



# Revista Española de Geriatria y Gerontología

www.elsevier.es/regg



## Aspectos éticos del diagnóstico presintomático de la enfermedad de Alzheimer

Humberto Kessel Sardiñas

Unidad de Valoración y Cuidados Geriátricos, Hospital Torrecárdenas, Almería, España

### Palabras clave:

Enfermedad de Alzheimer presintomática  
Bioética  
Tests predictivos

### RESUMEN

No cabe duda de que la investigación del genoma humano abre una nueva dimensión en medicina. Que podamos contar con un arma que identifique la *causa* de determinadas patologías, especialmente las neurodegenerativas, cambiará definitivamente los conceptos de enfermedad y tratamiento, convirtiendo en instrumentos arcaicos avances como la antibioticoterapia y la anestesia. Pero la llegada de la medicina genómica trae consigo importantes retos en el campo de la bioética, muchos aún sin dilucidar. Revisamos especialmente la aplicabilidad, los resultados y las consecuencias de las predicciones basadas en pruebas genéticas en enfermedad de Alzheimer (EA) presintomática. También los dilemas y contradicciones que ya están aflorando desde la comercialización de tests predictivos de uso público, con poca o ninguna supervisión médica. Al tratarse de una patología para la que no existe un tratamiento efectivo en el momento actual, el manejo de la información de los resultados de las pruebas predictivas plantea el mayor reto y la mayor contradicción. No existe indicación para la realización de pruebas genéticas predictivas en EA tardía o esporádica, aunque no se descarta ofrecer asesoramiento a todo aquel que lo solicite. En solicitantes con criterio de inclusión, el programa PICOGEN aporta una opción eficaz, segura, fiable y satisfactoria para los interesados. En el momento actual, la cautela debe ser la norma a la hora de plantearse la realización de tests predictivos en demencia presintomática.

© 2011 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Ethical considerations in the presymptomatic diagnosis of Alzheimer's disease

### ABSTRACT

Research into the human genome has undoubtedly opened up a new perspective in medicine. The ability to identify the cause of specific diseases, especially neurodegenerative diseases, will definitively change the concepts of disease and treatment, while advances such as antibiotic therapy and anesthesia will be relegated to history. However, the arrival of genome medicine poses major bioethical challenges, many of which remain to be resolved. We review the applicability, results and consequences of predictions based on genetic tests for presymptomatic Alzheimer's disease, as well as the dilemmas and contradictions that are already arising as a result of the commercialization of predictive tests for public use with little or no medical supervision. Given that there is currently no effective treatment of Alzheimer's disease, the greatest challenge and contradiction lies in managing the results of predictive tests. There are no indications for the performance of predictive genetic tests in late or sporadic Alzheimer's disease or for counselling of persons requesting these tests. The PICOGEN program provides a safe, effective, reliable and satisfactory option for persons requesting these tests who meet the inclusion criteria. Currently, caution should be the norm when considering the performance of predictive tests in presymptomatic dementia.

© 2011 SEGG. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Keywords:

Presymptomatic Alzheimer's disease  
Bioethics  
Predictive tests

## El Proyecto Genoma Humano

Primero fue la ingeniería genética, y después, el Proyecto Genoma Humano (PGH). La llegada de la genética como nueva arma que nos permite luchar directamente contra la etiología de múltiples condiciones patológicas, trae consigo, indefectiblemente, que se desarrolle en paralelo una reflexión profunda sobre las implicaciones éticas, económicas y sociales de la aplicación de esta tecnología, especialmente, con el recuerdo de experiencias traumáticas y negativas relativamente recientes incluidas en los estudios genéticos llevados a cabo por los nazis.

