



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: CONSEJO GENÉTICO EN
ENFERMEDADES RARAS.

Autor: Ana Carmen Morán Gil.

Fecha: Julio 2020.

Tutor: Dr. Alberto García Redondo.

ÍNDICE:

1. RESUMEN.....	2
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	2
2.1. El consejo genético.....	2
2.1.1. Estimación del riesgo genético.....	3
2.1.2. Comunicación y consejo genético.....	4
2.1.3. Aspectos éticos.....	4
2.1.4. Información genética y su susceptibilidad.....	5
2.2. Las enfermedades raras.....	6
2.2.1. Características de las enfermedades raras.....	6
3. OBJETIVOS.....	6
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	7
5. RESULTADOS.....	7
5.1. Enfermedad de Huntington.....	7
5.1.1. Definición, fisiopatología y causas.....	7
5.1.2. Consejo genético en la enfermedad de Huntington.....	8
5.2. Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA).....	10
5.2.1. Definición, fisiopatología y causas.....	10
5.2.2. Consejo genético en la esclerosis lateral amiotrófica.....	13
5.3. Hemoglobinopatías: alfa y beta talasemias y anemia de las células falciformes.....	14
5.3.1. Definición, fisiopatología y causas.....	14
5.3.2. Consejo genético en las hemoglobinopatías.....	17
6. DISCUSIÓN.....	19
7. CONCLUSIONES.....	19
8. BIBLIOGRAFÍA.....	20

Abreviaturas:

- ALS: *amyotrophic lateral sclerosis*.
- ADN: ácido desoxirribonucleico.
- ELA: Esclerosis Lateral Amiotrófica.
- ELAe: Esclerosis Lateral Amiotrófica Esporádica.
- ELAf: Esclerosis Lateral Amiotrófica Familiar.
- Feder: Federación Española de Enfermedades Raras
- Hb: hemoglobina.
- HbA o HbA1: hemoglobina alfa 1.
- HbF: hemoglobina fetal.
- HbS: hemoglobina S.
- HLA: *Human leukocyte antigen* o antígenos leucocitarios humanos.
- HPLC: Cromatografía Líquida de alta eficacia.
- NIH: National Institutes of Health.
- SciElo: Scientific Electronic Library Online.
- Seagen: Sociedad Española de Asesoramiento Genético.
- SNC: sistema nervioso central.

1. RESUMEN

Las enfermedades raras reciben este nombre por su baja frecuencia y son en un gran número de ocasiones de origen genético. Por esta razón, la actuación de profesionales genetistas y, en concreto, especializados en consejo genético, es fundamental. El consejo genético es un ámbito de la genética en el que el profesional se encuentra directamente en contacto con el paciente, por lo que una buena formación es fundamental. El consejo genético en general, y en particular en las enfermedades raras, se puede enfocar desde distintos puntos de vista: la aparición de la enfermedad de cara al futuro, la planificación familiar y el consejo genético en el adulto. Para ayudar a clarificar estos conceptos nos hemos centrado en las siguientes enfermedades raras: enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y hemoglobinopatías; ya que cada una de ellas se enfoca más en un aspecto que las otras. Así, el consejo genético enfocado a la planificación familiar y la aparición de la enfermedad de cara al futuro se encuentra ligado sobre todo a la enfermedad de Huntington debido a su elevada penetrancia (100%) y su aparición tardía (es muy infrecuente su presentación en la época juvenil); la planificación familiar también está ligada a las hemoglobinopatías; y, finalmente, el consejo genético más enfocado al adulto es típico en el caso de la ELA. Todo esto recoge las actuaciones que se deberían llevar a cabo cuando una persona (*propositus*) acude a una consulta de consejo genético con la sospecha de poder presentar una enfermedad rara, pero es fundamental tener en cuenta que la actuación del consejero o asesor genético no empieza y acaba en la consulta, sino que debe ir más allá, teniendo en cuenta cómo puede afectar el conocer los resultados, el significado de riesgo e incluso un resultado negativo para la enfermedad, siendo esto último especialmente importante en casos como la enfermedad de Huntington, debiendo derivar a otros profesionales en caso de que fuera necesario.

Palabras clave: consejo genético, ELA, enfermedad rara, enfermedad de Huntington, hemoglobinopatías.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.

2.1. El consejo genético.

El término de “consejo genético” es un concepto difícil de definir, dado que ninguna definición abarca de manera satisfactoria todo aquello que este implica. A pesar de ello, el National Human Genome Research Institute del NIH en su versión en español define el término como “la interacción profesional entre un profesional médico con conocimientos especializados en genética y un individuo o una familia” (1); mientras que en el libro de Angus Clarke, “Harper’s Practical Genetic Counselling”, se da una definición más amplia y se entiende el consejo genético como “el proceso de ayudar a las personas a entender y a adaptarse a las implicaciones médicas, psicológicas y familiares de las contribuciones genéticas a una enfermedad”.¹

Una vez definido el término, es conveniente describir las funciones de las personas que se dedican al ejercicio profesional del consejo genético, es decir, los consejeros o asesores genéticos. Estos deben escuchar las preguntas y preocupaciones del paciente que acude a consulta (*propositus*) o su familia para abordar la cuestión con una empatía apropiada, siendo un proceso en el que ha de recogerse toda la información posible acerca del paciente y sus

¹ Angus Clarke. Genetics and genetic counselling: An introduction. En: Taylor & Francis Group. Harper’s Practical Genetic Counselling. Eight Edition. Boca Raton. CRC Press.; 2020. p. 5.

familiares, incluso de la parte de la familia que parece no estar implicada genéticamente hablando y para lo que será necesaria la elaboración de un árbol genealógico que ayude a aclarar las relaciones. El proceso de consejo genético integra la interpretación de la historia familiar y médica con el fin de valorar las posibilidades de ocurrencia o recurrencia de una enfermedad de origen o con componente genético; además, el profesional que lleva a cabo este trabajo, debe educar al paciente y/o familiares acerca de las implicaciones de la herencia, el manejo, la prevención y los recursos disponibles, y debe promover las elecciones informadas, adaptándose al riesgo o la condición subyacente. El proceso se desarrolla desde que el paciente y/o sus familiares entran por primera vez en la consulta hasta más allá de la posible toma de decisiones por parte de estos. En determinados casos, el consejero genético debe aportar un soporte psicológico y en caso de ser insuficiente se debe facilitar el acceso a ayudas psicológicas. (2)

La profesión del consejero genético se desarrolló en los Estados Unidos de América hace aproximadamente unos cincuenta años, produciéndose su expansión al resto del mundo a principios de los años 90, lo cual también favoreció que se extendiera de ser algo exclusivo de profesionales médicos a otras áreas de profesionales sanitarios. (3) Anteriormente, el consejo genético se dedicaba básicamente a manejar enfermedades de origen monogénico o mendelianas, pero con el progreso de las tecnologías genómicas, se ha abierto la visión a un horizonte de enfermedades multifactoriales, ya que incluso enfermedades en las que se ve afectado un único gen, pueden verse modificadas por el ambiente del paciente. (4) En cualquier caso, el consejo genético debe adecuarse al contexto cultural y las dinámicas familiares en que se va a dar, pudiendo existir diferentes guías en los diferentes contextos. A día de hoy, el consejo genético se encuentra presente en prácticamente todas las especialidades médicas, pero fundamentalmente en obstetricia/ginecología, pediatría (donde más frecuentemente se encuentran con enfermedades raras), oncología, cardiología y neurología. (3)

A través de los múltiples encuentros internacionales ha quedado claro que, conceptualmente, existen muchas similitudes en la aproximación práctica, pero la formación y el modo de acreditarse como consejeros genéticos o certificar la especialidad es totalmente diferente en los distintos países del mundo, destacando en estos aspectos EE. UU., Reino Unido, Japón, Cuba o Canadá. (3) Actualmente, en nuestro país no existe regulación de la profesión de asesor o consejero genético, a pesar de que sí existe demanda tanto por parte de los propios profesionales como de los pacientes. No existe una formación específica y ni siquiera cuenta como especialidad en las formaciones de médicos o biólogos internos residentes (MIR/BIR), por lo que la mayoría de profesionales de este campo se adhieren a la normativa Europea vigente en relación a estos aspectos. (5)

2.1.1. Estimación del riesgo genético.

La estimación del riesgo genético es un concepto necesario de explicar para hablar sobre temas relacionados con el consejo genético. Lo primero que hay que entender es que la información que se puede obtener del riesgo genético raramente va a ser un “sí” o “no” absolutos, sino que se va a hablar prácticamente siempre en términos de probabilidades u *odds*. Los números de riesgo en el consejo genético se pueden dar en forma de fracciones, porcentajes o como *odds ratio* (valor estadístico que cuantifica la fuerza de asociación entre dos eventos).

