



Real Academia de Doctores de España

IMPLICACIONES DE LA GENÉTICA
Y GENÓMICA EN EL DIAGNÓSTICO
Y TRATAMIENTO DE LAS
ANOMALÍAS FETALES

DOCTOR D. ANTONIO GONZÁLEZ GONZÁLEZ
Académico de Número y Presidente de la Sección de Medicina

Excmo. Sr Presidente de la Real Academia de Doctores de España
Excmos. Sres. Miembros de la Junta de Gobierno de esta Academia
Excmas. Sras. y Excmos. Sres. Académicos
Distinguidas Autoridades
Señoras y señores

1. INTRODUCCIÓN

Quiero que mis primeras palabras vayan especialmente dirigidas a expresar mi sincero agradecimiento a la Junta de Gobierno de la Academia de Doctores de España por haberme dado la oportunidad de pronunciar este discurso inaugural del Curso 2017-2018 fijado precisamente para hoy , 18 de octubre, por ser el miércoles más cercano a la festividad de nuestra patrona Santa Teresa de Jesús, Doctora de la Iglesia a quien esta misma Academia dedicó una sesión conmemorativa con ocasión del quinto Centenario de su nacimiento, hace ahora 2 años, concretamente el miércoles 21 de octubre del 2015.

No les miento si les digo que me siento muy honrado en aceptar este cometido y en ocupar hoy esta insigne tribuna para dirigirme a todos ustedes como Presidente de la Sección de Medicina, a quien ahora represento y a quien le correspondía este año el gran honor de redactar y leer este discurso.

Bien recuerdo los discursos de apertura de curso, allá en la Universidad, a los que asistía cuando era un jovencito estudiante de medicina, más por curiosidad que por otra cosa. Su contenido seguía casi siempre al mismo hilo conductor: Consolidar la institución, hacer un somero recordatorio de la labor realizada y agradecer las enseñanzas recibidas por nuestros queridos maestros, compañeros y amigos. Me parece que esta filosofía sigue teniendo la misma validez que tenía entonces y la podemos trasladar, sin menoscabo de sus fines, de aquellas facultades a esta docta Academia.

Las dos primeras premisas, encierran como es lógico, una irrenunciable preocupación por la ciencia y el saber científico en general y por las humanidades en particular. En nuestro caso, creo que ambas se han cumplido con creces a lo largo del curso pasado, como ha quedado bien patente en la pormenorizada memoria de actividades que le hemos oído al Excmo. Sr Secretario General de la Academia, Profesor Doctor Don Emilio de Diego.

Me quedaría referirme a la tercera razón, a tener un cariñoso recuerdo para todos aquellos compañeros, amigos y maestros que nos transmitieron sus conocimientos, nos marcaron el camino a seguir y llenaron en su día con su magisterio y su esfuerzo el acervo cultural de nuestra querida Academia. Unos ya no están y a otros no le es posible ya acompañarnos.

Esta obligada relación de interdependencia entre la autoridad intelectual del maestro y la recepción y transmisión del pensamiento, por parte de los discípulos y compañeros más jóvenes, la justifica muy bien el escritor y periodista Pedro G. Cuartango hasta hace pocos meses director del periódico El Mundo cuando, en febrero del 2017, escribía en defensa de este mutuo respeto que “no somos nada sin la referencia de los otros, solo llegamos a ser a través de la mirada de los demás”.

Vaya para todos ellos, nuestro más sincero agradecimiento al que me honra contribuir con la lectura de este discurso.

Hablar de un nuevo curso significa hablar de nuevas perspectivas y renovadas oportunidades, tanto científicas como humanísticas, que la Academia encara ilusionada por formar parte de su cometido que no es otro, como bien sabéis, que el de apoyar el progreso en todas sus disciplinas, potenciarlo y divulgarlo con entusiasmo asiduidad y rigurosidad. Una institución como la nuestra, está obligada a mantener bien abiertas las puertas a la ciencia para que el aire innovador de la vanguardia investigadora nos llegue a todos con la frescura necesaria para despertar el interés, la reflexión y la polémica que los nuevos retos científicos nos imponen y la sociedad nos exige.

Una vez aceptado el compromiso personal de elaborar y leer este discurso, empecé a sopesar cuál podría ser el tema central del mismo. Después de algún tiempo de dudas más que razonables, me incliné definitivamente por el Diagnóstico Prenatal (DP) de las anomalías fetales. Una comprometida parcela de la actividad obstétrica que me es muy familiar y que me da la oportunidad de referirme al papel preponderante que está desempeñando

en la actualidad, la Genética y Genómica en el tratamiento y prevención de la patología del embrión y del feto con sus múltiples implicaciones clínicas, controversias y desafíos.

Aunque no soy genetista, me ha tocado dirigir y conducir durante muchos años, no pocas gestaciones con anomalías fetales de todo tipo, mientras he ejercido esa noble y grata profesión de traer niños al mundo. Una experiencia irrepetible marcada por el compromiso, el respeto y la defensa de la vida del feto como paciente que es de pleno derecho.

Conocedor de mis limitaciones, no sé si seré capaz de hacerlo. Si les puedo asegurar, que he puesto la mejor voluntad, disposición y buen juicio, para configurar una exposición acorde con la respetuosa solemnidad que esta sesión inaugural merece y con el humilde bagaje científico y asistencial que he ido acumulando año tras año, en el ejercicio de mi profesión como obstetra y cuidador de la salud de la mujer y la de sus hijos.

Así pues, el tema a que nos vamos a referir es un episodio más de los muchos que pueden acontecer durante el embarazo, en ese transcurrir biológico en el que se va fraguando, mes tras mes, el desarrollo anatómico y funcional del feto o del bebé como ahora decimos, en un alarde tan singular como prodigioso. El final de la gestación, el nacimiento mismo, se puede considerar como el resultado de dos felices acontecimientos. Uno estrictamente obstétrico y científico y otro más cercano, emotivo y personal que trae consigo la salud desbordante de ese singular y lloroso personajillo que un buen día se nos presenta en este mundo. A veces, este final no es exactamente así.

2. DIAGNÓSTICO PRENATAL (DP)

2.1. *Generalidades*

El diagnóstico prenatal es un tema difícil en el que concurren complejas circunstancias clínicas y éticas que hacen que cada malformación o anomalía sea un reto que pondrá a prueba la capacidad asistencial del equipo sanitario para dirigir con acierto y responsabilidad la salud del no nacido, en el que se van a ver implicados un nutrido grupo de biólogos moleculares, genetistas, naturalmente obstetras y neonatólogos que aúnan sus esfuerzos en beneficio de la salud del más indefenso, pequeño, y callado de todos los pacientes

posibles a través de una subespecialidad que se denomina Medicina Materno-Fetal.

Hay otras razones que refuerzan aún más el tema que vamos a tratar.

Las malformaciones congénitas constituyen un serio problema de salud pública y por tanto de gran interés para toda la población. A pesar de todo lo que hemos avanzado últimamente en el conocimiento del desarrollo fetal, y todo lo que ocurre en el mundo intrauterino durante las 40 semanas que dura la gestación, las malformaciones siguen siendo un tema complejo, porque son difíciles de diagnosticar y porque comportan evidentes limitaciones terapéuticas, sin contar otras alteraciones de tipo psicológico fundamentalmente, que suelen alterar, de repente, la vida de sus confiados e ilusionados progenitores.

He tenido en cuenta también al elegir este tema el gran impacto que están teniendo los recientes descubrimientos científicos llevados a cabo en el campo de la biología molecular, de la genética (estudio pormenorizado y evolutivo del ácido desoxirribonucleico (ADN) , de la genómica (centrada en investigar la mejor forma de “mejorar” su estructura) y su directa aplicación en reproducción humana , lo que me permitirá abordar y reflexionar sobre las últimas novedades diagnósticas y transmitirles algunas referencias en materia de ingeniería genética cuyo desarrollo además de espectacular, parece irreversible.

Estoy seguro, por último, que el tema del diagnóstico prenatal (DP) despertará, sin duda, el interés de nuestra institución al estar inevitablemente relacionado con otras disciplinas cercanas con representación bien significativa dentro de nuestra Academia, como son las Secciones de Ciencias Experimentales, Veterinaria, Derecho, Humanidades, Teología... etc., igualmente comprometidas, por lo menos en parte, con este tema y con su difusión en todos los foros científicos.

2.2 . Diagnóstico prenatal. Recuerdo histórico

Pero vayamos al grano. Los grandes avances científicos normalmente, ni se producen de la noche a la mañana, ni se justifican en acciones y descubrimientos aislados. Es una conjunción de circunstancias y de episodios, fortuitos unos y meditados otros, los que marcan siempre los nuevos caminos y le dan un inesperado volantazo al curso habitual y cansino de la historia.

A mi entender, la historia del DP y su progresivo desarrollo hasta como hoy lo conocemos, arranca de un puñado de descubrimientos científicos que aun con sus errores y equivocaciones, generaron un campo propicio para su desarrollo en beneficio de la humanidad. Resumo algunos de los más significativos:

2.2.1. Estudios de embriología

El desarrollo humano, sobre todo cuando se desvía de la normalidad, siempre ha despertado gran interés y una natural curiosidad. No puedo recoger todos y cada uno de los descubrimientos anatómicos y embriológicos más significativos pero sí dejar constancia de algunos de ellos. En el siglo XVII, Fabricius de Aquapendente estudió con gran meticulosidad los embriones de muchos animales. Girolano Fabricius dibujó e ilustró por aquel entonces lo que denominó el feto formado. Graff, Marcello Malpighi, Hamm y Leeuwenhoek, estudiaron al microscopio el folículo ovárico y los espermios

Caspar Friedrich Wolf, ya en el siglo XVIII, emitió la teoría de la epigénesis que afirmaba que el desarrollo del feto resultaba del crecimiento de células especializadas. En los siglos XVIII y XIX eminentes embriólogos como Schleiden y Schwann fueron los autores de la teoría celular que establecía que el cuerpo se constituye a base de una compleja suma de células.

La diversidad de embriones humanos reunidos en la Carnegie Collection por Frank Mall en el año 1887, contribuiría enormemente a conocer con precisión el crecimiento del embrión humano en los diferentes meses de la gestación (1).

2.2.2. Genética y Biología Molecular

Paralelamente a estos avances anatómicos se van sucediendo también otros muchos no menos destacados en la historia de la reproducción humana, ligados más específicamente a la biología y a la genética que van apareciendo sucesivamente en el siglo XIX con los trabajos de Charles Darwin, Gregor Mendel (1885 y 1886), Walther Flemming y en el XX con los de Sutton y Boveri, entre otros muchos.

En el año 1866 el médico inglés John Langdon Down describió el Síndrome que lleva su nombre. Creyó erróneamente siguiendo a Darwin, que se trataba de una regresión racial o estado filogenético más primitivo.

El descubrimiento de los ácidos nucleicos se debe a Friedrich Miescher que en el año 1869 aisló del núcleo de las células una sustancia ácida que llamó nucleína.

Von Winiwater creía allá por el año en 1912, que los cromosomas humanos eran 47 y Painter, en 1923, anunció que eran 48. Por fin, Tijo y Levan establecerían en 1956 que el número de cromosomas humanos eran 46.

El médico francés Jerome Lejeune en el año 1958, casi un siglo después, estableció que el Síndrome de Down era un trastorno genético relacionado con la presencia de 47 cromosomas por trisomía del par 21 y que estaba originado, en el 95% de los casos, por una no disyunción meiótica en el óvulo lo que daba lugar a dos células hijas anormales, una con 24 cromosomas y otra con 22. La fecundación de aquella por un gameto haploide daría lugar a la trisomía 21.

Lejeune, descubriría que el Síndrome del maullido del gato se debía a una deleción autosómica terminal del brazo corto del cromosoma 5. Murió en 1994 sin haber conseguido el Premio Nobel como se esperaba. A pesar de todo, se le reconoce, por estos hallazgos, como uno de los padres de la genética moderna y un gran defensor de la vida lo que le ocasionaría no pocas dificultades.

En el año 1953 James Watson y Francis Crick descifraron la estructura del ácido dextrorribonucleico (ADN), esa tozuda, precisa y obstinada molécula que tantos secretos guarda sobre el origen de la vida y a la que ellos mismos llegaron, sorprendentemente, a llamar “molécula estúpida” como el propio Watson relata en su libro “La doble hélice” que en este mismo año 2017 alcanza ya su tercera edición y cuya lectura les recomiendo (2).

Un año antes en 1961 Gordon Allen y colaboradores habían ratificado en el *American Journal of Human Genetics* que el mongolismo y la trisomía 21 correspondían a la misma entidad (3).

