

SEGUNDA JORNADA DE BIOÉTICA

Escrutinio Genético

Dra. Elba Martínez Picabea de Giorgiutti

12/8/2000

En primer lugar pido disculpas porque el tema es muy amplio y el tiempo muy breve, por lo cual solamente haré una especie de enumeración de técnicas y objetivos, aclarando cuándo existe riesgo en los estudios genéticos. Pero estoy a disposición de todos ustedes en todos los momentos libres que haya a lo largo del día para profundizar los interrogantes que puedan surgir.

Desde una perspectiva estrictamente biológica, el hombre, todos nosotros, compartimos con los otros seres vivos una multiplicidad de mecanismos funcionales y estructurales que tienen como finalidad el desarrollo del individuo y la perpetuación de la especie.

Digo esto haciendo una observación intencionalmente parcializada del hombre al que estoy mirando solamente como uno más en el mundo de los seres vivos. Sólo desde esta óptica el hombre es la resultante, como todos los otros seres vivos, de la interacción dinámica de factores genéticos recibidos por herencia biológica y factores ambientales que actúan sobre esos factores genéticos a lo largo de la vida.

Mediante esta dialéctica genético-ambiental se logra un producto final que es el hombre, aquí y ahora.

Los mecanismos de producción de enfermedades están relacionados en consecuencia con la alteración de esta interacción, y con la participación variable de uno u otro tipo de factores genéticos o ambientales.

Así pues podemos hablar de cuadros o enfermedades fundamentalmente genéticos debidos a la alteración de factores genéticos –si bien nunca totalmente genéticos– y cuadros o enfermedades fundamentalmente ambientales debidos a alteraciones de factores ambientales. Frente a un accidente, como podría ser un traumatismo, dos personas reaccionan de modo diferente: una se fractura y la otra no, porque siempre existe un terreno predisponente o resistente.

El diagnóstico correcto de la enfermedad es el punto de partida que permite en el acto médico implementar las medidas adecuadas para el tratamiento y la prevención. Pero la *conditio sine qua non* es el diagnóstico etiológico correcto, sin el cual no podemos hacer nada.

El tratamiento y la prevención se llevan a cabo mediante el control –reitero una vez más– de los factores genéticos o de los factores ambientales, o de ambos, que han contribuido a la enfermedad o bien a la predisposición a contraerla.

La medicina, tal como la conocemos hoy, se ha ocupado hasta ahora especial y específicamente del control de los factores ambientales, vale decir, de las agresiones del medio: desde los gérmenes hasta los malos hábitos o los hábitos de vida nocivos.

Pues bien, lo que en este momento está cambiando el curso de la medicina moderna, lo que está abriendo las puertas a la nueva medicina, el factor de cambio esencial, es precisamente el descubrimiento de nuevas estrategias para comenzar a controlar otros factores como el genético.

El material genético se organiza desde una perspectiva peculiar, sobre la cual es conveniente decir algunas palabras. La información codificada que se trasmite por herencia biológica y que lleva las características básicas de cada individuo, está contenida en una larga molécula llamada ADN, ubicada en el interior de la célula.

Este ADN se ordena, se concentra, se ubica en estructuras celulares citológicas visibles al microscopio, llamadas cromosomas. Los cromosomas constituyen entonces verdaderos paquetes de información genética.

En cada célula humana, ya lo dijo la Dra. Bosch, hay 46 cromosomas ordenados en 23 pares, uno de los cuales recibe el nombre de par sexual, que es estructural y funcionalmente diferente en el hombre y en la mujer.

El diagnóstico de enfermedad genética puede ser llevado a cabo en distintos momentos de la vida de la persona (y nuevamente reitero que cuando hablo conceptualmente de enfermedad genética me estoy refiriendo a la enfermedad producida por la acción fundamental de factores genéticos, pero en la que siempre intervienen factores ambientales en mayor o menor grado).

El diagnóstico genético después del nacimiento tiene fundamentalmente tres vertientes o aspectos:

1.- Por una parte hablamos de diagnóstico etiológico: frente a una persona enferma, hay que responder a la pregunta: ¿qué tiene?, apuntando no a un mero criterio descriptivo sino buscando la causa. Las técnicas para su realización son:

- Evaluación clínica: la semiología habitual.
- Estudios citogenéticos o también llamados cromosómicos, que se hacen en el laboratorio y con el microscopio.
- Estudios moleculares que se hacen en el laboratorio y sin el microscopio, con técnicas diferentes, porque apuntan a la exploración del contenido íntimo de los cromosomas, es decir del ADN. Este ADN tiene un nivel óptico submicroscópico que no podemos visualizar con el microscopio óptico.

