

1. IDENTIFICACIÓN DE RIESGOS	<p>A. Variables socio-demográficas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Edad: Menor de 19 y mayor de 35 2. Nivel educativo: bajo 3. Nivel socioeconómico: bajo 4. Estado civil: soltera o unión inestable <p>B. Antecedentes médicos</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hipertensión arterial 2. Diabetes mellitus 3. Epilepsia 4. Enfermedad tiroidea 5. Terapia anticoagulante 6. Cardiopatías 7. Enfermedad renal 8. Medicamentos <p>C. Antecedentes reproductivos</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Numero de gestaciones: ninguna ó >3 2. Periodo intergenésico <2años 3. Abortos 4. Muertes perinatales 5. Malformaciones fetales 6. Cirugías pélvicas: cesáreas 	<p>D. Estilo de vida</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tabaco 2. Cocaína 3. Alcohol 4. Solventes orgánicos y tóxicos 5. Cafeína >320mg/día <p>E. Examen Físico</p>
2. INTERVENCIONES	<p>A. Diagnósticas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tamizaje genético 2. Tamizaje serológico: rubéola, sífilis, VIH, toxoplasmosis, hepatitis B, citomegalovirus. 3. Tamizaje cáncer de cervix: Citología <p>B. Preventivas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Suplementación con Acido Fólico: para prevención de defectos del tubo neural 2. Valoración nutricional. 3. Cambio de hábitos 	
3. EDUCACIÓN	<p>A. Anticoncepción</p> <p>B. Control prenatal</p> <p>C. Prevención de ETS</p>	

TABLA 9.1. COMPONENTES DE LA ATENCION PRECONCEPCIONAL

10 ASesoramiento Genético

José Luis Ramírez

CONCEPTOS BASICOS

Una de las definiciones más adecuadas sobre el asesoramiento genético, fue propuesta por un comité de expertos de la Sociedad Americana de Genética Humana. Dicho comité lo considera como un proceso de comunicación que trata de los aspectos humanos asociados con la presencia o riesgo de recurrencia de una determinada alteración genética en una familia. Supone el esfuerzo de profesionales debidamente capacitados con el fin de ayudar a:

- Entender el diagnóstico, curso futuro y posible control de una determinada alteración genética.
- Comprender los mecanismos hereditarios que contribuyen a producir tal alteración y el riesgo que de que se repita en otros miembros de la familia.

- Identificar las posibles alternativas para controlar dicho riesgo.
- Elegir la mejor decisión, según los objetivos familiares y los patrones éticos y culturales para actuar en la forma más apropiada.
- Adaptarse a una determinada alteración o al riesgo de repetición.

La importancia del asesoramiento genético aumenta a medida que se identifican nuevos desórdenes hereditarios, se entiende mejor su forma de transmisión y se emplean métodos de estudio más especializados. A continuación se exponen algunos conceptos básicos de utilidad para el médico general.

CONCEPTOS GENERALES SOBRE GENÉTICA

Para mayor comprensión es útil familiarizarse con algunos términos comúnmente utilizados. Las características hereditarias se transmiten de una generación a otra a través de los cromosomas, complejas estructuras constituidas por ácidos nucleicos y proteínas localizadas en el núcleo celular.

En la especie humana cada una de las células del organismo, con excepción de las células sexuales, posee 46 cromosomas, los cuales se disponen en 23 pares; 22 de ellos son cromosomas no sexuales –autosomas– y un par de cromosomas sexuales –aloesoma–. Éstos corresponden a dos cromosomas X en la mujer y un X y un Y en el varón. Así se establece en cada sexo un complemento cromosómico de 46 cromosomas, en los cuales está contenida la información genética –*genotipo*– para el control del desarrollo y de las diferentes características –*fenotipo*– presentes en un individuo.

Los autosomas conforman parejas de cromosomas homólogos. Cada miembro del par tiene la misma configuración y material genético. Los cromosomas sexuales son heterólogos: el X difiere del Y tanto en el tamaño como en la función. Los autosomas contienen numerosos genes que determinan la estructura y la función del organismo en general, mientras que los cromosomas sexuales poseen además genes comprometidos en la determinación del fenotipo sexual. Todos estos genes se disponen en una forma lineal en el interior de cada uno de los cromosomas.

Los genes que se localizan en los autosomas se denominan genes autosómicos y los del cromosoma X, genes ligados al X. El ser humano es un organismo diploide que posee dos juegos de cromosomas (23 x 2), cada uno de estos proviene de cada progenitor. Cada par de cromosomas homólogos tiene determinantes genéticos comparables, localizados en la misma posición –locus– en cada uno de los cromosomas del par. Estas parejas de determinantes genéticos reciben el nombre de alelos y normalmente trabajan juntos en el control de las diferentes características del fenotipo. Los alelos corresponden a formas alternas de un gen. Con excepción de los genes situados en los cromosomas X y Y del varón, cada determinante genético está presente en doble dosis y cada dosis procede de uno de los progenitores.

