



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA



Revista de Bioética y Derecho

Perspectivas Bioéticas

[www.bioeticayderecho.ub.edu](http://www.bioeticayderecho.ub.edu) - ISSN 1886-5887

## ARTÍCULO

**Aspectos éticos y legales de los test de portadores de mutaciones recesivas en tratamientos de reproducción humana asistida con gametos donados**

**Ethical and legal aspects of recessive mutation carrier testing in assisted human reproduction treatments with donated gametes**

**Aspectes ètics i legals dels test de portadors de mutacions recessives en tractaments de reproducció humana assistida amb gàmetes donats**

**MARTA REGUERA CABEZAS\***

\* Marta Reguera Cabezas. Bióloga, Unidad de Reproducción Asistida y miembro del Comité de Etica Asistencial del Hospital Universitario Marques de Valdecilla (España). Profesora Asociada, Escuela en Ciencias de la Salud Mompia.(c. a. Universidad Católica de Ávila). Email: [marthareguera@yahoo.es](mailto:marthareguera@yahoo.es).



## Resumen

La contribución de donantes, necesaria en numerosos tratamientos de reproducción asistida, exige la aplicación de protocolos que garanticen la compatibilidad y seguridad en la selección y aplicación de dichas donaciones. Este trabajo analiza algunos aspectos relacionados con los avances tecnológicos que permiten detectar mutaciones para enfermedades recesivas, abriendo la posibilidad a la comparación genética (*matching*) entre donantes y receptores, reduciendo los riesgos de enfermedades transmisibles a la descendencia. Observando los límites que plantea esta tecnología, especialmente, el marco jurídico que rige la obligatoriedad o no de su utilización, así como la intervención de la autonomía del paciente receptor de dichos gametos. Poniendo de manifiesto la importancia del abordaje interdisciplinar y normativo ante la expansión de estos avances en reproducción asistida.

**Palabras clave:** reproducción asistida; donantes de gametos; herencia recesiva; matching genético; riesgo genético.

## Abstract

The contribution of donors, which is necessary in many assisted reproduction treatments, requires the application of protocols that guarantee compatibility and safety in the selection and application of such donations. This paper analyses some aspects related to the technological advances that allow to detect mutations for recessive diseases, opening up the possibility of genetic comparison (*matching*) between donors and recipients, reducing the risks of transmissible diseases to offspring. Observing the limits posed by this technology, in particular, the legal framework governing whether or not its use is obligatory, as well as the intervention of the autonomy of the patient receiving these gametes. Highlighting the importance of an interdisciplinary and regulatory approach to the expansion of these advances in assisted reproduction.

**Keywords:** Assisted reproduction; gamete donors; recessive inheritance; genetic matching; genetic risk.

## Resum

La contribució de donants, necessària en nombrosos tractaments de reproducció assistida, exigeix l'aplicació de protocols que garanteixin la compatibilitat i seguretat en la selecció i aplicació d'aquestes donacions. Aquest article analitza alguns aspectes relacionats amb els avanços tecnològics que permeten detectar mutacions per a malalties recessives, obrint la possibilitat a la comparació genètica (*matching*) entre donants i receptors, reduint els riscos de malalties transmissibles a la descendència. Observant els límits que planteja aquesta tecnologia, especialment, el marc jurídic que regeix l'obligatorietat o no de la seva utilització, així com la intervenció de l'autonomia del pacient receptor d'aquests gàmetes. Posant de manifest la importància de l'abordatge interdisciplinari i normatiu davant l'expansió d'aquests avanços en reproducció assistida.

**Paraules claus:** reproducció assistida; donants de gàmetes; herència recesiva; matching genètic; risc genètic.

## 1. Donación de gametos en reproducción humana asistida

La utilización de gametos donados (ovocitos o espermatozoides) constituye en la actualidad uno de los recursos más habituales para que los tratamientos con técnicas de reproducción humana asistida (TRHA) puedan llegar a conseguir el embarazo buscado.

Los primeros nacimientos con donación de ovocitos fueron publicados a partir del año 1983 por distinguidos grupos (Trounson, 1983; Bustillo, 1984; Lutien, 1984), y desde entonces, se muestra como técnica en alza en el ámbito de la reproducción humana asistida puesto que ofrece grandes resultados. Es de resaltar que se ha datado un siglo antes, en 1886, la primera gestación derivada de una inseminación con donación de semen (Hard, 1909).

El gran condicionante social y económico contemporáneo del retraso en la edad de maternidad, genera una necesidad cada vez mayor de tener que recurrir a gametos donados, ante la imposibilidad de conseguir una gestación con gametos propios. Los datos han confirmado que el aumento de la edad materna condiciona un incremento en las pérdidas fetales, siendo más acentuado en mujeres por encima de los 40 años, pérdidas que son debidas a anomalías cromosómicas embrionarias (Lean, 2017; Lister, 2010 y Lebedev, 2011).

Inicialmente, las indicaciones en la donación de gametos femeninos fueron el fallo ovárico primario, las enfermedades genéticas y las alteraciones cromosómicas; pero en la actualidad la motivación de las indicaciones cada vez es más amplia, como la exposición a radiación o quimioterapia, la cirugía ovárica debida a diversos factores (tumores, endometriosis, teratomas, torsión ovárica, etc.), la enfermedad inflamatoria pélvica, las enfermedades autoinmunes, u otras causas influidas por factores ambientales.