Lewis, Nüsslein-Volhard y Wieschaus recibieron el Premio Nobel de Fisiología y Medicina del año 1995 por el descubrimiento de los genes que controlan el desarrollo embrionario y James Watson, Crick y Wilkins el de Medicina también de 1962 por el descubrimiento del ADN. El propio Watson se atrevió a decir que el cambio del siglo XX al XXI se hallará para siempre vinculado al desciframiento del mapa genético humano. El

bioquímico norteamericano Paul Berg centró sus investigaciones en el ADN recombinante siendo el primero en conseguir un ADN híbrido, recibió el Premio Nobel Química en el año 1980 compartido con Walter Gilbert y Frederick Sanger.

No quiero, entre estas notas, dejar de mencionar algunas fechas y descubrimientos bien significativos que han contribuido al desarrollo espectacular que ha tenido, en los últimos años, la biología molecular. Edwards y Steptoe, considerados como los padres de la fertilización in vitro, como todos bien sabéis, lograron en el año 1978 con la ayuda de la genética y de la ecografía, el nacimiento de Louise Brown, primer bebé probeta de la historia

En el año 1990 Kary Mullis, bioquímico americano, desarrolla y perfecciona la técnica PCR (polimerasa chain reaction), capaz de copiar millones de veces pequeñas cantidades de ADN mediante la enzima ADN-polimerasa, por la que obtiene junto a Michael Smith, el premio Nobel de Química en 1993. Una prueba imprescindible actualmente en biología molecular.

En 1992 la revista Lancet publica que se ha conseguido por primera vez, la microinyección intracitoplasmática de espermios (ICSI) por Van Steirteghen.

En el año 1997, Ian Wilmut y Keith Campbell del Instituto Roslin de Edimburgo anuncian que han podido clonar una oveja adulta, la célebre y mediática oveja Dolly que todos recordáis, mediante una célula adulta

Poco a poco y de forma ininterrumpida en los últimos años, la genética, la epigenética y la genómica, han ido invadiendo no pocas parcelas del saber científico como el origen de la vida, la evolución de la especie, las enfermedades hereditarias, la oncología, la medicina legal y naturalmente, la que hoy nos ocupa, la de las malformaciones congénitas fetales cuyo desarrollo, interpretan y creen muchos expertos, que se debe, por lo menos en parte, a un error de transcripción del ADN.

Podría extenderme mucho más en estas y otras muchas figuras señeras e influyentes de la genética moderna y de la biología molecular que han contribuido con sus descubrimientos al desarrollo del DP, pero no dispongo del tiempo suficiente para ello y he de referirme, irremisiblemente, a otros métodos complementarios básicos e imprescindibles en el Diagnóstico Prenatal.

2.2.3. *Implantación de la Ecografía*

Se puede decir con toda seguridad que en el estudio del “mundo Fetal”, hay dos etapas bien diferenciadas, una antes, y otra después de la implantación generalizada de la ecografía allá por los últimos años de la década de los sesenta del pasado siglo XX.

El método que más y mejores resultados nos ha dado a los obstetras en el estudio y conocimiento del mundo fetal es, sin lugar a dudas, la ecografía. Introducida en Obstetricia en el año 1958 por el médico escocés Ian Donald, no ha dejado de crecer desde entonces y ha sido considerada como el avance médico más destacado de todo el siglo XX. Con los desarrollos de las técnicas 3-D y 4-D, se han podido “ver y apreciar” con nitidez la morfología y estructuras anatómicas fetales así como sus reacciones a situaciones de estrés, lo que se ha llamado también “temperamento fetal” y que tiene que ver con su desarrollo neurológico.

Ahora sabemos ver, gracias a la ecografía, lo que antes era todo un misterio y una ignorante suposición. Hemos descubierto que los fetos alternan periodos de sueño y vigilia, de reposo y actividad física, que hacen extensiones y flexiones periódicas del tronco y extremidades, que degluten, bostezan y sonríen, que patean y se irritan y que descansan plácidamente disfrutando de esa especie de “spa” que rodea y arrulla su tranquila y placentera vida prenatal.

La ecografía por un lado y la genética y genómica por otro, constituyen las dos bases fundamentales sobre las que pivota el DP en la actualidad.

3. ANOMALÍAS FETALES. INCIDENCIA, CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO

Se entiende por Diagnóstico Prenatal (DP) todas aquellas acciones, procedimientos y conductas realizadas durante la gestación con este triple objetivo: excluir o poner en evidencia un defecto o enfermedad congénita, hacer su diagnóstico lo más precoz y preciso posible y procurar prevenir o atenuar sus efectos sobre la salud fetal (4).

La Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO) entiende por defecto congénito “toda anomalía del desarrollo morfológico, de tipo estructural, funcional o molecular presente al nacer, aunque algunas puedan manifestarse más tarde. Pueden ser externas o internas, familiares o esporádicas,

hereditarias o no, únicas o múltiples”, compatibles o incompatibles con la vida postnatal (5).

¿Qué incidencia tienen las malformaciones y cuáles son las más significativas?

Se estima que hasta un 4-7% de nacidos pueden presentar al nacer algún tipo de anomalía congénita. El interés científico por esta patología viene dado porque todas las malformaciones, sea cual fuere su causa etiológica (genética, ambiental o multifactorial) representan un serio problema de salud al responsabilizarse de forma directa o indirecta, de hasta una tercera parte de la morbilidad y mortalidad infantil en el primer año de vida. La medicina actual centra sus esfuerzos en prevenir su ocurrencia y atenuar su impacto (5,6).

3.1. Tipos de Malformaciones

Siguiendo a Grebner (7) se distinguen varios tipos de Anomalías Fetales:

a) *Anomalías cromosómicas*. Inciden en el 0,5-1,0 % de los recién nacidos (RN) y suponen el 12 -14% de todas las malformaciones. (5)

Las más frecuentes son las aneuploidías o alteraciones en el número de cromosomas Como ejemplos más significativos citaremos las trisomias de los autosomas 21 (Síndrome de Down), 13 (Síndrome de Patau) y 18 (Síndrome de Edward), en todas ellas hay un cromosoma adicional. Las personas afectas de una triploidías tienen en cada célula una copia extra en cada uno de los 23 pares de cromosomas. En el caso de trisomias en mosaico se puede advertir que el cromosoma extra no aparece en la totalidad de las células del organismo.

Entre las alteraciones de los cromosomas sexuales citamos la monosomía (X,0) o Síndrome de Turner, el Síndrome de Klinefelter que se presenta en varones con una dotación cromosómica trisómica (XXY) (hipogonadismo masculino) con un cromosoma X adicional y el Síndrome XXX que se presenta en mujeres igualmente con un cromosoma X adicional.

Todos estos niños tienen una viabilidad reducida y presentan con mucha frecuencia aunque no siempre alteraciones estructurales (anatómicas) múltiples, estatura corta y deficiencias intelectuales.

b) *Enfermedades hereditarias mendelianas o monogénicas*. Inciden en el 1-1,5% de nacidos. Afectan a los autosomas y a los cromosomas sexuales. Se heredan unas con carácter dominante y otras recesivo y recurren en un 25-50% de los casos. En ellas se incluyen un gran número de errores metabólicos como los que afectan a enfermedades relativamente bien conocidas y comunes como la fibrosis quística, la distrofia muscular de Duchenne, la distrofia miotónica infantil, el riñón poliquístico, la neurofibromatosis, enfermedad del cromosoma X débil, hemofilias A y B y otras muchas patologías relacionadas con el metabolismo de los aminoácidos, carbohidratos, lípidos, colágeno, purinas, pirimidinas... etc. Hay cientos de enfermedades monogénicas que aún no se conocen su etiología y trascendencia fetal. (8).

Se trata de defectos enzimáticos en la estructura molecular del DNA que afectan a un solo gen. No se pueden detectar mediante el análisis citogenético convencional sino mediante el análisis bioquímico del propio gen (de su DNA) o de algún metabolito que interactúa con él como es el caso de la hiperplasia suprarrenal congénita, debida a una deficiencia enzimática de la 21-hidroxilasa ocasionando un aumento de la 17-hidroxiprogesterona y consecuentemente, una masculinización de los genitales externos.

En 1992 McKusik (9) publicó un trabajo en el que estimaba que de este grupo se podían diagnosticar ya entonces hasta 300 enfermedades. Hoy día, esta cifra sobrepasa las 3.500-15.000 patologías y su número no deja de aumentar.

c) *Otro grupo está formado por las enfermedades cuya etiología es debida a factores genéticos y ambientales* como la espina bífida o malformación en la que tiene lugar un defecto en el cierre del canal neural con las complicaciones neurológicas correspondientes.

d) *Malformaciones debidas a un efecto ambiental teratogénico* de cualquier orden.

Por razones que bien se entienden, no nos podemos referir a todas ellas, así que nos centraremos principalmente en las cromosómicas y en menor medida, en las monogénicas.

¿Cómo se sospecha su presencia?

Mediante la presencia en la historia clínica de la embarazada de ciertos datos clínicos que llamamos factores de riesgo que incluyen: La existencia de antecedentes familiares o personales patológicos, abortos, muertes intrauterinas, edad avanzada de la gestante, apreciación de crecimiento intrauterino retardado y hallazgos ecográficos sugestivos (marcadores ecográficos)

¿Cómo se realiza el diagnóstico prenatal? Mediante diferentes análisis y pruebas, unas de probabilidad o sospecha y otras, de confirmación. Veamos algunas de las más empleadas.

3.2. *Cariotipo convencional y pruebas invasivas*

La puesta en evidencia de un aneuploidia fetal comenzó a generalizarse y extenderse en la población de embarazadas hace algo más de 50 años y estaba centrada en la realización de un cariotipo fetal que ahora llamamos convencional y que se obtiene a partir del cultivo celular del líquido amniótico obtenido por amniocentesis. Prueba relativamente fácil pero no exenta de riesgos, pues se estima que ocasiona hasta un 1% de pérdidas fetales. La indicación principal para su realización era la edad materna avanzada (más de 40 años al principio y más de 35-38 años después).

A finales de siglo pasado, se fueron añadiendo otros dos métodos de gran trascendencia práctica, la biopsia corial y la cordocentesis. En la biopsia, que se realiza en la semana 9ª de la gestación, el estudio de los cromosomas se hace sobre una muestra de tejido fetal placentario. Para la cordocentesis se cuenta con sangre del propio feto obtenida de la punción del cordón umbilical hacia la semana 18 del embarazo. Las tres tienen una gran capacidad y seguridad diagnóstica y se les llama pruebas invasivas que hay que tratar de evitar siempre que sea posible (10,11).

3.3. *Cribado combinado del segundo trimestre. (Test del triple screening)*

A partir de la década de los años noventa del pasado siglo, se fue fraguando y consolidando un método alternativo y no invasivo con el que poder estimar la probabilidad de riesgo que puede tener una embarazada de tener un bebé con una malformación fetal. Así nació el Test del triple screening llamado así por incluir tres parámetros en el estudio: datos ecográficos respecto al grosor en milímetros del pliegue nucal y la determinación en sangre materna de dos marcadores bioquímicos, la proteína específica del embarazo

(PAPP-A) y una hormona, la gonadotropina coriónica (Beta-HCG). A este análisis se le conoce también como cribado combinado del primer trimestre (12,13).

Como su nombre indica, la prueba no es diagnóstica, sino de cribado y se le realiza de forma rutinaria a todas las gestantes entre las semanas 8 y 13 de gestación. El resultado divide a las gestaciones en dos grupos: De alto riesgo o de bajo riesgo de acuerdo a que la probabilidad de aneuploidia sea superior o inferior respectivamente a 1 caso por cada 250-300 embarazos. Cuando el riesgo es alto procede la confirmación diagnóstica mediante una prueba invasiva. Si el riesgo es bajo se descarta este último paso.

La tasa de detección del test para una aneuploidia es superior al 75% con un porcentaje de falsos positivos menor del 3%. Según Palomaki y cols. (14), con este proceder se pueden detectar hasta el 90% de las trisomias 21 con una tasa de falsos positivos del 2%.

3.4. *Microarray Genómico*

El cariotipo convencional se ha visto superado recientemente por otras pruebas genéticas mucho más sensibles y eficaces. Una de ellas, quizá la más utilizada en la práctica es el “microarray genómico”, también llamado “cariotipo molecular“, que además de anomalías cromosómicas grandes, puede detectar otras submicroscópicas como microdeleciones (pérdidas) y microduplicaciones (ganancias) del DNA de 1000 pares de bases de tamaño que difieren del genoma representativo y que quedan habitualmente ocultas a las técnicas citogenéticas tradicionales.