Por suerte, en el caso del PGH, posiblemente haya sido la primera vez en que, desde el primer momento, los científicos plantearon que se llevaran a cabo estudios paralelos, discusiones y debates acerca del impacto de la nueva técnica entre todos los implicados, incluyendo no sólo a profesionales y expertos en el campo de la salud, sino también a juristas, filósofos, religiosos, líderes de plataformas, etc., una amplia representación de la sociedad y su forma de ver las cosas. El asunto ha sido tomado muy en serio, tanto que no fueron los gobiernos los únicos que se apresuraron a crear comités éticos y normativas sobre el PGH, sino que incluso centros privados específicos y la propia industria que ha invertido en investigación genómica han asignado financiación y desarrollado grupos de trabajo dedicados a estas cuestiones. Por citar un ejemplo, SmithKline Beecham nos dejó impresionados al asignar a la Universidad de Stanford un fondo económico de un millón de dólares para la puesta en marcha de una sección de estudios sociales sobre el genoma. Este acontecimiento no tiene precedentes en el campo de la investigación médica.

El PGH no sólo nos enfrenta a retos y dilemas en el campo sanitario; la información que puede generarse del estudio genético de un determinado individuo y su distribución a otros ámbitos, además del estrictamente personal, puede crear conflictos familiares, laborales o del entorno social. Por otra parte, el conocimiento y difusión de la "intimidad genética" podría establecer discriminaciones en el entorno del empleo, los seguros o los bancos e incluso afectar a las posibles relaciones personales. Y lo más difícil de aceptar, una persona podría ser estigmatizada cuando ni siquiera sufre todavía una determinada enfermedad y que, en ocasiones, quizás nunca llegará a padecer.

## El Proyecto Genoma Humano en patología médica

En el terreno de la salud "el PGH nos acerca cada vez más a un nuevo tipo de práctica clínica, la que se ha dado en llamar medicina genómica y predictiva: seremos cada vez más capaces de detectar anomalías genéticas, incluso antes de que se manifieste el fenotipo de la enfermedad"<sup>1</sup>. Y esto nos puede hacer pensar que por primera vez podríamos contar con instrumentos que curaran enfermedades, porque irían por delante de ellas e impedirían su expresión. Las expectativas subirían a su punto más alto si pensáramos en lo que esto podría significar para el diagnóstico y el pronóstico de las enfermedades neurodegenerativas.

Esta posibilidad, quizás no tan lejana, plantea otra batería de problemas éticos. No entraremos en el análisis de las consecuencias de los sondeos neonatales o prenatales, de la selección de sexo, ni de otros muchos que se sitúan lejos del tema que analizamos, pero que evidentemente son importantísimos. Nos centraremos en los referentes a las pruebas genéticas predictivas de enfermedades degenerativas.

El primer problema es que habría que añadir a los principios éticos de manejo habitual un nuevo concepto: el derecho de un individuo asintomático a "no conocer". Si para una patología determinada existe un tratamiento eficaz, bienvenida sea la detección presintomática, pero si —por el contrario— no existe terapia efectiva contra ella, se debería plantear si el "no saber" sería mejor para evitar que lo que pueda pasar el día de mañana ahogue y destruya lo que acontece en el presente: un futuro incierto no puede condicionar el presente.

Otro dilema, nada desdeñable, es el referente al "no paciente" o "enfermo sano", que podría significar un cambio radical en el concep-

to de enfermo y enfermedad. Si ahora soy una persona de 19 años, sana y sin síntoma alguno, ¿cómo me categorizo al recibir la noticia de que desarrollaré una enfermedad mortal antes de los 50 años?, ¿cómo me afecta esa noticia?, ¿y a mis familiares?, ¿y me dice usted que no tendré cura?

## La información de los resultados de pruebas genéticas predictivas

Es en este campo donde surgen muchos de los dilemas éticos que ha planteado el PGH. Y el razonamiento es sencillo: si para un sujeto y para su entorno social es importante conocer las posibilidades de desarrollar determinada enfermedad, más importante aún resultan sus reacciones ante esta noticia: las consecuencias de las decisiones que debe asumir y el cúmulo de circunstancias que forman parte de esas decisiones. Cada persona "es un mundo".

Imaginemos que pudiéramos tener la posibilidad de conocer cuándo y en qué condiciones vamos a morir; que tuviéramos "la bola de cristal" que se ofrece en algunas páginas electrónicas. Imaginemos también las reacciones que, ante los resultados de esta bola, cada persona podría tener. De hecho, aunque estas conjeturas fueran ciertas, tal vez ni nos plantearíamos hurgar en ese "futuro".

