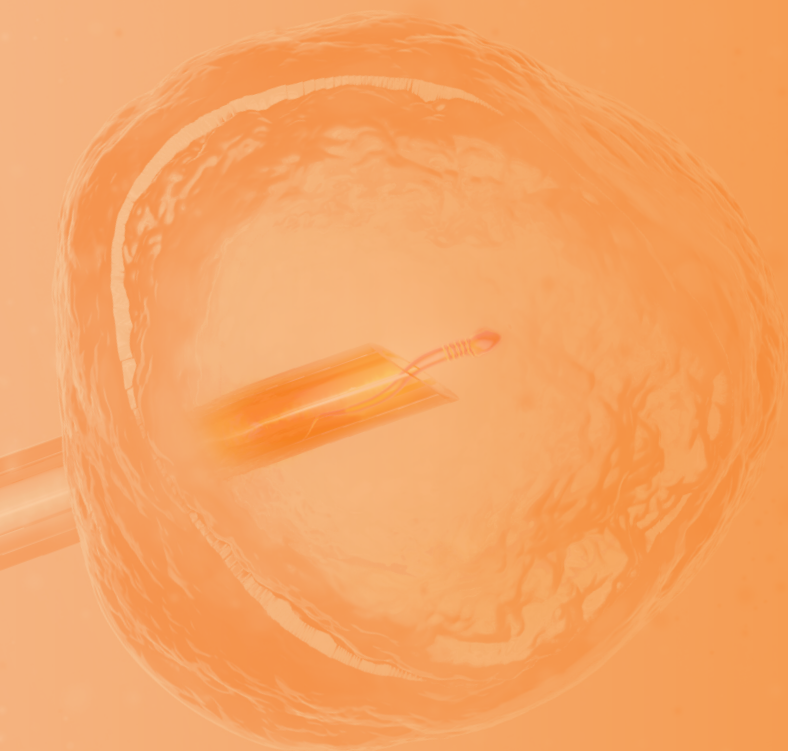




# Cribado genético en **DONACIÓN** de **GAMETOS**



# Cribado genético en **DONACIÓN** de **GAMETOS**

**Grupo de trabajo de Donación de Gametos y Embriones**

**Sociedad Española de Fertilidad**

**En colaboración con:**

Asociación Española de Andrología (ASESA).

Asociación Española de Biopatología Médica – Medicina de Laboratorio (AEBM-ML),

Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción (ASEBIR)

y Asociación Española de Genética Humana (AEGH).

**Junio 2019**

# ÍNDICE DE AUTORES

**Grupo de trabajo sobre Donación de gametos y embriones de la SEF**

Todos los miembros son socios de la Sociedad Española de Fertilidad.

**FERNANDO ABELLÁN-GARCÍA SANCHÉZ**

Abogado  
Asesor jurídico SEF-ASEBIR.  
Director Derecho Sanitario Asesores.

**PILAR ALAMÁ FAUBEL**

Médico especialista en Obstetricia y Ginecología  
Directora Programa donación de ovocitos IVI Valencia.

**MÓNICA AURA MASIP**

Médico especialista en Obstetricia y Ginecología.  
Dirección Médica Clínica Fertty Barcelona.

**LLUIS BASSAS ARNAU**

Médico especialista en Endocrinología y Nutrición.  
Director del Laboratorio de Seminología y Embriología,  
y Banco de Semen.  
Consultor Senior del Servicio de Andrología Fundació Puigvert,  
Barcelona.  
Coordinador del Grupo de Interés de Andrología de la SEF.  
Representante de ASES (Asociación Española de Andrología)  
en el grupo de trabajo de Donación de Gametos y Embriones.

**JOSÉ ANTONIO CASTILLA ALCALÁ**

(Coordinador del Grupo de trabajo).  
Médico especialista en Análisis Clínicos y Embriólogo Clínico ESHRE y ASEBIR.  
Responsable laboratorio, U. Reproducción, UGC Laboratorio clínico y UGC Obstetricia y Ginecología. HU Virgen de las Nieves. Instituto de Investigación Biosanitaria ibs. GRANADA, Granada.  
Director Médico de CEIFER Biobanco - NEXTCLINICS, Granada.  
Profesor Asociado, Departamento Anatomía y Embriología, F. Medicina, U. Granada.  
Representante de AEBM-ML (Asociación Española de Biopatología Médica – Medicina de Laboratorio) en el grupo de trabajo de Donación de Gametos y Embriones.

Este documento debe citarse como: Castilla JA, Abellán-García F, Alamá P, Aura M, Bassas L, Clúa E, de la Fuente LA, Guillén JJ, Manau D, Rueda J, Ruiz M, Vendrell X.  
Cribado genético en donación de gametos. Grupo de trabajo de Donación de Gametos y Embriones de la SEF, en colaboración con ASES, AEBM-ML, ASEBIR y AEGH.  
Madrid: Fase 20 S.L.; 2019. 64p

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación podrá ser reproducida, almacenada o transmitida en cualquier forma ni por cualquier procedimiento electrónico, mecánico, de fotocopia de registro o de otro tipo, sin la autorización por escrito del titular de Copyright.

© Sociedad Española de Fertilidad (S.E.F.)  
C/ Marqués de la Valdavia, 9 1ºE  
28012 – Madrid  
e-mail: sef@sef.es  
www.sef.es

**Editorial:**  
Fase 20 S.L.

**Diseño y maquetación:**  
Agencia Evolhealthcare  
C/ Dr. Castelo 10  
28009 - Madrid  
www.evolhealthcare.es

**ISBN:**  
978-84-09-13475-5

GEDEON RICHTER, no ha participado en la redacción o enfoque de este material y por ello no se responsabiliza de su contenido, siendo los únicos responsables sus autores.

**ELISABET CLÚA OBRADÓ**

Bióloga.  
Responsable del Programa de Donación de ovocitos y embriones.  
Hospital Universitario Dexeus Barcelona.  
Miembro del Grupo de Interés de ética de la SEF.

**L. ALFONSO DE LA FUENTE HERNÁNDEZ**

Médico especialista en Obstetricia y Ginecología.  
Director Médico Instituto Europeo de Fertilidad, Madrid.  
Miembro del Grupo de Interés de ética de la SEF.

**JUAN JOSÉ GUILLÉN QUILEZ**

Médico especialista en Obstetricia y Ginecología.  
Responsable Médico del programa Eudona y de la unidad de Genética de la Clínica Eugin, Barcelona.  
Coordinador de la Sección de Endocrinología Ginecológica y Reproducción de la Sociedad Catalana de Obstetrícia y Ginecología.

**DOLORS MANAU TRULLÂS**

Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología.  
Jefe de la Unidad de Reproducción Asistida del Hospital Clínic de Barcelona.  
Médico investigador del Institut d´Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer (IDIBAPS).  
Miembro de Grupo de Interés de Preservación de la Fertilidad SEF (GIPF).

**JOAQUÍN RUEDA**

Médico Genetista Clínico.  
Catedrático Biología Celular, Universidad Miguel Hernández.  
Director Unidad de Genética del Hospital HLA Vistahermosa, Alicante  
Representante de la AEGH (Asociación Española de Genética Humana) en el grupo de trabajo de Donación de Gametos y Embriones.

**MIGUEL RUIZ JORRO**

Médico Andrólogo Clínico. Embriólogo Senior ESHRE.  
Co-director de CREA - Valencia.  
Responsable del Banco y Programa de Gametos de CREA - Valencia.  
Representante de la Junta Directiva de la SEF en el grupo de trabajo de Donación de Gametos y Embriones.

**XAVIER VENDRELL MONTÓN**

Doctor en Ciencias Biológicas.  
Embriólogo Clínico ASEBIR,  
ESHRE senior clinical embryologist.  
Acreditado en Genética Humana por la AEGH.  
Responsable de la Unidad de Genética Reproductiva de Sistemas Genómicos, Valencia.  
Representante de ASEBIR (Asociación para el estudio de la Biología de la Reproducción) en el grupo de trabajo de Donación de Gametos y Embriones.

ÍNDICE

Cribado genético en **DONACIÓN** de **GAMETOS**

|                                                                                                                                                 |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Consideraciones generales y objetivos                                                                                                           | 9  |
| I. Generalidades sobre epidemiología genética                                                                                                   | 17 |
| II. ¿Qué incluir en un estudio genético de cribado ampliado de portadores en un programa de donación de gametos?                                | 21 |
| III. ¿Qué informar en un estudio genético de cribado ampliado de portadores en un programa de donación de gametos? ¿Cuándo debemos recontactar? | 27 |
| IV. Aspectos éticos, legales y sociales derivados del uso de estudios genéticos de cribado ampliado de portadores en reproducción asistida      | 37 |
| Conclusiones y recomendaciones                                                                                                                  | 47 |
| Bibliografía                                                                                                                                    | 51 |
| Glosario                                                                                                                                        | 57 |

## CONSIDERACIONES GENERALES Y OBJETIVOS

### JUSTIFICACIÓN DEL CRIBADO GENÉTICO

**S**e estima que todos los seres humanos son portadores de variantes patogénicas en uno o varios genes asociados a enfermedades recesivas o ligadas al cromosoma X (*Fujikora, 2016*). Por este motivo, cerca del 2-3% de las parejas están en riesgo de tener descendencia afectada de una enfermedad hereditaria grave (riesgo natural) (*Ropers, 2012*). El uso de gametos de donantes con fines reproductivos conlleva un riesgo natural similar.

En el caso de tratamientos de reproducción asistida con intervención de donante este riesgo puede ser disminuido si se conoce el estatus de portador de variantes patogénicas de los individuos que aportan los gametos. En este sentido, durante los últimos años se han desarrollado estudios genéticos de cribado ampliado de portadores. Estos estudios permiten conocer el estatus de portador de cada individuo (donante y receptor) respecto a cientos de enfermedades genéticas recesivas o ligadas al cromosoma X y están diseñados para ser utilizados en individuos sanos. No son estudios diagnósticos.

En el contexto de una técnica de reproducción asistida que requiera el uso de gametos de donante, una vez conocidas de qué variantes patogénicas es portador un receptor de gametos se tratará de asignarle un donante que no sea portador de variantes patogénicas en el mismo gen(es). A este procedimiento se le denomina emparejamiento genético o *matching*. De modo análogo, y en el contexto del asesoramiento genético reproductivo, sería deseable informar a las parejas sanas que hoy día acuden a un centro de Reproducción acerca de la existencia de los estudios genéticos de cribado ampliado de portadores para que puedan elegir la opción más adecuada, que permita disminuir o minimizar, en la medida de lo posible, el riesgo de tener un hijo con alguna de las enfermedades genéticas estudiadas.

En la actualidad se comercializan diferentes estudios genéticos de cribado ampliado de portadores. Cada uno de ellos incluye en sus paneles un número distinto de genes y enfermedades de distinta gravedad, y además utilizan diferente tecnología (genotipado y/o secuenciación) para la detección de variantes patogénicas.



OBJETIVO

El objetivo del presente documento es revisar el estado actual de los estudios genéticos de cribado de portadores, y establecer unas recomendaciones básicas en relación con aspectos clave de estos estudios genéticos, como qué enfermedades incluir, qué y cómo informar de los resultados, cuándo se plantea descartar, o no, a un/a donante, cómo gestionar la información relativa a un nacido afectado después de un proceso de donación, y cómo gestionar aspectos como el anonimato de los donantes. Finalmente, resulta especialmente relevante tratar algunos aspectos bioéticos y de regulación en relación con estos estudios.

FRECUENCIA DE PORTADORES, RIESGO RESIDUAL, PENETRANCIA Y EXPRESIVIDAD

La probabilidad de que un individuo sea portador de una variante patogénica relacionada con una enfermedad genética recesiva (frecuencia de portadores) viene determinada por la prevalencia de la enfermedad en la población a la que pertenece. Dada la gran diversidad genética entre individuos y las limitaciones técnicas actuales, ningún estudio genético tiene un 100% de sensibilidad, por lo que cabe la posibilidad de que un individuo sea portador y no sea posible detectarlo (falso negativo). A este riesgo se le denomina “riesgo residual,” y es fundamental informarlo a los usuarios de estos estudios de cribado genético. Por otro lado, uno de los aspectos que genera un fenómeno opuesto es la penetrancia, por la cual algunos pacientes portadores de variantes patogénicas en un gen pueden desarrollar una determinada enfermedad, y otros no. Se considera una penetrancia completa (100%) cuando todos los individuos que portan un genotipo patogénico desarrollan la enfermedad. Muchas variantes patogénicas son de baja penetrancia, incluirlas en los paneles de cribado podría provocar la exclusión de donantes que no necesariamente transmitan las enfermedades.

Para establecer el riesgo de tener descendencia afectada, cuando se es portador de una variante patogénica responsable de una enfermedad recesiva, es necesario conocer la frecuencia de portadores y la penetrancia del trastorno en la población general para cada enfermedad. En este sentido, las enfermedades altamente frecuentes y de alta penetrancia son las que entrañan un mayor riesgo genético para la descendencia (Tabla 1). La medida de este riesgo estimado se reduce según disminuye tanto la frecuencia de portadores como la penetrancia de un trastorno en concreto. En este sentido, un individuo portador de una variante patogénica responsable de una enfermedad de alta frecuencia pero de baja penetrancia, puede tener igual riesgo individual de descendencia afectada que otro individuo portador de variantes patogénicas en varios genes con baja frecuencia pero alta penetrancia. Sin embargo, cuando la frecuencia de portador es alta y la penetrancia es baja, hay más casos de afectados en la población general que cuando la frecuencia de portador es baja y la penetrancia es alta. En la primera situación hablaremos de riesgo poblacional alto y un riesgo individual bajo (Tabla 1). Así, utilizar donantes portadores de variantes patogénicas con baja frecuencia en la población general conlleva un bajo riesgo de hijo afectado a nivel individual.

Tabla 1: Riesgo poblacional e individual de descendencia afectada según frecuencia de portadores y penetrancia en la población general de una enfermedad hereditaria recesiva.

| Frecuencia portadores | Penetrancia | Riesgo de población afectada | Riesgo individual de descendencia afectada |
|-----------------------|-------------|------------------------------|--------------------------------------------|
| ↑                     | ↑           | Alto                         | Alto                                       |
| ↑                     | ↓           | Medio                        | Bajo                                       |
| ↓                     | ↑           | Medio                        | Bajo                                       |
| ↓                     | ↓           | Bajo                         | Bajo                                       |

En cuanto a la gravedad de los trastornos incluidos en estos estudios genéticos de cribado ampliado de portadores, los diferentes consensos publicados por diversas sociedades científicas a escala global (*Edwards et al.*, 2015; *Henneman et al.*, 2016; *Committee Opinion*, 2017a;) establecen de forma generalizada que se recomienda la inclusión de genes asociados a enfermedades que disminuyan significativamente la calidad de vida a expensas de un déficit intelectual o físico, requieran un tratamiento quirúrgico o bien médico de por vida, o disminuyan la esperanza de vida por manifestarse en las primeras décadas de la vida.

Queda por determinar cuál es el punto de corte a partir del cual podemos considerar una frecuencia de portadores o una penetrancia elevadas. En cuanto a la primera, el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología en 2017, por consenso de expertos, considera que se debe incluir enfermedades con una frecuencia de portadores iguales o superiores a 1/100 (*Committee Opinion*, 2017b). Y en lo que respecta a penetrancia no existe definido un nivel umbral, pero debe evaluarse enfermedad por enfermedad teniendo en cuenta el momento de aparición y la existencia o no de tratamientos, entre otras características.

Por expresividad se entiende el grado en el que se manifiesta un determinado rasgo. Si una enfermedad tiene un fenotipo heterogéneo (expresividad variable) y su gravedad es de media a grave, se estimará siempre el peor escenario posible, con los peores síntomas que puedan aparecer. En todo caso, en estos paneles no se deben incluir enfermedades benignas, de predisposición y las de aparición en la edad adulta.

Por todos estos motivos, las enfermedades que deberían incluir todos los paneles de estudios genéticos de cribado ampliado de portadores deben ser enfermedades con fenotipo definido, grave, penetrancia elevada, alta frecuencia de portadores y que exista una relación causal entre la variante patogénica y el fenotipo.