A estas pérdidas o ganancias de material genético se les llama “variantes del número de copias” o CNV (por sus siglas en inglés, Copy Number Variants) que pueden ser benignas, patológicas o de significado incierto (VUS) (Variants of unknown significance), llamadas así porque se desconoce realmente si se asocian o no a un fenotipo anómalo (15, 16).

Hay dos tipos de microarray: el Array-CGH (hibridación genómica competitiva) en el que se compara un ADN conocido con el ADN fetal que queremos estudiar y el Array-SNP (single nucleotid polymorphisms) que compara la intensidad de la hibridación entre el ADN control y el ADN investigado (Cigudosa y Lapunzina) (17).

La prueba se realiza a partir de pequeñas muestras de líquido amniótico, de tejido placentario o de sangre del cordón umbilical, cualquier otra muestra biológica fetal que contenga ADN, es igualmente válida. Se basa en una hibridación sobre una matriz o plataforma de sondas de ADN de distintas resoluciones. No requiere cultivo celular y tiene una resolución entre 10 y 1000 veces superior al cariotipo convencional. Según del Campo y cols. (15), es capaz de poner en evidencia hasta un 6-9% de anomalías adicionales a las que habitualmente detectan otros métodos. Sin embargo, tiene sus limitaciones y no es una prueba válida para el diagnóstico de mutaciones o translocaciones cromosómicas (del Campo y cols.) (15), Borrell y cols.) (18).

Se utiliza con asiduidad para establecer si una determinada malformación estructural (ecográfica) está o no relacionada con un determinado cariotipo. Además de su aplicación en Obstetricia, se va extendiendo su uso también en Neonatología como análisis de primera línea para el estudio de la discapacidad intelectual y trastornos del desarrollo del recién nacido (15).

¿Cuándo está indicado hacer un microarray? En todas aquellas circunstancias clínicas en que se necesite una resolución diagnóstica mayor que la esperada con el cariotipo convencional, principalmente cuando estemos ante cualquier malformación estructural fetal observada por ecografía o bien, cuando esté indicada por la causa que fuere, una prueba invasiva (15, 19, 21).

Esta prueba es tan eficaz, válida y rápida (el resultado está disponible en 8 días) que aunque resulte cara (400 euros), algunos expertos recomiendan ya que se haga una oferta UNIVERSAL de microarray a toda la población de gestantes sean de alto o bajo riesgo para anomalías fetales. En la actualidad, se realiza de forma sistemática en todas aquellas gestaciones en que la ecografía ha detectado cualquier malformación anatómica fetal, para poder corroborar o excluir una anomalía cromosómica asociada. Opinión con la que estoy absolutamente de acuerdo.

3.5. Hibridación fluorescente *in situ* (*Fluorescent in situ* hibridación, *FISH*)

El estudio citogenético en esta prueba se basa en hibridar los cromosomas pero con sondas que emiten fluorescencia permitiendo así su visualización y estudio. Es una técnica rápida que permite igualmente detectar microdeleciones, inversiones y duplicaciones.

Los últimos peldaños incorporados con éxito al DP son la resonancia magnética (RM) y el análisis del ADN fetal libre en sangre materna:

3.6. *Resonancia magnética nuclear (RMN)*

La RM para el diagnóstico precoz de las malformaciones la introdujo Smith (22), en el año 1983 y supone una ayuda de gran valor adicional a la ecografía. Ha mostrado su gran utilidad diagnóstica para las malformaciones cerebrales y para controlar el desarrollo y madurez del cerebro y del pulmón fetal.

3.7. *Estudio del DNA fetal en sangre materna (Noninvasive prenatal screening, NIPS)*

En los últimos años, el estudio genético fetal se ha ido polarizando en el análisis del ADN fetal libre (cell-free Fetal DNA) presente en la sangre materna. Una técnica realmente magnífica que se está adaptando cada vez con más asiduidad.

El ADN fetal libre en sangre materna proviene de la destrucción (apoptosis) de células placentarias o de eritroblastos fetales que pasan la placenta hacia la circulación materna. Hay evidencias de que este proceso se inicia muy pronto, sobre la semana 5 de amenorrea y se estima que la cantidad de ADN fetal en el plasma sanguíneo materno alcanza proporciones de alrededor de un 3-6%.

Fueron Lo y Corbetta (23), los primeros que, en el año 1997, evidenciaron la presencia de DNA fetal libre en el suero de las embarazadas.

En el año 2008 Chitty y cols. (24), utilizando este hallazgo, consiguieron determinar de esta manera el Rh fetal, un verdadero hito diagnóstico que nos ayudó mucho a los clínicos que luchábamos entonces contra la enfermedad hemolítica fetal por incompatibilidad Rh (anti-D). Los mismos Lo y Chiu (25), publican en el 2008 excelentes resultados en la detección de las aneuploidias fetales con este sencillo método que en modo alguno supone un riesgo para el feto.

En el año 2011 Ehrich y cols. (26), demuestran la utilidad de secuenciar el ADN fetal libre en sangre materna para diagnosticar la trisomía 21 y se inclinan por el método denominado MPSS (Massively Parallel Shotgun

Sequencing) que utiliza plataformas de secuenciación de última generación que permiten secuenciar las primeras 36 bases de millones de fragmentos del cromosoma 21 con lo que se pueden detectar hasta el 98% de todas las trisomías 21 con una tasa de falsos positivos del 21 %. Ashoor y cols. (27), fueron capaces de detectar con este método el 100% de los casos de Síndrome de Down y el 98% de las trisomías 18 o Síndrome de Edward.

Otros muchos autores han seguido esta línea diagnóstica con excelentes resultados y el método se ha ido generalizado fundamentalmente a partir del año 2011, cuando el American College of Obstetricians and Gynecologists and the Society for Maternal-Fetal Medicine recomendó realizar este CRI-BADO en gestantes de riesgo para anomalías cromosómicas, como mujeres mayores de 35 años, portadoras de una traslocación robertsoniana, antecedentes de fetos trisómicos o con alteraciones anatómicas y estructurales de cualquier orden.

Su desarrollo y aplicación ha resultado imparable y aunque es una prueba costosa, el hecho de poder disponer en muy pocos días (8-15) de un resultado negativo, ha facilitado enormemente su utilización en la práctica clínica. Si bien, hay que consignar que si el resultado es POSITIVO, obliga necesariamente a su ratificación mediante una prueba invasiva. Para el Síndrome de Down tiene un gran valor predictivo negativo cercano al 100% (Committee Opinion N° 640) (28).

El material genético obtenido en la muestra se procesa y es válido para el diagnóstico de las principales aneuploidias como las grandes trisomías de los cromosomas 13, 18, 21, 16 y 22, alteraciones en los cromosomas sexuales, microdeleciones y para las enfermedades monogénicas.

Hay dos tipos de análisis prenatal fetal en sangre materna:

- El Test Estándar que está diseñado para el diagnóstico de las trisomías mayores para las que alcanza una sensibilidad del 100%, siempre que el contenido de ADN en la muestra supere el 4 %. Un ejemplo del mismo es el Harmony Test, basado en una secuenciación selectiva de regiones seleccionadas en los cromosomas 13,18 y 21. El resultado establece un riesgo numérico para cada una de estas posibles trisomías tras analizar conjuntamente el ADN, la edad materna y la edad gestacional. (Gregg y cols.) (29), Pérez Pedregosa y cols. (30)

- El Test Ampliado con el que se pueden detectar hasta 5 microdelecciones: Síndrome de George, Síndrome de delección 1p36 que produce incapacidad intelectual, síndrome de Cri-du-Chat (maullido del gato), Síndrome de Angelman y Síndrome de Prader-Willi también asociado igualmente a discapacidad intelectual.

La validez diagnóstica del método es muy alta, se admite que tanto la identificación como la cuantificación del ADN fetal alcanza una Sensibilidad entre el 80-100% y una Especificidad entre el 98-99,7% (Bianchi y cols.) (31). Aunque su Valor Predictivo Negativo es muy alto, (mayor del 98%), no garantiza totalmente que el niño esté sano (28).

En un reciente metanálisis publicado en febrero del año 2015 en la prestigiosa revista *Ultrasound Obstetrics and Gynecology* sobre el análisis del ADN en sangre materna se concluye que tiene unas tasas de detección que alcanzan el 99,2% (CI 98,5-99,6%) para la trisomía 21, un 96,3% (CI 94,3- 97,9%) para la trisomía 18 y un 91,1% (CI 95-85%) para trisomía 13. Los falsos positivos oscilaron entre un 0,09% para la trisomía 21 y un 0,13% para las trisomías 18 y 13. (M Gil y cols.) (32).

Según estos mismos autores, para las anomalías de los cromosomas sexuales la precisión diagnóstica está en torno al 95% y en el caso concreto de la monosomía X la tasa de detección no supera el 90,3%.

Peores resultados se obtienen en el diagnóstico de las monosomías X, que según la doctora Mar Gil la tasa de detección no supera el 90,3%.

La efectividad del test se encuentra limitada para translocaciones no balanceadas, delecciones y duplicaciones. Tampoco determina si la trisomía 21 es debida a un cromosoma extra o a una translocación robertsoniana. Tiene hasta un 1-8% de fallos en el caso de realizase antes de la semana 10 o bien cuando se trate de pacientes con alto índice de masa corporal en las que la fracción de DNA fetal suele ser baja (menos del 4% del total).

Hay que insistir que este procedimiento, muy extendido en la actualidad, no es una prueba diagnóstica, sino un simple test de cribado y, por lo tanto, ante un resultado positivo es obligado realizar una prueba invasiva para su confirmación.

El análisis es rápido (8-15 días), aunque caro (alrededor de 600 euros) y está en manos de determinadas compañías privadas extranjeras que tienen

patentadas secuencias específicas del ADN con las que trabajan. Habitualmente todas las pruebas que se solicitan en España son enviadas a EEUU para su análisis. Nuestra sanidad pública no cubre aun este análisis.

3.8. Algunas consideraciones específicas sobre el diagnóstico de las Enfermedades Monogénicas

Las enfermedades monogénicas, que ya hemos comentado anteriormente, están causadas por alteraciones patogénicas en la secuencia del ADN de un único gen, tienen diferentes etiologías (mutaciones puntuales o cambios en un único nucleótido del ADN, grandes deleciones, duplicaciones, incremento en el número de repeticiones de un determinado trinucleótido, etc. etc.). Su diagnóstico genético requiere técnicas moleculares diferentes en dependencia del tipo de enfermedad que se quiera investigar.

En el caso p.e. de la distrofia muscular de Duchenne que se transmite de forma recesiva ligada al cromosoma X, está originada generalmente por grandes deleciones o duplicaciones del ADN en el gen DMD, aunque hay un 35% de casos que se deben a mutaciones puntuales del mismo gen. Su diagnóstico molecular requiere una técnica especial denominada MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) capaz de detectar los grandes reordenamientos causados por las deleciones o duplicaciones del ADN.

Si se tratase de otra enfermedad pongamos p.e. la fibrosis quística, causada por mutaciones puntuales y con herencia autosómica recesiva, la técnica diagnóstica se basa en la prueba PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) con la que se obtienen numerosas copias de la región del ADN donde se localiza la mutación para su posterior secuenciación y poder confirmar así la presencia o ausencia de la misma.

Durante el embarazo, el diagnóstico de las enfermedades monogénicas se hace con muestras fetales obtenidas mediante pruebas invasivas o bien no invasivas a expensas del estudio del ADN fetal libre en sangre materna. A nivel práctico y en lo que se refiere al Diagnóstico Prenatal, caben dos posibilidades de sospecha, para efectuar el estudio pertinente: Que la pareja tenga antecedentes familiares de la enfermedad o que ya se sepa que son portadores bien que aparezcan signos clínicos o ecográficos fetales sospechosos de la anomalía.

Si se sospecha una fibrosis quística se puede realizar el análisis del gen CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) mediante el estudio de las mutaciones más frecuentes descritas en esta enfermedad utilizando kits comerciales específicos, o bien realizando un panel de secuenciación masiva con la técnica NGS (next generation sequencing) secuenciando el gen CFTR completo responsable de esta patología. Si la anomalía detectada sugiere otra patología, como puede ser una displasia esquelética, se puede realizar un panel de secuenciación masiva que incluya los genes descritos hasta la fecha para esa patología.

Cuando se trate de un feto que presenta múltiples anomalías y se sospeche su origen genético, se recomienda valorar su diagnóstico mediante los test rutinarios (cariotipo convencional o arrayCGH). En el caso de no llegar así al diagnóstico, el Colegio Americano de Genética Médica y Genómica (Committee Opinion 682,2016) (16). Recomienda la secuenciación de todas las regiones del ADN codificantes de todos los genes presentes en el ADN humano, aunque solo si se hace dentro de un contexto de ensayos clínicos, por lo menos hasta que se publiquen suficientes datos y estudios sobre su validación.