Técnicamente hablando, los resultados de las pruebas diagnósticas genéticas no pueden interpretarse como lo hacemos normalmente con los resultados de un hemograma, un electrocardiograma, o ni siquiera una biopsia, aunque la espera y los resultados de cada una de estas pruebas generen ansiedad y preocupación al paciente. Porque, para empezar, no estamos hablando de pacientes, sino de individuos que no han expresado su enfermedad. La complejidad de las pruebas genéticas, lo poco acostumbrados que estamos a interpretarlas y traducir al solicitante la información, además de las consecuencias de sus resultados, hacen de estos estudios una variante diagnóstica altamente compleja.

Conocemos desde hace tiempo las referencias sobre los efectos perjudiciales que provoca la revelación de los resultados de las pruebas genéticas en el solicitante. Si sus resultados no son concretos y precisos podría generar en el sujeto ansiedad y *disrupción* de sus acciones vitales. Si, por el contrario, los resultados son precisos y concretos, el impacto psicológico añadiría a la ansiedad la posibilidad de padecer depresión, ingresos hospitalarios por trastornos psiquiátricos, ideación o intentos suicidas y cambios en la dinámica familiar, tal como se ha descrito en el caso de la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Alzheimer (EA) y la demencia frontotemporal<sup>2-5</sup>. Todo ello sin añadir el conflicto ético que supone el coste del acceso a estas pruebas, el conocimiento de la situación por parte de los familiares y la obligación de informar frente al derecho a "no saber".

En el caso de la EA, tenemos la certeza de que esta patología es inevitable en el momento actual y de que no disponemos de tratamientos efectivos contra ella. Por otro lado, tenemos la incertidumbre de si la enfermedad puede desarrollarse o no, en qué momento hará su aparición y, sobre todo, cuál será la interpretación que el individuo hará a la luz de su experiencia vital, de su madurez, cuáles serán sus reacciones. Asimismo, hay que tener presente que estas reacciones pueden estar condicionadas por las vivencias previas del sujeto con respecto a la enfermedad. Haber conocido la EA de primera mano, o por convivencia directa con un ser querido afectado, imprime en nuestra mente la desestructuración de la memoria y la personalidad, el quebrantamiento físico, la incapacidad total, la dependencia, los ingresos y reingresos hospitalarios y, tal vez, la institucionalización, el dolor de las articulaciones anquilosadas, la pérdida del lenguaje, la dificultad deglutoria, la incontinencia de esfínteres y, en resumen, un cúmulo de condiciones que pueden generar miedo al futuro. Todo esto hace que el manejo de los resultados de las pruebas genéticas, sobre todo en EA, deba considerarse con extrema precaución y teniendo en cuenta todas estas consideraciones éticas.

## Pruebas genéticas predictivas y enfermedad de Alzheimer

Todavía no está nada claro el valor y la trascendencia de la implantación de pruebas predictivas de diagnóstico genético en individuos sanos. Aunque la lista de enfermedades monogénicas de manifestación tardía todavía es pequeña, podría ir aumentando por delante de la posibilidad de contar con tratamientos efectivos, circunstancia que trae consigo consecuencias indiscutibles para la vida de las personas sometidas a ellos.

En la EA, aunque cada vez crece más el interés y el esfuerzo por llegar al diagnóstico en la fase presintomática, hay que señalar algunos matices de concepto.

Desde el año 2007, un grupo de trabajo internacional formado por prestigiosos profesionales en el terreno de la demencia está intentando establecer definiciones más precisas y adecuadas a la realidad clínica actual, así como de técnicas de diagnóstico<sup>6</sup>. En un informe reciente de este grupo (que sigue trabajando en el tema) se propone distinguir 2 estadios preclínicos de la EA: cuando los individuos están libres de síntomas cognitivos/conductuales, aquellos poseedores de evidencia mediante biomarcadores de EA se etiquetarían como “asintomáticos en riesgo para EA” y los portadores de la forma monogénica, en quienes la enfermedad ocurrirá invariablemente, como “EA presintomática”<sup>7</sup>.

