

Terapéutica fetal para el síndrome de Down: una exploración ética

Guido de Wert, Wybo Dondorp, Diana W. Bianchi

Guido de Wert trabaja en: Department of Health, Ethics & Society, Maastricht University, Maastricht, The Netherlands

EN RESUMEN | En paralelo con los recientes avances en el diagnóstico prenatal del síndrome de Down, empieza a disponerse de algunas terapias. Algunos grupos sugieren que las intervenciones prenatales pueden abordar, mejor que las postnatales, los problemas cognitivos propios del síndrome de Down. Se están ya desarrollando algunos ensayos clínicos. El artículo analiza los pros y los contras éticos en relación con la intención de mejorar los aspectos cognitivos mediante intervenciones farmacológicas. Si esto se acepta, es el momento de analizar si la terapia fetal es conveniente, e incluso deseable. Siempre sobre la base de una eficacia bien comprobada y real, y de una carencia de efectos adversos sobre la madre y el feto. En el más optimista de los resultados, ¿sería ético obligar a la madre a aceptar esa terapia?

ABSTRACT | Parallel to recent advances in prenatal screening for Down syndrome (DS), therapies for different aspects of the condition have become available. As intellectual disability is a key aspect, this is an active area for research. Several groups have hypothesized that prenatal interventions will give better chances at improving cognitive functioning in persons with DS than postnatal treatment. Clinical trials are being developed. We first discuss the ethical pros and cons of trying to improve cognitive functioning in persons with DS to see if there are categorical objections to the general idea, and then move on to explore ethically relevant aspects of the prospect of developing fetal therapy for DS (FTDS). Inviting pregnant women to participate in FTDS-research should be based on adequate pre-clinical trials. Should FTDS be proven to be effective and safe, women carrying a fetus with trisomy 21 who have decided to continue the pregnancy may have a moral obligation to make use of this option.

INTRODUCCIÓN

En muchos países a lo largo de todo el mundo, durante décadas se ha dispuesto del cribado prenatal para el síndrome de Down. La reciente introducción de los métodos de secuenciación de ADN para el síndrome de Down en plasma materno libre de células, conocidos también como test de cribado prenatal no invasivo (TPNI), ha sido recibida como un gran avance, ya que detecta alrededor del 97% de los casos de trisomía 21 a partir de la 10ª semana de gestación (1,2), con una tasa muy baja de falsos positivos. Su valor de predicción positiva de trisomía 21 es unas 10 a 20 veces mayor que las técnicas habituales de análisis bioquímicos y translucencia nugal (3,4).

Al mismo tiempo, en las últimas décadas se ha venido disponiendo de terapéuticas médicas y quirúrgicas para tratar diversas comorbilidades del síndrome de Down, con gran interés por mejorar y ampliar su desarrollo. Ya están muchas integradas como forma de la atención postnatal, y empieza a haber interés creciente por el desarrollo de una terapia fetal (prenatal, *in utero*) para el síndrome de Down (TFSD), como parte de la estrategia denominada ‘medicina fetal personalizada’ (5). Este abordaje puede ser más eficaz que esperar a que nazca el bebé, particularmente si nos referimos a la TFSD neurocognitiva, dirigida a mejorar el futuro desarrollo intelectual y las habilidades de la vida diaria del niño (6). Con la esperanza de que, si esta terapia fuese eficaz, podría ser una opción para las mujeres embarazadas con un feto con trisomía 21, que habría de ser presentada durante el asesoramiento post-test.

Si bien la investigación sobre la TFSD neurocognitiva se encuentra todavía en una etapa preclínica, se necesita que haya un debate ético proactivo, ya que esta investigación, y la posible futura integración de la TFSD en los programas de atención clínica, suscitan cuestiones normativas complejas, tanto de fondo como de forma o procedimiento. La pregunta principal de este artículo es el siguiente: ¿está la TFSD neurocognitiva éticamente justificada o incluso es deseable, y si lo está, bajo qué condiciones?

TRATAMIENTOS ACTUALES Y FUTUROS PARA EL SÍNDROME DE DOWN

Hasta hace unas pocas décadas, el síndrome de Down fue considerado como una enfermedad intratable. Muchos bebés morían por cardiopatías congénitas o anomalías intestinales graves, y si sobrevivían eran frecuentemente institucionalizados. Este cuadro ha cambiado radicalmente, y lo normal en la mayoría de los países es que los niños sean criados en sus familias y asistan a escuelas ordinarias (7).

Tratamientos postnatales para el síndrome de Down

Actuales normas de atención

En el momento actual, todas las terapias van dirigidas a tratar los síntomas del síndrome de Down; no eliminan la copia extra del cromosoma 21. En muchos países existen claros programas de salud con normas para que los pediatras presten sus primeros cuidados a los bebés y a los niños (6). Entre ellas están la confirmación del diagnóstico genético prenatal, exploraciones audiológicas y oftalmológicas, análisis de hemoglobina y de la función tiroidea, ecocardiografía dentro de la consulta cardiológica, etc. (9). Se confía en que cualquiera de las anomalías detectadas sean tratadas como en cualquier otro niño. Por ejemplo, el 50% presenta cardiopatía congénita y el 12% muestra anomalías gastrointestinales (8). Su tratamiento consiste en la reparación quirúrgica que se realiza con éxito. Y si hay problemas de refracción en la visión, se corrigen con las lentes adecuadas.