En un organismo vivo ambos alelos pueden producir el mismo efecto y en tal caso, puesto que ambos miembros del par son iguales, dicho organismo se denomina homocigótico. Por el contrario, cuando el efecto de ambos alelos es diferente se denomina heterocigótico. Un alelo tiene un efecto dominante cuando se expresa siempre en el fenotipo, tanto en el organismo *homocigótico* como el *heterocigótico*. Un alelo tiene efecto recesivo cuando solo se expresa en el organismo homocigótico.

A las definiciones de dominante y recesivo presentadas por Mendel se les da en ocasiones un significado diferente, lo cual conduce a su uso inadecuado. En términos precisos tales denominaciones se refieren al rasgo o característica y no al gen: por tanto, el rasgo o característica –la expresión fenotípica de un gen– es dominante o recesiva, mejor que el propio gen.

Sin embargo los términos de gen dominante y gen recesivo se continúan usando en la actualidad. Un gen mutante se define como un determinante genético que se ha modificado en tal forma que puede dar origen a una característica anormal. El gen mutante puede expresarse en forma dominante o recesiva como se explicó anteriormente.

En resumen, puede decirse que una característica dominante se expresa cuando están presentes uno o los dos alelos. Y una recesiva solo cuando están ambos alelos. En cuanto a la herencia ligada al cromosoma X, como los varones poseen uno solo de estos cromosomas, se dice que son hemigigóticos con respecto a cualquier gen situado en dicho cromosoma.

Cuando ambos genes de un par pueden expresar su efecto, se habla de codominancia. Otras veces ambos genes lo hacen parcialmente produciendo un efecto intermedio. Debe anotarse que el efecto de los genes no es un fenómeno de “todo o nada” sino que depende de interacciones con otros genes, factores ambientales o ambos, como se deduce de las situaciones que se definen a continuación.

DIFERENTE EXPRESIVIDAD Es la gran variabilidad que ocurre en la expresión fenotípica de una determinada alteración genética. Tal variabilidad indica la influencia de todo el genotipo y del ambiente en la expresión fenotípica de un solo gen mutante.

PENETRANCIA Es la capacidad de un gen para alcanzar su expresión. La frecuencia con la cual se expresa un rasgo o característica es en ciertas ocasiones inferior al 100%; es decir, algunos individuos con un determinado genotipo no expresan el rasgo que éste determina. En tal caso el gen muestra falta de penetrancia. En términos matemáticos la penetrancia puede definirse como el porcentaje de individuos que poseen el gen mutante y expresan el efecto de dicho gen.

HETEROGENEIDAD GENÉTICA Cierta fenotipo o fenotipos muy similares pueden producirse de distintas maneras; es decir, diferentes loci –plural de locus– están implicados. Ocurre en trastornos heredados en forma recesiva en los cuales se conoce el efecto genético.

Una determinada alteración que comúnmente se hereda en forma autosómica dominante, mediante un análisis genético, revela en algunas familias un patrón de transmisión autosómico recesivo o ligado al cromosoma X. Ejemplos de lo anterior son entre otros el síndrome de Ehlers Danlos, la retinitis pigmentosa y la osteogénesis imperfecta.

HERENCIA MULTIFACTORIAL Más de un factor es responsable del desarrollo de un rasgo fisiológico o de una alteración clínica; por lo general, implica la combinación de factores genéticos y ambientales.

HERENCIA POLIGÉNICA La presencia de cierto rasgo se debe a múltiples genes situados en diferentes loci, los cuales manifiestan efectos aditivos.

Con base en los conceptos anteriores puede concluirse que el desarrollo de las características de un individuo tiene

un control genético, el cual está influenciado, además, por el medio ambiente.

NECESIDAD DE ASESORAMIENTO GENÉTICO

Las alteraciones que requieren los servicios de un asesor genético pueden clasificarse en tres grandes grupos según su etiología. Cada uno de estos exhibe un cambio en el material genético a escala citológica, química o funcional.

CROMOSÓMICAS Corresponden a variaciones en el número o en la estructura de los cromosomas y se asocian con un aumento, deficiencia o reorganización del material genético en forma tal, que interfieren con la normal producción de los gametos o trastornan inicialmente el desarrollo fetal. Dichas alteraciones generalmente no se heredan, pero producen síndromes clínicos bastante característicos, Cuadros 10.1, 10.2, 10.3; figuras 10.1, 10.2, 10.3.

En la actualidad varios autores consideran que alrededor del 50% de los cigotos humanos presentan alteraciones cromosómicas. Las tasas de alteraciones cromosómicas en abortos de embriones y fetos, en mortinatos y en niños nacidos vivos corresponden al 60,6 y 0,6% respectivamente.