En el caso de los primeros, se ha detectado la presencia de amiloide fibrilar cerebral por medio de tomografía por emisión de positrones (PET) con el compuesto B de Pittsburgh (uno de los hallazgos distintivos de la EA a día de hoy) en entre el 10 y el 30% de los ancianos normales<sup>8</sup>. Por otra parte, se ha encontrado un descenso de beta-amiloide 42 en líquido cefalorraquídeo de individuos asintomáticos sanos que podrían desarrollar o no EA a lo largo de toda su vida. El hecho de que esto suceda se relaciona con diversos factores que incluirían desde el genotipo de la apolipoproteína E (ApoE) hasta otros factores de riesgo vascular, la dieta o la comorbilidad manifestada a la largo del tiempo. Como en el caso de los hallazgos tradicionales (placas y ovillos), individuos con positividad de trazadores PET u otros elementos de riesgo podrían no desarrollar nunca la enfermedad, lo que relativiza la utilidad de estos marcadores a la hora de aplicarlos a una persona concreta, que presentaría una EA de inicio tardío y que se debe preparar para tomar decisiones importantes para cuando llegue la hora. Los segundos desarrollarán la enfermedad a lo largo de su vida debido a que poseen una mutación genética autosómica dominante muy penetrante heredada de sus familias. No obstante, aunque en estos casos estaríamos hablando de una “población atractiva” desde el punto de vista del pronóstico, ésta solamente abarca un 0,3% de los casos de EA.

En resumen, al hablar de pruebas de diagnóstico predictivo en EA presintomática, o bien nos referimos a un gran grupo de individuos que pueden o no desarrollar la enfermedad tardíamente, de forma esporádica, sin poseer ningún marcador específico que nos permita precisar quién será el afectado, o bien hablamos de individuos que desarrollarán la enfermedad y que constituyen un grupo diana para los estudios genéticos, pero con un tamaño casi insignificante.

No obstante, y esto es bueno de cara al futuro, prosigue la investigación para identificar los genes que pueden asociarse a la aparición de EA tardía. Recientemente, el GWAS (Genome-Wide Association Studies) ha identificado 2 nuevos genes asociados a la EA, si bien se especifica que “estos *loci* no mejoran la predicción del riesgo de EA” y que “en tanto no tienen utilidad clínica, podrían implicar vías biológicas útiles para investigaciones futuras”<sup>9</sup>.

### El valor predictivo de la prueba genética en enfermedad de Alzheimer de inicio tardío

A medida que el desarrollo tecnológico nos ha permitido disponer de pruebas diagnósticas más precisas, se ha planteado también cómo definir el valor de sus resultados. Para analizar estos aspectos, Fryback

**Tabla 1**

Análisis del valor de un test diagnóstico predictivo en enfermedad de Alzheimer de inicio tardío

|                                |    |
|--------------------------------|----|
| Precisión técnica              | Sí |
| Precisión diagnóstica          | Sí |
| Efecto en el diagnóstico       | Sí |
| Efecto en el tratamiento       | No |
| Consecuencias para el paciente | ?  |
| Efecto en la sociedad          | ?  |

Adaptado de Fryback et al<sup>10</sup>.

et al<sup>10</sup> proponen un esquema de 6 ítems que incluye: precisión técnica; precisión diagnóstica; efecto en el diagnóstico; efecto en el tratamiento; consecuencias para el paciente, y efecto en la sociedad. Aplicando estos criterios al genotipado de ApoE como marcador predictivo en EA de inicio tardío, se cumplirían los conceptos de precisión técnica y diagnóstica; su efecto para el diagnóstico también puede considerarse un rasgo probado. No obstante, en el momento actual no es posible conseguir un tratamiento efectivo contra la enfermedad una vez identificada y nos queda la duda de qué consecuencias traería para el paciente y su efecto en la sociedad. Con estos resultados, el valor predictivo de esta prueba puede considerarse escaso (tabla 1).