Investigación clínica

Las anomalías en los distintos sistemas orgánicos, a excepción del cerebro, se tratan en el síndrome de Down de forma rutinaria. Pero la discapacidad intelectual es un aspecto clave. Si bien no toda persona con síndrome de Down (o sus padres) desea seguir un tratamiento neurocognitivo, ésta es ciertamente un área muy activa en la investigación clínica. En general, el objetivo es elevar el funcionamiento intelectual de la persona con el fin de facilitar su mejoría en las habilidades de vida independiente. Hasta la fecha, se han probado nueve moléculas diferentes en ensayos clínicos realizados en adultos y adolescentes (10)¹: los inhibidores de la acetilcolinesterasa donepezilo y rivastigmina, el piracetam como mejorador de la vía de la colina, la memantina como antagonista del receptor glutamatérgico NMDA, la hormona de crecimiento, el ácido fólico, la vitamina E, la epigallocatequina (EGCG) como frenador de la hiperactividad de la proteína Dyrk1A, y un antagonista del receptor GABA llamado RG1662. Si bien dos de estas moléculas (EGCG y piracetam) han mostrado limitados efectos clínicos favorables, los demás fármacos no han mostrado efectos estadísticamente significativos. Puede que ello se deba a que han sido administrados en etapas de la vida demasiado tardías.

¹N. del Ed. Es evidente —y sorprendente— que, a la hora de presentar los tratamientos neurocognitivos, los autores sólo se refieren a fármacos, sin considerar otras formas incisivas y eficaces de naturaleza psicopedagógica.

Futuros abordajes

Como ya se ha dicho, no existe una terapia “global” para el síndrome de Down, entendiendo por global algo que elimine todos sus signos y síntomas. No sabemos si la habrá. En un estudio relativamente reciente se exploró en un modelo *in vitro* la posibilidad de que el cromosoma 21 extra pudiese ser silenciado (11). Al inactivar la tercera copia, los autores comprobaron que se normalizaba el desarrollo posterior. Como era de esperar, este estudio recibió enorme atención tanto en el mundo académico como en la prensa. The Guardian comentó: “Aunque el tratamiento global queda todavía muy lejos, el trabajo atraerá estudios sobre terapias para mejorar los síntomas comunes del síndrome de Down “ (12). Sin embargo, aunque este abordaje es factible en un cultivo de células, existen importantes dificultades para trasladarlo a embriones humanos en desarrollo.

La terapia fetal en el síndrome de Down

Hasta hace poco tiempo, se ha prestado escasa atención al fenotipo cerebral en los fetos con síndrome de Down. Ya en el segundo trimestre se aprecia una desviación de su desarrollo al compararlo con el desarrollo regular fetal, tal como lo demuestran los exámenes ecográficos (13, 14), los exámenes de resonancia magnética (15) y los estudios de ARN cerebral libre de células en el sobrenadante del líquido amniótico (16). Diversos grupos consideran como hipótesis que el tratamiento neurocognitivo prenatal será más eficaz que el postnatal porque las células progenitoras neuronales mueren *in utero* en los fetos con síndrome de Down; si esto puede revertirse, nos llevaría a un crecimiento del cerebro y a una conectividad interneuronal más normal (6, 17). Si fuera eficaz y seguro (libre de complicaciones), la TFSD llegaría a revolucionar el concepto y la práctica del cribado prenatal en el síndrome de Down. En este escenario, el TPNI crearía una “ventana de oportunidad” para la TFSD (5, 17).

La norma en la atención

Tras el diagnóstico prenatal de trisomía 21, la norma en la atención es que la pareja se someta a un asesoramiento post-test, de forma ideal por parte de alguien que tenga conocimiento de las características actuales de las personas con síndrome de Down. En un estudio que comparó los resultados en 21 mujeres que habían tenido diagnóstico prenatal y habían mantenido su embarazo frente a las 17 mujeres que recibieron el diagnóstico de su hijo en el momento del nacimiento (18), se demostraron múltiples ventajas para las que recibieron el diagnóstico prenatal: la oportunidad de prepararse educativa y psicológicamente para el nacimiento de su hijo, las visitas a los especialistas pediátricos que habrían de atender al niño cuando naciera, y la oportunidad de dar a luz en un centro médico de atención terciaria en donde no serían separadas del bebé cuando naciera.

Investigación clínica

Basándose en datos derivados de estudios en modelos murinos de síndrome de Down, que sugirieron que la exposición prenatal



o neonatal al inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, la fluoxetina (Prozac), mejoraba el crecimiento del cerebro, un equipo de la University of Texas Southwestern Medical Center está reuniendo 21 mujeres cuyos fetos han sido diagnosticados de trisomía 21, para participar en un ensayo clínico en el que se compara la administración materna de fluoxetina (n = 14) y de placebo control (n = 7) (21). Tras el nacimiento, los bebés seguirán tomando la fluoxetina o el placebo hasta alcanzar los 2 años de edad. Los bebés nacidos en estas madres participantes en el estudio se someterán a pruebas regulares de conducta y de resonancia magnética para medir el tamaño del cerebro y evaluar los hitos de desarrollo anatómico.

