



Consideraciones éticas del diagnóstico prenatal de la enfermedad de Huntington

Horacio Márquez-González,* Miguel Ángel Ramírez-García,‡ Antonio Rafael Villa-Romero§

* Pediatría, Cardiopatías Congénitas. Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

‡ Genética. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez".

§ MSP, M en C Investigador Nacional nivel III. SNI. Jefe del Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México.

RESUMEN

La enfermedad de Huntington (EH) es una condición neurodegenerativa de origen genético por la expansión de repeticiones de trinucleótidos que codifican tramos de poliglutamina. Tiene un modelo de herencia autosómico dominante, de inicio en la vida adulta, que suele presentarse entre los 37 y 55 años, con una esperanza de vida de 15 años después de iniciados los síntomas. Se encuentra asociada a la generación de movimientos involuntarios, desarrollo de alteraciones psiquiátricas y deterioro cognitivo. El diagnóstico es clínico y molecular, una vez iniciados los síntomas. Existen dos maneras de realizar una detección temprana en aquellas parejas con sospecha o con diagnóstico confirmatorio de alguno de sus miembros: mediante el abordaje prenatal y preimplantación. La postura actual sobre la realización del diagnóstico prenatal sólo se realiza en aquellas parejas que desean interrumpir el embarazo. En el presente ensayo, se analiza esta postura mediante el principialismo médico, concluyendo lo siguiente: en cuestión de autonomía, no se respeta la integridad del ser humano portador de la enfermedad. No es justo realizar una prueba para determinar la conducta de interrumpir el embarazo cuando existen otras enfermedades con pronósticos similares que no cuentan con la misma oportunidad de diagnóstico. Se viola la beneficencia y la no maleficencia al promover la muerte. Sugerimos que la participación del médico debe impulsar la mejor situación para ofrecer la noticia de la confirmación diagnóstica, preparando a la familia y al paciente en los aspectos emocional, físico y nutricional para el momento en que se inicien los síntomas.

Palabras clave: Enfermedad de Huntington, diagnóstico prenatal, principialismo médico, aborto.

ABSTRACT

Huntington disease is a neurodegenerative disorder caused by expanded trinucleotides which encode polyglutamine tracts. The disease is inherited as an autosomal dominant trait with onset in adult life, normally between 37 to 55 years. Once the symptoms have started, life expectancy will be 15 years. The diagnosis is clinical and molecular after the establishment of the symptomatology. It is characterized by involuntary movements, psychiatric illness and cognitive impairment. There are two ways to approach the antenatal diagnosis in couples with familial background: prenatal and preimplantation. The current posture related to antenatal diagnosis is only for couples that desire termination of the pregnancy. This essay discusses this situation through medical principlism, and arrives to the following conclusions: regarding the principles of autonomy and integrity of the human being, the carrier of the disease is not respected. It does not seem fair to perform a test to determine the behavior of ending a life during pregnancy, while there are other diseases with similar prognosis that do not have the same diagnostic possibilities. This violates the principles of beneficence and non-maleficence, promoting death. We suggest that medical participation must promote the best conditions to confirm the diagnosis, and prepare both family and patient concerning the emotional, physical and nutritional aspects for the moment of the onset of the symptomatology.

Key words: Huntington disease, prenatal diagnosis, medical principlism, abortion.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el uso de herramientas moleculares para la realización del diagnóstico temprano de enfermedades genéticas ha cobrado relevancia como un método para la concepción de seres humanos libres de condiciones con repercusiones clínicas conocidas.

El empleo de este tipo de tecnologías puede ser llevado a cabo de forma tan temprana como cuando se seleccionan cigotos *in vitro* al utilizar técnicas de reproducción asistida o bien, durante los primeros dos trimestres del embarazo.¹

El objetivo final es la selección de seres humanos libres de condiciones genéticas conocidas con manifestaciones clínicas que ofrecen pronósticos pobres y mala calidad de vida.

Sin duda, dentro del grupo de enfermedades degenerativas de origen genético, la enfermedad de Huntington (EH) es una de las condiciones más debatidas respecto a la realización de diagnósticos preimplantación y prenatales en las parejas en las cuales la genealogía de alguno de sus miembros tiene la presentación de la enfermedad.

