Genet Dev.* 42: 33-39.
- Human Genetics Commission (2003). *Genes Direct: Ensuring the Effective Oversight of Genetic Tests Supplied Directly to the Public.* London, UK: Department of Health
- Human Genetics Commission (2002). *Inside information: Balancing interests in the use of personal genetic data,* London: Human Genetics Commission, pp.1-182
- MSSSI, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (2016) Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias sobre el “Análisis de ADN fetal en sangre materna para la detección de trisomías 21, 18 y 13”. Accesible online en: https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/57c0371c-f546-11e7-8807-7fb04d015a96/SESCS_2016_CPNI%20trisomias21_18_13_NIPO.pdf [consulta mayo 2019]
- Institute of Medicine, Committee on Assessing Genetic Risks. (1994). *Assessing Genetic Risks: Implications for Health and Social Policy.* Andrews, L.L.; Fullerton, J.E.; Holtzman, N.A. y Motulsky, A.G. (eds). National Academy Press: Washington, DC.
- Jackson, L.G.; Zachary, J.M.; Fowler, S.E.; Desnick, R.J.; Golbus, M.S.; Ledbetter, D.H.; Mahoney, M.J.; Pergament, E.; Simpson, J.L.; Black, S. y Wapner R.J. (1992). A randomized comparison of transcervical and transabdominal chorionic-villus sampling. The U.S. National Institute of Child Health and Human Development Chorionic-Villus Sampling and Amniocentesis Study Group. *N Engl J Med.* 327(9):594–8
- Kakourou, G.; Kahraman, S.; Ekmekci, G.C.; Tac, H.A.; Kourlaba, G.; Kourkouni, E.; Sanz, A.C.; Martin, J.; Malmgren, H.; Giménez, C.; Gold, V.; Carvalho, F.; Billi, C.; Chow, J.F.C.; Vendrell, X.; Kokkali, G.; Liss, J.; Steffann, J. y Traeger-Synodinos, J. (2018). The clinical utility of PGD with HLA matching: a collaborative multi-centre ESHRE study. *Hum Reprod.* 33(3):520-530
- Kalokairinou, L.; Howard, H.C. y Borry, P. (2014). Direct-to-consumer genetic testing. In eLS, John Wiley & Sons, Ltd (Ed.).
- Kalokairinou, L.; Howard, H.C.; Slokenberga, S.; Fisher, E.; Flatscher-Thöni, M.; Hartlev, M.; Van Hellemond, R.; Juškevičius, J.; Kapelenska-Pregowska, J.; Kováč, P. y Lovrečić, L. (2018). Legislation of direct-to-consumer genetic testing in Europe: a fragmented regulatory landscape. *J Community Genet.* 9(2): 117-132.

- King, D.S. (1999) Preimplantation genetic diagnosis and the 'new' eugenics. *J Med Ethics*, 25(2): 176-182.
- Klitzman, R.; Chung, W.; Marder, K.; Shanmugham, A.; Chin, L.J.; Stark, M.; Leu, C.S. y Appelbaum, P.S. (2013). Attitudes and practices among internists concerning genetic testing. *J Genet Couns.* 22(1):90-100.
- Korenromp, M.J.; Page-Christiaens, G.C.; van den Bout, J.; Mulder, E.J. y Visser, G.H. (2007). Maternal decision to terminate pregnancy in case of Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 196: 149.e1-149.e11
- Korte, A. y Farlow, A. (2013). The advantages and limitations of trait analysis with GWAS: a review. *Plant Methods.* 9: 29.
- Laestadius, L.I.; Rich, J.R. y Auer P.L. (2017). All your data (effectively) belong to us: data practices among direct-to-consumer genetic testing firms. *Genet Med.* 19(5): 513-520
- Lancaster, J.M.; Wiseman, R.W. y Berchuk, A. (1996). An inevitable dilemma: prenatal testing for mutations in the BRCA1 breast-ovarian cancer susceptibility gene. *Obstet Gynecol.* 87(2):306-9.