MONOGÉNICAS Las alteraciones debidas a un solo gen presentan un defecto de material genético de orden subcromosómico o macromolecular, conocido como mutación; ésta puede ocurrir en dosis única, es decir, en un solo alelo de un par o en dosis doble si sucede en ambos alelos. Estos genes mutantes se pueden localizar tanto en los autosomas como en el cromosoma X y producen trastornos severos en el fenotipo.

Según lo anterior, pueden reconocerse los siguientes tipos de transmisión hereditaria: autosómica dominante, autosómica recesiva y ligada al cromosoma X, -dominante o recesiva-.

Hasta finales del 2001 se habían informado 13.173 enfermedades de origen genético en OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), el cual corresponde a la recopilación más completa sobre los genes humanos y sus funciones. De las entidades genéticas identificadas 12.272 (93,2%) son autosómicas de carácter dominante o recesivo, 742 (5,6%) ligadas al cromosoma X; 40 (0,3%) ligadas al cromosoma Y, y 59 (0,45%) relacionadas con alteraciones del ADN del cromosoma mitocondrial. El reciente estudio del genoma humano ha permitido el mapeo de 7.560 genes en los autosomas, 476 en el cromosoma X, 35 en el cromosoma Y, y 25 genes mitocondriales.

HERENCIA AUTOSÓMICA DOMINANTE Ocurre por la presencia de un gen mutante en uno o, menos frecuente, en los dos miembros de un par de autosomas homólogos. Teóricamente pueden existir varios tipos de uniones entre progenitores en los cuales uno o los dos miembros de la pareja poseen un gen D mutante. En la práctica, la unión entre progenitores con genotipo Dd (heterocigótico para el gen mutante), X dd (homocigótico para el alelo normal), es la más común; los otros tipos presentan una frecuencia menor. La herencia autosómica dominante exhibe las siguientes características:

- El individuo hereda el gen mutante -dominante- está afectado aunque el otro alelo -recesivo- sea normal.

- El individuo afectado tiene uno de sus padres afectados, excepto cuando se presume que se ha originado una nueva mutación.
- La alteración determinada por el gen mutante aparece en cada generación, sin excluir ninguna de ellas y se conoce con el nombre de transmisión vertical.
- La persona afectada (generalmente heterocigótica para el gen mutante) transmite la alteración al 50% de su progeñie.
- Las personas sanas de cada generación no transmiten el carácter a sus hijos.
- La aparición y transmisión de la alteración no están influidas por el sexo; tanto las mujeres como los hombres tienen las mismas probabilidades de presentar o transmitir la alteración.

Se indican, a continuación, varios de los trastornos clínicos que con alguna frecuencia se han observado en la Unidad de Genética Médica, de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia (Medellín): polidactilia, polisindactilia, ectrodactilia, acrocefalosindactilia (síndrome de Apert), disostosis craneofacial (síndrome de Crouzon), displasia cleidocraneana, disostosis mandibulofacial (síndrome de Treacher Collins), acondroplasia, síndrome de Marfan, síndrome de Waardenburg, neurofibromatosis de Von Recklinghausen, osteogénesis imperfecta -forma tardía-, y blefarofimosis familiar. Figura 10.4.

HERENCIA AUTOSÓMICA RECESIVA Se debe a la presencia de un gen mutante en cada uno de los miembros de un par de autosomas homólogos - estado homocigótico-. Cada uno de los padres aporta un gen mutante y al constituir una doble dosis de dichos genes, se expresa el efecto anormal. Pueden existir varios tipos de uniones, en las cuales uno de los progenitores o los dos presentan el gen mutante en dosis única o doble. Sin embargo, en la práctica, la unión entre dos progenitores con el genotipo Dd -heterocigótico para el gen recesivo- es la más frecuente; las otras uniones ocurren muy rara vez.

La herencia autosómica recesiva tiene las siguientes características:

1. Casi nunca se observa la alteración en los padres, ancestros, progeñie o parientes del individuo afectado.
2. Los hermanos del individuo afectado tiene una probabilidad de 1 en 4 de sufrir la misma alteración.
3. Ambos sexos tiene la misma probabilidad de sufrir la alteración.
4. Los padres de los individuos afectados con frecuencia están emparentados (consanguinidad). Mientras más rara es la alteración, mayor es la frecuencia de consanguinidad en los padres.
5. En las uniones con una progeñie poco numerosa aparecen con mayor frecuencia los casos esporádicos.