La EH es una condición neurodegenerativa de origen genético por la expansión de repetidos de trinucleótidos que codifican trectos de poliglutamina que, al parecer, producen un efecto citotóxico en los agregados neuronales. Se hereda con un modelo de transmisión autosómico dominante, de inicio en la vida adulta, que suele presentarse entre los 37 y 55 años; en la mayor parte de los individuos, produce un desenlace fatídico entre 15 y 20 años después de iniciados los síntomas.¹

La enfermedad se caracteriza por la generación de movimientos involuntarios, desarrollo de alteraciones psiquiátricas y deterioro cognitivo. Hasta el momento, no existe un tratamiento médico que modifique su curso, lo cual ocasiona en el enfermo una marcada discapacidad y dependencia.

En el 75% de los casos en los que el padre se encuentra afectado, la mutación, al transmitirse, tiende a generar un número incrementado de repetidos poliglutamina a nivel proteico, pudiendo producir la variedad juvenil de la enfermedad, conocida como anticipación, en cuya presentación predominan manifestaciones del comportamiento, alteraciones cognitivas y, posteriormente, alteraciones motoras.²

Rutinariamente, el diagnóstico se realiza por sospecha clínica y confirmación a nivel molecular. La

mayor parte de los pacientes son adultos al momento de la sospecha, y la confirmación diagnóstica se otorga aunada a asesoría genética y psiquiátrica.

En los últimos tiempos, ha sido posible llevar a cabo el diagnóstico antenatal en aquellas parejas con sospecha o con diagnóstico confirmatorio de la enfermedad en alguno de sus miembros, pudiéndose realizar a través de la obtención de ácido desoxirribonucleico (DNA) de vellosidades coriales entre las semanas 10 y 12, mediante amniocentesis entre la decimocuarta y decimoquinta semanas de gestación o bien, de forma tan temprana como en la fertilización *in vitro* antes de la implantación.³

A primera vista, la utilización de estas estrategias diagnósticas en la etapa antenatal confiere una certeza del diagnóstico para el médico y los familiares sobre la EH. Tomando en cuenta que en cada nuevo embarazo la pareja tiene un riesgo de 50% de productos con predisposición,⁴ aparentemente dicha información sería oportuna. Sin embargo, es necesario realizar una pausa y pensar detenidamente: *la utilización de pruebas diagnósticas debe ofrecer al paciente, a los familiares y al médico una herramienta para la detección o descarte de enfermedades, debido a que el objetivo principal del uso de este tipo de maniobras es dar pauta para el inicio de un tratamiento*. Empero, considerando la posibilidad de detectar la predisposición a una enfermedad que no se presentará hasta edades posteriores y cuyos tratamientos médicos no son modificadores de la evolución –y mucho menos, profilácticos–, ¿realmente se encuentran preparadas las personas enunciadas para manejar los datos ofrecidos por la prueba?

Respecto a ello, la Sociedad Internacional de Huntington y la Federación Mundial de Neurología⁵ publicaron en 1994 guías de recomendación para el diagnóstico prenatal, exclusivamente de parejas con riesgo de tener hijos con EH que desearan la interrupción del embarazo en caso de un resultado positivo. Ante tales recomendaciones, se adoptó una posición utilitarista⁶ en la búsqueda exclusiva de un “bien general”, en la que condiciones de pronóstico sombrío como la EH son predisponentes a la toma de medidas irrevocables como la interrupción del embarazo. Conceptos como la eugenesia (acuñado desde el siglo XIX por Darwin),⁷ en la cual se busca la mejora de rasgos hereditarios humanos mediante la intervención, y que había sido adoptada incluso como práctica de la genética tiempo atrás en algunas partes

del mundo,⁸ pueden iniciar una pendiente resbaladiza en el indiscriminado actuar de la interrupción de nacimientos de seres humanos susceptibles a enfermedades incurables.