Futuros abordajes

Aunque existe cierta controversia en relación con el modelo murino que mejor representa el fenotipo clínico humano de síndrome de Down, se está realizando actualmente un análisis extenso e integrado de los transcriptomas y vías, tanto humanos como murinos, que se encuentran desregulados (22). Se han obtenido datos a partir de amniocitos obtenidos de fetos humanos vivos con trisomía 21, así como de controles euploides emparejados por edad y sexo; igualmente de telencéfalos obtenidos en el día embrionario 15,5 en tres modelos diferentes de ratón (Ts1Cje, Ts65Dn y Dp16). Los datos de expresión génica han sido subidos a la base de datos del Mapa de Conectividad (www.broadinstitute.org/CMap) para identificar fármacos seguros ya aprobados por la FDA, que se supone que revertirían el fenotipo cerebral embrionario alterado. Los análisis CMap han identificado 56 moléculas como candidatas por haber alcanzado elevadas puntuaciones de predicción con posibilidad de rescatar la expresión génica anormal tanto en ratones como en seres humanos (22). Nuevos estudios preclínicos incluyen la administración de EGCG y/o suplementos de colina a hembras embarazadas que portan embriones que son modelos de síndrome de Down. Aunque los cerebros murinos y humanos se desarrollan de manera diferente, estos estudios preclínicos son importantes para demostrar la seguridad y eficacia de las diversas terapias. Se prevé que los ensayos clínicos humanos se iniciarán dentro de los próximos 5 años, aunque debe señalarse que las mujeres embarazadas con fetos con síndrome de Down ya están tomando suplementos y fármacos que no se encuentran dentro las normas médicas tradicionales.

EFFECTOS DE LA TERAPIA NEUROCOGNITIVA (FETAL) PARA EL SÍNDROME DE DOWN

En esta sección argumentaremos primero que el desarrollo de la terapia neurocognitiva para el síndrome de Down es éticamente deseable. En segundo lugar, defenderemos que es éticamente deseable avanzar hacia esta terapia en la fase prenatal. Puesto que va a ser una discusión sobre pros y contras en general, no abordaremos las condiciones para el desarrollo e introducción responsables de esta nueva forma de terapia fetal. Trataremos esta otra cuestión en la sección siguiente.

Ética de la terapia para el síndrome de Down

En una encuesta a padres de niños con síndrome de Down, unos investigadores canadienses preguntaron cómo recibirían la posible disponibilidad de tratamientos que podrán mitigar la discapacidad intelectual asociada al síndrome de Down (23). Comprobaron que las actitudes parentales ante este escenario eran complejas y afectadas por diferentes y a veces conflictivas consideraciones éticas. La mayoría de los que respondieron apoyaban la afirmación de que reducir la discapacidad intelectual de las personas con síndrome de Down sería una buena cosa. Sin embargo, sólo una proporción más pequeña desearía usar esto para su propio hijo. Los argumentos en apoyo del tratamiento neurocognitivo se centraron en la mejoría de la independencia y de la calidad de vida, tanto para el niño como para su familia.

Éticamente, estos argumentos pueden explicarse en términos de beneficencia, autonomía y jus-

ticia. La beneficencia es atendida, porque elevar el funcionamiento intelectual permitirá a las personas con síndrome de Down tener más control sobre sus propias vidas, alejando así también lo que ellas pueden experimentar como fuente de frustración (24). La capacidad para razonar puede ser considerada, o bien como un ‘medio general para alcanzar sus objetivos’ necesario para organizar todos los posibles planes en su vida (25), o como una parte esencial del prosperar humano (26). Desde esta última perspectiva, promover la autonomía de la persona es una finalidad moralmente valiosa en sí misma. Además, los padres se benefician también considerablemente al verse libres de responsabilidades relacionadas con la dependencia de su hijo durante toda la vida y de la preocupación sobre quién cuidará del hijo cuando ya no puedan atenderle (27). Finalmente, retirar las barreras que se oponen a la igualdad de oportunidades por causa de una enfermedad o handicap puede ser considerado como exigencia de la justicia (28). El razonamiento consiste en que si la justicia requiere compensar desigualdad de oportunidades debidas a la discapacidad, proporciona también fundamento a los esfuerzos dirigidos a suprimir la causa de esas desigualdades.

Además de beneficiar potencialmente a los niños con síndrome de Down y a sus padres, la disponibilidad de un eficaz tratamiento neurocognitivo puede tener el beneficio adicional de dar más opciones a las madres embarazadas (y a su pareja) en el momento de su elección reproductiva ante el hecho de tener un feto con trisomía 21. Especialmente para quienes la decisión entre tener un hijo con discapacidad intelectual y terminar su embarazo constituye un dilema real, puede significar una diferencia importante el saber que, con el tratamiento precoz, el funcionamiento de su hijo puede mejorar significativamente.

La idea de desarrollar un tratamiento neurocognitivo para el síndrome de Down suscita también en los padres preocupaciones éticas. Parte de ellas guardan relación con lo que se ha denominado el modelo social de la discapacidad. Mientras que el modelo médico tradicional considera el handicap o la alteración en términos tanto medico-biológicos como individuales, el modelo social se centra en las estructuras socio-culturales que están detrás de las barreras que existen para que las personas con dificultades disfruten de una igual participación (29, 30). Esta perspectiva sugiere que si se necesita cambiar algo, no es a las personas con síndrome de Down, sino a la incapacidad de la sociedad para prestarles los apoyos necesarios. La perspectiva del modelo social está detrás de la llamada crítica ‘expresivista’ del diagnóstico prenatal del síndrome de Down y otras anomalías congénitas (31). Porque la oferta de las pruebas prenatales conllevaría el mensaje de que las vidas de las personas con discapacidad son fardos pesados para la sociedad que es mejor evitar mediante el diagnóstico temprano y su correspondiente aborto. Desde esa misma posición, algunos podrían argumentar que la administración de un tratamiento neurocognitivo ofrecería un mensaje similar de no aceptar a las personas con síndrome de Down tal como son. Un argumento relacionado es que las personas con síndrome de Down contribuyen a la diversidad, y que este hecho debe ser considerado como algo valioso para la sociedad en su conjunto.