LA NATURALEZA DE LAS VARIANTES

Actualmente, las tecnologías genómicas permiten estudiar el genoma de un individuo

a diferentes niveles. En el contexto de los estudios genéticos de portadores existen distintas aproximaciones técnicas y su descripción escapa al objetivo del presente documento. Actualmente, la mayoría de sociedades científicas recomiendan que los paneles de cribado genético ampliados de portadores sólo informen de las variantes que afecten claramente a la función del gen y que las VUS (Variants of Unknown Significance) no sean reportadas (*Edwards et al.*, 2015).

## EL MANEJO DE LA INFORMACIÓN GENÉTICA

En el contexto de las técnicas de reproducción asistida en las que se utilizan donantes de gametos, cuando una mujer o pareja decide realizarse un estudio genético de cribado y es conocedor de su estatus de portador, hay que explicarle que utilizar sus gametos implica un riesgo genético reproductivo transgeneracional (su segunda generación podrá estar afectada de las enfermedades recesivas de las que ella es portadora). Cuando sus hijos en un futuro deseen reproducirse, si quieren conocer su riesgo de tener descendencia afectada de este tipo de enfermedades genéticas, deberían tener la oportunidad, como la tuvieron sus padres, de recibir un correcto asesoramiento genético y valorar si realizarse o no este tipo de estudios.

La información genética es de carácter personal y está regulada por la Ley 14/2007 de Investigación biomédica, por el Reglamento (UE) 2016/679 de protección de datos y por la Ley orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales; No debe revelarse a terceros, salvo que sea necesaria para evitar un grave perjuicio para la salud (uso preventivo). En este sentido, la citada Ley de investigación biomédica (que tiene su antecedente en el Convenio sobre los Derechos Humanos y la Biomedicina, de 1997 conocido como Convenio de Oviedo), establece que, aun cuando la persona afectada hubiera decidido que no se le comunicaran sus datos, cuando esa información, según el criterio del médico responsable, sea necesaria para evitar un grave perjuicio para su salud o la de sus familiares biológicos, se informará a un familiar próximo o a un representante, previa consulta del comité de ética asistencial si lo hubiera. En todo caso, la comunicación se limitará exclusivamente a los datos necesarios para estas finalidades (art. 4.5).

En relación a los donantes de gametos, disponer de sus datos genéticos podría facilitar su identificación y la consiguiente pérdida de anonimato. Por esta razón, se considera que en caso de realizarse *matching* no se debe informar a la mujer y/o pareja receptora de los datos genéticos del/a donante. Solo en el supuesto de que su conocimiento fuera necesario por temas de salud en la descendencia, dicha información puede ser solicitada por los padres o el propio afectado en los términos previstos en la Ley de reproducción asistida.

La voluntariedad es uno de los elementos claves para la realización de cualquier prueba genética y lleva aparejada la necesidad de otorgar consentimiento después de haber recibido la información necesaria. Por tanto, es lógico asumir que un porcentaje de individuos elegirán no realizar un estudio genético de cribado ampliado de portadores, y por lo tanto el *matching* genético, y esa decisión hay que respetarla ya que está en el marco de su autonomía y libertad como pacientes.

Basándose en tal circunstancia y con el único fin de disminuir riesgos genéticos en la descendencia obtenida con gametos de donante, a los/as donantes que vayan a ser emparejados con individuos que rechazan realizarse un estudio genético de cribado ampliado de portadores, se les debe aplicar estrategias que disminuyan la probabilidad de ser portadores de variantes patogénicas en genes de enfermedades recesivas prevalentes en la población o etnia a la que pertenece el donante. Esto supone que además del cariotipo, se les realice un “cribado genético básico”. Tal y como establecen la mayoría de las sociedades científicas (ACOG, ACMG, ASRM) las enfermedades a incluir serían: fibrosis quística (CFTR), atrofia muscular espinal (SMN1), sordera neurosensorial no sindrómica (GJB2) y hemoglobinopatías más prevalentes (HBA1/HBA2, HBB; alfa y beta talasemia, anemia falciforme). Y en donantes de ovocitos, además, estudio molecular del gen de FMR1 relacionado con el Síndrome del X-Frágil. Con esta estrategia se consigue disminuir el riesgo, en parejas o mujeres que han rechazado el *matching*, de tener un hijo afectado de las enfermedades recesivas graves incluidas en el cribado genético básico, comparado con el que habrían tenido si hubieran obtenido su embarazo de forma natural.

Debido a la configuración técnica que tienen los test de portadores, al donante de gametos que se le realiza un cribado genético básico de portadores también se le analizan todos los genes incluidos en el panel de cribado genético ampliado. De esta manera, la información está disponible para evaluar su asignación con cualquier otra pareja o mujer. No debemos olvidar que los gametos de donantes se utilizan en varias parejas o mujeres y que se obtendrán varios descendientes de cada uno. Existen diferentes protocolos válidos para manejar la información obtenida en los estudios genéticos del donante, y hacer compatible la atención a los deseos reproductivos, tanto de los pacientes que desean realizar un estudio genético de cribado ampliado como de los que rechazan esta opción:

1. “Asignación ciega”: La clínica de reproducción aplica el estudio genético de cribado ampliado de portadores a sus donantes y solo conoce el resultado de las enfermedades incluidas en el cribado genético básico. A aquellos pacientes que no desean realizar *matching*, se les asignan donantes que no sean portadores de variantes patogénicas incluidas en el cribado genético básico. En el caso de pacientes que desean realizar *matching* y se han realizado el estudio genético de cribado ampliado, el laboratorio que ha realizado el estudio, a petición de la clínica de reproducción se encarga mediante una herramienta informática de comparar los resultados del estudio genético del donante con los del individuo que aporta el otro gameto. Finalmente, el laboratorio emitirá un informe de *matching* concluyendo si esta asignación conlleva o no un alto riesgo de descendencia afectada de alguna de las enfermedades genéticas incluidas en los paneles. Con este protocolo, aunque se ha realizado un estudio genético de cribado ampliado de portadores al donante, se desconoce si se asigna un donante portador de alguna variante patogénica no incluida en el cribado básico, a un individuo que ha rechazado realizarse el estudio genético.
2. “Asignación abierta”: La clínica de reproducción aplica el estudio genético de cribado a todos sus donantes y decide conocer todos los resultados (informe genético completo). De esta forma, al asignar el/la donante a un individuo que se ha realizado el estudio genético de cribado ampliado de portadores, evitaremos que ambos sean

portadores de variantes patogénicas en un mismo gen. Si la asignación se realiza a un individuo que ha rechazado realizarse el estudio genético de cribado, no se incluirán los donantes portadores de variantes patogénicas en el cribado genético básico. Sin embargo, y puesto que este modelo de asignación permite conocer información genética detallada de los donantes, cada centro decidirá qué donantes reservará para utilizar exclusivamente con *matching*, en función de la información disponible. En nuestra opinión, y teniendo en cuenta la definición de enfermedad genética común, como aquella que presenta una frecuencia de portadores superior al 1/60 (Edwards *et al.*, 2015; Zlotogora, 2014), consideramos que se podrían asignar donantes sin *matching* con cribado básico negativo y variantes patogénicas en genes relacionados con enfermedades recesivas con frecuencias de portadores inferior a 1/60. Aquellos donantes portadores de enfermedades recesivas con una frecuencia de portadores superior a 1/60 solo se podrían utilizar con *matching* (Figura 1). Los pacientes deberán estar informados que el donante puede ser portador de variantes patogénicas en algunos genes.

3. “Asignación secuencial”: La clínica de reproducción aplica el cribado genético básico a todos sus donantes y no utiliza un estudio genético de cribado ampliado de portadores. Si el individuo que aporta el otro gameto rechaza realizarse un estudio genético de cribado ampliado de portadores se le asigna un donante que no tiene variantes patogénicas relacionadas con enfermedades incluidas en cribado genético básico. Si el individuo que aporta el otro gameto se ha realizado un estudio genético de cribado ampliado de portadores y resulta portador de variantes patogénicas en determinados genes, al donante que se le desea asignar se le estudiará exclusivamente su estatus de portador para estos genes, emparejándolos sólo si resulta negativo.
4. “Asignación diferenciada”: La clínica de reproducción decide disponer de dos poblaciones de donantes, a los que solo se les estudia los genes de las enfermedades incluidas en cribado genético básico, y otros donantes a los que se les aplica un estudio genético de cribado ampliado de portadores. Los primeros se emparejarán con pacientes que rechazan hacerse un estudio genético de cribado ampliado de portadores. Los segundos están destinados solo a *matching* con pacientes que han aceptado realizarse un estudio genético de cribado ampliado de portadores, gestionado la información como en alguno de los casos anteriores.

Sea cual sea el protocolo que decidamos de asignación (ciega, abierta, secuencial o diferenciada) todas las mujeres o parejas que utilicen donantes de gametos reducirán el riesgo de tener un hijo afectado de las enfermedades genéticas incluidas en el estudio genético básico de manera “similar” (Figura 1). Decimos “similar” porque el riesgo residual vendrá determinado por la técnica que se utiliza para estudiar estas enfermedades. Además, aquellos individuos que se hayan realizado un estudio genético de cribado ampliado de portadores, y hayan sido emparejados con donantes no portadores de variantes patogénicas en los genes en los que ellos resultaron portadores, verán reducido su riesgo individual de tener descendencia afectada de todas y cada una de las enfermedades incluidas en el panel del receptor. En todas las opciones de asignación los receptores deben ser informados de la existencia de variantes patogénicas en alguno de los genes no estudiados en su panel, lo que debe constar en el consentimiento informado.

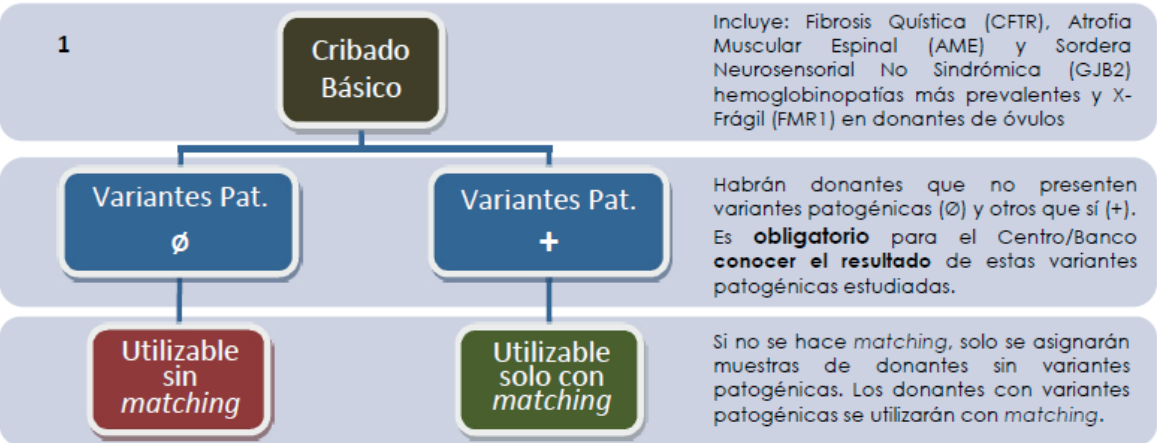
Un donante de gametos tiene, gracias a los procesos de selección que se llevan a cabo durante la fase de estudio, menor riesgo de transmitir enfermedades hereditarias incluidas en el cribado genético básico que la población general, y el mismo riesgo de transmitir otras enfermedades hereditarias que la población general. Solo en el caso de realizarse *matching* genético este riesgo de transmisión disminuirá significativamente para las enfermedades graves incluidas en el panel.

Los resultados obstétricos y neonatales de las gestaciones obtenidas con gametos de donante son en general similares a los obtenidos con gametos de las parejas. El riesgo de aborto bioquímico es un 20%, el riesgo de aborto clínico es del 20%, y un 2,5% de recién nacidos tendrán malformaciones congénitas (Harper, 2011). Dado que un donante puede ser asignado a distintas parejas, la posibilidad de que aparezcan estos efectos adversos por azar es relativamente elevada por el mero hecho de ser alto el número de embarazos obtenidos. Por lo tanto, la aparición de cualquier efecto adverso, en un embarazo o recién nacido en los que se utilizaron gametos de donante, debe ser valorada adecuadamente por un equipo multidisciplinar. Asumimos que el riesgo de tener alguno de los eventos comentados para el resto de parejas que utilicen el mismo donante no será mayor que el que podría tener la pareja al reproducirse de forma natural.

Uno de los aspectos cruciales relacionados con el manejo de la información genética está relacionado con un eventual incremento de la consanguinidad entre la descendencia procedente de donantes que han sido usados repetidamente en tratamientos de reproducción asistida. Desde el punto de vista genético, existe la probabilidad de un incremento del riesgo genético poblacional asociado a este fenómeno. En este sentido es recomendable limitar el número máximo de descendientes con el objeto de no aumentar los riesgos de consanguinidad entre la descendencia. No obstante, esta limitación debe basarse en criterios científicos y tener en cuenta la realidad social y demográfica. En esta línea, la SEF se ha pronunciado recientemente (<https://www.sefertilidad.net/docs/grupos/analisis/cuotaNacidos.pdf>).



Figura 1 : Esquema de actuación según el tipo de cribado genético básico (1) y ampliado (2), el conocimiento de los resultados y la decisión de hacer o no *matching*.



En cuanto a la gravedad de las enfermedades, algunos autores y grupos de trabajo específicos han establecido diferentes niveles o grados de afectación de las enfermedades hasta el punto de establecer una taxonomía de la severidad, con la finalidad de tener un criterio objetivo (*Lazarin et al.*, 2014; *Leo et al.*, 2016). Es importante destacar que estos estudios se centran exclusivamente en trastornos monogénicos. No obstante, el estudio genético de los donantes de gametos debe excluir también el riesgo de transmisión de otros desórdenes como son las alteraciones cromosómicas estructurales, las alteraciones cromosómicas numéricas de los cromosomas sexuales y los mosaicismos.

A continuación, comentaremos algunos datos generales sobre los tipos de trastornos hereditarios más comunes que confieren riesgo genético en los procesos de donación de gametos: enfermedades monogénicas, enfermedades cromosómicas y enfermedades poligénicas o multifactoriales.

## ENFERMEDADES MONOGENICAS

Está bien establecido que más de 25.000 trastornos tienen una base genética conocida (<https://www.omim.org/statistics/entry>), de los cuales, cerca de unos 10.000 se pueden identificar como trastornos monogénicos, esto es, la base genética está asociada a la presencia de una, o más, variantes génicas en un solo gen (<http://www.who.int/genomics/public/geneticdiseases>; <https://www.omim.org>).

Se estima que más de 1.300 enfermedades hereditarias monogénicas siguen patrones de herencia recesiva o recesiva ligada al cromosoma X, y son transmitidas por progenitores completamente asintomáticos (<http://www.unscear.org/unscear/en/publications.html>).

La Organización de las Naciones Unidas establece que cerca de 3 de cada 1.000 nacidos pueden estar afectados por una de estas enfermedades (<http://www.unscear.org/unscear/en/publications.html>). Los informes de la Organización Mundial de la Salud relativos a los datos de atención primaria establecen que hasta un 40% de los casos atendidos en las urgencias pediátricas tienen una base genética (<http://www.who.int/genomics/public/geneticdiseases>). Además, datos más recientes pertenecientes a modelos estadísticos, infieren que 1 de cada 1000 nacidos puede estar afectado de trastornos monogénicos graves o muy graves (Haque et al., 2016).

Asimismo, muchas de estas enfermedades de forma individual se dan con muy poca frecuencia en la población, de manera que su diagnóstico y posible tratamiento es extremadamente complejo. Son, por tanto, enfermedades poco prevalentes y se conocen coloquialmente como “enfermedades raras”. Se consideran, enfermedades raras aquellas que afectan a menos de 1 de cada 2.000 habitantes (FEDER: <https://enfermedades-raras.org/index.php/enfermedades-raras>). En su conjunto afectan a unos 30 millones de personas en Europa, considerándose como un problema sanitario de primer orden.

Estos datos permiten concluir que cerca de 2 de cada 100 parejas asintomáticas, podrían tener un riesgo genético de transmisión de una de estas enfermedades a su descendencia (*Ropers*, 2012).