La forma de expresar la estimación del riesgo varía interindividualmente e incluso un mismo profesional puede utilizar distintas formas para expresarlo según las situaciones, por lo que es importante conocerlas todas para evitar errores a la hora de la interpretación:

- Hay que tener en cuenta que las probabilidades y los *odds* se refieren al futuro, no al pasado, es decir, si el riesgo es por ejemplo de 1/4 (como en el caso de la herencia

autosómica recesiva) y el primer hijo está afectado, esto no implica que los tres siguientes vayan a estar sanos, ya que cada uno es un evento independiente.

- Un riesgo de uno en dos expresado en forma de fracción (1/2), es decir, un medio o el 50%, no es lo mismo que un riesgo de uno en dos expresado en forma de *odds ratio* (1:2), ya que este equivale a 1/3 o un 33,3%; por lo que es importante conocer las diferencias. (Tabla 1).

Hay que tener en cuenta que el concepto de bajo o alto riesgo es relativo, lo que una persona entiende como alto riesgo no es lo mismo que entiende otra persona, por lo que es necesario explicar bien el concepto. Además, un riesgo que se entendería como aceptable para una patología puede no serlo para otras. (2)

Proporción	Fracción	Porcentaje equivalente	<i>Odds ratio</i>
1 en 1	1	100%	1:0
1 en 2	1/2	50%	1:1
1 en 3	1/3	33,3%	1:2
1 en 4	1/4	25%	1:3
1 en 25	1/25	4%	1:24
1 en 100	1/100	1%	1:99
1 en 1000	1/1000	0,1%	1:999

Tabla 1. Algunas conversiones entre proporciones, fracciones, porcentajes y *odds*.²

2.1.2. Comunicación y consejo genético.

Dentro del consejo genético y de las funciones del profesional de este es fundamental la comunicación con el paciente. Para lograr una comunicación efectiva y de la forma apropiada es fundamental la conversación en la cita inicial, escuchar las dudas del paciente y sus familiares con atención para hacernos una idea de cómo van a abordar la información, siendo bastante importante lo que se conoce como “leer entre líneas”. Existen distintas visiones acerca de cómo debe ser la comunicación, pero la más extendida es que no es función del profesional genético “dictar” cómo será la vida de los demás, sino que hemos de asegurarnos de que los individuos son conscientes de los hechos, es decir, conocen no solo los riesgos, sino también las consecuencias a corto y largo plazo de sus decisiones, por lo que son capaces de tomarlas ellos; es decir, el consejo genético es un proceso “no directivo”. A pesar de ello, el hecho de no tomar decisiones por los pacientes no es excusa para dar la información de forma vaga, desapegarse del paciente o presentar la información de forma confusa haciendo difícil para el paciente y los familiares tomar una decisión. (2)

2.1.3. Aspectos éticos.

En el consejo genético existe un gran debate acerca de si se debe revelar o no al paciente toda la información obtenida en las pruebas y análisis que se le han realizado a este y/o a sus familiares, es lo que se conoce como el “*derecho a no saber*” y está regularizado en el ámbito internacional. En el artículo que se publicó tras la Convención Europea sobre los Derechos Humanos y la Biomedicina se describe que “todo el mundo tiene derecho a conocer cualquier tipo de información relacionada con su salud. Sin embargo, los deseos individuales de no ser informados deben ser tenidos en cuenta”, algo que se respalda en el artículo 5c de la Declaración sobre el Genoma Humano de la UNESCO. (6)

² Angus Clarke. Genetics and genetic counselling: An introduction. En: Taylor & Francis Group. Harper’s Practical Genetic Counselling. Eight Edition. Boca Raton. CRC Press.; 2020. p. 14.

El concepto de “no saber” queda, en cierta forma, obsoleto con el desarrollo de nuevas tecnologías –ómicas, entre las cuales se incluye la genómica, que comprende los análisis de genoma completo y del exoma. Sin embargo, a pesar de que dichas tecnologías nos facilitan mucho el conocimiento acerca de posibles mutaciones, puede que la información que nos aporten no sea útil para los pacientes, para los cuales no se trata de conocimiento, sino de simple información que puede generar numerosas preguntas para las cuales no existe una respuesta adecuada, generando ansiedad y falta de certeza, por lo que en estos casos puede ser conveniente no comunicárselo. En conclusión, no se trata de saber o no saber, sino que a la hora de comunicar algo a un paciente que se acoge a su derecho de no querer saber, debemos tener en cuenta que en caso de encontrar algo relevante hay que preguntarse si uno se puede fiar de la prueba o test realizado y si el resultado de esta puede suponer una diferencia positiva para el paciente, ya que si la respuesta es no para una o ambas preguntas (como en el caso de una enfermedad intratable), ha de aceptarse la decisión del paciente. (6)

Se podría incluir dentro de los aspectos éticos la problemática de comunicar al paciente con resultados genéticos positivos la existencia de un tratamiento adecuado, especialmente en los casos que se van a desarrollar de enfermedades raras, en la que los tratamientos posibles son normalmente caros o muy experimentales. En cualquier caso, el hecho de que exista un tratamiento es un aspecto que el paciente debe sopesar con tranquilidad y que el consejero genético debe tratar cuidadosamente, ya que dicha noticia podría condicionar el curso de la acción elegida por el paciente. (2)

Existen otros aspectos éticos a tener en cuenta cuando se habla del consejo genético como es el caso de la coacción por parte de familiares hacia el paciente, el cual puede no querer hacerse pruebas pero se ve obligado, en cuyo caso el consejero genético debe intentar aportar alternativas; la confidencialidad, que puede romperse en casos especiales en los que sea necesario por el bien común o para impedir que se dañe a otros individuos; las cuestiones reproductivas, que varían entre países por motivos como evitar que se use el consejo genético como forma de promover la eugenesia y por lo que en ciertos países existe solo una batería de pruebas para ciertas enfermedades genéticas en vez de permitir testarlas todas en mujeres que buscan o que van a tener un hijo. También es una cuestión ética el hecho de hacer pruebas a menores, siendo recomendable esperar siempre que sea posible a que puedan tomar ellos la decisión de hacérselas o no. (4)

