

EL DIAGNÓSTICO PREDICTIVO GENÉTICO Y SUS IMPLICACIONES

Astrid Rasmussen*, Elisa Alonso*

Instead of enhancing order, science has embellished disorder.

Epstein RJ en *Bad genes, bad diseases, bad luck*

SUMMARY

Predictive genetic testing is a procedure performed on asymptomatic individuals known to be at risk for developing a hereditary disorder. This kind of test has led to unexpected ethical, social and medical dilemmas. The major advantages of the procedure are to put an end to uncertainty and to offer the opportunity of making informed decisions for the future, while its disadvantages are adverse psychological responses, including suicidal risk, social, familial or employment discrimination and, in many cases, lack of curative or preventive strategies for the disease. One of the most relevant issues for the success of a predictive testing program, is its adequation to the solicitors socio-cultural milieu.

Predictive testing has had a major impact on hereditary neurodegenerative diseases, familial cancer syndromes and prenatal testing. Predictive genetic testing is not to be offered to minors, except in the case of diseases at an early age of onset, for which preventive strategies are available, as is the case of some familial cancer syndromes.

In general terms, individuals that have undergone this kind of testing consider it was a good choice, and the rate of catastrophic events (suicide or attempted suicide) is relatively low: 0.97%.

As an answer to these problems, multidisciplinary protocols have been delineated underscoring the relevance of protecting the tested individual and creating uniform guidelines to offer the test. The prototype for this kind of protocols is the one created for the predictive testing of Huntington's disease, which is a late-onset hereditary neurodegenerative disorder. Among the most important strategies lies genetic counseling, both before and after the test is performed, which should be considered as an active communication process between the patient and his counselor. The other essential part of the protocol is the psychological and psychiatric support the testee receives both before and after the test.

The decision of undergoing predictive testing pertains to each individual in free and autonomous conditions, since he is the only owner of his genome.

Key words: Predictive testing, genetic counseling, prevention, autonomy, ethical dilemma.

RESUMEN

El diagnóstico predictivo genético, que es el que se le da a un individuo asintomático en riesgo de desarrollar un padecimiento hereditario, plantea dilemas éticos, sociales y médicos hasta ahora insospechados. Sus ventajas son terminar con la incertidumbre y ofrecer la oportunidad de tomar decisiones respecto al futuro; las desventajas son los resultados psicológicos adversos, incluyendo el riesgo de que se suiciden, la discriminación laboral, familiar o social y, en muchos casos, la falta de estrategias preventivas o curativas. Uno de los factores más relevantes para el éxito de un programa de diagnóstico predictivo, es la adaptación del mismo al contexto socio-cultural del individuo solicitante.

Aquellos padecimientos en que el diagnóstico predictivo ha tenido un mayor impacto, son las enfermedades neurodegenerativas (p. ej. enfermedad de Huntington), los síndromes de cáncer familiar, y el diagnóstico prenatal. El diagnóstico predictivo no se ofrece a menores de edad, excepto cuando el padecimiento se inicia a una edad temprana y cuando se cuenta con estrategias preventivas, como es el caso de algunos síndromes de cáncer familiar.

En términos generales, los individuos que se han sometido a este tipo de pruebas consideran que fue una buena elección, y la frecuencia de sucesos catastróficos (suicidio o intento de suicidio) es relativamente baja: 0.97%.

Como respuesta a los problemas que surgen de estos avances diagnósticos, se han creado protocolos multidisciplinarios enfocados a proteger al solicitante de la prueba y uniformar los criterios para ofrecerla. El prototipo del protocolo de diagnóstico predictivo es el desarrollado para la enfermedad de Huntington, padecimiento neurodegenerativo hereditario que se inicia en la edad adulta. Dentro de las estrategias propuestas, el consejo genético pre y post-prueba (reforzado mediante un documento de consentimiento informado) constituye la parte medular, y es un proceso activo de comunicación entre el consejero y su

*Departamento de Neurogenética y Biología Molecular, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Insurgentes Sur 3877, La Fama, 14269 México D.F. Tel. 5606 3822 ext. 2022, Fax. 5424 0808. Correo electrónico: astridrasmussen@prodigy.net.mx.
Recibido primera versión: 16 de agosto de 2001. Segunda versión: 18 de septiembre de 2001. Aceptado tercera versión: 5 de octubre de 2001.

paciente. El otro componente esencial de este programa es el apoyo psicológico y psiquiátrico que se brinda al solicitante tanto antes como después de realizada la prueba.