## ENFERMEDADES CROMOSOMICAS

En términos globales, se estima que cerca del 10% de las anomalías congénitas están causadas por trastornos que implican a los autosomas o a los cromosomas sexuales (*Centers for Disease Control and Prevention*, 2001). Las alteraciones incluyen anomalías numéricas, como las trisomías, las monosomías, y estructurales, como duplicaciones o deleciones. Estos trastornos se asocian con un gran número de anomalías sindrómicas y no sindrómicas.

Se estima que la incidencia de portadores de translocaciones cromosómicas equilibradas está en torno a 1 de cada 500 individuos en la población general (*Jacobs et al.*, 1992), y están directamente relacionadas con las pérdidas gestacionales tempranas recurrentes. En este sentido están implicadas en el 2.2% de las parejas que han sufrido un aborto, el 4.8% después del segundo aborto y en el 5.7% después del tercero (revisado por *Morin et al.*, 2017).

## ENFERMEDADES POLIGENICAS

Las enfermedades poligénicas o multifactoriales constituyen un grupo limitado y heterogéneo de trastornos muy común en nuestras sociedades. Entre estas enfermedades podemos encontrar por ejemplo la diabetes, el parkinson, el alzheimer, la obesidad, trastornos psiquiátricos, etc. Se caracterizan por tener un componente hereditario en muchos casos, por lo tanto subyace en su etiología una causa genética. No obstante, la base genética causal es desconocida en muchos casos, y no parece estar causada por alteraciones de un gen concreto. Esto complica mucho el conocimiento del patrón de herencia. Hablamos por tanto de una herencia “compleja”. En estas enfermedades se manejan conceptos como predisposición o susceptibilidad genética. El ambiente juega un papel crucial y se especula sobre genotipos con cierto poder protector o, por el contrario, genotipos de riesgo.

**capítulo II**

# ¿QUÉ INCLUIR EN UN ESTUDIO GENÉTICO DE CRIBADO AMPLIADO DE PORTADORES EN UN PROGRAMA DE DONACIÓN DE GAMETOS?

## PREMISAS PARA LA APLICACIÓN DE UN CRIBADO DE PORTADORES

La aplicación de este tipo de estudios sigue las premisas establecidas por los documentos clásicos que definen el cribado de enfermedades (*Wilson y Jungner, 1969*). En sentido general, estos documentos definen diferentes alcances en la detección precoz de enfermedades en la población. De esta manera, distinguen entre el *examen colectivo*, el *examen en masa*, el *examen selectivo*, el *examen múltiple* y la *vigilancia epidemiológica*. El análisis pormenorizado de estos tipos de estudios escapa al objetivo del presente documento. No obstante, es muy importante destacar los principios del cribado que aplican en el caso del estudio genético de portadores. Básicamente, podemos decir que estos estudios deben cumplir las siguientes premisas:

- Debe existir un consenso acerca de los beneficios, desde el punto de vista de los prescriptores y de los pacientes.
- Se pretende evitar un problema grave de salud.
- En función de los resultados, debe existir una intervención eficaz para anticiparse a la transmisión del trastorno, y las personas implicadas deben participar en la decisión acerca de dicha transmisión.
- Debe existir un adecuado asesoramiento genético previo y posterior al estudio.



**MOMENTO DE LA APLICACIÓN DE UN CRIBADO DE PORTADORES**

El cribado genético ampliado de portadores va dirigido a la toma de decisiones reproductivas conociendo anticipadamente los riesgos. El momento para ofrecer este tipo de estudios debe ser, por tanto, antes del nacimiento. En el momento del nacimiento estamos en el contexto del “cribado neonatal” que escapa al objetivo del presente documento. En este sentido, se manejan tres momentos:

- Antes de tener una pareja reproductiva: en los países de influencia anglosajona se maneja el término “pre-relationship” y se establece en la edad escolar, cercana a adolescencia.
- En la edad adulta, antes del embarazo: estadio preconcepción.
- En la edad adulta, durante el embarazo: estadio prenatal.

El consenso previo de la Sociedad Europea de Genética Humana (*Henneman et al.*, 2016) establece que el momento adecuado para ofrecer el asesoramiento relativo a este tipo de estudios es antes de la concepción, una vez establecida la futura pareja reproductiva durante la programación del embarazo.

**CRIBADO GENÉTICO DE PORTADORES Y DONACIÓN DE GAMETOS, ¿QUÉ DEBERÍA INCLUIR?**

El presente documento de consenso focaliza el análisis de los estudios genéticos de cribado en los programas de donación de gametos. Este hecho introduce un matiz importante, ya que incluye la elegibilidad de un/a donante idóneo/a. En este contexto, recopilando la información de documentos previos de otras sociedades: [ACMG (*American College of Medical Genetics and Genomics*; *Pletcher y Bocian*, 2006; *Grody et al.*, 2013), ESHG (*European Society of Human Genetics*, 2003, *Henneman et al.*, 2016), ESHRE (*European Society of Human Reproduction and Genetics*, *Dondorp et al.*, 2014), ACOG (*American College of Obstetricians and Gynecologist*, 2017), NSGC (*National Society of Genetic Counselors*), PQF (*Perinatal Quality Foundation*), SMFM (*Society for Maternal-Fetal Medicine*) (*Edwards et al.*, 2015) y ASEBIR (Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción).], está bien establecido que el cribado debe incluir:

- Enfermedades hereditarias recesivas/ligadas al cromosoma X, prevalentes y graves
- Enfermedades crónicas, severas y/o progresivas con afectación sensorial, motora o intelectual, y con un fenotipo claramente establecido.
- Variantes de significado biológico claro descritas como patogénicas o probablemente patogénicas.
- Variantes de distribución panétnica, “universal”, independientemente del origen geográfico del/la donante.

Además, los documentos de publicidad e información deben explicar claramente los siguientes factores: trastorno estudiado, gen causal, variantes estudiadas, frecuencia en la población y riesgo residual subyacente en caso de resultado negativo (“falsa sensación de seguridad”). Estos dos últimos puntos en caso de poder estimarse con precisión, pues de muchos genes se desconoce la prevalencia de las variantes en la población específica del paciente (área geográfica, etnia). El estudio de cribado debe cumplir estándares de calidad como son: control de calidad y validez del estudio (sensibilidad, especificidad y valor predictivo).

Por otro lado, existe una serie de situaciones que no cumplen los criterios anteriores. Serían los criterios de exclusión:

- Variantes de enfermedades de las que apenas existen publicados casos, con poca información sobre supervivencia, con variabilidad en su expresión y penetrancia incompleta.
- Genes que se asocian con un espectro de manifestaciones clínicas, especialmente cuando no existe correlación fenotipo/genotipo y además existen distintas manifestaciones dentro de la misma familia.
- Variantes de factores de riesgo: son variantes patogénicas de baja penetrancia que condicionan un aumento en el riesgo relativo para desarrollar una enfermedad.
- Enfermedades de herencia dominante, mitocondrial, no mendeliana.
- Enfermedades poligénicas.
- Variantes relacionadas con enfermedades benignas.
- Variantes relacionadas con rasgos físicos no patológicos.
- Variantes de significado incierto o sin evidencias clínicas sobre su efecto patogénico.

**MATCHING Y RIESGO REPRODUCTIVO**

Los estudios de portadores son estudios genéticos de cribado, dirigidos a conocer el estatus de portador/no portador de determinadas enfermedades de herencia autosómica recesiva o recesiva ligada al cromosoma X, con el objeto de establecer el riesgo genético para la descendencia de los futuros progenitores biológicos estudiados, en relación con las enfermedades incluidas en el estudio. La exactitud y precisión del emparejamiento, dependerá de la cantidad de variantes patogénicas estudiadas en cada gen.

El riesgo reproductivo se establece entre los dos progenitores biológicos. Para poder establecer este riesgo, se emparejan los datos genéticos del miembro de la pareja que aporta su gameto con los del/a donante. El *matching* se debe realizar para aquellas enfermedades hereditarias que se transmiten con un patrón autosómico recesivo. En



aquellos casos en los que no se compartan variantes en los mismos genes el *matching* se considerará de “bajo riesgo genético” y se podrá proceder a la donación de gametos habiendo reducido el riesgo de tener descendencia afectada de enfermedades hereditarias incluidas en el panel. En esta situación solo existiría el riesgo residual de transmitir estas enfermedades debido a la limitación de la técnica. En el caso que se compartan variantes patogénicas en los mismos genes el *matching* será de “alto riesgo genético”. En este caso el emparejamiento entre los gametos no se podría realizar, y el/la donante no deberá ser asignado a esta pareja concreta.

En el caso particular de la donación de ovocitos, si la donante es portadora de una variante patogénica en un gen de herencia ligada al cromosoma X, se considera una donante de alto riesgo genético. Estas donantes deberían ser descartadas.

Es especialmente relevante destacar que toda esta información debe ser manejada bajo los principios del asesoramiento genético, anterior y posterior al estudio genético, de forma que cada pareja entienda qué tipo de estudio se va a realizar y los resultados obtenidos.

**MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DE UN/A DONANTE DE GAMETOS**

- 1. Ser portador/a de un reordenamiento cromosómico equilibrado detectado en el cariotipo. Los reordenamientos de riesgo detectables por cariotipo son:
  - Translocaciones recíprocas
  - Translocaciones robertsonianas
  - Inversiones pericéntricas y paracéntricas
- 2. Donantes de ovocitos, portadoras de alguna variante patogénica en algún gen de herencia recesiva ligada al cromosoma X. Los donantes de semen con enfermedades ligadas al cromosoma X se descartaran por anamnesis y clínica.
- 3. Alteraciones cromosómicas numéricas de los cromosomas sexuales (47,XXX, 47 XYY) o mosaicos.

En cuanto a los polimorfismos cromosómicos, el criterio está siendo revisado en el momento actual. Existen datos que indican una relación entre ciertas variantes polimórficas y la ineficacia reproductiva (*Tempest* y *Simpson*, 2017). No obstante, el nivel de evidencia sigue siendo débil, no existe un consenso en la comunidad científica sobre si estas variantes afectan de forma directa a la capacidad reproductiva y si tiene algún riesgo para la descendencia. Asimismo, el estatus de portador/a de un polimorfismo cromosómico puede estar infradocumentado habida cuenta que el estándar en información y manejo de estos reordenamientos recomienda no comunicar estos hallazgos en los informes clínicos (*Hastings et al.*, 2007).

**LISTADO DE ENFERMEDADES HEREDITARIAS GRAVES DE HERENCIA AUTOSÓMICA RECESIVA Y LIGADA AL CROMOSOMA X MÁS COMUNES EN NUESTRO ENTORNO**

A continuación, presentamos un listado de las 50 enfermedades hereditarias graves de herencia autosómica recesiva y ligada al cromosoma X, más comunes en nuestro entorno. La frecuencia de portadores varía en función de la etnia en la mayoría de las enfermedades. Las tasas de portadores son datos aproximados ya que no existen registros globales precisos por enfermedad y etnia, y la mayoría de los registros recogen datos de nacidos, con lo que la tasa de portadores se estima de forma estadística. Por este motivo, resulta extremadamente complejo establecer una tasa de portadores con validez general en todas las poblaciones. La siguiente lista tiene un valor meramente aproximado (Tabla 2), y se ordena por orden de frecuencia de portadores en la población general (de más a menos frecuente). Este listado sería solo una propuesta para los genes a incluir en un cribado genético ampliado de portadores. Actualmente carecemos de evidencias para proponer un listado completo y consensuado de las enfermedades que deberían incluirse en un estudio genético de cribado ampliado de portadores.

**Tabla 2:** Listado de enfermedades hereditarias graves de herencia autosómica recesiva y ligada al cromosoma X más comunes en nuestra área geográfica, ordenadas de más a menos frecuente (ejemplo de panel a incluir en estudios de cribado ampliado de portadores).

| Enfermedad                                                      | Gen             | Enfermedad                                                 | Gen            |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------|----------------|
| Déficit de alfa-1 antitripsina                                  | <i>SERPINA1</i> | Enfermedad de Wilson                                       | <i>ATP7B</i>   |
| Fibrosis quística                                               | <i>CFTR</i>     | Enfermedad de Stargardt                                    | <i>ABCA4</i>   |
| Síndrome de Omenn (inmunodeficiencia combinada grave)           | <i>DCLRE1C</i>  | Síndrome de insensibilidad androgénica                     | <i>AR</i>      |
| Sordera neurosensorial no sindrómica                            | <i>GJB2</i>     | Miotonía de Thomsen                                        | <i>CLCN1</i>   |
| Hemoglobinopatías y alfa talasemia                              | <i>HBA1</i>     | Tirosinemia tipo 1                                         | <i>FAH</i>     |
| Alfa talasemia                                                  | <i>HBA2</i>     | Enfermedad de Pompe                                        | <i>GAA</i>     |
| Beta talasemia y drepanocitosis                                 | <i>HBB</i>      | Albinismo oculocutáneo tipo 1                              | <i>TYR</i>     |
| Hiperplasia adrenal congénita                                   | <i>CYP21A2</i>  | Enfermedad de Tay-Sachs                                    | <i>HEXA</i>    |
| Déficit de la Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa                  | <i>G6PD</i>     | Distrofia muscular de cinturas autosómica recesiva tipo 2A | <i>CAPN3</i>   |
| Fenilcetonuria                                                  | <i>PAH</i>      | Homocistinuria                                             | <i>CBS</i>     |
| Atrofia muscular espinal                                        | <i>SMN1</i>     | Epidermolisis bullosa distrofica                           | <i>COL7A1</i>  |
| Paraparesia espástica                                           | <i>SPG7</i>     | Amaurosis congénita de Leber                               | <i>CRB1</i>    |
| Albinismo oculocutáneo tipo II                                  | <i>OCA2</i>     | Síndrome del cromosoma X frágil                            | <i>FMR1</i>    |
| Síndrome de Alport                                              | <i>COL4A3</i>   | Mucopolisacaridosis tipo IVa                               | <i>GALNS</i>   |
| Síndrome de Alport                                              | <i>COL4A4</i>   | Enfermedad de Gaucher tipo 1                               | <i>GBA</i>     |
| Síndrome de Pendred/Sordera                                     | <i>SLC26A4</i>  | Hipogonadismo hipogonadotropo                              | <i>GNRHR</i>   |
| Déficit de acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena media       | <i>ACADM</i>    | Mucopolisacaridosis tipo IIIC (San Filippo)                | <i>HGSNAT</i>  |
| Síndrome de Smith-Lemli-Opitz                                   | <i>DHCR7</i>    | Síndrome de Usher 1b                                       | <i>MYO7A</i>   |
| Poliquistosis renal autosómica recesiva                         | <i>PKHD1</i>    | Neuropatía auditiva/sordera                                | <i>OTOF</i>    |
| Trastorno congénito de la glicosilación 1A                      | <i>PMM2</i>     | Enfermedad de Oguchi/Retinitis pigmentosa                  | <i>SAG</i>     |
| Enfermedad de Niemann-Pick                                      | <i>SMPD1</i>    | Sordera no sindrómica autosómica recesiva                  | <i>TMPRSS3</i> |
| Intolerancia a la fructosa                                      | <i>ALDOB</i>    | Hipotiroidismo                                             | <i>TSHR</i>    |
| Fiebre mediterránea familiar                                    | <i>MEFV</i>     | Hemofilia A                                                | <i>F8</i>      |
| Retinitis pigmentosa autosómica recesiva/ Síndrome Usher tipo 2 | <i>USH2A</i>    | Hemofilia B                                                | <i>F9</i>      |
| Déficit de acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena larga       | <i>ACADVL</i>   |                                                            |                |

capítulo III

¿QUÉ INFORMAR EN UN ESTUDIO GENÉTICO DE CRIBADO AMPLIADO DE PORTADORES EN UN PROGRAMA DE DONACIÓN DE GAMETOS? ¿CUÁNDO DEBEMOS RECONTACTAR?

INTRODUCCIÓN

En relación a los resultados obtenidos en los estudios genéticos de cribado de portadores, en la mayoría de los casos podremos establecer con claridad la benignidad o patogenicidad de los hallazgos, pero en ocasiones la secuenciación de un gen conlleva la aparición de variantes cuyo efecto clínico a día de hoy no podemos interpretar, o bien variantes patológicas no relacionadas con la indicación del estudio. A las primeras se la conoce como variantes de significado incierto o desconocido (VUS, *variants of uncertain significance*) y a las segundas como hallazgos incidentales o secundarios.