2.1.4. Información genética y su susceptibilidad.

Como se ha ido desarrollando hasta el momento, se puede decir que la información genética es especialmente delicada, ya que a nivel psicológico puede provocar uno de los mayores impactos en la vida de una persona. El hecho de conocer el riesgo genético, la heredabilidad y las posibilidades o no de recibir un tratamiento o convivir con dicha enfermedad, puede provocar notables efectos psicológicos, generando ansiedad y/o depresión, siendo la percepción personal fundamental en estos casos. Esta información va a poder ser de relevancia no solo para el paciente o *propositus*, sino que también puede verse afectado el entorno cercano de este, bien porque pueden presentar también un riesgo genético (y deberían tener derecho a saberlo) o bien porque su estilo y calidad de vida van a verse afectados a causa de la afección de su familiar. Por esta razón, y aunque en ocasiones el paciente prefiera enfrentarse solo al proceso de consejo genético, es siempre recomendable contar con la presencia del entorno cercano de este e implicarlos en el proceso, explicando con la mayor precisión posible las implicaciones de la información que van a recibir, especialmente en aquellos casos valorables en que sus vidas se pueden ver seriamente afectadas. (2)(7)(8)

2.2. Las enfermedades raras.

Al igual que sucedía con el concepto de “consejo genético”, el término de “enfermedad rara” es difícil de definir, existiendo aproximadamente 300 definiciones diferentes de más de 1000 organizaciones. Como se recoge en el artículo de Trevor Richter *et al.* (9), en más del 70% de los casos en estas definiciones no se recogen descriptores cualitativos de la severidad de la enfermedad, describiéndose su frecuencia o umbral de prevalencia y encontrándose este normalmente entre 40 y 50 casos por cada 100.000 personas.

A pesar de las dificultades para encontrar una definición común para todo el mundo, en la Unión Europea se reconoce una por la cual consideramos enfermedad rara a aquella cuya prevalencia es inferior a 5 casos por cada 10.000 personas, es decir, 1 de cada 2.000 o 50 de cada 100.000. Se estima que entre el 6 y el 8% de la población mundial se encuentra afectada, es decir, más de 3 millones de españoles y 30 millones de europeos; y están reconocidas entre 5.000 y 7.000 enfermedades raras diferentes, pero no existe una única lista consensuada de enfermedades raras, sino que hay distintas clasificaciones de acuerdo a distintas organizaciones oficiales o grupos de trabajo e investigación como el Grupo Operativo de Enfermedades Raras de la Unión Europea o el portal de Orphanet. (10)

La distribución de estas enfermedades difiere mucho en función de la situación económica del país o continente, reconociéndose algunas enfermedades como raras también en función de esto. (10)

2.2.1. Características de las enfermedades raras.

El concepto de enfermedad rara surge en los Estados Unidos a mediados de los 80, asociado al de “medicamentos huérfanos”, desarrollándose una íntima relación entre ambos. Las enfermedades raras presentan, como se ha indicado con anterioridad, una baja prevalencia, pero suelen estar asociadas a una alta mortalidad y/o incapacidad. Aunque no todas, un elevado porcentaje de estas enfermedades tienen un elevado componente genético, se estima que aproximadamente un 75%, pero es un dato que ha de manejarse con precaución dado que se trata de enfermedades de elevada complejidad diagnóstica y parcialmente desconocidas, por lo que puede que este número aumente o disminuya según vaya evolucionando el conocimiento al respecto. El desarrollo de la medicina genómica está siendo un punto de inflexión en este aspecto, ya que se están descubriendo nuevos hallazgos sobre genes y mutaciones relacionadas con distintas enfermedades humanas, es decir, se están pudiendo apreciar ciertas mutaciones puntuales en un gen o diferencias en la expresión genotípica relacionadas con una diferente expresión fenotípica o enfermedad. (10)

Las personas que sufren este tipo de enfermedades pueden ver limitadas sus capacidades funcionales y, en general, ser personas dependientes de otras, viendo reducida su calidad de vida. Este tipo de patologías suelen aparecer en edad pediátrica, pero presentan una mayor prevalencia en adultos debido a la alta mortalidad de alguna de ellas en edad infantil y al desarrollo de otras en etapas más tardías de la vida como ciertas enfermedades autoinmunes, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) o la enfermedad de Huntington. (10)

3. OBJETIVOS.

Los objetivos de este trabajo se centran en comprobar, mediante ejemplos de enfermedades raras:

1. cómo el consejo genético apoya en el diagnóstico clínico;
2. los beneficios de la población susceptible de padecer una enfermedad rara a la hora de recibir consejo genético mediante un acto clínico.

Todo ello se realizará confrontando el punto de vista del paciente o solicitante del consejo genético, principal actor en este complejo proceso clínico.

Dado que el campo de las enfermedades raras es muy amplio nos centraremos en tres tipos de enfermedades: la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la enfermedad de Huntington y las hemoglobinopatías (alfa y beta talasemia); que nos ayudarán a centrar la visión y nos permitirán extraer conclusiones tanto a nivel general como en los distintos campos.

4. MATERIAL Y MÉTODOS.

Para realizar este trabajo se ha llevado a cabo una amplia revisión y búsqueda bibliográfica tanto en inglés como en español, con el fin de recopilar y contrastar la información más actualizada y fiel posible. Se han utilizado las siguientes bases de datos: PubMed para el acceso a artículos, las bibliotecas virtuales SciELO y Google Académico, las páginas web de la Feder, Seagen y el National Institutes of Health (NIH) además del libro “Harper’s Practical Genetic Counselling”.

Para la búsqueda de información se han buscado las siguientes **palabras clave**: “genetic counsel(l)ing”, “rare disease(s)”, “orphan disease(s)”, “medicamentos huérfanos”, “enfermedad rara”, “hemoglobinopathy”, “ALS”, “amyotrophic lateral sclerosis”, “Huntington disease”, “ELA” y “esclerosis lateral amiotrófica”.

5. RESULTADOS.

5.1. Enfermedad de Huntington.

5.1.1. Definición, fisiopatología y causas.

La enfermedad de Huntington, también conocida como corea de Huntington por uno de sus síntomas principales, es una enfermedad rara progresiva y de herencia autosómica dominante que afecta al cerebro provocando movimientos no controlados, problemas emocionales y pérdida de la capacidad cognitiva y la personalidad. Esta enfermedad presenta dos formas: la forma adulta, mucho más común, de aparición entre los treinta y los cuarenta años; y la forma juvenil, que comienza en la infancia o adolescencia. La esperanza de vida para pacientes que desarrollan esta enfermedad es limitada y se estima entre los diez y los quince años desde que es diagnosticada. A día de hoy, se trata de una enfermedad no tratable, solo son paliables sus síntomas. En diversos estudios, generalmente debido a esta condición de enfermedad no tratable, se descubrió que alrededor del 80% de los individuos con riesgo de padecerla prefería no saber si eran o no portadores de la enfermedad. (11)

La frecuencia de esta enfermedad se estima entre 3 y 7 personas por cada 100.000 de aquellos con ascendencia europea, viéndose esta frecuencia reducida en poblaciones asiáticas como la japonesa, la china o en aquellas con descendencia africana. (12)

Esta enfermedad está relacionada con una mutación en el gen HTT o huntingtina, que se produce en un segmento de ADN con repeticiones de un triplete CAG; concretamente, la mutación se produce en el brazo corto del cromosoma 4 en la posición 16.3 -locus 4p16.3 (figura 1). De manera habitual, el triplete CAG, se encuentra repetido entre 10 y 35 veces, pero la mutación genera una expansión del número de veces que se repite este triplete, pudiendo variar entre las 36 y más de 120 repeticiones. (10) Se ha observado, sin embargo, que un número de repeticiones entre 36 y 39 puede dar lugar en algunas ocasiones a pacientes asintomáticos, mientras que todos aquellos que tienen más de 40 repeticiones del triplete CAG presentan la enfermedad. El número de repeticiones aumenta de generación en generación, por lo que padres sin la enfermedad pero con un número de repeticiones elevado dentro de lo que es lo habitual, pueden tener descendencia que desarrolle la enfermedad de Huntington al haber aumentado el número de estas (anticipación génica); en estos casos el consejo genético puede ser especialmente útil a la hora de la planificación familiar debido a la presencia de un importante riesgo genético. (12) (13)