Ejemplos frecuentes asociados al uso de pruebas de diagnóstico prenatal son el caso de la detección de cromosomopatías como el síndrome de Down (trisomía 21), la trisomía 18 y la trisomía 13.⁹ Esta alternativa ha generado que se interrumpan embarazos de productos cuyas condiciones se asocian a una esperanza de vida menor a un año, como es el caso de las trisomías 13 y 18, mismas que se asocian a malformaciones y condiciones graves de salud, que pueden prevenir a la madre de los riesgos habituales que confiere el embarazo, así como los esfuerzos de la atención médica a productos que tienen un pronóstico malo.

Si bien es claro el beneficio del diagnóstico prenatal para las trisomías 13 y 18, no es tan franco en la decisión de la interrupción de gestaciones con productos con síndrome de Down (SD), ya que en la actualidad, la esperanza de vida de estos individuos es hasta de 55 años (± 10), con una calidad de vida que les permite cierto grado de autosuficiencia.¹⁰ En particular, este tópico ha sido tema de debate en diversos foros de bioética y artículos relacionados;¹¹ ahora bien, si este tipo de determinaciones suenan agresivas en el SD –en donde, al parecer, la presencia de retraso mental genera mayor peso para la toma de decisiones–, al traspasar este paradigma a las personas con EH –quienes logran un coeficiente intelectual promedio y pueden cursar una adecuada calidad de vida hasta el inicio de las manifestaciones clínicas en la edad adulta–, resultaría incoherente la interrupción del embarazo.

Si se observan las estadísticas del Sistema Nacional de Información en Salud de México (SINAIS) de 2008,¹² donde se determina que la segunda causa de muerte en menores de 17 años se debe a neoplasias, mismas que condicionan la mayor frecuencia de incapacidades en la edad adulta, imaginemos: si se pudiera identificar algún gen que condicionara el desarrollo de un tumor del sistema nervioso central de mal pronóstico (que es la neoplasia sólida más común en la edad pediátrica), ¿procedería usted a sugerir la interrupción del embarazo?

Conductas como éstas pueden hacernos ver escenarios hipotéticos sobre cómo proceder ante la información de posibles mutaciones génicas que

predispongán a ciertas condiciones. Imagínese el descubrimiento de mutaciones en un gen que condicione homosexualidad y que esto provoque la implementación de métodos para la identificación de sujetos en zonas donde se prohíba esta práctica. O bien, medidas reales, como las tomadas en países como Chipre, donde el diagnóstico prenatal y el aborto redujeron la prevalencia de la talasemia¹³ a prácticamente cero.

Regresando al caso particular de la EH, si la conducta tomada por los padres ante el resultado prenatal no fuera la interrupción sino continuar con el embarazo, se esperaría que los progenitores tuvieran un periodo de preparación para la aceptación de la enfermedad y la formación de un entorno adecuado para la atención de la enfermedad de su hijo; sin embargo, es preciso mencionar que estos sujetos serán sanos hasta que inicie la enfermedad y, contrario a lo que se piensa, las familias de estos individuos tienen mayor riesgo de generar depresión,¹⁴ angustia y la toma de decisiones extremas en la educación de sus hijos:¹⁵ por un lado, excesivo cuidado, o por el contrario, desinterés.

En el caso de individuos jóvenes, la noticia generaría en los padres una angustia que puede ser nociva para el adecuado desarrollo del niño. En aquellos individuos con posible anticipación, la recomendación actual es que el diagnóstico se realice hasta el momento en que se presentan los síntomas iniciales, con la intención de que exista una madurez mental suficiente para afrontar el conflicto. En la edad pediátrica, el sujeto no cuenta con la capacidad suficiente para asumir este tipo de noticias y mucho menos para considerarlas en su futuro; por ello, los sentimientos más frecuentemente asociados a estos grupos son la angustia y la desesperanza.