Debe anotarse que por definición, los genes recesivos no se expresan en los heterocigóticos; sin embargo, muchos de estos genes aunque no causan ninguna alteración clínica manifiesta, pueden producir un efecto en el fenotipo que se detecta si se utilizan los métodos de estudio adecuados. En la actualidad se conocen alrededor de 1.100 trastornos clínicos que se transmiten en forma autosómica recesiva. A continuación se mencionan algunos ejemplos de casos observados en nuestra consulta

CUADRO 10.1. ALTERACIONES NUMERICAS AUTOSÓMICAS MÁS COMUNES			
Síndrome	Frecuencia	Manifestaciones clínicas	Figuras
S. Down Trisomía del crom 21	1:800	Retardo mental	10.1a)
		Braquicefalia	
		Puente nasal plano	
		Aberturas palpebrales orientadas hacia arriba y afuera	
		Pliegue epicántico interno	
		Protusión lingual	
		Clinodactilia del 5º dedo	
		Pliegue simiano	
		Anomalías cardíacas	
S. Edwards Trisomía del crom 18	1:8000	Retardo mental y del crecimiento	10.1b)
		Occipucio prominente	
		Orejas dismórficas	
		Blefarofimosis	
		Micrognatia	
		Esternón corto	
		CIV	
		Hipoplasia ungueal	
		Talones prominentes	
S. Patau Trisomía del crom 13	1: 25000	Retardo mental	10.1c)
		Holoprosencefalia	
		Microcefalia	
		Orejas dismórficas	
		Microftalmía	
		Defectos de cuero cabelludo	
		Labio y paladar hendidos	
Polidactilia			

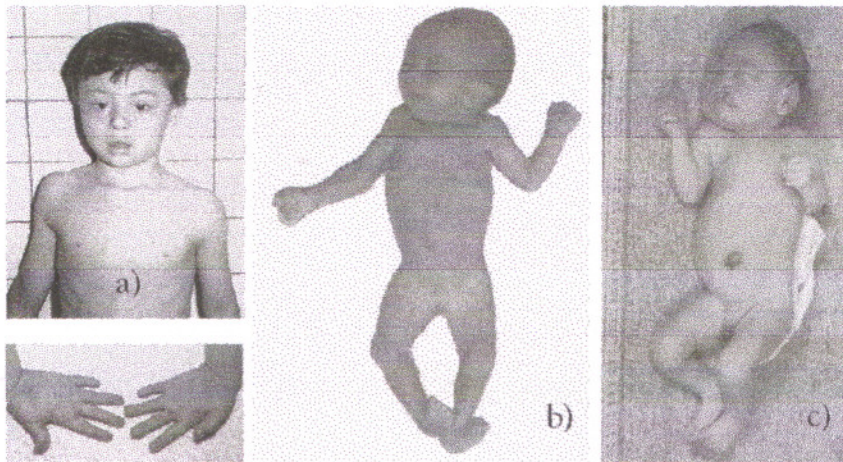


Figura 10.1

CUADRO 10.2. ALTERACIONES NUMÉRICAS DE LOS CROMOSOMAS SEXUALES MÁS COMUNES					
Síndrome	Cariotipo	Sexo	Frecuencia	Manifestaciones clínicas	Figuras
S. Turner	45, X0	Fem	1:1000	Baja estatura	10.2a)
				Retardo en las características sexuales secundarias	
				Cuello alado	
				Cubito valgus	
				Amenorrea primaria	
				Infertilidad	
S. Klinefelter	47, XXY	Masc	1: 1080	Aspecto normal	10.2b)
				Ginecomastia	
				Microorquidia	
				Azoospermia	
				Inteligencia leve disminución	
				Infertilidad	
S. XYY	47, XYY	Masc	1: 1080	Aspecto normal	10.2c)

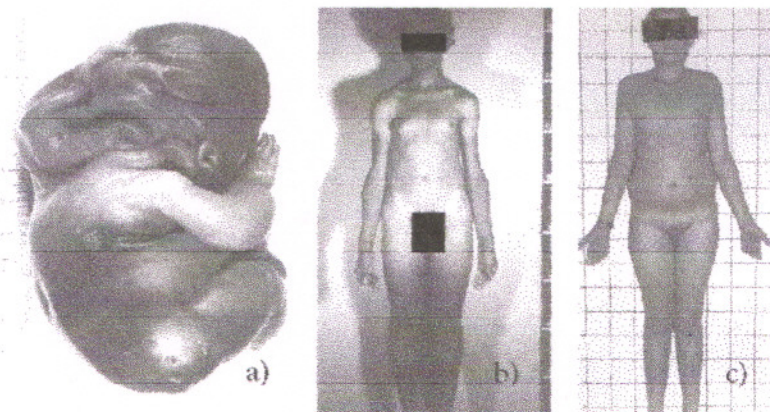


Figura 10.2

CUADRO 10.3. ALTERACIONES ESTRUCTURALES AUTOSÓMICAS MÁS COMUNES			
Síndrome	Cariotipo	Manifestaciones clínicas	Figuras
S. Lejeune S. maullido del gato S. Delección 5p-	46,del 5p-	Llanto como el maullido del gato en la infancia	10.3a)
		Microcefalia	
		Retardo mental	
		Crecimiento lento	
		Rasgos faciales dismórficos	
S. Wolf-Hirshhorn S. Delección 4p-	46,del 4p-	Deficiencia mental y del crecimiento	10.3b)
		Rasgos craneofaciales dismórficos	
		Anomalías de extremidades	
		Defectos cardíacos	



