

# Consejo Genético

## ¿Qué es?

El consejo genético o asesoramiento genético es un término ampliamente utilizado hoy día en la práctica médica, si bien, la concepción individual tanto entre profesionales como pacientes del significado exacto del mismo es extremadamente diverso. Mientras que para unos se trata fundamentalmente de llevar a cabo complicados cálculos matemáticos de estimación de riesgo o sofisticados análisis diagnósticos de las enfermedades hereditarias, para otros constituye un proceso psicoterapéutico a través del cual se ofrece apoyo personal y social ante un problema genético difícil de asumir por el individuo y/o la familia.

Desde el punto de vista de la genética clínica, podría definirse como el proceso educativo cuya finalidad es la de **ayudar a una persona** que padece una enfermedad genética y/o a sus familiares en riesgo, a entender las **características y consecuencias de dicha patología, sus probabilidades de presentarla o transmitirla y las opciones de prevenirla o evitarla.**

El reciente e importante desarrollo de las técnicas complementarias de diagnóstico, y fundamentalmente de la citogenética y la biología molecular, ha propiciado un nuevo enfoque del estudio de las enfermedades hereditarias y un cambio importante en el propio concepto de patología humana, facilitando sobremanera el asesoramiento genético.

Hay que tener en cuenta, sin embargo, que a pesar del rápido avance que se ha producido en los últimos 10 años en este campo, en muchas ocasiones no conocemos el gen específico que causa el problemas, o conocemos su localización pero no la mutación específica responsable.

Este es el caso de la ELA, en que podemos diferenciar dos situaciones distintas desde el punto de vista genético pero indistinguibles desde el punto de vista clínico: la ELA Esporádica y la ELA familiar.

En el caso de los pacientes con ELA Esporádica (aprox. El 85-90% de los casos con ELA), no existen evidencias de herencia genética, es decir, no aparece algún otro miembro en su entorno familiar que padezca o haya padecido esta patología.

En el caso de los pacientes con ELA familiar (aprox. El 10-15% de los casos con ELA), si aparecen otros miembros en la familia con síntomas clínicos de Esclerosis Lateral Amiotrófica.

Se puede realizar un estudio indirecto de los genes de la enfermedad, mediante análisis genéticos en diversos miembros de la familia, en tanto que, el asesoramiento genético ha de basarse en el diagnóstico clínico y las características del árbol genealógico.

## Aspectos prácticos del Consejo Genético

La posibilidad de identificar la alteración génica responsable de la ELA hereditaria antes de la aparición de los primeros síntomas, constituye un nuevo fenómeno en el campo de la medicina, con una repercusión directa en las personas que padecen o están en riesgo de padecer esta patología. No cabe la menor duda de que su aplicación requiere el previo conocimiento, tanto por parte de los médicos y pacientes como de la población general, de los beneficios y riesgos que esta nueva situación supone, alguno de cuyos aspectos prácticos se plantean a continuación:

### *Características y pronóstico de la enfermedad hereditaria*

¿Cuál es el grado de especificidad del diagnóstico? Es decir, la pregunta clave ante el resultado de un estudio genético es ¿qué es verdad del mismo?.

La existencia de heterogeneidad genética, es decir, que la ELA familiar esté producida por distintos tipos de genes en las diferentes familias, identificándose en la actualidad más de 30 genes implicados en la aparición de la enfermedad es el primer problema que se plantea.

Es importante conocer los diferentes genes implicados, para poder a diferenciar distintas patologías desde el punto de vista genético.

Otro aspecto importante que considerar ante un asesoramiento genético, es la posibilidad de establecer una relación genotipo-fenotipo, es decir, la existencia de una asociación entre el tipo de mutación y las características clínicas de la enfermedad. Pero, en el caso de la ELA y hasta la fecha, no se han encontrado relaciones de este tipo, y sí, sin embargo, una variabilidad excepcional de diferentes mutaciones que dan lugar a síntomas clínicos muy similares (lo que en cambio es muy útil para esclarecer cuáles son las causas de la enfermedad).