Las indicaciones y demandas de la técnica son cada vez más amplias, asociadas a las necesidades sociales, más acordes con los nuevos y diversos modelos de familia, como acontece en los casos de mujeres que optan por la maternidad en solitario, o a mujeres con pareja femenina, que requieren de la utilización de espermatozoides procedentes de donación.

La presencia de mutaciones y variantes en la secuencia de DNA es inherente a la propia naturaleza de dicha molécula, y con ello el riesgo genético en la reproducción del ser humano. Los test de cribado de portadores de mutaciones recesivas en pacientes y donantes en el ámbito de las TRHA, están orientados a comprobar la presencia de mutaciones genéticas para enfermedades recesivas graves en los gametos, con la finalidad de conocer el riesgo reproductivo existente, y valorar así las posibles opciones que permitirían disminuir el riesgo de tener un hijo afecto de dichas enfermedades (Ioannides, 2017). Generando además una respuesta a la necesidad de concretar y unificar las pruebas genéticas que se realizan a los donantes de gametos, no descritas

detalladamente en la normativa vigente y cuya omisión, en caso de riesgo grave para la salud de la descendencia, supone una infracción grave, según la Ley 14/2006 de 26 de mayo sobre técnicas de reproducción humana asistida.

## 2. Selección de donantes y estudios genéticos

En España, la donación de gametos debe realizarse de forma libre, voluntaria, altruista y anónima. Siendo uno de los pilares básicos en la aplicación de los tratamientos de reproducción asistida con gametos donados, la atribución por el equipo biomédico del donante compatible a la mujer receptora se realizará guardando la máxima similitud fenotípica e inmunológica con los receptores.

El marco regulador está compuesto por el Real Decreto 412/1996, de 1 de marzo, por el que se establecen los protocolos obligatorios de estudio de los donantes y usuarios relacionados con las técnicas de reproducción humana asistida y se regula la creación y organización del Registro Nacional de Donantes de Gametos y Preembriones con fines de reproducción humana; la actual Ley 14/2007 de Investigación Biomédica (LIB) y el Real Decreto-Ley 9/2014 de 4 de julio, sobre calidad y seguridad de las donaciones de células y tejidos. Todos ellos comprenden el desarrollo normativo que establece los estudios a realizar a los donantes, así como la gestión de los datos de carácter personal y genéticos de los mismos.

Los centros de fertilidad que trabajan con donación de gametos, tienen la responsabilidad de velar no solo por la salud de sus pacientes y donantes, sino por la de los futuros nacidos con el empleo de estas técnicas. La reproducción en sí misma, sea mediante la utilización de gametos propios o a través de gametos donados implica un riesgo, de ahí el relevante papel que los test de cribado genético tienen en la prevención de enfermedades hereditarias recesivas en la descendencia. La selección de los donantes de gametos, por lo tanto, ha de ser realizada conforme a protocolos diseñados en base a los estudios descritos en la normativa aplicable, y los resultados de las exploraciones, analíticas y pruebas genéticas realizadas deberán ser recogidos en la historia clínica individual del donante, haciendo constar su aptitud para la realización del proceso de donación.

A la hora de seleccionar el donante se debe comprobar fehacientemente su identidad (debido a la ausencia actual de pleno funcionamiento del Registro Nacional de Donantes), su plena capacidad de obrar, su mayoría de edad y que goce de un buen estado de salud físico-psíquica. Establece dicha regulación, que no podrán ser admitidos como donantes de gametos personas que tengan antecedentes familiares de malformaciones ligadas a cromosomopatías, genopatías o

metabolopatías. Serán excluidos también los que presenten enfermedades genéticas, hereditarias o congénitas transmisibles. Se informará a los implicados, si así lo deciden, de los resultados obtenidos de acuerdo con lo dispuesto en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, en la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre Técnicas de Reproducción Humana Asistida.

Las alteraciones cromosómicas en autosomas y cromosomas sexuales en la población general, se han relacionado con la aparición de anomalías congénitas y pérdidas fetales (Morin, 2017). Dada la gravedad que se puede derivar de dichas alteraciones, las sociedades científicas respaldan la realización de cariotipo para la selección de los donantes, aunque la prueba no está recogida en la normativa vigente de referencia, con el tiempo y los avales citados ha consolidado su utilización en la práctica clínica de las TRHA. Se debe precisar, además, que la ausencia de alteraciones en el cariotipo del donante no exime de la posible aparición de defectos *de novo* en el cariotipo de la descendencia, alteraciones asociadas a la línea germinal o malformaciones congénitas.

Analizando la evaluación de la carga genética en relación a genes autosómicos recesivos, la normativa describe que se realizará de acuerdo al conocimiento científico y prevalencia conocida en la etnia del donante, así como mediante una evaluación del riesgo de enfermedades hereditarias conocidas y presentes en la familia. Al no establecerse pruebas genéticas concretas, los test de portadores se han ido implementando con la finalidad de conocer el estatus de portador de los donantes. Será la comparación o emparejamiento entre los test genéticos del donante y el paciente que aporta sus propios gametos, conocido como *matching*, lo que determinará el riesgo genético en la descendencia. A fin de minimizar la posibilidad de manifestación de las patologías con base genética estudiadas en el test de portadores, no deberán ser coincidentes las mutaciones patogénicas encontradas entre donantes y receptores.

