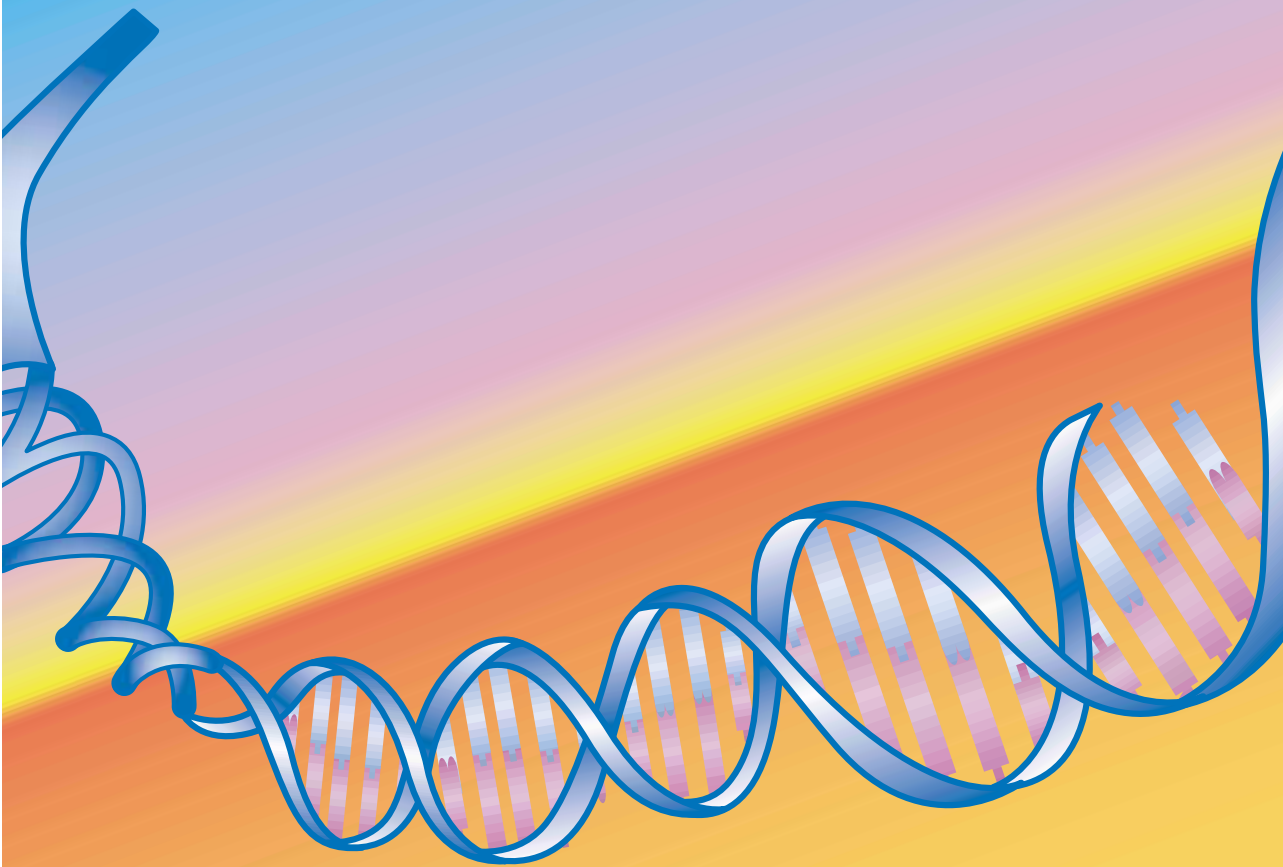


# Diferentes tipos de diagnóstico



## CONSIDERACIONES PREVIAS

Antes de evaluar el impacto del DP en nuestras vidas y sus implicaciones para la sociedad, sería prudente tener en cuenta algunos puntos, tales como la creencia de que nosotros somos el resultado de los genes que hemos heredado, o sea que nuestra personalidad y estado de salud está predeterminado por la naturaleza de los genes gaméticos, creencias que tienen aquellos que realmente creen solamente en el determinismo genético.

No la compartimos porque la nutrición, la psiquis, el ambiente y el parentesco, o sea la crianza, también adquieren importancia en el desarrollo de una persona. Hasta ahora no hay evidencias de que los genes solos sean todopoderosos; en todo caso la expresión de todo el potencial de ellos dependerá de la interacción con el medio ambiente.

Sin embargo, como la mayoría de las enfermedades genéticas son irreversibles, la prevención de futuros afectados da lugar al desarrollo de los diagnósticos prenatales, utilizables principalmente por personas con un riesgo genético mayor que el riesgo promedio de la población general.

Esencialmente, el estudio genético prenatal puede involucrar la evaluación cromosómica, génica o bioquímica para confirmar o descartar la alteración en el feto. En algunos casos, donde aún no se conoce la caracterización genética, se pueden usar los estudios de genes estrechamente ligados a la enfermedad.

Antes de continuar, señalemos que la realización de un test prenatal siempre indica potencialidad y no certeza. Un análisis prenatal no mide ni enfermedad ni discapacidad por ella misma, más bien informa sobre mutaciones, alteraciones cromosómicas, marcadores bioquímicos o marcadores ecográficos.

En algunas situaciones particulares de afecciones, tales como la confirmación de una mutación recesiva de Tay Sachs, una trisomía 13, o una anencefalia, está claro que la vida del que nazca será muy corta, pero en cambio muchos otros test no ofrecen certidumbre respecto a la severidad de la afección que puede llegar a tener el portador.

Siendo como es, que la mayoría de las enfermedades genéticas que son diagnosticadas prenatalmente no son susceptibles de cura, parecería que la única opción es elegir entre recurrir, o no, a la interrupción del embarazo (situación que no se da con el PGD) pero no es así, ya que saber que el niño tendrá una enfermedad genética puede ser muy importante para los padres que deciden seguir adelante, permitiendo el establecimiento de un embarazo genéticamente alterado.

Debe tenerse también muy en cuenta que las mutaciones genéticas son frecuentes y cada uno es portador de varias de ellas, que no necesariamente son malas, ya que no es cierto que exista la versión normal del gen y por extensión la denominación de genoma normal.

Existe sí un rango de variación normal que no necesariamente afecta su actividad. De hecho, estas variaciones son importantes para la supervivencia de las especies por otorgar adaptación a los cambios ambientales.

#### ***Indicaciones frecuentes para la consulta genética***

- *Evaluación de retraso mental / retraso del desarrollo*
- *Genitales ambiguos*
- *Malformaciones únicas o múltiples*
- *Dudas sobre un síndrome dismórfico*
- *Enfermedad metabólica heredada*
- *Posible trastorno monogénico*
- *Trastornos cromosómicos, incluidos los balanceados*
- *Riesgo de enfermedad genética*
- *Dudas sobre diagnósticos presintomáticos*
- *Dudas sobre si la enfermedad es de causa genética*
- *Historia de abortos recurrentes*
- *Consanguinidad, en general primos-hermanos o parentesco más cercano*
- *Asesoramiento sobre teratógenos*
- *Asesoramiento preconcepcional sobre factores de riesgo y posibilidades de diagnóstico prenatal*

Está estimado que uno de cada diez espermatozoides son portadores de nuevas mutaciones potencialmente causantes de enfermedad pero, dado el carácter de recesivos que la mayoría de ellos tiene, efectivamente no producen enfermedad pero sí pueden producir abortos espontáneos. La mayoría de nosotros somos portadores de varios genes nocivos, pero gran parte de ellos nunca se pondrán en evidencia durante nuestra vida, o sea que no nos producirán enfermedad.

Así es entonces como resulta difícil determinar para qué enfermedades y para quiénes se justifica la realización de estudios prenatales, si para las afecciones muy severas desde el nacimiento o también para las menos severas de presentación más tardía. Tal vez la apreciación sobre la calidad de vida de los futuros nacidos, que poseen los propios padres, debería prevalecer.

Podemos generalizar diciendo que existen 5 grupos principales de pacientes que acceden al DP:

- Riesgo mayor por antecedentes familiares
- Bajo riesgo pero con historia previa
- Riesgo aumentado sin historia familiar
- Riesgo aumentado detectado durante el embarazo
- Riesgo aumentado detectado por screening bioquímico

## DIAGNÓSTICO GENÉTICO PRENATAL y PREIMPLANTATORIO

El acceso a la salud fetal constituye uno de los logros científicos más relevantes de los últimos 40 años. Dos disciplinas, la genética y la ecografía, han permitido el desarrollo de esta nueva especialidad llamada diagnóstico prenatal a partir de 1965, año en que los tocoginecólogos, con el empleo de la ecografía, comienzan a obtener el cariotipo fetal a partir de células amnióticas descamadas del feto que se encuentran en el líquido amniótico.

Las técnicas prenatales han requerido de la guía ecográfica en tiempo real para minimizar los riesgos materno-fetales en la toma de material feto-placentario.

En la tabla siguiente se enumeran los diferentes procedimientos que permiten la obtención de células fetales para estudio genético:

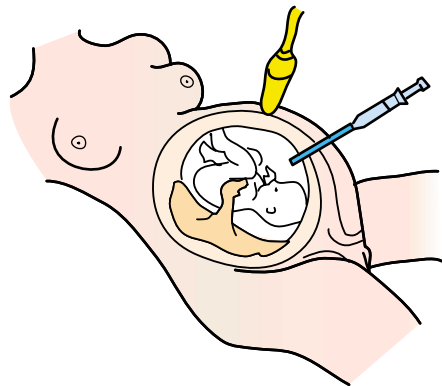
Procedimientos	Fuente de células fetales
Amniocentesis	Amniocitos fetales
Biopsia coriónica	Células citotrofoblásticas y mesenquimatosas vellositarias
Cordocentesis	Sangre fetal
Fetoscopia	Biopsia de tejidos
Sangre materna	Globulos blancos fetales circulantes en sangre materna

*Los cuatro primeros procedimientos son invasivos, mientras que el último no lo es, por tratarse de una toma de sangre en la embarazada.*

### Amniocentesis

La amniocentesis, desarrollada por Steele en 1966, es el procedimiento prenatal de mayor difusión entre tocoginecólogos para obtener el cariotipo fetal, conocer mutaciones génicas o realizar estudios bioquímicos específicos.