Por otra parte, debemos tener en cuenta que cabe la posibilidad de que tiempo después de haber realizado el estudio aparezca una nueva interpretación de las variantes halladas, o bien que tras conseguir un embarazo, durante la gestación, tras el parto, o en cualquier otro periodo de la vida del individuo nacido, se descubran resultados genéticos o se diagnostiquen cuadros clínicos que tengan una causa genética hereditaria. En este escenario se plantea la necesidad de recontactar con los individuos que se realizaron el estudio genético de cribado ampliado de portadores, e incluso, si en la técnica de reproducción asistida se usaron gametos de donante, con las mujeres o parejas que utilizaron el mismo donante, a fin de valorar las implicaciones que podría tener esta nueva información en su descendencia actual o futura.

En resumen, el uso de estudios genéticos en el campo de la reproducción humana, unido a las limitaciones de la tecnología, su continuo avance y el desarrollo mismo de la vida humana, obliga a los especialistas en reproducción a familiarizarse en su práctica clínica habitual con el manejo e interpretación de la información genética y con situaciones que serán relevantes tanto para los usuarios involucrados como para sus familiares.

**PUNTUALIZACIONES RESPECTO AL INFORME CLÍNICO DE RESULTADOS GENÉTICOS**

**1. Variantes de significado incierto o desconocido (VUS)**

Dado que su efecto biológico es incierto y por lo tanto su patogenicidad no está demostrada, existe un consenso científico acerca de la conveniencia de no informar de su hallazgo a los portadores (ni pacientes, ni donantes). Se recomienda que no sean reportadas en los informes clínicos que reciben los profesionales. Los usuarios deben saber que dicha interpretación puede variar en el futuro, según el estado del conocimiento, las evidencias y los avances científicos que ocurran. Así consta en el documento informativo y de consentimiento sobre estudios genéticos publicados por la SEF.

**2. Hallazgos incidentales o secundarios**

La secuenciación completa del exoma y del genoma conlleva un potencial riesgo de hallazgos incidentales, es decir, descubrir resultados que no eran el objetivo primario del estudio, pero que pudieran ser de utilidad para el profesional sanitario y para el propio paciente. Se ha publicado que su frecuencia de aparición oscila entre el 3,4-4,8%. (*Green et al*, 2013; 2016).

Existe un debate en la comunidad científica sobre si debemos o no informarlos. Aunque en el contexto de la medicina diagnóstica, la presencia de hallazgos incidentales supone un añadido y una oportunidad para el paciente de poder llegar al diagnóstico, en el caso de los individuos sanos, que realizan un estudio genético de cribado ampliado de portadores con una finalidad reproductiva, su manejo supone un desafío. La decisión sobre informar o no sobre los hallazgos incidentales es compleja y podría depender de si revelar el hallazgo tiene una repercusión clínica (variante de enfermedad) y una utilidad (existe tratamiento). El Colegio Americano de Genética y Genómica, “The American College of Medical Genetics and Genomics” (ACMG) en sus recomendaciones publicadas en 2014 (*Green et al.*, 2013) y actualizadas en 2016 (*Kalia*, 2017) establece un listado de 59 hallazgos patogénicos o probablemente patogénicos que deberían ser informados a los pacientes. En cualquier caso, la Ley de Investigación Biomédica establece que debe ser el paciente antes de realizar el estudio quien, tras el pertinente asesoramiento genético, decida mediante un documento de consentimiento, si quiere recibir o no esa información. Hay que considerar que el paciente en cualquier momento puede modificar su deseo inicial de ser informado, como consta en el documento informativo y de consentimiento sobre estudios genéticos publicados por la SEF (2017), donde también se prevé que el paciente pueda decidir que la decisión sobre informar o no recaiga en el equipo médico, opción que se antoja aconsejable dada la dificultad para una persona sin conocimientos científi-

cos avanzados de prever todas las implicaciones clínicas de los datos que se obtengan (hay que tener en cuenta que la citada Ley de investigación biomédica se dictó en 2007, antes de que se generalizara la secuenciación masiva y los procedimientos de obtención de información a gran escala).

**REACCIÓN ADVERSA GRAVE TRAS DONACIÓN DE GAMETOS**

En ocasiones, tras una gestación conseguida mediante donación de gametos, podemos tener conocimiento de la aparición de anomalías en el feto o en el recién nacido, o de que el donante de gametos podría ser o es portador de anomalías genéticas transmisibles. Ocurre que: a) Los pacientes contactan directamente con el centro para notificarlo y pedir información médica suplementaria sobre el donante y su familia, b) Lo descubrimos al realizar las llamadas de seguimiento de las gestaciones obtenidas, c) El banco de semen u ovocitos nos comunica que, a partir de un caso índice, han descubierto que el donante de gametos es portador de una mutación relacionada con una enfermedad genética, d) El/La donante contacta con la clínica porque o bien ellos o bien algún familiar ha sido diagnosticado de una enfermedad genética.

En tales circunstancias el primer paso será evaluar la información y valorar si se trata de una reacción adversa grave. El Real Decreto-ley 9/2014 define como reacción adversa grave la *“respuesta inesperada del donante o del receptor, incluida una enfermedad transmisible, asociada a la obtención o aplicación en el ser humano de tejidos y células, que resulte mortal, potencialmente mortal, discapacitante, que produzca invalidez o incapacidad, o que dé lugar a hospitalización o enfermedad o que las prolongue”*.

En el ámbito que nos ocupa entendemos que debe considerarse como reacción adversa grave toda condición que, teniendo carácter hereditario y base genética, pueda tener trascendencia clínica significativa en el donante o su descendencia, a juicio del equipo médico, y tenga un riesgo de recurrencia superior al estimado para la población general. Recordar que, en consonancia con el enunciado de la ley y las recomendaciones de las distintas sociedades científicas, por enfermedad genética grave se entienden aquellas que disminuyen significativamente la calidad de vida a expensas de un déficit intelectual o físico, requieran un tratamiento quirúrgico o bien médico de por vida, o disminuyan la esperanza de vida por manifestarse en las primeras décadas de la vida.

Como hemos comentado anteriormente, la Ley actual de Investigación Biomédica establece que debe ser el paciente antes de realizar el estudio quien, tras el pertinente asesoramiento genético, decida mediante un documento de consentimiento, si quiere recibir o no información sobre reacciones adversas graves (aunque también hemos contemplado como recomendable que pueda hacer recaer la decisión en el equipo médico). Cuando se cumplan estas premisas y se haya confirmado el diagnóstico en el probando, debemos recontactar con el paciente (donante) para ofrecerle asesoramiento genético y los estudios genéticos pertinentes.

Una vez hayamos confirmado que el donante es portador de la variante patogénica encontrada en el probando, recontactaremos, para dar asesoramiento genético, a aque-

llas parejas que, habiendo utilizado el mismo donante, tenga embarazos en curso, hijos vivos o embriones congelados.

El mero hecho de contactar de forma inesperada con donantes o pacientes generará en éstos preocupación, desconfianza, inquietud y desasosiego. En el caso de las parejas puede llegar a afectar a su relación o incluso a la relación con su propio hijo, pudiendo generar un sentimiento de rechazo o estigmatización. Por lo que será recomendable contar con un asesoramiento psicológico adecuado.

El Colegio Americano de Genética y Genómica (ACMG) propone que se debe informar a los antiguos pacientes sobre cualquier información genética que afecte a su salud. Por otra parte, anima a que los médicos inviten a que los pacientes que hayan realizado algún estudio genético comuniquen a sus genetistas o consejeros genéticos cualquier cambio “relevante” en sus vidas (modelo “joint venture”). Sin embargo, hasta la fecha actual no está clara la postura de las diferentes sociedades europeas.

Uno de los pocos trabajos que explora la opinión de los pacientes sobre esta cuestión (*Dheensa et al.*, 2017) muestra cómo la mayoría de los participantes opina que sólo se les debería recontactar si la información que se les va a proporcionar es significativa y además consideran que es un deber por parte de los facultativos que solicitaron la prueba. Por supuesto consideran esencial que se respete su privacidad y confidencialidad.

A la vista de los argumentos anteriores, y teniendo en cuenta también la experiencia clínica, se considera que el criterio para decidir si recontactar o no con los pacientes y donantes estaría claramente por debajo de los casos de “reacción adversa grave” y debería de fijarse en aquellas situaciones con trascendencia clínica significativa para la receptora, la descendencia o para los propios donantes (pensando en su proyecto reproductivo futuro), a juicio del equipo médico. Es decir, que procedería recontactar en aquellos supuestos en los que la patología es relevante para la salud del afectado y, razonablemente, es posible tomar alguna medida preventiva o curativa. Debido a la complejidad de la información genética y a sus numerosas implicaciones, es recomendable que los pacientes (y donantes) deleguen en el equipo médico la decisión sobre cuándo procede recontactarles, y ello tanto para el supuesto de nuevos hallazgos en los estudios personales como en los estudios ampliados de los donantes que, en su caso, se hubieran producido (*Romeo et al.*, 2018).

## MANEJO DE LOS DONANTES TRAS REACCIÓN ADVERSA GRAVE EN LAS GESTACIONES UTILIZADAS TRAS EL USO DE SUS GAMETOS

Son escasas las fuentes que existen acerca de la valoración de cuándo retirar un donante que ha tenido descendencia afectada. Probablemente porque, hasta la fecha, la casuística no es muy grande y porque se calcula que la mitad de las alteraciones en recién nacido de donante, no se comunican al centro (*Callum et al.*, 2012).

Generalmente los nacidos con afectación grave, que en ocasiones es de causa genética, se estudian en unidades hospitalarias especializadas que raramente comunican, directamente o a través de la familia, los datos a los bancos de semen o centros de donación de gametos. Además, esta comunicación de la información se ve dificultada por el movimiento de pacientes que realizan las técnicas de reproducción asistida en países distintos a su lugar de residencia habitual y también por la ausencia de registros internacionales. Como muestra de lo comentado, el informe de 2017, sobre actividad de 2016, de la Plataforma de alerta rápida para células y tejidos humanos (RATC), indica 9 alertas, de las cuales 7 eran donantes de semen que se identificaron como portadores de riesgo de transmisión de enfermedades genéticas (Dinamarca).

No obstante, es de esperar que, con la generalización de los estudios genéticos masivos, en los próximos años se vayan a identificar, no sólo más niños nacidos con alteraciones genéticas, sino más donantes con alteraciones genéticas de aparición en el adulto, lo que obligará a tomar una decisión sobre su continuidad como donantes y el manejo de la información a facilitar a los pacientes.

Por lo tanto, consideramos que: a) Los centros deben disponer de un registro de los niños nacidos con anomalías en el contexto de un programa de donación, así como, de información sobre la patología de base genética que puedan desarrollar los donantes después de la donación. b) Tener sistemas de registro que permitan la trazabilidad y transparencia de la información sobre las donaciones, c) Los profesionales deben animar a parejas y a donantes a que comuniquen de forma activa cualquier problema de salud relevante que acontezca en sus vidas. Entendemos que estas medidas ayudarán a eliminar recelos en pacientes y en familias que necesiten o se hayan beneficiado de la donación de gametos.

El Real Decreto-ley 9/2014 establece que *“La información relativa al donante deberá ser archivada y protegida contra modificaciones no autorizadas, custodiada de forma apropiada y accesible para la autoridad competente, al menos hasta 30 años después del uso clínico o caducidad de las células o tejidos obtenidos.”*

La decisión de retirar o no a un donante tras la aparición de un hijo afectado de una anomalía genética vendrá determinada, en primer lugar, por el tipo de alteración detectada:

- Alteración cromosómica.

Aunque se haya realizado un estudio citogenético (cariotipo) en la/el donante y este sea normal, puede presentarse una alteración cromosómica en el recién nacido. Ello puede ser debido a que haya aparecido de *novo*, a la existencia de mosaicismo germinal o la presencia de alteraciones submicroscópicas en el cariotipo del donante. Dependiendo de la alteración detectada, habría que hacer estudios citogenéticos complementarios en el donante para tratar de identificar si la causa es heredada. Si la alteración cromosómica fuera no heredada no habría motivo para retirar al/la donante.

- Aborto repetición.

No es motivo de descarte si el cariotipo de los progenitores es normal.



- Enfermedad mendeliana.

Depende del tipo de herencia, opciones:

- Probando afectado de enfermedad genética con herencia autosómica recesiva

Los pasos a seguir serían los siguientes:

- Disponer de la documentación que confirme el diagnóstico clínico y genético del caso índice o probando.
- Inhabilitar de manera temporal a los donantes implicados, sus gametos vitrificados y los embriones congelados generados con otras parejas.
- Confirmar y documentar que el progenitor del caso índice que utilizó su propio gameto sea portador de una de las variantes patogénicas halladas en el probando.
- Comentar el caso con el comité de incidencias de cada clínica (en el que habrá al menos un genetista de referencia) que se encargue de la gestión de reacciones adversas para establecer qué pruebas genéticas debemos solicitarle al donante de gametos.
- Realizar en el/la donante de gametos los estudios necesarios para confirmar el hallazgo y establecer con seguridad su relación causal con el hallazgo clínico o genético del probando.
- Una vez establecido que el/la donante es portador de la mutación hallada en el probando se debe individualizar el manejo según el tipo de enfermedad o mutación encontrada, así como en función del tipo de cribado genético realizado al/la donante. El hecho de conocer que un donante es portador de una mutación genética de una enfermedad recesiva no es motivo de exclusión del programa de donación. En ese caso, el/la donante se podrá volver a utilizar con otras parejas, pero tras la realización de un *matching* genético que incluya la enfermedad en cuestión. Si se trata de enfermedades con una frecuencia de portadores más baja de 1/60 no se considera obligatorio realizar *matching* si se va a utilizar con otras parejas, por el bajo riesgo de recurrencia en la futura descendencia.
- En aquellos casos que la variante patogénica encontrada en el/la donante sea de una enfermedad recesiva que tenga una frecuencia de portadores superior a 1/60 habría que informar al resto de parejas o usuarios que utilizaron el mismo gameto del donante, siempre y cuando tengan hijos vivos o embriones crioconservados. Si alguna paciente estuviera embarazada, la actuación vendría condicionada por lo establecido por los pacientes en el consentimiento informado, edad gestacional, y enfermedad en cuestión. Si la frecuencia de portadores es inferior a 1/60 no sería obligatorio informar al resto de parejas o usuarios que utilizaron el mismo gameto.
- Valorar si los progenitores de otras parejas que compartieron donante deben realizarse algún estudio genético para establecer el riesgo de recurrencia en los embriones que puedan tener congelados o de hijo afectado si hubiera hijos vivos.
- A valorar si hemos de proporcionar esta información a aquellas parejas que en su momento fueron informadas de la existencia de los estudios de cribado y rechazaron realizárselos.

- Además, en cuanto a la información genética del donante se debe actuar según haya indicado el donante en el consentimiento informado firmado previo a la donación, donde ha debido indicar si quiere conocer la información genética que se haya podido obtener tras el uso de sus gametos.

- Probando afectado de enfermedad genética con herencia autosómica dominante.