- Larion, S.; Warsof, S.L.; Romary, L.; Mlynarczyk, M.; Peleg, D. y Abuhamad, A.Z. (2014). Uptake of noninvasive prenatal testing at a large academic referral center. *Am J Obstet Gynecol.* 211(6): 651.e1-7.
- Lazarin, G.A. y Haque, I.S. (2016). Expanded carrier screening: a review of early implementation and literature. *Semin Perinatol.* 40(1)29-34
- Lee, S.S.J. y Crawley, L. (2009). Research 2.0: social networking and direct-to-consumer (DTC) genomics. *Am J Bioeth.* 9(6-7): 35-44.
- Lee, V.C.Y.; Chow, J.F.C.; Yeung W.S.B. y Ho, P.C. (2017) Preimplantation genetic diagnosis for monogenic diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 44:68-75
- Loane, M.; Morris, J.K.; Addor, M.C.; Arriola, L.; Budd, J.; Doray, B.; Garne, E.; Gatt, M.; Haeusler, M.; Khoshnood, B. y Melve, K.K. (2013). Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: impact of maternal age and prenatal screening. *Eur J Hum Genet.* 21(1): 27.
- Martin, A.R.; Kanai, M.; Kamatani, Y.; Okada, Y.; Neale, B.M. y Daly, M.J. (2019). Clinical use of current polygenic risk scores may exacerbate health disparities. *Nat Genet.* 51(4): 584–591
- Martin, J.; Asan, Y.; Yi, Y.; Alberola, T.; Rodríguez-Iglesias, B.; Jiménez-Almazán, J.; Li, Q.; Du, H.; Alama, P.; Ruiz, A.; Bosch, E.; Garrido, N. y Simon, C. (2015). Comprehensive carrier genetic test using next-generation deoxyribonucleic acid sequencing in infertile couples wishing to conceive through assisted reproductive technology. *Fertil Steril.* 104(5):1286-93.
- McCabe, L.L. y McCabe, E.R. (2011). Down syndrome: coercion and eugenics. *Genet Med.* 13(8): 708.
- McPherson, E. (2006) Genetic Diagnosis and Testing in Clinical Practice. *Clin Med Res.* 4(2):123-129
- QUAES-UPV. (2019a) Seminario científico “La genómica y el proyecto reproductivo: una nueva dimensión de los estudios genéticos”. <https://www.youtube.com/watch?v=3ac2Fuug2s&t=2073s> [consulta junio 2019]
- QUAES-UPV. (2019b) Jornada de la Cátedra Fundación #Quaes - Universitat Politècnica de València (#UPV) Mesa redonda “¿Test genéticos directos al consumidor?”, <https://www.youtube.com/watch?v=lpimV571jl&t=1812s> [consulta junio 2019]
- Messer, N. (2013). Human genetics and theological ethics. *Expo Times.* 124(12): 573-581
- Miller, F.A.; Robert, J.S. y Hays, R.Z. (2009). Questioning the Consensus: Managing Carrier Status Results Generated by Newborn Screening. *Am J Public Health.* 99(2): 210–215.
- Miner, M.A.; Alessi, S.; Allyse, M.; Michie, M. y Chandrasekharan, S. (2015). Noninvasive Prenatal Genetic Testing: Current and Emerging Ethical, Legal, and Social Issues. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 16:369-98.

Ministerio de sanidad, consumo y bienestar social. *Programas de cribado neonatal precoz*. Visto el 3/05/2019 en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/maternoInfantil/Cribadoneonatal.htm>

- Mounds, E.L. y Besser, A.G. (2019) Capítulo 6: Genetic counseling for preimplantation genetic testing (PGT): Practical and ethical challenges. En *Human Embryos and Preimplantation Genetic Technologies Ethical, Social, and Public Policy Aspects*. (pp. 43-52) Academic Press.