Los objetivos de esta técnica son el diagnóstico etiológico para la orientación terapéutica y el asesoramiento genético. Una vez definido lo que tiene el paciente, la terapéutica procura ver cómo se lo trata, cura, sana y mejora. El asesoramiento genético es un proceso sobre el cual no voy a entrar en profundidad pero que apunta a establecer riesgos de recurrencia en términos generales conceptuales, riesgos de recurrencia en el núcleo familiar y medidas preventivas consecuentes.

2.- La otra vertiente del diagnóstico postnatal es la determinación de portador sano. Hoy en día es frecuente que se solicite, que esté indicado o que se haga un estudio de individuos sanos que están portando dentro de sí alteraciones del material genético, lo que habitualmente se conoce como mutaciones, que pueden significar un riesgo alto de enfermedad para la descendencia.

Las técnicas son fundamentalmente el análisis genealógico, el conocimiento de la estructura del núcleo familiar, de los lazos biológicos entre los individuos, de la forma

de unión genealógica entre los individuos que componen el grupo familiar. También estudios de tipo citogenéticos y estudios moleculares.

Los objetivos de la determinación de portador sano son la estimación de riesgos para la descendencia y la prevención.

3.- La tercer vertiente del diagnóstico postnatal tiene que ver con la determinación de probabilidades de enfermar, y esto es relativamente nuevo.

Nuevamente estamos frente a la necesidad de un análisis genealógico minucioso y nos basamos fundamentalmente en estudios moleculares, con el objetivo de establecer una predicción y una prevención.

Un individuo puede tener cierta predisposición al cáncer de mama en algún momento de su vida, mayor de la que tiene la población general, precisamente porque en su familia - primer punto evaluación de los antecedentes genealógicos - se detectan muchos casos de cáncer mamario. Esto se puede estudiar, cuantificar, predecir y eventualmente (en caso de cáncer mamario, de colon, etc.) prevenir.

Hay ciertos presupuestos que es fundamental no olvidar: por una parte, tener genes que predisponen a enfermar no significa tener enfermedad; por otra, carecer de estos genes tampoco significa riesgo cero de enfermar.

La siguiente diapositiva nos muestra un gráfico de lo que son conceptualmente las técnicas que nos permiten acercarnos al conocimiento de la condición genética de una persona durante la vida intrauterina. A este campo lo llamamos **diagnóstico prenatal**. El diagnóstico prenatal significa la evaluación de las condiciones de salud o enfermedad de un individuo durante la vida intrauterina. Esto se parece bastante más a un chequeo de salud porque, como veremos después, en la inmensa mayoría de casos uno termina diagnosticando salud y no enfermedad.

A través de estudios de tejidos extraembrionarios que son buenos indicadores del estado biológico del embrión, las técnicas apuntan a conocer precisamente dicho estado.

La **biopsia de corion o placenta** es una de las técnicas que nos permite, mediante una punción en el primer trimestre de gestación, tomar células para estudiar y predecir cuáles son las células que tiene el embrión.

A su vez la **amniocentesis**, consiste en llegar hasta la cavidad amniótica, tomar una muestra de líquido y estudiarla.

Un poco más tardíamente podemos hacer lo que se llama **cordocentesis**, que es punzar el esbozo del cordón umbilical y directamente obtener células de circulación sanguínea fetal, y estudiarlas.

Finalmente existe una técnica mucho menos empleada que es la **fetoscopía**, que es la observación directa, a través de una óptica endoscópica.

Estos son distintos métodos y técnicas de diagnóstico prenatal que nos permiten en un primer, segundo y tercer diagnóstico, acercarnos al conocimiento de la condición intrauterina.

De las tres técnicas fundamentales en uso hoy en día para el conocimiento de la condición fetal, tenemos dos de las mencionadas, la biopsia de corion y la amniocentesis, que nos permiten conocer la constitución genética íntima del embrión y del feto, tanto de sus cromosomas, es decir el *cariotipo*, como de sus genes, su ADN, es decir, el *genotipo*.

Pero también tenemos hoy en día el recurso de diagnóstico por imágenes, como la **ecografía**, que nos permite acercarnos al conocimiento de lo que es el *fenotipo*, es decir, la apariencia externa del individuo por nacer.

Los objetivos son, pues, el fenotipo, el genotipo y el cariotipo.

¿Cuáles son los riesgos de estas técnicas intervencionistas?

Digamos que de las técnicas invasivas, como la biopsia de corion y la amniocentesis, el riesgo es no mayor de 02 % en manos idóneas. Hay otros riesgos que tienen que ver con la capacidad de quien está leyendo al microscopio o en la placa de corrida en el laboratorio los resultados e interpretando lo que significan tales resultados. Porque también hace falta excelencia para una correcta interpretación e informe de los resultados de los estudios realizados sobre células indicadoras del estado embriofetal.

