



Artículos de revisión

Consejo genético familiar en enfermedades raras

Carmen Ayuso

Jefe de Departamento de Genética Médica. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Resumen

El consejo o asesoramiento genético es un proceso médico clave, que precede y sigue al diagnóstico e investigación genéticos, y está íntimamente relacionado con ellos. Consiste en obtener, interpretar y proporcionar una información genética, médica y reproductiva a los pacientes y familiares relacionada con las enfermedades raras. Complementa, de un modo necesario y obligatorio, la disponibilidad de recursos biotecnológicos en materia genética. Es conveniente que se lleve a cabo en un entorno clínico, a través de los servicios de genética y con el apoyo de equipos sanitarios multidisciplinares que puedan facilitar un acceso adecuado y equitativo a los pacientes, así como su posterior seguimiento.

Palabras clave: Consejo o asesoramiento genético, predictivo, preimplantatorio, prenatal, secuenciación masiva, consentimiento informado

Definición, objetivos y entorno

El consejo o asesoramiento genético (CG) es una actividad clínica ligada a la atención sanitaria o la investigación genética en enfermedades hereditarias, o de base genética, reconocida y definida hace más de 40 años¹. Las casi 7.000 enfermedades raras (ER) existentes tienen, en su gran mayoría, una base genética, por lo que el CG está preferentemente dirigido a las personas y familias afectadas por ellas.

El CG se define como un proceso de comunicación a un paciente o familia, acerca de enfermedades posible o demostradamente genéticas, cuyo diagnóstico o investigación genética se ha de realizar o ya se ha realizado². Su finalidad es que el paciente o familiar consultante o participante tenga plena información sobre los aspectos médicos (diagnósticos, pronósticos y terapéuticos), reproductivos (riesgo de recurrencia y otros) y preventivos (pre/posnatalmente), y acerca de la naturaleza hereditaria o genética del problema, así como que se le facilite la adaptación a esta situación y la toma de decisiones personales, clínicas y familiares¹⁻⁵.

Dado que este proceso tiene un carácter informativo y se refiere a un problema médico, para que sea realmente de utilidad para el paciente debe fundamentarse en el conocimiento, esto es, en la capacidad de profundizar en las bases genéticas, etiopatogénicas y clínicas del problema en cuestión. Por ello, esta actividad está íntimamente ligada a la práctica del diagnóstico⁵ e investigación genéticos⁶. Por otra parte, debido a su carácter amplio y a los múltiples aspectos que contempla (reproductivos, de diagnóstico genético y clínico, y terapéuticos), el entorno en el que ha de realizarse debe ser clínico y multidisciplinario, sustentado en el servicio o unidad de genética médica o clínica. Es importante distinguir entre «consejo genético» y «consejo o seguimiento clínico». Mientras el primero concierne de modo fundamental a las unidades y servicios de genética, el segundo descansa sobre el conjunto de los profesionales clínicos y sanitarios que han de realizar el seguimiento del paciente y su familia.

Regulación jurídica y accesibilidad en el Sistema Nacional de Salud

La definición del CG está también recogida en nuestro ordenamiento jurídico (Ley de Investigación Biomédica, LIB 14/2007)⁶ como «el procedimiento destinado a informar a una persona sobre las posibles consecuencias para ella o su descendencia de los resultados de un análisis o cribado genéticos y sus ventajas y riesgos y, en su caso, para asesorarla en relación con las posibles alternativas derivadas del análisis». Asimismo, se indica que tiene lugar tanto antes como después de una prueba genética, incluso en su ausencia (art. 3), y que debe informar sobre los resultados y trascendencia de una prueba genética, garantizarse su acceso, así como que se respete el criterio de la persona interesada (art. 55).

Además, en lo que respecta al ámbito clínico, su práctica está regulada por la Orden Ministerial SSI/2065/2014 que modifica la Cartera de Servicios del Sistema Nacional de Salud⁷, indicándose que la atención a los pacientes y familiares en el área de genética debe incluirlo (art. 5.3.10.1,b) y será efectuado por personal cualificado y en centros acreditados por la autoridad autonómica o estatal competente (art. 5.3.10.2). Esta norma también indica, de forma separada, la necesidad de realizar un seguimiento clínico posterior al proceso de diagnóstico y CG (art. 5.3.10.1,c), así como los grupos de patologías en los que está indicado.

