

Resolviendo Problemas Bioéticos Originados en el Teste y Screening Genético para Enfermedades Recesivas

Juan Manuel Torres

Profesor Doctor, Departamento de Humanidades -Universidad Nacional del Sur, Bah a Blanca - Argentina

La presente contribución identifica, analiza e intenta resolver dos problemas bioéticos que se originan en la aplicación del test y screening genético para la detección de portadores sanos de genes deletéreos que, en estado de homocigosis, causan graves patologías. Más específicamente, problemas bioéticos que se relacionan con las opciones y responsabilidades reproductivas de las parejas que, a partir de la información provista por estos tests, se conoce que son portadoras de tales genes. Como resultado, se demuestra, en primer lugar, que la aplicación de estas técnicas de detección tiene pleno sentido (ya como test individual, ya como tarea de screening) aun en aquellos países donde el aborto no es una posibilidad legal o está socialmente condenado. En segundo lugar, se demuestra que la aplicación del screening genético sobre nonatos de manera automática e inconsulta tiene su justificación y, a nuestro juicio, debe prevalecer sobre el clásico carácter voluntario que suele requerirse en este tipo de prueba.

UIVITERMOS -Bioética y test genético, test genético y paternidad responsable, voluntariedad del test genético, requisitos para tareas de screening

En esta contribución nos limitaremos a identificar y analizar dos problemas bioéticos pertenecientes al ámbito de la procreación, poco tratados en nuestra opinión, que están directamente relacionados con el test y screening genético para la detección de portadores de genes deletéreos. Estos genes pueden ser causantes - en estado de homocigosis - de severas patologías, tales como la fibrosis quística, la distrofia muscular de Duchenne, algunas hemoglobinopatías, fenilcetonuria, la enfermedad de Lesch-Nyhan o la de Tay-Sachs. Recordemos que estas enfermedades son de naturaleza recesiva pues tienen lugar sólo cuando ambos genes, el proveniente de la parte materna y el proveniente de la parte paterna, son deletéreos. Esto es: son enfermedades que se producen cuando el par de genes que codifica la instrucción para la producción de una determinada enzima o proteína, está mutado respecto de su secuencia normal y, por lo mismo, no se puede instruir la síntesis de una sustancia eficiente (1). Debemos tener en cuenta que un screening genético no es sino el test genético aplicado en gran escala sobre un grupo humano definido. Observemos que la aplicación del test genético - ya individualmente, ya en tarea de screening - puede dar por resultado la detección de meros portadores de genes deletéreos, de enfermos a causa de tales genes y, finalmente, de personas que no son ni enfermas ni meras portadoras, mejor dicho, que no son portadoras en relación a la específica secuencia deletérea para la cual está diseñado el test.

Para comenzar es importante puntualizar los requisitos preliminares establecidos por la World Health Organization para la realización de un screening como el caracterizado más arriba (2). De acuerdo a la WHO se aconseja: 1) que la enfermedad sea un importante problema de salud. Esto debe ser entendido en un doble sentido: a) que la enfermedad resultante del estado de homocigosis sea causante de muerte o de una vida insostenible y b) que la enfermedad tenga una notable incidencia sobre la sociedad o el grupo objeto del screening; 2) que sea muy bien conocido su curso clínico; 3) que el test a utilizar sea simple y capaz de proporcionar información segura - fácilmente comprensible, tanto para el médico, como para el testeado - y que sea económicamente accesible; 4) finalmente, que sea posible algún tipo de acción sobre la base de la información proporcionada por el test, en orden a evitar situaciones o resultados indeseables. La razón de este último requisito es que tiene poco sentido la detección de meros portadores de genes deletéreos, si no existen opciones para ellos a partir del conocimiento de su condición de tales.