Es importante señalar que no se debe caer en la ilusión del riesgo cero, garantista de una descendencia libre de toda alteración, enfermedad o defecto genético o congénito, pues es cuanto menos irreal. Los resultados clínicos de la aplicación de los test de portadores y del *matching* genético, han demostrado su eficacia en la minimización de dichos riesgos para las enfermedades estudiadas en el mismo.

En el ámbito de las pruebas genéticas, en el que se encuadra el presente trabajo, la existencia de un gran número de afecciones genéticas conocidas y la generalidad de la redacción de la normativa, conlleva a una indefinición en la determinación del punto de corte de prevalencia, lo que condiciona la existencia de test básicos y test ampliados que difieren en el número de enfermedades incluidas, la gravedad y precocidad en su manifestación. La consecuencia práctica es dejar a criterio del centro la decisión de su realización, así como la responsabilidad en la

información tanto de las posibles ventajas como de las limitaciones en su uso. Teniendo en cuenta para ello que las recomendaciones se basan en variantes patogénicas con incidencia directa en el fenotipo, de penetrancia elevada y alta frecuencia de portador.

En el ámbito de los tratamientos de reproducción humana asistida, conviene considerar el concepto de diagnóstico genético que hace referencia a todas las acciones que, voluntariamente por pacientes y donantes, se llevan a cabo para detectar o determinar las causas genéticas de una enfermedad. Así, conforme a la normativa descrita y en base a los principios bioéticos, deben ir acompañadas del consentimiento expreso para su realización, voluntariedad de conocer el resultado de los mismos y un exhaustivo asesoramiento genético y reproductivo.

### 3. Cribado de portadores

La reciente revolución que ha implicado descubrimientos y avances derivados del conocimiento científico sobre el genoma humano y la mejora de las técnicas genómicas, y en particular, la secuenciación masiva (en adelante, NGS), ha generado la aparición y comercialización en los últimos años de numerosas pruebas genéticas, algunas de ellas, incluso, de acceso directo a los consumidores. Estas permiten obtener información sobre nuestro estatus genético, desfigurando con ellas la gravedad y gran complejidad de los diagnósticos de las enfermedades de origen genético.

Las enfermedades mendelianas son raras a nivel individual, pero son frecuentes como grupo poblacional. Entre ellas, las enfermedades con herencia autosómica recesiva (AR) y las ligadas al X, se estima que afectan 2,5:1000 recién nacidos ([https://www.urh.es/enfermedades\\_geneticas\\_recesivas/](https://www.urh.es/enfermedades_geneticas_recesivas/)). Esto conlleva que aproximadamente 1-2 parejas de cada 100 presentan riesgo de tener un hijo afecto de una enfermedad recesiva, de los cuales ellos son portadores, en un alto porcentaje sin conocer dicha circunstancia (Ropers, 2012).

El cribado genético de portadores se puede definir como la detección del estado de portador de un individuo cuyo nivel de riesgo inicialmente se sitúa conforme con el del resto de la población para una determinada enfermedad, es decir, sin antecedentes conocidos personales o familiares de la misma. Por ello se han diseñado *“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...”* (Vendrell, 2018).

El imparable desarrollo y abaratamiento de la NGS ha permitido explorar de forma simultánea cualquier mutación presente en toda la región codificante de genes asociados a enfermedad, a lo largo del todo el genoma de un individuo, sea a priori, conocida, o no.

El cribado de portadores ha pasado de ser una estrategia específica para determinadas mutaciones, a un cribado de tipo universal o ampliado, aplicable a un elevadísimo número de mutaciones recesivas, y a costes que se están reduciendo paulatinamente con el perfeccionamiento de la técnica y la aparición de diversas opciones en el mercado.

Técnicamente, los paneles de detección de mutaciones recesivas se realizan a partir de DNA, extraído y purificado de una muestra sanguínea. A través de una plataforma estandarizada de secuenciación masiva basada en la captura de regiones diana para una secuenciación dirigida a regiones exónicas (Exoma dirigido o exoma Ad Hoc). Mediante el análisis bioinformático dirigido, se determinará la presencia de los cambios patogénicos, o probablemente patogénicos, en las regiones que presentan cobertura para los genes seleccionados (Vendrell, 2018). En todo caso, la información clínica de los resultados obtenidos se basa en la información científica disponible en la actualidad, basadas a su vez, en las librerías de genes identificados, donde se incluyen las variantes que van siendo categorizadas como patogénicas o probablemente patogénicas. Las mutaciones estudiadas en los test, deben haber sido publicadas de forma científica previamente y descritas en la *Human Gene Mutation DATABASE* (HGMD®).