En conclusión, la decisión de someterse a un diagnóstico predictivo debe ser libre y autónoma en cada individuo, ya que él es el único dueño de su información genética.

Palabras clave: Diagnóstico predictivo, consejo genético, prevención, autonomía, dilema ético.

Ante el dramático avance de la biotecnología en el terreno de la medicina, ha surgido una nueva variante de prueba diagnóstica, el diagnóstico predictivo, que ha dado lugar a dilemas éticos, sociales y médicos hasta ahora no previstos. Se entiende por diagnóstico predictivo el que se hace en un individuo asintomático cuya historia familiar sugiere que está en riesgo de desarrollar un padecimiento hereditario (10).

Las ventajas del diagnóstico predictivo son poder terminar con la incertidumbre que con frecuencia altera la calidad de vida del individuo en riesgo, y darle la oportunidad de tomar decisiones sobre su posible descendencia, y sobre sus opciones de vida: asegurarse una posición económica o hacer una carrera. Por otra parte, hay diversos riesgos inherentes al proceso: las experiencias psicológicas adversas y la alteración de la auto-percepción; la potencial discriminación en el empleo y por las compañías de seguros o por otros miembros de la sociedad; los conflictos intra-familiares por el descubrimiento de una paternidad erróneamente atribuida (23) y, finalmente, en el caso de muchos padecimientos hereditarios, la falta de estrategias preventivas o curativas (2,9,13).

Por lo anterior, se han creado consensos que plantean las recomendaciones necesarias para establecer el diagnóstico predictivo dentro de un protocolo multidisciplinario capaz de atender las necesidades de los solicitantes.

El prototipo de protocolo es el que se desarrolló en 1994 para el diagnóstico predictivo de la enfermedad de Huntington(14). Este es un padecimiento autosómico dominante (y por lo tanto, con riesgo de que lo herede el 50% de la descendencia del individuo afectado) que se inicia en la vida adulta, y que se caracteriza por movimientos involuntarios, demencia y trastornos psiquiátricos que progresan inexorablemente hasta que el individuo fallece después de un promedio de 15 años de enfermedad.

Las recomendaciones más relevantes para el diagnóstico predictivo son:

- 1.El asesoramiento genético pre-prueba;
- 2.La libertad del individuo para tomar o rechazar

la prueba; no coaccionarlo y garantizarle que no se le discriminará por parte de terceros;

- 3.Seguimiento a largo plazo del individuo;
- 4.Explicación detallada acerca de en qué consiste la prueba y cómo se realiza y
- 5.Explicación sobre las consecuencias que pueda tener para el individuo y su familia (14).

En términos generales, es importante el consentimiento informado previo a una prueba diagnóstica, sin embargo, en el caso del diagnóstico predictivo su relevancia es aún mayor. La carta de consentimiento debe incluir el propósito de la prueba, los aspectos prácticos de la misma, la interpretación de los resultados, las implicaciones psicológicas y sociales, las opciones de seguimiento médico, privacidad y confidencialidad, el uso del tejido obtenido y su almacenamiento, así como las diferentes opciones a esta prueba o la posibilidad de hacerla en otros centros (12).