Nuestro primer problema bioético se ubica en el contexto del último requisito y tiene que ver con las relaciones entre el test genético y el aborto. Pero antes de referirnos a él, es conveniente aclarar una cuestión metodológica, a saber: que no todo problema que se genera a partir de un screening genético (problema bioético, médico o de cualquier otra clase) se genera a partir de éste como tal, esto es, a partir de su carácter poblacional o general. Por ejemplo, la confidencialidad de los resultados del test genético se puede referir tanto a los datos obtenidos en análisis individuales, como a la de los datos obtenidos a través de un screening. Por lo tanto, el tópico bioético de la confidencialidad de la base genética de los individuos en relación a compañías de cobertura médica, aseguradoras o empleadoras no debe imputarse específicamente al screening genético como tal, sino al test genético. E incluso esto no siempre es así, ya que no todo test capaz de detectar meros portadores de genes deletéreos (también llamados "portadores sanos") es necesariamente un test genético, o sea, un test hecho a partir del DNA de las células de la persona testeada. En tal sentido, podemos recordar aquí el screening hecho en los EE.UU a

comienzos de los años 70 entre los miembros de la comunidad afro-americana para portadores de los genes deletéreos que, en estado de homocigosis, provocan la anemia falciforme. Este test estaba hecho sobre la base del análisis de los glóbulos rojos y, por tanto, era un test fenotípico y no genético (3).

Debemos hacer todavía algunas aclaraciones más antes de abordar nuestro primer problema bioético. Si observamos el último requisito de la WHO, que nos decía que el screening genético debería ser hecho sólo si del conocimiento de los resultados es posible algún curso de acción, entonces es inevitable que la idea del aborto se despierte en nosotros inmediatamente. Esta reacción no es desde luego infundada porque en los países donde están implementados los test genéticos, algunos de ellos también como screenings, y donde el aborto por razones eugénicas está legalizado, los hechos suelen suceder de la siguiente manera: a) identificación por test genético - ya forme parte de un trabajo de screening o no - de un enfermo o de un mero portador; b) si lo que se identifica es un mero portador, a partir de ello son testeados sus progenitores para establecer si constituyen una pareja de riesgo, esto es, si ambos son portadores de genes deletéreos. Obviamente, si lo que se identifica es un nonato enfermo, necesariamente sus progenitores constituyen una pareja de riesgo; c) si se establece que efectivamente constituyen una pareja de riesgo, entonces se procede - en los siguientes embarazos - a un análisis temprano de la condición genética del feto respecto de la patología en cuestión. Naturalmente, el claro propósito aquí es llevar a cabo un aborto si la condición de homocigosis es detectada en el embrión (2). Otra modalidad de conducta abortiva en el marco de los resultados del test genético, menos común por su costo y complejidad, es la siguiente: a partir del conocimiento de que la pareja es una pareja de riesgo, se hace fertilización asistida y se analizan los embriones en orden a desechar los enfermos y, quizás, hasta los embriones que son meros portadores, implantándose sólo los que serán organismos sanos, al menos respecto de la patología en cuestión.

Recordamos al lector no familiarizado con la genética clásica que, de acuerdo a las leyes de Mendel, para una pareja de meros portadores de genes deletéreos en relación a una misma patología de naturaleza recesiva, la probabilidad de tener un descendiente enfermo es del 25%, la de uno ni enfermo ni portador de tales genes del 25% y, finalmente, la de un mero portador del 50%. Cuando uno de los progenitores es enfermo y el otro mero portador, la probabilidad de un descendiente enfermo es del 50%, la de un mero portador del 50% y la de uno ni portador ni enfermo es inexistente. Finalmente, cuando ambos son enfermos, sus descendientes serán necesariamente enfermos. Aclaramos que esta es una exposición un tanto ideal y con fines pedagógicos, ya que patologías genéticas graves como las mencionadas suelen traer consigo problemas de esterilidad.