La extracción de amniocitos se practica entre las semanas 14 y 21 de gestación, o bien más precozmente entre las semanas 11 y 14 del embarazo (amniocentesis temprana). Las amniocentesis más precoces, antes de la 11 semana de gestación, entre los 42 y 70 días pueden producir defectos en el desarrollo fetal, tales como hipoplasia de miembros o amputaciones completas, por lo que son desaconsejadas. En cambio, la amniocentesis convencional es altamente eficiente para conocer el cariotipo, realizar estudios enzimáticos, analizar el ADN fetal, determinar defectos de cierre de tubo neural,



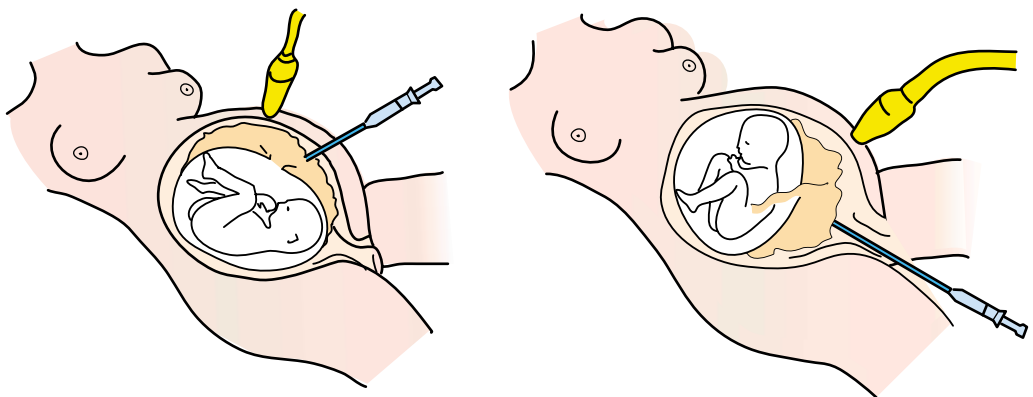
etc., con un riesgo de aborto menor al 1% y prácticamente inocuo para el feto. Los inconvenientes son: la edad avanzada del embarazo en que se realiza la punción y la semana y media que requiere la terminación del estudio, aunque en la actualidad, con la utilización de sondas específicas, se pueden tener resultados en el día de la extracción.

### **Biopsia coriónica**

De igual difusión y aceptabilidad que la amniocentesis a partir de 1980, sobre todo en pacientes con riesgo genético aumentado, consiste en la obtención, bajo guía ecográfica en tiempo real, de una pequeña aspiración de tejido corial (corión frondoso) adyacente a la inserción umbilical. Las vías de acceso son la transcervical y la transabdominal aunque, en la actualidad, la transabdominal es prácticamente la única vía de acceso que se utiliza.

La aspiración corial puede practicarse desde que comienza a visualizarse el trofoblasto (siete u ocho semanas) hasta el parto.

Las biopsias coriales muy precoces, entre 56 y 66 días de embarazo, se vinculan a posibles efectos teratogénicos, especialmente amputación de miembros. Es aconsejable evitar las biopsias tempranas, siendo lo recomendable realizarlas a partir de la 11 semana de embarazo desde la última menstruación. El material aspirado tras una biopsia trofoblástica, presente en el mismo tronco vellositario, son las células citotrofoblásticas y las del core mesenquimatoso, siendo ambas poblaciones celulares pasibles de ser estudiadas citogenéticamente y molecularmente. Como las células citotrofoblásticas se encuentran en mitosis, la información del cariotipo puede obtenerse en el día de la aspiración. En cambio, la obtención de metafases del core mesenquimatoso requiere de cultivo prolongado. Para ganar mayor eficiencia diagnóstica ambas poblaciones deben ser estudiadas.



## Riesgos y complicaciones

Además de los posibles efectos teratogénicos en las aspiraciones muy precoces existen los inherentes a la punción, que son el aborto y la infección. La pérdida del embarazo puede ocurrir por un hematoma placentario tras la aspiración, por rotura del saco amniótico o bien por infección, provocando nacimientos prematuros, muerte intraútero o shock séptico. El riesgo de aborto está estimado entre 2 y 5%. Es importante señalar que para la evaluación de la pérdida inducida por la punción, se debe tener en cuenta la interferencia con la tasa de pérdida del embarazo espontáneo para cada trimestre de la gestación.

La eficiencia diagnóstica cromosómica de las vellosidades coriónicas es del 97%. Como se mencionó anteriormente, el método directo pone de manifiesto el cariotipo placentario, mientras que el indirecto se hace por cultivo del cariotipo fetal. Por lo tanto, el resultado de una biopsia coriónica tiene que estar sustentado con ambos estudios: directo e indirecto. En los casos de mosaicismos (más de una línea celular) puede ser:

1) Verdadero: cuando el mosaico se distribuye en las estructuras embrionarias y extraembrionarias.

2) Confinado al feto: cuando el estudio directo da normal y el indirecto anormal.

3) Confinado a la placenta: cuando el directo da anormal y el indirecto normal.

Sin embargo, el mosaico confinado a la placenta se puede asociar a muerte fetal intra-útero, retardo de crecimiento, parto antes de tiempo, bajo peso al nacimiento, defectos de cierre del tubo neural o evolucionar normalmente. Por lo tanto, las portadoras de mosaicismos placentarios, deberían ser consideradas como gestantes de alto riesgo y recibir vigilancia obstétrica más intensa.

## INDICACIONES MÉDICAS DEL DIAGNÓSTICO PRENATAL

Aunque en rigor a la verdad, el diagnóstico prenatal no es de indicación médica sino que lo eligen las parejas luego de ser informadas de los riesgos genéticos reproductivos, existen dos tipos de indicaciones:

1) las parentales por tener más riesgo genético la pareja.

2) las fetales que se evidencian con los controles ecográficos.

En general, las parejas con riesgo genético aumentado recurren al diagnóstico prenatal más precozmente (vellosidades coriónicas), mientras que las indicaciones fetales son más tardías, debido a que las alteraciones fenotípicas detectadas ecográficamente se dan a partir del segundo trimestre del embarazo.

Sin embargo, en la mayoría de los centros de diagnóstico prenatal, hasta un 50% de los casos que acceden al mismo no tienen indicaciones médicas, o sea que son de bajo riesgo genético.

En la práctica, un embarazo puede clasificarse en:

1) Bajo riesgo genético: es compatible con una edad materna inferior a los 35 años y sin antecedentes familiares relevantes de enfermedades genéticas.

2) Riesgo aumentado: cuando la edad materna es superior a los 35 años y menor de 40 años.

3) Alto riesgo genético: cuando la edad materna supera los 40 años y/o con antecedentes familiares relevantes de enfermedades genéticas.

En la tabla siguiente se puede apreciar la prevalencia de síndrome de Down en nacidos vivos, en relación a la edad materna:

Edad materna	Riesgo para S de Down
16	1: 1448
20	1: 1408
24	1: 1294
28	1: 1027
30	1: 831
33	1: 519
35	1: 344
37	1: 215
40	1: 98
43	1: 43
45	1: 24
48	1: 10
50	1: 6

La edad paterna comienza a tener relevancia a partir de los 50-55 años y sobre todo para las mutaciones dominantes de novo, constituyendo un ejemplo la acondroplasia.

Otras indicaciones médicas son:

1) Padres portadores de translocaciones cromosómicas balanceadas que implican mayor riesgo para originar gametos aneuploides.

2) Padres portadores de mutaciones génicas (talasemia, fibrosis quística, distrofia muscular, etc).

Generalmente, los estudios prenatales por indicación fetal surgen de los métodos de screening ecográfico y bioquímico prenatales.

## SCREENING PRENATAL

La finalidad de un programa de screening o tamizaje prenatal, es la identificación de embarazos de riesgo genético aumentado, sobre todo cuando la mujer tiene me-

nos de 35 años y la pareja no tiene antecedentes familiares relevantes de enfermedades genéticas.

El propósito del mismo es intentar detectar riesgo aumentado para trisomías autosómicas fetales, especialmente la de los cromosomas 21, 18 y 13, y los defectos de cierre del tubo neural.

Existen los que se realizan antes de terminar el primer trimestre del embarazo (semana 10) y los del segundo trimestre (semana 15).

Se han publicado valores referentes en cuanto a: alfa feto proteínas, la sub-unidad beta de la hormona HCG (gonadotropina coriónica) y estriol libre no conjugado en combinación con los hallazgos ecográficos a partir de la semana 15. En cambio, en los del primer trimestre, los de más utilidad son: la fracción libre de HCG, PAPP-A y alfa feto proteínas en conjunción con la translucencia nual.

El screening bioquímico y ecográfico, como su nombre lo indica, no determina la evaluación genética fetal, sino la probabilidad de estar o no genéticamente afectado.

### SIGNOS ECOGRÁFICOS DE ALARMA GENÉTICA

Signos Ecográficos	Trisomía		
	21	13	18
1- Translucencia nual	+	+	+
2- Quiste plexo coroideo			+
3- Ventriculomegalia	+		+
4- Cisterna magna agrandada			+
5- Fisuras faciales		+	+
6- Mano en puño			+
7- Polidactilia		+	
8- Fémur corto	+		

Existen otros signos de alarma, pero sin una asociación específica, como los mencionados en la tabla. Ellos son: la agenesia del cuerpo caloso, arteria umbilical única, retardo precoz del crecimiento, etc.

#### Translucencia nual

El espesor de la translucencia nual constituye un signo de vinculación con cromosomopatía fetal durante el primer trimestre de gestación.

En la tabla se puede apreciar el espesor del pliegue nual acorde con la edad gestacional.

Si se vinculan estos valores con la edad materna, se considera que el riesgo de aneuploidía se incrementa a razón de:

#### Edad gestacional medida en mm

10	1,36
11	1,45
12	1,59
13	1,76
14	2,19
15	2,37
16	2,51
17	2,71
18	2,89



- 3 veces para un espesor de 3 mm.
- 18 veces para un espesor de 4 mm.
- 36 veces para un espesor de 6 mm.

También se ha observado que una translucencia nucal mayor de 3 mm. en el primer trimestre del embarazo con cariotipo normal, puede incrementar el riesgo de morbimortalidad fetal hasta en un 40%, siendo los hallazgos más frecuentes las anomalías renales, hidrops, onfalocelo, cardiopatía, hernia diafragmática, mielomeningocele y otros defectos de cierre del tubo neural.

### **Quistes del plexo coroideo**

Se los considera marcadores ecográficos de trisomía 18, especialmente cuando el tamaño es mayor a 10 mm.

### **Agenesia del cuerpo caloso**

Más del 90% de las agenesias del cuerpo caloso tienen cariotipo normal y, si no están asociadas a otras malformaciones, más del 80% evolucionan normalmente, mientras que si se asocia a hipoplasia cerebelosa, displasia septo-óptica y macro o microcefalia, el pronóstico no es nada halagüeño. En cambio, la agenesia del cuerpo caloso con cariotipo anormal expresa complejos fenotipos anormales integrados por malformaciones congénitas múltiples, asociado a retardo mental.