4. SOBRE EL ABORTO Y LA DIRECCIÓN OBSTETRICA DE LAS ANOMALÍAS FETALES

El diagnóstico inesperado de un niño con una discapacidad física, psíquica o mental es una verdadera tragedia que altera todas las previsiones, ocasiona un gran impacto psicológico en los padres y crea en el personal facultativo, una enorme preocupación e inquietud.

Razón tenía Elena Fortun (Pseudónimo que utilizaba la escritora madrileña Encarnación Aragonés de Urquijo, nacida en Madrid en 1886 cuando escribía a Carmen Laforet desde Buenos Aires en el año 1947 y le decía que “ un hijo es el sentimiento más profundo de nuestro corazón”. No es extraño que con la llegada inesperada de un resultado anómalo, la ilusión desbordante de la pareja se desmorone de repente, cambien sus planes y les invada una irremediable sensación de desazón ansiedad e incertidumbre. El equipo médico que controla y dirige el embarazo se enfrenta a un reto, para el que se le exige la mayor prudencia, responsabilidad y compromiso.

El bebé, ya lo hemos dicho, es un niño en proceso, el más pequeño, callado e indefenso, pero paciente de pleno derecho. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda su protección igual que la de cualquier otro individuo. ¿Qué hacer?, ¿qué postura tomar?, ¿cómo decirlo?, ¿cómo enfocarlo?, ¿aceptarán los padres este contratiempo? La conducta a seguir debe basarse fundamentalmente en estos cuatro puntos:

a) El primero es el de la “precisión diagnóstica de la anomalía fetal” (marco científico). Antes de realizar las pruebas pertinentes hay que ofrecer a los padres una información objetiva y meticulosa sobre las pruebas que vamos a realizar y cuál es su significado. Tras la confirmación diagnóstica, evitando resultados falsos positivos y negativos, informar sobre el verdadero alcance de la anomalía y sus posibles repercusiones. Lo importante es ceñirse a la verdad científica y evitar opiniones tendenciosas y actitudes paternalistas (33, 34, 35).

De esta manera, los médicos tenemos que especificar con la mayor precisión posible, si se trata de una anomalía cromosómica o monogénica, si es o no compatible con la vida, si cabe algún tratamiento médico o quirúrgico, si la anomalía detectada es estática o progresiva, sus repercusiones clínicas y por último, si es necesaria o no, la finalización del embarazo y la vía más adecuada para ello, es decir, parto vaginal o cesárea. Demasiadas incógnitas, demasiadas limitaciones y demasiadas dudas. Esto hace que la conducta pueda ser demasiado compleja y hasta contradictoria.

b) El segundo punto es la opinión de los padres (marco familiar). Tras la confirmación definitiva del diagnóstico, hay que darles un tiempo para que reflexionen y escuchar con atención sus planteamientos dependiendo de la mayor o menor gravedad de la malformación y si es compatible o incompatible con la vida. En este último sentido es donde se dirimen las mayores controversias dentro de las dos posturas básicas a tomar. Una parte de la sociedad se suele declarar en favor de la vida sea cual fuere la patología fetal y otra, que dirige sus preferencias y se inclina por la interrupción voluntaria de la gestación (36).

c) Cumplimiento de las normas vigentes (marco legal) respecto a la interrupción legal del embarazo (IVE).

La Ley Orgánica 9/1985 de 5 de julio, contempla tres supuestos concretos para la interrupción legal o voluntaria de la gestación (IVE): a) por violación (Aborto ético (0,1%), b) Por grave enfermedad materna (Aborto terapéutico) (97%) y c) por grave malformación fetal (Aborto eugenésico) (un 3%) (37).

Posteriormente quedaron modificados algunos aspectos en la Ley Orgánica 2/2010 de 3 de marzo sobre “La salud sexual y reproductiva y de la Interrupción Voluntaria del Embarazo (BOE número 55 del 4 de marzo del 2010) (38).

Así consta en el Artículo 14 del capítulo I: Podrá interrumpirse la gestación dentro de las 14 semanas a petición de la embarazada siempre que se le haya informada sobre sus derechos, prestaciones y ayudas públicas.

Y en el Artículo 15, podrá interrumpirse el embarazo Cuando se detecten anomalías fetales incompatibles con la vida o se detecte en el feto una enfermedad extremadamente grave o incurable en el momento del diagnóstico y así lo confirme un COMITÉ CLINICO (Formado por 2 obstetras-ginecólogos y un pediatra, la mujer podrá elegir uno de estos tres especialistas).

d) El cuarto punto a valorar es el “marco ético y moral”. Sobre el aborto cabe tener los debates intelectuales que se quieran, pero el verdadero punto central es el dilema ético y moral que siempre genera

El equipo médico, sea cual fuese su ideología y postura personal sobre el aborto, deberá exponerla con toda claridad y sinceridad, ser fiel garante del “principio de beneficencia” en favor de la vida fetal y respetar absolutamente el principio de “autonomía del paciente”. El facultativo podrá declararse objetor de conciencia si así lo desea, en concordancia con sus creencias y convicciones éticas morales y religiosas.

El Comité de Consenso de la SEGO sobre el DP del año 2007 establece que : “Es necesario encontrar un equilibrio entre los derechos de las personas reconocidas en la Ley de Autonomía del paciente, los conocimientos científicos y los principios bioéticos que guían nuestra profesión”.

La dirección médica del DP requiere una buena dosis de ciencia, arte y oficio, (la esencia misma de la profesión) para hacer las cosas bien y tratar, como decía Marañón de “llenar ese vacío que queda entre la imperfección de la verdad que poseemos y la perfección de la verdad que deseamos” (39).

Para evitar errores o tendencias personales demasiado interesadas y tendenciosas, es recomendable contar siempre con el apoyo y la ayuda colegiada del Comité de Medicina Perinatal y del Comité de Bioética del propio hospital donde está siendo tratada la paciente, para que las decisiones sean colectivas y consensuadas

Algunas parejas con no pocas dudas e incertidumbres, acaban decidiéndose por una IVE, el denominado aborto eugenésico. Llegado este momento y según Twinning y cols. (2002) y cito textualmente “a la pareja le suele atormentar pensar acerca del niño normal que podían no tener y en el niño anormal que han decidido no tener o que le va a nacer irremisiblemente”.

Según el Ministerio de Sanidad, por esta situación pasan una media de 100.000 mujeres al año. En España en el 2015 nacieron 420.290 niños y se hicieron 94.188 IVE. Estos fueron los motivos:

- A petición de la gestante 89,46 % de los casos
- Por enfermedad materna grave..... 6,51%
- Por anomalía fetal grave..... 3,71%
- Por anomalía fetal incompatible con la vida..... 0,31%
- Por violación 0%

De todas estas interrupciones, por riesgo o evidencia de anomalías fetales se hicieron 3.955 (4,02%). Conviene señalar que este porcentaje ha ido aumentando con los años. En el año 1995 en el que hubo 49.367 interrupciones las anomalías fetales sumaron 809, tan solo un 1,67 % del total. En el año 2011 las interrupciones por problemas fetales alcanzaron un 3.03%.

Lo que resulta sorprendente es el alto porcentaje (89,46%) de abortos sin indicación materna, fetal o de otra índole. Máxime cuando España tiene un movimiento demográfico muy crítico y al borde del colapso, con un Índice de Fecundidad (número medio de hijos por mujer) en el año 2016 de 1,32 uno de los más bajos del mundo, insuficiente para lograr lo que se denomina natalidad de reemplazo. Nuestras estadísticas vitales atestiguan que en el año 2016, la mortalidad sobrepasó el número de partos y de recién nacidos.

Esta preocupación llega a todos los estamentos. Ha sido el Papa Francisco quien en defensa de la vida, ha puntualizado recientemente que la vida

es sagrada. Animando a los católicos a que “llevemos adelante la cultura de la vida como respuesta a la lógica del descarte y al descenso demográfico”.

Cabe preguntarse y reflexionar a qué se debe tan alta tasa de interrupciones. En lo que se refiere a las justificadas por malformaciones fetales, pudiera tener que ver con una diferente interpretación de la gravedad de la enfermedad y/o por una mayor o menor aceptación, por distintos motivos de la anomalía diagnosticada.

Resulta paradójico que a medida que aumentamos y mejoramos las visitas y exploraciones a las embarazadas, ponemos en marcha nuevos protocolos asistenciales, y ofrecemos una medicina de calidad, sigan registrándose tan elevadas cifras de interrupciones legales del embarazo. Como si de alguna forma la excelencia médica contribuyera a aumentar el número de abortos eugenésicos.

Es más, los mimos profesionales que luchamos por atenuar los efectos indeseables que tienen las malformaciones y nos inclinamos a favor de la vida, estamos colaborando indirecta e involuntariamente a la Interrupción voluntaria y legal del embarazo cuando ratificamos con nuestra propia firma el preceptivo informe ecográfico que ratifica la malformación fetal encontrada. Sorprendente y paradójica realidad que nos llena de incertidumbre y nos crea no pocos problemas de conciencia.

5. TRATAMIENTO DE LAS ANOMALÍAS FETALES

5.1. *Tratamientos médicos y quirúrgicos*

Después de todo lo expuesto, queda claro que el gran avance experimentado en el DP, se ha centrado en lo que pudiéramos llamar “saber diagnóstico” que aún no ha sido debidamente equilibrado con un correspondiente y suficiente “saber terapéutico”. Las medidas correctoras con las que contamos para paliar la mayor parte de las anomalías fetales son limitadas y poco efectivas.

Las razones que explican estas últimas limitaciones terapéuticas son varias: Se desconocen las causas de muchas enfermedades fetales, se desconoce su patogenia y su patocronia o devenir en el tiempo y no contamos con ninguna terapia para las anomalías cromosómicas, a no ser que se acompañen de alteraciones morfológicas susceptibles de alguna corrección y atenuación.

En este último sentido, se han desarrollado tratamientos médicos para casos concretos como son las deficiencias enzimáticas, problemas tiroideos y patología cardíaca fundamentalmente. Se cuenta también con pequeñas intervenciones como punciones evacuadoras y la colocación de catéteres de drenaje y se está utilizando cada vez más el Lasser y la cirugía laparoscópica para corregir patologías fetales mayores como hernias diafragmáticas, mielomeningoceles, teratomas sacrococigeos, tumores fetales etc. Quedan aún muchas anomalías graves sin tratamiento posible, como es el caso de las encefalopatías severas y retrasos mentales (40, 41).

5.2. Ingeniería genética

A nivel popular, tratar de facilitar el nacimiento de un niño con determinadas características físicas y hasta intelectuales, siempre ha despertado no poco interés y curiosidad entre la población general. Antiguamente, no era infrecuente que algún conocido o allegado a la familia se atreviese a vaticinar los rasgos más relevantes con los que nacería el futuro neófito, tras analizar someramente los que portaban sus progenitores. Se cuenta, al respecto, esta pequeña anécdota que resume esta tendencia. Una bella dama conoció un día al físico Albert Einstein y sabedora de su gran prestigio y capacidad intelectual, le deslizó esta interesada sugerencia “señor, con su inteligencia y con mi belleza tendríamos hijos perfectos”. Y Albert le contestó, ¿señorita, no pensó en la posibilidad de que resultasen con mi belleza y su inteligencia?

Aunque las técnicas que facilitan la fecundación han logrado hitos científicos de altura, nos tranquiliza saber que todavía hay pasos en los procesos biológicos relacionados con la reproducción, que desconocemos y que no podemos controlar, como es el intercambio genético entre cromátides (crossing over), que tiene lugar durante la meiosis y que garantiza la diversidad genética (física, química, bioquímica) de cada individuo. Proceso que se realiza de forma aleatoria.

Bien, es verdad que las cosas han cambiado pero la posibilidad de poder elegir un “niño a la carta” dista aún mucho de poder realizarse. Muchos investigadores, no obstante, han tenido que hacer no pocos esfuerzos por alejarse de esta tentación, por la que algunos llegaron a obsesionarse

Pero vayamos a la ingeniería genética. Empezó a desarrollarse en la década de los setenta del pasado siglo a raíz de los descubrimientos del bioquímico

americano Paul Berg que pudo desvelar no pocos secretos relacionados con la producción de proteínas por el ADN, los mecanismos implicados en su reparación y hasta el orden en que están colocados los miles de nucleótidos de que consta esta molécula portadora de casi todos los secretos de la vida. Berg fue el primero en fabricar un ADN híbrido, portador de secuencias pertenecientes a diferentes especies y dirigió sus esfuerzos a investigar preferentemente las enfermedades hereditarias.