Volvamos ahora a nuestro primer problema bioético. A pesar de lo dicho, esto es, a pesar de que la actitud abortista expuesta es efectivamente la habitual en casi todos los países que cuentan con esta tecnología de detección, debemos notar que las relaciones entre el aborto y los resultados del test genético - ya sea éste el resultado de una tarea de screening, ya de un test individual (normalmente motivado éste último por el conocimiento de antecedentes familiares) -, es sólo una cuestión de hecho. No necesariamente el único curso de acción en relación al conocimiento que tienen los progenitores de su condición de ser ambos portadores de genes deletéreos es el análisis temprano del embarazo y el eventual aborto. Otro curso posible de acción que se genera a partir de tal conocimiento es la decisión de la pareja de no procrear. Una consecuencia importante de la existencia de esta opción, consecuencia que quiere ser mérito de esta contribución sacar a la luz, es que en virtud de ella el test y screening genético también tienen pleno sentido en los países donde el aborto por razones eugénicas está prohibido. Además, el conocimiento de su condición de pareja de riesgo permitirá también a quienes toman la moralmente cuestionable decisión de procrear siendo una pareja en esas condiciones, estar psicológica y asistencialmente preparados para tal contingencia. Puede notarse claramente en relación a esto último la importancia que tiene el 3er requisito de la WHO, que es conocer como será el curso normal de la enfermedad .

Es llamativo que la mencionada opción ocupe poco lugar en la literatura bioética sobre el tema del test y screening genético referidos a enfermedades recesivas. Pero esto tiene una explicación que referimos brevemente. A diferencia de la mayoría de los test fenotípicos que sólo pueden detectar enfermos, excepción hecha de algunos como el citado de la anemia falciforme, los test genéticos detectan invariablemente también a los meros portadores. En relación a un screening genético o análisis en gran escala esto genera un costo adicional importante: el consejo genético. La existencia de este tipo de respaldo y asesoramiento en todo lugar donde se realicen tareas de screening y test genético ha sido subrayada unánimemente por todas las organizaciones (4). Como es conocido, el consejo genético tiene por finalidad informar a los individuos detectados como portadores de genes deletéreos de patologías como las que nos ocupan, sobre cuáles son sus probabilidades de generar descendientes enfermos y cuáles sus opciones y métodos para evitar situaciones indeseables (5). También el consejo genético debe instruir para que se entienda la diferencia esencial que hay entre tener una patología y ser sólo portador de genes deletéreos y, finalmente, para desterrar actitudes discriminatorias o infundados complejos de culpa, ya que la condición de portación de genes deletéreos es probable que no admita excepciones entre los hombres pues todos llevamos, al menos, de 5 a 10 genes deletéreos. En otras palabras, el consejo genético es educación en genética y esto constituye un gasto económico muy importante cuando en el grupo objeto del screening es muy alta la proporción de meros portadores. En algunas comunidades del norte de Europa, por ejemplo, el gen deletéreo que en estado de homocigosis produce la fibrosis quística (mutación del gen CF que instruye la síntesis de la proteína CFTR), está presente en 1 de cada 25 individuos. Imaginemos entonces la cantidad de portadores y, sobre esta

base, la gigantesca tarea de consejo genético que hay allí por delante, aún suponiendo el uso de medios como el video o las publicaciones.

La complejidad adicional del screening genético por los motivos citados más arriba ha llevado a plantear la cuestión de su realización casi exclusivamente en términos de costo-beneficio y, por lo mismo, ha promovido la opinión de que el screening tiene sentido sólo allí donde la terminación del embarazo es una opción legal a seguir y, se supone, es la que seguirán la mayoría de las parejas cuyo embarazo resulte positivo para el test. De otro modo, para quienes así argumentan, se generaría un gasto superfluo en aquellos países o comunidades donde el aborto no es una posibilidad legal o es una actitud que la comunidad en general censurará. No obstante todo esto, la opción de la paternidad responsable en términos de la decisión de no procrear debe ser situada en un contexto humanístico y no sólo en función del gasto económico. Proveer de un conocimiento que dé la posibilidad a los progenitores de una decisión para evitar el nacimiento de seres con males profundos, insoportables e incurables, como la enfermedad de Lesch-Nyhan, constituye una herramienta indispensable que las instituciones gubernamentales y aún privadas deben arbitrar. Naturalmente, al mismo tiempo que el test y el screening genético detectan meros portadores, ellos siguen cumpliendo la función, antes a cargo del test fenotípico, de detectar tempranamente a los enfermos. En otras palabras y para finalizar nuestro primer análisis, aun en los países o estados donde el aborto por razones eugénicas no es una opción legal ni una acción socialmente aceptable, el costo adicional del screening genético está justificado en términos humanísticos porque da la opción a las parejas de obrar en total conocimiento de los riesgos de sus acciones. Notemos de paso que esta situación permite ver que la expresión, hoy tan escuchada, "paternidad responsable" no necesariamente está vinculada a un contexto abortista.

