

INFORMACIÓN A PACIENTES EN EL DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL EN ENFERMEDADES DE APARICIÓN TARDÍA: ALGO A MEJORAR.

Rosales A, Clavero A, Gonzalvo MC, Carrillo S, Molina I, González B, Morales N, Palacios ER, Ortiz AP, Montero L, Castilla JA. Laboratorio de Embriología y Andrología, Unidad de Reproducción, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

La mayoría de los profesionales (clínicos, embriólogos, genetistas y especialistas en ética) están de acuerdo en ofrecer a familiares y pacientes con enfermedades de aparición tardía la opción del DGP. Este porcentaje alcanzaría hasta al 92% en nuestro medio (Fortuny et al., 2009). Sin embargo, según estos autores, el porcentaje de profesionales a favor de utilizar el Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP) para seleccionar embriones libres de mutaciones de alta penetrancia para cáncer hereditario se reduce al 61%. Este menor porcentaje probablemente sea reflejo de las creencias personales de los profesionales, y viene a poner en evidencia la objetividad de los profesionales sanitarios a la hora de informar a sus pacientes.

Este elevado porcentaje de profesionales (61%) que aceptan esta técnica contrasta con la opinión de los pacientes con estos síndromes y sus familiares. En los primeros estudios publicados con tamaños muestrales pequeños, n=20 en el estudio de Kastrinos et al (2007) y n=52 en el de Menon et al. (2007), las tasas de aceptación del DGP en pacientes con enfermedades de aparición tardía eran elevadas, 90% y 75% respectivamente. No obstante, este panorama ha ido cambiando conforme han aparecido estudios de tamaños muestrales superiores, n=111 en el estudio de Quinn et al. (2008) y 216 en el estudio de Lammens et al. (2009), con porcentajes de aceptación del 57% y el 35%, respectivamente.

Pero lo que llama la atención es cuando se le pregunta a los pacientes y familiares si ellos se someterían a dicha técnica, resultando que sólo un 13 % (Staton et al., 2008) y 14% (Menon et al., 2007) lo utilizarían personalmente. Entre las razones por las cuales no lo utilizarían está

la posibilidad de que el DGP tenga un efecto a largo plazo en los niños nacidos, la baja tasa de éxitos de la técnica y la posibilidad de diagnósticos erróneos (Lammens et al., 2009)

Creemos que estas discrepancias entre profesionales y pacientes, ponen en evidencia la necesidad de replantearnos las vías de comunicación con nuestros pacientes y que las herramientas utilizadas hasta ahora para ello no han sido todo lo útiles que se esperaban. La única fuente de información disponible para nuestros pacientes sobre las técnicas de reproducción asistida, a parte de la facilitada por los propios centros, son los registros nacionales de actividad.

Aunque el registro de la SEF (Luceño et al., 2010) recoge datos sobre DGP, éstos no son lo suficientemente detallados para obtener información precisa sobre el DGP en enfermedades de aparición tardía. Creemos que el registro y otros proyectos puestos en marcha por ASEBIR sobre DGP paliarán este déficit (Boada y Grossmann, 2010). Es de desear que la información recabada por este registro esté a disposición de los pacientes y sirva para recortar la distancia que separa a profesionales y pacientes en este campo. Para que el DGP en este tipo de enfermedades sea una herramienta demandada por nuestros pacientes, es necesario que éstos dispongan de toda la información necesaria para una toma de decisiones informada. Y para ello es fundamental que los profesionales tomemos conciencia de la necesidad de cambiar nuestros modelos y canales de información a pacientes (Cabello et al., 2009; Gomez-Palomares et al., 2010) y desterrar de una vez por todas actitudes (Rodriguez et al., 2010) que nos han llevado a esta situación de desencuentro entre pacientes y profesionales. O cambiamos, o nos encontraremos con maravillosas técnicas que los pacientes no están dispuestos a usar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Boada M, Grossmann. Documento sobre diagnóstico genético preimplantacional y enfermedades monogénicas elaborado por el grupo de interés en DGP para la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida. *Rev Asoc Est Biol Rep* 2010; 15:6-15.
- Cabello Y, Hernández J, Gómez JL, Marqueta J, Vidal E, Fernandez-Shaw S, Herrero J, Luceño F, Coroleu B, Castilla JA. Diez razones para hacer el registro SEF transparente en 2008. *Rev Iber Fert* 2009; 26 (Supl 3):5-6.
- Fortuny D, Balmaña J, Graña B, Torres A, Ramón y Cajal T, Darder E, Gadea N, Velasco A, López C, Sanz J, Alonso C, Brunet J. Opinion about reproductive decision making among individuals undergoing BRCA ½ genetic testing in a multicentre Spanish cohort. *Human Reproduction* 2009; 24, 4:1000-1006.
- Gomez-Palomares JL Cabello Y, Hernandez J, Fernandez-Shaw S, Vidal E, Herrero J, Luceño F, Marqueta J, Castilla JA, Coroleu B. La nueva vía del registro de actividad de la SEF: EL aumento de la calidad. *Rev Asoc Est Biol Rep* 2010; 15:34-35.
- Kastrinos F, Stoffel EM, Balmana J et al. Attitudes toward prenatal genetic testing in patients with familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1284-1290.
- Lammens C, Bleiker E, Aaronson N, Vriends A, Ausems M, Jansweijer M, Wagner A, Sijmons R, van den Ouweland A, van der Luijt R, Spruijt L, Gómez E, Ruijs M, Verhoef S. Attitude towards pre-implantation genetic diagnosis for hereditary cancer. *Fam Cancer* 2009; 8:457-464.
- Luceño F, Vidal E, Castilla JA, Gómez-Palomares JL, Fernandez-Shaw S, Cabello Y, Hernández J, Herrero J, Marqueta J, Coroleu B. Registro FIV-ICSI de la Sociedad Española de Fertilidad. Año 2008. *Rev Iber Fert*. 2010; 27 (supl 2):9-37
- Menon U, Harper J, Sharma A et al. Views of BRCA gene mutation carriers on preimplantation

genetic diagnosis as a reproductive option for hereditary breast and ovarian cancer. *Hum Reprod* 2007; 22:1573-1577.