Hay casos especiales en los cuales la decisión de hacer o de no hacer la prueba se complica, como es el caso de los menores de edad o cuando el individuo desea permanecer en el anonimato hasta para el equipo de apoyo (4, 19, 22). En el caso de las enfermedades de inicio tardío para las cuales no hay estrategias preventivas, la recomendación es no ofrecer ni llevar a cabo pruebas predictivas en los menores asintomáticos, sino hacer una evaluación muy cautelosa en los casos con sintomatología atípica o dudosa (riesgo de impacto psicosocial severo, discriminación y atribución errónea de cualquier sintomatología al padecimiento heredado)(17, 19, 22). Cuando la mutación heredada produce un padecimiento para el cual se cuenta con medidas de vigilancia o de prevención importantes, se justifica hacer un diagnóstico predictivo en niños o adolescentes. Un ejemplo serían las mutaciones germinales en el oncogen RET, que dan lugar a la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2), en cuyo caso la tiroidectomía profiláctica a edad temprana puede salvar la vida del paciente. En estos casos, el médico actuará como vigilante de los intereses del menor y deberá tomar en cuenta la capacidad de decisión del niño (en general, los mayores de 7 años pueden estar de acuerdo o en desacuerdo con el procedimiento); también será necesario decidir si los resultados se le revelarán o no (22). Cuando por razones de discriminación o por alguna otra preocupación personal, el solicitante desea permanecer en el anonimato, surge el dilema entre satisfacer la petición del sujeto u ofrecerle una red de apoyo adecuado (4).

Además de tomar en cuenta los factores antes mencionados, se debe considerar cuál será la actitud que se tome ante la prueba de cada población específica, así

como sus valores sociales, culturales y religiosos. Hay problemas internos, tales como la destrucción de conceptos históricos tradicionales de algunos grupos poblacionales, o la alteración de la autoridad moral regente, cuando un individuo toma decisiones sin tomar en cuenta al líder (9, 10). Una variante del diagnóstico predictivo, el diagnóstico prenatal, es aceptado en algunas sociedades en las cuales los padres del feto en riesgo están dispuestos a interrumpir la gestación si se demuestra que está afectado. En otras poblaciones esto no es aceptable por motivos religiosos y culturales, y en términos generales, es poco justificable cuando se trata de padecimientos que aparecen en etapas tardías de la vida (3, 13, 17).

Los estudios relacionados con los efectos psicológicos asociados con el diagnóstico predictivo se han enfocado, principalmente, en los protocolos de la enfermedad de Huntington. Cuando los individuos en riesgo reciben un resultado positivo (es decir, cuando presentan la mutación causal de la enfermedad), mejoran su calidad de vida al reducirse la incertidumbre en la que vivían. Sin embargo, la mayoría atravesará por un difícil periodo de adaptación, que puede ser crítico el primer mes después de la prueba, mientras que otros entrarán en un prolongado estado de estrés. De cualquier manera, la mayoría no se arrepiente de haberse sometido a la prueba. Los individuos que reciben un resultado negativo (los que no son portadores del padecimiento) también tienen problemas: si bien disminuye su angustia, aproximadamente al 10% le cuesta trabajo adaptarse al resultado y requiere de apoyo adicional. Esto se debe en gran medida a la “culpa del sobreviviente”, a tener expectativas demasiado elevadas acerca de su calidad de vida después de la prueba, o a haber tomado decisiones pensando en que iban a enfermarse, teniendo que enfrentarse ahora a un futuro diferente sin poder cambiar las decisiones que habían tomado. Los estudios similares sobre el diagnóstico predictivo del cáncer muestran que los pacientes quedan menos afectados psicológicamente, aunque con una mayor negación que les impide enfrentarse al problema de manera eficiente (6, 13).