Como tuvimos ocasión de observar, nuestro primer problema bioético se generaba en el hecho de que los test genéticos detectan a los meros portadores y, a partir de allí, por medio de un efecto cascada, se podían detectar - por ejemplo - parejas de riesgo y, en general, familiares deletéreo-portadores de los primariamente testeados. Esto, a su vez, planteaba el problema ético de la decisión responsable de procrear. Pero notemos que este problema se genera indistintamente en un contexto de screening o en un contexto de test individual porque procede exclusivamente de la posibilidad de hallar meros portadores. No es por tanto un problema bioético dependiente del screening como tal, como lo será el que analizaremos a continuación.

Una opinión bioética y médica muy extendida es que el test genético debe ser voluntario (2). Aunque esto es razonable con respecto al test individual, no lo es - como veremos enseguida - con respecto al screening. El origen de esta opinión sobre la voluntariedad del test es incierto y probablemente múltiple pero, a juzgar por el uso de que de ella se hace, parecería descansar - al menos en cierta medida - sobre dos supuestos: que la base genética de cada uno es algo íntimo y, ciertamente, nadie tiene la potestad de ordenar que el individuo revele su intimidad, y que existe el claro derecho a no ser compulsivamente examinado, al menos, si no hay a la vista riesgos de contagio o epidemias.

Antes de proseguir, es necesario tener en cuenta que el test genético, aunque es unívoco como método - invariablemente consiste en examinar la secuencia de bases de segmentos específicos del DNA de la persona testada -, es genérico en sus fines. Más claramente: el uso del test genético puede dar lugar a situaciones médicas muy diversas y, por lo mismo, a problemas bioéticos también muy diversos. Puede dar lugar: 1) al conocimiento de una base genética deletérea que sólo en conjugación con ciertos factores no genéticos o exógenos desembocará en una patología (es dentro de este contexto que se usa la palabra propensión a y muchas clases de cáncer constituyen ejemplos de esta situación); 2) al conocimiento de una base genética deletérea que, tarde o temprano, desembocará en una enfermedad independientemente de factores no genéticos (podemos pensar aquí en las ataxias); 3) al conocimiento de enfermos por causas genéticas y, finalmente, 4) al conocimiento de meros portadores de genes deletéreos. Recordamos al lector que nuestra atención se dirige sólo a 3) y 4) y sólo en la medida en que los resultados positivos de la prueba pueden incidir sobre futuras opciones y responsabilidades procreativas.

No es difícil apreciar que gran parte del sentimiento de intimidad que despierta el acervo genético de cada uno de nosotros puede estar motivado en razones relacionadas con las situaciones 1) y 2), ya que generalmente no nos gusta conocer por anticipado las ciertas o probables causas de nuestra propia muerte y, menos aún quizás, que las conozcan otros. En cuanto al derecho a decidir no ser médicamente examinados, nos parece que éste puede ser ejercido sólo si no existe la posibilidad de eventuales perjuicios a terceros, como en las situaciones de contagio o si el test involucra, por ejemplo, sufrimientos físicos o gastos inabarcables. Si partimos del clásico e indiscutible axioma que en la sociedad el bien común es anterior al bien individual, entonces deviene evidente que mi derecho a no ser testado - ya en mi aspecto fenotípico, ya en mi genotípico - dependerá de si ello es o no directamente relevante para ese bonum commune que, en el caso que nos ocupa, está representado por los otros cuya salud puede depender de la mía.