Lo expuesto anteriormente ha impulsado que la industria genómica haya desarrollado y sacado al mercado múltiples paneles genéticos, pudiendo realizar estudios que abarcan más de 700 genes, así se ha conseguido determinar que entre el 30-40% de los individuos analizados son portadores de alguna mutación recesiva. Estudios recientes del exoma han revelado que cada individuo es portador de 2 a 8 mutaciones recesivas patogénicas (Gaoz, 2015).

Un resultado positivo en estos test implica la identificación de una mutación en un gen asociado a una de las enfermedades monogénicas recesivas incluidas en el panel, concluyendo con ello en que la persona objeto de estudio es portadora de la mutación. Sin embargo, un resultado negativo implica que no se ha identificado ninguna de las mutaciones caracterizadas como patogénicas o probablemente patogénicas de las regiones analizadas por el panel. Este resultado comporta una reducción significativa de la probabilidad de tener un cambio genético asociado a una de las enfermedades monogénicas incluidas en el panel; si bien no descarta la existencia de otras mutaciones o regiones genómicas variables asociadas a la enfermedad, por no estar incluidas en el panel o por no ser conocidas en el momento actual, lo que se conoce como "*riesgo residual*".

Estos paneles permiten detecciones de cambios de nucleótido único, así como inserciones y deleciones inferiores a 20 pares de bases en exones (regiones codificantes para proteínas).

Sin embargo, dichos test tienen limitaciones técnicas, de tal modo que no permiten la identificación de algunos tipos de mutaciones como son grandes deleciones, duplicaciones, inversiones, cambios en la ploidía, mosaicismos, cambios epigenéticos, mutaciones línea germinal y anomalías cromosómicas. Excluyen también mutaciones en DNA mitocondrial, variantes en DNA no codificante, pseudogenes, exones de expansión de trinucleótidos (excepto FMR1) y genes con coberturas parciales. Tampoco pueden ser secuenciadas regiones homopolimérica y regiones de alta complejidad. Por otro lado, tampoco incluyen genes asociados a predisposición de tumores (oncogenes), mutaciones asociadas a enfermedades benignas o rasgos físicos, ni mutaciones de significado incierto sin evidencias clínicas de su evidencia patológica. La fiabilidad del método puede verse afectada por DNA exógeno en pacientes con transfusiones sanguíneas o trasplantes de médula ósea. Así como a una obtención insuficiente del número de secuencias amplificadas (*allele drop out*) para una región. Presentan sensibilidades muy altas, pero que no alcanzan el 100% de efectividad, lo que se denomina *Riesgo residual*.

Pese a las carencias del marco regulador y a las limitaciones técnicas descritas, según constatan estudios al respecto, el cribado ampliado de portadores ha sido implementado en el ámbito preconcepcional y prenatal, así como en la práctica clínica en los centros de reproducción humana asistida y especialmente en los programas de donación de gametos (Abuli, 2016).

Su aplicación en la práctica clínica debe realizarse cumpliendo las exigencias contempladas en la legislación garantizadora de la autonomía del paciente, que requiere del consentimiento informado específico (CI) y del asesoramiento genético adecuado, para salvaguardar los aspectos éticos y jurídicos fundamentales del mismo, interviniendo profesionales debidamente formados en genética y reproducción. En este sentido, los documentos de consentimiento informado, publicados y avalados por las sociedades científicas en cuanto a la utilización de gametos donados, han sido recientemente renovados, a fin de recoger este tipo de pruebas genéticas y reseñas relativas a la no exención riesgos de afectación de la descendencia, derivada del uso de gametos donados. Como ya se ha avanzado, no existe una concreción normativa de referencia que determine los genes a estudiar, por lo que, ante tal ausencia reguladora, se han diseñado paneles con arreglo a los criterios generales de las sociedades científicas, incluyendo enfermedades prevalentemente graves y de aparición temprana. Pero también existen paneles más extensos, denominados paneles ampliados, que incluyen un número amplísimo de genes y mutaciones. Las recomendaciones de asociaciones profesionales y la normativa aplicable en nuestro país no especifican, en definitiva, las pruebas concretas que deben incluirse en un programa de cribado genético para donantes de gametos.



La mayoría de las sociedades científicas como la American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), conjuntamente con otras sociedades científicas norteamericanas, la European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) y la Sociedad Española de Fertilidad, han publicado sus posicionamientos y los criterios para definir qué enfermedades deberían incluirse en un cribado ampliado de portadores (Martin, 2015).

Tales posicionamientos recomiendan que las enfermedades fuesen graves y accionables a nivel reproductivo, aconsejando practicar el cribado de portadores a todas las mujeres con deseo gestacional con independencia de la etnia. Más recientemente, en 2017, el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) también publicó su posicionamiento en relación con el cribado de portadores en la era de la medicina genómica, compartiendo los mismos criterios de inclusión precitados (ACOG, Committee opinion 2017).

Debe destacarse que tanto la ESHRE en 2014 como la Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción (ASEBIR), en el año 2016, se posicionaron siendo partidarias de informar a los pacientes de la existencia de estos test genéticos, y de sus avances, en función del desarrollo tecnológico y los conocimientos científicos, valorando en cada caso su utilización (ASEBIR, 2016).