**Por lo general, la elección del tipo de diagnóstico prenatal dependerá del riesgo de que el feto presente una patología genética; la eficiencia diagnóstica deberá ser superior al riesgo estimado, y los riesgos inherentes a la punción deberán ser justificados por el mayor riesgo de malformación fetal. Generalmente, el genetista informa y cuantifica esos riesgos y la pareja es quien decide.**

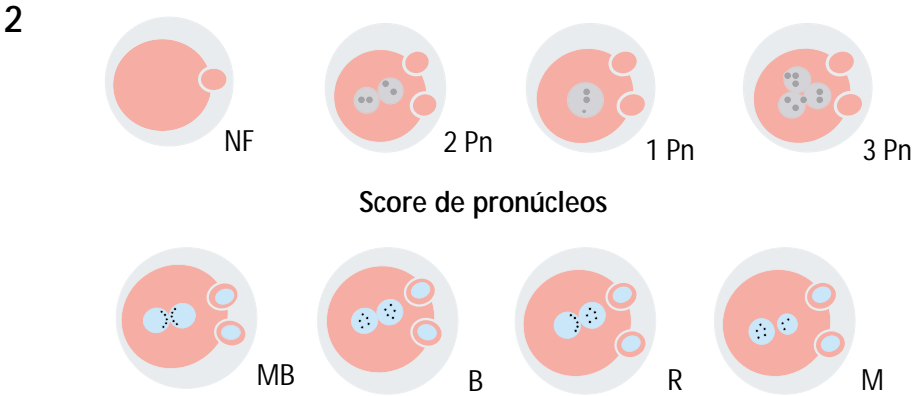
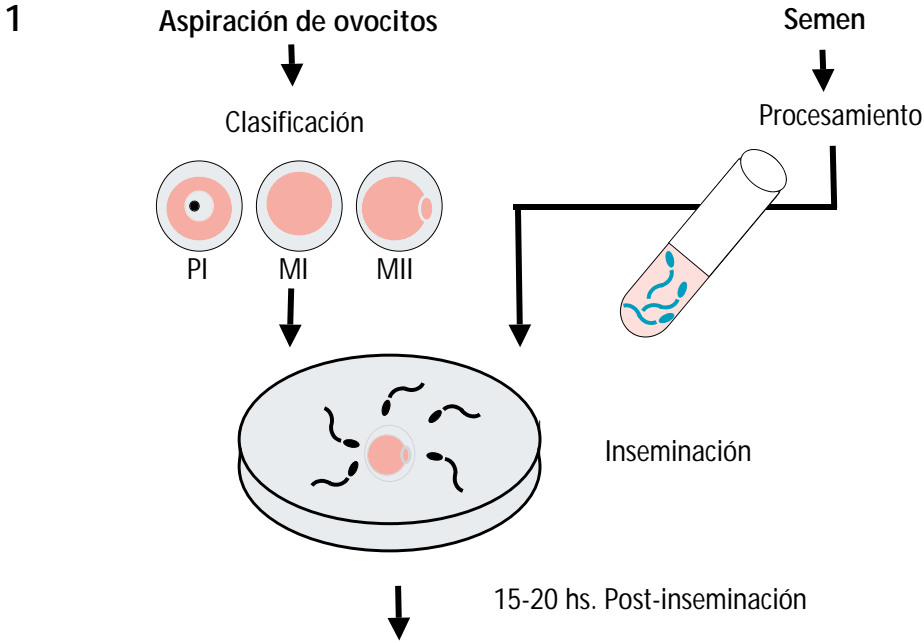
## **DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTATORIO (DGP o PGD)**

### **¿Qué es el PGD?**

El PGD es una alternativa de diagnóstico prenatal para identificar anomalías génicas y cromosómicas antes de la implantación o concepción del embrión. El procedimiento se realiza en los huevos fecundados clivados, obtenidos con el procedimiento micromanipulativo de fecundación in vitro ICSI, antes de la transferencia de los mismos al útero materno.

Luego de la fecundación, el clivaje del huevo da lugar a un preembrión constituido por dos células. Las divisiones posteriores de cada una de ellas darán lugar a 4 células, luego 8 y así sucesivamente con el transcurso de los días. A las células del preembrión se las llama blastómeras. Todas las blastómeras, en un desarrollo normal, deberían ser idénticas a la constitución genética determinada en el momento de la fe-

# Esquema de la fecundación in vitro en el laboratorio terapéutico



1 • Clasificación de los ovocitos aspirados y procesamiento del semen eyaculado previo a la inseminación de cada uno

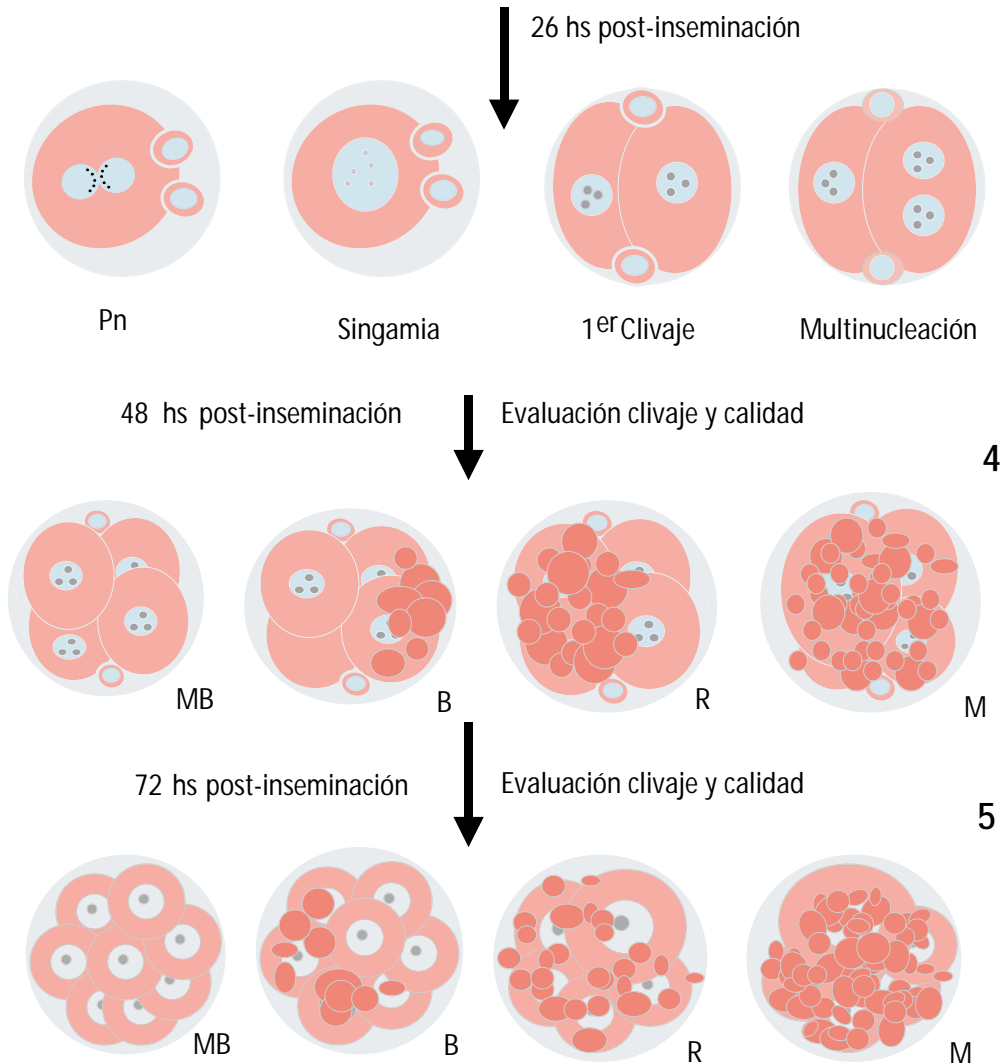
2 • Verificación de la Fecundación

a-Separación de los no fecundados (sin pronúcleos) o mal fecundados (uno o más de dos pronúcleos) de los fecundados normales. El fecundado normal evidencia dos pronúcleos y dos cuerpos polares.

b-Clasificación de los huevos fecundados en cuatro categorías: muy bueno, bueno, regular y malo, de acuerdo al tamaño y disposición de los pronúcleos y la de los nucleolos.

## Verificación de clivaje y multinucleación

3



4

5

3 • Verificación de la primera división y separación de los multinucleados que son anormales.

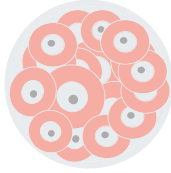
4 • Clasificación de los preembriones, al segundo día, en cuatro categorías de acuerdo a la apariencia, número de células y presencia de fragmentos: muy bueno, bueno, regular y malo.

5 • Clasificación de los preembriones al tercer día en: muy bueno, bueno, regular y malo, con los mismos criterios que al segundo día.

6

96 hs. Post-inseminación

Verificación de la compactación

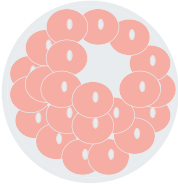


Mórula

120 post-inseminación

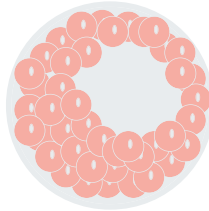
Formación del blastocisto

7



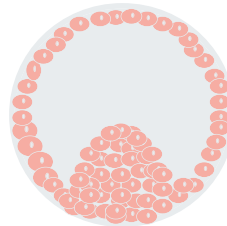
Blastocisto temprano

Blastocele  $\leq$  Volumen  
embrión



Blastocisto temprano

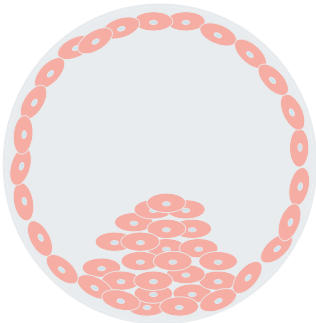
Blastocele  $\geq$  Volumen  
embrión



Blastocisto completo

Blastocele ocupa toda  
la cavidad

Blastocisto expandido



Macizo celular interno MCI con:

- numerosas células compactadas
- varias células no tan agrupadas
- muy pocas células

Trofoectodermo con:

- numerosas células tipo epitelio cohesivo
- pocas células desagrupadas
- muy pocas células grandes

6 • Verificación de la compactación al cuarto día

7 • Clasificación de los blastocistos, al quinto día, en cuatro categorías teniendo en cuenta la expansión y el macizo celular interno y/o embrión propiamente dicho

Transcurridos los cinco días en el laboratorio debe transferirse al útero, de lo contrario ecllosionará y se convertirá en un cultivo de células madre

cundación de los gametos. Por lo tanto, con el estudio de una de las blastómeras se puede conocer la constitución genética del embrión.

Debido a que aproximadamente el 40% de los huevos fecundados quedan detenidos antes del tercer día, no es aconsejable realizar la biopsia embrionaria antes, y solamente en aquellos que han alcanzado el desarrollo de 8 células, para asegurar que el estudio se realiza en embriones viables. Además, más del 80% de los preembriones que han alcanzado las 8 células al tercer día, prosiguen su desarrollo.

El PGD involucra la extracción de una o dos blastómeras del preembrión con ayuda de un microscopio micromanipulativo. Como en los primeros días del desarrollo (hasta el día 14) todas las células son totipotenciales, se considera que la extracción de una o dos células no es perjudicial para el posterior desarrollo normal del embrión.

El estudio genético debe completarse en uno o dos días para hacer la transferencia embrionaria en el quinto o, a lo sumo, en el sexto día; de lo contrario habría que congelarlos hasta una posterior transferencia. Solamente son transferidos los preembriones viables libres de afección, o sea los que alcanzan el estado de blastocisto.