El suicidio se ha definido como un “suceso catastrófico” (SC), al igual que el intento de suicidio y la hospitalización psiquiátrica, cuando son consecuencia de un diagnóstico predictivo (1). En la enfermedad de Huntington, la frecuencia de los SC es de 0.97%, es decir, inferior a lo que inicialmente se había temido. Sin embargo, todavía no se cuenta con estudios de seguimiento a largo plazo que permitan evaluar el riesgo de que ocurra un SC en los momentos críticos; por ejemplo, al empezar los síntomas de la enfermedad o cuando el individuo se da cuenta de que ya está enfer-

mo. Este tipo de incidentes puede ocurrir tanto en los individuos que obtuvieron resultados positivos como en los que los obtuvieron negativos, y refuerza la necesidad de hacer un seguimiento y de apoyarlos a largo plazo, así como de darle una total libertad al individuo para que acepte o para que no acepte la prueba (consejo genético no-directivo) (7). Se consideran como factores de riesgo de cometer un SC, ser del género femenino, tener síntomas de la enfermedad (lo que debe considerarse como una razón para no hacer la prueba *predictiva*), estar desempleado y tener antecedentes psiquiátricos (1, 7, 20).

Otra área en la cual el diagnóstico predictivo ha tenido un gran impacto es en el cáncer hereditario. En la mayoría de las personas con cáncer común, éste se presenta en forma hereditaria en menos del 5% de los casos, si bien hay síndromes raros en los que todos, o casi todos los individuos tienen mutaciones germinales heredadas (18). La ventaja del diagnóstico predictivo es que en muchos casos mejoran las estrategias de prevención, la vigilancia, el pronóstico y el tratamiento, a su vez que les permite tener una estimación más real del riesgo que corren. Pero también tiene algunas desventajas: en muchos casos el gen responsable puede tener innumerables mutaciones patogénicas, y el identificar la mutación causal de una familia puede ser un proceso sumamente laborioso y costoso. Se debe estar consciente de que ninguna prueba es cien por ciento sensible ni específica, y que varios de los genes involucrados en el cáncer familiar no tienen penetrancia completa; asimismo, cuando se identifican mutaciones que no habían sido previamente reportadas, deberá determinarse si son patogénicas o no lo son (5, 18).

En la actualidad se cuenta con el diagnóstico predictivo para el síndrome del cáncer de mama-ovario familiar (BRCA1 y BRCA2), para el cáncer de colon hereditario no-polipósico (MLH1, MSH2) y para las mutaciones menos frecuentes en otros genes, poliposis adenomatosa familiar (APC), MEN2 y carcinoma medular de tiroides familiar (RET), síndrome de Li-Fraumeni (p53), melanoma familiar (p16) y retinoblastoma (RB1) (11, 18). En estas enfermedades infrecuentes, siempre debe ofrecerse a los individuos en riesgo la oportunidad de hacerse la prueba, mientras que en el cáncer en el que las mutaciones son raras, debe evaluarse la relación costo-beneficio e indicarle al paciente que tiene pocas probabilidades de que se detecten mutaciones, sin que necesariamente esto signifique que no hay ningún riesgo de desarrollar un tumor (5). La estrategia a seguir en los individuos en los que se detectó de manera presintomática una mu-

tación, incluye exámenes clínicos, de laboratorio y de gabinete de manera rutinaria, modificar su estilo de vida (disminuir los carcinógenos exógenos), quimioprevención e, incluso, cirugía profiláctica. Por el contrario, al excluir la posibilidad de que se presente una mutación en una persona en riesgo, le evitará someterse a procesos agresivos (18).

Es difícil tomar la decisión de solicitar un diagnóstico presintomático, aun cuando haya manera de prevenir el padecimiento. Lynch y cols. (16) relatan que en algunas familias que ellos habían observado durante muchos años debido a que padecían cáncer de colon hereditario no asociado a poliposis (HNPCC), el cual es un padecimiento autosómico dominante, sus miembros habían recibido una buena atención genética y un programa educativo sobre su padecimiento, pero aun así muchos de los que tenían un cincuenta por ciento de riesgo de enfermarse se rehusaron a someterse periódicamente a una colonoscopia como estrategia para detectar tempranamente el cáncer de colon, a pesar de haber visto morir a sus familiares cercanos por este padecimiento. Como justificación para su conducta, algunos individuos afirmaron temer la discriminación de la cual podrían ser objeto, tanto laboral como por parte de las compañías aseguradoras. Otros estaban preocupados por el alto costo de los estudios. Finalmente, la negación —tan frecuentemente observada por el consejero genético— es un elemento muy importante: “A mí no me va a pasar” (16).