Figura 10.3

S. de Waardenburg
Tipo IDisostosis
CleidocraneanaDisostosis
Mandibulo-Facial

Blefarofimosis

Figura 10.4

genética: albinismo oculocutáneo, enfermedad fibroquística del páncreas, galactosemia, homocistinuria, hiperplasia adrenal virilizante congénita, atrofia muscular infantil –Werdnig Hoffman–, microcefalia hereditaria, síndrome de Morquio, displasia condroectodérmica –síndrome de Ellis Van Creveld–, degeneración hepatolenticular –enfermedad de Wilson– y osteogénesis imperfecta –enfermedad de Vrolik–.

HERENCIA LIGADA AL CROMOSOMA X Resulta de la transmisión de genes contenidos en el cromosoma X. Este tipo de herencia puede ser de carácter dominante o recesivo como la herencia autosómica; sin embargo, hay dos diferencias importantes que deben tenerse en cuenta:

1. Como los varones poseen un solo cromosoma X, son siempre hemigigóticos y en consecuencia muestran los efectos de un gen mutante independiente de que sea dominante o recesivo.
2. El varón siempre transmite su cromosoma Y a sus hijos del mismo sexo, por lo tanto no les cede a ellos su cromosoma X. Lo anterior explica el por qué nunca ocurre transmisión de varón a varón de una alteración dominante o recesiva ligada

al cromosoma X. En la actualidad se conocen cerca de 200 trastornos clínicos que se transmiten ligados al cromosoma X.

Herencia dominante ligada al cromosoma X Ocurre cuando un gen mutante con efecto dominante se transmite en un cromosoma X. Hipotéticamente pueden ocurrir varios tipos de uniones; sin embargo, solo aquellos en los cuales uno de los progenitores está afectado y el otro sano, pueden considerarse en la práctica. Este tipo de herencia tiene las siguientes características:

- Es más difícil reconocer su patrón de transmisión.
- El gen mutante se manifiesta tanto en los varones hemigigóticos, como en las mujeres heterocigóticas. No existen mujeres portadoras sanas.
- Clínicamente se observa que el efecto es más severo en los varones posiblemente por la carencia de un alelo normal que no obstante su recesividad, podría modificar la acción del gen mutante.
- Si el padre está afectado, transmite la alteración a través del cromosoma X a todas sus hijas; por ésta razón, en estas familias hay un exceso de mujeres afectadas. Los hijos varones son

absolutamente normales ya que no hay transmisión de varón a varón. Si la madre está afectada transmite la alteración a la mitad de la progenie de cada sexo, esto se debe a que el cromosoma X que contiene el gen mutante puede transmitirse tanto a varones como a mujeres.

- Las alteraciones que tienen este patrón de transmisión son pocas.

Como ejemplos de este tipo de herencia pueden citarse los siguientes: osteodistrofia hereditaria (Albright), incontinencia pigmento y el raquitismo resistente a la vitamina D.

Herencia recesiva ligada al cromosoma X. Resulta cuando un gen mutante con efecto recesivo se transmite en un cromosoma X. Solo las uniones XrY x XRRR; XrY x XRRr son las más probables. Las demás son hipotéticas. Este tipo de herencia tiene las siguientes características:

- Si la madre lleva en uno de sus cromosomas X un gen mutado recesivo – portador –, la mitad de sus hijos varones está afectada debido a que son hemigóticos para dicho gen; la mitad de las hijas son portadoras y el resto de la progenie, varones y mujeres, es normal.
- Si el padre está afectado, transmite el gen mutado recesivo a todas sus hijas, las cuales serán portadoras sanas; los hijos varones como no reciben el cromosoma X del padre son completamente normales.
- Si un hombre afectado se une a una mujer portadora, la mitad de las hijas resulta afectada y el resto es normal.

Algunos ejemplos de la herencia recesiva ligada al cromosoma X observados en nuestra consulta genética son los siguientes: *distrofia muscular pseudohipertrófica –tipo Duchenne–*, *displasia ectodérmica hipohidrótica*, *hidrocefalia por estenosis del conducto de Silvio* y una forma de *retinitis pigmentosa*.

