



EDITORIAL

Diagnóstico prenatal y diagnóstico preconcepcional. Perspectivas del análisis genético



Prenatal diagnosis and preconception diagnosis. Prospects for genetic analysis

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), «el diagnóstico prenatal tiene como finalidad diagnosticar con la mayor precocidad posible un defecto congénito o bien establecer la ausencia del mismo, ya que la confirmación de la normalidad contribuye a reducir la ansiedad materna durante el resto de la gestación». Con este objetivo los ginecólogos disponen de una batería de pruebas que les facilita llegar a conocer el estado del feto e informar del resultado a los futuros padres.

Los laboratorios clínicos han colaborado notablemente en esta tarea desde que en los años 70 del siglo pasado se instauró, primero en Gran Bretaña y después en el resto de Europa, el cribado de los defectos del cierre del canal neural mediante la determinación de los niveles de alfa-fetoproteína en sangre materna. Desde entonces, las técnicas bioquímicas aplicadas al diagnóstico prenatal han aumentado, así como también el número de anomalías fetales detectables.

Alrededor del 3% de los nacidos vivos presentan algún tipo de anomalía, pero esta cifra se incrementa hasta el 4-7% después del año de vida. Las enfermedades hereditarias mendelianas o monogénicas son responsables de alrededor del 25% de estas anomalías¹. El diagnóstico prenatal de las enfermedades mendelianas debidas a mutaciones en un único gen fue posible cuando se desarrolló suficientemente el diagnóstico genético molecular para poder identificar, mediante el análisis del ADN, los alelos mutados en los progenitores y, consecuentemente, en el feto. Aproximadamente 1-2 de cada 100 parejas corren el riesgo de tener un niño afectado con una enfermedad genética recesiva. Actualmente, el análisis genético con vistas a realizar un diagnóstico prenatal se restringe a parejas de riesgo por tener antecedentes de una determinada enfermedad genética. Y esto es así tanto en el caso del diagnóstico prenatal clásico realizado en la 10.^a semana por biopsia de corion o en la 15.^a semana por amniocentesis como en el diagnóstico

preimplantacional o en el prenatal no invasivo realizado sobre una muestra de sangre de la madre.

Un paso más en la reducción de anomalías fetales es el cribado de portadores de enfermedades mendelianas recesivas en la población de parejas con la decisión firme de tener un hijo. Con el creciente enfoque en atención de salud personalizada y medicina preventiva, la secuenciación de nueva generación (NGS, por las siglas en inglés de *next generation sequencing*) ha ampliado sustancialmente las opciones para la detección de portadores de enfermedades hereditarias. Al contrario que en las enfermedades genéticas dominantes, en las que los antecedentes familiares orientan hacia cuál es la enfermedad familiar, en las enfermedades genéticas recesivas la enfermedad aparece frecuentemente como un caso nuevo en la familia. La prevención de nuevos casos solo es posible mediante la detección de portadores con programas de cribado poblacional. Hasta ahora, la detección preconcepcional de portadores ha sido ofrecida únicamente a potenciales portadores de fibrosis quística, enfermedad genética de herencia recesiva con una elevada frecuencia en la población caucásica. Actualmente la NGS, técnica con la que se consigue la secuenciación de millones de nucleótidos en unas pocas horas, permite el cribado de muchos genes simultáneamente y la detección de posibles mutaciones en ellos. En un estudio publicado por Plantinga et al.² titulado «Population-based preconception carrier screening: How potential users from the general population view a test for 50 serious diseases» se han planteado crear una prueba de detección de portadores de enfermedad genética de herencia recesiva a todas las parejas antes de tener un hijo (PCS sería el nombre abreviado de la prueba, por sus siglas en inglés de *prenatal carrier screening*). El test cubriría 50 enfermedades de causa genética, graves, de inicio precoz, y que no tengan tratamiento eficaz. El test incluiría el análisis de genes asociados a aquellas enfermedades mendelianas recesivas que sean más frecuentes en la población

caucásica. Esta es la primera prueba de PCS, no comercial, que se ofrecerá prospectivamente a parejas en un centro de atención de la salud en Europa.

Hasta ahora poco se sabía acerca de si los usuarios potenciales estarían a favor de someterse a una prueba de PCS. Por ello, Plantinga et al. realizaron una encuesta *online* en 2014 entre 500 personas, hombres y mujeres en edad reproductiva y con pareja, de la población de los Países Bajos. Les preguntaron sobre si se harían la prueba si existiese la posibilidad y les fuese ofrecida. Un tercio de los encuestados dijo que se haría la prueba si se le ofreciera, aunque hasta un 55% mostró interés en ella. Un 45%, o bien la rechazó, o bien mostró nulo interés. La mayoría de los que estaban a favor de la prueba prefirió que la prueba se les ofreciera a través de su médico general y un 58% estaría dispuesto a pagarla, con un coste medio de 75 €.

El periodo preconcepcional sería el mejor momento para que la pareja se sometiese al análisis ya que, con el conocimiento de su condición de portadores o no portadores, una vez realizado el análisis, ayudaría a la toma de decisiones sobre el camino a seguir. Y al contrario que en el diagnóstico prenatal (en el que el embarazo ya está en marcha), en algunos casos se podría evitar interrumpir el embarazo.

Antes de ofrecer esta prueba universalmente es conveniente saber qué factores pueden determinar la voluntad de los afectados en someterse a la prueba. En un trabajo realizado en el año 2017 publicado por el mismo grupo³ sobre una población similar a la del trabajo anterior, los factores que más influían en participar después de ser informados en qué consistiría la prueba fueron: a) conocer los beneficios del test; b) tener una actitud positiva hacia el cribado; c) no ser religiosos; d) deseo real de tener un niño, y e)

facilidades para poder participar. En cuanto al apartado a) «conocer los beneficios del test», los encuestados valoraron notablemente evitar el riesgo de tener un hijo con una enfermedad dolorosa, minusvalía física o intelectual, o muerte a edad temprana. Ni la edad de los encuestados ni su nivel educacional influían en la decisión de hacerse la prueba.

Estos datos previos a la futura implantación de pruebas de PCS son necesarios para saber si es una necesidad de la población y si tiene sentido su puesta a punto. Pero además sería conveniente un estudio más amplio para abordar otros aspectos (como, por ejemplo, coste/eficacia) no incluidos en estos trabajos.

Bibliografía

1. Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Guía de práctica clínica: diagnóstico prenatal de los defectos congénitos. Cribado de anomalías cromosómicas. *Diagn Prenat.* 2013;24:57–72.
2. Plantinga M, Birnie E, Abbott KM, Sinke RJ, Lucassen AM, Schuurmans J, et al. Population-based preconception carrier screening: How potential users from the general population view a test for 50 serious diseases. *Eur J Hum Genet.* 2016;24:1417–23.
3. Voorwinden JS, Buitenhuis AH, Birnie E, Lucassen AM, Verkerk MA, van Langen IM, et al. Expanded carrier screening: What determines intended participation and can this be influenced by message framing and narrative information? *Eur J Hum Genet.* 2017;25:793–800.

Jesús Molano

Director de Revista del Laboratorio Clínico
Correo electrónico: jesusmolano959@gmail.com