La genómica le está dando la vuelta a la medicina clásica. Tenemos a nuestro alcance la posibilidad de disponer de una nueva medicina que nos está permitiendo “entender las enfermedades”, de dónde vienen, quien las origina y cómo pueden prevenirse.

La técnica se basa como dice acertadamente Bui (42), en “reemplazar, reparar o mejorar” la función biológica de un tejido o un órgano lesionado” mediante la introducción en el genoma “enfermo” de “genes terapéuticos” que reemplacen a los desnaturalizados y así poder corregir el trastorno.

La limitación principal de esta terapia, aun en sus inicios, se centra en su seguridad, pues la introducción de un gen es bien distinta a la modificación fragmentaria del genoma (43).

De una u otra manera nos vamos acercando a la llamada Medicina Personalizada o de Precisión, una forma de tratar la enfermedad, aún incipiente en Obstetricia, pero que ya tiene un largo camino andado y probablemente irreversible en patología oncológica. Esta nueva medicina nace de una observación clínica: La evolución de una misma enfermedad, aun tratada con idénticos medicamentos y protocolos, es bien diferente de unos pacientes a otros. En España ha calado bien este concepto que cuenta con el apoyo de varias sociedades científicas como la Asociación Española de Genética Humana, la SEGO y la Asociación Española de Pediatría.

Los primeros ejemplos de terapia génica, se hicieron en animales y se utilizó sangre de cordón umbilical para hacer trasplantes de células pluripotenciales para reparar la deteriorada actividad biológica que se presentan algunos pacientes con problemas inmunológicos (44).

Últimamente se tienen noticias de la aplicación de la ingeniería génica para el tratamiento y prevención de algunas enfermedades mitocondriales como la sordera congénita.

5.2.1. *Tratamiento de Enfermedades Mitocondriales*

Las enfermedades mitocondriales son un amplio grupo de patologías heterogéneas producidas por un defecto en el metabolismo oxidativo mitocondrial regulado en condiciones normales por el ADN mitocondrial (ADNmt) y por el ADN nuclear (ADNn) (45). Lo más significativo es que el ADNmt procede del ovulo, es decir, se trata de una herencia exclusivamente materna (autosómica y recesiva). Lo que admite posibilidades preventivas a nivel genético.

Les quiero comentar un par de casos de este tipo de patologías con resultados bien distintos en dependencia del tratamiento aplicado.

La prensa diaria de hace un par de meses recogía el caso de un niño inglés (Charly Gard) afecto de un síndrome raro conocido como Síndrome de Depleción Mitocondrial (Síndrome de Booth-Haworth-Dilling), una encefalomiopatía con acidosis metilmalónica con serios problemas respiratorios. Llevaba más de un año ingresado en un hospital y su vida dependía ininterrumpidamente de un aparato de respiración asistida. Había dudas entre los médicos en cuanto a si era posible o no un tratamiento con nucleótidos y el juez que llevaba jurídicamente el conflicto, dudaba de la conveniencia de mantenerlo con vida, como deseaban sus padres, o desconectarlo si no había solución para él. El final, con intervención judicial de por medio, fue inevitable. No había posibilidad alguna de tratamiento y fue desintubado.

Un caso de patología similar pero con muy distinto resultado, fue este otro, fruto de un nuevo hito científico en materia de reproducción asistida. En febrero del 2015 investigadores ingleses de Newcastle lograron que una mujer portadora de una enfermedad hereditaria mitocondrial que ya le había causado el nacimiento de una hija anterior con sordera congénita, se quedara de nuevo embarazada y se la tratara mediante ingeniería genética.

Ya había antecedentes de otro caso similar en EE.UU. en el año 2000 aunque un año después esta técnica quedó prohibida.

En el caso concreto de Gran Bretaña, se logró un descendiente libre de la enfermedad manteniendo el ADN nuclear de sus propios padres (herencia biparental) y sustituyendo el ADN mitocondrial y defectuoso por el del óvulo de una donante sana. Por eso se le llamó el hijo de “tres padres biológicos”. Fue un éxito clínico que habla por sí mismo de la eficacia precisa y oportuna de la ingeniería genética.

El tema ha originado un debate y cruce de opiniones entre los partidarios y detractores de su realización. Los primeros hablan de un avance incuestionable que posibilita tener un hijo sano, los segundos centran el problema en la manipulación genómica (aunque mínima) a la que se la ha sometido al nuevo ser que si bien el ADN nuclear es el mismo de su madre, no así el ADN mitocondrial que pertenece a la madre donante. La discusión se centra en si la técnica empleada constituye o no una verdadera manipulación genética. En puridad de criterios, aunque la proporción de ADN mitocondrial es mínima en relación con el ADN nuclear, personalmente creemos que sí lo es. Otro asunto sin resolver serían las consecuencias que pudiera tener a largo plazo esta “pequeña” modificación genética.

5.2.2. Farmacogenómica. El bebé medicamento o bebé probeta. Tratamiento de la Beta-Talasemia mediante biopsia embrionaria

Sevilla año 2008. Nace en España el primer bebé seleccionado genéticamente para curar a su hermano que portaba al nacer un defecto congénito (una mutación heredada de sus progenitores) que le ocasionaba una grave enfermedad denominada beta talasemia, un tipo específico de anemia provocada por carecer de la proteína beta de la hemoglobina.

Se estimó que las células de cordón umbilical de un hermano no afecto podían ser utilizadas para hacerle un trasplante de médula ósea al hermano afecto. Los padres optaron por la fertilización “in vitro” primero para recurrir después al diagnóstico preimplantacional (DPI) o biopsia embrionaria (BE) para poder seleccionar un embrión que estuviera libre de la enfermedad antes de ser transferido al útero materno. Así se hizo consiguiéndose un recién nacido no afecto y con idéntico perfil de histocompatibilidad (HLA) que su hermano para poder así hacer el necesario trasplante posterior.

El DPI o la BE es la toma de una muestra de las células de la masa celular externa del embrión (las que darán lugar más tarde a la placenta) a los 3-5 días de vida antes de que se implante cuando está compuesto por 4-6 células totipotentes (células madre) y permite estudiar en alguna de ellas el material genético nuclear con el fin de detectar si una enfermedad hereditaria de los padres se ha transmitido o no a sus hijos.

La Ley 14/2006 de 26 de Mayo sobre reproducción asistida, permite a los centros debidamente autorizados practicar el diagnóstico preimplantacional

para detectar enfermedades hereditarias graves de aparición precoz y no susceptibles de tratamiento postnatal para llevar a cabo la selección de los embriones libres de enfermedad y proceder a su transferencia intrauterina. También podrían detectar otras alteraciones que pudieran comprometer la viabilidad del embrión, así como determinar los antígenos de histocompatibilidad de los embriones in vitro con fines terapéuticos para terceras personas, contando naturalmente con el permiso de la autoridad sanitaria correspondiente y el informe favorable de la Comisión Nacional de Reproducción humana.

Aunque se trata de un método diagnóstico, lo incluimos en este capítulo porque constituye realmente una medida terapéutica de tipo preventivo. Se trata de seleccionar entre varios embriones disponibles, aquel que esté libre de la mutación correspondiente y, por lo tanto, libre de la enfermedad para proceder a su posterior implantación intrauterina.

La finalidad del DPI es eliminar la enfermedad y no al sujeto que la padece como contempla la interrupción voluntaria del embarazo (IVE), el problema que se plantea es qué hacer posteriormente con los embriones restantes.

Las investigaciones en este campo terapéutico se van ampliando y orientando cada vez más hacia las llamadas enfermedades raras. Un conjunto de patologías de las que se desconoce casi todo, principalmente su patogenia y su tratamiento. Algunos las llaman raras, aunque por las implicaciones negativas que lleva el término en español, también se las denomina enfermedades minoritarias. Hay acuerdo en incluir en el grupo a todas aquellas cuya prevalencia sea inferior a 5 por cada 100.000 habitantes. En Europa se incluyen aquellos procesos con una prevalencia inferior a uno por cada 2000 habitantes. Se estima que pueden constituir un total de 7000 y 8000 patologías y que hasta el 80% de todas ellas, tendrían una etiología genética.

Según un grupo de estudio perteneciente a la Sociedad Española de Medicina Interna, algunas de estas patologías ya están siendo tratadas por Terapia (génica) de Sustitución Enzimática, o bien mediante chaperonas, una especie de acompañantes moleculares que ayudan a que las proteínas que están deficitarias se conformen y actúen adecuadamente.

Se quiere potenciar la investigación de todas ellas y crear un registro nacional, en el que habría que incluir una larga lista de anomalías como las enfermedades lisosomales tipo Enfermedad de Fabry y Enfermedad de Gaucher, alteraciones del metabolismo de los aminoácidos como la fenilcetonuria

y un cajón de sastre en el que entrarían otros muchos trastornos como la porfiria, la teleangiectasia hemorrágica, el Síndrome de Cowden, etc.

La literatura médica que conforma este capítulo de la Medicina fetal, es tan amplia que sólo hemos comentado algunos de los tratamientos más destacados, a sabiendas de tener que aceptar la obligada limitación de su vigencia a manos del implacable y despiadado avance científico que todo lo relativiza y arrincona en muy pocos años.

La historia de la medicina como la de la vida misma, es una sucesión ininterrumpida de descubrimientos, de técnicas y procederes que se van renovando y quedando obsoletos de forma ininterrumpida al ritmo implacable que marca e impone el afán innovador. De ahí que tanto el diagnóstico como el tratamiento estén condenados irremisiblemente a una vigencia y protagonismo limitados.

5.2.3. Tratamientos genómicos mediante secuencias CRISPR-Cas9

No puedo dejar de referirme seguramente al avance más revolucionario que se ha desarrollado en terapia génica en los últimos tiempos. Me refiero a la técnica denominada con el acrónimo CRISPR-Cas9 por sus siglas en inglés Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats y CRISPR associated system respectivamente (Repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente espaciadas y Sistema Asociado al CHRISPR).

El método tiene amplias aplicaciones en terapia génica por cuanto es capaz de modificar y corregir el genoma de cualquier célula del organismo, incluidas las del ser humano. Se fundamenta en poder borrar, cortar, añadir o modificar el ADN de determinados genes responsables de diversas enfermedades hereditarias, congénitas, infecciosas, oncológicas o de tipo similar.

La historia de este descubrimiento tiene dos etapas. La primera se refiere a su significado. Todo arranca allá por el año 1987 cuando se descubrió que algunas bacterias como el *streptococo pyogenes* poseían unas enzimas que les permitían defenderse de las infecciones víricas a base de poder diferenciar el material genético propio y el vírico atacando y eliminando específicamente a éste último.

Posteriormente también se evidenció que algunas bacterias presentaban en una parte de su ADN una serie de secuencias o repeticiones palindrómicas

sin función conocida y que estaban separadas entre sí por otras denominadas “espaciadoras” que parecían de origen viral.

En la interpretación de este hallazgo tuvo un especial protagonismo nuestro compatriota el microbiólogo ilicitano Dr. Francisco Martínez Mojica (firma sus publicaciones como Francis Mojica) que fue el primero que observó, en el microorganismo *haloferaz mediterranei*, presente en las salinas de Santa Pola en Alicante, los mismos hallazgos que los observados en el streptococo y que eran en realidad fragmentos repetitivos y alternativos del genoma bacteriano y del genoma vírico infectante para los que acuñó las siglas CRISPR como ahora se le conoce en todo el mundo. El mismo llegó a la conclusión que se trataría de un mecanismo defensivo que las propias bacterias ponían en marcha y utilizaban para inmunizarse o “vacunarse” contra las infecciones víricas que sufrían (López Mancheño) (46). Importantísimo y acertado descubrimiento que a todos nos llena de orgullo por ser considerado como el más destacado en biomedicina en la última década.

La segunda etapa, tiene que ver con la transformación de este hallazgo en una asombrosa herramienta molecular de múltiples aplicaciones terapéuticas, circunstancia que ocurre un poco más tarde, por el año 2012. Sus descubridoras fueron las doctoras Emmanuelle Charpentier, bioquímica, microbióloga y directora del Instituto Max Planck en Berlín y la doctora Jennifer Doudna bioquímica y experta en farmacología molecular del centro Li Ka Shing de Ciencias biomédicas y de la salud. Ambas abrieron la tecnología CRISPR a múltiples campos de la terapia génica tras confirmar que distintas secuencias de ADN podían ser cortadas, borradas, modificadas y suplidas de forma fácil y precisa.