Y es que en el tema de la no validez del test predictivo de la ApoE para diagnóstico de EA tardío es donde existe mayor consenso, como también en los resultados, las consecuencias y los conflictos éticos que se plantean tras la realización de esta prueba diagnóstica.

En 1999, el Programa sobre Genoma, Ética y Sociedad de la Universidad de Stanford recomendó que “los estudios genéticos y predictivos para genes altamente penetrantes y ApoE, deben considerarse inapropiados excepto para familias con herencia autosómica dominante”<sup>11</sup>. El Comité de Ética de la Sociedad Americana de Geriátrica ha establecido en 2001 que “los estudios genéticos para la EA de inicio tardío no deben convertirse en un cuidado estándar, pero deben ser considerados individualmente”<sup>12</sup>. Otra publicación concluye que “los tests genéticos poseen un limitado valor diagnóstico en el presente porque el beneficio potencial en la agudeza diagnóstica no justifica las consecuencias negativas para los familiares de primer grado. Las pruebas predictivas de sujetos no afectados utilizando la susceptibilidad genética no están recomendadas, porque el riesgo no puede ser cuantificado y no hay intervenciones terapéuticas para la demencia en pacientes presintomáticos”<sup>13</sup>.

A partir de entonces han sido muchas las recomendaciones que desestiman el uso sistemático del test de la ApoE para la detección de EA presintomática. En la tabla 2 se resumen estas recomendaciones comparando las pruebas en estadio presintomático y las pruebas diagnósticas.

### La contradicción bioética

No obstante, a pesar de existir en la literatura médica abundante información acerca del escaso beneficio de la realización de pruebas diagnósticas para la EA de inicio tardío y abundantes recomendaciones que la desaconsejan, si realizamos una búsqueda por el más universal de los buscadores de la red de redes, encontraremos resultados sorprendentes. Y es que existe un número elevado de empresas que ofrecen la posibilidad de realizar el test de la ApoE por internet y a un módico precio. Esta situación trae a la memoria la amplia oferta de tratamientos “antienvejecimiento” y cómo se maneja esta publicidad.

Entre estas diferentes empresas, he seleccionado 3 como ejemplo de la contradicción ética a que nos enfrentamos y de los posibles efectos del mercado que se antepone a las recomendaciones técnicas e incluso, tal vez, a los intereses del individuo:

**Tabla 2.**

Comparación de la realización de pruebas genéticas en estadio presintomático y pruebas diagnósticas para enfermedad de Alzheimer

|   | En estadio presintomático                | Como prueba diagnóstica   |
|---|--|---|
| Test de susceptibilidad genética ApoE                           | Clínicamente no recomendada              | Recomendada   |
|   | Investigación sin resultados disponibles | Ídem  |
| Interpretación test ApoE  | ApoE ε3/ε4: riesgo para EA 3-5 veces     | Alelo ApoE ε4 incrementa la probabilidad diagnóstica pero no confirma ni excluye EA |
|   | ApoE ε4/ε4: riesgo de EA 8-18 veces      |   |
| Indicación de someter al paciente a pruebas genéticas para ApoE | No                                       | Inicio de síntomas de EA antes de 70 años con o sin historia familiar de EA         |

ApoE: apolipoproteína E; EA: enfermedad de Alzheimer.

Adaptado de Goldman et al<sup>14</sup>.

- Lab Tests Online® —una empresa que se declara “centrada en el paciente”— ofrece la posibilidad de realizar el test de la ApoE para el diagnóstico de la EA especificando en su página web que debe ser utilizada por individuos sintomáticos. El análisis se obtiene de una muestra de sangre y, a pesar de la especificación, está disponible para cualquier persona que abone la cantidad solicitada.
- El caso de “Grateful Earth” sorprende bastante más. Este laboratorio, dedicado, como él mismo expone, a “alternativas de salud: dietas personalizadas e información nutricional y herbolaria”, plasma en su web, en un gran titular, que dispone del “test del genoma de la EA” y, traduciendo literalmente, ofrece “que se chequee su futura susceptibilidad antes (en letras rojas) de que los síntomas aparezcan; que esta visión genética puede permitir la prevención proactiva; que los resultados serán enviados por correo electrónico o fax en 3 o 4 semanas y, de nuevo en rojo, que sólo se requiere hacer el test una vez en la vida”. Más adelante ofrece la posibilidad de “comer más saludablemente” una vez conocido su riesgo. La muestra se obtiene del envío de saliva.
- Y, por último, “Accu-metrics” también utiliza muestras de saliva y ofrece resultados del cribado de ApoE “directo al consumidor”.