- MSSSI, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. (2013). Resumen ejecutivo del grupo de expertos sobre concreción de cartera común de servicios para cribado neonatal. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Madrid. <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/ResumenEjecutivoCribadoNeonatal.pdf>
- MSSSI, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. (2014). Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica de atención en el embarazo y puerperio. Guía de práctica clínica de atención en el embarazo y puerperio. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; AETSA 2011/10, 494pp.
- Mujezinovic, F. y Alfirevic, Z. (2007). Procedure-related complications of amniocentesis and chorionic villous sampling: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 110(3): 687-694.
- Mullin, S. y Schapira, A. (2015). The genetics of Parkinson's disease. *Br Med Bull.* 114(1):39–52.
- Munné, S.; Sandalinas, M.; Escudero, T.; Velilla, E.; Walmsley, R.; Sadowy, S.; Cohen, J. y Sable, D. (2003). Improved implantation after preimplantation genetic diagnosis of aneuploidy. *Reprod Biomed Online.* 7(1):91-7.
- Zegers-Hochschild, F.; Adamson, G.D.; Dyer, S.; Racowsky, C.; de Mouzon, J.; Sokol, R.; Rienzi, L.; Sunde, A.; Schmidt, L.; Cooke, I.D.; Simpson, J.L. y van der Poel, S. (2017). The International Glossary on Infertility and Fertility Care. *Fertil Steril.* 108(3):393-406.
- Myerowitz, R. y Costigan, F.C. (1988). The major defect in Ashkenazi Jews with Tay-Sachs disease is an insertion in the gene for the alpha-chain of beta-hexosaminidase. *J Biol Chem.* 263(35): 18587-18589.
- Ng, P.C.; Murray, S.S.; Levy, S. y Venter, J.C. (2009). An agenda for personalized medicine. *Nature.* 461(7265):724-6.
- Niemiec, E. y Howard, H.C. (2016). Ethical issues in consumer genome sequencing: Use of consumers' samples and data. *Appl Transl Genom.* 8: 23-30.
- Nuffield Council of Bioethics, (2019). Personal genetic profiling. http://nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/2014/06/Genetic_profiling_case_study_resource.pdf [consulta junio 2019]
- Offit, K.; Sagi, M. y Hurley, K. (2006). Preimplantation genetic diagnosis for cancer syndromes: a new challenge for preventive medicine. *JAMA.* 296(22):2727-30.
- Pàmpols Ros, T.; Terracini, B.; de Abajo Iglesias, F.J.; Feito Grande, L.; Martín-Arribas, M.C.; Fernández Soria, J.M.; Redondo Martín Del Olmo, T.; Campos Castelló, J.; Herrera Carranza, J.; Júdez Gutiérrez, J.; Abascal Alonso, M.; Morales Piga, A.; Comité de Etica, Instituto de Investigación de Enfermedades Raras. (2010). The ethical aspects of population screening programme of rare diseases. *Rev Esp Salud Publica.* 84(2):121-36.
- Parens, E. y Asch, A., (2003). Disability rights critique of prenatal genetic testing: reflections and recommendations. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 9(1): 40-47.
- Pennings, G.; Schots, R. y Liebaers, I. (2002). Ethical considerations on preimplantation genetic diagnosis for HLA typing to match a future child as a donor of haematopoietic stem cells to a sibling. *Hum Reprod.* 17(3):534-8.
- Phillips, A.M. (2016). Only a click away—DTC genetics for ancestry, health, love... and more: A view of the business and regulatory landscape. *Appl Transl Genom.* 8:16-22.
- Rabbani, B.; Tekin, M. and Mahdieh, N. (2014). The promise of whole-exome sequencing in medical genetics. *J Hum Genet.*; 59(1): 5.
- Rasmussen, A., y Alonso, E. (2002). El diagnóstico predictivo genético y sus implicaciones. *Salud Mental.*; 25 (1), 9-13.