Con estas reflexiones en mente, planteamos ahora un típico problema bioético derivado del screening genético. Se trata de los screenings que son ordenados en hospitales públicos para la detección de portadores del gen deletéreo CF, mutación que en estado de homocigocis produce la enfermedad mortal canguina como la fibrosis quística (6). Note

el lector que, aunque hablamos del screening para una mutación del gen CF, esto se hace a modo de ejemplo y lo que bioéticamente se deducirá de este hecho puede serlo de los screenings para otras patologías hereditarias que también guardan relación con opciones y responsabilidades procreativas. Usualmente este screening del gen CF (mutación delta F 508) se hace a través del análisis de todos los recién nacidos dentro de la institución, ya en virtud de un decreto emanado de la autoridad hospitalaria, ya por una ley vigente en la nación, estado o ciudad.

Observemos aquí la cuestión bioética que se plantea: por un lado, es opinión común que el test genético debe ser voluntario y, por otra, es práctica habitual su obligatoriedad en los recién nacidos en las instituciones públicas de salud y se realiza automáticamente. Obviamente, los recién nacidos no pueden decidir por sí mismos y esa decisión corresponde a sus padres o tutores legales; pero el hecho corriente es que en las instituciones donde se practica este screening genético, los padres no son consultados sobre la aplicación del test. Digamos además, que el hecho que normalmente pase inadvertida esta situación de contradicción entre lo que bioéticamente es opinión común sobre la voluntariedad del test genético y su realización automática con nonatos en tareas de screening, no menoscaba su condición de problema ni deja de requerir una solución que es la que intentamos aquí.

Como puede fácilmente advertirse, el mencionado screening para fibrosis quística no solo detectará al enfermo y al portador recién nacidos, sino que también en ambos casos detectará a la pareja de progenitores como portadora (ambos en el caso de la enfermedad y, genéricamente, al menos uno, en el caso de que el testeado sea un mero portador). Para facilitar ahora un más claro planteo de nuestra segunda cuestión bioética, ponemos en boca de un imaginario progenitor los argumentos que creemos que usaría para fundamentar su interposición de un recurso en orden a exceptuar del test a su nonato o, directamente, en orden a impugnar el screening que se realiza en una institución. Esta persona podría argüir sobre las siguientes bases:

a) la detección de un nonato portador, seguido de la comunicación de este resultado a sus progenitores, puede generar graves problemas en la pareja. En primer lugar, causará la incertidumbre sobre si los conyuges constituyen una pareja de riesgo. En segundo lugar, tal incertidumbre puede a su vez producir diferencias internas en la pareja en relación a si cada uno ellos debe llevar adelante su respectivo test o, simplemente, ignorar el asunto. En tercer lugar, si se realizan ambos tests y se concluye que sólo uno de ellos es portador, puede esto generar un complejo de culpa en el portador y/o recriminaciones por parte del no portador. Uno está inclinado a pensar que aquí no podrían tener lugar cuestiones de culpa ya que el mero portador es y será totalmente sano. Pero esto no es tan así porque ese niño podría ver limitadas sus opciones matrimoniales o procreativas si su futura pareja fuera también portadora del mismo gen deletéreo;

b) el segundo argumento que podría esgrimir quien se opone a la realización de un screening genético, como el referido a los genes que producen la fibrosis quística, es el siguiente: existe el derecho a no ser compulsivamente examinado, a menos que existan riesgos razonables de perjudicar de modo directo la salud de otros. Sin embargo, aquí la persona perjudicada - el nonato detectado como portador - ya lo está y nada podrá remediar esa situación. En cuanto a los futuros hijos de la pareja, ellos no constituyen sujetos de derecho por la simple razón de que no existen. En otras palabras, imponer a la pareja de un resultado de test positivo de la condición de mero portador de su nonato sobre la base de que los cónyuges deben saber lo que le puede pasar a sus próximos descendientes es argumentar sobre la base de los que no existen y, fundamentalmente, coaccionar moralmente a la pareja para limitar su derecho de procreación.