La ESHRE puntualiza que la implementación del cribado de portadores, en donantes, debe considerarse del mismo modo en cualquier pareja con deseo genésico, e informar de dicha posibilidad a todos los pacientes que recurren a TRHA. Asimismo, dichas sociedades recomiendan no descartar donantes por ser portadoras de mutaciones AR, a excepción de las ligadas al X. Esta práctica deberá ir acompañada del consejo genético hacia la pareja receptora de dichos gametos, así como una recomendación de la utilización de las técnicas de compatibilidad genética. El análisis de compatibilidad genética, o *Matching Genético*, como procedimiento de emparejamiento de estudios genéticos en progenitores, requerirá, por lo tanto, del test al miembro de la pareja que aporta sus gametos, reduciendo así el riesgo de concordancia en las mutaciones analizadas, y con ello, el efecto minimizador en la descendencia. En conclusión, la correcta transmisión de la información a las personas usuarias o pacientes receptores de los gametos a través del consejo genético, se vuelve un aspecto crítico en la toma de decisiones.

No es despreciable mencionar el coste añadido que estos test suponen para los usuarios de las TRHA, y las diferencias que existen en la accesibilidad o disponibilidad de los mismos en los distintos modelos de gestión sanitaria.

En cuanto al posicionamiento en relación con la información recabada de los test de portadores, puede ser habitual que las parejas demanden conocer el estado de portador del donante. A este respecto, el artículo 18.3 de la Ley 14/2006, sobre Técnicas de Reproducción

Humana Asistida, determina: *“Los equipos médicos recogerán en una historia clínica, custodiada con la debida protección y confidencialidad, todas las referencias sobre los donantes y usuarios, así como los consentimientos firmados para la realización de la donación o de las técnicas”*. Y continúa:

*“Los datos de las historias clínicas, excepto la identidad de los donantes, deberán ser puestos a disposición de la receptora y de su pareja, o del hijo nacido por estas técnicas o de sus representantes legales cuando llegue a su mayoría de edad, si así lo solicitan”*.

Puntualiza por tanto que los datos de la historia clínica, sin revelar la identidad de los donantes, pueden ser solicitados por la descendencia una vez cumplida la mayoría de edad.

Actualmente existe un gran debate en torno a la procedencia o no de mantener el anonimato del donante (Reguera, 2019), siendo el Comité de Bioética de España favorable a la posible supresión de dicho anonimato, según lo regido en su informe sobre el derecho de los hijos nacidos de las técnicas de reproducción humana asistida a conocer sus orígenes biológicos, publicado este mismo año (<http://www.comitedebioetica.es/documentacion/index.php>). En todo caso, las sociedades científicas, por su parte, se han pronunciado en el sentido de avalar el facilitar la información de trascendencia clínica para las receptoras y su descendencia, en aquellos casos que sea solicitada. En base a ello la Sociedad Española de Fertilidad en el Documento “Cribado Genético en Donación de Gametos” ha concluido que con carácter general no es recomendable informar a las receptoras del perfil genético de los donantes, en cuanto a la presencia de variantes patogénicas no involucradas en el matching, pues *“son datos que pertenecen al donante y podrían poner en riesgo su anonimato”*.

Cuando se procede a la realización de toda prueba genética, y en el caso concreto de la secuenciación de un panel que contiene un número variable de genes, nos enfrentamos a la posibilidad de que aparezcan hallazgos inesperados y con ello, a la decisión sobre la pertinencia y procedencia de informar a los donantes de gametos de los resultados de sus pruebas, por la utilidad de tal información para su propio proyecto reproductivo. Dicha decisión debe ser basada en criterios objetivos, en lo recogido en el Convenio de Oviedo y en la Ley 14/2007 de Investigación biomédica (LIB), en concreto en relación a la autonomía del paciente. Por un lado, debemos dar respuesta, a la vez que respetar, la decisión de los participantes tanto a conocer, como a no recibir información sobre los resultados de las pruebas genéticas realizadas, situación que, expresamente queda reflejada en el consentimiento informado, art.4 LIB (Dondorp, 2014).

El incesante desarrollo de las técnicas genómicas, no hizo prever durante la redacción de la Ley de Investigación Biomédica, las enormes posibilidades diagnósticas y la efectividad que se ha logrado alcanzar en la actualidad en este campo, y con ello, las implicaciones para sus usuarios en

el diagnóstico y prevención en la transmisión de mutaciones genéticas a la descendencia. La LIB asienta los pilares básicos de respeto a la confidencialidad y a la protección de datos que toda prueba genética y sus resultados requiere, siendo una norma centrada en la investigación; y vemos que, en el caso de las pruebas genéticas, hace referencia concreta al ámbito sanitario que nos ocupa. El legislador deja abierta, en el artículo 4 anteriormente citado, apartado 5, de la LIB, “a criterio médico”, además de posibilitar la opción de revocación en todo momento del consentimiento informado por parte del interesado. Ambas puntualizaciones, podrían habilitar la opción de comunicación de la información “...previa consulta del comité asistencial si lo hubiera.”, en caso aparición de hallazgos que supongan un grave riesgo para la salud de terceros, donde se podría debatir si es oportuno en caso de afectación a la futura descendencia. Esta situación regulatoria, genera paralelamente una ausencia de consenso a nivel biomédico y científico sobre la procedencia de informar en caso de aparición de dichos hallazgos inesperados, decisión que depende en gran medida de la trascendencia de dicha información en la repercusión clínica, la patogenicidad y gravedad y, en definitiva, en el conjunto de la utilidad de su conocimiento para el establecimiento de las acciones preventivas o terapéuticas pertinentes. Tan sólo algunas sociedades científicas han publicado sus posicionamientos en esta materia, como es el caso del American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG), (Kalia, 2017).