Diferentes publicaciones hacen notar que esta herramienta se podría comparar al “corta y pega” que se utiliza en informática para la elaboración de textos. De ahí le viene también el nombre de edición genética.

Esta capacidad de cortar el ADN implica modificar su secuencia y así cambiar la información genética original. Las “tijeras moleculares” que cortan el ADN en el lugar preciso y señalado de antemano, son en realidad un tipo especial de nucleasas o proteínas/cas capaces de modificar el ADN vírico e integrarlo en el conjunto de secuencias CRISPR, de la bacteria, de tal forma que, si ella misma o su descendencia volviese a ser infectada, se inactivaría con más facilidad el material génico viral.

Al no ser genetista ni experto en biología molecular, renuncio a describir pormenorizadamente las diferentes etapas y mecanismos intracelulares que giran en torno a estos hallazgos. En primer lugar porque los desconozco y en segundo lugar, porque le robaría el bien merecido reconocimiento científico que corresponde a sus descubridores. En su lugar, remitimos al lector al magnífico artículo escrito por el farmacólogo de la UCM Dr. Alberto Morán titulado ¿Qué es la tecnología CRISPR/Cas9? (47). Disponible en la red (Dciencia.es) y donde recoge y sintetiza todo el proceso evolutivo de este gran descubrimiento.

Nos llena de satisfacción que un compatriota nuestro, el doctor Francisco Martínez Mojica, profesor titular de Microbiología de la Universidad de Alicante haya colaborado también a su autoría. Las doctoras Emmanuelle Charpentier y Jennifer Doudna fueron galardonadas con el Premio Princesa de Asturias de Investigación Científica y Técnica en el año 2015 por haber desarrollado “una técnica genómica que permite reescribir el genoma y corregir genes defectuosos con una precisión sin precedentes”. Más tarde y junto a Francisco Mojica recibirían en enero del 2017 el premio Fundación BBVA Fronteras del Conocimiento en la categoría de biomedicina por el desarrollo de la técnica CRISPR y su capacidad para permitir modificar selectivamente el genoma.

De esta forma, haciendo una mutación deliberada podremos tratar y hasta hacer desaparecer enfermedades cuya causa genética se conozca y que hasta ahora eran incurables como el cáncer, la enfermedad de Alzheimer, la esquizofrenia, la Corea de Huntington, el VIH, la anemia falciforme y quizá hasta el mismo Síndrome de Down.

En esencia, y en lo que concierne al DP, el objetivo del procedimiento se centra en hacer desaparecer la enfermedad y no al que la padece.

Todo ello sujeto naturalmente, a las limitaciones y efectos secundarios que puede tener el método a largo plazo, y a su aceptación ética por la comunidad científica que deberá establecer y regular el límite hasta dónde puede llegar la manipulación genética y a permitir libremente su utilización terapéutica sin la protección y amenaza de patentes comerciales. No es extraño que al tratarse de una técnica fácil, rápida y barata, se tema por su uso incontrolado o no debidamente autorizado.

El mismo Dr. Mojica se posiciona al respecto señalando que el límite de la investigación, vendría señalado por la prohibición de modificar el genoma en los embriones humanos. Pero no todos los investigadores opinan lo mismo.

El científico irlandés Johnjoe McFadden, por ejemplo, se posiciona aunque tímidamente, en favor de la edición genética de embriones humanos cuando se trate exclusivamente de “eliminar una enfermedad “ argumentando que en estos casos, la técnica debería ser considerada de la misma forma que lo es la utilización del láser quirúrgico para corregir un defecto ocular”. Otros investigadores permanecen sin definirse a la expectativa de que se tenga más evidencia científica respecto a los posibles efectos secundarios a largo plazo. Pero las publicaciones no cesan.

En febrero de este mismo año 2017, científicos británicos dirigidos por la investigadora Kathy Niakan del Francis Crick Institute de Londres, han anunciado que, tras la concesión del oportuno permiso para investigar sobre embriones humanos procedentes de tratamientos de reproducción asistida, presentarán muy pronto sus resultados en una edición genética de embriones humanos “modificados” con esta técnica.

Y así ha ocurrido. En la revista Nature del día 2 de agosto de este año 2017, Ma H y cols. (48), publicaron un artículo de gran impacto que firmaban investigadores del Instituto Salk Jun Wu de California, de la Universidad de Salud y Ciencias de Oregón y del Instituto Coreano de Ciencias Básicas, con la participación de nuestro compatriota Juan Carlos Izpisúa en el que anuncian que con la técnica CRISPR han podido corregir (“borrar”) por primera vez en embriones humanos, la copia defectuosa del gen MYBPC3, una mutación específica que da lugar a una cardiopatía, concretamente a una enfermedad rara y grave cual es la miocardiopatía hipertrófica.

Lo más sorprendente de esta publicación es que una vez eliminada la parte defectuosa del gen y haberla sustituido con la parte correspondiente del gen no afecto, la reparación del ADN del donante no se hizo con la plantilla de ADN sintético suministrada, sino con la copia del gen normal (no afectado) aportada por la madre. De esta manera, la mutación desapareció de la división celular, lo que quiere decir que no solo se pudo evitar la aparición de la enfermedad en el embrión tratado, sino que desaparecerá también en sus descendientes.

Ante tantas innovaciones y progresos técnicos, uno no puede menos de pensar que, si estos avances se consolidan definitivamente, muchas enfermedades genéticas afortunadamente para todos, pueden tener sus días contados. A muchos pacientes con graves problemas oncológicos, les cambiará la vida.

Sabemos que en algunos centros de investigación españoles de gran prestigio como el CNIO, siguen tratando de aplicar esta herramienta en el caso de tumores cerebrales malignos

5.2.4. Consideraciones bioéticas y reproducción

En este momento, toda la comunidad científica se muestra un tanto preocupada, en lo que concierne a la ingeniería genética en la que estamos inmersos y por las sofisticadas técnicas que a diario se están aplicando en reproducción asistida, algunas bien reguladas pero otras no tanto, me refiero principalmente a la fertilización de madres sexagenarias, la fecundación postmortem, la maternidad subrogada y sobre todo la problemática relacionada con la obtención, manipulación, congelación y posterior utilización y destrucción (o no destrucción) de gametos y preembriones humanos, tanto para fines reproductivos como terapéuticos.

Nunca ha estado la medicina y la biología molecular tan cerca como lo está en este momento, respecto a la “generación” por no decir “creación” de la vida y a la “gestión” consiguiente de la salud y las enfermedades de los seres humanos. La mayoría de los investigadores nos alertan sobre la necesaria prudencia con la que debemos contemplar estos logros científicos y la conveniencia de respetar y defender siempre de forma juiciosa, la dignidad del ser humano.

Los dos puntos más conflictivos que, en nuestra opinión, se ciernen en torno a la reproducción asistida y a sus consecuencias, posiblemente sean la generación de embriones por un lado y la conveniencia o no de apoyar el desafío imparable de la investigación, por el otro.

A todos nos inquieta el destino que les espera a los miles y miles embriones que a diario se generan y conservan en todos los centros de reproducción que hay en el mundo. La mayor parte de ellos, “creados” como respuesta a las limitadas posibilidades reproductivas de muchas parejas, pero hay también otros con fines, digamos terapéuticos, dirigidos a prevenir o tratar algunas enfermedades monogénicas que a todos nos preocupan, aunque su custodia asiente en sólidas bases éticas y en la regulación legislativa y preceptiva que muchos países como el nuestro, tienen establecida.

La Constitución Europea, prohíbe expresamente la clonación de seres humanos con la exclusiva finalidad de modificar “a la carta” alguna característica genética.

En España como en muchos otros países europeos, contamos afortunadamente con una regulación administrativa bien precisa en la que confiamos plenamente. Las leyes contemplan la definición y el destino que ha de darse a los preembriones crioconservados. Si fueron generados antes de noviembre del 2003 (Ley 45/2003 de 21 de noviembre) (49), pueden ser dedicados, a la investigación, además de a otros fines, Si lo fueron con posterioridad a esa fecha sólo pueden ser destinados a fines reproductivos de la pareja generadora.

En la Ley 14/2006 de 26 de Mayo sobre Técnicas de Reproducción Asistida (50), se define el término PREEMBRIÓN como el embrión in vitro constituido por el grupo de células resultantes de la división progresiva del ovocito desde que es fecundado hasta 14 días más tarde.

La controversia y la inquietud nacen de su posible utilización en investigación sin el debido rigor científico y ético y de que, una vez creados, se pueden establecer dos clases o tipos de embriones “válidos” unos y “no tan válidos” otros, lo que admite una evidente y preocupante discriminación a nivel práctico en lo que respecta a su custodia y conservación en el tiempo y a su último destino final. Un farragoso y problemático campo que nos preocupa, aunque confiamos que tanto los investigadores como los clínicos sean respetuosos con la ley y prudentes y juiciosos con sus objetivos científicos, pues una cosa es lo que la ciencia permite y es capaz de aportar en favor de la vida y otra, lo que la ética admite para proteger sin menoscabo alguno la dignidad del ser humano.

Dice Salvador Darío Bergel (51), en sus comentarios sobre La Declaración Universal de la Unesco sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos, tras resumir los logros científicos alcanzados como la posibilidad de extraer y purificar ácidos nucleicos, disponer de enzimas específicas para copiar el ADN y sobre todo, el poder transferir el ADN extraño al interior de una bacteria hospedadora, que “la conjunción de estos conocimientos genera en el hombre contemporáneo un sentimiento dual”. Por un lado están los “indiscutibles beneficios” que trae consigo el diagnóstico y tratamiento de enfermedades hereditarias del ser humano y por otro, los temores que pueden advertirse con estos “conocimientos peligrosos”, como la afectación del derecho a la intimidad de la persona humana y el resurgimiento de no pocas aventuras eugenésicas. El mismo autor concluye diciendo que “demonizar el saber científico y hallar en todo avance del saber un mal, resulta a todas luces irracional y que adoptar una postura contemplativa puede resultar sumamente negativo en el transcurso de tiempo”.

Así deja abierta la puerta para que, tras el pertinente debate, se llegue a poder conseguir un consenso amplio (científico, ético y moral) sobre el que se puedan elaborar criterios de aceptación general.

Dice el padre jesuita Julio Martínez, no obstante, que, “hay que tomar conciencia de que el avance de la ciencia y la técnica no siempre equivale al avance de la humanidad y de la historia”.

En mi condición personal de católico practicante y sin menospreciar ni dejar de contemplar otras ideologías, me aferro a la ética como ayuda imprescindible para que sirva de puente entre los irrenunciables progresos científicos y los valores humanos.

Decía Juan Pablo II en la carta “*Evangelium vitae*” (52), que “todos hemos sido alguna vez embriones”. Y proclamaba un poco más tarde en el año 1994, “la prioridad de la ética sobre la técnica, el primado de la persona sobre las cosas, la superioridad del espíritu sobre la materia”.

Estoy de acuerdo con P. Peral (53), cuando escribe que “el embrión humano merece el respeto debido a la persona humana” no es una cosa ni un mero agregado de células vivas, sino el primer estadio de la existencia de un ser humano. Y apostilla “la investigación no se justifica por sí misma cuando están en juego vidas humanas”.

¿Habría que renunciar al progreso técnico y científico?

Personalmente creo que no. Parece que lo más razonable podría ser garantizar el debido y necesario respeto por la dignidad que toda persona humana requiere sin renunciar a la investigación.

El gran médico americano Williams Osler citado por Hinohara y Niki (54), manifestaba en el año 1919, un año antes de morir, la necesidad de compaginar la ciencia con las humanidades.

Nunca deberíamos olvidar esta reflexión, “las técnicas y los procedimientos no son ni buenos ni malos en sí mismos, es el uso que se hace de ellos el que los hace aceptables o no”.

La confrontación entre dos fuerzas opuestas se puede plantear en cualquier campo, incluso en la intimidad del laboratorio y necesita de dos posiciones enfrentadas, el poder incitador y provocador que abandera el pensamiento y el talento creativo, padre genético del progreso científico y el afán

no menos firme e influyente de defender a ultranza la dignidad y respeto hacia la persona humana.

Dice Geoffrey Hinton (Londres 1947) el creador de las “redes neuronales” y profesor en la Universidad de Toronto que “el progreso científico no se puede detener y que nos vamos acercando, casi sin darnos cuenta, hacia la replicación deliberada y artificial de la vida”.

En esta senda científica, la ilimitada capacidad creativa de la investigación debe tener el lógico contrapeso de empoderar la salud y mantener con rigor la dignidad del ser humano. No se trata de levantar muros de incompreensión mutua, sino de darle la mayor transparencia y flexibilidad a la frontera que los separa.