Además, algunos padres de niños con síndrome de Down ven su discapacidad como una ocasión para su propio crecimiento moral (24). Finalmente, el tratamiento no sólo cambiaría algunos rasgos relacionados con la enfermedad, sino que afectaría a la personalidad del individuo. Esto nos lleva a la pregunta: ¿en qué grado este tipo de tratamiento podría ser considerada como beneficiosa para esa persona?

Al reflexionar sobre estas consideraciones, no nos parece que, desde un punto de vista ético, fuese incorrecto intentar desarrollar un tratamiento neurocognitivo para el síndrome de Down. Es verdad, ciertamente, que al menos parte de los problemas con los que las personas con discapacidad, como es el síndrome de Down, se encuentran, podrían evitarse o disminuir si la sociedad fuera más inclusiva con la diversidad. En el grado en que esta dimensión social es olvidada por parte del modelo médico de la discapacidad, se actúa de modo parcial, ciertamente. Pero lo mismo puede decirse respecto al modelo social, en cuanto que reduce los problemas de las personas con síndrome de Down frente al prejuicio y la exclusión. Los dos modelos deben ser considerados como complementarios y no mutuamente exclusivos (29). Si esto se ignora, la crítica ‘expresivista’ deja de reconocer que las mujeres embarazadas y sus parejas pueden tener sólidas razones morales para desear evitar el nacimiento de un niño con síndrome de Down, y que permitir su elección

mediante el diagnóstico prenatal no presupone en sí mismo una visión negativa sobre el valor de la vida de una persona con síndrome de Down. Ni esa visión está necesariamente implicada en la idea del tratamiento neurocognitivo. Además, puesto que existen abundantes oportunidades con las que se puede celebrar la diversidad en sociedad y atender al crecimiento moral como individuos y como padres, estos ideales no han de ser considerados como oponentes en cuanto al modo de mejorar la calidad de vida de las personas con síndrome de Down mediante las intervenciones médicas. En el grado en que el argumento de ‘cambio de personalidad’ es ciertamente más convincente, sólo es así en relación con el tratamiento neurocognitivo de individuos cuyas personalidades estén ya formadas. De hecho, varias de las respuestas en el estudio canadiense afirmaban que podrían haber considerado el tratamiento para el síndrome de Down ‘en o antes del nacimiento’, cuando la personalidad de su hijo estaba todavía por formarse, no después a lo largo de su vida (23).

Ética de la terapia fetal para el síndrome de Down

Puesto que existen poderosas razones éticas para desarrollar un tratamiento neurocognitivo para el síndrome de Down y no parece haber objeciones insalvables, surge la pregunta: ¿qué significaría esto para la TFSD? Como ya se ha explicado, una razón importante para seleccionar la etapa en el periodo prenatal es su hipotética mayor eficacia. Si, al tratar al síndrome de Down prenatalmente, se puede obtener un mayor incremento en el funcionamiento intelectual que con terapias postnatales, entonces en principio éste debería ser un argumento para preferir la TFSD. En segundo lugar, además de evitar esa objeción de ‘cambio de personalidad’ por dar el tratamiento antes del nacimiento, la TFSD puede tener una ventaja psicológica sobre la terapia postnatal para los padres, ya que el niño nacerá ya con mejores capacidades neurocognitivas. En tercer lugar, si la TFSD es ciertamente más eficaz que la postnatal, este abordaje crearía una opción añadida para las madres embarazadas y sus parejas. Sin embargo, la ética de este último punto puede ser analizada de maneras diferentes que necesitan ser identificadas cuidadosamente.

Desde una perspectiva ‘fetalista’ (centrada en el feto), el desarrollo de la TFSD puede ser recibida gratamente como algo que hace innecesario al aborto de fetos con trisomía 21. De hecho, eso está en la línea de cómo consideraba el objetivo del diagnóstico prenatal Jérôme Lejeune, el pediatra y genetista francés reconocido por su descubrimiento de la base cromosómica de la trisomía 21 (32). Otros han afirmado también que el desarrollo de una terapéutica fetal segura y eficaz pertenece a los “objetivos finales” del diagnóstico prenatal. Como tal, esto parece ser el ideal que nadie podría criticar razonablemente. Sin embargo, en el grado en que descansa sobre el entendimiento de que los fetos son pacientes que tienen el derecho a ser tratados, puede conectar con la agenda ‘pro-vida’ que niega a las mujeres el derecho al aborto. Si bien debería ser aceptado que la TFSD da a las mujeres una opción más, el presentar esto como la opción moralmente preferida podría resultar éticamente problemático, dada la naturaleza discutida de la visión que subyace en el estado del feto.