### **¿Quiénes podrían acceder al PGD y por qué?**

El PGD puede ser de utilidad para aquellas parejas que han experimentado repetidas pérdidas espontáneas de embarazo de origen genético, como así también para aquellas que han realizado varios procedimientos fallidos de fecundación in vitro FIV/ICSI. También es apropiado para las parejas que ya han tenido un hijo afectado por un desorden génico o cromosómico, y que tienen mayor riesgo para tener otros hijos afectados.

El único requisito es conocer si el problema genético se debe a una causa cromosómica o a un gen específico mutado caracterizado molecularmente. Cuando el desorden es ligado al sexo (al cromosoma X) y la mutación no ha sido caracterizada, la pareja podría beneficiarse con la selección del sexo de los preembriones, transfiriendo solamente los de sexo femenino. Existen cerca de 200 desórdenes que podrían ser prevenidos con la selección del género de los preembriones.

El screening de las aneuploidías más frecuentes puede ser beneficioso para las mujeres de más de 35 años que desean lograr una mayor chance de embarazo evolutivo con los procedimientos de FIV/ICSI. La tasa de embriones con aneuploidía incrementa con la edad materna. Para mujeres de menos de 35 años la tasa de aneuploidía no supera el 20%, mientras que en las mujeres entre 35 y 39 años varía entre 20 y 50% y en las mujeres de 40 o más años es superior al 50%. Varios estudios han revelado que las tasas de aneuploidías empeoran cuando el varón tiene un semen severamente alterado. Por lo tanto, el PGD también es beneficioso para aquellas parejas que deben recurrir al procedimiento ICSI por factor masculino severo.

Resumiendo, el PGD es beneficioso para:

- Mujeres > 35 años que desean lograr un embarazo evolutivo.
- Hombres con semen severamente alterado.
- Mujeres portadoras de enfermedades genéticas ligadas al cromosoma X.
- Varones portadores de enfermedades genéticas ligadas al cromosoma Y.
- Mujeres o varones con translocaciones cromosómicas u otras anomalías.
- Parejas con varios intentos fracasados de procedimientos FIV/ICSI.
- Parejas con abortos repetidos por causa cromosómica.
- Personas portadoras de enfermedades recesivas o dominantes, autosómicas o ligadas al sexo.

Las principales ventajas del PGD son:

- La mayor chance para tener niños libres de la afección que los aqueja.
- Evitarle a la pareja la angustia de tener que decidir entre conservar o abortar un feto anormal, ya que el estudio se realiza antes de la concepción, a diferencia del diagnóstico genético prenatal convencional que se realiza entre el primer y segundo trimestre del embarazo.
- La mayor tasa de embarazo evolutivo por disminuir significativamente la tasa de aborto espontáneo al transferir preembriones sin las anomalías cromosómicas que más frecuentemente pueden ocurrir, ya que la sobrevivencia de los preembriones anormales es significativamente menor respecto de los preembriones normales.
- La disminución de la incidencia de muchas enfermedades genéticas si se extendieran más estos estudios.
- La reducción significativa en los costos médicos.
- Evitar el desgaste emocional de tener un hijo minusválido.

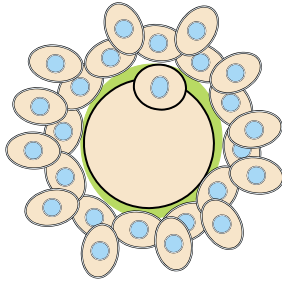
### **¿Cómo se realiza el PGD?**

Si bien existe la posibilidad de recuperar los embriones originados en el seno materno con lavados uterinos, lo aconsejable es obtenerlos con los procedimientos de fecundación in vitro.

Además, para minimizar los riesgos de contaminación con células parentales y/o ajenas, lo recomendable es utilizar el procedimiento ICSI, donde el operador inyecta un solo espermatozoide en cada uno de los óvulos desprovistos de células de la granulosa y lavados.

- La mujer debe recibir medicación hormonal para que puedan madurar varios folículos.
- Los folículos maduros son aspirados para recuperar los óvulos.
- El varón debe obtener una muestra de semen el día de la aspiración de los folículos o deberá tener la muestra congelada con anterioridad.
- Los óvulos y el semen son procesados antes de realizar el procedimiento ICSI.
- Los óvulos fecundados normalmente se mantienen en cultivo por tres días.

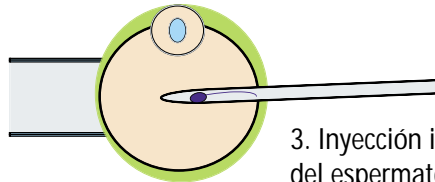
# ICSI



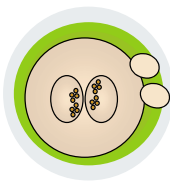
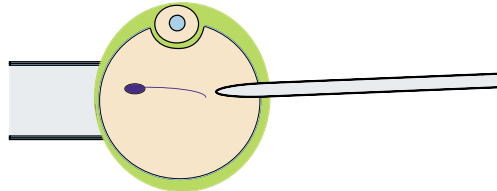
1. Remoción corona



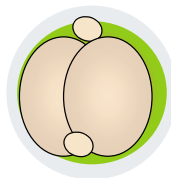
2. Inmovilización del espermatozoide



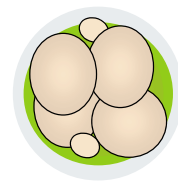
3. Inyección intracitoplasmática del espermatozoide



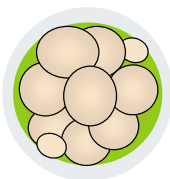
12 Hs



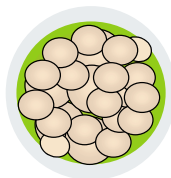
26 Hs



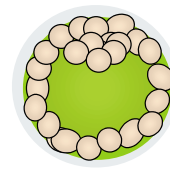
48 Hs



72 Hs



96 Hs

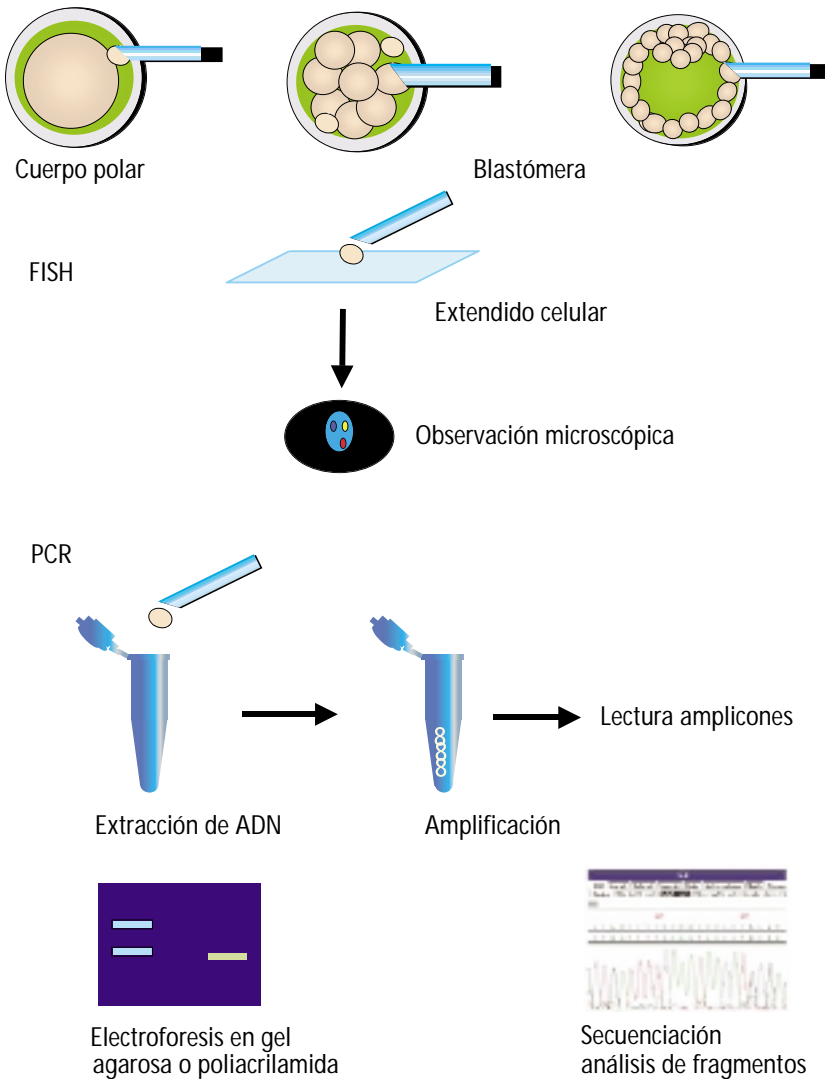


120 Hs

Solamente los preembriones que hayan alcanzado el desarrollo de 8 células serán biopsiados. Una o dos células, dependiendo de los estudios a realizar, serán extraídas de cada uno de los preembriones de 8 células y posteriormente analizadas de acuerdo con el orden que los aqueja.

El diagnóstico de los mismos debe completarse en no más de dos días, para poder transferir en fresco aquellos blastocistos libres de afección, de lo contrario se deberían congelar para una posterior transferencia. Igualmente, cuando se obtienen muchos preembriones normales, como no todos se pueden transferir, también deberían congelarse. De esta manera, la pareja con un solo procedimiento podría completar la planificación familiar.

### Diferentes tipos de biopsias para estudios por FISH o PCR





Para extraer una o dos células del preembrión, primeramente hay que perforar la membrana pelúcida (ZP) que lo contiene.

La apertura de la ZP puede realizarse de varias maneras:

*Mecánica:* tratando de cortar con ayuda de una pipeta un segmento de la misma

*Química:* tratando de disolverla con una solución ácida

*Con Láser:* haciendo algunos disparos de láser modulados a través del sistema óptico del microscopio.

Este último método es el preferido porque un solo paso permite la aspiración de la blastómera y, especialmente, por considerarlo más inócuo para la sobrevivencia del preembrión.

Previo a la biopsia, los preembriones son colocados en un medio adecuado para aflojar las uniones celulares. Posteriormente son colocados cada uno de ellos en microgotas bajo aceite perfectamente rotulados. Con ayuda del microscopio micromanipulativo, el preembrión que va a ser biopsiado se coloca en el centro del campo y se lo enfoca con el objetivo de 400 aumentos, el cual permite el paso de los rayos láser. Se selecciona la blastómera que va a ser extraída posicionándola a la hora 3 y se sujeta al preembrión en hora 9 con una pipeta sujetora.

La célula que se elige debe tener un solo núcleo y, de acuerdo al tamaño de dicha célula, se practica uno o dos disparos de 15 milisegundos con láser en la ZP adyacente a la blastómera que se desea extraer. Una vez que la membrana es perforada, se introduce la pipeta y se aspira suavemente la blastómera hasta retirarla. Extraída la célula, si el defecto es cromosómico es evaluada con la técnica de hibridación in situ fluorescente (FISH); en cambio, si el trastorno es génico se analizará molecularmente con la técnica de PCR.