¿Cuáles son los riesgos de aborto secundario cuando hay un diagnóstico prenatal?

En el 4,50 % de los casos en el que el diagnóstico prenatal está indicando una patología en el embrión o en el feto, el aborto secundario inducido en función de este diagnóstico patológico es alto.

Esto quiere que no todos, pero sí una gran mayoría llegan a un aborto secundario. No corresponde hablar de “abortos terapéuticos”. Aquí no hay terapéutica ni nada: es un aborto inducido. Pero en el resto en el 95.5% de los casos restantes, en que el diagnóstico prenatal arroja resultados normales, el riesgo de aborto secundario es prácticamente nulo, no existe. En estos casos casi siempre un diagnóstico prenatal normal es garantía de prosecución del embarazo en curso.

Ahora vamos a pasar a lo que se llama **diagnóstico preimplantación**, que en los últimos tiempos es el mal llamado –yo diría maliciosamente llamado– diagnóstico pregestacional.

El diagnóstico preimplantación consiste en una evaluación del embrión en estadios muy tempranos del desarrollo, para el diagnóstico de enfermedades. Esto ya es un poco diferente de aquel chequeo de salud del cual hablábamos en el diagnóstico prenatal, pero la diferencia es de matices.

Cualquiera de las técnicas empleadas para hacer un diagnóstico en etapas embrionarias muy precoces implica necesariamente la realización de técnicas de fertilización *in vitro*. Este es ya un primer punto fundamental de diferencia.

Se requiere técnicas de fertilización *in vitro* en las siguientes técnicas:

- **Biopsia del primer cuerpo polar**, es decir, de una célula que se desprende del ovocito y que nos permite conocer o inferir determinados aspectos de la constitución genética del ovocito.
- **Extirpación de blastómeras** en el estadio octavo del embrión (posiblemente esta sea la técnica más empleada hoy en día). De estas ocho células que tiene el embrión, se toma una con una pinza de biopsia y se la analiza. Como el embrión tiene una capacidad de reparación enorme, esas siete células restantes prosiguen el desarrollo normal del embrión.
- **Lavado uterino** y rescate de estos embriones tempranos, cuando el embrión tiene cien o trescientas células.

En cuanto al riesgo de muerte embrionaria por la aplicación de la técnica en sí, no hay cifras del porcentaje, pero seguramente debe ser alto.

El riesgo de daño embrionario cuando se toma por ejemplo una célula del embrión para el estudio, posiblemente sea muy bajo, ya que el embrión tiene una capacidad de recuperación enorme. Pero el gran riesgo es lo que yo llamo el *descarte embrionario*, que es siempre alto, ya sea por las técnicas de fertilización *in vitro* en primera instancia, o por los resultados que responden generalmente a riesgos altos de aparición de enfermedades.

En esta filmína vemos cómo con una pinza que sostiene un embrión de ocho células, y con una pipeta, se toma una célula. Aquí ya la tenemos dentro de la pipeta para su estudio. Esta es una técnica de biopsia embrionaria preimplantación, en un estadio de ocho células.

Finalmente, la última filmína nos indica que, en términos generales, para el diagnóstico posnatal, la aplicación de las técnicas de diagnóstico posnatal no implica violación del respeto por la dignidad de la persona cuando se ejerce una praxis en consonancia con los principios de la bioética.

Con respecto al diagnóstico prenatal –y creo que esto va abrir una debate a la tarde– tampoco implica violación del respeto de la dignidad de la persona ni manipulación embrionaria cuando se ejerce una praxis en consonancia con los principios de la bioética.

El médico en cuanto tal –y esto es esencial– no puede apelar a la muerte –es decir, al aborto inducido– como alternativa de la enfermedad fetal. De modo que aquí el eje de la cuestión pasa por las conductas secundarias al procedimiento, sobre todo cuando existe un diagnóstico de patología.

Con respecto al diagnóstico preimplantación, mal llamado en los tiempos actuales diagnóstico pregestacional, desde mi punto de vista personal (y esto puede ser

discutido y objetable) significa un atropello a la vida de la persona, porque implica manipulación embrionaria, ya sea por fertilización *in vitro* como por biopsia propiamente dicha.

Muchas gracias.