¿Hay entonces que renunciar al progreso técnico y científico? Creemos que no, que de alguna manera deberíamos ser capaces de compaginar ambas posturas en aras de una mejor medicina. La técnica no es ni buena ni mal, es el uso que se haga de ella el que la hace o no aceptable.

Parece que hay unanimidad en admitir que la carrera científica se puede ralentizar pero nunca se detiene.

6. UN VISTAZO AL FUTURO

En esta ya demasiado prolongada exposición, no me gustaría omitir un arriesgado vistazo a lo que nos puede deparar el futuro. Ya estoy terminando.

Aún sin ser genetista, no me sorprende que en un futuro próximo, sigamos reconociendo y admirando nuevos hitos científicos de inusitada trascendencia como de dónde venimos, cómo evolucionamos, cuál puede ser el límite de la longevidad y a qué estamos expuestos cuando hayamos sido capaces de hacer desaparecer un montón de enfermedades.

Para Karin Bojs, una periodista sueca especializada en temas científicos y autora del libro “Mi gran familia europea” (55), sobre los orígenes genéticos de la población de nuestro continente europeo, piensa que todos los seres humanos actuales descendemos de una misma “Eva mitocondrial” (la mitocondria tiene un ADN propio que solo se trasmite por vía materna) que vivió en África hace unos 200.000 mil años y de un “Adán nuclear” con un cromosoma “Y” cuyo linaje genético sólo se trasmite por vía paterna y que vivió también en África y por la misma fecha. Su teoría es que “nuestra

historia es el resultado de un continuo “movimiento geográfico” de personas, mercancías e ideas “que van dejando paulatinamente su impronta genética.

Esta es una simple teoría pero en el futuro vendrán otras más porque como bien decía el poeta zamorano León Felipe (56), en su poemario “Poesía y Dialéctica” aunque refiriéndose al espíritu y no a la verdad científica:

“todo gira y se mueve, se alza y muere”

Habrà “nuevas” noticias sobre la exacta ubicación de los talleres de reparación del ADN y de los descubrimientos en torno a la evolución de la especie. Posiblemente en poco tiempo se podrá aclarar de una vez si el neodarwinismo, se debe o no a “mutaciones azarosas” del ADN como ahora se discute o bien se debe a otros procesos celulares tales como la deriva genética (cambios drásticos que experimentan pequeños grupos de individuos) o bien a un fenómeno de epistasia o hipostasias, una interacción dinámica entre genes no alélicos en la que un grupo incapacita o suprime a otro.

Si me centro en mi propio campo, el obstétrico, en el que me encuentro más cómodo, el futuro nos aportará alguna luz para discernir y entender el por qué ocurren algunas cosas que aún no sabemos. El mundo intrauterino compartido por los gemelos y mellizos es una fuente inagotable de incógnitas. M. Skinner Michael Profesor de Biología de la Universidad estatal Washington, se hace esta pregunta que aún no tiene respuesta “si la herencia determina nuestros rasgos, ¿por qué los gemelos idénticos (univitelinos) tienen diferentes enfermedades?”, o esta otra “¿Por qué sólo un porcentaje muy bajo de enfermedades comparten una mutación genética común?”

Hay capítulos científicos en los que las sombras no solo se centran en la genética, epigenética y en la genómica, también conciernen a otros campos como la microbiota (conjunto de microorganismos que habita en cada persona), y el microbioma humano (los genes microbianos que nos habitan sin saber en qué procesos están implicados y desde cuándo). Estas parcelas se desarrollarán mucho más en el futuro y abrirán nuevos caminos para entender la patogenia específica de muchas enfermedades y contribuir a su tratamiento mediante la producción de nuevos antibióticos. ¿Pero tiene microbiota el feto? Probablemente no, por ahora.

Se perfeccionarán las pruebas diagnósticas para descifrar el exoma (parte codificante del genoma) y el introma (fragmento no codificante de las

proteínas de los genes). Ya se realizan actualmente, y por separado, análisis específicos como el Whole Genoma Sequencing (exoma e introma) y el Whole Exoma Sequencing (solo para el exoma) en dependencia de lo que se quiera investigar y corregir.

El desarrollo genómico que se avecina, será tan espectacular que desbordará el campo de la medicina, el de la salud y la enfermedad, para adentrarse en otras parcelas científicas como los matices y las líneas del comportamiento que cada uno tenemos en la vida, a nivel social y personal, que también se heredan en parte y son reguladas por los genes, aunque no dispongamos aún de la llave bioquímica exacta que los dirige y controla.

Me refero a las actitudes, tendencias y otras capacidades humanas como la destreza, las habilidades, la disciplina, la memoria, el interés, la desidia, el entusiasmo, la depresión etc. Se identificarán y descifrarán también otros genes relacionados con comportamientos y sentimientos mucho más profundos de nuestra personalidad como podrían ser el gen de la estupidez, de la envidia, el del afán, el de la avaricia, el de las ansias de poder y hasta el de las fortalezas y debilidades, por citar algunos de los que posiblemente cobrarán protagonismo en un próximo futuro.

Bajo la premisa de todo está en los genes, algunas compañías americanas, siempre proclives a la comercialización de cualquier avance científico, ofrecen ya estudios genéticos a la población, no para predecir la salud y la enfermedad, lotería genética que nos puede tocar a cualquiera, sino para extender su aplicación a indicaciones mucho más triviales.

Así ofrecen el llamado “Horóscopo Genético” tendente a revelar y predecir por un módico precio, el futuro de una persona en campos tan dispares e imaginativos como el éxito o fracaso profesional, la capacidad creativa, los hábitos dietéticos, el futuro vital, sentimental o amoroso y hasta el deportivo, secuenciando su genoma con una simple muestra de sangre, sudor o saliva. Una forma de echar la buenaventura no leyendo la mano, sino analizando la expresividad favorable o desfavorable de sus genes para desarrollar lo que se quiere saber con anticipación.

Volviendo al campo mucho más serio que configura la Obstetricia, me satisface poder oír ya persistentes rumores sobre los avances tecnológicos que se acercan como la creación y utilización a nivel experimental de un “útero artificial”, de una “biobolsa de las aguas” con líquido amniótico artificial e

incluso de una “placenta artificial”. Con todas estas novedades se podrá contar pronto y ayudarán a promover la salud del ser humano desde su estancia intrauterina.

7. CONSIDERACIONES FINALES

7.1. *Medicina de precisión*

Es posible que todas estas perspectivas genómicas que aventuramos, dirigidas hacia la que hemos llamado Medicina de precisión, tardarán aún muchos años en ponerse en práctica de forma rutinaria en nuestro país. Por varias razones. Son actividades que aún no están reguladas como debieran y que no forman parte de la cartera de servicios de muchos hospitales. Los servicios de genética actuales son insuficientes y su coordinación entre las distintas comunidades autónomas, es aún muy precaria.

España necesita alinearse con Europa para que nuestro Sistema Nacional de Salud se impregne de las corrientes evolucionistas del progreso médico y podamos ofrecer una Asistencia Sanitaria de mejor calidad y equidad de acuerdo con lo que señala nuestra Constitución en su Artículo 14 “Los españoles (y añadido yo, incluidos los bebés) son iguales ante la ley, sin que pueda prevalecer discriminación alguna por razón de nacimiento, raza, sexo, religión, opinión o cualquier otra condición o circunstancia personal o social.”

7.2. *Medicina de excelencia*

Mientras estas perspectivas y deseos se van haciendo realidad, tenemos que seguir aunando esfuerzos para que la calidad de la asistencia sanitaria pública alcanzada siga ocupando lugares de privilegio.

Los médicos y todo el personal sanitario debemos seguir contribuyendo a la excelencia profesional aplicando naturalmente el desarrollo tecnológico pero sin menospreciar el apoyo humanitario que mitigue la desigual distribución de la salud y la enfermedad que todos sufrimos y que es más injusta, si cabe, que la distribución de la riqueza. En la valoración de la atención sanitaria además de presupuestos, nivel científico y dotación económica, hay otros objetivos que no debemos olvidar, como evitar el sufrimiento y procurar el bienestar de nuestro pequeño paciente, objetivos que pocas veces se tienen en cuenta aunque son bien baratos de conseguir.

No obstante, debemos estar bien orgullosos y satisfechos del nivel sanitario logrado en nuestro país, como queda ratificado en estas dos noticias que no me resisto a dejar de comentar. La prestigiosa revista *The Lancet* en un artículo publicado en el año 2015 (57), situaba al Sistema Nacional de Salud Español en el 8º puesto a nivel mundial, con una calificación de 99 puntos sobre 100 en lo que respecta a las enfermedades relacionadas con la gestación. Una privilegiada posición que habla por sí sola del gran esfuerzo con que a diario se lucha por mejorar y cuidar la salud de la madre y la de su hijo. La segunda noticia es muy similar a la anterior.

La Comunidad de Madrid, según se hace constar en un informe de la Unión Europea hecho público el 27 de febrero del 2017 tiene la segunda mejor sanidad pública de la Unión. Sólo superada por Estocolmo (Suecia) que tiene una sanidad más competitiva que la madrileña. Según el Índice de Competitividad Regional de la Unión Europea que compara y puntúa diversos aspectos de las 263 regiones de nuestro continente. Madrid alcanzó una puntuación de 98,4 sobre 100 por delante de otras 4 regiones suecas, 2 finlandesas, 2 británicas y una chipriota que configuran los 10 primeros puestos.

7.3. Reflexión crítica personal

A lo largo de esta exposición he procurado ofrecerles una visión panorámica del *estado de salud* del Diagnóstico Prenatal, de sus fortalezas y debilidades, tal como se contempla y ofrece en la actualidad a todas las embarazadas en nuestro país. No sé si lo habré conseguido pero me gustaría para terminar, hacer algunas consideraciones finales de índole científica y personal.

La incorporación de las nuevas técnicas diagnósticas que hemos expuesto ha esclarecido no pocos puntos sombríos respecto a la patogenia y la patogronia de las anomalías cromosómicas y monogénicas y a sus relaciones entre sí. Hoy sabemos mucho más de todas ellas, incluso de las enfermedades raras, las diagnosticamos antes, con mayor precisión y de algunas conocemos ya su verdadero alcance y la forma de prevenirlas.

La rutinización y el estudio pormenorizado de la salud y de la enfermedad fetal, desde las primeras semanas de la gestación, se ha impuesto definitivamente y hoy por hoy son prácticas habituales en el seguimiento clínico-asistencial de todas las embarazadas.

La ingeniería genómica sigue su marcha imparable y se va instaurando poco a poco a pesar de los reparos éticos que comportan su aplicación y las dudas e incertidumbres que genera y que a todos nos preocupan.

Para terminar, esta pequeña reflexión personal.

En ninguna otra parcela del saber obstétrico al que he dedicado mi actividad profesional, me asaltaron tantas dudas como las que viví y sufrí con el diagnóstico prenatal, aunque siempre mantuviese una clara y firme posición a favor y en defensa de la vida del no nacido. El camino asistencial al que he tenido que enfrentarme en muchas ocasiones, como católico y creyente no siempre fue fácil por discurrir en un margen de actuación no del todo bien marcado, en el que la frontera de la ética, la moral y la legalidad quedaba desdibujada por la duda que nace de la discrepancia y de la diversidad en torno a la interpretación de la verdad científica. Ya decía Marañón que “el saber, no es solo saber, sino, saber y dudar”. El DP es así y supone con frecuencia, una historia de desencuentros entre lo que los padres solicitan y desean y los médicos indican y recomiendan.

Siempre tuve ganas de repasar y reflexionar con tiempo y perspectiva sobre las circunstancias vividas y las decisiones tomadas. Ahora lo he hecho con ocasión de este discurso y bajo la recomendación expresa de un gran maestro, don Gregorio Marañón que en el prólogo de su libro “Vocación y Ética” (58), publicado en el año 1961 escribía “A veces es necesario que nos empujen las circunstancias para hacer cosas que de otro modo no haríamos, y con las que, sin embargo, satisfacemos un lejano y hondo deseo de nuestra conciencia” y sigue “comencé a sentir la obligación de recoger algún día ese precipitado que deja en el espíritu la reacción cotidiana entre las normas teóricas y las que dicta la propia personalidad”.

Estoy convencido de que hay momentos en la vida en que resulta inevitable someterse a un examen crítico con la actitud profesional que decidimos en su día respecto a si fuimos capaces de desplegar la coherencia debida a que nos obliga el imperativo del deber y nuestros propios principios y valores que constituyen la esencia misma de la Deontología Médica.