A la luz de lo analizado, prácticamente sobran los comentarios. Y sobrarían del todo si en 2009 no hubiera aparecido publicado en la revista *New England Journal of Medicine* un artículo con los resultados del estudio “REVEAL”.

En este estudio<sup>15</sup>, los autores evalúan los síntomas de ansiedad, depresión y estrés relacionados con la información de los resultados de un test de la ApoE realizado a 162 adultos asintomáticos que tuvieran un pariente afectado de EA de inicio tardío, asignados aleatoriamente a un grupo que era informado y a otro que no lo era. El seguimiento se realizó durante 1 año, con cortes a las 6 semanas, a los 6 meses y al final del estudio. Las conclusiones de este estudio pueden resumirse en: a) la revelación del resultado de los tests genéticos de ApoE a hijos adultos de pacientes con EA no resultaron en riesgo psicológico significativo a corto plazo; b) el estrés se redujo en aquellos que supieron que eran negativos para el alelo ε4 de ApoE, y c) las personas con alto nivel de estrés emocional antes del conocimiento de resultados de los tests fueron más propensas a presentar dificultades emocionales después de la revelación.

En el mismo número de la revista puede leerse un severo y detallado editorial que, en mi opinión, además de criticar los métodos empleados por los autores para llevar a cabo la investigación<sup>16</sup>, está más en concordancia con las recomendaciones que hemos señalado. En él, los autores señalan situaciones como que presumiblemente los sujetos que aceptaron participar no eran “suficientemente indiferentes” a los resultados de los tests; que parece que algunos sujetos eran incapaces de interpretar la gama de probabilidades que ofrecían los resultados; que tres cuartas partes de los “cuidadores” no definen qué tipo de implicación, intensidad o tiempo habían dedicado al cuidado de un familiar con EA (ni el estadio evolutivo o la evolución de éste) y, final-

mente, que muchos de los sujetos incluidos entendieron que un resultado negativo no confería inmunidad frente a la EA y que uno positivo introducía tantas variables como para no preocuparse. Además, los reclutados tenían un alto nivel educacional, una edad media de 50 años y no presentaban ansiedad o depresión antes de ser captados porque se consideró un criterio de exclusión. Todas estas críticas ponen en evidencia los resultados del estudio REVEAL y mantienen en plena vigencia las recomendaciones a que hemos hecho referencia.

Un dato curioso: 2 de los autores del estudio (situados más allá del tercer firmante) declararon haber recibido honorarios de Smart Genetics —otra de las empresas que ofrecían la realización del test de la ApoE “directo al consumidor”— y que cesó sus actividades en 2008.

Por último, citar que el Presidente de los Estados Unidos —también en mayo de 2008— firmó la llamada “Acta de no discriminación por información genética”, un paso verdaderamente importante y pionero desde el punto de vista ético y social. Ahora bien, en dicha acta se prohíbe la consideración de los resultados de estudios genéticos para el empleo o los seguros sanitarios, pero no se prohíbe a las compañías considerar estos resultados para la provisión de cuidados a largo plazo, seguros de vida o discapacidad: gran contradicción. Pensad en esto y así nos ahorramos tener que añadir 2 folios más a este capítulo.

### Dilemas éticos que plantea la prueba predictiva de la enfermedad de Alzheimer

En la tabla 3 se muestran, a modo de resumen, los principales dilemas éticos que se nos plantean ante la realización de la prueba predictiva de EA en estadio presintomático.