### **¿Cómo se realiza la biopsia?**

Existen varios tipos de biopsia embrionaria:

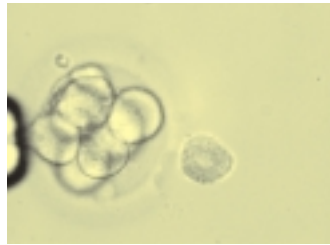
*Biopsia de los Cuerpos Polares (CP):*

La biopsia del primer CP, previa a la fecundación del óvulo, evalúa el resultado de la primera división meiótica de la mujer. Como también pueden ocurrir errores durante la segunda división del óvulo, es necesario estudiar además al segundo CP para evitar diagnósticos equivocados. La segunda división del óvulo se completa con la penetración del espermatozoide y la fecundación del mismo. Por lo tanto, la biopsia del 2do CP es realizada una vez que el óvulo ha sido fecundado. Como ambas biopsias no permiten evaluar los errores gametogénicos masculinos y como, además, pueden ocurrir errores desde el primer clivaje del huevo fecundado, la biopsia de blastómeras es la preferida ya que permite evaluar ambas contribuciones parentales.

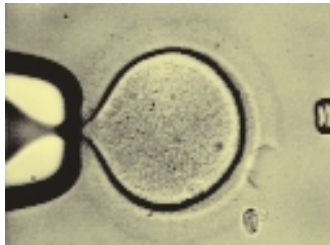
*Biopsia de Blastómeras:*

Como se mencionó anteriormente, en contraste con la biopsia de los cuerpos polares, la biopsia de blastómera evalúa la contribución de ambos progenitores. Ade-

más, permite prevenir los desórdenes ligados al cromosoma X no caracterizados molecularmente, al no transferir los embriones de género masculino. El hecho de que no todos los huevos fecundados puedan sobrevivir los primeros estadios de la embriogénesis, es otra de las razones para su mayor aceptación respecto a la biopsia de los cuerpos polares, ya que la realización de la misma al tercer día en los



**Microfotografía de biopsia embrionaria**



**Microfotografía de biopsia de cuerpo polar**

preembriones que hayan alcanzado el desarrollo de 8 células, nos asegura que estamos trabajando sobre preembriones potencialmente viables.

### **¿Es seguro el PGD?**

La experiencia mundial registrada en más de 3.000 ciclos de PGD nos demuestra que el procedimiento es bastante eficiente, con una certeza diagnóstica de más del 90% y aún más alta en determinados estudios genéticos. El porcentaje de error del 10% incluye tanto a los resultados falsamente positivos como a los negativos que pueden ocurrir.

Los problemas potenciales que podrían aparecer con la técnica del FISH son varios:

- Problemas en la hibridación
- Mala interpretación de las señales fluorescentes
- Imposibilidad de detectar anomalías estructurales
- Posibilidad de que las células del mismo embrión tengan diferentes números de cromosomas, como por ejemplo que el embrión sea un mosaico cromosómico.

Por lo tanto, existe la posibilidad de que la constitución de la célula estudiada no se corresponda con las restantes células del embrión. Los problemas con los estudios por PCR pueden deberse a las complicaciones durante la amplificación del ADN, las potenciales contaminaciones con ADN exógeno y demás dificultades técnicas.

Estas dificultades podrían llevar a un mal diagnóstico y conducirían a la no transferencia de preembriones normales o a la transferencia de preembriones anormales. Debido a la mencionada posibilidad de error diagnóstico y por la posibilidad del mosaicismo genético, es recomendable la futura realización del diagnóstico prenatal convencional para confirmar los resultados del PGD.

## CONSIDERACIONES LEGALES Y ÉTICAS DEL DP Y DEL DGP

La posibilidad del DP o del DGP es una práctica que deriva del asesoramiento genético, que habitualmente prestan los genetistas que ofrecen estos análisis a aquellas personas que tienen más riesgos genéticos.

Sin perjuicio de ello, debe tenerse muy en cuenta que los test prenatales pueden confirmar o descartar con bastante certeza la potencialidad de una enfermedad seria, pero no pueden asegurar el nacimiento sin ningún defecto congénito. Además, pueden ocurrir falsos positivos y negativos.

Deberíamos señalar nuevamente que procrear hijos es un derecho natural, personalísimo, esencial de la especie, por lo que la libertad procreativa debe considerarse como uno de los Derechos Humanos fundamentales, tal como lo demostramos en el Capítulo "Derechos humanos y reproducción humana".

Por ello entonces, es que las personas con riesgo de transmisión de enfermedades genéticas pueden decidir no tener hijos, tenerlos y correr con el riesgo, tenerlos accediendo a los diagnósticos prenatales y por sobre todo, decidir libremente una vez conocidos los resultados de los diagnósticos efectuados.

Por este motivo insistimos en que el diagnóstico prenatal, a diferencia de los demás diagnósticos médicos, no lo puede indicar el médico ni imponerlo el Estado, sino que debe ser requerido libremente por los interesados luego de ser debidamente informados acerca de las ventajas y desventajas de los métodos.

Es entonces desde el enfoque legal y bioético que debe apreciarse la conducta de la pareja que, previa una FIV, en uso de su libertad de procrear, decide voluntariamente la realización del DGP en los preembriones obtenidos.

Esto se debe a que los progenitores, como sujetos de derecho que son, en ejercicio de su autonomía y mediante una decisión informada, están ejercitando su derecho a formar una familia, procrear, gozar de los adelantos científicos y técnicos que faciliten la mejor concreción de tales derechos, tanto para ellos como para su descendencia, respecto de la cual tienen la responsabilidad moral, cuando no legal, de proveerle las mejores oportunidades en salud, o por lo menos una salud normal.

Así, buscando el nacimiento de un hijo sano, no se causa daño alguno a personas que aún no existen, y que no existirán porque no serán concebidas. Ello no parece ser ni ilegal ni inmoral.

### ***La FIV consta esencialmente de cuatro etapas:***

- *Inducción de la superovulación con tratamiento hormonal*
- *Aspiración de los folículos ováricos justo antes de la ovulación*
- *Fecundación de los óvulos aspirados previamente seleccionados*
- *Transferencia de los embriones a la trompa o al útero materno*

**El Procedimiento de Fecundación In Vitro** o fecundación extracorpórea, nació para solucionar el problema de las mujeres estériles que no tenían trompas o las tenían dañadas u obstruidas. Pero al poco tiempo se extendió a otras causas de esterilidad. Sin embargo sus indicaciones más importantes son la obstrucción tubárica bilateral y el factor masculino.

Se podría decir que desde 1978, año en que nació la primer bebé de probeta, cada vez son más los procedimientos FIV que se realizan en todo el mundo. Si bien la FIV debería realizarse luego de haberse agotado los tratamientos médicos y quirúrgicos convencionales, lo concreto es que cada vez son más frecuentes debido a la mayor eficacia en el logro del embarazo, sobre todo en mujeres mayores de 35 años.

El objetivo de la FIV siempre es terapéutico, pero cuando no lo es adquiere un real valor diagnóstico, ya que posibilita el análisis de los gametos y conocer la fecundidad de los mismos, como así también conocer la calidad de los embriones.

Es bien conocido que la FIV, desde el punto de vista del laboratorio terapéutico, es exitosa cuando se logran tres embriones de buena calidad, independientemente del establecimiento o no del embarazo. Esto se debe a que la transferencia de tres embriones otorga una buena probabilidad de embarazo, incluso superior a la fecundidad de las parejas fértiles. Esta diferencia se explica porque en los ciclos espontáneos las mujeres forman un único embrión. Hoy no se tienen dudas respecto al valor terapéutico de la FIV en cuanto al logro del embarazo y no para curar el trastorno. También es verdad que no todas las parejas pueden beneficiarse con este procedimiento. Se estima que aproximadamente un 80% va a conseguir el hijo genético. Para el 20% restante existe la posibilidad de caminos alternativos, tales como la donación de gametos y/o embriones.

Cuando el varón tiene mala calidad espermática o muy pocos espermatozoides, puede beneficiarse con el procedimiento llamado inyección intracitoplasmática de espermatozoides, también conocido con la sigla ICSI. En el ICSI cada uno de los óvulos aspirados desprovistos de su corona radiata es inyectado con un espermatozoide, el cual puede ser eyaculado o bien aspirado de los deferentes, epidídimos o testículos como sucede en los casos de azoospermia por obstrucciones, agenesia bilateral de vasos deferentes y en las azoospermias no obstructivas o secretoras, respectivamente.

Cuando se trata de azoospermias obstructivas casi siempre se recuperan espermatozoides, ya que la causa de la misma no es testicular. En las azoospermias por agenesia de deferentes, como a la misma se la considera como la forma urogenital de la fibrosis quística, siempre conviene la evaluación de las mutaciones CFTR en la pareja, ya que de ser portadora tendría un riesgo para la descendencia del 50% para fibrosis quística, la cual podría prevenirse con el PGD. En cambio cuando se trata de azoospermias no obstructivas o secretoras, ya que la espermatogénesis es la causa de la misma, siempre es conveniente descartar la causa genética con la realización del cariotipo y las microdeleciones AZF. Se señala que la realización de esos estudios permite legitimar el intento de recuperación de espermatozoides testiculares, ya que hay anomalías que certifican la ausencia o atrofia del epitelio germinal, como así también poseer mayor riesgo para la descendencia y en esos casos se podrían beneficiar con el PGD.

Además, se debería mencionar que los varones con espermogramas severamente dañados poseen espermatozoides con una alta tasa de anomalías cromosómicas. Conocer ese valor es de suma importancia para predecir si el procedimiento ICSI será terapéutico y si se podrían beneficiar con el PGD.

### ***Inconvenientes Principales de la FIV:***

#### ***Cuadro de superestimulación ovárica***

*Se presenta en el 1-2% de las mujeres que son tratadas hormonalmente. El cuadro puede ser severo o moderado. Cuando existe un agrandamiento importante de los tamaños de los ovarios con niveles de estradiol muy elevados, conviene la suspensión del tratamiento o bien llegar a la aspiración folicular pero transfiriendo los embriones en un ciclo no estimulado, ya que el establecimiento del embarazo agravaría aun más el cuadro.*

#### ***Embarazos múltiples***

*Como generalmente se transfiere más de un embrión las posibilidades de embarazo múltiple están aumentadas.*

*En la actualidad hay una tendencia general a disminuir o suprimir la posibilidad de embarazo múltiple, seleccionando al mejor embrión con máxima posibilidad de implantar. En caso de haber más embriones buenos se podrían congelar para transferirlos posteriormente.*

*La criopreservación de gametos, embriones y tejidos gonadales es una posibilidad tecnológica para mantener con vida a esas células o tejidos, dando lugar a la paternidad diferida con las ventajas y desventajas que ello acarrea. Los bancos de gametos y tejidos gonadales son una buena posibilidad para resguardar la fertilidad de las personas que deben recibir quimioterapia para el tratamiento de neoplasias.*

*En la actualidad, con la realidad del reloj biológico de las mujeres existe una mayor demanda de criopreservación de óvulos para así usarlos una vez que logren establecerse profesionalmente. Se debe mencionar que el congelamiento de óvulos, a diferencia de los espermatozoides, es bastante ineficiente y que por el momento no tendría objeciones en aquellos casos en que no hubiera otra alternativa. Diferente es la congelación de huevos fecundados al estado de pronúcleos o clivados, los cuales tienen una buena tasa de sobrevida al descongelamiento con posibilidades de implantación.*

*Todo laboratorio de FIV debería contar con la tecnología de criopreservación de embriones, ya que en determinadas situaciones es la única posibilidad para mantener con vida a esos embriones.*

El estudio del genoma del preembrión escapa también a toda objeción moral y legal, ya que el mismo es realizado con un fin exclusivamente diagnóstico, previo un consentimiento informado, discutido y comprendido, que le permite a la pareja manifestar libremente su decisión al respecto, sirviendo entonces como reafirmación de su autonomía.