Desde una perspectiva liberal (‘pro-elección’), el desarrollo de esta alternativa debe ser también recibida gratamente puesto que está en la línea con el fin mismo del cribado prenatal, entendido como algo que sirve a la autonomía reproductiva, ya que da a cada mujer o pareja opciones significativas para elegir de acuerdo con los riesgos de la reproducción (34, 35). Sin embargo, se debe reconocer que para algunas mujeres o parejas, el aborto no es aceptable o incluso es ilegal. Incluso para muchas de aquellas parejas que no se oponen de forma categórica al aborto, decidir la terminación de un embarazo deseado sigue siendo una elección extremadamente difícil que puede tener consecuencias psicológicas durante toda la vida. Y para estas mujeres embarazadas que en estos momentos rechazan la oferta del cribado prenatal para el síndrome de Down porque nunca considerarían el aborto del feto con trisomía 21 (36), esto podría cambiar con la disponibilidad de la TDSD como una opción recomendable. Si se demuestra que es segura y eficaz, la TFSD proporcionaría el beneficio añadido de permitir la práctica del cribado prenatal para conseguir mejor su objetivo de facilitar las diversas decisiones autónomas relacionadas con la reproducción.

El razonamiento de que la TFSD crearía una opción alternativa en el campo de la elección reproductiva que ni debería imponerse a las mujeres ni sustraerla a ellas, parece que conecta estrechamente con el ethos de la no-directividad que debe regir el deber profesional y el respeto por la autonomía en el campo de la reproducción. Sin embargo, como argumentaremos en la siguiente sección, esto es sólo parte de la historia. Porque si las mujeres embarazadas que mantienen un feto con trisomía 21 deciden no realizar el aborto sino mantenerlo hasta su nacimiento, la disponibilidad de la nueva opción de la TFSD no puede ser considerada como moralmente indiferente. Como veremos, la decisión de no tener un aborto crea *prima facie* la obligación moral de utilizar la TFSD, siempre y cuando, por supuesto, se haya demostrado que es eficaz, beneficiosa y segura. Claramente, esto no carece de consecuencias en relación con la ética del asesoramiento reproductivo.

DESARROLLO RESPONSABLE E INTRODUCCIÓN DE LA TERAPÉUTICA FETAL PARA EL SÍNDROME DE DOWN

Todos los tratamientos dirigidos al feto, sean quirúrgicos o médicos, implican una intervención sobre el cuerpo de la mujer embarazada. Esto significa que la terapia fetal, igual que cualquier otro tratamiento médico propuesto a la mujer embarazada, requiere su consentimiento explícito. Esto no es decir que el papel de quienes van a ser padres varones no sea importante, o que los profesionales deban excluirlos en el proceso de toma de decisiones (37). De hecho, la mayoría de las parejas desean tomar juntas estas decisiones, ya que afectan al futuro de ambos, su hijo y su familia. Sin embargo, la cuestión es que la terapia fetal implica a la mujer embarazada directamente, ya que sufrirá las intervenciones médicas o quirúrgicas que la convierten también en una paciente o sujeto de investigación. Esto es algo sobre lo que, tanto ética como legalmente, sólo ella puede decidir.

Pero el consentimiento no es lo bastante como para hacer que la propuesta sea ética (38). Algunos han propuesto que la terapia fetal debería ser considerada sólo en el caso de que el riesgo para la salud y bienestar de la mujer sea prácticamente nulo (39). A nuestro entender, esto es demasiado fuerte. Dados los intereses en juego, y en particular el interés declarado por la propia madre de dar a luz un niño sano así como los intereses por la salud del que va a ser un niño, bien pueden ser aceptables riesgos algo mayores que los mínimos, siempre que no sean desproporcionados (40).

Ética de la investigación sobre la terapéutica fetal para el síndrome de Down

Mientras que el término 'terapéutica/terapia' puede sugerir unos tratamientos ya establecidos, de hecho muchas intervenciones prenatales son todavía experimentales o de carácter investigador. Vista la necesidad de conseguir datos preclínicos adecuados a partir de modelos animales que demuestren eficacia y seguridad, existe la preocupación de que los ensayos clínicos humanos puedan haberse iniciado prematuramente. Se desarrollaron criterios inicialmente a partir de la cirugía fetal, y aunque relevantes en general, estipulan que las intervenciones fetales deben ser llevadas a cabo solamente en centros de tratamiento fetal especializados y multidisciplinarios, siguiendo protocolos estrictos que hayan sido aprobados por un comité ético local. Y sólo deberían ser considerados si: 1) el diagnóstico es cierto, 2) se conoce claramente la historia natural de ese trastorno, 3) no existe una terapia similar postnatal de igual eficacia, 4) existe una evidencia experimental apremiante en relación con la seguridad y eficacia, basada en los estudios en animales (41). En la actualidad hay mucho apoyo en favor de introducir nuevos tratamientos fetales en el contexto de la investigación clínica, utilizando de modo ideal ensayos clínicos aleatorizados y controlados (ERCs) y evaluando los efectos a largo plazo en los niños y sus madres.

Como regla general, y debido al equilibrio entre riesgos y beneficios, la terapéutica fetal debe ser considerada solamente si el trastorno a tratar ha sido diagnosticado de forma definitiva. Para los estudios de investigación sobre la TFSD, esto significa que solamente podrán ser incluidas



mujeres embarazadas que porten un feto con trisomía 21, diagnosticada mediante test de amniocentesis o biopsia de vellosidades coriónicas. La inclusión debería quedar limitada a las mujeres (parejas) que hayan decidido claramente que desean mantener el embarazo de su hijo.