Los pasos a seguir serían los siguientes:

- Disponer de la documentación que confirme el diagnóstico clínico y genético del caso índice o probando.
- Inhabilitar de manera temporal a los donantes implicados, sus gametos crioconservados y los embriones congelados generados con otras parejas.
- Confirmar y documentar que el progenitor del caso índice que utilizó su propio gameto no sea el portador de la variante patogénica hallada en el probando.
- Comentar el caso con el comité de incidencias de cada clínica (en el que habrá al menos un genetista de referencia) que se encargue de la gestión de eventos adversos para establecer qué pruebas genéticas debemos solicitarle al donante de gametos.
- Realizar en el/la donante de gametos los estudios necesarios para confirmar el hallazgo y establecer con seguridad su relación causal con el hallazgo clínico o genético del probando.
- En el caso de que se confirme que el/la donante es portador de la mutación, consideramos que la información es relevante y por lo tanto deberíamos informar a todas las parejas con hijos vivos que hayan utilizado el/la mismo donante para que lo ponga en conocimiento de su médico de referencia. Nuestra actuación vendría condicionada por lo establecido por los pacientes en el consentimiento informado y la normativa vigente (derecho a no saber).
- Se aconseja realizar test genético preimplantacional si técnicamente es posible en los embriones congelados antes de la transferencia embrionaria.
- Si la paciente estuviera embarazada la actuación vendría condicionada por el periodo legal de interrupción del embarazo, las semanas de amenorrea, y la enfermedad en cuestión.
- Si se confirma que el donante es portador de la mutación genética, este debe ser desestimado de forma definitiva para cualquier programa de donación. Además, en cuanto a la información genética del donante se debe actuar según haya indicado el donante en el consentimiento informado firmado previo a la donación, donde ha debido indicar si quiere conocer la información genética que se haya podido obtener tras el uso de sus gametos. Debemos tener presente que la renuncia a conocer la información genética es limitada cuando la misma afecta a la salud de la descendencia del donante.
- En el caso de que el/la donante no fuera portadora, a pesar de no poder confirmar la relación causal, se recomienda individualizar en función del riesgo de mosaicismo germinal de la enfermedad.

- Probando afectado de una enfermedad ligada al cromosoma X no diagnosticable con la tecnología utilizada (aplicaría sólo a donantes de ovocitos).

Los pasos a seguir serían los siguientes:

- Disponer de documentación que confirme el diagnóstico clínico y genético del caso índice o probando.
- Inhabilitar de manera temporal a los donantes implicados, sus gametos vitrificados y los embriones congelados generados con otras parejas.
- Comentar el caso con el comité de incidencias de cada clínica (en el que habrá al menos un genetista de referencia) que se encargue de la gestión de eventos adversos para establecer que pruebas genéticas debemos solicitarle al donante de gametos.
- Realizar en la donante de gametos los estudios necesarios para confirmar el hallazgo y establecer con seguridad su relación causal con el hallazgo clínico o genético del probando.
- Se considera relevante informar a todas las parejas con hijos vivos especialmente (varones) para que lo pongan en conocimiento de su médico de referencia,
- Se aconseja realizar test genético preimplantacional en los embriones congelados.
- Si la paciente estuviera embarazada la actuación vendría condicionada por el periodo legal de interrupción del embarazo o las semanas de amenorrea.
- La donante debe ser descartada de manera definitiva para cualquier programa de donación. Además, en cuanto a la información genética de la donante se debe actuar según haya indicado en el consentimiento informado firmado previo a la donación, donde ha debido indicar si quiere conocer la información genética que se haya podido obtener tras el uso de sus gametos, o el criterio que haya fijado al respecto. Debemos tener presente que la renuncia a conocer la información genética es limitada cuando la misma afecta a la salud de la descendencia de la donante.

- Probando afectado de una enfermedad de probable origen genético pero no filiada  
Ejemplo: hallazgo de variante en cGH de un feto con determinadas anomalías ecográficas (retraso de crecimiento, translucencia nuchal aumentada...)

Los pasos a seguir serían los siguientes:

- Inhabilitar de manera temporal a los donantes implicados y sus gametos vitrificados a la espera de realizar los estudios genéticos pertinentes en el donante, o en el probando.
- Si se confirma la presencia de la variante en el donante y se puede establecer una relación causal genotipo-fenotipo sería aconsejable descartar al donante.
- Si no se confirma el diagnóstico será el comité de incidencias de cada clínica a nivel interno quien deba tomar la decisión de cómo proceder en cuanto al donante y a las parejas que hayan utilizado al mismo donante.
- Descendencia afectada de enfermedades poligénicas y multifactoriales (cardiopatías congénitas, labio leporino - paladar hendido no sindrómico, trastornos del espectro autista...):

- En este caso, la decisión de retirar al donante es compleja pues, generalmente, hay otros factores coadyuvantes que pueden enmascarar el riesgo, como son la edad materna avanzada, las gestaciones múltiples y la relativa alta frecuencia de parto pretérmino. Además, cuando la prevalencia de la alteración es alta en la población general, es difícil comprobar si existe o no un factor heredado del donante (*Isley et al*, 2016).
- Habría que estudiar los riesgos empíricos de cada condición y reevaluar al donante, en especial los antecedentes familiares, así como si se ha comunicado previamente algún evento de la misma naturaleza.
- Los riesgos de recurrencia son riesgos empíricos que se calculan a partir de los datos poblacionales. La existencia de agregación familiar (riesgo relativo familiar) es un cociente entre la proporción de familiares afectados y la proporción de afectados en la población general. Si es superior a 1 indica agregación familiar. En general, se recomienda retirar al donante si el riesgo de recurrencia de una anomalía, que mide la fuerza de la agregación familiar, es mayor que en la población general, es decir, un riesgo relativo familiar superior a 1 (*Kuller et al*, 2001). En general, en las enfermedades multifactoriales, el riesgo de recurrencia se incrementa con algunos aspectos de la historia familiar: a) presencia de dos o más familiares de primer grado afectados; b) comienzo precoz de la enfermedad; c) afectación multifocal de la enfermedad; d) consanguinidad en progenitores.

En nuestra opinión la confirmación de sólo uno de estos eventos en relación a un donante no es motivo para excluirlo del programa dado que el riesgo de recurrencia al combinarlo con una pareja distinta a la que presentó el caso índice es igual al de la población general. En tales circunstancias las otras parejas implicadas no deben ser informadas.

La confirmación de un segundo evento clínicamente similar con un mismo donante en una pareja distinta a la del primer caso obligaría a descartar al donante dado que el riesgo de recurrencia es superior al de la población general, debiendo realizarse el correspondiente asesoramiento genético al/la donante

### MANEJO ANTE LA ACTUALIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE CRIBADO EN LOS CASOS EN LOS QUE EXISTAN RECIÉN NACIDOS VIVOS O EMBRIONES CRIOCONSERVADOS

Aunque inicialmente se recomendó que ante una nueva técnica de laboratorio o una versión actualizada del estudio genético que realizó el usuario (inclusión de nuevas enfermedades o variantes patogénicas en el panel) no sería necesario recontactar con los pacientes y ofrecerles un nuevo cribado (*Edwards et al.*, 2015), en la actualidad existe un debate en la comunidad científica sobre si se debería actualizar sistemáticamente en todos los casos, o bien se debería de considerar en función de la implicación clínica para el paciente.

Es por eso que cada centro debe desarrollar su propio protocolo de actuación ante ampliaciones o cambios en los estudios de cribado (nuevas versiones, nuevas variantes patogénicas, etc). No solo se debe considerar el alcance clínico de actualizar el estudio genético, con la posibilidad de encontrarnos situaciones de riesgo para la descendencia, donde inicialmente no lo eran, sino que también se debe valorar el deseo del paciente, quien tras recibir el asesoramiento genético, decida, mediante un documento de consentimiento, si quiere recibir o no esta nueva información. En caso de que los pacientes hubieran dejado esta decisión a criterio médico solo se comunicará la información en el supuesto de riesgo de una enfermedad grave. En particular se entiende que en este supuesto están las enfermedades ligadas al X.

**BANCOS ADN**

Todos estos supuestos junto a la existencia de enfermedades genéticas de aparición tardía y la imposibilidad en muchas ocasiones de localizar a los donantes de gametos, hace cada vez más necesario disponer de bancos de muestras de ADN de donantes para estudios genéticos ulteriores. Se debe informar a los donantes que su ADN quedará en la colección de muestras biológicas propias del centro y que consienten el estudio de variantes patogénicas en otros genes, para confirmar o descartar el origen genético de eventuales efectos adversos en los procesos reproductivos en los que se hayan utilizado sus gametos. Además debe indicar si desea conocer la nueva información genética obtenida y debe autorizar que su muestra de DNA pueda ser enviada a otro centro distinto al autorizado con anterioridad, para realizar estudios con la misma finalidad inicial. En todo lo relativo a las colecciones de muestras debe tenerse en cuenta lo establecido en el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, sobre biobancos y colecciones de muestras.

**capítulo IV**

ASPECTOS ÉTICOS, LEGALES Y SOCIALES  
DERIVADOS DEL USO DE ESTUDIOS  
GENÉTICOS DE CRIBADO AMPLIADO  
DE PORTADORES EN REPRODUCCIÓN  
ASISTIDA

**INTRODUCCIÓN**

En apartados anteriores ya se ha hablado de la importancia de desarrollar estos estudios considerando solo enfermedades con fenotipo definido, graves, de penetrancia elevada, con alta frecuencia de portadores y relación causal entre la variante patogénica y el fenotipo. También se ha comentado la necesidad de informar sobre la naturaleza de estas pruebas, tanto a donantes como a pacientes, antes de llevarlas a cabo, así como de asesorar tras su resultado en el marco del asesoramiento genético. Sin embargo, tal y como sucede con otros progresos técnicos que conllevan una transformación, es necesario realizar un análisis crítico desde el punto de vista ético y legal para determinar si lo que aparentemente se presenta como un paso adelante, en este caso como una mejora de la asistencia a los pacientes, esconde algún peligro o regresión de alguno de los valores esenciales de nuestra convivencia.

En este documento se pretende analizar los aspectos éticos, legales y sociales que guardan relación con la práctica de algunas de las recomendaciones relativas a los estudios genéticos de cribado ampliado de portadores de enfermedades genéticas recesivas.

Son diversas las cuestiones que afectan a la ética de la aplicación de estas pruebas, entre las que se hallan las que a continuación se indican:

- 1. ¿Es recomendable realizar el estudio genético de portadores con carácter general en pacientes y donantes?

- 2. ¿Está justificada su realización a pesar de su repercusión económica?
- 3. ¿Debe incluirse el estudio en la cartera de servicios públicos para evitar la discriminación de pacientes por motivos económicos?
- 4. ¿Es ético hacerlo a unos pacientes sí y a otros no?
- 5. ¿Cuál es el límite de enfermedades a incluir en los estudios?
- 6. ¿Se trata de una práctica eugenésica y, en ese supuesto, que valoración ética ha de tener?
- 7. ¿Cuáles son las consecuencias sociales de que se permita el acceso por terceros a esta información genética?
- 8. La tecnología que existe actualmente ¿está realmente consensuada y es fiable?
- 9. ¿Cuánta información de las pruebas hay que dar a los donantes y pacientes, y si se debe informar de la mera condición de portador?
- 10. ¿Cómo y por quién comunicar la información a los donantes y pacientes?
- 11. ¿Cómo debe ser el consentimiento informado?
- 12. ¿Cómo deben manejarse los hallazgos inesperados a raíz de la realización de las pruebas?
- 13. ¿Qué implicaciones tiene para los descendientes de los donantes y pacientes?
- 14. ¿Qué implicaciones psicológicas puede conllevar la información para los donantes y pacientes?

No es fácil dar una respuesta clara a cada uno de los citados interrogantes, por un lado, porque la medicina genética tiene un gran dinamismo que dificulta establecer criterios con garantías de perdurabilidad en el tiempo; y, por otro lado, porque se requieren consensos científicos y éticos que tardan en establecerse (Penchaszadeh, 2000).

Si nos referimos al problema del manejo de la información genética son varios los factores que deben tenerse en cuenta en lo que respecta a la protección de la confidencialidad y al control del uso de los datos:

- La información genética es una información de salud especialmente sensible y singular por presentar los siguientes rasgos:
  - carácter único, el individuo es un ser genéticamente irrepetible, pero potencialmente identificable.
  - carácter estructural, pues acompaña a la persona desde el nacimiento hasta la muerte.

- carácter predictivo, ya que se trata de un indicador de la probable salud futura del individuo.
- carácter generacional, puesto que revela nuestra herencia genética y la conexión con los parientes o familiares, especialmente padres, hermanos e hijos.

Esta situación ha dado lugar a que se promulgaran convenios internacionales para establecer limitaciones y garantías para las personas (por ejemplo, en el seno de la UNESCO, la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos, de 1997, y la Declaración Internacional sobre los Datos Genéticos Humanos, de 2013). Sin embargo, uno de los retos en nuestros días es generar grandes bases de datos para mejorar la asistencia y la investigación sanitaria (big data sanitario), lo que conlleva el volcado de gran cantidad de información sobre la salud de los pacientes, que incluso, cuando se aporta de forma anonimizada, plantea el problema de la posible identificación de los individuos (Feito, 1999)

A finales del siglo XX, en los albores de los análisis genéticos con fines médicos, se hablaba en la doctrina bioética y jurídica del “paciente de cristal o transparente” como metáfora aplicable a la situación de vulnerabilidad de las personas si se accede a su información genética de manera indiscriminada, en particular por terceros al margen del ámbito sanitario. Se ponía como ejemplo el peligro de que la información genética llegara a poder de las compañías aseguradoras o de las empresas que ofrecen puestos de trabajo, ya que podrían condicionar el precio de las pólizas de seguro (seguros de vida, enfermedad) o las ofertas laborales, respectivamente, en función de la salud genética personal, y generar así situaciones graves de discriminación social. Estos peligros lejos de desaparecer se han potenciado sensiblemente y seguirán haciéndolo si no se establecen garantías adecuadas para los ciudadanos. En el caso de los estudios genéticos de portadores, al ser los individuos portadores sanos (con arreglo al conocimiento actual sobre los datos genéticos), el riesgo inmediato estaría más relacionado con la posibilidad de que un donante anónimo de gametos fuera identificado (Seoane, 2002).

- En los últimos años se ha producido la implementación de pruebas genéticas mediante secuenciación masiva, lo que conlleva que la información obtenida sea cada vez más amplia y completa. Esta circunstancia tiene su lado positivo en cuanto que incrementa las posibilidades de diagnóstico, pero presenta inconvenientes en relación con el tratamiento, seguridad y custodia de estos datos, en particular cuando se trata del acceso a estos datos por terceros al margen del ámbito sanitario.

El desarrollo de la tecnología genética facilita al paciente herramientas valiosas para mejorar su salud y la de su descendencia, pero al mismo tiempo genera el riesgo de que puedan verse comprometidas su libertad e intimidad, ya que, aunque existen algunos instrumentos legales para salvaguardar los derechos de los pacientes (por ejemplo, la ley española de investigación biomédica), éstos pueden resultar insuficientes, lo que sugiere la necesidad de meditar la configuración de un *habeas genoma*, es decir, de un estatuto ético y jurídico de protección de la información genética y de los derechos específicos del paciente en este campo.



## ASPECTOS ÉTICOS DE LAS PRUEBAS GENÉTICAS PREDICTIVAS

Los grandes principios de la bioética que conforman la denominada teoría principalista, y que fueron sistematizados por *Beauchamps* y *Childress* en su obra *Principios de ética biomédica* (1979), pueden servir de guía para reflexionar y profundizar en los aspectos éticos de los análisis genéticos, sin perjuicio de reconocer que no agotan toda la realidad de valores implicados. A continuación, se realiza un breve estudio de la repercusión de estos principios:

- Principio de autonomía

Cuando se trata de la autonomía de los pacientes se está hablando en realidad de su libertad personal y su posibilidad para elegir entre distintas alternativas terapéuticas. Proyectado sobre los estudios genéticos, el principio de autonomía se concreta fundamentalmente en la aceptación o no de estas pruebas por parte de donantes y pacientes, aunque también puede alcanzar algunos aspectos relacionados con la información de los resultados.

Sin embargo, en los últimos años el desarrollo de la tecnología genética, la accesibilidad a las pruebas de esta naturaleza, su abaratamiento y el exacerbamiento de capacidad de decisión del paciente en nuestra sociedad, han desfigurado el escenario referido, primando la autonomía de los pacientes por encima de cualquier otra consideración. Actualmente, no es infrecuente que se ofrezca la realización de pruebas genéticas sin una indicación médica preestablecida, e incluso, por instituciones que no son centros sanitarios autorizados.

Una norma de gran importancia en esta materia es el mencionado Convenio sobre los Derechos Humanos y la Biomedicina, de 1997 (conocido como “Convenio de Oviedo”), en el que se fijó que los análisis genéticos solo podían tener lugar con el consentimiento informado del afectado, con fines médicos o de investigación médica, y en todo caso con un asesoramiento genético apropiado. Igualmente, este marco garantizaba que la información genética a los pacientes estuviera siempre intermediada por un profesional sanitario que pudiera interpretarla correctamente.