POLIGÉNICA Corresponde a alteraciones en las que intervienen varios genes con efecto aditivo que interaccionan con agentes ambientales generalmente inespecíficos (herencia multifactorial). En la actualidad se conocen varias alteraciones que tienen un origen poligénico; el cuadro clínico que muestran presenta el efecto acumulativo y la interacción de muchos genes con efectos positivos o negativos; no se conoce el número exacto de los genes que intervienen.

La herencia de tipo multifactorial tiene las siguientes características:

- Los padres pueden ser normales.
- Hay aumento en el riesgo de recurrencia de estas alteraciones poligénicas en los parientes de primero, segundo o tercer grado del individuo afectado, si se compara con la población general.
- La alteración puede predominar en uno u otro sexo.
- El riesgo de recurrencia aumenta en proporción directa con la severidad de la alteración en un determinado individuo y con el número de parientes afectados de primero y segundo grado.
- Los factores ambientales contribuyen al desarrollo de dichas alteraciones; sin embargo, su naturaleza e interacción con factores genéticos no están claramente establecidas.
- Las alteraciones de tipo multifactorial se caracterizan morfológicamente porque generalmente comprometen un solo sistema orgánico o tejido.

Las alteraciones de tipo multifactorial más comunes son:

- Paladar hendido
- Labio hendido con o sin paladar hendido
- Pie “chapín” –equinvaro–
- Displasia congénita de cadera
- Escoliosis congénita
- Defectos del tubo neural
- Hidrocefalia
- Estenosis pilórica
- Megacolon congénito
- Cardiopatías congénitas
- Malformaciones urinarias
- Otras alteraciones consideradas como poligénicas son: hipertensión esencial, enfermedad cardíaca arteriosclerótica, alergias –atopias–, esquizofrenia e hipercolesterolemia familiar.

HERENCIA MITOCONDRIAL Numerosos estudios en las dos últimas décadas han permitido reconocer varias entidades que se originan por mutaciones del ADN mitocondrial. Entre ellas se mencionan la atrofia óptica de Leber y varias miopatías. La transmisión de estas alteraciones se efectúa por vía materna, los varones no transmiten las mismas.

ETIOLOGÍA POSIBLEMENTE GENÉTICA En esta categoría se incluyen aquellas alteraciones en que por una u otra razón no puede apreciarse la presencia o ausencia de factores genéticos, ni la probabilidad de recurrencia está clara; pueden considerarse dos subgrupos:

1. Con un componente genético probable, debido a que la historia familiar sugiere un elemento genético que no es posible identificar. Este es el caso de algunas familias que presentan múltiples casos de leucemia o síndrome de Poland. Otras veces la posibilidad de que estén implicados factores genéticos se basa en la experiencia previa del clínico o en alguna información aún incompleta obtenida de la literatura.
2. El componente genético es incierto y por lo tanto nada puede decirse acerca de la probabilidad de recurrencia. En muchos de estos casos el diagnóstico es descriptivo debido a que es imposible una designación específica. Numerosos casos de malformaciones congénitas múltiples y trastornos en el aprendizaje se clasifican en este subgrupo.

ETIOLOGÍA NO GENÉTICA Alrededor del 20% de las consultas en los servicios de genética corresponden a este grupo de alteraciones. La gran mayoría de estas se clasifican en los siguientes subgrupos:

1. Alteraciones del desarrollo embriológico que se manifiestan por malformaciones congénitas únicas o múltiples, sin que exista evidencia de factores genéticos o teratógenos conocidos.
2. Alteraciones por exposición in útero a factores ambientales –teratógenos– entre los cuales pueden mencionarse agentes químicos y drogas, agentes infecciosos y las radiaciones.

SITUACIONES EN LAS CUALES SE SOLICITA ASESORAMIENTO GENÉTICO

Los riesgos e implicaciones de una determinada alteración genética hacen que un número cada vez mayor de personas soliciten asesoramiento genético. Se mencionan a continuación cuáles personas y en qué situaciones se requiere dicha asesoría.

- Los padres de niños con alteraciones cromosómicas; ejemplos: síndrome de Down, Síndrome de Turner.
- Los padres de un niño afectado por una alteración autosómica recesiva; ejemplos: enfermedad fibroquística del páncreas, fenilcetonuria.
- Padres de niños afectados por alteraciones transmitidas en forma dominante pero cuya aparición es esporádica; ejemplos: síndrome de Apert o de Crouzon. En estos casos se presume una neomutación.
- Individuos diferentes a los padres, provenientes de familias con alteraciones autosómicas dominantes; ejemplos: hermanos o tíos de individuos que presentan acondroplasia.
- Los padres o hermanas de un varón con una alteración de tipo recesivo ligada al cromosoma X; ejemplos: en la distrofia muscular progresiva (Duchène).
- Los padres de niños con alteraciones congénitas comunes; ejemplos: labio o paladar hendido, defectos del tubo neural, cardiopatía congénita.
- Los padres de niños con alteraciones producidas por factores ambientales y que a veces pueden simular una alteración genética –fenocopias–, ejemplos: alteraciones por drogas y virus.
- Padres de niños que presentan retardo mental y múltiples anomalías.
- Parejas con lazos de consanguinidad que desean conocer futuros riesgos para su prole.
- Agencias de adopción que en ocasiones solicitan asesoramiento en casos especiales.
- Parejas con abortos o mortinatos repetidos.
- Parejas mayores de 30 años por los posibles riesgos que implica el factor edad.