Indicaciones

El CG está indicado siempre que se sospeche o exista riesgo de presentar una alteración genética, y en la práctica clínica debe ligarse a la indicación de una prueba genética, si estuviera disponible. Aunque las pruebas diagnósticas deben indicarse sólo si existe validez analítica y clínica, y utilidad clínica, y dado que el consejo genético debe proporcionarse antes y después de estas pruebas^{6,7}, también está indicado realizarlo a petición del paciente en ausencia de utilidad clínica, motivado por una «utilidad personal», esto es, por la necesidad de saber antes de tomar decisiones personales informadas. Las indicaciones de CG se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Indicaciones para solicitar consejo genético

- | |
|---|
| <p>A. Sospecha de enfermedad rara, con o sin diagnóstico genético previo:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Enfermedades hereditarias infantiles y del adulto 2. Cánceres hereditarios y familiares 3. Anomalías congénitas y del desarrollo 4. Discapacidad intelectual con sospecha de base genética 5. Trastornos de la fertilidad con sospecha de base genética <p>B. Diagnóstico genético previo individual o familiar de una mutación o variante patogénica (pueden ocasionar una enfermedad rara o riesgo de transmitirla), o de anomalías cromosómicas o desequilibrios genómicos (pueden ocasionar defectos congénitos, discapacidad intelectual o problemas de infertilidad)</p> |
|---|

Modificada de la Cartera de Servicios comunes del Sistema Nacional de Salud. Orden SSI/2065/2014). Disponible en: https://www.msssi.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/CarteraDeServicios/docs/OM_SSI_2065_2014.pdf

Calidad del proceso. Riesgos y beneficios

El diagnóstico genético y el proceso de CG unido a él deben conducirse con criterios de validez analítica, esto es, deben servir para detectar con los mínimos errores (falsos positivos o negativos) un determinado genotipo, validez clínica (que permitan predecir un determinado fenotipo basándose en los hallazgos genéticos) y de utilidad clínica, o que permitan una mejor gestión médica de la salud del paciente, la adopción de un seguimiento adaptado o «personalizado», faciliten decisiones reproductivas, con la consiguiente disminución de la morbilidad y mortalidad de su ER y, en definitiva, la mejora en la calidad de vida relacionada con su salud^{7,8}. Este conjunto de aspectos relacionados con la utilidad clínica se complementa con la denominada «utilidad personal». De acuerdo con una reciente revisión⁸, existen al menos 15 aspectos de utilidad personal referidos por los pacientes, que pueden agruparse en las esferas personales afectiva (preparación mental y sentido de la responsabilidad), cognitiva (conocimiento acerca de la enfermedad) y conductual (planificación personal, autonomía reproductiva), así como un dominio relacionado con los resultados sociales.

Todas estas cuestiones, ligadas a la calidad y los resultados de las pruebas genéticas, el tipo de información que se podrá obtener y su fiabilidad, deben explicarse del modo más comprensible y objetivo pero adaptado al paciente concreto, cuando se ofrece la posibilidad de realizar una prueba genética (CG prediagnóstico). Asimismo, deben considerarse y exponer al paciente el conjunto de consecuencias potenciales, tanto clínicas como extraclínicas, para que éste pueda hacer una elección informada.

Tipos

La práctica del CG está íntimamente relacionada con el objetivo o la naturaleza de la prueba genética que se realiza, ya sea ésta de confirmación diagnóstica, predictiva o de portador, así como con las características del individuo a quien va dirigido: preconcepcional, preimplantacional, prenatal o posnatal (tabla 2).

Consejo genético predictivo o presintomático

En el caso de enfermedades que se desarrollan a lo largo de la vida, diagnosticar el genotipo causal permite anticipar el conocimiento sobre el riesgo de desarrollar una determinada enfermedad, y el CG se proporciona a personas sanas, previa y posteriormente a la realización de dicho estudio predictivo. Existen varias cuestiones que deben abordarse durante el CG previo, como la fiabilidad para predecir el fenotipo y la penetrancia ligadas al ge-