A diferencia de los menores de edad, aquel caso de un adulto en quien se realiza un diagnóstico presintomático, el resultado puede ayudar a la toma de decisiones sobre deseos personales, la planeación de la procreación o, inclusive, llevar a cabo la voluntad anticipada; sin embargo, también en estos sujetos se ha observado un deterioro en la calidad de vida al disminuir la intensidad de sus actividades o al limitarse en continuar con los estudios o el trabajo;¹⁶ mientras tanto, la incidencia de depresión y la tasa de suicidios es alta en EH.¹⁷ Por varias de las razones antes mencionadas, en México se decide no realizar el diagnóstico prenatal dado que se compromete la autonomía del feto, la no maleficencia al negar el aborto como única terapéutica.¹⁸

Se trata, entonces, de un problema bioético en el cual la toma de decisiones sobre el destino de un sujeto en potencia debe ser abordado desde los cuatro conceptos del principialismo médico a fin de considerar el mejor privilegio terapéutico.

EVALUACIÓN DE LOS PRINCIPIOS BIOÉTICOS EN LA EH

Autonomía. En el caso de una pareja en la que alguno de sus miembros cuenta con antecedentes de EH en su genealogía, tiene derecho a conocer si su hijo será portador de la enfermedad y, según la ley de algunos países, cuenta con el poder de decidir sobre la interrupción de la gestación de un sujeto que generará discapacidad y dependencia a futuro. No obstante, la pareja sólo es autónoma en la decisión de conocer la condición de portador de su hijo, pero no así sobre decidir la interrupción de su vida, ya que si bien se trata de un producto no consciente, es una persona en potencia que al nacimiento tendrá la oportunidad de desarrollarse y vivir una vida similar al resto de la población y, de manera más relevante, contará con la capacidad para ejercer su propia autonomía y toma de decisiones.

En el caso del portador, se debe considerar que cuenta con los derechos y oportunidades similares al resto de los sujetos y que, por respeto a su autonomía, tiene el derecho del conocimiento de su enfermedad en el momento en que lo solicite y tenga la capacidad para la toma de decisiones en relación a su persona.

Lo cierto es que existe un verdadero conflicto sobre el momento en el cual considerar el inicio de la vida; si bien, el cigoto –según nuevas corrientes– debería considerarse como una persona en potencia, dado que su genoma y proteoma le consignan las cualidades de una célula totipotencial por excelencia, genéticamente programada para la formación de un nuevo ser.¹⁹ La realización del diagnóstico preimplantación de una enfermedad incurable con el objeto único de la selección de cigotos que no muestren dicha afección, en cuestión de autonomía, es injustificado. El hecho de que un embrión sea portador de alguna condición o que a futuro genere dependencia no es un argumento válido, ya que muchos seres humanos, tanto niños como adultos, son dependientes y tienen el derecho a la vida y al cuidado;²⁰ de igual manera, la decisión

de no implantar un cigoto diagnosticado con predisposición para EH es una práctica de eugenesia.

Justicia. Dicho principio busca la distribución equitativa de los recursos en función de la necesidad,²¹ en este caso particular, para la realización de un diagnóstico temprano en parejas portadoras de la EH para decidir la interrupción del embarazo. Bajo esta premisa, entonces, todos los individuos con antecedentes de enfermedades sin tratamiento y altamente incapacitantes, como la enfermedad de Alzheimer familiar, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Parkinson familiar y las ataxias espinocerebelosas, deberían tener los mismos derechos para conocer el riesgo de transmisión y tomar la misma conducta. El individuo que en potencia corre el riesgo de ser portador de este tipo de condiciones neurodegenerativas es el menos afortunado al no existir una necesidad de diagnóstico temprano en tales condiciones y, en caso de poder implementarse, lo pone en riesgo al interrumpir su nacimiento o bien, lo puede limitar ante la sociedad al exponerlo como un sujeto que desarrollará discapacidad a futuro.