PREGUNTAS DE LOS PARTICIPANTES

- *Soy la Dra. Lugones, del Hospital Italiano de Bs. As., ginecóloga. La pregunta es para la Dra. Martínez. Usted dijo que la biopsia de corion y la amniocentesis tienen el mismo riesgo y eso me llamó poderosamente la atención. Me parece extraordinario el bajo riesgo que usted adjudica a la biopsia de corion. Obviamente las cosas se han modificado mucho con los años. Quisiera que aclarara en qué momento del embarazo sugiere que se haga esta biopsia de corion.*

Sí; las cifras de riesgo de la biopsia de corion y de la amniocentesis son las mismas; no hay diferencias significativas. Ahora bien, se trata de riesgos distintos: el riesgo de la biopsia de corion es riesgo de aborto; el de la amniocentesis es riesgo de aborto y/o pérdida crónica de líquido amniótico, lo que significa mal pronóstico en algunos casos para el bebé que va a nacer.

Los riesgos son muy bajos en ambos casos. Personalmente yo prefiero la biopsia de corion y no la amniocentesis, simplemente porque la biopsia de corion no implica entrar en el ámbito más íntimo del bebé, que es el amnios.

Las cifras que he dado están tomadas de estudios estadísticos de casuística propia. Estas cifras emanan de un universo de seis mil casos de diagnóstico prenatal hechos por mí y coinciden con las de otras estadísticas de otras observaciones realizadas con dos criterios fundamentales, sin los cuales no se puede trabajar: uno es el estudio cuidadoso de las indicaciones y, el otro, el estudio cuidadoso de las contraindicaciones.

Con respecto a la fecha de realización, siempre hay un más o un menos que medir para cada caso en particular. Pero yo no aconsejo jamás hacer la biopsia de corion –por razones de riesgo y no precisamente de riesgo de aborto– antes de la semana 12 desde la fecha de la última menstruación. Puede haber diferencias de criterios. Esta semana 12 se obtiene a partir de fecha última de menstruación o por ecografía. Si hay que elegir, es siempre por ecografía: uno se guía por el tamaño del embrión.

- *¿Qué operaciones del sistema nervioso central se realizan?*

Se intervienen en caso de hidrocefalia meningocele, etc. Se realizan otras cirugías de descompresión del tronco cerebral ante determinadas malformaciones. En general son de derivación de líquido raquídeo que se acumula en la cabecita, mediante catéter.

- *Mi pregunta es muy sencilla. No soy médica. A la doctora Martínez: Usted mencionó que en el caso de patologías genéticas no siempre el determinante es exclusivamente genético sino que también hay una carga ambiental. En el caso de una persona con síndrome de Down, ¿cómo se determina esa causa ambiental?*

Cuando hablo de causa ambiental me refiero a una serie de factores ambientales que actúan sumatoriamente a lo largo de la vida. Tomemos, por ejemplo, el caso de la

hipercolesterolemia familiar. Un individuo puede tener genes para tener el colesterol alto, colesterol malo alto, circulando en sangre, y sin embargo mantener una conducta adecuada de alimentación y estilo de vida a lo largo de los años, lo cual lo ayudará a prevenir los riesgos de una hipercolesterolemia genética.

En el caso del síndrome de Down, que justamente tiene la característica de ser una enfermedad fundamentalmente genética –no como la que mencioné antes, la hipercolesterolemia, llamada *multifactorial*– podemos tener dos chicos con la misma constitución genética, con el mismo cromosoma 21 de más en ambos casos. Uno, a lo largo de la vida, desde antes del nacimiento - en que se le dispensa una buena nutrición prenatal - hasta el resto de sus días será un chico bien alimentado, bien atendido, querido, aceptado, estimulado, cuidado y educado. El producto final va a ser muy distinto de ese otro que también tiene la cromosomía 21 pero no tuvo todas estas condiciones ambientales: Vale decir, es la persona y no el cromosoma 21.

- *Soy la Dra. Milano, pediatra. Una pregunta para la Dra. Martínez: En cuanto a su experiencia con los diagnósticos prenatales, en cuanto a la incidencia de abortos, ¿se informa adecuadamente a los padres con mira a un consentimiento informado?*

Bueno, en términos generales, sí, yo le puedo contestar que en nuestro grupo de trabajo, en nuestra institución, se realiza de modo absolutamente cuidadoso y prioritario. Sin un consentimiento informado no se hace un diagnóstico prenatal por más colega que sea nuestro paciente y conozca todas las cuestiones.

El consentimiento informado es un compromiso recíproco. No sólo implica informar al paciente de cómo serán las cosas con una finalidad preventiva de una eventual acción de mala praxis o complicación, sino además un compromiso por parte del médico de qué es lo que va a hacer y hasta dónde va a hacer y cuáles son los riesgos.

Repito entonces que es un compromiso recíproco. Por eso creo personalmente –y esto se hace por lo menos en nuestro grupo de trabajo– que el consentimiento informado debe ser hablado en una o varias sesiones, entregado por escrito, firmado por ambas partes y ser conservado por el médico y el paciente. Esta es una opinión personal y puede ser discutida, pero es lo que pienso.