Quinn G, Vadaparampil S, Wilson C et al. Attitudes of high-risk women toward

preimplantation genetic diagnosis. *Fertil Steril* 2008; 91:2361-2368.

Rodriguez A, Fabregat A, Rabanal A et al. Transparencia no siempre es sinónimo de honestidad. *Rev Asoc Est Biol Rep* 2010; 15:31.

Staton AD, Kurian AW, Cobb K et al. Cancer risk reduction and reproductive concerns in female BRCA ½ mutation carriers. *Fam Cancer* 2008; 7:179-186.

DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL PARA ENFERMEDADES DE APARICIÓN TARDÍA

Mireia Florensa
IVI-Barcelona

La corea (o enfermedad) de Huntington fue descrita por primera vez por George Huntington en 1872 en su artículo "On Chorea" donde subrayaba el carácter hereditario de la enfermedad, la tendencia a la locura y al suicidio y su manifestación en la etapa adulta del individuo. Tras casi 140 años de ciencia, estos descubrimientos se han podido redefinir y hoy en día sabemos que se trata de una enfermedad con herencia autosómica dominante que pertenece a la familia de las enfermedades causadas por la expansión de secuencias repetidas de tripletes de nucleótidos. Al igual que la corea de Huntington, se han descrito otras enfermedades de aparición tardía entre las que destacan la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar, el insomnio familiar fatal o la enfermedad de Alzheimer de aparición precoz. Todas ellas son fatales, tienen una penetrancia completa y son de herencia autosómica dominante con lo que existe un riesgo teórico del 50 por ciento de transmisión de la enfermedad a la descendencia. Se trata de enfermedades neurodegenerativas muy severas en las que se sitúa la aparición de los primeros síntomas entre los 20 y los 50 años de edad y para las que, por el momento, no existe cura.

Para los individuos portadores de una mutación responsable de una de estas enfermedades que deseen evitar su transmisión a su descendencia, el diagnóstico genético preimplantacional (DGP) se presenta como una alternativa muy válida al diagnóstico prenatal. El DGP obligará a muchos pacientes sin problemas de fertilidad a someterse a un ciclo de Fecundación in vitro

(FIV), con los riesgos y esfuerzos que ello supone, pero evitará la necesidad de interrumpir el embarazo en caso de que el feto sea portador de la mutación. Debido también a su carácter neurodegenerativo irreversible, muchos pacientes con parientes afectados de alguna enfermedad de aparición tardía optan por no conocer su estatus genético pero siguen queriendo asegurarse de que la mutación (en el caso de que la portasen) no es transmitida a sus descendientes. Para estos casos, existen dos modalidades de DGP: el DGP por exclusión y el DGP con no-revelación. El DGP por exclusión consiste en la selección (mediante marcadores familiares) de embriones libres de cualquier alelo proveniente del abuelo/a afecto. De esta manera, ni los pacientes, ni los profesionales encargados de dicho análisis, ni nadie del personal de la clínica de FIV puede conocer el estatus genético del paciente, evitando así cualquier revelación al respecto. El mayor inconveniente de este método es que el 50 por ciento de embriones diagnosticados como afectados (por ser portadores de un alelo proveniente del abuelo) serán en realidad sanos (Sermón et al., 2002; Moutou et al., 2004).

Por otro lado, el DGP con no-revelación consiste en la evaluación del estatus genético del individuo y la realización de un ciclo de FIV, con o sin DGP según el resultado de la evaluación, sin que éste sea revelado al paciente. Este método conlleva complicaciones logísticas puesto que, para evitar cualquier suspicacia, los pacientes no serán informados de ningún aspecto

relacionado con el ciclo de FIV; no recibirán información del número de ovocitos obtenido, del número de embriones obtenido tras fecundación, de los embriones biopsiados ni de los transferidos o congelados. Aparte de los problemas inherentes al no poder revelar el resultado del test y la información del ciclo de FIV, a menudo los profesionales se verán forzados a simular una transferencia embrionaria porque no existen embriones sanos para transferir o porque, aunque éstos no hayan sido analizados, ninguno de ellos ha llegado al estadio de blastocisto. En estos casos, para evitar levantar sospechas por parte del paciente, es de vital importancia que el mínimo necesario de personas implicadas en el proceso de FIV sea informado del estatus genético del paciente (Braude et al., 1998). En nuestro país, el grupo de interés de genética y reproducción de ASEBIR ha elaborado un documento al respecto donde se evalúa la mejor aproximación a la hora de abordar estos casos.

Al igual que en el caso de las mutaciones relacionadas con la predisposición al cáncer, la selección de embriones libres de mutaciones relacionadas con una enfermedad de aparición tardía ha originado un largo debate ético. Los defensores del uso del DGP genético para dichos fines enfatizan el carácter grave de estas enfermedades. Éstos argumentan que el hecho de que tiendan a desarrollarse en etapa adulta es irrelevante en relación al uso del DGP y que, habiendo los recursos para evitarlo, sería perverso evitar que las parejas que lo desearan pudieran hacer