El GH y el PDG forman un binomio cuyos integrantes se potencian recíprocamente, auxiliándose uno al otro y a través de los cuales se logra información no sólo para el médico sino, y muy especialmente, para la pareja, permitiéndole conocer las condiciones que deberá afrontar en el embarazo y parto, el futuro y sus consecuen-

cias, desmitificando a la vez el determinismo y oscurantismo que lo genético aporta al imaginario social y facilitando así su decisión informada en materia reproductiva.

Sin duda no son sólo los expuestos los únicos dilemas que día a día plantean los reparos que duramente se realizan. Quedan muchos otros en los que es necesario pensar y repensar para lograr pautas éticas mínimas, a nivel profesional y social, que permitan a través del GH y el DGP identificar y comprender los riesgos para la salud y el control de los mismos en la descendencia.

Así, habrán de buscarse respuestas sobre temas referidos a qué parejas podrán o no requerir el DGP, el alcance del deber de veracidad en relación a la pareja y sus consanguíneos y/o descendientes, las implicancias sociales e institucionales del DGP, el deber de confidencialidad y la protección de los datos genéticos obtenidos.

Sin perjuicio de lo expuesto en el Capítulo "El status moral y legal del embrión", Sección I, no desconocemos que aquel conjunto de células totipotenciales del preembrión tiene frente a sí, una vez anidado en el útero materno, un proceso evolutivo a través del cual se va delineando la conformación del ser humano como individualidad biológica.

Es así entonces como en la medida del transcurso del tiempo, aquel preembrión habrá de transformarse en embrión a partir de los 14 días hasta la 8° semana de gestación, época en que finaliza el período embrionario y comienza el fetal. Recién entonces adquiere la sustantividad humana al estar conformado el cuerpo que nos caracteriza, con actividad cerebral y sistema inmunológico establecido.

Esta situación difiere notablemente de la del preembrión, aún cuando no sea suficiente para considerarlo una persona por cuanto carece de mecanismos de razonamiento ajustados y de la más elemental libertad.

La posición que sustentamos es similar a la propiciada en 1984 por el informe Warnock, en cuanto a que el embrión humano es merecedor de un status especial, pero que ese status no es el mismo que ampara al niño ya nacido o a un adulto.

Ese status diferente es el que lleva a que ninguna legislación equipare el aborto con el homicidio, ni aún cuando éste se realice en un recién nacido. Sin embargo, esa especial consideración moral y legal es lo que hace que, aún en legislaciones que consagran el aborto, el mismo pueda ser realizado libremente por la madre dentro del primer trimestre de embarazo, tal como lo admite el Código de Salud Pública y la ley francesa N° 2001-588, así como también las respectivas leyes sobre la materia dictadas en Bélgica (1990), Dinamarca(1973), Noruega (1978), Suecia, que lo admite libremente hasta la semana 18 (1975) y aún Alemania (1993), que en razón de su experiencia histórica de mediados del Siglo XX, aparece como particularmente respetuosa de la vida humana en sus comienzos.

Este periodo es también el que médica y biológicamente hace aconsejable realizar el DP destinado a brindar, al médico y a los progenitores, información respecto del estado de salud y conformación del feto, que se realiza entre otros medios a través del

estudio de vellosidades coriónicas y de líquido amniótico, ya que por su carácter invasivo conllevan cierto riesgo de que se lesione al feto o se cause un aborto.

Para aventar “fantasmas” generados por quienes se oponen al mismo, vale la pena resaltar que el DP permite simultáneamente:

- Tranquilizar a los progenitores de alto riesgo, respecto de que el feto no presenta malformación o enfermedad alguna
- Evitar la posibilidad de un aborto preventivo de un feto sano
- Facilitar la consideración y/o realización en el feto de tratamientos intra útero para curar o paliar las eventuales anomalías detectadas
- Resolver respecto del modo de realizar el parto según la malformación del feto
- Planificar y/o determinar el tratamiento del recién nacido inmediato al parto, o a posteriori
- Asumir la realidad de un hijo con anomalías y preparar la estrategia interna de la familia, para el caso de decidir llevar a término el embarazo
- Decidir la interrupción del embarazo por las malformaciones fetales, o por su sexo en el supuesto de enfermedades ligadas al mismo

Vemos entonces cómo se despliega todo un abanico de posibilidades de acción que estarán, única y exclusivamente, reservadas a la decisión de los progenitores conforme sus convicciones personales, según acertadamente lo expone Carlos M. Romeo Casabona.

En este tiempo y hasta las 22 semanas de embarazo el feto completa su formación y maduración para estar, a partir de esta última instancia, en condiciones de sobrevivir fuera del útero materno en caso de que sea necesario, debido al gran avance logrado en los últimos años en las técnicas de cuidados intensivos perinatólogicos.

En este último estadio la mayoría de las legislaciones y la doctrina moral y legal dispensan una mayor protección para el feto, ya que posee mejores cualidades físicas y biológicas que el embrión, aún cuando se entienda que no ha llegado a término.

Es por ello que las legislaciones que consagran el aborto, aún con limitaciones, y la doctrina moral general, lo consideran en esta etapa no como homicidio sino bajo la forma del aborto terapéutico, despenalizando la interrupción del embarazo dentro de determinados recaudos, como son: el dictamen de al menos dos especialistas distintos del médico tratante, el carácter grave o incurable de la afección y

#### ***Algunas enfermedades en prueba de terapia génica***

- *Deficiencia de ADA (niño de la burbuja)*
- *Hemofilia B*
- *Hipercolesterolemia familiar*
- *Fibrosis quística*
- *Melanoma maligno*
- *Distrofia muscular de Duchenne*
- *Enfermedad de Gaucher*
- *Cáncer de pulmón*
- *Cáncer de ovario*
- *Tumores encefálicos*

un posterior período de reflexión para los progenitores que son, en definitiva, quienes habrán de adoptar la decisión final dentro de lo normado, tal como lo prevén las legislaciones de los Países Bajos, Noruega, Francia y Alemania, entre otras.

No cabe duda entonces que el DP, con el espectro de posibilidades que ofrece, contribuye a considerar una mejor atención obstétrica y neonatal, al igual que el DGP. Los mismos resultan herramientas hábiles necesarias para la prevención de enfermedades de origen genético, a la vez que formas eficaces de evitar el aborto de fetos sanos por la sola presunción o antecedentes familiares de tales patologías. Esto nos lleva a considerar a ambos métodos de diagnóstico como terapéuticos, dado que están encaminados a detectar las afecciones genéticas del embrión, su viabilidad y la posibilidad de tratamiento de las mismas, como así también desaconsejar su transferencia a la mujer en caso de que así lo decidan los progenitores.

## EL INTERÉS CENTRADO EN LOS PADRES, EN LOS EMBRIONES, O EN AMBOS

Se argumenta en contra de la libertad procreativa de los progenitores que la misma no puede soslayar el derecho a nacer del feto.

Se plantean así dilemas morales y legales respecto de cuál es el interés que debe primar: el del embrión a nacer afectado genéticamente, o el de los padres evitando tal nacimiento para obviar, al así nacido, el padecimiento de enfermedades graves que afecten su calidad de vida.

Ya adelantamos en relación al DGP, que los padres tienen la responsabilidad moral, cuando no legal, de proveer a sus hijos las mejores oportunidades en salud, o por lo menos una salud normal, ya que de ninguna manera resulta moralmente justificable traer al mundo a una persona condenada a soportar una afección genética grave que lo comprometa de por vida.

Creemos que ningún principio religioso, bioético ni legal puede convalidar una actitud destinada sólo a causar daño en la vida del afectado.

En este último caso, que se presenta exclusivamente en el DGP, nos detendremos para referirnos al destino de los preembriones que no habrán de ser transferidos, dado que la cuestión es motivo de polémica, aún entre quienes sustentan nuestra posición acerca del status jurídico y moral de los mismos. Algunos sostienen que ellos deberán ser descartados rotundamente, otros consideran que quedan en poder del centro donde se consiguió crearlos para ser destinados a la investigación embriológica, en tanto que otro sector propone su donación para otras parejas, o bien que sean imperativamente criopreservados sine die.

Para poder tomar partido es necesario distinguir precisamente la situación que se plantea en cada caso, a saber:



## **Preembriones afectados génica y/o cromosómicamente**

Entendemos que resulta inapropiada su criopreservación teniendo en cuenta los costos económicos que esto representa para la pareja, que no vacilamos en calificar de fútiles, ya que precisamente recurrieron al DGP para conocer el estado de salud de los preembriones obtenidos y para la transferencia de los no afectados. Lógicamente que en caso de querer mantenerlos deberán expresarlo claramente, asumiendo explícitamente su responsabilidad respecto de los costos de la criopreservación, que deben serle explicados y cuantificados, no debiendo descartarse la posibilidad de un seguro de garantía a este respecto.

Si la decisión de la pareja fuera el descarte de los afectados, cabe al profesional médico ejercer su objeción de conciencia al respecto, en cuyo caso deberá reintegrarlos debidamente acondicionados a la pareja para que ella resuelva al respecto.

Podemos encontrarnos ante otra alternativa: que la pareja decida destinarlos para investigación. Este es un supuesto conflictivo, ya que estimamos que debería haber una legislación que expresamente autorizara la experimentación con embriones, los fines de la misma y las salvaguardas respectivas acerca del destino final del preembrión y de los conocimientos logrados, de todo lo cual carecemos actualmente en nuestro país.