El gen HTT genera una proteína llamada huntingtina cuya función exacta se desconoce, pero que se ha visto que es importante a nivel neuronal y esencial para el desarrollo normal previo al nacimiento. Al verse alterado el número de repeticiones del triplete CAG, se altera la longitud de la proteína, la cual podría acumularse alterando el correcto funcionamiento de las células neuronales; sin embargo, este proceso no está del todo claro. Lo que sí se sabe, es que el resultado de esta mutación es una fuerte afección de las regiones del cerebro que coordinan el movimiento y el control de los pensamientos y emociones, es decir, la corteza cerebral y el cuerpo estriado; por lo que entre los síntomas destacan una falta de coordinación, corea, dificultades en el habla, y en etapas tardías rigidez, dificultad para iniciar y mantener movimientos e incluso la incapacidad de hablar, caminar o tragar, todo ello asociado a una fuerte demencia. (13)

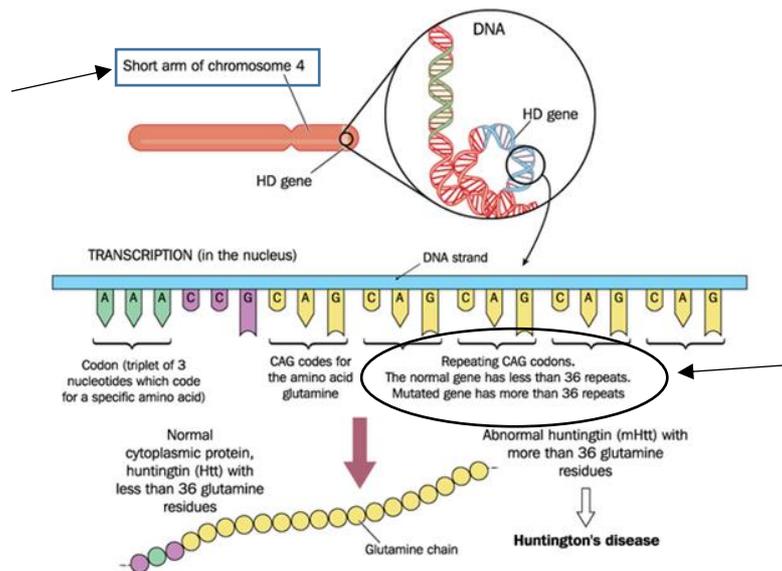


Figura 1. Mutación causante de la enfermedad de Huntington. El gen mutado (locus 4p16.3) incorpora más de 36 repeticiones del triplete CAG. Fuente: Vector de stock (libre de regalías) sobre Genética de la enfermedad de Huntingtons,285928157 [Internet]. Shutterstock.com. 2020 [citado 31 de marzo 2020]. Disponible en: <https://www.shutterstock.com/es/image-vector/genetics-huntingtons-disease-showing-chromosome-4-285928157>.

5.1.2. Consejo genético en la enfermedad de Huntington.

Como se ha descrito con anterioridad, la enfermedad de Huntington presenta una herencia autosómica dominante, esto significa que los descendientes directos de personas afectadas tienen un 50% de posibilidades de desarrollar la misma enfermedad. Por este motivo, el consejo genético cobra especial importancia en este tipo de enfermedades no solo de cara al futuro, sino también en cuanto a la planificación familiar. Por otro lado, hay que tener en cuenta que a día de hoy se trata de una enfermedad incurable, algo que tiene mucha importancia a la hora de recurrir al consejo genético por parte de pacientes que saben que pueden ser portadores de la mutación y, por tanto, padecer la enfermedad, habiéndose realizado estudios que demuestran que existe un elevado porcentaje de estos pacientes que prefieren no saber si heredarán la enfermedad o no, fluctuando los que sí recurren al consejo genético entre un 3 y un 21% según los países³. La práctica de consejo genético para esta enfermedad se estableció hace aproximadamente 25-30 años en EE. UU., por lo que presenta una gran evolución desde que se implantase y sirve como modelo para el consejo genético en un gran número de patologías. En un primer momento las pruebas genéticas que se realizaban tenían un margen de entre un 1 y un 5% de error, pero desde que se aisló el gen causante de la enfermedad en 1993, se pueden hacer exámenes directos totalmente fiables siempre y cuando

³ Robins Wahlin TB. To know or not to know: A review of behaviour and suicidal ideation in preclinical Huntington's disease. Patient Educ Couns. 2007; 65 (3): 282.

el número de repeticiones del triplete CAG sea superior a 39, cuando la penetrancia de la enfermedad es del 100%, lo que implica que todos aquellos que presentan esta condición desarrollarán la enfermedad siempre que no se produzca su fallecimiento de manera previa al inicio de esta. (14)

A la hora de dar consejo genético en una enfermedad como el Huntington, hemos de tener en cuenta los diferentes perfiles de pacientes que pueden presentarse en la consulta, al igual que las posibles complicaciones o consecuencias de haber sido diagnosticado con la enfermedad, entre las cuales, en este caso, destaca la depresión asociada a ideas suicidas. Las intenciones o ideas suicidas y la ansiedad o depresión son una de las principales razones por las que un buen consejo genético y un apropiado seguimiento son fundamentales en esta enfermedad, ya que en distintos artículos se describe que tanto en caso de recibir un resultado positivo como negativo en las pruebas, los pacientes presentan en su mayoría este tipo de problemas psicológicos, si bien es cierto que lo hacen con distintas temporalidades, siendo mucho más temprano en probandos portadores que en probandos no portadores (en los primeros dos meses frente a aproximadamente en seis meses en los segundos). (15)

Uno de los perfiles de pacientes que pueden aparecer en las consultas es el de personas que durante gran parte de su vida, generalmente entre los 15 y los 25 años, se han dedicado al cuidado de alguno de sus familiares directos (padre o madre), el cual padecía la enfermedad, por lo que estas personas suelen conocer el riesgo que presentan ellos mismos de padecerla y han vivido el desarrollo de la enfermedad, viendo cómo afecta a la vida del enfermo y a la de los que le rodean. Este tipo de pacientes, a pesar de estar interesados en recibir la ayuda de un consejero genético parecen no querer hacerlo hasta que, de alguna forma, tener o no la enfermedad, vaya a repercutir realmente en su vida, es decir, por ejemplo a la hora de ir a formar una familia o encaminarse en una relación estable; la mayoría busca, por ejemplo, acabar su formación, ya que de recurrir previamente al consejo genético y en caso de dar positivo se trataba de una opinión generalizada que esto podría repercutir seriamente en la forma de vida ya que creían que verían su formación como algo irrelevante dado que la enfermedad les quitaría todo aquello que podrían lograr. Otro punto a tener en cuenta con este tipo de pacientes es el hecho de que al tener familiares afectados, en muchos hogares, la posibilidad de que ellos presenten la mutación y vayan a desarrollar la enfermedad es un tema tabú, por lo que suelen preferir esperar a que su situación personal sea estable y acudir solos a la consulta, sin apoyo familiar y, en un elevado número de ocasiones, sin apoyo de amigos, ya que al tratarse de un tema de entendimiento complejo no es algo sobre lo que pudieran discutir con estos. (16)