Hay que destacar que estos interrogantes son sólo un punto de partida y que, posiblemente, al aumentar nuestra formación en el terreno de la genética con el desarrollo de la medicina genómica y con la incorporación de la medicina molecular para identificar dianas terapéuticas específicas, estas preguntas obtengan una respuesta más sencilla y tengamos muchas menos dudas, aunque seguramente aparecerán otras nuevas. Eso sí, no hay que olvidar la educación de la población, el apoyo objetivo de los medios de comunicación y difusión, y el trabajo de los obligatoriamente necesarios equipos especializados y entrenados en consejo genético.

### Consejo genético: el programa PICOGEN

En nuestro país existe experiencia en la exposición de este tipo de información (el consejo genético) respetando el derecho de los solicitantes con toda la cautela que la identificación genética requiere y con la seguridad que aporta la conducción por un equipo entrenado y por el seguimiento a largo plazo. Me refiero al programa PICOGEN del Hospital Clínic de Barcelona y al grupo de trabajo del Dr. Molinuevo.

PICOGEN es un programa que incluye a un equipo multidisciplinar de profesionales (neurólogos, psiquiatra, psicólogo y genetista) con conocimientos sobre el tema que velan porque se respeten los princi-

**Tabla 3**

Dilemas éticos que plantea la prueba predictiva de la enfermedad de Alzheimer (EA)

¿En qué pacientes y con qué propósito es clínica y éticamente apropiado realizar tests genéticos para EA?

Acceso/coste del estudio genético

¿Quién es el garante del consentimiento informado y cuáles son las implicaciones del uso de un sustituto o tutor para una persona incompetente?

¿Cómo se comunica la información de riesgo genético y cuáles son sus consecuencias?

¿Qué impacto tendrán estas pruebas sobre los retos actuales en EA (planificación vital, suicidio asistido, comunicar el diagnóstico firme de EA)?

¿Cómo se guardarán en estas pruebas los principios de confidencialidad y justicia con respecto a su impacto en los seguros y el empleo (discriminación por razón "de riesgo")?

¿Entiende el solicitante la ecuación de probabilidades?

Posibilidad de dañar frente al derecho a "no saber"

Posibles efectos negativos sobre otros miembros de la familia

pios éticos exigibles en el proceso de asesoramiento genético y para que se garantice la seguridad del procedimiento tanto para el paciente como para su familia. El programa no incluye a sujetos asintomáticos que se interesen por el diagnóstico predictivo de EA esporádica o tardía, aunque sí ofrece la información necesaria acerca de los aspectos distintivos de esta forma de presentación.

En un primer informe publicado<sup>17</sup> se concluye que "a corto plazo, todos los que se desvelaron como no portadores de la mutación refirieron un descenso en escalas de ansiedad, mientras que uno de los portadores sufrió un aumento transitorio de su nivel de ansiedad". Tanto estos sujetos, con un seguimiento actual superior a 5 años, como otros estudiados en el programa PICOGEN con posterioridad a la publicación del estudio inicial, han sido seguidos sin que se hayan identificado alteraciones psicológicas negativas deletéreas ni cuadros reactivos que hayan precisado tratamiento farmacológico. Según refieren los autores, el estudio presintomático resultó seguro en este contexto<sup>18</sup>.

La forma de actuar de PICOGEN define el trabajo básico a realizar a la hora de evaluar y hacer el seguimiento de personas con enfermedades hereditarias genéticamente identificadas en el momento en que todavía no se han expresado fenotípicamente.

## Conclusiones

No existe indicación para la realización de pruebas genéticas predictivas en la EA de inicio tardío o esporádica. No obstante, no se descarta ofrecer asesoramiento a todo aquel que lo solicite. Probablemente, la oferta de estudios genéticos directos al consumidor obedece a razones de mercado y podría generar graves conflictos éticos y conductas impredecibles en los receptores de información, y más todavía, por la forma en que se envían y reciben los resultados de los tests. La ausencia de tratamientos efectivos hace necesario, para el abordaje y seguimiento de estos solicitantes, que se posea un alto nivel de conocimiento sobre genética y el trabajo de un equipo multidisciplinar de expertos. La respuesta o reacción psicológica que se puede tener ante la predicción, así como el nivel de ansiedad o depresión generado, depende de cada individuo y posiblemente se vincule a la incertidumbre, la segunda sensación más angustiosa después del dolor. La tipología de los problemas éticos que se pueden presentar en este campo es variada y plantea una nueva dimensión del concepto clásico de bioética médica. La educación de la población debe ser un pilar fundamental para conducir la realización de este tipo de pruebas predictivas. Y, finalmente, habrá que plantearse desarrollar un marco o regulación legal para dar cobertura a estos nuevos retos.