Finalmente, cabría analizar la hipótesis de la embriodonación de los preembriones afectados, cuya transferencia pudiera ser requerida en forma altruista por otra pareja. Sin duda tal decisión merece ser reflexionada, ya que en ella van involucradas la autonomía de la pareja y la beneficencia hacia ella e incluso hacia el propio preembrión, según el grado de severidad de su afección. En efecto, no se aprecia la razonabilidad de requerir la transferencia de un preembrión con una afección deletérea, que comprometa la viabilidad del embarazo o la sobrevida posterior al parto, ya que con ello nada se está aportando al preembrión ni a la pareja, cuya competencia para adoptar tal decisión aparece, al menos, como cuestionable. Sin embargo, si se trata de una afección leve o de expresión tardía en la vida de las personas, cabe resolver la cuestión a favor de la pareja requirente a quien previamente deberá informársele de todo lo atinente a ella y al futuro de la persona que eventualmente nazca, para que tomen su decisión dentro del marco de su autonomía y de una paternidad responsable.

## **Preembriones sanos**

Para estos embriones, varón o mujer, que no habrán de ser transferidos a la pareja que ha concretado su deseo de procrear y que no lo repetirá nuevamente en el futuro, o bien que ha realizado la selección de sexo que originó la FIV/DGP, creemos que su lógico destino debería ser el de la embrio-donación para otras parejas infértiles, ya que razones amparadas en la beneficencia y la justicia así lo aconsejan. Se obvia así la polémica del descarte preservando el preembrión y se puede dar satisfacción a otras parejas que, careciendo de material genético propio adecuado, se verían total-

## **Diagnóstico genético preimplantatorio**

*El diagnóstico en la etapa preimplantacional del embrión humano se podría decir que comienza a partir del advenimiento de la fecundación extracorpórea o in vitro como comúnmente se la denomina, con la selección de los embriones originados previo a ser transferidos al seno materno. Los embriólogos que se dedican al laboratorio terapéutico de fecundación in vitro, habitualmente seleccionan a los mejores embriones de acuerdo con la apariencia morfológica y el estado de desarrollo, una vez excluidos los mal fecundados (monopronucleados o multipronucleados).*

*Teniendo en cuenta la tasa de las aneuploidias en los ovocitos y espermatozoides, se estima que aproximadamente el 50% de los embriones preimplantados tienen anomalías cromosómicas a pesar de derivar de parejas jóvenes con cariotipos normales.*

*Es por ello, que en la actualidad el mejor método de selección de embriones es el screening de aneuploidias cromosómicas. Sin embargo, aún no está ampliamente difundido y sobre todo en Latinoamérica, por el mayor costo que demanda su realización.*

*El PGD en realidad comienza en el año 92 con el nacimiento de un bebé sin fibrosis quística, biopsiado en etapa preimplantacional y estudiado por PCR, proveniente de una pareja que tenía riesgo para tener descendientes con esa enfermedad.*

*El PGD por el momento es útil para conocer si el embrión tiene la alteración genética con riesgo de padecerla.*

*La realización del estudio puede ser cromosómico o génico.*

*Los estudios cromosómicos generalmente se realizan por FISH, ya que la célula biopsiada es difícil que se encuentre en metafase, a excepción de los cuerpos polares.*

*Los estudios de mutaciones génicas se realizan con la técnica de PCR, ya que el resultado debería conocerse en un día o a lo sumo dos. El análisis de los productos amplificados se realiza con geles de agarosa, poliacrilamida o por secuenciación.*

*Para la obtención de la célula que se estudiará genéticamente, ya sea cuerpo polar o blastómera, se debe hacer un pequeño agujero en la membrana pelúcida, y con ayuda de una pipeta se aspira la célula. Esa perforación puede lograrse mecánicamente, con soluciones ácidas o con láser.*

*Cuando se utilizan cuerpos polares, la biopsia del primero y segundo cuerpo puede ser simultánea o antes y después de la fecundación, dependiendo si el estudio se trata de trastornos cromosómicos o mutaciones génicas, respectivamente.*

*La biopsia de cuerpos polares se usa cuando la mujer es la portadora del mayor riesgo, pero como no aporta información acerca del patrimonio masculino la mayoría de los laboratorios utilizan la biopsia de una o dos blastómeras al tercer día de desarrollo de los preembriones.*

*Como no todos los huevos fecundados evolucionan, está estimado que el 40% se detiene antes del tercer día, la realización de la biopsia en embriones evolutivos y la transferencia en un quinto día al estado de blastocisto aumenta la eficiencia del procedimiento.*

*Si bien el PGD nació en los laboratorios terapéuticos de fecundación in vitro y el screening de aneuploidias está considerado como el mejor método de selección embrionaria, la mayoría de los PGDs son por riesgo genético aumentado tanto en parejas infértiles como fértiles, convirtiéndose en una alternativa de diagnóstico prenatal para evitar el nacimiento de niños con alteraciones genéticas, las cuales pueden ponerse de manifiesto desde el nacimiento o en vida adulta.*

*Se podría decir que las indicaciones de PGD son similares a las de los diagnósticos prenatales convencionales, pero en la actualidad se está observando un aumento de PGDs sin razones médicas, tales como la elección del sexo, tipificado de HLA o la elección del establecimiento de un embarazo con trastorno (ej. Sordera familiar). Otra diferencia es la mayor indicación de trastornos con herencia dominante, independientemente de su penetrancia completa o incompleta, la mayor*

*predisposición a cáncer, trastornos de comienzo tardío, incompatibilidad sanguínea, enfermedad genética y HLA y malformaciones congénitas.*

*Siempre que el trastorno esté caracterizado genéticamente, cromosómico o génico, será factible el análisis en una sola célula, previo al acondicionamiento y verificación de se pueda realizar en una sola célula.*

*No menos importante es estimar el riesgo genético reproductivo, ya que el éxito del mismo dependerá de la obtención de embriones libres de afección genética para transferir, teniendo en cuenta la proporción teórica esperada o empírica, del trastorno en cuestión y que la tasa de blastocistos no supera el 50%.*

*En general para los trastornos recesivos, tanto autosómicos como ligados al X, la mayoría de las mujeres con buena respuesta ovárica a la inducción son transferidas con embriones libres de trastorno genético.*

*En cambio, cuando los progenitores son portadores de translocaciones recíprocas, como el riesgo de segregaciones anormales es muy alto, excepto las fusiones céntricas no homólogas, es frecuente que no se obtengan embriones para transferir. Lo mismo ocurre con el estudio combinado de trastorno genético y tipificación de HLA.*

*Se estima que han nacido más de 1000 niños, quienes fueron biopsiados al estado preimplantatorio. La certeza diagnóstica es alta, en promedio 95%, dependiendo del tipo de trastorno. La tasa de embarazo evolutiva lograda es 18,7% similar al de las parejas fértiles. No se han observado malformaciones asociadas al procedimiento .*

mente imposibilitadas de tener hijos. Creemos que es una situación similar a la de la donación de gametos, que no debe merecer tampoco objeción alguna.

Con ello, asimismo puede lograrse una mejor disposición de recursos en la cuestión, ya que se ahorran sumas considerables como consecuencia de estar ya cumplidos importantes pasos en el proceso de obtención de gametos, FIV y DGP en beneficio de la nueva pareja infértil.

En el aspecto que estamos analizando, existe una corriente de opinión que propugna la creación de un banco nacional de embriones, mediante el cual se lograría optimizar, incluso, todas las cuestiones atinentes a la criopreservación.

Lo referido a dicho banco requiere mucha prudencia porque, si bien es cierto que posee algunos aspectos favorables, tiene otros que son altamente cuestionables ya que afectan principios esenciales como son el de la confidencialidad debida a los donantes y receptores, y el de su obligatoriedad operativa.

Por otra parte, quienes propician esta institución lo hacen en un marco totalmente restrictivo de las NTR que lesiona seriamente los derechos reproductivos.

Creemos, en definitiva, que la cuestión del destino de los preembriones que no hayan de ser transferidos no puede ser resuelta, en ningún caso, prescindiendo de la voluntad de los padres que, en definitiva, son a quienes aquellos pertenecen y que, debidamente informados acerca de las implicaciones para ellos y para los preembriones de la decisión que adopten, deberán manifestarla autónomamente a través de un expreso consentimiento informado.

## LA AUTONOMÍA DE LA VOLUNTAD Y EL DP / DGP

Parece ser de buen sentido reconocer a los padres con riesgo genético agravado en ejercicio de su autonomía, por sí y aún por el embrión afectado, su derecho a conocer previamente el estado del mismo, tanto para recibirlo sano o afectado, como para evitar su nacimiento, en este último caso previniendo los subsecuentes daños para él.

En tal sentido, ha comenzado a abrirse paso en la doctrina y jurisprudencia comparada el criterio del “nacimiento injusto”, por el cual se reconoce al nacido genéticamente afectado el derecho a articular, por sí o por representante legal, acciones de responsabilidad contra sus progenitores y/ o consejeros genéticos, genetistas clínicos, ginecólogos y obstetras por no haber previsto y evitado su nacimiento con la afección genética que padece y que le resulta intolerable.

En efecto, la jurisprudencia de los Estados Unidos comenzó a partir de 1946, en algunos de sus estados, a reconocer el derecho del feto nacido vivo a ser resarcido de los daños causados por terceros.

Debemos aclarar que tal reconocimiento en principio fue reticente, hasta extenderlo finalmente a las diversas etapas del desarrollo fetal, así como también el mismo no fue unánime, conforme el sistema jurídico y judicial de Norte América, sino que se dio sólo en algunos estados, entre los que cabe mencionar los de Illinois, Columbia, Missouri, Ohio, Michigan y Kansas, entre otros.

Ese derecho a ser resarcido de los daños causados por terceros fue ampliado, en 1981, a los daños causados por la propia progenitora al ingerir sustancias teratogénicas durante el embarazo, en un fallo de la Corte Suprema de Michigan en el caso “Grodin vs Grodin”.

Esta corriente ha sido ratificada en otros estados como New Hampshire en 1992 en el caso “Bonte vs Bonte” y posteriormente en el caso “Cates vs Cates”, sentenciado en 1993 por la Suprema Corte de Illinois.

Esta doctrina judicial pone a cargo de la madre la obligación de actuar con la mayor diligencia en todo el período gestacional, a fin de evitar el nacimiento del hijo afectado, recurriendo incluso al aborto del mismo.

Se ha dicho, a este respecto, que la situación no es igual en cuanto a los daños producidos por terceros de aquellos causados por la madre, en razón de la particular relación existente entre madre e hijo, y que en cuanto al criterio sentado en los fallos antes mencionados importa poner a cargo de la progenitora la obligación de que su hijo nazca sano, lo que lleva a una intromisión intolerable en la vida y la privacidad de ésta (Stallman vs Youngquist, citado por Graciela Medina.op.loc cit).

Concordamos en cuanto a que, con el criterio expuesto, toda mujer debería no sólo llevar y tener condiciones y un nivel de vida que aseguren el perfecto desarrollo del feto, sino que además debería obligatoriamente someterse a estudios de diagnóstico

de riesgos genéticos, los que consideramos que pueden ser requeridos, únicamente, por los progenitores en el libre ejercicio de su autonomía.

Los principios esenciales de la responsabilidad civil muestran que ésta no existe a menos que haya dolo o culpa del agente que ocasiona el daño y que, cuanto mayor sea el deber de obrar con prudencia, mayor es el grado de responsabilidad. Todo esto obliga a una profunda reflexión en cuanto a si los terceros, que han sido condenados en la más reciente jurisprudencia francesa sobre la materia, están o no incluidos en estos principios básicos.