El conocimiento de la información genética puede beneficiar a otras personas distintas a la que se somete al estudio, por ejemplo, miembros de su familia que puedan estar también afectados, descendencia que pueda heredar determinados rasgos o predisposiciones, e incluso otras personas más distantes que puedan tener una condición genética relacionada o que puedan estar en riesgo por alguna razón. Lo que se plantea entonces es la posibilidad de que haya una responsabilidad moral de desvelar la información. Esto es lo que se ha denominado «responsabilidad genética», que ha generado un gran debate entre quienes opinan que los datos genéticos deben ser privados, y quienes piensan que existe una responsabilidad de desvelarlos a quienes puedan estar en riesgo (*Surbone*, 2001; *Parker and Lucassen*, 2004; *Suthers et al.*, 2006; *Clarke*, 2007; *Lucassen*, 2007).

Por otra parte, también existe la posibilidad de que la propia persona no desee conocer sus datos, sobre todo en el caso de detectarse la posibilidad de tener una

enfermedad que no tenga cura. El problema subyacente, aquí y en otros temas relacionados con la influencia de los avances en genética en la sociedad, es el de la información, por ello, en este aspecto juega un papel primordial el consentimiento informado. En el terreno de los análisis genéticos el derecho a no ser informado está limitado cuando puede afectar a terceros (ver lo manifestado en la parte introductoria de este trabajo sobre el manejo de la información genética) y a este respecto habría que distinguir dos situaciones distintas: por un lado, la renuncia a la información del estudio personal y, por otro lado, la renuncia a la información del estudio del donante, singularmente cuando se ha ampliado el estudio de este último con ocasión de otras donaciones posteriores. Pues bien, respecto de este segundo supuesto, cuando la información del donante pueda tener importancia para la salud de la descendencia (y se trate de menores de edad), resulta difícil admitir desde el punto de vista ético que sus padres o representantes puedan rechazarla, ya que el menor quedaría desprotegido (su mayor interés pasaría sin duda por el hecho de que se tuviera en cuenta esa información). Por este motivo, se considera que no se debe aceptar la renuncia a la información del donante cuando, a juicio del equipo médico, tenga trascendencia clínica significativa para un descendiente menor de edad.

Por otro lado, desde una perspectiva ética amplia se pueden reconocer dos objetivos principales en la teoría del consentimiento informado: promover la autonomía individual y estimular la toma de una decisión racional, esto es, las personas tienen derecho a tener sus propios puntos de vista, a tomar sus propias decisiones y a realizar acciones basadas en los valores y creencias propias (*Sánchez-Caro and Abellán*, 2002).

La información por escrito, siempre complementaria de la verbal, debe advertir sobre la posibilidad de descubrimientos inesperados y su posible trascendencia para el sujeto, así como sobre la facultad de éste de tomar una posición en relación con recibir su comunicación. Sucede en ocasiones que, con motivo de la realización de análisis genéticos familiares o de parejas que desean tener descendencia acudiendo a la reproducción asistida, se descubren patologías insospechadas. Estas situaciones plantean el dilema ético para el facultativo de si debe informar o no de esos hallazgos a los miembros de la pareja, aun cuando se trate de una información que no le ha sido requerida por ellos (*Seoane*, 2002). Por último, la información por escrito debe contener la advertencia de la posible implicación que esta puede tener para los familiares y la conveniencia de que el propio afectado, en su caso, transmita o no la información a aquellos que puedan verse afectados por el resultado. Sobre estos aspectos nos remitimos a los criterios fijados en otros apartados de este trabajo.

- Principios de no maleficencia y principio de beneficencia

Desde el punto de vista ético, y considerando el principio de beneficencia, los estudios genéticos de portadores de enfermedades recesivas comportan una mayor calidad y seguridad en los programas de donación de gametos y embriones. La perspectiva de la no maleficencia, concretada en la máxima “*primum non nocere*”, sería la aplicable fundamentalmente a la descendencia, en cuanto que la realización de estos análisis contribuye a reducir el riesgo de la transmisión de enfermedades recesivas graves, a la vez que proporciona información a los pacientes/donantes para su propio riesgo al reproducirse (*Savulescu*, 2001).

Es importante que las pruebas genéticas presenten las siguientes características:

- a) validez analítica, es decir que sean de alta sensibilidad y especificidad;
- b) validez clínica, es decir que presenten un elevado valor predictivo
- c) utilidad clínica, que permitan una planificación reproductiva que evite el nacimiento de niños afectados.

Para poder garantizar estas premisas el estudio genético debe ser evaluado por un profesional sanitario cualificado que tenga en cuenta el significado y posibles implicaciones de los resultados, y realizada en un laboratorio con calidad garantizada.

Lamentablemente, son todavía muy pocos los ejemplos en que una prueba genética diagnóstica o predictiva va seguida de una intervención médica de eficacia comprobada para mejorar el curso natural de la enfermedad. Sin embargo, en algunos casos puede haber una utilidad individual, ya que un paciente puede planificar su vida de una manera u otra, evitar tener hijos afectados, etc. (*Bostrom and Roache*, 2008)

• Principio de justicia

Cuando se habla del principio de justicia en el ámbito bioético hay que referirse a un concepto distributivo de justicia, es decir, al modo correcto y adecuado de reparto de los bienes comunes. Lo cierto es que este principio de justicia se tensiona cada vez que surgen nuevas terapias de alto coste y gran eficacia, porque no siempre el sistema público puede costearlas para todos los ciudadanos, o tarda en hacerlo. Esta circunstancia puede originar con el tiempo situaciones graves de desigualdad y de discriminación en la sociedad en la medida en que una parte de los ciudadanos, los que pueden costeárselo, se garanticen a través de la tecnología genética descendientes más sanos que los que no pueden acceder a estos tratamientos.

Las desigualdades sociales no son desde luego algo nuevo en la sociedad, pues siempre las familias con más medios económicos han podido sufragar una mejor educación y oportunidades para sus hijos que el resto de familias. Sin embargo, las desigualdades que se plantean en este terreno guardan relación con un factor distinto y singular, como es el hecho biológico de concebir con mayor probabilidad hijos sanos, lo que supone un factor de desigualdad en el plano ontológico y, por tanto, de más calado y profundidad. Los poderes públicos tienen que provocar el debate social sobre estas cuestiones y tratar de fijar consensos que garanticen la accesibilidad a aquellas prestaciones que demuestren una clara mejora de la salud.

Otro de los problemas relacionados con el principio de justicia que suscitan estos estudios es el límite de las enfermedades a incluir. En los últimos años hemos visto como han salido distintos tipos de estudios, con distintas tecnologías y también con un número diverso de enfermedades analizadas. Es fácil recurrir a utilizar el número de enfermedades que se pueden estudiar como una acción comercial para captación de pacientes, aunque no siempre sea un factor de clara ventaja para la salud. Es por ello necesario que las sociedades científicas establezcan unas recomendaciones

sobre la proporcionalidad que deben tener los estudios sin que el mensaje deba ser nunca el perfeccionismo preventivo (*Abellán*, 2014).

**ASPECTOS LEGALES DE LAS PRUEBAS GENÉTICAS PREDICTIVAS**

Los análisis genéticos, tanto en el ámbito médico como en el investigador, están regulados en España por la Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica. En el campo de la asistencia sanitaria y, por tanto, también en lo que respecta a las pruebas genéticas que se llevan a cabo con ocasión de las técnicas de reproducción humana asistida, los requisitos que se exigen son el consentimiento informado reforzado, la existencia de una indicación médica y la prestación de un asesoramiento genético.

En el terreno de la información, el art. 47 de la citada ley, exige que, con carácter previo a la prueba genética, se informe al paciente, además de los aspectos relacionados con la protección de datos personales, de los siguientes extremos:

- 1º Finalidad del análisis genético para el cual consiente.
- 2º Lugar de realización del análisis y destino de la muestra biológica al término del mismo, sea aquél la disociación de los datos de identificación de la muestra, su destrucción, u otros destinos, para lo cual se solicitará el consentimiento del sujeto fuente en los términos previstos en esta Ley.
- 3º Personas que tendrán acceso a los resultados de los análisis cuando aquéllos no vayan a ser sometidos a procedimientos de disociación o de anonimización.
- 4º Advertencia sobre la posibilidad de descubrimientos inesperados y su posible trascendencia para el sujeto, así como sobre la facultad de éste de tomar una posición en relación con recibir su comunicación.
- 5º Advertencia de la implicación que puede tener para sus familiares la información que se llegue a obtener y la conveniencia de que él mismo, en su caso, transmita dicha información a aquéllos.
- 6º Compromiso de suministrar asesoramiento genético, una vez obtenidos y evaluados los resultados del análisis.

Al haber transcurrido más de una década desde la promulgación de esta norma, lo que constituye un mundo desde el punto de vista del avance científico, sería deseable que el legislador adaptara algunos de sus contenidos para contemplar, por ejemplo, el fenómeno de la secuenciación masiva y las implicaciones que conlleva (seguridad, acceso, almacenamiento, etc.), y para matizar también distintas situaciones que pueden darse respecto de la información (advertencia del carácter limitado de las pruebas, existencia de riesgos residuales, VUS, etc.) en el contexto del asesoramiento genético. De hecho, en el consentimiento informado sobre pruebas genéticas de la SEF, se prevé que el paciente pueda hacer recaer la decisión de recibir o no información (y con qué alcance)

sobre los hallazgos inesperados en el equipo médico, lo que constituye una opción recomendable en la actualidad.

**ASPECTOS SOCIALES DE LAS PRUEBAS GENÉTICAS PREDICTIVAS**

En la actualidad no existe consenso médico ni de colegios profesionales sobre la indicación de los estudios preconcepcionales de cribado genético ampliado de portadores. *Wilson y Jünger* (1968) en su momento propusieron diez criterios para los estudios de cribado, que han sido adaptados posteriormente por otros autores (*Andermann et al.*, 2008) y que, llevados al terreno de los estudios de cribado genético quedarían de la siguiente manera:

- 1. El programa de cribado debe responder a una necesidad reconocida.
- 2. Los objetivos del cribado deben ser definidos desde el principio.
- 3. Debe haber definida una población diana.
- 4. Debe haber una evidencia demostrada de la efectividad del programa.
- 5. El programa debe integrar educación, estudios, servicios clínicos y dirección del programa.
- 6. Debe haber garantía de calidad, con mecanismos que minimicen el riesgo potencial del cribado.
- 7. El programa debe garantizar una opción informada, confidencialidad y respeto al principio de autonomía.
- 8. El programa debe promocionar la equidad y acceso al cribado a toda la población a la que va dirigido.
- 9. La evaluación del programa debe ser planificada desde el principio.
- 10. Los beneficios del programa deben sobrepasar a los riesgos.

No obstante, el entusiasmo por la utilidad clínica de la secuenciación genómica ha sido suavizado por los potenciales problemas psicosociales que pueden crearse al revelar esta información genética a los individuos, por ejemplo, si de la misma se desprende un horizonte de padecer una enfermedad grave e incurable, lo que puede llevarlos a problemas de relación, estigmatización, adaptación y superación dentro de la sociedad actual.

Con respecto a los donantes y de cara a no generar ansiedad y desconfianza, en ellos y en los receptores, el estudio debe ser cuidadosamente dirigido a aquellas condiciones y mutaciones cuyas implicaciones clínicas sean conocidas y tengan una alta frecuencia en la población general.

Además, la puesta en marcha de los estudios de secuenciación masiva aporta información cuya interpretación no es siempre posible con los datos actuales. Con el conocimiento que se tiene del genoma y su relación con el fenotipo, estos estudios tienen una validez limitada en el riesgo reproductivo y, no deben servir para excluir donantes, ya que los pueden poner en riesgo de alteraciones psicosociales y consecuencias sociales adversas (*Abellán and García*, 2015; *Abellán*, 2016).

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- Los estudios genéticos de cribado ampliado de portadores en donantes y receptores de gametos tienen como objetivo final, reducir el riesgo de tener descendencia afectada de las enfermedades hereditarias graves estudiadas en el receptor.
- Se consideran enfermedades hereditarias graves aquellas enfermedades genéticas que disminuyan significativamente la calidad de vida a expensas de un déficit intelectual o físico, requieran un tratamiento quirúrgico o bien médico de por vida, o disminuyan la esperanza de vida por manifestarse en las primeras décadas.
- Los pacientes que recurran a tratamientos de reproducción asistida con utilización de gametos de donantes, deben ser informados sobre el riesgo natural de tener descendencia afectada de alguna enfermedad hereditaria grave.
- El riesgo natural de transmitir alguna enfermedad hereditaria grave deriva del hecho de que todos los seres humanos somos portadores de variantes en la secuencia del ADN. Algunas de estas variantes pueden ser patogénicas y, aunque no afecten al individuo portador de la misma, sí dar lugar a enfermedades hereditarias graves en la descendencia debido a los tipos de herencia autosómica recesiva o ligada al cromosoma X.
- Se estima que el riesgo de que ambos miembros de una pareja sean portadores de variantes patogénicas en un mismo gen es de un 2 a 3%. Por tanto, los pacientes deberán ser informados de las posibles estrategias existentes para reducir el riesgo de tener descendencia afectada de una enfermedad hereditaria grave recesiva o ligada al cromosoma X que, en caso de no tomar ninguna medida preventiva, se estima en torno a un 0.5 %. Es importante destacar que este riesgo no es superior por utilizarse gametos de donante.