ETAPAS A SEGUIR EN EL PROCESO DE ASESORAMIENTO GENÉTICO

Según Fraser, en todo proceso de asesoramiento genético deben seguirse cuatro etapas:

ETAPA I Establecer el riesgo de repetición de una alteración genética. Se sugiere los siguientes tres pasos para establecer el riesgo de repetición:

1. Un diagnóstico muy preciso del tipo de alteración genética en la persona afectada. Esto es de suma importancia antes de iniciar cualquier proceso de asesoría genética puesto que un diagnóstico equivocado conduce a un asesoramiento genético incorrecto. Una de las mayores dificultades para el diagnóstico es la gran heterogeneidad genética. Muchos desórdenes similares que inicialmente se consideraban como una sola entidad, actualmente corresponden a enfermedades genéticamente diferentes –genocopias–. Cada una de éstas difiere en el modo de transmisión y por lo tanto el asesoramiento genético es diferente.

Por otra parte algunas alteraciones genéticas pueden ser imitadas por agentes ambientales –fenocopias– o por alteraciones cromosómicas. Rimoin y colaboradores, han demostrado el problema de la heterogeneidad genética en el hipogonadismo masculino. Según este investigador, el hipogonadismo masculino puede ocurrir por defectos en un solo gen –síndromes de Kallman y de Reifstein–, por aberraciones cromosómicas –síndrome de Klinefelter– y de agentes ambientales –parotiditis, irradiación, trauma–. Lo anterior permite concluir que el asesoramiento genético para el hipogonadismo masculino varía según la causa.

Otra gran dificultad en el diagnóstico genético es la gran variación clínica de la expresión de un gen mutante. Esto último es más evidente en ciertas entidades de carácter dominante en las cuales puede ser difícil reconocer todos los miembros afectados de una familia.

Para llegar a un diagnóstico preciso, además de una historia clínica detallada y un examen físico completo, es necesario acudir en ciertos casos a procedimientos especiales. Entre estos pueden mencionarse: análisis citogenético (cariotipo); identificaciones cualitativas y cuantitativas de azúcares, ácidos orgánicos, aminoácidos, mucopolisacáridos y ácido úrico; estudios enzimáticos; electroforesis de hemoglobina; análisis hematológicos y de médula ósea; biopsia de diferentes tejidos y órganos para estudios histológicos, de ultraestructura y bioquímicos; técnicas de análisis molecular (DNA y RNA); estudios electrofisiológicos en diferentes órganos; audiogramas; pruebas inmunológicas; estudios imagenológicos; estudios de ultrasonido; pruebas de función hepática y renal; niveles de enzima en músculo; niveles de colesterol y triglicéridos en suero, electroforesis de lipoproteínas; niveles de metabolitos en sangre; niveles hormonales en sangre y orina; análisis de líquido cefalorraquídeo para ciertos metabolitos específicos; estudio del semen y recuento de espermatozoides; estudios serológicos y microbiológicos para teratógenos de tipo infeccioso.

2. Una historia familiar detallada: la elaboración cuidadosa de la historia familiar es una parte esencial en el proceso de asesoría. En dicha historia deben incluirse datos totales como edad de los padres, procedencia, antecedentes raciales, consanguinidad, antecedentes obstétricos (abortos, prematuros, mortinatos, gemelaridad), edad, sexo y condiciones de salud de padres, abuelos e hijos vivos; antecedentes y causas de muerte de familiares cercanos.

Los padres, hermanos e hijos de un individuo afectado deben estudiarse con mayor detenimiento tratando de buscar evidencias de alteración en dichos miembros de la familia. Puede ser útil también incluir la información acerca de familiares más lejanos, la elaboración del árbol familiar –genealogía– es de gran ayuda; en muchos casos puede dar información suficiente el patrón de transmisión y el posible riesgo genético de una alteración, aún sin definir su diagnóstico. Esto tiene particular importancia para asesoramiento genético de pacientes con entidades no descritas antes.