### *Estimación del riesgo de recurrencia*

Este es el **problema central del proceso de asesoramiento genético**. El cálculo del riesgo puede realizarse más fácilmente en aquellos casos en los que conocemos el diagnóstico específico de la enfermedad y su modo de herencia (herencia autosómica dominante provocada por mutaciones).

Pero, en la mayoría de los casos, la estimación de riesgo es de tipo empírico, es decir, basado en datos previamente observados de forma objetiva y no sesgada (datos de tipo familiar y clínico).

Además, existe una variable más para el análisis de la herencia que llamamos penetrancia, muy importante a tener en cuenta incluso en los casos de herencia conocida.

La penetrancia es la probabilidad, dentro de una familia, de sufrir los síntomas clínicos de la enfermedad en aquellos miembros que portan mutaciones. Se ha comprobado en diferentes estudios familiares que la penetrancia no es el 100%, es decir, que **no en todos los casos** en que se encuentra una mutación en el gen **van a aparecer síntomas clínicos** a lo largo de su vida, i es posible que nunca padezcan una ELA!

Esto plantea diferentes cuestiones desde el punto de vista ético, que debatiremos a continuación, como: ¿hasta qué punto es positivo conocer los resultados de un estudio genético que, en realidad, no te da la absoluta seguridad de si se va a padecer o no la enfermedad?

La realización de análisis de genética molecular es, hoy en día, una herramienta fundamental a la hora de determinar el riesgo de recurrencia.

### *Mecanismos de prevención de la enfermedad*

En muchas ocasiones y especialmente en aquellas enfermedades en las que se puede realizar un diagnóstico presintomático, la información genética puede ser de gran relevancia para planificar su vida personal y familiar, a pesar de la ausencia de tratamiento curativo.

En otras enfermedades neurodegenerativas se realiza un test genético de preimplantación. Esto se lleva a cabo mediante los siguientes pasos:

- En primer lugar, un test genético a una pareja, en la que uno de los dos miembros es susceptible de padecer una enfermedad (pertenece a una familia en que varios miembros padecen la misma enfermedad)
- Si son portadores del gen, reciben consejo genético y son admitidos en un programa de fertilización in vitro (FIV)
- La mujer es tratada con hormonas que dan lugar a múltiples óvulos
- Los óvulos son fertilizados con espermatozoides del marido
- Los óvulos fertilizados crecen hasta formar un pequeño embrión de unas 16 células.
- Se toma entonces una célula de estos "preembriones" y se analiza con el mismo test genético que a los padres
- Los embriones que han resultado negativos en el test se implantan en el útero materno (congelando el resto de los embriones negativos para futuras implantaciones)

Queda una pregunta en el aire ¿qué opción se debe mantener ante la posibilidad de utilizar este avance de la ciencia médica?

Probablemente este tipo de prácticas sea positivo siempre que se cuente con un programa médico seguro en donde se conozca perfectamente cuáles son las causas genéticas de la enfermedad. El problema fundamental probablemente sea el sistema sanitario con que se cuente.

## Aspectos éticos del consejo genético

### *Estudio diagnóstico sin consentimiento informado*

Siempre se debe garantizar el principio de autonomía del individuo, será él quien decida libremente, y con conocimiento de causa, sobre aquellas acciones que puedan tener una repercusión importante en su vida.

Es, por lo tanto, responsabilidad del médico que solicita los análisis, informar puntualmente de los síntomas y pronóstico de la enfermedad, las características y posibilidades diagnósticas del análisis, las posibles complicaciones de un resultado positivo y de los medios de prevención de la enfermedad actualmente a su alcance.