La LIB vela, asimismo, por el establecimiento de unos límites en la realización de análisis genéticos, según su artículo 9, recogiendo la finalidad de los mismos en la detección de enfermedades genéticas transmisibles, y en la búsqueda de enfermedades o mutaciones presentes o futuras, en su artículo 46, como viene siendo el caso del tema que nos ocupa. Además de proteger la confidencialidad de los datos genéticos a nivel clínico y de investigación, como podemos consultar en su artículo 12.

La gran mayoría de los centros o unidades de reproducción humana asistida incorporan a sus programas de donación de gametos el cribado de enfermedades recesivas, lo que requiere de una toma de decisiones basada en la autonomía del paciente, la introducción de cambios relevantes en la utilización de donantes y en la asignación de receptoras por parte de los equipos biomédicos responsables del procedimiento. Decisiones delicadas que han de ponderar los riesgos y beneficios que conllevan las pruebas genéticas, la factibilidad del programa, los aspectos éticos y la responsabilidad sobre la información obtenida en los mismos (SEF, 2019).

Se necesita hacer frente y tener respuestas a cuestiones desde el ámbito biomédico y bioético, que abordan la justificación de su implementación y la repercusión económica que podría tener para los pacientes. Buscando en todo caso la seguridad, en el cómo y quién debe manejar toda la información que de ellos se derive, respetando la intimidad y privacidad de los datos genéticos hacia el propio interesado (donantes), usuarios (receptores). Y tener una atención

especial a la implicación psicológica para todos ellos y la futura descendencia, en función de los hallazgos inesperados, a través del consejo genético.

## 4. Conclusiones

Como todo acto clínico, la donación de gametos y en particular el cribado de enfermedades recesivas, debe proporcionar una atención cuya finalidad sea garantizar una reproducción segura, conforme los conocimientos científicos actuales, y basada en los principios de autonomía y beneficencia.

Conforme al principio de beneficencia, y al de no maleficencia, los profesionales de la salud deben tratar no solo de evitar daño al paciente, sino en el contexto que nos ocupa, la donación de gametos, conlleva considerar las necesidades de todas las partes implicadas, en cuanto a los daños que pudiesen afectar a las mujeres receptoras de dichos gametos, a sus parejas, y a la descendencia, así como las posibles consecuencias para los donantes. Por ello, y desde la mirada de este principio, los test de portadores de enfermedades recesivas aportan un parámetro de seguridad, ante la posibilidad de realizar *matching* genético a donantes y receptores para disminuir el riesgo de transmisión de las enfermedades genéticas estudiadas en dicho test.

Velando por respetar el principio de justicia, para una homogeneización de los test y en base a criterios clínicos, debiera de existir un listado homogéneo y mínimo de las enfermedades incluidas en los mismos. Desde la perspectiva de este mismo principio, el cribado ampliado podría provocar a una disminución de donantes disponibles y un aumento del coste de las TRA, lo que limitaría el acceso a la reproducción asistida mediante la donación de gametos, traduciéndose en una desigualdad social (Abellán, 2019). Siendo dicho coste la limitación en la accesibilidad al tratamiento el motivo de injusticia, pues el cribado ampliado en sí mismo, con la finalidad de una reproducción más segura, no podría considerarse un acto injusto. Bajo esta misma perspectiva, evidenciar las diferencias existentes entre el acceso a los test de portadores, en función del modelo de gestión sanitaria privado o público, y este último a su vez en función de la comunidad autónoma, pues la realización de dichos test de portadores no está recogida en las coberturas mínimas del SNS según lo descrito en la Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre.

Conviene no olvidar el derecho que asiste a los pacientes a no realizarlo, en el ejercicio de su autonomía, ni los condicionantes del mismo que deben ser adecuadamente tratados: el miedo a recibir gametos mutados, cribados o no; la disminución de los donantes disponibles, o el retraso en los tratamientos por exclusión de donantes.

El respeto al principio de autonomía del paciente requiere del consentimiento informado, tanto para donantes como receptores, lo que implica ofrecer información no solo sobre la naturaleza de estos procedimientos y de su propósito en la donación de gametos, sino que también ha de incluir, explícitamente, el derecho a conocer, o no, los posibles hallazgos de estos test de portadores.

El asesoramiento genético es una parte fundamental en la implementación del cribado ampliado de portadores. De acuerdo con las recomendaciones de las diferentes sociedades científicas, la realización de una prueba genética debe darse en un contexto que garantice un adecuado asesoramiento genético antes y después del estudio. Con la finalidad de que parejas y donantes puedan acometer una toma de decisiones informada, conociendo las implicaciones del resultado para ellos mismos y sus familiares. A menudo los paneles dirigidos no cubren la secuencia completa de un gen, sino sólo mutaciones de alta prevalencia en exones codificantes. Por ello siempre se debería informar de los riesgos residuales. En torno a estos paneles de portadores, al igual que ocurre con el diagnóstico genético preimplantacional, podría llegar a generarse un debate sobre prácticas eugenésicas en torno a las TRHA. Se debe valorar el grado de comprensión de los usuarios, tanto en la prestación de consentimiento, como además de no caer en una falsa sensación de seguridad.