- Como punto de partida, y con la finalidad de reducir este riesgo, todos los bancos de gametos deben realizar un cribado genético básico a sus donantes. Por su prevalencia, penetrancia y gravedad, este Cribado genético básico debe incluir el análisis de variantes patogénicas relacionadas con la fibrosis quística (CFTR), la atrofia muscular espinal (SMN1), sordera neurosensorial no sindrómica (GJB2) y hemoglobinopatías más prevalentes (HBA1/HBA2, HBB; alfa y beta talasemia, anemia falciforme). Y en donantes de ovocitos, además, estudio molecular del gen FMR1 relacionado con el Síndrome del X frágil.
- Otra estrategia recomendada, y de la cual se debe informar a todos los pacientes, se basa en la realización de un estudio de cribado genético ampliado de portadores a todos los individuos que aportan gametos en las técnicas de reproducción asistida. Si en estas técnicas se utilizan gametos de donante seleccionaremos donantes que no compartan con el receptor variantes patogénicas en un mismo gen. A este emparejamiento lo denominamos *matching* genético.
- En todo caso, los pacientes deben ser informados de que ninguna de estas estrategias garantiza el nacimiento de un niño o niña sin una enfermedad hereditaria grave, por la propia limitación de cualquier prueba de laboratorio y porque hay miles de variantes patogénicas cuyas frecuencias de portadores, penetrancia, expresividad y gravedad no justifican ser incluidas en un panel de cribado. Además, siempre existe la posibilidad de aparición de enfermedades genéticas en la descendencia debido a mutaciones de novo.
- Los donantes que presenten variantes patogénicas para las enfermedades incluidas en el cribado genético básico, solo podrán ser utilizados cuando se descarte la existencia de variantes patogénicas en el receptor (*Matching* Genético) y en el caso del estudio molecular del Síndrome del X-Frágil, serán descartados según el riesgo de transmitir dicho síndrome. La información genética de los donantes, obtenida mediante el cribado básico o el estudio de cribado genético ampliado de portadores, será notificada a los donantes dado que es individual, siempre y cuando no renuncien a recibirla antes de la realización del estudio. Esta información podrá ser ofrecida por los profesionales del centro de reproducción, banco de gametos, o bien por los profesionales del centro de genética donde se haya llevado a cabo el estudio. De la misma manera, los donantes decidirán si quieren ser contactados e informados en un futuro en el caso de que se descubriera algún riesgo genético grave, para ellos mismos o para su descendencia.
- Cada banco de gametos podrá decidir qué enfermedades incluir en estos estudios de cribado genético ampliado de portadores, teniendo en cuenta que estos paneles deberían limitarse a enfermedades con fenotipo definido y graves, y variantes de penetrancia elevada, con alta frecuencia de portadores y relación causal entre la variante patogénica y el fenotipo, evitando identificar variantes de significado biológico desconocido. De lo contrario se podría estar excluyendo de los programas de reproducción asistida a donantes de bajo riesgo y/o falsamente positivos, y resultar en un posible perjuicio para el propio candidato a donante y para la selección del donante más idóneo para unos determinados pacientes. En cualquier caso, se descartarán donantes de ovocitos con variantes patogénicas en genes de herencia ligada al cromosoma X.
- Teniendo en cuenta que cualquier individuo es portador de varias variantes patogénicas, que la presencia de estas puede no afectar, por sí mismas, a su salud o a la de sus descendientes y que algunas de estas variantes son extraordinariamente infrecuentes, se considera que un donante portador de enfermedades recesivas de baja prevalencia (inferior a 1/60) puede ser utilizado sin que se conozca el estatus genético en el receptor. Los pacientes deben ser informados de tal circunstancia en el consentimiento informado
- No se debe informar a los pacientes receptores de las variantes patogénicas del donante, por varias razones: la primera, porque es una información que no pertenece a los pacientes, sino al donante y su revelación podría poner en riesgo su anonimato. La segunda, porque es una información innecesaria para los pacientes y su conocimiento podría dar lugar a que estos rechazaran a un donante, influyendo en la selección del mismo. La asignación del donante por ley corresponde al equipo médico del centro.
- Si de una donación de gametos resulta descendencia afectada de una enfermedad hereditaria, se debe valorar cada caso de forma individualizada por un equipo multidisciplinar, que decidirá si se debe o no retirar al donante.
- Por otra parte, hay que tener en cuenta que los gametos de un mismo donante pueden ser utilizados para varios pacientes, lo que implica la necesidad de tener un control de los niños y niñas nacidos, para evitar el riesgo de consanguinidad, y por tanto, de una mayor incidencia de alteraciones genéticas en la descendencia de estas parejas inconscientemente consanguíneas. En base a la eficacia de los tratamientos y de la realidad demográfica y social de nuestro país, el límite máximo de nacidos vivos en España por donante de gametos estimado por la SEF (2018) debería oscilar entre 20 unidades familiares con recién nacidos y 25 recién nacidos. Con estas cifras, la probabilidad de que coincida una pareja que comparta como progenitor a un mismo donante, es inferior a la probabilidad de que esto ocurra de forma natural, si bien, a día de hoy, la legislación española aún limita el número de nacidos por donante en España a seis.
- Se recomienda que los centros o laboratorios de análisis genéticos organicen bancos de ADN de los donantes, pues como se ha comentado no es posible analizar todas las variantes patogénicas de las que son portadores los donantes y en caso de la aparición de descendencia con enfermedades que se sospeche de base genética puede ser fundamental disponer de este material para una filiación exacta de su etiología. Este supuesto junto a la existencia de enfermedades genéticas de aparición tardía y la imposibilidad en muchas ocasiones de localizar a los donantes de gametos, hace cada vez más necesario disponer de bancos de muestras de DNA para estudios genéticos ulteriores. Los donantes deberán mediante un consentimiento informado específico para el banco de ADN aceptar todo lo anterior. También deberán, indicar si desean conocer la nueva información genética obtenida y autorizar que su muestra de DNA pueda ser enviada a otro centro distinto al autorizado con anterioridad, para realizar estudios con la misma finalidad inicial.
- El manejo de la información genética, tanto en donantes como en las parejas que se benefician de los programas de donación, debe realizarse en el contexto de un

adecuado asesoramiento genético previo y posterior a los estudios genéticos que se indiquen en cada caso. Respecto a la posibilidad de recontactar con los pacientes y donantes por nuevos hallazgos, se considera que el criterio para decidir si hacerlo o no debería de fijarse en aquellas situaciones concretas con trascendencia clínica significativa para la receptora, su descendencia o para los propios donantes (pensando en su proyecto reproductivo futuro), a juicio del equipo médico. Es decir, que sí procedería recontactar en aquellos supuestos en los que la patología se considere, desde el punto de vista médico, relevante para la salud del afectado y, razonablemente, sea posible tomar alguna medida preventiva o curativa. Se recomienda aconsejar a los pacientes y donantes que deleguen la decisión de cuándo recontactarles en el equipo médico.

- Podemos concluir que, a día de hoy, no es posible evitar de forma absoluta la transmisión de enfermedades hereditarias graves a la descendencia generada mediante el uso de donantes de gametos. A pesar de ello, y gracias al cribado genético básico, *matching* genético y el control del número de nacidos por donante, este riesgo se puede reducir de manera muy significativa.
- Los poderes públicos tienen que estimular el debate social sobre estas cuestiones y tratar de fijar consensos que garanticen la accesibilidad a aquellas prestaciones que demuestren una clara mejora de la salud. Estos debates entre profesionales y otros agentes sociales deben considerar los riesgos genéticos de la reproducción humana y los límites de las técnicas de reproducción asistida en su prevención. Es fundamental que los pacientes y otros agentes sociales (especialmente abogados y jueces) estén informados de que el nacimiento de niños afectados de enfermedades genéticas recesivas tras el uso de gametos de donante continuará ocurriendo, a pesar de informar a los pacientes de la existencia de los estudios genéticos de cribado ampliado de portadores. Que cada vez que esto ocurra tras el uso de gametos de donante, no puede achacarse al uso de estos, sino que es consustancial a la condición biológica de la especie humana. De lo contrario, la existencia de las técnicas de reproducción asistida se verá amenazada, pues los centros y sus profesionales no podrán soportar las consecuencias legales de los nacimientos de todos los niños afectados de enfermedades recesivas que nazcan los próximos años tras el uso de gametos de donante en pacientes bien informados.

## BIBLIOGRAFÍA

- Abellán F, García Díaz A. El derecho a no saber en el ámbito de los análisis genéticos. Informe del Experto, nº. 13. Fundación Merck Salud. Diciembre 2015, [http://www.fundacionmercksalud.com/wp-content/uploads/2017/06/13\\_Informe\\_Experto\\_análisis\\_genéticos\\_web.pdf](http://www.fundacionmercksalud.com/wp-content/uploads/2017/06/13_Informe_Experto_análisis_genéticos_web.pdf) (accedido en noviembre de 2018).
- Abellán F. El derecho a no saber la información genética. El caso del País Vasco de reconocimiento a favor de una pareja con antecedentes familiares de Corea de Huntington», Revista Derecho y Genoma Humano, 2016, 43/2015:163-171.
- Abellán F. Secuenciación genómica masiva e información. Nuevos retos. Informe del Experto, nº. 10. Fundación Merck Salud. Octubre 2014, [http://www.fundacionmercksalud.com/wp-content/uploads/2017/06/10\\_Informe\\_Experto\\_Carpeta\\_\\_Secuenciación\\_Genómica\\_web.pdf](http://www.fundacionmercksalud.com/wp-content/uploads/2017/06/10_Informe_Experto_Carpeta__Secuenciación_Genómica_web.pdf) (accedido en noviembre de 2018).
- ACOG Recommends Offering Additional Carrier Screening to All Women, Regardless of Ethnicity or Family History, 2017. <https://www.acog.org/About-ACOG/News-Room/News-Releases/2017/ACOG-Recommends-Offering-Additional-Carrier-Screening-to-All-Women-Regardless-of-Ethnicity>
- Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Déry V. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. Bull World Health Organ. 2008;86:317-9.
- ASEBIR. Aspectos legales sobre los estudios genéticos de cribado de enfermedades recesivas en los programas de donación. 2016. <http://asebir.com/wp-content/uploads/2016/04/Posicionamiento-de-ASEBIR-sobre-Cribado-Gen%C3%A9tico-V2.pdf>.

- Bostrom, N., Roache, R. Human Enhancement: Ethical Issues in Human Enhancement. En Jesper Ryberg, 2008. Thomas S. Petersen & Clark Wolf (eds.), New Waves in Applied Ethics. Palgrave Macmillan.
- Callum P, Messiaen LM, Bower PV, Skovby F, Iger J, Timshel S, et al. Gonosomal mosaicism for a NF1 deletion in a sperm donor: evidence of the need for coordinated long-term communication of health information among relevant parties. Hum Reprod 2012;27:1223-1226
- Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems: recommendations from the Guidelines Working Group. MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 2001;50(RR13):1-30 (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5013a1.htm>, accessed 11 February 2014)
- Clarke A. Should families own genetic information? No. BMJ. 2007 Jul 7;335:23.
- Committee Opinion No. 690: Carrier Screening in the Age of Genomic Medicine. Obstetrics & Gynecology 2017b; 129(3): e35-e40.
- Committee Opinion No. 691: Summary: Carrier Screening for Genetic Conditions. Obstetrics & Gynecology 2017a; 129(3): 597-599.
- Dheensa S, Kelly S, Clarke A, Doheny S, Turnpenny P, Lucassen A. A 'joint venture' model of recontacting in clinical genomics: challenges for responsible implementation. Eur J Med Genet 2017;60:403-409
- Dondorp W, de Wert G, Pennings G, Shenfield F, Devroey P, Tarlatzis B, Barri P, Diedrich K, Eichenlaub-Ritter U, Tüttelmann F, Provoost V. ESHRE Task Force on Ethics and Law 21: genetic screening of gamete donors: ethical issues. Hum Reprod. 2014;29(7):1353-9.
- Edwards J, Feldman G, Goldberg J, Gregg A, Norton M, Rose N, et al. Expanded Carrier Screening in Reproductive Medicine Points to Consider. A Joint Statement of the American College of Medical Genetics and Genomics, American College of Obstetricians and Gynecologists, National Society of Genetic Counselors, Perinatal Quality Foundation, and Society for Maternal-Fetal Medicine. Obstet Gynecol 2015;125:653-662
- Feito L. El sueño de lo posible. Bioética y terapia génica. 1999. Universidad P. Comillas. Madrid.
- Fenwick A, Plantinga M, Dheensa S, Lucassen A. Predictive Genetic Testing of Children for Adult-Onset Conditions: Negotiating Requests with Parents. J Genet Couns. 2017 Apr;26(2):244-250
- Fujikura K. Global Carrier Rates of Rare Inherited Disorders Using Population Exome Sequences. PLoS One. 2016; 11(5): e0155552.
- Green RC, Berg JS, Grody WW, Kalia SS, Korf BR, Martin CL, et al. American College of Medical Genetics and Genomics. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. Genet Med. 2013 Jul;15(7):565-74 .
- Green RC, Goddard KAB, Jarvik GP, Amendola LM, Appelbaum PS, Berg JS, et al. Clinical Sequencing Exploratory Research Consortium: Accelerating Evidence-Based Practice of Genomic Medicine. Am J Hum Genet. 2016;98:1051-1066
- Grody W, Thompson B, Gregg A, Bean L, Monaghan K, Schneider A, Lebo R. ACMG position statement on prenatal/preconception expanded carrier screening. Genet Med 2013;15(6):482-483.
- Haque I, Lizarin G, Kang P, Evans E, Goldberg J, Wapner R. Modeled Fetal Risk of Genetic Diseases Identified by Expanded Carrier Screening. JAMA. 2016;316:734-742.
- Harper PS. Practical Genetic Counselling (7th edition). CRC Press 2011.
- Hastings RJ, Cavani S, Bricarelli FD, Patsalis PC, Kristoffersson U; ECA PWG Co-ordinators. Cytogenetic Guidelines and Quality Assurance: a common European framework for quality assessment for constitutional and acquired cytogenetic investigations. Eur J Hum Genet. 2007 May;15(5):525-7.
- Henneman L, Borry P, Chokoshvili D, Cornel M, van El C, Forzano F, et al. on behalf of The European Society of Human Genetics (ESHG). Responsible implementation of expanded carrier screening. European Journal of Human Genetics (2016) 24, e1-e12.
- Himes P, Kauffman TL, Muessig KR, Amendola LM, Berg JS, Dorschner MO, et al. Genome sequencing and carrier testing: decisions on categorization and whether to disclose results of carrier testing. Genet Med. 2017;19:803-808.
- Isley L, Falk RE, Shamonki J, Sims CA, Callum P. Management of the risks for inherited disease in donor-conceived offspring. Fertil Steril 2016, 106(6):1479-1484
- Jacobs PA, Browne C, Gregson N, Joyce C, White H. Estimates of the frequency of chromosome abnormalities detectable in unselected newborns using moderate levels of banding. J Med Genet. 1992 Feb;29:103-8.
- Kalia SS, Adelman K, Bale SJ, Chung WK, Eng C, Evans JP, et al. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. Genet Med. 2017 Feb;19(2):249-255
- Kuller JA, Meyer WR, Traynor KD, Hatmann, E. Disposition of sperm donors with resultant abnormal pregnancies. Human Reprod. 2001;16:1553-1555
- Lizarin G, Haque I, Nazareth S, Iori K, Patterson A, Jacobson J, et al. An empirical estimate of carrier frequencies for 400+ causal Mendelian variants: results from an ethnically diverse clinical sample of 23,453 individuals. Genet Med 2013;15:178-186.



- Leo M, McMullen C, Wilfond B, Lynch F, Reiss J, Gilmore M, Himes P, et al. Patients' Ratings of Genetic Conditions Validate a Taxonomy to Simplify Decisions about Preconception Carrier Screening via Genome Sequencing. *Am J Med Genet A*. 2016 March; 170(3): 574-582.
- Levendon D. Legal, ethical issues loom over topic of recontacting patients: advances in research, next-generation sequencing lead geneticists to consider approaching former patients with results about genetic variants. *Am J Med Genet A*. 2015 Apr;167A:vii-viii.
- Lucassen A. Should families own genetic information? Yes. *BMJ*. 2007;335(7609):22
- Morin, S.J., Eccles, J., Iturriaga, A., Zimmerman, R.S. Translocations, inversions and other chromosome rearrangements. *Fertil Steril*. 2017;107:19-26.
- Otten E, Plantinga M, Birnie E, Verkerk MA, Lucassen AM, Ranchor AV, Van Langen IM. Is there a duty to recontact in light of new genetic technologies? A systematic review of the literature. *Genet Med*. 2015 Aug;17(8):668-78.
- Parker M, Lucassen AM. Genetic information: a joint account? *BMJ*. 2004 Jul 17;329:165-7.
- Penchaszadeh VB. Pruebas Genéticas Predictivas. Aspectos Médicos, Éticos y Sociales. Conferencia Pronunciada en la XLV Reunión Anual de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica, Mar del Plata, Argentina, 22-25 de Noviembre, 2000.
- Pletcher B.A, Bocian M. Preconception and prenatal testing of biologic fathers for carrier status. *American College of Medical Genetics. Genet Med*. 2006;8(2):134-5.
- Pyeritz RE. The coming explosion in genetic testing--is there a duty to recontact? *N Engl J Med*. 2011;365:1367-9
- Regier DA, Peacock SJ, Pataky R, van der Hoek K, Jarvik GP, Hoch J, Veenstra D. Societal preferences for the return of incidental findings from clinical genomic sequencing: a discrete-choice experiment. *CMAJ*. 2015;187:E190-7
- Richards CS, Bale S, Bellissimo DB, Das S, Grody WW, Hegde MR, et al.; Molecular Subcommittee of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. ACMG recommendations for standards for interpretation and reporting of sequence variations: Revisions 2007. *Genet Med*. 2008;10:294-300.
- Romeo CM, Jiménez N, de Miguel I. Retos éticos y necesidades normativas en la actividad asistencial. En medicina personalizada de precisión. Fundación Instituto Roche, 2018. [https://www.institutoroche.es/static/pdfs/Retos\\_eticos\\_necesidades\\_normativas\\_MPP.pdf](https://www.institutoroche.es/static/pdfs/Retos_eticos_necesidades_normativas_MPP.pdf) (accedido en julio 2019).
- Ropers HH. On the future of genetic risk assessment. *J Community Genet* 2012; 3: 229-236.
- Sánchez-Caro J, Abellán F. Derechos y Deberes de los Pacientes (Ley 41/2002 de 14 de noviembre: consentimiento informado, historia clínica, intimidad e instrucciones previas). Fundación Salud 2000 y Editorial Comares, Granada, 2003.
- Savulescu J. Procreative beneficence: why we should select the best children. *Bioethics*. 2001 Oct;15(5-6):413-26
- Schuurman AG, van der Kolk DM, Verkerk MA, Birnie E, Ranchor AV, Plantinga M, van Langen IM. Maximising the efficiency of clinical screening programmes: balancing predictive genetic testing with a right not to know. *Eur J Hum Genet*. 2015;23:1124-8
- SEF. Consentimientos informados. 2017. (<https://www.sefertilidad.net/index.php?seccion=biblioteca&subSeccion=consentimientosESP>).
- SEF. Posicionamiento sobre el establecimiento de la cuota de descendientes por donante a partir de la creación del registro nacional de donantes. 2018 (<https://www.sefertilidad.net/docs/grupos/analisis/cuotaNacidos.pdf>).
- Seoane JA, De la intimidad genética al derecho a la protección de datos genéticos. La protección fundamental de los datos genéticos en el derecho español (a propósito de las SSTT 290/2000 y 292/2000, de 30 de noviembre) (parte II). *Revista de Derecho y Genoma Humano* 2002:17.
- Surbone A. Ethical implications of genetic testing for breast cancer susceptibility. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2001 Nov;40(2):149-57.
- Suthers GK, Armstrong J, McCormack J, Trott D. Letting the family know: balancing ethics and effectiveness when notifying relatives about genetic testing for a familial disorder. *J Med Genet*. 2006 Aug;43(8):665-70.
- Tempest HG, Simpson JL. Why are we still talking about chromosomal heteromorphisms?. *Reprod Biomed Online*. 2017 Jul;35(1):1-2.
- Wilson JMG, Jungner G. Principios y métodos del examen colectivo para identificar enfermedades. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1969. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/41505/1/WHO\\_PHP\\_34\\_spa.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/41505/1/WHO_PHP_34_spa.pdf).
- Zlotogora J. Genetics and genomic medicine in Israel. *Mol Genet Genomic Med*. 2014 Mar;2(2):85-94.