Apesar del indudable peso de ambos argumentos, ellos no son concluyentes y, por lo mismo, tampoco capaces de constituir un fundamento. En primer término, nos parece que al derecho a no saber se antepone el deber de saber, esto es, el deber que tenemos de conocer los probables o, a veces, seguros resultados de nuestras acciones procreativas. Esto es así, en primer lugar, porque el resultado de estas acciones recaerá directa y pesadamente sobre la sociedad que es, al fin y al cabo, la que económicamente suele otorgar los fondos para el tratamiento de estas incurables patologías. Pero, y esto es mucho más importantes, también puede recaer sobre quienes iniciarán una vida llena de sufrimientos, limitaciones y, probablemente, infelicidades. Puesto en otras palabras: en la sociedad, la responsabilidad debe quedar tan asegurada como la libertad y, en el caso que nos ocupa, la responsabilidad tiene como condición básica el conocimiento de nuestra constitución genética y lo que ella podría deparar a nuestros descendientes.

Pero ¿pueden quienes no existen ser sujetos de derecho a la salud y constituir el motivo de nuestro deber de saber? Podríamos razonar desde el sentido común y responder con un contundente sí. En tal sentido, podemos recordar aquí toda la argumentación que suele darse en conexión con nuestra obligación de preservar el planeta para las futuras generaciones como un lugar sano y habitable, hecho que implícitamente muestra que las futuras generaciones son de alguna manera sujetos de derecho. También debemos recordar que es un principio asentado en la bioética que las futuras generaciones tienen derechos propios porque sobre esta base se ha argumentado correctamente en contra de la transferencia génica en línea germinal (7). Esto es, en contra del intento de alteración de la composición genética de las células sexuales o del embrión antes de su diferenciación justamente porque a las futuras generaciones se les ha reconocido el derecho a un patrimonio genético inalterado (8). Finalmente, tampoco debe ser desestimado o tenido en menos el argumento que alienta la realización de screenings genéticos para enfermedades como las mencionadas para reducir, mediante la decisión de no procrear, la presencia de genes

deletéreos en el gen pool de la sociedad (2).

Abstract - *Solving Bioethical Problems that Originate in Genetic Testing and Screening for Recessive Diseases*

This article identifies, analyzes and attempts to solve the bioethical problems that originate in the application of genetic testing and screening in order to detect the healthy carriers of harmful genes which, in a stage of homozygosis, cause serious pathologies. More specifically, bioethical dilemmas are raised concerning the procreative options and responsibilities of women who, with the information revealed by these tests, become aware that they are carriers of such genes. As a result, it becomes evident, in the first place, that the application of these detection tests are fully valid (be it either as an individual test, or as part of screening) even in those nations where abortion is not a legal possibility or is socially condemned. And in second place, it becomes clear that the use of genetic screening on nonatos* in an automatic and unauthorized manner can be justified and, in our opinion, should prevail over the traditional voluntary nature that has been required for this type of testing.

* Newborns delivered by Caesarian section or removed from a deceased mother.

Referências Bibliográficas

1. Larrick JW, Burck KL. Gene therapy. New York: Elsevier Science Publishing, 1991.
2. Williamson R. Universal community carrier screening for cystic fibrosis. *Nature Genetics* 1993;3:195-201.
3. Rennie J. Grading the genetic test. *Sci Am* 1994;270:68-74.
4. The Declaration of Inuyama. Twenty Four Round Table Conference of The Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS); 1990 Jul 22-27; Tokyo, Inuyama City. Geneva: CIOMS, 1991.
5. The Minister and State Secretary of Health, Weefere and Cultural Atiairs. Committee of the Health Council of The Netherlands. *Heredity: science and society. On the possibilities and limits of genetic testing and gene therapy.* The Hague 1989;(89/31).
6. Ferec Ç Audrezet MP, Mercier B, Guillermit H, Moullier P, Quere Y, Verlingue C. Detection of over 98% cystic fibrosis mutations in a Celtic population. *Nature Genetics* 1992;1:188-91.
7. Document from the Parliamentary Assembly of the Council of Europa. Thirty Third Ordinary Session. Recommendation 934,1982.
8. Juengst ET. Germ-line gene therapy: back to the basics. *Hum Gene Ther* 1992;3:45-9.

Endereço para correspondência:

Centro de Lógica y Filosofía de la Ciencia
Dpto. de Humanidades
Universidad Nacional del Sur (8000)
Bahía Blanca, ARGENTINA

El autor agradece a la doctora Zulma Mateos por las útiles críticas y sugerencias hechas a la primera versión del artículo.