En este tipo de pacientes, al igual que en aquellos que a pesar de no haberse hecho cargo de ellos tienen padres afectados, la percepción del riesgo es fundamental y puede verse distorsionada después de acudir a un profesional en consejo genético y haberse realizado una prueba genética. Los pacientes en riesgo que recurren al consejo genético suelen tener una percepción del riesgo mayor que aquellos que, a pesar de estar en riesgo, no recurren a este. La percepción del riesgo post-test también varía dependiendo si el resultado de este es positivo (es decir, va a desarrollar la enfermedad) o es negativo (no la va a desarrollar); de esta forma la percepción del riesgo de una persona en riesgo que resulta positiva frecuentemente (en más de un 25% de los casos) se ve alterada después de recurrir al consejo genético y hacerse la prueba, lo que implica que, en realidad, este tipo de población tiende a malinterpretar el riesgo. Entre los factores que parecen aumentar la percepción del riesgo en este tipo de pacientes y que el consejero genético debe tener en cuenta están: pensar que algo habitual es un síntoma de la enfermedad, incapacidad para aceptar resultados negativos en el test, que los test genéticos de otros familiares hayan dado negativo, similitudes físicas o en personalidad con el familiar afectado, no entender el verdadero concepto del riesgo genético

de la enfermedad de Huntington (por ejemplo, pensar que “se salta una generación”), rechazo a un resultado de la prueba positivo, etc. (14)

Sin embargo, el perfil mayoritario de los que acuden al consejero genético por esta enfermedad es el de personas que han empezado a desarrollar los síntomas y quieren o necesitan la ayuda de un profesional, el cual no solo ayudará en el diagnóstico, sino también en el entendimiento de la enfermedad que normalmente desconocen, su desarrollo y el concepto de riesgo de cara al futuro. Muchos de estos pacientes tienen parejas, relaciones estables desde hace años e incluso hijos, que potencialmente pueden haber heredado la enfermedad, por lo que es importante que entiendan bien todas las implicaciones, algo para lo que es fundamental el trabajo del profesional en consejo genético. La vida de estos pacientes cambiará radicalmente en un periodo no especialmente largo de tiempo, viéndose afectado no solo el paciente sino su entorno, por lo que es necesario hacer entender la necesidad de apoyo y la venidera dependencia de otras personas que se presentará. En caso de que estos pacientes tengan ya hijos, es interesante que estos acudan a la consulta del consejero genético y que entiendan la enfermedad, incluso sin hacerse pruebas diagnósticas, pero han de tener en cuenta y comprender su riesgo. En cualquier caso, desde la consulta podemos recomendar a este tipo de pacientes que acudan a grupos de apoyo o se unan a organizaciones, habiéndose observado resultados alentadores con estas acciones. (11)(17)

En definitiva, de acuerdo a los distintos perfiles que pueden aparecer en la consulta del consejero o asesor genético, tenemos un consejo genético más enfocado a la planificación familiar en el que el paciente acude por haber empezado a desarrollar los síntomas o porque sabe que se trata de población en riesgo y quiere saber si va a desarrollar o no la enfermedad y por tanto existe un elevado riesgo de que su descendencia la herede; con estos pacientes es importante hablar no solo del concepto de riesgo de que ellos lo padezcan, sino de que lo presente su descendencia. Para ello, en cualquier caso, es importante contar con el apoyo familiar y tomar decisiones consensuadas una vez se conozca si la presencia de la mutación es positiva, ya que afectará a más de una persona y a nivel psicológico puede requerir apoyo.

Por otro lado, más centrados en los pacientes que conocen el riesgo y que deciden hacerse las pruebas genéticas previamente a la aparición de los síntomas, tenemos un consejo genético enfocado a la aparición de la enfermedad en el futuro, a cómo afrontarla y al significado de una prueba positiva; este tipo de consejo genético también es recomendable para familiares de pacientes positivos e incluso en aquellos que han dado negativo en las pruebas pero que tienen familiares positivos, ya que un buen entendimiento de la enfermedad por parte no solo del afectado, sino también de aquellos que le rodean, puede hacer más sencillo el desarrollo de la enfermedad y la convivencia con esta. (11)(17)

5.2. Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA).

5.2.1. Definición, fisiopatología y causas.

La esclerosis lateral amiotrófica, o ELA, es una enfermedad rara que afecta al sistema nervioso central (SNC), caracterizada por una degeneración progresiva de las neuronas motoras en la corteza cerebral o neuronas motoras superiores, el tronco del encéfalo y la médula espinal o neuronas motoras inferiores. (18)

Esta enfermedad se presenta en la edad adulta y genera una parálisis progresiva que lleva a la muerte, generalmente, en una media de entre dos y cinco años desde que sus síntomas se expresan por primera vez. El diagnóstico se basa en la sintomatología, en pruebas electrodiagnósticas y pruebas que excluyan enfermedades con síntomas similares (neuropatía multifocal motora, enfermedad de Kennedy o mielopatía cervical espondilótica). El tratamiento, hoy en día, es paliativo, existiendo un fármaco, el riluzol, que parece prolongar la esperanza de vida en una media de tres meses. (19)

La prevalencia media de la ELA se estima en un rango de entre 5-5,4 personas por cada 100.000 habitantes, es decir, se trata de una enfermedad rara. Sin embargo, esta prevalencia presenta una gran heterogeneidad, siendo mucho más prevalente en ciertas áreas geográficas como el Pacífico Occidental (isla de Guam, península de Kii en Japón y en Papúa Nueva Guinea) y algo superior en el sexo masculino (1,5:1), presentándose en estos algo antes que en las mujeres. Indiferentemente del sexo, aquellos en los que la enfermedad se expresa más tardíamente tienden a una mayor supervivencia. (20)(21)

Implicación motora:

Los síntomas motores aparecen como consecuencia de la degeneración de las neuronas motoras tanto superiores como inferiores. Las neuronas motoras superiores se sitúan en la corteza motora del lóbulo frontal y sus axones se extienden por el tronco encefálico (neuronas corticobulbares) y la médula espinal (neuronas corticoespinales), llegando a influir sobre la actividad de las neuronas motoras inferiores que, por su parte, son las neuronas eferentes del sistema nervioso periférico, se encuentran en el tronco encefálico y la médula espinal e inervan el músculo estriado, conectando a este con el sistema nervioso central (SNC). Por tanto, una degeneración en estas neuronas afecta a la comunicación cerebro-músculo voluntario. (21)

La sintomatología derivada de la degeneración de las neuronas motoras superiores incluye hiperreflexia, reflejo plantar positivo (signo de Babinski) y un tono muscular aumentado; mientras que la sintomatología más común debida a la degeneración de las neuronas motoras inferiores incluye: atrofia muscular, debilidad, hiporreflexia, calambres musculares y fasciculaciones. (21)

Las manifestaciones tempranas pueden cursar con síntomas diferentes y ser tan sutiles que se llegan a pasar por alto, pero es frecuente que aparezca una debilidad muscular asimétrica y focal en las extremidades y otras presentaciones como disfagia, fasciculaciones o calambres musculares. (21)

Implicación neurofisiológica:

Aunque la esclerosis lateral amiotrófica afecta mayoritariamente al sistema motor, su neuropatología y la genética nos ayudan a definir la existencia de una importante implicación neurológica, ya que se produce una amplia degeneración frontotemporal que da lugar a una disfunción cognitiva y del comportamiento en distinto grado. Aproximadamente entre el 20 y el 45% de los individuos con ELA presentan algún tipo de disfunción cognitiva a lo largo del desarrollo de la enfermedad [Beeldman et al 2015]. Los síntomas cognitivos más comunes son: dificultades a la hora de controlar los impulsos y las emociones, problemas a la hora de presentar un pensamiento flexible, planear algo y monitorizarlo, organizarse, iniciar tareas, fallos en la memoria, déficit en la fluidez verbal y déficit a la hora de relacionarse socialmente al presentar dificultades para interpretar los estados emocionales de los otros. Además, existen sospechas de que la disfunción cognitiva y los fallos en la memoria (a la hora de hacer listas o incluso de aprender el nombre de objetos) están parcialmente relacionados con una disfunción respiratoria que puede ser parcialmente revertida con ventilación no invasiva durante la noche. (21)(22)