La reproducción humana conlleva un riesgo inherente en sí mismo, sin poder descartar absolutamente la existencia o presencia de mutaciones causantes de enfermedades. Las pruebas genéticas disponibles no evitan, ni predicen, las enfermedades de *novo*, y sólo incluyen un número limitado de genes y enfermedades. La realización del cribado de portadores, por lo tanto, puede aumentar las probabilidades de tener un hijo sano, sin garantizarlo en todo caso.

Desde una perspectiva ético-jurídica, deben ponderarse las connotaciones relativas a la revelación de riesgos tras el cribado genético, para los donantes y sus familiares, cuyo conocimiento puede ser beneficioso si el hallazgo puede permitir tomar medidas preventivas o terapéuticas. Pero también podría apreciarse en su aspecto contraproducente a nivel psicosocial, especialmente si revelan un riesgo genético no accionable medicamente. Asimismo, debe ser objeto de reflexión siguiendo el principio de precaución, el que un cribado no debería llevar a ninguna situación de discriminación, o estigmatización de los donantes de gametos ni de ningún colectivo social o étnico.

En el contexto de la medicina reproductiva, se deben promover acciones educativas, para el conocimiento del estatus de portadores de alguna mutación genética que pueda conllevar un riesgo no conocido para la descendencia, y para una normalización de la aceptación de un donante portador, debido a que los estudios recientes, como hemos comentado anteriormente, revelan la existencia de varias mutaciones recesivas patogénicas, en el exoma de cualquier individuo.

Volviendo al papel de responsabilidad de los centros o unidades de fertilidad que trabajan con donantes, de velar por la salud de la descendencia, los trabajos publicados hasta la actualidad, avalarían el *matching* genético como la herramienta para evitar la coincidencia de dos mutaciones en un mismo gen, y así reducir el riesgo de transmisión, si bien en el momento actual ninguna normativa exige la realización de los mismos.

En relación a los niños concebidos, los profesionales deben poner todos los medios técnicos a su alcance para evitar futuros riesgos en su salud, ofreciendo así la posibilidad a la población usuaria de beneficiarse de los avances científicos en esta materia. No debe, por tanto, descartarse la consideración de la procedencia del cribado desde la perspectiva del requisito ético, pudiendo considerarse una medida proporcional y razonable para reducir los riesgos de enfermedad de la futura descendencia, aunque no puedan ser eliminados completamente.

Todas las partes implicadas asistencialmente, donantes, centros de genética molecular, profesionales de clínicas de fertilidad, y receptores de sus servicios, tendrían que ser conscientes que la información genética se vuelca en bases de datos que, si bien se rigen por reglas que velan por su seguridad y por preservar la privacidad individual, tanto de donantes como de receptoras en cuanto a la información genómica, el anonimato genético absoluto no existe.

La realidad de la limitación en la aplicación de estas técnicas advierte de la existencia de numerosas mutaciones no detectables, variantes patogénicas que aún son desconocidas, ligamiento de genes, enfermedades multifactoriales, enfermedades metabólicas, enfermedades raras, etc. Sería conveniente que, además de verbalmente, los consentimientos informados recogieran por escrito que esta técnica no garantiza que la descendencia esté libre de enfermedades, malformaciones o defectos cromosómicos. En tanto que las personas usuarias de gametos donados pueden creer, erróneamente, que tal utilización va a garantizar en todo caso un hijo sano; algo que se pretende, con medios técnicos y test apropiados, pero que con carácter absoluto no se puede garantizar ni en la reproducción natural ni en la lograda con TRHA.

Los diversos test genéticos al alcance de las personas usuarias pueden revelar a su descendencia que no son sus progenitores biológicos. Información que desde foros científicos y de psicólogos infantiles, aconsejan que se vaya facilitando a la descendencia en la etapa que transcurre entre los 3 a los 10 años, evitando la omisión de la misma, o el suministrarla en franjas de edad problemáticas, como sería la adolescencia, puesto que la omisión o el retraso en su comunicación puede tener consecuencias psicológicas graves y pérdida de confianza en el núcleo familiar. Desde otra visión, una proporción importante de pacientes y personas usuarias de las TRHA refieren su deseo de no comunicárselo a familiares ni descendientes.

A modo de conclusión, se destaca una necesidad y se plantea una cuestión que se deja abierta a la reflexión. Es necesario abordar el debate ético y una normativa reguladora que presidan las decisiones sobre el manejo de la información genética.

La cuestión abierta que se formula es la siguiente: ¿está la medicina de consumo, en este ámbito de los test genéticos, desbordando al legislador? En el presente ya están abiertas las puertas a la libertad del paciente para profundizar en estudios genéticos, más allá de la indicación médica. No conviene que la función normativa del legislador se quede a la zaga ante esta nueva realidad. Por la seguridad de los tratamientos, en atención a los derechos de los consumidores y por la salud de los nacidos mediando TRA.