Seguramente que muchos casos tanto a nivel personal como en equipo se podrían haber hecho y resuelto mejor, es posible, pero a sabiendas de que no se puede ser a la vez juez y parte, me llena de satisfacción haber dirigido y haber estado arropado por un gran grupo de profesionales y de haber intentado

mantener siempre una conducta y una postura acorde con los principios éticos y morales que nos marcaba la conciencia, los límites legales señalados por la Ley y la conducta clínica señalada e impuesta por la verdad científica.

Las malformaciones seguirán y algunos niños, cada vez menos estoy seguro, seguirán naciendo trayendo al hombro, como decía Pio Baroja, el “fardo de sus desgracias”. Pero lo importante es que tanto ellos como sus padres, sigan contando con el soporte y la ayuda de la tecnología sanitaria más avanzada y la entrega vocacional más cercana y comprometida.

Quería dejar este testimonio personal aprovechando la oportunidad que me brinda este discurso y antes de que con el tiempo, me desmemorie y los recuerdos dejen de estar definitivamente disponibles.

Muchas gracias

He dicho

BIBLIOGRAFÍA

1. Moore KL, Persaud TVN. Introducción al humano en desarrollo. Embriología Clínica. Vol. I. Edit. McGraw-Hill Interamericana. Capítulo 1 pp. 1-16 México 1999.
2. Watson JD. La Doble Hélice. Alianza Editorial .Tercera reimpresión. Madrid 2017.
3. Moore KL, Persaud TVN. Defectos de nacimiento en humanos. Embriología Clínica. Vol. I. Edit. McGraw-Hill Interamericana. Capítulo 8 pp. 175-210. México 1999.
4. Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO) Control prenatal del embarazo normal. Protocolo Asistencial. 2010.
5. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Protocolo “Diagnóstico Prenatal de los defectos congénitos. Cribado de las anomalías cromosómicas”. 2010.
6. Nazer Herrera J. Malformaciones congénitas. Generalidades. Capítulo 1, pp. 21-28. En “Malformaciones Congénitas. Diagnóstico y manejo neonatal”. Edit. Hübner MA, Ramírez Hernández R, Nazer Herrera J. Editorial Universitaria. Santiago de Chile 2005.
7. Grebner EE. Basic Concepts in Biochemical Antenatal Diagnosis. Obstet Gynecol Clin NA 1993; 20(3):421-431.
8. Isada NB, Blakemore K. Basic Concepts in Molecular (DNA) Diagnosis. Obstet Gynecol Clin NA 1993; 20 (3):413-420.
9. McKusik VA. Mendelian Inheritance in Man: Catalogs of Autosomal Dominant, Autosomal Recessive, and X-Linked Phenotypes, Ed 10, vol1 & 2. Baltimore, Johns Hopkins, 1992.
10. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Protocolos Asistenciales en Obstetricia. Diagnóstico Prenatal de los defectos Congénitos I: Técnicas no invasivas. 2003.
11. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Protocolos Asistenciales en Obstetricia. Diagnóstico Prenatal de los defectos Congénitos II: Técnicas invasivas. 2003.
12. Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO). Diagnóstico Prenatal. Documentos de Consenso. Año 2009.
13. Nicolaidis KH, Falcon O. La ecografía de las 11-13 semanas. Fetal Medicine Foundation, Londres 2004 (disponible en www.fetalmedicine.com).

14. Palomaki GE, Kloza EM, Lambert- Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM, Ehrich M, et al. DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome. An International clinical validation study. *Genet Med* 2011; 13: 913-920.
15. Del Campo M, Plaja A, Casals E, Figueras F, De la Chica R, Armengol LL, Cirigliano V, Borrell A. Recomendaciones para el uso clínico del microarray genómico en diagnóstico prenatal. *Prog Obstet Ginecol* 2015; 58 (10):470-473.
16. American College of Obstetrics and Gynecologists and Maternal-Fetal Medicine . Microarrays and Next-Generation Sequencing Technology: The Use of Advanced Genetic Diagnostic Tools in Obstetrics and Gynecology. Committee on Genetics Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee Opinion N° 682. December 2016.
17. Cigudosa Garcia JC, Lapuncina Badia P. Consenso para la implementación de los Arrays (CGH y SNP-arrays) en la genética clínica. Coordinadores. Instituto Roche. Madrid. 2012.
18. Borrell A, Armengol LL, Casals E, Cirigliano V, Del Campo M, De la Chica R, Figueras F, Plaja A. Recomendaciones para la aplicación clínica de la detección de aneuploidias en ADN fetal libre en sangre materna. *Prog Obstet Ginecol* 2015;58 (4): 199-201.
19. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. Committee Opinion N° 545: Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy. *Obstet Gynecol.* 2012;120: 1532-1534.
20. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. Committee Opinion N° 581: The use of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol.* 2013;122: 1374-1377.
21. South ST, Lee Ch, Lamb AN, et al. ACMG Standard and Guidelines for Constitutional cytogenomic microarray analysis, including postnatal and prenatal applications: revision 2013. American College of Medical Genetics and Genomics.
22. Smith FW, Adam AH, Phillips WD. NMR Imaging in pregnancy. *Lancet* 1983;1: 61-63.
23. Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet* 1997;350: 485-487.
24. Lo YM, Chiu RW. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidies by maternal plasma nucleic acid analysis. *Clin Chem* 2008;54:461-466.

25. Chitty LS, van der Schoot CE, Hahn S, Avent ND. SAFE-the special non-invasive advances in fetal and neonatal evaluation network: aims and achievements. *Prenat Diagn* 2008;28:83-88.
26. Ehrich M, Deciu C, Zwiefelhofer T, et al- Non invasive detection of fetal trisomy 21 sequencing of CNA in maternal blood: a study in a clinical setting. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204: e1-11.
27. Ashoor G, Syngelaki A, Wagner M, et al. Chromosome-selective sequencing of maternal plasma cell-free DNA for first-trimester detection of trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:322.e1-5.
28. American College of Obstetricians and Gynecologists. Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee on Genetics Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee Opinion N° 640: Cell-free DNA Screening for Fetal Aneuploidy. September 2015. (This Committee Opinion Replaces Number 545).
29. Gregg AR, Gross SJ, Best RG, Monagan KG, Bajab K et al. ACMG statement on noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy. American College of Medical Genetics and Genomics. ACMG Policy Statement 2013.doi; 10.1038/gim.
30. Pérez-Pedregosa J, Paredes Ros B, Calles Hernández LC, Izquierdo López L, Cabrillo Rodríguez E, Hurtado Caballero IV, Cirigliano V. Cribado perenatal no invasivo de aneuploidias mediante análisis de ADN fetal en sangre materna. *Prog Obstet Ginecol* 2015;58 (3): 113-117.
31. Bianchi DW, Rava RP, Sehnert AJ. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *N Engl J Med*. 2014; 371: 578.
32. Gil MM, Akolekar R, Quezada MS, Bregant B, Nicolaidis KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: Meta-analysis. *Fetal Diagnosis Ther* 2014; 35: 156-173.
33. González González A. Terapia Fetal. En "Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción. Tomo I" Cabero L Ed. Panamericana Madrid 2003 pp. 900-907.
34. González González A. "Sobre el diagnóstico prenatal de aneuploidias fetales en sangre materna". *Boletín de Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia*. 2015;(1): 5-7.
35. González González A. Situaciones de especial relevancia en materia de litigios en la especialidad, con exposición práctica de los errores a evitar. *Diagnóstico Prenatal*. En "Problemas Jurídicos en Ginecología y Obstetricia". Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología. 2013; capítulo 5, pp. 77-96.

36. Rodríguez MA, Prats P, Fournier S, Ricart M, Echevarría M, y cols. Guía Clínica de actuación de la Interrupción del embarazo. *Diagn. Prenat* 2013; 24(1): 11-14.
37. Ley Orgánica 9/1985 de 5 de julio sobre la interrupción legal o voluntaria de la gestación.
38. Ley Orgánica 2/2010 de 3 marzo de Salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo.
39. Marañón G. La Medicina y nuestro tiempo. Colección Austral. Nº 1201. Edit. Espasa Calpe. Madrid 1969.
40. Carrera JM. Aspectos éticos y legales del diagnóstico prenatal. En "Ética y Genética" Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. Documento 60/2002, pp. 17-24.
41. Nicolaidis KH, Falcon O. La ecografía de las 11-13 semanas. Fetal Medicine Foundation, Londres 2004 (disponible en www.fetalmedicine.com).
42. Bui TH. Terapia génica y trasplante de células pluripotenciales: conceptos, experiencia y perspectivas. En *Terapia fetal*. Gratacos E. Edit. pp223-33. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Ediciones Mayo.2002.
43. Drife J, Magowan B. *Ginecología y Obstetricia Clínicas*. Elsevier España S.A. Madrid 2005.
44. Alonso Ferrero ME. *Terapia génica in útero para la corrección de enfermedades hematológicas hereditarias*. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid. 2010.
45. Eiris Puñal J, Gómez Lado C, Blanco Barca MO, Castro-Gago M. *Enfermedades Mitocondriales*. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP. Nº 15. 2008.
46. López Mancheño YA. *Ingeniería genómica mediante sistemas CRISPR*. Trabajo Fin de Grado en Biología. Facultad de Ciencias. Universidad D'Alacant. 2014-2015.
47. Moran A. ¿Qué es la tecnología CRISPR/Cas9 y cómo nos cambiará la vida? ([www Dciencia.es](http://www.Dciencia.es)).
48. Ma H, et al. *Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos*. *Nature*. 2017. Doi: 10.1038/nature23305.
49. Ley 45/2003 de 21 de noviembre sobre Técnicas de Reproducción Humana Asistida.
50. Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre Técnicas de Reproducción Humana Asistida. Actualizada el 14 de julio del 2015.

51. Salvador Darío Bergel. La Declaración universal de la Unesco sobre el Genoma Humano y los derechos humanos. 18 de Marzo del 200451. Juan Pablo II. Carta “Evangelium vitae”. 1994.
52. Juan Pablo II. Carta “Evangelium vitae”. 1994.
53. Peral P. El Español 22-2-16. @elespañolcom. Los límites éticos de la investigación genética.
54. Hinohara S, Niki H. “Sir William Osler. Un estilo de vida y otros discursos, con comentarios y anotaciones”. Unión Editorial. Madrid 2007.
55. Bojs K. Mi gran familia europea. Edit. Ariel. Barcelona, 2017.
56. León Felipe. “Español del éxodo y del llanto”. Colección Málaga, S.A. Segunda edición, México 1973.
57. Healthcare Access and Quality Index based on mortality from causes amenable to personal health care in 195 countries and territories, 1990-2015: a novel analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. GBD 2015 Healthcare Access and Quality Collaborators. www.thelancet.com published online May 18, 2017.
58. Marañón G. Vocación y ética y otros ensayos. Edit. Espasa Calpe. Colección Austral, 4ª Edición 1961.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	31
2. DIAGNÓSTICO PRENATAL (DP).....	33
2.1. Generalidades	33
2.2 . Diagnóstico prenatal. Recuerdo histórico	34
2.2.1. Estudios de embriología	35
2.2.2. Genética y Biología Molecular.....	35
2.2.3. Implantación de la Ecografía	38
3. ANOMALÍAS FETALES. INCIDENCIA, CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO	38
3.1. Tipos de Malformaciones	39
3.2 . Cariotipo convencional y pruebas invasivas.....	41
3.3. Cribado combinado del segundo trimestre.....	41
3.4. Microarray Genómico	42
3.5. Hibridación fluorescente in situ (FISH).....	43
3.6. Resonancia magnética nuclear (RMN)	44
3.7. Estudio del DNA fetal en sangre materna	44
3.8. Algunas consideraciones específicas sobre el diagnóstico de las En- fermedades Monogénicas.....	47
4. SOBRE EL ABORTO Y LA DIRECCIÓN OBSTETRICA DE LAS ANOMALÍAS FETALES	48
5. TRATAMIENTO DE LAS ANOMALÍAS FETALES	52
5.1. Tratamientos médicos y quirúrgicos	52
5.2. Ingeniería genética	53
5.2.1. Tratamiento de Enfermedades Mitocondriales	55
5.2.2. Farmacogenómica. El bebé medicamento o bebé probeta. Tra- tamiento de la Beta-Talasemia mediante biopsia embrionaria..	56
5.2.3. Tratamientos genómicos mediante secuencias CRISPR	58
5.2.4. Consideraciones bioéticas y reproducción	62
6. UN IMPRESCINDIBLE VISTAZO AL FUTURO	65
7. CONSIDERACIONES FINALES.....	68
7.1. Medicina de precisión	68
7.2. Medicina de excelencia.....	68
7.3. Reflexión crítica personal	69