La invitación a las mujeres para que participen en la investigación sobre TFSD ha de estar basada en una información adecuada, dirigida a evitar la llamada ‘interpretación terapéutica equivocada’, insistiendo en que la investigación se está realizando precisamente porque todavía no se sabe si la TFSD nos llevará a resultados mejores que si no se hiciera nada. Y lo que también debe quedar claro es que la TFSD puede llevarnos a unos resultados neurocognitivos mejores en los niños con síndrome de Down, pero no debe esperarse que ofrezcan una curación completa del síndrome en su conjunto.

El seguimiento: impacto de la terapéutica fetal para el síndrome de Down

Si la TFSD tiene éxito depende, en último término, no del nivel de la simple mejora cognitiva, sino del grado en el que ese incremento mejora el conjunto de la vida de las personas con síndrome de Down. Esto enlaza con la actual investigación sobre la autoestima y la comparación social en personas con discapacidad intelectual (42). Puesto que se ha visto que las comparaciones sociales negativas guardan relación con la depresión y la psicopatología, es de esperar que la TFSD ejerza un impacto positivo sobre la calidad de vida de la personas con síndrome de Down. Sin embargo, existe también preocupación, aunque sea en hipótesis, sobre los efectos adversos. Por ejemplo, cabe preguntarse si una mejoría parcial del funcionamiento cognitivo puede hacer que las personas con síndrome de Down sean más conscientes de no poder participar plenamente en sociedad, o conseguir las opciones profesionales o reproductivas abiertas a los demás. Pueden ser también más conscientes de la amenaza de desarrollar una demencia de inicio temprano, algo que la TFSD puede, o no, ser capaz de evitar. En este contexto, un tema importante es prever de qué manera cualquiera de estos efectos positivos o negativos están mediados por la revelación de los padres a su hijo de haber recibido TFSD. Por último, en el supuesto de que la TFSD pudiera subir el funcionamiento cognitivo de algunas personas con síndrome de Down hasta valores en el rango de lo considerado típico o normal, seguirían siendo identificadas físicamente como personas con síndrome de Down. ¿De qué modo afectaría eso en su funcionamiento social y su aceptación? (23).



Momento de iniciar la terapia fetal para el síndrome de Down

Caso de que la FTSD estuviese ya disponible como opción posible para las mujeres que tienen un feto con trisomía 21, un tema importante es el de determinar el mejor momento de la intervención. Desde una perspectiva de neurodesarrollo, la mejor opción puede ser iniciar el tratamiento lo antes posible (es decir, en el primer trimestre) (6). Esto entonces incrementaría la presión para un diagnóstico temprano y una más temprana toma de decisiones sobre si mantener el embarazo o abortar. Con la biopsia de vellosidades coriónicas el diagnóstico de trisomía 21 se puede obtener a las 11 semanas. Pero existen ciertas prevenciones contra la excesiva presión para adelantar la toma de decisiones. En primer lugar, en esta etapa de embarazo, hay una relativamente alta incidencia de pérdida espontánea del feto con trisomía 21. Esto no significa solamente que

hay una tasa relativamente alta de decisiones sobre el aborto, psicológicamente gravosas, para embarazos que en cualquier caso no hubiesen llegado a término, sino también que las mujeres que deciden tener TFSD en una etapa temprana del embarazo y lo han practicado, se hayan podido someter al tratamiento para nada. Por supuesto, lo problemático que esto pudiera llegar ser dependería del perfil de seguridad de la TFSD utilizada. En segundo lugar, la presión para una decisión temprana puede estar en los antípodas del ideal de ayudar a la mujer embarazada a que tome decisiones autónomas tras haber considerado bien qué hacer con su embarazo. Por último, la información adicional sobre otras comorbilidades propias de la trisomía 21 (p. ej., las cardiopatías), que las mujeres o las parejas pueden considerar relevantes para tomar una decisión, suelen detectarse más tardíamente durante el embarazo. Se necesitarán realizar investigaciones de corte psicológico sobre cómo la disponibilidad y el momento de administración de la TFSD puede afectar la dinámica de la toma de decisiones en esta materia, con el fin de encontrar respuestas a todas estas consideraciones.

La terapéutica fetal para el síndrome de Down: autonomía reproductiva y responsabilidad parental

Puesto que el estado (jurídico) del feto es un asunto en el que los puntos de vista son irreconciliables en todo el mundo, no debería esperarse que las mujeres embarazadas se expusieran a sí mismas a posibles riesgos en el intento de salvar la vida del feto, ni siquiera después de haber alcanzado la posibilidad de una viabilidad extrauterina (40). En este punto, tal como hemos ya argumentado, no hay razón para separarse del ethos de autonomía en materia reproductiva. Sin embargo, varias terapias fetales incorporadas ya en la atención médica, como es la corrección quirúrgica del mielomeningocele in utero (43), no tratan de salvar el feto sino de mejorar las perspectivas de la salud del futuro niño. Este sería el caso de la TFSD. Y cualquiera que sea el estado del feto, está claro que el niño que va a ser, si se le permite nacer, sin duda será una persona cuyos intereses pueden ser dañados o mejorados durante el embarazo (44-46). Debe notarse, en cuanto a los intereses que realmente cuentan para el futuro niño, que es irrelevante la edad gestacional a

la que se inicie el tratamiento. Las preocupaciones sobre si eso debilitaría el derecho de la mujer a realizar el aborto están equivocadas. Porque si lo realiza, no habrá ya niño cuyos intereses hayan sido dañados o mejorados por su elección. Y si decide mantener el embarazo, los intereses del futuro niño deberían ser tenidos muy moralmente en cuenta.