La recomendación actual es no realizar diagnósticos prenatales a menos que se trate de enfermedades que condicionen muerte en la etapa neonatal o, en su defecto, que la madre desee la interrupción del embarazo.²²

Beneficencia. Es clara que la postura del médico debe buscar, por sobre todas las cosas, el mayor beneficio para el paciente. Si la EH se detecta en el periodo prenatal, la conducta a seguir deberá dirigirse hacia ambas partes (padres y producto de la concepción); más aún, al paciente. El *Huntington Study Group* publicó en 2013 un trabajo sobre las consecuencias en los sujetos que recibieron el diagnóstico presintomático, encontrando en 58% discriminación laboral, en 16% disfunción en las actividades cotidianas y en 5% alteración familiar.²³

“No puede haber beneficencia si el paciente no la percibe como beneficiosa”. En el caso de una prueba prenatal positiva, el paciente no recibirá beneficio alguno, y en tal caso, se orilla a la peligrosa situación de caer en lo dictado por la normativa jurídica, en la cual se dirigen los beneficios de una forma utilitarista, encaminada a los conceptos de costo-beneficio. Nos permitimos citar un fragmento respecto a este apartado: “hay valores que sólo tienen los seres vivos, como son el bienestar, la salud y la vida, y sus opuestos son la enfermedad y la muerte”.²⁴ Como médicos, debe-

mos promover la mejor calidad de vida y preparar de la mejor manera a los individuos para el momento en que las manifestaciones inicien: apoyo psicológico, actividad física, adecuado estado nutricional, fármacos que atenúen los síntomas.

No maleficencia. Tomando en cuenta el precepto que consiste en estar obligados a no hacer mal a otro bajo ninguna circunstancia (voluntaria o involuntariamente), Beauchamp y Childress²¹ analizan este principio, en el cual el acto médico debe deslindarse en todo momento de situaciones que busquen, causen, permitan o expongan el riesgo de muerte. Por tal motivo, la promoción del aborto a partir de una prueba diagnóstica viola este principio.

CONCLUSIONES

Con los argumentos anteriormente expuestos, podemos concluir los siguientes puntos:

- La EH es un padecimiento de transmisión autosómico dominante que cursa con un estado de salud normal hasta el inicio de los síntomas, en la edad productiva; posterior a ello, una supervivencia de 15 a 20 años.
- Existe la posibilidad del diagnóstico antenatal, que puede realizarse en dos momentos: antes de la implantación o bien, durante los dos primeros trimestres del embarazo; las recomendaciones de las guías actuales sugieren que esta prueba se realice exclusivamente en parejas con antecedentes familiares que deseen interrumpir el embarazo.
- Se considera que permitir el uso de la prueba de manera indiscriminada atenta con los principios de la bioética en los siguientes aspectos:
 - Autonomía: no se respeta la integridad del ser humano portador de la enfermedad.
 - Justicia: no es adecuado realizar una prueba para determinar una conducta de interrupción de vida ya que existen otras enfermedades similares que no cuentan con la misma situación de diagnóstico.
 - Beneficencia y no maleficencia: promover la muerte atenta contra ambos principios.
 - Si, de contarse con una prueba positiva, se decide no interrumpir el embarazo, el

médico debe promover la mejor situación para ofrecer la noticia de la confirmación de la enfermedad y preparar a la familia y al paciente en los aspectos emocional, físico y nutricional para el momento en que se inicien los síntomas.