Tabla 2. Tipos de consejo genético

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Según su finalidad: <ol style="list-style-type: none"> A. Confirmación diagnóstica B. Predictivo o presintomático C. Portador 2. Según el paciente a quien se realice: <ol style="list-style-type: none"> D. Preconcepcional E. Preimplantacional F. Prenatal G. Posnatal |
|--|

notipo que va a estudiarse. Así, por ejemplo, no todas las variantes genéticas asociadas al cáncer de mama/ovario hereditario tienen la misma penetrancia. Situación similar ocurre en la enfermedad de Huntington: mientras la mayoría de genotipos se asocian a una penetrancia completa a determinadas edades, algunos pueden tener una penetrancia incompleta. También es preciso saber si existen o no medidas preventivas o terapéuticas para evitar la aparición de la enfermedad. En el cáncer de colon hereditario se puede realizar un seguimiento específico, y en la hipercolesterolemia familiar existen tratamientos (algunos enormemente costosos) que pueden retrasar o evitar la aparición de arteriosclerosis ligada a la mutación, mientras que en algunas demencias hereditarias mendelianas, de momento no se dispone prácticamente ninguna medida preventiva o terapéutica eficaz. Por último, la edad de aparición de los síntomas y la edad de la persona, su nivel de autonomía y capacidad de decidir a la hora de realizar la prueba, son factores igualmente importantes; existen numerosas guías y recomendaciones de expertos y sociedades científicas que desaconsejan realizar estudios predictivos en menores, salvo que éstos permitan aplicar medidas terapéuticas o preventivas eficaces que sea necesario implementar antes de alcanzar la edad con capacidad para consentir⁹.

Por todo lo anterior, si durante el proceso de CG previo a la prueba se detectase que no resulta beneficioso para el paciente someterse a la prueba diagnóstica, ésta puede posponerse hasta un momento más propicio para él, o incluso no realizarse en absoluto, por resultar inconveniente e ir en contra de su autonomía o de su bienestar personal.

En caso de realizarse la prueba, es muy importante entregar los resultados nuevamente acompañada del proceso de CG y de un seguimiento por parte de equipos multidisciplinares que ofrezcan las oportunas medidas preventivas si las hubiera.

Consejo genético de portador de una enfermedad rara

Aunque lo habitual es el CG de portador de una ER en el contexto de una familia con antecedentes previos de la enfermedad, recientemente la posibilidad técnica de realizar estudios mediante secuenciación masiva (NGS) de detección de portadores se ha ido extendiendo entre las personas sanas de la población general sin antecedentes familiares. El CG previo y posterior a la realización de estas pruebas, con un carácter de «cribado», plantea cuestiones o desafíos especiales, ya que no resulta fácil anticipar el impacto que puede tener obtener una información positiva en una familia que no tiene experiencia ni conocimiento previo acerca de las ER. Además, dado que el cribado engloba un número elevado y heterogéneo de ER, no es factible pormenorizar la información de todas ellas. Para este proceso de CG se recomienda informar de modo general.

Contenido del proceso de consejo genético

Como se expone en la tabla 3, el proceso de CG en el contexto asistencial debe recabar datos personales y familiares de la historia del consultante, anticipar el posible riesgo de padecer o transmitir la ER, y ofrecer las posibles opciones diagnósticas, terapéuticas y preventivas⁷. Durante este proceso, y ligado a él, se puede ofrecer la información asociada al consentimiento informado relacionado con la prueba genética. Por otra parte, un aspecto importante relacionado con el CG posterior es la derivación a los equipos multidisciplinares que deben proporcionar la atención médica y el seguimiento del paciente.

Tabla 3. Información para proporcionar durante el proceso de consejo genético en una ER

Fase previa a la prueba genética:

- Interpretación de los antecedentes personales o familiares y valoración del riesgo de ocurrencia o recurrencia de una ER
- Tipo de herencia, disponibilidad y accesibilidad de análisis genéticos (fiabilidad e interpretación de sus resultados), de medidas preventivas y terapéuticas
- Proceso de consentimiento informado previo a la realización de la prueba genética, explicación de su validez y utilidad clínica, así como de sus beneficios o riesgos
- Posible información obtenida de las pruebas genéticas y consecuencias personales y familiares derivadas de su realización
- Si el paciente desea conocer los resultados y qué tipo de resultados, en su caso, se le proporcionarán

Fase posterior a la prueba genética:

- Si el genotipo confirma o anticipa la ER, o bien la descarta o no es concluyente, y grado de fiabilidad
- Si se han identificado otros hallazgos (secundarios o inesperados) y el paciente expresó su voluntad de conocerlos
- Asesoramiento para la toma de decisiones, respetando el principio de autonomía
- Información sobre la existencia de un seguimiento personalizado, tratamientos, medidas preventivas y derivación o modo de acceder a ellos

Modificada de la Cartera de Servicios, Orden SSI/2065/2014.
ER: enfermedad rara.