Esto puede conllevar un cierto grado de directividad profesional, en los casos en los que hubiese que recordar a la mujer su responsabilidad como madre. Esto no se diferencia realmente del asesoramiento directivo que se ofrece a las mujeres para que dejen de fumar o de beber alcohol. Sin duda, el alcance moral para pedir a una mujer embarazada que considere la posibilidad de una terapia fetal viene limitada por el principio de la proporcionalidad. Aquí hemos de considerar solamente que se trata de un tratamiento aceptado y basado en la evidencia, capaz de salvar al futuro niño de lesiones importantes e irreversibles, sin exponer a la mujer embarazada a fuertes cargas o riesgos (46). Dependiendo de los resultados que se obtengan en los ensayos clínicos, la TFSD puede cumplir bien este perfil.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Hay fuertes razones de carácter clínico para desarrollar un tratamiento neurocognitivo prenatal para el síndrome de Down. Ninguna de las posibles preocupaciones supone una objeción que a priori lo rechace.

Si, gracias a la TFSD, se obtiene un mayor incremento en el funcionamiento intelectual, esto en principio sería un argumento para preferir la TFSD a la terapia postnatal, (aunque la primera no quita a la segunda: ambas pueden ser necesarias).

Si es segura y eficaz, la TFSD añadirá a las mujeres embarazadas portadoras de un feto con trisomía 21 una nueva opción reproductiva que les permita seguir una ‘tercera vía’ para evitar el dilema entre realizar un aborto o tener un niño con discapacidad intelectual.

El objetivo de la TFSD no es proteger al feto del aborto sino el de avanzar en los intereses reproductivos de los futuros padres y en los intereses de su futuro hijo.

Como una forma de terapia fetal, la TFSD supone una intervención en un cuerpo instalado en el cuerpo de la mujer embarazada, que requiere un consentimiento informado. Eso sólo puede ser ético si existe una base de evidencia que muestre que el tratamiento es más eficaz que el no tratamiento, y que los riesgos y cargas no son desproporcionados.

La invitación a mujeres embarazadas a participar en los estudios de investigación sobre la TFSD debe estar basada en ensayos preclínicos adecuados, así como en la información dirigida a evitar la llamada “equivocación terapéutica”. Para evitar el arrepentimiento por la decisión tomada, se limitará la inclusión en el estudio a quienes ya hayan decidido claramente que desean mantener su embarazo. Si las mujeres embarazadas que tienen un feto con trisomía 21 deciden mantener el embarazo, eso puede crear una obligación moral *prima facie* a hacer uso de la TFSD, por supuesto siempre que se haya demostrado que es efectiva y segura. Esto puede requerir también una reconsideración de la ética del asesoramiento reproductivo, permitiendo un cierto grado de directividad profesional sobre decisiones que no son moralmente indiferentes.

Será necesario conocer los resultados de las investigaciones para determinar si la TFSD produce mejoras en la calidad de vida de las personas con síndrome de Down. Si la TFSD es eficaz y segura, se necesitará también la investigación psicosocial para saber de qué manera la disponibilidad y el momento de aplicación de este tratamiento afecta a la dinámica del proceso de decisión reproductiva en las mujeres y en sus parejas.

Nota. Este artículo es una traducción autorizada del original “Fetal therapy for Down syndrome: an ethical exploration”, publicado en la revista Prenatal Diagnosis 2017, 37, 1–7.