Nos queda mucho por estudiar en este terreno y, en el momento actual, la cautela debería ser la norma.

## Conflicto de intereses

El autor declara haber recibido honorarios de Laboratorios Novartis como conferenciante.

## Bibliografía

1. Lániz Pareja E. PGH: aspectos sociales y éticos. En: Biotecnología y Sociedad. Granada: Instituto de Biotecnología, Universidad de Granada; 1997.
2. Almqvist EW, Bloch M, Brinkman R, Craufurd D, Hayden MR. A worldwide assessment of the frequency of suicide, suicide attempts, or psychiatric hospitalization after predictive testing for Huntington disease. *Am J Hum Genet.* 1999;64:1293-304.
3. Bird TD. Outrageous fortune: the risk of suicide on genetic testing for Huntington disease. *Am J Hum Genet.* 1999;64:1289-92.
4. Quaid KA, Murrell JR, Hake AM, Farlow MR, Ghetti B. Presymptomatic genetic testing with an APP mutation in early-onset Alzheimer disease: a descriptive study of sibship dynamics. *J Genet Counsel.* 2000;9:327-45.
5. Steinbart EJ, Smith CO, Poorkaj P, Bird TD. Impact of DNA testing for early-onset familial Alzheimer disease and frontotemporal dementia. *Arch Neurol.* 2001;58:1828-31.
6. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 2007;6:734-46.
7. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol.* 2010;9:1118-27. Epub 2010 Oct 9.
8. Mintun MA, Larossa GN, Sheline YI, Dence CS, Lee SY, Mach RH, et al. [<sup>11</sup>C]PIB in a nondemented population. Potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology.* 2006;67:446-52.
9. Seshadri S, Fitzpatrick AL, Ikram MA, DeStefano AL, Gudnason V, Boada M, et al; CHARGE Consortium; GERAD1 Consortium; EADI1 Consortium. Genome-wide analysis of genetic loci associated with Alzheimer disease. *JAMA.* 2010;303:1832-40.
10. Fryback DG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making.* 1991;11:88-94.
11. Mc Connel LM, Koenig BA, Greely HT, Raffin TA. Genetic testing and Alzheimer disease: recommendations of the Stanford Program in Genomics, Ethics and Society. *Genet Testing.* 1999;3:3-12.
12. Genetic testing for late-onset Alzheimer's disease. AGS Ethics Committee. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49:225-6.
13. Hereda P. Ethical principles and pitfalls of genetic testing for dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurology.* 2001;14:213-21.
14. Goldman JS, Hou CE. Early-onset Alzheimer Disease: when is genetic testing appropriate? *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2004;18:65-7.
15. Green RC, Roberts JS, Cupples LA, Relkin NR, Whitehouse PJ, Brown T, et al; REVEAL Study Group. Disclosure of APOE genotype for risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2009;361:245-54.
16. Kane RA, Kane RL. Effect of genetic testing for risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2009;361:298-9.
17. Molinuevo JL, Pintor L, Peri JM, Lleó A, Oliva R, Marcos T, et al. Emotional reactions to predictive testing in Alzheimer's disease and other inherited dementias. *Am J Alzheimers Dis Other Dement.* 2005;20:233-8.
18. Fortea J, Lladó A, Clarimón J, Lleó A, Oliva R, Peri J, et al. PICOGEN: experiencia de 5 años de un programa de asesoramiento genético en demencia. *Neurología.* 2011;26:143-9. Epub 2010 Nov 11.