Durante el año 2000 la Corte de Casación de Francia tuvo la oportunidad de resolver cuatro casos similares en esta materia, siendo el primero de ellos el denominado caso Perruche (Cour de Cassation 17/11/00 – 99-13701 N°457).

Reseñando el mismo, diremos que la madre del menor afectado, ya embarazada de éste, comunicó a su ginecólogo la sospecha de que podía haber contraído rubeola al inicio de su embarazo, requiriéndole los estudios pertinentes para confirmar la sospecha y la situación del embrión, dados los serios daños que al mismo podía causar dicha infección viral.

En oportunidad de su consulta, la madre manifestó a su médico la intención de interrumpir el embarazo en caso de que diera positivo, ya que se encontraba dentro del plazo de 12 semanas en que, como lo hemos dicho anteriormente, la legislación gala permite hacerlo libremente. Hacemos expresa mención de esto último ya que en las otras oportunidades posteriores, el mismo Tribunal desestimó el reclamo judicial a favor del menor porque la madre no había manifestado expresamente la intención de interrumpir el embarazo, o porque éste no se adecuaba temporalmente a las normas sobre la materia y porque la afección detectada no era verdaderamente seria o incurable como para realizar una interrupción terapéutica del embarazo.

Una vez realizados los estudios, los médicos de la Sra. Perruche le informaron que no había riesgo para el embrión, por lo que se produjo el nacimiento con el bebé seriamente afectado neurológicamente. Esto dio origen al caso que comentamos, en el que los padres del mismo accionaron, por sí y en nombre de su hijo menor discapacitado, contra los profesionales médicos y de laboratorio intervinientes.

El pronunciamiento final de la Corte de Casación, que admitió el derecho del menor a ser resarcido por su incapacidad, tiene aspectos realmente revolucionarios que demuestran que el Derecho y quienes lo aplican, deben tener la suficiente ductilidad para receptor las transformaciones y los cambios trascendentales que las nuevas tecnologías han aportado a la sociedad, reconociendo así que, si bien las normas jurídicas influyen en la organización social, ellas también son afectadas por aquellas transformaciones.

Por ello es que el Tribunal reconoció y tuteló el interés jurídico del menor reconociéndole el derecho a no nacer, dadas las condiciones de vida que debería afrontar en el caso de hacerlo.

Sin duda se plantea, tal como en el caso de la eutanasia, la cuestión de la intangibilidad de la vida y de la legitimación para disponer de ella.

El fallo que comentamos ha reconocido al menor seriamente discapacitado dicha legitimidad a través de sus padres, que son sus representantes legales y también quienes pueden precisar qué es lo mejor para él. En este caso la negligencia médica, al impedir a la madre la interrupción del embarazo, que lo hubiera librado de sus actuales padecimientos, obligó al menor a nacer en las condiciones en que lo hizo.

Esto nos lleva de la mano a plantear, dada la situación en nuestro país, algunos puntos adicionales para la reflexión, no tanto jurídica como moral y bioética, para un futuro no muy lejano.

El derecho a no nacer implica fijar, o no, las enfermedades o discapacidades que afectarán seriamente la vida del embrión/ feto, y en base a ello establecer una diferenciación entre vivir y vivir con dignidad.

Habrà de plantearse, también, la intervención del Estado en esta circunstancia o la primacía de la voluntad de los padres, que son los principales interesados en lograr y preservar las mejores condiciones de vida, salud, etc. para su descendencia, recurriendo a la mayor información diagnóstica posible que les habilite, incluso, la realización de terapias intra-útero.

No son motivo de este trabajo tales reflexiones pero sí debemos plantearlas, ya que tienen trascendencia no sólo para los progenitores y el embrión/ feto, sino también para los médicos y los abogados, especialmente en una sociedad como la nuestra, con una cerrada moral confesional y criterios jurídicos renuentes a aceptar una realidad social cada vez más compleja y traumática, que requiere a gritos soluciones para problemas cada vez más acuciantes.

El caso Perruche despertó, desde su publicación, serias críticas desde lo jurídico, lo médico y lo moral, que reseñamos brevemente en cuatro puntos:

1) no ha habido relación de causalidad entre la discapacidad del niño y el error médico, ya que éste no fue el causante de aquella.

2) no hay daño que reparar, ya que de lo único que se privó al menor fue de la chance de ser abortado y esto no es un derecho subjetivo que resulte indemnizable, dado que el menor carece del derecho a no nacer.

3) no se puede hacer una evaluación del daño, ya que ello requiere reponer al menor damnificado en el mismo lugar y condición anterior al daño, o sea que para no haber nacido discapacitado debería estar muerto y la muerte en este caso no es reparable.

4) siendo voluntario el derecho a interrumpir el embarazo, de no ejercerse el mismo se estaría causando un daño al menor, lo que convertiría el aborto en un deber de tipo económico y social.

El fallo que comentamos despertó una oleada de rechazos por parte de los propios médicos, involucrados directos en la cuestión, que realizaron toda clase de medidas

de fuerza, a los que se sumaron también la Iglesia, condenando el “derecho a no nacer” que la sentencia consagró, y diversas organizaciones que nuclean a padres de discapacitados que consideran la resolución judicial como una nueva forma de discriminación, que los diferencia aún más de los hijos “normales”, al negarles su derecho a nacer con discapacidad.

También desde la ética y la filosofía se ha cuestionado el pronunciamiento, ya que con él se estaría abriendo paso a mecanismos de selección respecto de quienes pueden vivir y quienes no, dejándose al libre arbitrio la identificación de las dolencias que habiliten o no la solución de no nacer.

Tales clamores, y el final del período de gobierno con el consecuente llamado a elecciones, hicieron que el Ejecutivo francés remitiera al Parlamento una iniciativa, finalmente sancionada el 11 de enero de 2003, por la que se consagra que “nadie puede reclamar por haber sido perjudicado simplemente por haber nacido” con lo que borró el “derecho a no nacer”.

Se ha limitado con ello el derecho de los padres a reclamar el resarcimiento únicamente cuando prueben la relación de causalidad entre el diagnóstico médico y la malformación que se descubra tras el nacimiento, relevando a los médicos de obtener resultados precisos en todos los casos de diagnóstico.

Por otra parte la resolución legislativa limita el resarcimiento, excluyendo del mismo el daño moral y las cargas particulares por la minusvalía del hijo (atención médica privada o de excepción, educación diferenciada, etc) que quedarán a cargo de la “solidaridad nacional”.

Pensamos que la doctrina sentada por el fallo recaído en el caso Perruche significa un verdadero avance en la consideración de una real y efectiva dignidad humana, que no puede someterse al arbitrio de intereses profesionales ni confesionales, los cuales no pueden primar, en forma alguna, sobre el interés del nacido discapacitado.

Esto es así por cuanto:

1) Las críticas formuladas al mismo, y la consecuente legislación recientemente sancionada al respecto, reflejan el total desconocimiento de todo matiz de diferenciación del embrión/feto respecto de su madre, lo que significaría negarle la personalidad jurídica y el consecuente amparo legal en que se sustentan, precisamente, quienes pregonan que se es persona desde la concepción.

2) Las nuevas técnicas aportadas desde la biociencia para preservar la salud humana, permiten hoy determinar, con un alto grado de precisión, las afecciones del embrión/ feto y su gravedad como para permitir a los progenitores, previo consejo médico, decidir informada y autónomamente el curso de acción que resulte más favorable para la vida del hijo, preservando su interés sea a través de: la realización de terapias intra-útero, la continuación del embarazo o, cuando la gravedad de la afección o su carácter de incurable lo aconsejen, la interrupción del mismo en beneficio del propio afectado.

3) Esto no significa que obligatoriamente deban seguirse alguno, ninguno o todos los cursos de acción mencionados, debiéndose respetar la autonomía de decisión de los progenitores, quienes son los más indicados para resguardar el interés actual y futuro del discapacitado.

4) Debe reconocérsele al feto el “derecho a no nacer” por sobre la intangibilidad de la vida, privilegiando la calidad de vida que el menor afectado tenga que afrontar.

5) Dada su incapacidad de hecho para articular sus derechos, debe reconocerse a los progenitores su representación a todos los efectos legales y judiciales a que hubiere lugar.

6) Los errores médicos que den lugar a lo que genéricamente se denomina “wrongful birth”, generan responsabilidad para los profesionales respecto de la madre, por cuanto configuran un caso de mala praxis, y respecto del nacido afectado por cuanto se impide con ellos el ejercicio de su “derecho a no nacer” representado por sus progenitores.

7) Por lo tanto, se debería resarcir a los padres por el daño emergente y moral, así como también las cargas particulares, sobre todo en países donde la solidaridad social o las coberturas de salud son escasas o, directamente, no existen.

Asimismo, respecto del menor, deberá asegurarse una reparación que le permita llevar una vida lo más digna posible como forma de compensar la privación del ejercicio oportuno de su derecho a no nacer, reconociéndosele con esto su personalidad y su legitimación para demandar.

No consideramos que todo ello sea discriminatorio sino que, por el contrario tiende, aunque tardíamente, a equiparar de alguna forma al discapacitado con el nacido “normal”.

Queremos dejar expresamente sentado que no propiciamos el DP ni el DGP como medios obligatorios del Estado para imponer determinadas políticas demográficas, tal como ha sucedido en la República China, ya que esto resultaría violatorio de los Derechos Humanos, entre los que se encuentran los de formar, o no, familia y procrear conforme lo decidan el hombre y la mujer en pleno ejercicio de su autonomía, según lo prescribe la Declaración de La Haya de 1999.

Creemos que ambos estudios deben estar disponibles para quienes decidan en forma voluntaria, informada y autónoma, planificar su descendencia de manera responsable teniendo, o no, un hijo genéticamente afectado conforme sus convicciones y/ o creencias personales.

Tales métodos diagnósticos deben ser provistos por el propio Estado a través de los servicios públicos de genética clínica, con intervención de consejeros genéticos debidamente capacitados y entrenados para informar y aconsejar a las parejas de riesgo, facilitándoles la toma de decisiones.

Ello interesa, subsidiariamente, también al propio Estado, con recursos destinados a salud siempre finitos y escasos, ya que deberá estar a su cargo el gasto de atención



y cuidado durante toda la vida de los nacidos afectados, en caso de que sus padres no quieran o no puedan hacerlo adecuadamente.

Nos encontramos así frente a un dilema de justicia en la distribución de recursos destinados a la salud de la población en el que, como en todas las cuestiones relativas a este tema, resulta más conveniente y justo promover la prevención que la asistencia de las afecciones, en tanto y cuanto éstas puedan ser previstas.

A ese fin resulta necesaria una decisión política que incluya la formación de servicios de genética en instituciones públicas de salud, el consejo genético, la educación comunitaria y profesional en genética y, como lo adelantamos, la provisión de los medios de diagnóstico prenatal que son motivo de este trabajo.