Si bien la detección de los heterocigotos de las enfermedades autosómico recesivas no constituye un diagnóstico predictivo en términos estrictos, sí es causa de algunas de sus complicaciones. Tal es el caso del tamiz que se emplea para identificar a los portadores (y la consecuente posibilidad del diagnóstico prenatal) de fibrosis quística, enfermedad de Gaucher, y enfermedad de Tay Sachs, que ha sido bien recibido por la comunidad judía ashkenazita. En este caso, los heterocigotos no causarán la enfermedad pero sí cambiarán el “status” del individuo normal al de individuo transmisor de un padecimiento, quien eventualmente tendrá que elegir entre continuar con la gestación de un feto afectado o dar a luz un niño enfermo (15).

Tradicionalmente, las civilizaciones han tratado de atribuir la desgracia a causas extrínsecas, incluyendo las enfermedades, pero los avances de la ciencia nos han demostrado que muchos de nuestros infortunios se deben a causas intrínsecas. Sin embargo este determinismo biológico debe ser tomado con cautela ya que en algunas circunstancias los factores extrínsecos desempeñan un papel importante en el curso de los padecimientos (8, 23). Por ejemplo, es más sencillo

para los gobiernos atribuir a los genes la causa de los comportamientos aberrantes de los individuos, que enfrentarse a los complejos procesos sociales subyacentes (21). La tecnología ha llevado a los individuos al egocentrismo, y en la actualidad la tragedia cognoscitiva ante la enfermedad ha dejado de ser “¿por qué yo?”, para dar lugar al cliché premórbido “a mí no me puede pasar”. La mala suerte no es causa de la enfermedad, sino una equivocada percepción humana del porqué de la misma; es la aceptación de la intervención del azar —o de factores intrínsecos desconocidos— en los diferentes destinos de cada individuo en la sociedad. El informarle a un individuo que ha “tenido mala suerte”, y por lo tanto hacerle reconocer los límites de la intervención profesional, posiblemente resulte en una estrategia paliativa más potente que muchas de las estrategias disponibles de alta tecnología (21).

En una sociedad con intereses comerciales cada vez más importantes, es indispensable que los individuos puedan apoyarse en el consejo de los miembros de la comunidad médica que estén adecuadamente entrenados y cuya integridad ética y moral les permita depositar su confianza en ellos (5). Siempre habrá la esperanza de que en un futuro no muy lejano todos los diagnósticos predictivos vayan de la mano de estrategias preventivas que modifiquen de manera significativa el pronóstico y la calidad de vida de cada persona.

REFERENCIAS

1. ALMQVIST EW, BLOCH M, BRINKMAN R, CRAUFURD D, HAYDEN MR: A worldwide assessment of the frequency of suicide, suicide attempts, or psychiatric hospitalization after predictive testing for Huntington disease. *Am J Hum Genet*, 64:1293-1304, 1999.
2. ALONSO ME: Diagnóstico predictivo en enfermedades neurológicas. Conferencia dictada en el Simposio: Fronteras de la Neurología. VII Congreso de la Academia Nacional de Medicina. Junio, México, 1994.
3. BOARD OF DIRECTORS OF THE AMERICAN SOCIETY OF HUMAN GENETICS: ASHG Statement: Eugenics and the misuse of genetic information to restrict reproductive freedom. *Am J Hum Genet*, 64:335-338, 1999.
4. BURGESS MM, ADAM S, BLOCH M, HAYDEN MR: Dilemmas of anonymous predictive testing for Huntington's disease: privacy vs. optimal care. *Am J Med Genet*, 71:197-201, 1997.
5. ENG C, HAMPEL H, DE LA CHAPELLE A: Genetic testing for cancer predisposition. *Annu Rev Med*, 52:371-400, 2001.
6. DUDOKDEWIT AC, TIBBEN A, DUIVENVOORDEN HJ, NIERMEIJER MF, PASSCHIER J, TRIJSBURG RW y cols.: Distress in individuals facing predictive DNA testing for autosomal dominant late-onset disorders: comparing questionnaire results with in-depth interviews. *Am J Med Genet*, 75:62-74, 1998.