La afección cognitiva en los pacientes con ELA y sobre todo si es severa, tiene importantes implicaciones tanto para ellos mismos como para sus familias, en quienes frecuentemente recae la tarea de “cuidador”, por lo que un buen entendimiento de las implicaciones cognitivas de la ELA es fundamental a la hora de proporcionar información adecuada al paciente y a las personas que lo rodean, pudiendo llegar a ser fundamental también para el desarrollo de pruebas diagnósticas mejoradas. (22)

Causas:

En la mayoría de los casos (más del 90%), la esclerosis lateral amiotrófica se considera esporádica (ELAe), la enfermedad aparece sin que existan factores de riesgo asociados ni historia familiar previa (existe mayor riesgo en familiares de personas con ELA esporádico, según los estudios epidemiológicos). Sin embargo, entre el 5 y el 10% de los casos de ELA se consideran casos de ELA familiar (ELAf), es decir, se asocian a mutaciones en diversos genes que se transmiten en forma de herencia autosómica dominante, recesiva e incluso ligada al cromosoma X. Se considera que un paciente presenta ELA familiar o hereditaria cuando tiene o ha tenido familiares en primer o segundo grado afectados con la misma enfermedad, con síntomas de la misma, o con demencia frotontemporal. A pesar de todo, la ELA es una enfermedad heterogénea, multicausal y en la que influyen en gran medida los factores ambientales, por lo que la epigenética se está convirtiendo en un factor fundamental para poder intentar entenderla. (21)(23)(24)(25)

Existen más de 25 genes asociados a la forma familiar, pero debemos destacar los genes TDP-43 o *TARDBP* (1-4% de los casos de ELAf), *FUS* (4-8%), *C9orf72* (39-45%, es la mutación más frecuente y coincide con la mutación más frecuente en la demencia frontotemporal) y *SOD1* (15-20%, puede heredarse de forma autosómica dominante y autosómica recesiva). La presencia de mutaciones en estos genes también hace susceptibles a aquellos que los presentan de desarrollar la forma esporádica de la enfermedad. Sin embargo, a pesar de que se conozcan numerosos genes asociados a a forma familiar de la enfermedad, esto solo abarca el 70% de pacientes con esta forma de la enfermedad, ya que en aproximadamente el 30% de estos pacientes la etiología genética sigue sin conocerse en la actualidad. (20)(25)

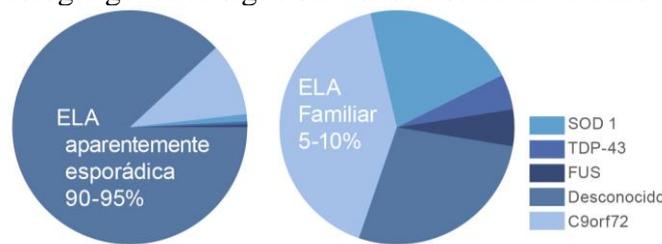


Figura 2. Contribución genética a las distintas formas de la ELA y porcentaje de casos de ELAe frente a ELAf, se puede apreciar que aún se desconoce el origen de muchos de los casos, pero que, en la ELAf, la mutación más frecuente se produce en el gen *C9orf72*. Fuente: ELA. Medicina y Salud Pública.⁴

Clínicamente, tanto la forma esporádica como la familiar son bastante semejantes, pero la forma familiar suele presentarse antes (46 años) que la esporádica (aproximadamente 10 - 15 años después que la familiar). La aparición de nuevos genes y características biológicas comunes hace que cada vez sea más complicado distinguir a nivel clínico entre familiar y esporádica, pero la clasificación en un tipo u otro es de gran ayuda en la práctica clínica, siendo muy útil en el consejo genético. (19)

Hay que tener en cuenta que, como se mencionó con anterioridad, el medio ambiente es un factor importante en la aparición de la enfermedad, estimándose tras un metaanálisis de datos estudios con gemelos, que su influencia puede llegar a ser del 40%, lo cual tiene gran relevancia clínica ya que podría ser determinante a la hora de que un paciente presente o no la enfermedad, especialmente la forma esporádica. (26)

⁴ La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA): Aspectos clínicos y genéticos de la enfermedad | Medicina y Salud Pública [Internet]. Medicina y Salud Pública. 2020 [citado 23 de junio 2020]. Disponible en: <https://medicinaysaludpublica.com/la-esclerosis-lateral-amiotrofica-ela-aspectos-clinicos-y-geneticos-de-la-enfermedad/>

5.2.2. Consejo genético en la esclerosis lateral amiotrófica.

Dado que esta enfermedad se presenta ya entrada la edad adulta, superada la mitad de la esperanza de vida media en la mayoría de países desarrollados, el consejo genético en esta enfermedad está fundamentalmente enfocado al consejo genético en el adulto y no tanto al desarrollo futuro de la enfermedad o a la planificación familiar, ya que cuando estos pacientes acuden a consulta estos dos ámbitos ya suelen estar cubiertos. (25)

Por el conocimiento que se tiene de las distintas formas de la enfermedad, hoy en día se limita prácticamente a la forma familiar, que presenta herencia mendeliana. Para que se pueda aportar un buen consejo genético al paciente, la mutación genética presente debe ser bien conocida y no tener otra interpretación posible, además se deben conocer datos como la penetrancia de la enfermedad según las mutaciones, el rango de edad más frecuente para que se inicien los síntomas y la expresión fenotípica, ya que las diferentes mutaciones pueden hacer que la enfermedad presente cursos muy diferentes según los distintos pacientes. (25)

El experto en consejo genético que trate con el paciente debe contar con el consentimiento informado de este desde el principio y tratar con el paciente y sus familiares la fiabilidad de las pruebas a las que ha de someterse y las consecuencias de un resultado positivo. Dado que esta enfermedad aparece en el adulto, es decir, de forma tardía, es recomendable contar con una evaluación psicológica inicial y en cualquier caso con el apoyo de un profesional en este campo, para intentar predecir cómo actuaría el paciente ante un resultado positivo. (25)

En un futuro, puede que el consejo genético en enfermedades como la esclerosis lateral amiotrófica, en el que el conocimiento de la causa concreta requiere en un elevado número de ocasiones de pruebas genéticas para identificarla, nos ayude no solo a mejorar la vida del paciente, sino a poder proporcionarle un *tratamiento personalizado* para la mutación que presente y no un tratamiento sintomático como hoy en día. (25)

Cuando un paciente acuda a una consulta de consejo genético y especialmente si desconoce la enfermedad, el profesional que trabaje con este debe obtener, al menos, la historia familiar de tres generaciones, prestando especial atención a aquellos familiares que parecieran presentar signos o síntomas neurológicos, especialmente disfunción cognitiva, ya que anteriormente y debido a la falta de recursos era más complicado que los profesionales pudieran diferenciar la demencia frontotemporal de la ELA frente a otras demencias. Una vez se obtiene la información familiar es interesante evaluar la forma de herencia que presenta el individuo, esto puede ser especialmente importante en caso de que el paciente o sus familiares quieran conocer el riesgo familiar de la enfermedad, ya que podría ser revelador para otros miembros de la familia. Cabe recordar que esta enfermedad en su forma genética puede heredarse de manera autosómica dominante (más frecuentemente), autosómica recesiva o ligada al cromosoma X (este tipo de herencia se ha identificado con la mutación del gen *UBQLN2*), implicando cada una de ellas un riesgo diferente y presentando una gran variedad en cuanto a penetrancia se refiere, algo en lo que el profesional debe hacer especial énfasis. (19)(21)