# GLOSARIO

- Afectado/a:** individuo que manifiesta los signos clínicos de un determinado trastorno.
- Aparición neonatal:** período de la vida del recién nacido que comprende desde el momento del parto hasta los primeros días de vida.
- Aparición precoz:** en el contexto de las enfermedades genéticas, se considera precoz la aparición de un rasgo, fenotipo o trastorno en momentos excepcionalmente tempranos o prematuros, en comparación con lo que se conoce como un desarrollo normal de dicho rasgo, fenotipo o trastorno.
- Aparición tardía:** en el contexto de las enfermedades genéticas, se considera tardía la aparición de un rasgo, fenotipo o trastorno relativamente tarde durante la vida del individuo, en comparación con lo que se conoce como un desarrollo normal o con diferentes formas del mismo rasgo, fenotipo o trastorno.
- Asesoramiento genético:** es un proceso comunicativo mediante el cual un profesional especializado proporciona información compleja a un paciente, y/o familiares, de forma sencilla y no dirigida, con respecto a una enfermedad genética, su herencia, el riesgo de recurrencia y las opciones reproductivas. De manera general, se prefiere este término en detrimento de “consejo genético”, por la connotación dirigida de este último.
- Comité de incidencias:** grupo de profesionales de cada centro encargado de la evaluación científica de la información sobre reacciones adversas graves, así como de proponer las medidas oportunas para minimizar y prevenir riesgos.
- Congénito:** son aquellas enfermedades que se manifiestan desde el nacimiento. Pueden ser trastornos de base genética, del desarrollo, complicaciones durante el embarazo o el parto. No todas las enfermedades congénitas son genéticas y, por consiguiente, no tienen por qué ser hereditarias. De hecho, la mayoría de los trastornos congénitos no son heredados.

**Consanguinidad:** relación entre dos individuos que comparten ancestros comunes. En genética clínica se considera un factor de riesgo de transmisión de enfermedades hereditarias de herencia recesiva.

**Cribado genético de portadores:** conjunto de técnicas analíticas dirigidas a identificar cambios en genes concretos de un individuo, con la intención de detectar el estatus de heterocigoto para determinadas enfermedades graves y establecer el riesgo para la descendencia futura. Existe una especial indicación en poblaciones y subpoblaciones específicas.

**Cribado genético:** conjunto de técnicas analíticas dirigidas a identificar cambios en los genes, cromosomas o proteínas, asociados a trastornos genéticos, enfermedades hereditarias o a la predisposición a padecer una determinada enfermedad de base genética conocida. Estos estudios se realizan a poblaciones o subpoblaciones claramente descritas y la finalidad es establecer el riesgo genético para el propio individuo.

**Diagnóstico genético:** conjunto de técnicas analíticas dirigidas a identificar cambios en los genes, cromosomas o proteínas con la intención de confirmar el origen genético de un determinado trastorno.

**Dominante ligado al cromosoma X:** se refiere a un rasgo genético que exhibe un patrón de herencia dominante en un gen situado en el cromosoma X. En este caso una sola copia mutada del gen está relacionada con la expresión del trastorno. Por tanto, los varones portadores de la variante expresarán el fenotipo, y las mujeres portadoras de la variante también expresan el fenotipo con diferentes grados de severidad.

**Dominante:** se refiere a un rasgo genético que se manifiesta cuando uno de los dos alelos del gen responsable de un determinado fenotipo presenta una variante patogénica.

**Epigenética:** es la disciplina que estudia los cambios heredables en la estructura y la organización del ADN, que no implican cambios en la secuencia y que modulan la expresión génica.

**Exoma:** se define como la porción (estimada aproximadamente en un 2%) del genoma que codifica para la síntesis de proteína funcionales. Se considera por tanto como el conjunto de todos los exones.

**Expresividad:** grado en el que se expresa un determinado rasgo.

**Fenotipo:** conjunto de características y propiedades físicas de un individuo. Esto incluye su apariencia, desarrollo y comportamiento. El fenotipo está determinado por el genotipo.

**Genéticas:** son aquellas enfermedades causadas por la alteración en uno o más genes de un individuo. En su mayoría se consideran enfermedades poco frecuentes, coloquialmente conocidas como “raras”. La mayoría no tienen cura, ni tratamiento y el manejo clínico puede ser complejo. Se recomienda un abordaje en el contexto familiar, y el asesoramiento genético (véase el término) es una herramienta imprescindible para su manejo. Es muy importante destacar que no todas las enfermedades genéticas son hereditarias.

**Genoma:** se define como la totalidad de la información genética contenida en los genes de un organismo. Contiene toda la información que el organismo requiere para ejercer sus funciones biológicas.

**Genotipo:** constitución genética de un individuo. En ocasiones se utiliza este término para referirse a alelos o variantes concretas en genes específicos que porta un individuo.

**Germinal:** hace referencia a un rasgo, cambio o variante génica que tiene lugar en una o varias células de la línea germinal. Estas células durante el desarrollo darán lugar a las células sexuales. Las variantes germinales se pueden transmitir a la descendencia.

**Hereditarias:** son aquellas enfermedades genéticas (véase el término) que se pueden transmitir de una generación a la siguiente, en función de los patrones de herencia del trastorno.

**Incidencia:** se define como la proporción de individuos sanos de una determinada población que desarrollan una determinada enfermedad o condición en un momento dado. Se refiere al número de nuevos casos.

**Monogénicas:** son aquellas enfermedades genéticas (véase el término) causadas por la alteración en un solo gen conocido.

**Mutación:** cambio estable en la secuencia de ADN de un individuo respecto a la secuencia considerada normal o de referencia. En sentido general, se asocia a un cambio que provoca, o puede provocar, un fenotipo alterado.

**Penetrancia:** es la medida de la proporción de individuos de una población que porta un genotipo concreto y expresa un rasgo concreto relacionado. En este sentido, la penetrancia es una medida de la relación entre el genotipo y el fenotipo. En casos de penetrancia completa, todos los individuos de una población que son portadores de un genotipo concreto expresan el fenotipo asociado. No obstante, existen genes que no muestran una penetrancia completa. En estos casos, menos del 100% de los individuos con un genotipo particular expresan el fenotipo correspondiente. Es muy importante destacar que la penetrancia únicamente describe si los individuos expresan un rasgo, o no. Este término no se utiliza para describir el grado de expresión de un gen en particular, esto se conoce como expresividad.

**Poligénicas:** son aquellas enfermedades en las que existe un componente hereditario, pero la causa no se puede asociar a la alteración en un solo gen. Se estima que hay más de un gen implicado. La herencia suele ser compleja y suele identificarse en núcleos familiares concretos. Se relacionan con los conceptos de predisposición o susceptibilidad. Se habla de genotipos “de riesgo” y, en algunos casos, las causas ambientales están relacionadas con la expresión de la enfermedad.

**Portador/a:** individuo que ha heredado una variante patogénica en estado de heterocigosis, es decir, una de las dos copias de un gen de herencia recesiva, responsable de un rasgo genético concreto presenta la variante y la otra copia del gen no presenta ninguna

variante patogénica. El individuo portador no exhibe dicho rasgo, ni síntomas del trastorno. El individuo portador es capaz de transmitir la variante a su descendencia, que podría expresar la enfermedad en caso de heredar una variante patogénica de cada progenitor.

**Predisposición genética:** se refiere a la probabilidad incrementada de expresar determinada enfermedad genética, asociada a la herencia de una o varias variantes patogénicas. La predisposición genética es un rasgo heredado y es independiente de otros factores ambientales.

**Prevalencia:** se define como la proporción de individuos de una población que manifiesta una determinada enfermedad o condición. Es un concepto estadístico que se refiere al número de casos de una enfermedad que está presente en un momento dado. Este concepto suele tenerse en cuenta para describir un fenómeno relacionado con la salud o identificar su frecuencia poblacional.

**Probando (probandus):** se corresponde con el individuo que inicia el estudio de diagnóstico o investigación de una determinada enfermedad de base genética, en un núcleo familiar concreto. En ocasiones a este individuo se le identifica como “caso índice” y el grado de parentesco del resto de la familia se refiere en relación con él.

**Recesivo ligado al cromosoma X:** se refiere a un rasgo genético que exhibe un patrón de herencia recesivo en un gen situado en el cromosoma X. En este caso una sola copia mutada del gen está relacionada con la expresión del trastorno. Por tanto, los varones portadores de la variante expresarán el fenotipo, y las mujeres portadoras de la variante no expresan el fenotipo.

**Recesivo:** se refiere a un rasgo genético que se manifiesta cuando los dos alelos del gen responsable de un determinado fenotipo presentan una variante patogénica cada uno. Es decir, el rasgo solo se manifiesta si ambos alelos mutados coinciden en el mismo individuo.

**Riesgo de recurrencia:** se refiere a la probabilidad de que un determinado trastorno genético identificado en un descendiente de un probando, puede también aparecer en sucesivos descendientes.

**Riesgo genético:** se refiere a la probabilidad de que se manifieste un determinado rasgo genético en una familia o individuo, basada en el conocimiento de su patrón de transmisión.

**Riesgo reproductivo:** en el contexto de los estudios genéticos de portadores, el riesgo reproductivo se refiere al riesgo de transmitir una determinada enfermedad genética en función del estatus genético de los futuros progenitores. En este escenario, el riesgo reproductivo se establece al emparejar (matching) los datos genómicos de ambos miembros de una pareja reproductiva. En el caso que los dos miembros de una pareja compartan variantes patogénicas en un mismo gen de herencia recesiva, o si la mujer de la pareja es portadora de una variante patogénica en un gen ligado al cromosoma X, se establece que la pareja es de “alto riesgo reproductivo” para la condición asociada con el gen, o genes, en cuestión.

**Riesgo residual:** se refiere al riesgo remanente en caso de un estudio genético con resultado negativo. Incluye aquellas variantes génicas que no ha sido posible estudiar en un determinado estudio genético y en un individuo concreto, por razones técnicas o porque se desconoce la variante responsable o por falta de conocimiento de determinadas variantes. Para estas variantes se desconoce el estatus en el sujeto estudiado.

**Secuenciación masiva (NGS):** del inglés Next Generation Sequencing, se refiere a una técnica de análisis genético de alto rendimiento, que se utiliza para determinar la secuencia de nucleótidos de la totalidad, una porción, del genoma de un individuo.

**Somático:** hace referencia a un rasgo, cambio o variante génica que tiene lugar en una o varias células de un tejido diferenciado, no implicado en la generación de células sexuales. Las variantes somáticas no se transmiten a la descendencia, pero sí se pueden transmitir al resto de células en división.

**Susceptibilidad genética:** se refiere a un incremento en la probabilidad de desarrollar determinada enfermedad genética, debido a la presencia de una o más variantes patogénicas que hacen que el individuo sea más sensible o vulnerable a determinados factores externos o ambientales.

**Tasa de portador/a:** se refiere a la proporción de individuos que son portadores heterocigotos de una variante patogénica correspondiente a un trastorno de herencia recesiva, en una población determinada. En ocasiones también se conoce como “frecuencia de portadores”.

**Utilidad clínica:** Probabilidad con que la realización de una prueba tendrá un efecto neto positivo en términos de salud, contabilizando tanto los efectos beneficiosos (efectividad) como los adversos (seguridad). Para que una prueba genética tenga utilidad clínica es necesario que se cumplan las siguientes condiciones: validez analítica y clínica de la prueba, y existencia de una intervención efectiva y segura en los individuos en que la prueba es positiva.

**Validez analítica:** exactitud con que la prueba puede identificar una variante genética. Incluye los siguientes parámetros respecto al genotipo: 1) fiabilidad: capacidad de obtener resultados similares cuando se repite la prueba, sea entre distintos observadores o centros, o en distintas circunstancias por el mismo observador; 2) sensibilidad, es decir la capacidad de nuestro estimador para dar como casos positivos los casos realmente alterados, es decir caracteriza la capacidad de la prueba para detectar la alteración en verdaderos positivos; 3) especificidad: capacidad de nuestro estimador para dar como casos negativos los casos realmente libres de la variante. La validez se establece comparando la prueba con un estándar de referencia, en muestras de individuos con y sin la variante genética.

**Validez clínica:** exactitud con que la prueba puede predecir un resultado clínico determinado. Se mide mediante la sensibilidad, especificidad y valores predictivos en relación a un determinado fenotipo. Este parámetro está influido por la prevalencia del trastorno estudiado, la penetrancia, expresividad y otros modificadores genético o ambientales. En otras palabras, la validez clínica es la capacidad de la prueba de ayudar al diagnóstico o calcular la probabilidad de una enfermedad o condición clínica.

**Variabilidad genética:** en el contexto de las enfermedades genéticas, se refiere al grado de variación que puede experimentar cierto fenotipo en respuesta a factores genéticos o ambientales.

**Variante Benigna:** variante de la que se tienen claras evidencias en contra de su efecto patogénico. No causa alteración en el fenotipo del individuo portador y suele estar presente de forma frecuente en la población control.

**Variante de significado incierto (VUS o VOUS: *variant of unknown significance*):** variante de la que se tienen evidencias limitadas, o interpretaciones contradictorias, respecto a su efecto patogénico. Su efecto biológico es incierto y no es posible basar las decisiones clínicas en función de estas variantes.

**Variante patogénica:** variante con una clara evidencia a favor de su efecto patogénico. Existen datos claramente contrastables que relacionan el desarrollo de síntomas de una determinada enfermedad y la herencia de la variante. Es frecuente que estas variantes se identifiquen también como “mutación causal”, y están claramente documentadas en las bases de datos y en la bibliografía.

**Variante probable benigna:** variante de la que se tienen ciertas evidencias en contra de su efecto patogénico. En los individuos estudiados no se encuentra asociación con el fenotipo.

**Variante probable patogénica:** variante con una fuerte evidencia a favor de su efecto patogénico. El grado de evidencia acerca de su efecto patogénico puede ser moderado, fuerte o muy fuerte en función del efecto de la variante en la proteína, la información disponible sobre el individuo portador y la historia familiar disponible.

**Variante:** cambio estable en la secuencia de ADN de un individuo respecto a la secuencia considerada normal o de referencia. En sentido general, el término se considera neutro, es decir, puede estar asociado, o no, a un cambio en el fenotipo. Actualmente se recomienda el uso de este término. (ver clasificación de las variantes).



Con la colaboración de:



GEDEON RICHTER

Al cuidado de la salud de la mujer desde 1901