DOI: 10.1002/pd.4995 © 2016 John Wiley & Sons, Ltd

REFERENCIAS

- Gil MM, Quezada MS, Revello R, et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated metaanalysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45(3):249–66.
- Taylor-Phillips S, Freeman K, Geppert J, et al. Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016;6(10):e010002.
- Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J, et al. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *N Engl J Med* 2014;370(9):799–808.
- Norton ME, Jacobsson B, Swamy GK, et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N Engl J Med* 2015;372(17):1589–97.
- Bianchi DW. From prenatal genomic diagnosis to fetal personalized medicine: progress and challenges. *Nat Med* 2012;18(7):1041–1051.
- Stagni F, Giacomini A, Guidi S, et al. Timing of therapies for Down syndrome: the sooner, the better. *Front Behav Neurosci* 2015;9:265.
- Newton RW, Puri S, Marder L. *Down Syndrome. Current Perspectives*. Mac Keith Press: London; 2015.
- Bull MJ. Committee on G. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics* 2011;128(2):393–406.
- Santoro SL, Martin LJ, Pleatman SI, et al. Stakeholder buy-in and physician education improve adherence to guidelines for Down syndrome. *J Pediatr* 2016;171:262–8 e1–2.
- Guedj F, Bianchi DW, Delabar JM. Prenatal treatment of Down syndrome: a reality? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014;26(2):92–103.
- Jiang J, Jing Y, Cost GJ, et al. Translating dosage compensation to trisomy 21. *Nature* 2013;500(7462): 296–300.
- Sample I. Down's syndrome cells 'fixed' in first step towards chromosome therapy. *Guardian*. 2013 13 July.
- Bahado-Singh RO, Wyse L, Dorr MA, et al. Fetuses with Down syndrome have disproportionately shortened frontal lobe dimensions on ultrasonographic examination. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167(4 Pt 1):1009–14.
- Rotmensch S, Goldstein I, Liberati M, et al. Fetal trans-cerebellar diameter in Down syndrome. *Obstet Gynecol* 1997;89(4):534–7.
- Tarui T, Madan N, Madankumar R, et al. Advanced magnetic resonance imaging of the developing brain in living fetuses with Down syndrome. *Prenat Diagn* 2015;35 Suppl. 1:abstract 3-2(7).
- Slonim DK, Koide K, Johnson KL, et al. Functional genomic analysis of amniotic fluid cell-free mRNA suggests that oxidative stress is significant in Down syndrome fetuses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106(23):9425–9.
- Guedj F, Bianchi DW. Noninvasive prenatal testing creates an opportunity for antenatal treatment of Down syndrome. *Prenat Diagn* 2013;33(6):614–8.
- Ralston SJ, Wertz D, Chelmos D, et al. Pregnancy outcomes after prenatal diagnosis of aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2001;97(5 Pt 1):729–33.
- Guidi S, Stagni F, Bianchi P, et al. Prenatal pharmacotherapy rescues brain development in a Down's syndrome mouse model. *Brain* 2014;137(Pt 2):380–401.
- Stagni F, Giacomini A, Guidi S, et al. Long-term effects of neonatal treatment with fluoxetine on cognitive performance in Ts65Dn mice. *Neurobiol Dis* 2015;74:204–18.
- Rochman B. Parents turn to Prozac to treat Down syndrome. *MOT Technology review*. 2016.
- Guedj F, Pennings JL, Massingham LJ, et al. An integrated human/ murine transcriptome and pathway approach to identify prenatal treatments for Down syndrome. *Sci Rep* 2016;6:32353.
- Inglis A, Lohn Z, Austin JC, et al. A 'cure' for Down syndrome: what do parents want? *Clin Genet* 2014;86(4):310–7.
- Solomon A. *Far from the tree. Parents, children and the search for identity*. Scribner: New York; 2012.
- Glover J. *Choosing Children. The Ethical Dilemmas of Genetic Intervention*. Oxford University Press: Oxford; 2006.
- Nussbaum M. The capabilities of people with cognitive disabilities. *Metaphilosophy* 2009;40(3-4):331–51.
- Skotko BG, Levine SP, Goldstein R. Having a son or daughter with Down syndrome: perspectives from mothers and fathers. *Am J Med Genet A* 2011;155A(10):2335–47.
- Buchanan A, Brock DW, Daniels N, et al. *From Chance to Choice. Genetics & Justice*. Cambridge University Press: Cambridge; 2000.
- Shakespeare T. *Disability Rights and Wrongs Revisited*, Second ed. Routledge: London & New York; 2014.
- Davis DS. *Genetic Dilemmas: Reproductive Technology, Parental Choices, and Children's Futures*, Second ed. Oxford University Press: Oxford; 2010.
- Parens E, Asch A. Disability rights critique of prenatal genetic testing: reflections and recommendations. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2003;9(1):40–7.
- Neri G, Opitz JM. Down syndrome: comments and reflections on the 50th anniversary of Lejeune's discovery. *Am J Med Genet A* 2009;149A(12):2647–54.
- Epstein CJ, Cox DR, Schonberg SA, et al. Recent developments in the prenatal diagnosis of genetic diseases and birth defects. *Annu Rev Genet* 1983;17:49–83.
- de Jong A, de Wert GM. Prenatal screening: an ethical agenda for the near future. *Bioethics* 2015;29(1):46–55.
- Dondorp W, de Wert G, Bombard Y, et al. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy and beyond: challenges of responsible innovation in prenatal screening. *Eur J Hum Genet* 2015;23(11):1438–50.
- van Schendel RV, Kleinveld JH, Dondorp WJ, et al. Attitudes of pregnant women and male partners towards non-invasive prenatal testing and widening the scope of prenatal screening. *Eur J Hum Genet* 2014;22(12):1345–50.
- Howe EG. Ethical issues in fetal surgery. *Semin Perinatol* 2003;27(6):446–57.
- Sheppard M, Spencer RN, Ashcroft R, et al. Ethics and social acceptability of a proposed clinical trial using maternal gene therapy to treat severe early onset fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47(4):484–91.
- Noble R, Rodeck CH. Ethical considerations of fetal therapy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;22(1):219–31.
- Health Council of the Netherlands. *Care for the unborn child. Ethical and legal aspects of fetal therapy*. The Hague; 2009.
- Deprest J, Toelen J, Debyser Z, et al. The fetal patient -- ethical aspects of fetal therapy. *Facts Views Vis Obgyn* 2011;3(3):221–7.
- Paterson L, McKenzie K, Lindsay B. Stigma, social comparison and self-esteem in adults with an intellectual disability. *J Appl Res Intellect Disabil* 2012;25(2):166–76.
- Adzick NS, Thom EA, Spong CY, et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med* 2011;364(11):993–1004.
- Murray TH. Moral obligations to the not-yet born: the fetus as patient. *Clin Perinatol* 1987;14(2):329–43.
- Nuffield Council on Bioethics. *Critical care decisions in fetal and neonatal medicine: ethical issues*. London; 2006.
- Savulescu J. Future people, involuntary medical treatment in pregnancy and the duty of easy rescue. *Utilitas* 2007;19(1):1–20.