En caso de que un paciente asintomático acudiera a la consulta y después de hacerle la pertinente historia familiar, podría plantearse hacerle pruebas predictivas siempre que se haya encontrado previamente una variante patogénica en un miembro familiar afectado por la enfermedad. En estos casos, es importante contar con un buen apoyo psicológico, dado que en caso de que la prueba sea positiva, las consecuencias potenciales pueden incluir cambios socioeconómicos, necesidad de seguimiento a largo plazo tanto por el profesional en consejo genético como por profesionales asociados y cambios importantes en el estilo de vida. En cualquier caso, las opciones y las capacidades y limitaciones de las pruebas genéticas deben discutirse con anterioridad con el paciente en riesgo previamente a realizarse. En cualquier caso, si el paciente se trata de un menor de edad están completamente desaconsejadas las pruebas genéticas, ya que se trata de una enfermedad que se manifiesta en la edad adulta y un

test predictivo positivo podría ser un punto negativo para la autonomía del menor que, además, no va a beneficiarse en ningún aspecto del posible positivo ya que no se verían afectadas sus condiciones de morbi-mortalidad y no existe un tratamiento que pudiera tener efecto a largo plazo. Sin embargo, las pruebas genéticas predictivas pueden proporcionarse a todo aquel que tenga una historia familiar larga y asentada de casos de ELA. (21)

Los pacientes con ELA y con síntomas presentes deben asumir que su modo de vida como adulto va a verse ampliamente modificado, por lo que es recomendable que cuenten con el apoyo familiar o del entorno, teniendo en cuenta que por el propio desarrollo de la enfermedad van a ser pacientes dependientes de otros e incluso deberán adaptar sus viviendas para adaptarse al curso de la enfermedad. Estas importantes implicaciones tanto psicológicas como sociales deben ser estrechamente controladas por profesionales, siendo para ello fundamental el seguimiento y haberse tratado desde el inicio con firmeza pero de forma que el paciente lo pueda entender sin que el impacto que le suponga sea excesivo. Este apoyo emocional, junto a la conversación inicial con el consejero genético, la forma en que se comunican los resultados, la discusión acerca de las implicaciones del resultado y la utilidad de este para miembros de la familia, parece ser un aspecto importante para la satisfacción del paciente según lo demostrado en los resultados de una encuesta llevada a cabo con 449 pacientes [Wagner et al 2017]. (21)(27)

Según los datos obtenidos de diferentes pacientes y aunque podría llegar a pensarse que el consejo genético en enfermedades como esta, que se desarrollan bien entrada la edad adulta y que carecen de cura conocida, no es necesario, la mayoría de los pacientes encuentran útil y necesaria esta función, pues les ayuda a tomar decisiones, especialmente a aquellos que conocían el riesgo y que ven que se aproxima la edad en la que parientes cercanos desarrollaron la enfermedad. (21)

5.3. Hemoglobinopatías: alfa y beta talasemias y anemia de las células falciformes.

5.3.1. Definición, fisiopatología y causas.

Las hemoglobinopatías son un conjunto de trastornos mayormente hereditarios en los que se produce una cantidad anormal de la molécula de hemoglobina (Hb), se ve afectada su función o estructura. Este grupo de enfermedades incluye la hemoglobinopatía C, la hemoglobinopatía S-C, la hemoglobinopatía E, la anemia de las células falciformes o drepanocítica y las talasemias. (28)(30)

Anemia de las células falciformes.

La anemia de las células falciformes recibe varios nombres, también se conoce con el nombre de anemia drepanocítica, drepanocitosis, anemia falciforme, siclemia o hemoglobinopatía S (estas dos últimas por el inglés *sickle cell disease*). Esta enfermedad presenta un origen monogénico y se hereda de forma autosómica recesiva, siendo una de las hemoglobinopatías más prevalentes en el mundo, especialmente en regiones en las cuales la prevalencia de la malaria es elevada, donde puede llegar a ser del 25%. Se ha demostrado que existe una asociación entre esta enfermedad y una protección frente a la malaria, razón por la que en estos países la prevalencia podría ser mayor. (31)(32)

Esta enfermedad está caracterizada por un defecto de Hb en el eritrocito, el cual adopta forma de media luna u hoz (forma que le da nombre a la enfermedad) y presenta una gran facilidad para fragmentarse, es decir, se

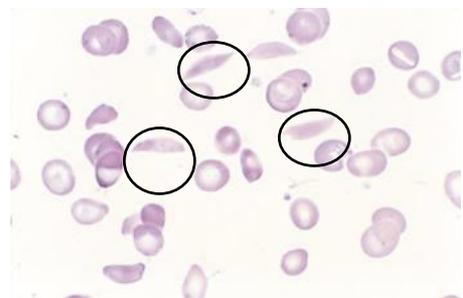


Figura 3. Frotis sanguíneo en el que podemos apreciar los drepanocitos (eritrocitos en forma de hoz), fundamentales a la hora de realizar el diagnóstico de anemia falciforme. Fuente: NIH-Cell Disease. (33)

produce una enfermedad hemolítica crónica. Las principales complicaciones son una anemia grave, infecciones bacterianas y accidentes vasooclusivos isquémicos debidos a que los eritrocitos obstruyen los vasos de pequeño calibre. (32)(33)

La causa de este trastorno es una mutación β 6 glu-val en la hemoglobina del adulto (HbA o HbA1⁵), es decir, el ácido glutámico del sexto sitio aminoacídico de la cadena β es sustituido por valina. Esta mutación da lugar a una forma de Hb conocida como HbS que, en su forma oxigenada, es mucho menos soluble que la HbA, por lo que se queda en estado semisólido generando la conocida deformación en los glóbulos rojos y dando esto lugar a las posibles complicaciones. El trastorno se desarrolla cuando el paciente es homocigoto para esta mutación, es decir, sigue el patrón de herencia autosómica recesiva mencionado (HbS-HbS o Hb SS), pero existen pacientes heterocigotos (HbS-HbA) que si bien no desarrollan el trastorno están más predispuestos a presentar ciertas complicaciones. Dado que la hemoglobina que se encuentra afectada es la HbA esta enfermedad no suele ser apreciable desde el nacimiento, momento en el cual sigue presente una elevada cantidad de la hemoglobina fetal (HbF) que irá siendo sustituida poco a poco por la HbA haciendo notable la presencia del trastorno, lo cual puede tardar hasta pasados los 3 meses de edad. (32)(34)

El diagnóstico se realiza, principalmente, mediante un análisis de sangre, ya que en un frotis sanguíneo se pueden observar fácilmente las células características de este trastorno, pero se diferencia la homocigosis del paciente mediante una electroforesis en la que solo se encuentra HbS y una pequeña cantidad de HbF; mientras que en el caso de la heterocigosis se puede encontrar HbA en mayor proporción que HbS. (35)

Su tratamiento es preventivo, busca evitar sus complicaciones, pero son en cualquier caso esenciales las transfusiones y eficaz el trasplante de células madre hematopoyéticas, aunque reservado para casos graves; en las formas graves de la enfermedad puede usarse también la hidroxycarbamida. La terapia génica se expone como una posible opción futura y esperanza para los pacientes de esta enfermedad, pero aún se encuentra en desarrollo. (35)

Además de la anemia falciforme en su forma más común, Hb SS, existen otras formas menos frecuentes de este trastorno, la hemoglobinopatía S-C y una forma aún más infrecuente en la que, además de la HbS, se ve afectada la cadena β de globina, dando lugar a un síndrome drepanocítico HbS/ β talasemia que se conoce como talasodrepanocitosis. (32)(34)(36)

Talasemias.