3. Obtención de información en la literatura. Es prácticamente imposible conocer todos los aspectos referentes a cada alteración genética. Precuentemente aparecen ciertas entidades con las cuales se tiene poca experiencia. En tales casos

es necesario buscar información en la literatura con el fin de proporcionar el más adecuado asesoramiento genético. Dicha información permite documentarse sobre la heterogeneidad genética, el grado de penetrancia de cierta alteración o la existencia de fenocopias que se podrían confundir con el desorden en cuestión y además de los nuevos métodos desarrollados para el diagnóstico de varios trastornos genéticos (técnicas de genética molecular).

ETAPA II Explicar el riesgo de recurrencia en términos comprensibles para quien busca asesoramiento genético. En esta etapa es importante tener en cuenta el nivel educacional de quien se va a asesorar. Algunas personas no captan fácilmente el concepto de probabilidad y muy frecuentemente interpretan mal el significado de un riesgo. Por esta razón a veces es necesario usar comparaciones muy sencillas o valerse de ayudas visuales. Una vez entendido el concepto de probabilidad en términos abstractos, debe explicarse muy claramente lo que implica un riesgo de recurrencia desde el punto de vista práctico y personal. Wood y Gardner clasifican el riesgo de recurrencia en tres categorías: alto, bajo y moderado.

Entidades con alto riesgo. Tienen una probabilidad de recurrencia de 1 en 10 (10%) o mayor. Aquí se incluyen:

- Alteraciones autosómicas dominantes, con un riesgo de recurrencia de 1 en 2 (50%).
- Alteraciones autosómicas recesivas con un riesgo de recurrencia de 1 en 4 (25%).
- Entidades recesivas ligadas al cromosoma X, con un riesgo de recurrencia de 1 en 2 (50%) para los varones afectados y mujeres portadoras.
- Algunas translocaciones balanceadas de ciertos cromosomas con un riesgo de recurrencia entre 6 y 20% si la madre es portadora de dicha translocación o solo 2% si el padre es portador. El riesgo más alto sería de 100%, el cual se observa en casos como el síndrome de Down por translocación 21/21.

Entidades de bajo riesgo. Tienen un riesgo de recurrencia menor de 1 en 20 (5%). En esta se consideran los desórdenes causados por nuevas mutaciones genéticas y algunas de tipo multifactorial.

Entidades con riesgo moderado. Tienen un riesgo de recurrencia comprendido entre las dos cifras antes mencionadas.

Aquí se incluyen desórdenes multifactoriales debidos posiblemente a la acción de varios genes –poligénica– y factores ambientales; por ejemplo: defectos del tubo neural o cardiopatías congénitas.

ETAPA III Ayudar a comprender el significado de un riesgo y orientarlo en cuanto a sus decisiones futuras. En el asesoramiento genético la comunicación es un elemento central. Como en muchas áreas de la medicina, resulta muy útil la capacidad de obtener la confianza de quienes consultan, de comprender los problemas emocionales a veces muy complejos que motivan dicha consulta, de poder comunicar los hechos claros para el profano y de discutir la situación individual con el debido equilibrio de simpatía y objetividad.

La responsabilidad del consejero genético no debe limitarse solamente a calcular la magnitud del riesgo de recurrencia de una determinada entidad. Es de gran importancia ayudar al consultante a comprender las implicaciones de dicho riesgo desde el punto de vista psicológico, familiar, social, legal, y económico; luego orientarlo en cuanto a las decisiones que pueden adoptarse en un caso particular, pero sin presiones. En términos muy amplios, dichas decisiones pueden incluir evitar nuevos embarazos, emplear medidas eugenésicas o considerar la adopción.

ETAPA IV Continuar y evaluar el proceso de asesoramiento genético. La continuación del proceso de asesoría es conveniente por las siguientes razones:

- La actitud de las personas ante un determinado riesgo puede cambiar con el tiempo.
- Ofrece oportunidad de beneficiarse de nuevas investigaciones y adelantos en el campo de la genética médica. Como ejemplo pueden citarse los métodos modernos de diagnóstico prenatal e identificación de portadores sanos mediante análisis molecular.
- Da la oportunidad de enmendar posibles errores en el diagnóstico y apreciación de fallas en el proceso de comunicación.
- En conclusión se puede afirmar que el asesoramiento genético es una terapia que implica suma responsabilidad, debido al impacto psicológico que ocasiona una alteración genética en los miembros de una familia.

LECTURAS RECOMENDADAS

Jones KL: *Smith's Recognizable patterns of human malformation*. 6th ed. Elsevier-Saunders. 2006.

Gorling RJ, Cohen MM Jr, Hennekam *Syndromes of the head and neck*. 4th ed. New York: Oxford University Press, 2001.

Schinzl A: *catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man*. New York. Walter de Gruyter 2001.

Online mendelian inheritance in man, OMIM (TM). Mc Kusick Nathans Institute for Genetic Medicine, John Hopkins University (Baltimore, Md) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, Md) 200. World Wide Web: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>.