Consejo genético y manejo de la información

Como ya se ha mencionado, es muy importante tratar de identificar la alteración genética responsable de una entidad en un paciente concreto. Sin estos datos y su interpretación clínica adecuada, la información que se proporciona al paciente podría ser errónea.

Los pacientes deben saber que de una prueba genética es posible obtener una información clara, positiva o negativa, que detecte o descarte el genotipo asociado a la enfermedad o, por el contrario, una información dudosa, con variantes genéticas de interpretación difícil (variantes de significado incierto)¹⁰. Actualmente la accesibilidad de técnicas de alto rendimiento, como la NGS en sus vertientes de paneles de genes o secuenciación exómica o genómica (WES/WGS) y las técnicas de arrays de hibridación genómica comparativa (a-CGH), y su mayor sensibilidad, especificidad y rendimiento, han acercado y acelerado el diagnóstico genético y el CG subsiguiente a los pacientes con ER, que se consigue en un porcentaje cercano al 50%, aunque variable según los casos. También los resultados de las pruebas pueden replantear el diagnóstico clínico y el tratamiento de la ER, lo que ocurre en casi la tercera parte de los casos¹⁰.

Asimismo, existe la posibilidad de encontrar resultados no relacionados con la ER objeto del estudio (hallazgos secundarios o inesperados)¹⁰. En cualquier caso, los resultados pueden ser de interés para terceros¹⁰.

Conclusiones

El proceso de CG es crucial en las ER. Acerca los recursos existentes en genética médica y asegura una atención sanitaria de calidad y adaptada a las necesidades de los pacientes con ER y sus familias, proporcionando un valor añadido que la simple tecnología genética no aporta por sí misma.

Puntos clave

- **El CG es un proceso de comunicación a un paciente o familia acerca de enfermedades posible o demostradamente genéticas. Su obligatoriedad y accesibilidad, ligada a las pruebas genéticas, están recogidas en normas legales.**
- **El proceso debe llevarse a cabo con criterios de calidad, y advertir sobre los posibles beneficios o riesgos de las pruebas genéticas y de la información obtenida, así como de su fiabilidad.**
- **Se deben valorar las indicaciones para realizarlo, así como el estatus de quien lo solicita (diagnóstico, predictivo o de portador) y el momento de la vida en que se proporciona (preconcepcional, preimplantacional, prenatal o posnatal), ya que las necesidades o contenidos varían en función de estas circunstancias.**
- **En la asistencia sanitaria a las enfermedades raras, el CG proporciona un valor añadido que la simple tecnología genética no aporta por sí misma.**

Bibliografía

1. American Society of Human Genetics ad hoc Committee on Genetic Counselling. Genetic counselling. Am J Hum Genet. 1975; 27: 240-242.
2. Wikipedia. Consejo genético [consultado el 1 mayo de 2017]. Disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/Consejo_gen%C3%A9tico
3. Begleiter ML. Training for genetic counsellors. Nat Rev Genet. 2007; 3: 557-561.
4. Biesecker BB, Marteau TM. The future of genetic counselling: an international perspective. Nat Genet. 1999; 22: 133-137.
5. Frazer FC. Genetic counselling. Am J Hum Genet. 1974; 26: 636-661.
6. Ley 14/2007 de 3 de julio de Investigación Biomédica. BOE n.º 159, de 4 de julio de 2007.
7. Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la Cartera de Servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización.
8. Kohler JN, Turbitt E, Biesecker BB. Personal utility in genomic testing: a systematic literature review. Eur J Hum Genet. 2017 [doi: 10.1038/ejhg.2017.10].
9. Committee on Bioethics, Committee on Genetics, and The American College of Medical Genetics, and Genomics Social, Ethical, and Legal Issues Committee Ethical, and Policy Issues in Genetic Testing and Screening of Children. Pediatrics. 2013; 131: 620-622.
10. Ayuso C, Dal-Ré R. Comunicación de los resultados a los participantes en la investigación genética de las enfermedades raras. En: Ayuso C, Dal-Ré R, Palau F, eds. Ética en la investigación de las enfermedades raras. Madrid: Ergon, 2016; 57-72.