### *Análisis de diagnóstico en menores de edad.*

La recomendación internacional al respecto invita a no llevar a cabo dichos análisis diagnósticos, dado que no representa un beneficio para el niño y, evidentemente se le cierra la opción de poder decidir por sí mismo en un futuro.

## *Confidencialidad*

La discriminación genética en el empleo o el sistema de seguro sanitario constituye hoy en día un grave problema en algunos países con una gran industria de seguros privados. Aunque no es ésta la situación general en España, ocasionalmente se nos plantean dilemas de difícil solución. ¿Según qué criterios definiríamos las circunstancias en las que los intereses de otras personas deberían ser considerados preferentes a los del propio individuo?

## *Política de las pruebas de detección (cribado)*

Los programas de detección de patología para las cuáles no se dispone de tratamiento efectivo son hoy en día un tema de controversia.

Hace diez años, las pruebas genéticas comerciales para la ELA se limitaban a la secuenciación del gen SOD1. Recientemente se ha experimentado un rápido progreso en el descubrimiento de genes asociados a la ELA, y una creciente apreciación del componente genético de las variantes familiares y esporádicas.

La evaluación individual de cada caso es extremadamente importante, dado que los procedimientos y técnicas a seguir pueden variar considerablemente dependiendo de las circunstancias familiares y personales.

El neurólogo tiene la responsabilidad profesional de garantizar que las personas que padecen, o están en riesgo de padecer, una enfermedad neurológica hereditaria, reciban un apropiado asesoramiento genético que reúna los criterios básicos de calidad aceptados y exigidos en la práctica médica.

Pero, al mismo tiempo, hay que tener muy en cuenta que los objetivos y el proceso del asesoramiento genético están directamente relacionados con el individuo y sus familiares, por lo que inevitablemente varían en función de las actitudes y deseos de los mismos, así como de aquellos pertenecientes al entorno en el que viven.

Además, el éxito o el fracaso del asesoramiento genético (extremadamente difícil de evaluar) no debe medirse por el efecto que pueda tener sobre la frecuencia de la enfermedad en la población, sino por nuestra capacidad de ayudar a una persona/familia que vive con ELA a resolver sus problemas de acuerdo a sus propias circunstancias.

## **La importancia de un diagnóstico genético**

A pesar de los desafíos y limitaciones de la tecnología actual, las pruebas genéticas tienen el potencial de aportar una valiosa información a las personas y familias afectadas por la ELA. Muchas de ellas desean saber por qué desarrollaron la enfermedad y comprender la causa les puede permitir aceptar la situación y avanzar, así como facilitar la inscripción en estudios clínicos específicos de genes.

Un diagnóstico genético tiene implicaciones importantes para los miembros de la familia, ya que permite una evaluación de riesgos específicos y brinda la oportunidad de someterse a pruebas presintomáticas.

Las personas en riesgo pueden desear conocer su estado genético para planificar aspectos de sus vidas como la educación, su carrera profesional, su economía, los seguros, vigilancia de enfermedades y la participación en investigaciones.

Aunque la evaluación genética debería ofrecerse a todas las personas con ELA, la decisión de aceptarla sigue siendo personal, y algunas personas y familias pueden tener dificultades para tomar esta decisión. En tales casos o en cualquier caso de pruebas genéticas, la remisión a un asesor genético puede ser apropiada. El asesoramiento genético previo a la prueba ayudará a las personas a anticipar el impacto de las pruebas en su contexto personal y familiar. Se deben enfatizar las limitaciones de las pruebas genéticas, incluidas las siguientes:

- (a) Un resultado negativo no quiere decir que no haya otra base genética o contribución a la enfermedad.
- (b) La prueba puede no ser informativa si se identifica una variante de significado incierto.
- (c) Los resultados positivos no permiten de manera uniforme la predicción de la penetrancia o el curso de la enfermedad. Las familias que no están preparadas para someterse a pruebas genéticas pueden considerar la posibilidad de hacer uso de un banco de ADN para permitir pruebas futuras.