- Raz, A.E. (2004). "Important to test, important to support": attitudes toward disability rights and prenatal diagnosis among leaders of support groups for genetic disorders in Israel. *Soc Sci Med*. 59:1857–66
- Raz, A.E. (2005). Disability rights, prenatal diagnosis and eugenics: a cross-cultural view. *J Genet Couns*. 14:183–87
- Robertson, J.A. (2003). Extending preimplantation genetic diagnosis: the ethical debate: Ethical issues in new uses of preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod*. 18(3): 465–471,
- Ross, L.F.; Saal, H.M.; David, K.L.; Anderson, R.R.; American Academy of Pediatrics y American College of Medical Genetics and Genomics. (2013). Technical report: Ethical and policy issues in genetic testing and screening of children. *Genet Med*. 15(3):234-45
- Rubinelli, S.; Nakamoto, K. y Schulz, P.J. (2008). The rabbit in the hat: dubious argumentation and the persuasive effects of Direct-To-Consumer Advertising of prescription medicines. *Commun Med*. 5:49-58
- Savulescu, J. (2001). Procreative beneficence: why we should select the best children. *Bioethics*. 15:413-426.
- SenGupta, S.B.; Dhanjal, S. y Harper, J.C. (2016). Quality control standards in PGD and PGS. *Reprod Biomed Online*. 32(3): 263-270
- Sermon, K.; De Rijcke, M.; Lissens, W.; De Vos, A.; Platteau, P.; Bonduelle, M.; Devroey, P.; Van Steirteghem, A. y Liebaers, I. (2002) Preimplantation genetic diagnosis for Huntington's disease with exclusion testing. *Eur J Hum Genet*. 10(10):591-8.
- Serrati, S.; De Summa, S.; Pilato, B.; Petriella, D.; Lacalamita, R.; Tommasi, S. y Pinto R. (2016) Next-generation sequencing: advances and applications in cancer diagnosis. *Onco Targets Ther*. 9: 7355–7365.
- Shenfield, F.; Pennings, G.; Devroey, P.; Sureau, C.; Tarlatzis, B. y Cohen, J. (2003). Taskforce 5: preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod*. 18(3): 649-651.
- Simpson, J.L. (2001). Celebrating preimplantation genetic diagnosis of p53 mutations in Li-Fraumeni syndrome. *Reprod Biomed Online*. 3(1):2-3.
- Singleton, A.; Hamby Erby L.; Foisie, K.V. y Kaphingst, K. (2012). Informed choice in direct-to-consumer genetic testing (DTCGT) websites: a content analysis of benefits, risks, and limitations. *J Genet Couns*. 21(3): 433–439.
- Sirugo, G.; Williams, S.M. y Tishkoff, S.A. (2019). The Missing Diversity in Human Genetic Studies. *Cell*. 177(1):26-31.
- Stewart, K.F.; Wesselius, A.; Schreurs, M.A.; Schols, A.M. y Zeegers, M.P. (2018). Behavioural changes, sharing behaviour and psychological responses after receiving direct-to-consumer genetic test results: a systematic review and meta-analysis. *J Community Genet*. 9(1): 1-18.
- Stoeklé, H.C; Mamzer-Bruneel, M.F.; Vogt, G. y Hervé, C. (2016). 23andMe: a new two-sided data-banking market model. *BMC Med Ethics*. 17(1)
- Stoler J.M. (2017). Prenatal and Postnatal Genetic Testing: Why, How, and When? *Pediatr Ann*. 46(11): e423-e427
- Tandy-Connor, S.; Guiltinan, J.; Krempely, K.; LaDuca, H.; Reineke, P.; Gutierrez, S.; Gray, P. y Tippin Davis, B. (2018). False-positive results released by direct-to-consumer genetic tests highlight the importance of clinical confirmation testing for appropriate patient care. *Genet Med*. 20(12):1515-1521.