7. ELWYN G, GRAY J, CLARKE A: Shared decision making and non-directiveness in genetic counselling. *J Med Genet*, 37:135-138, 2000.
8. EPSTEIN RJ: Bad genes, bad diseases, and bad luck. *Q J Med*, 91:861-864, 1998.
9. FOSTER MW, SHARP RR: Genetic research and culturally specific risks, one size does not fit all. *Trends Genet*, 16:93-95, 2000.
10. GARCIA DE LA CADENA C, ALONSO ME, OCHOA A, MARTINEZ C: Attitudes regarding molecular diagnosis in Mexican families at risk of inheriting Huntington's disease. *Arch Med Res*, 28:513-516, 1997.
11. GAYTHER SA, PONDER BAJ: Mutations of the BRCA1 and BRCA2 genes and the possibilities for predictive testing. *Mol Med Today*, 3:168-174, 1997.
12. GELLER G, BOTKIN JR, GREEN MJ, PRESS N, BIESECKER B, WILFOND B y cols.: Genetic testing for susceptibility to adult-onset cancer. The process and content of informed consent. *JAMA*, 277:1467-1474, 1997.
13. HAYDEN MR, BLOCH M, WIGGINS S: Psychological effects of predictive testing for Huntington's disease. En: *Behavioral Neurology of Movement Disorders*. Werner WJ, Lang AE (ed). *Adv Neurol*, 65:201-210, 1995.
14. INTERNATIONAL HUNTINGTON ASSOCIATION AND THE WORLD FEDERATION OF NEUROLOGY RESEARCH GROUP ON HUNTINGTON'S CHOREA: Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. *Neurology*, 44:1533-1536, 1994.
15. KRONN D, JANSEN V, OSTRER H: Carrier screening for cystic fibrosis, Gaucher disease, and Tay-Sachs disease in the Ashkenazi Jewish population. The first 1000 cases at the New York University Medical Center, New York, NY. *Arch Intern Med*, 158:777-781, 1998.
16. LYNCH HT, SMYRK T, LANSPA SJ, JENKINS JX, CAVA-LIERI J, LYNCH JF: Cancer control problems in the Lynch Syndromes. *Dis Colon Rectum*, 36:254-260, 1993.
17. MORRISON KE: Genetic testing- to screen or not to screen? *Brain* (editorial): 1805-1806, 1999.
18. MURPHY P, BRAY W: How cancer gene testing can benefit patients. *Mol Med Today*, 3:147-152, 1997.
19. NANCE MA AND THE US HUNTINGTON DISEASE GENETIC TESTING GROUP: Genetic testing of children at risk for Huntington's disease. *Neurology*, 49:1048-1053, 1997.
20. PAULSON GW, PRIOR TW: Issues related to DNA testing for Huntington's disease in symptomatic patients. *Semin Neurol*, 17:235-238, 1997.
21. ROSE SPR: Neurogenetic determinism and the new eugenics. *BMJ*, 317:1707-8, 1997.
22. THE AMERICAN SOCIETY OF HUMAN GENETICS BOARD OF DIRECTORS AND THE AMERICAN COLLEGE OF MEDICAL GENETICS BOARD OF DIRECTORS: ASHG/ACMG report: Points to consider: ethical, legal, and psychosocial implications of genetic testing in children and adolescents. *Am J Hum Genet*, 57:1233-1241, 1995.
23. TOTH T, PAPP C, NEMETI M, PAPP Z: Questions and problems in direct predictive testing for Huntington's disease. *Am J Med Genet*, 71:238-239, 1997.