REFERENCIAS

1. Roos R. Huntington disease: a clinical review. *Orphanet J Rare Dis.* 2010; 5: 40-8.
2. Quarell OWJ, Brewer HM, Squireti F, Barker RA, Nance MA, Landwhemeyer B. *Juvenile Huntington disease.* Oxford: Oxford University Press; 2009.
3. Grosse SD, Kalman L, Khoury MJ. Evaluation of the validity and utility of genetic testing for rare diseases. *Adv Exp Med Biol.* 2010; 686: 115-31.
4. Ross R, Vegter-van der Vlis M, Hermans J, Elshove H, Mole A, van de Kamp J et al. Age at onset in Huntington disease: effect of line of inheritance and patients, sex. *J Med Genet.* 1991; 28: 515-9.
5. Paulsen J, Ferneyhough K, Nehl C, Stierman L, The Huntington study group. Critical periods of suicide risk in Huntington's disease. *Am J Psych.* 2005; 162: 725-31.
6. James R. Debate sobre el utilitarismo. En: James R. *Introducción a la filosofía moral.* México: McGraw Hill; 1990: p. 167-80.
7. Bergman J. *The dark side of Charles Darwin: a critical analysis of an icon of science.* Green Forest, Ark: Master Books; 2011.
8. Cruz-Coke MR. Normas bioéticas de UNESCO para evitar prácticas eugenésicas en investigaciones biomédicas. *Rev Med Chile.* 2000; 128: 679-82.
9. Fleishman AR, Chervenack FA, McCulloch LB. The physicians moral obligation to the pregnant woman, the fetus, and the child. *Semin Perinatol.* 1998; 22: 184-8.
10. Freedom RM, Yoo SJ. Tetralogy of Fallot with absent pulmonary valve. In: Freedom RM, Yoo SJ, Mikailian H, eds. *The natural and modified history of congenital heart disease.* Nueva York: Wiley-Blackwell Publishing; 2004: p. 212-16.
11. Lau TK, Chan MK, Lo PS, Chan HY, Chan WS, Koo TY et al. Clinical utility of noninvasive fetal trisomy (NIFTY) test-early experience. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012; 25: 1856-9.
12. Dirección General de Información en Salud (DGIS). Base de datos de defunciones generales 1979-2007 [en línea]. Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS). México: Secretaría de Salud. Disponible en: <http://www.sinais.salud.gob.mx> (Consulta: 01 abril 2009)
13. Rosetalli M, Saba L. Prenatal diagnosis of β -thalassemias and hemoglobinopathies. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2009; 1: e2009011.
14. Codori A, Slavney P, Rosenblantt A, Brandt J. Prevalence of major depression one year after predictive testing for Huntington disease. *Genet Test.* 2004; 8: 114-9.
15. Robins W. To know or not know: a review of behavior and suicidal in preclinical Huntington disease. *Patient Educ Couns.* 2007; 65: 279-87.
16. Takala T. The right to genetic ignorance confirmed. *Bioethics.* 1999; 13: 288-93.

17. Erez A, Plunkett K, Sutton V, McGuire A. The right to ignore genetic status of late onset genetic disease in the genomic era; prenatal testing for Huntington disease as a paradigm. *Am J Med Genet A*. 2010; 152A: 1774-80.
18. Alonso-Vilatela M, Ochoa-Morales A, García-de la Cadena C, Ruiz-López I, Martínez-Aranda C et al. Predictive and prenatal diagnosis of Huntington's disease: attitudes of Mexican neurologists, psychiatrists, and psychologists. *Archives of Medical Reserch*. 1999; 30: 320-4.
19. Wilmoth G, de Alteriis M, Bussell D. Prevalence of psychological risks following legal abortion in the US: limits of the evidence. *J Soc Iss*. 1992; 48: 37-66.
20. Gissler M, Berg C, Bouvier-Colle M, Buekens P. Pregnancy-associated mortality after birth, spontaneous abortion or induced abortion in Finland, 1987-2000. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 190: 422-7.
21. Beauchamp T, Childress J. *Principios de la ética biomédica*. Barcelona: Masson, SA; 1999.
22. Wertz DC, Fletcher JC, Berg K. Guidelines on ethical issues in medical genetics and the provision of genetics services. Geneva: World Health Organization 1995, rev 1996 (Documents: WHO/HDP/GL/ETHI/95.1).
23. Goh AM, Chiu E, Yastrubetskaya O, Erwin C, Williams JK, Juhl AR et al. Perception, experience, and response to genetic discrimination in Huntington's disease: the Australian results of the international respond HD study. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2013; 17: 115-21.
24. Acosta-Sariego JR. La bioética de Potter a Potter. En: Acosta-Sariego JR, ed. *Bioética para la sustentabilidad*. La Habana: Publicaciones Acuario. Centro Félix Varela; 2002: p. 13-23.

Correspondencia:

Dr. Horacio Márquez González
UMAE Hospital de Pediatría,
Centro Médico Nacional Siglo XXI.
Av. Cuauhtémoc Núm. 330,
Col. Doctores, 06720,
Deleg. Cuauhtémoc, México, D.F.
E-mail: horacioinvestigacion@hotmail.com