- Theodora, M.; Antsaklis, A.; Antsaklis, P.; Blanas, K.; Daskalakis, G.; Sindos, M.; Mesogitis, S. y Papantoniou, N. (2016). Fetal loss following second trimester amniocentesis. Who is at greater risk? How to counsel pregnant women? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 29(4): 590-595
- Towner, D. y Loewy, R.S. (2002). Ethics of preimplantation diagnosis for a woman destined to develop early-onset Alzheimer disease. *JAMA*. 287(8): 1038–1040.
- TRIDENT (2014). Trial by Dutch laboratories for Evaluation of Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT). Disponible en: <http://www.emgo.nl/research/quality-of-care/research-projects/1451/trident-study-trial-by-dutch-laboratories-for-evaluation-of-non-invasive-prenatal-testing-nipt/background/>

- TRIDENT-2 (2017). Trial by Dutch laboratories for Evaluation of Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT). Disponible en: <http://www.emgo.nl/research/quality-of-care/research-projects/1451/trident-study-trial-by-dutch-laboratories-for-evaluation-of-non-invasive-prenatal-testing-nipt/background/>
- van den Berg, M.; Timmermans, D.R.; ten Kate, L.P.; van Vugt, J.M. y van der Wal, G. (2006). Informed decision making in the context of prenatal screening. *Patient Educ Couns.* 63(1–2):110–117.
- Verlinsky, Y. (2007). Ethics of preimplantation genetic diagnosis. *Reprod Biomed Online.* 14(1): 102–103
- Vermeesch, J.R.; Voet, T. y Devriendt, K. (2016). Prenatal and pre-implantation genetic diagnosis. *Nat Rev Genet.* 17(10): 643-56.
- Visscher, P.M.; Brown, M.A.; McCarthy, M.I. y Yang, J. (2012). Five Years of GWAS Discovery. *Am J Human Genet.* 90(1): 7-24
- Wade, C.H. y Wilfond, B.S. (2006). Ethical and clinical practice considerations for genetic counselors related to direct-to-consumer marketing of genetic tests. *Am J Hum Genet.* Part C: Seminars in Medical Genetics. 142(4): 284-292. Hoboken: Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company.
- Wah, Y.M.; Leung, T.Y.; Cheng, Y.K.Y. y Sahota, D.S. (2017). Procedure-related fetal loss following chorionic villus sampling after first-trimester aneuploidy screening. *Fetal Diagn Ther.* 41(3): 184-190.
- Wakefield, J.C. (1992). The concept of mental disorder: on the boundary between biological facts and social values. *Am Psychol.* 47:373-388.
- Walsh, J.M. y Goldberg, J.D. (2013). Fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing: a technology assessment. *Prenat Diagn;* 33:514-20.
- Wang, C.W. y Hui, E.C. (2009). Ethical, legal and social implications of prenatal and preimplantation genetic testing for cancer susceptibility. *Reprod Biomed Online.* 19(2):23-33.
- Wert, G. (2009). Preimplantation genetic testing: Normative reflections. In J. Harper (Ed.), *Preimplantation Genetic Diagnosis* (pp. 259-273). Cambridge: Cambridge University Press
- Whetstine, L.M. (2013). Ethical Challenges in Assisted Reproduction: The Place of Preimplantation Genetic Diagnosis in a Just Society. *J Child Neurol.* 30(5):547-50
- Williams-Jones, B. (2003). Where there's a web, there's a way: commercial genetic testing and the Internet. *Community Genet.* 6(1): 46–57
- Wolinsky, H. (2005). Do-it-yourself diagnosis: Despite apprehension and controversy, direct-to-consumer genetic tests are becoming more popular. *EMBO reports.* 6(9): 805-807.
- Zhu, Y.J.; Zheng, Y.R.; Li, L.; Zhou, H.; Liao, X.; Guo, J.X. y Yi, P. (2014). Diagnostic accuracy of non-invasive fetal RhD genotyping using cell-free fetal DNA: a meta analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 27(18):1839-44