Cierto es que los avances científicos, casi nunca van al mismo ritmo que los legislativos. Sin embargo, ya existen precedentes judiciales cuyas sentencias sobre la información a los pacientes en lo referente a la necesidad de realización de estudios genéticos y sus riesgos, están demandando respuestas reguladoras desde el Derecho (así, por ejemplo, la Sentencia de la Audiencia Provincial de Valencia, de 30 de mayo de 2016 (núm.144/2016)). Motivo de más para abordar el necesario debate bioético y jurídico que conduzca a una regulación más garantista ante esta nueva realidad.

## Bibliografía

- ◆ Abellán-García Sánchez, F (2019). “Pruebas genéticas en los tratamientos de reproducción asistida, con especial referencia a los test de portadores y matching genético. Controversias en materia de información”. *Rev. Der Gen H* Núm. Extraord. 325-348.
- ◆ Abuli A, Boada M, Rodríguez-Santiago B, Coroleu B, Veiga A, Armengol L, et al. (2016). “NGS-based assay for the identification of individuals carrying recessive genetic mutations in reproductive medicine”. *Huma Mutat*;37(6):516-23.
- ◆ ACOG (2017). “Committee opinion nº 690. Carrier screening in the age genomic medicine”. *Obste Gynecol*. 129(3): e35-e40.
- ◆ ASEBIR. (2016). *Posicionamiento sobre los estudios genéticos de cribado de enfermedades recesivas en los programas de donación*.
- ◆ Bustillo M, Buster JE, Cohen SW et al. (1984). “Delivery of a healthy infant following nonsurgical ovum transfer”. *JAMA*; 251:889.

- ◆ Dondorp W, De Wert G, Pennings G, Shenfield F, Devoroeoy P, Tarlatzis B, et al. (2014). “ESHRE. Task Force on Ethics and Law 21: Genetics Screening of gamete donors: ethical issues”. *Hum Reprod*; 29(7):1353.
- ◆ Gaoz Waggoner D, Stephens M, Ober C, Przeworski M, (2015). “An estimate of the average number of recessive lethal mutations carried by humans”. *Genetics*. (4):1243-54.
- ◆ Hard AD.: “Artificial impregnation”. *Med World* 1909; 27: 163.
- ◆ Harper JC, et al. (2016). “The end of the donor anonymity: how genetic testing is likely to drive anonymous gamete donation out of business”. *Hum Reprod*, April 12. Doi:10.1093/humrep/dew065.
- ◆ Ioannides A., (2017). “Preconception and prenatal genetic counselling”. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol*; 42:2-10.
- ◆ Kalia SS, Adelman K, Bale SJ, Chung WK, Eng C, Evans JP, et al. (2017) “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*. Feb;19(2):249-255.
- ◆ Lean, SC., Derricott H., Jones RL., & Heazell A. (2017). “Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes. A systematic review and meta-analysis”. *PloS one*, 12(10), e0186287.
- ◆ Lebedev, I. (2011). “Mosaic aneuploidy in early fetal losses”. *Cytogenet Genome Res*. 2011;133 (2011):169-83.
- ◆ Lister LM, Kouznetsova A, Hyplop LA, Kalleas D, Pace SL, Barel JC, et al. (2010). “Age-related meiotic segregation errors in mammalian oocytes are preceded by depletion of cohesin and Sgo2”. *Curr Biol*. 2010; 20:1511-21.
- ◆ Lutjen P, Trouson A, Lenton J, et al. (1984). “The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure”. *Nature*, 307:174-175.
- ◆ Martin J Asan, Yi Y, Alberola T, Rodríguez-iglesias B, Jiménez-Almazán J, et al. (2015). “Comprehensive carrier genetic test using NGS in infertile couples wishing to conceive through assisted reproductive technology”. *Fertil Steril*; 104(5):1286-93.
- ◆ Morin S.J., Eccles J., Iturriaga A., Zimmerman RS., (2017). “Translocations, inversions and other chromosome rearrangements”. *Fertil Steril* 107:19-26.
- ◆ Reguera M. (2019). “El interés legítimo de los hijos a conocer el origen biológico en la donación anónima de gametos”. *Rev Der Gen H* 51/2019:137-168.



- ◆ Ropers HH. (2012). “On the future of genetic risk assessment”. *J Community Genet* 2012;3: 229-236.
- ◆ SEF. (2019) *Cribado genético en donación de gametos*. <https://sefertilidad.net/docs/noticias/cribadoGenetico.pdf>.
- ◆ Trounson A, Leeton J, Besanko M, Wood C, Conti A. (1983). “Pregnancy established in an infertile patient after transfer of a donated embryo”. *BR Med J (Clin res ED)*; 283:835-8.
- ◆ Vendrell, X. (2018). “El cribado genético de portadores de enfermedades hereditarias”, *Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana*, Vol. 35, N.º 4, ISSN 1695-3703.

**Fecha de recepción: 14 de septiembre de 2020**

**Fecha de aceptación: 15 de octubre de 2020**