Las talasemias⁶ están consideradas como uno de los trastornos genéticos hereditarios más comunes en el mundo, pero a pesar de ello se incluyen y se discuten dentro del grupo de enfermedades raras; esto se debe a que su prevalencia es muy diferente según en la zona geográfica en que nos encontremos, siendo diferente incluso en zonas de un mismo país. Las zonas más afectadas por este grupo de enfermedades son las tropicales y subtropicales, entre las que se encuentran: los países mediterráneos, el subcontinente indio, el norte de África e incluso ciertas provincias de China como Guangdong. El hecho de que exista tal diferencia en cuanto a prevalencia por localización geográfica hace que en zonas fuera de las cuales no son trastornos comunes, ni siquiera se planteen como posible afección de un paciente en muchas ocasiones y se clasifiquen dentro del grupo de enfermedades raras. (37)(38)

Las talasemias forman parte de las anemias hemolíticas microcíticas y están caracterizadas porque producen una síntesis defectuosa de la Hb. Dentro de estos trastornos podemos distinguir entre alfa y beta talasemias, siendo la primera más frecuente entre descendientes de etnia africana, mediterránea o del sudeste asiático, mientras que la segunda es más común en

⁵ La HbA1 o hemoglobina del adulto representa aproximadamente el 97% de la Hb sintetizada por un adulto y presenta dos globinas α y dos globinas β ($\alpha_2\beta_2$).

⁶ La palabra "talasemia" proviene del griego *thalassa* (mar) y *haima* (sangre).

Oriente Medio, la India y el sudeste asiático. Su causa es un desequilibrio en la síntesis de Hb que lleva a una menor producción de al menos una cadena polipeptídica de globina, siendo la globina afectada la que va a marcar el tipo de talasemia y la cantidad de Hb sin mutación presente la que nos indique su gravedad. (39)

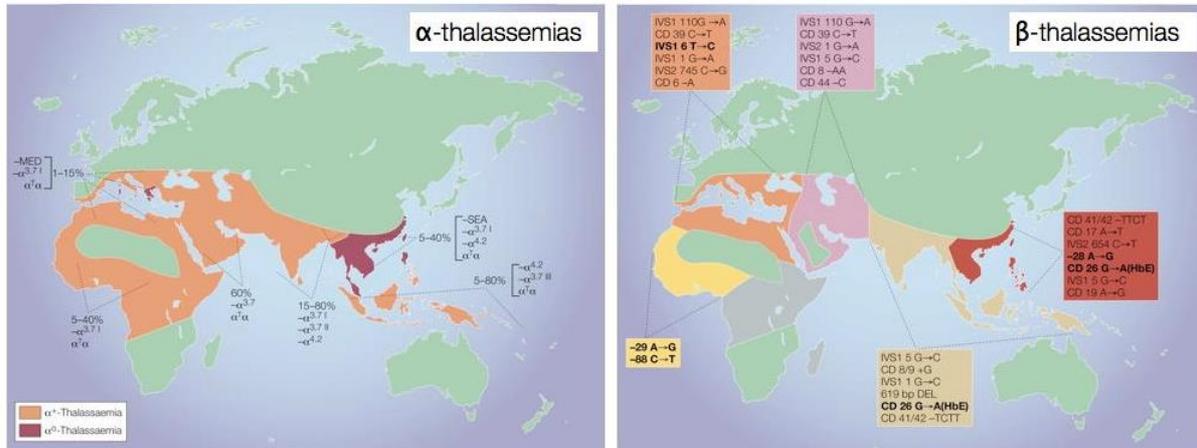


Figura 4. Distribución global de las talasemias. En colores diferentes al verde se definen las zonas en las que alfa y betatalasemia son más prevalentes, viéndose una clara mayoría de casos en zonas tropicales y subtropicales e indicándose además las mutaciones más comunes en cada zona en negrita. Fuente: Weatherall, DJ. Phenotype-genotype relationships in monogenic disease: Lessons from the thalassaemias. Nature Reviews Genetics 2001;2(4):245-55.

○ Alfa talasemia.

Se trata de una hemoglobinopatía caracterizada por un fallo en la síntesis de las cadenas de globina-alfa (α) con un cuadro clínico variable de acuerdo al número de alelos afectados, de esta forma si se encuentran afectados uno o dos alelos tenemos un paciente asintomático o que presenta una anemia leve, mientras que si los alelos afectados son tres o cuatro la enfermedad presenta un cuadro clínico grave; en cualquier caso, sus formas intermedias y graves son poco frecuentes. Su prevalencia real es difícil de conocer con exactitud, ya que las formas leves son muchas veces pasadas por alto. (40)(41)

El defecto en la síntesis de cadenas α hace que se presente un exceso de cadenas de globinas beta (gamma si se trata de un recién nacido por la estructura de la Hb F), las cuales forman tetrámeros solubles inestables que precipitan dando lugar a la sintomatología de la α -talasemia. La causa genética más común de la α -talasemia es la delección de un gen, habiéndose identificado un gran número de defectos moleculares capaces de causarlo; sin embargo, existen formas de α -talasemia no debidas a delecciones que suelen cursar con un cuadro más grave. Entre las formas graves de la enfermedad destaca la hidropesía fetal con Hb de Bart, que es una α -talasemia mayor y habitualmente letal, debida en la mayoría de los casos a que en la herencia parental no se incluyen cadenas de globina α , pero que también se puede producir por la herencia de una mutación severa de tipo no delección por parte de un progenitor y la ausencia de cadenas de globina α en la herencia del otro. (38)(40)

La principal técnica de diagnóstico es un análisis de sangre con un recuento completo e índice de glóbulos rojos (se aprecia una anemia microcítica e hipocrómica relacionada directamente con la reducción en la síntesis de cadenas α), unido a una HPLC o electroforesis de Hb en la que se pueden observar las distintas fracciones de hemoglobina, quedando reducida a casos especiales la técnica de medida de ratio de cadenas de globina α/β . (38)

○ Beta-talasemia.

Se trata de una hemoglobinopatía debida a anomalías en la síntesis de las cadenas de globina β de la Hb. Presenta fenotipos muy diferentes según cómo se encuentre de afectada esta síntesis, variando desde una clínica con anemia muy severa a pacientes que son clínicamente asintomáticos. Su incidencia anual global es de 1 de cada 100.000 y año,

mientras que su incidencia anual europea es de 1 de cada 10.000 y año. Se han descrito 3 formas principales de este trastorno: talasemia menor, talasemia intermedia y talasemia mayor, anemia mediterránea o anemia de Cooley (de menor a mayor gravedad). (42)

La talasemia mayor se presenta entre los seis y veinticuatro meses de edad y los niños afectados presentan graves dificultades para desarrollarse, con un color cada vez más pálido, problemas para alimentarse, picos de fiebre recurrentes y hepatoesplenomegalia que puede llevar a ictericia. Si estos pacientes no reciben transfusiones frecuentes, problema habitual en países en vías de desarrollo, esto lleva a un crecimiento retardado, palidez, ictericia, escasa musculatura, úlceras, masas debidas a una hematopoyesis extramedular e incluso cambios esqueléticos, sobre todo en piernas y a nivel craneofacial, debidos a una expansión de la médula. Las transfusiones frecuentes de sangre son el tratamiento principal, pero esto no está exento de riesgos, ya que una sobrecarga de hierro puede conllevar serias complicaciones. La esperanza de vida para los pacientes de β -talasemia mayor oscila desde menos de 20 o 30 años en casos en los que las transfusiones son poco frecuentes, hasta no mucho más allá de los 40 en aquellos que sí las reciben. En la mayoría de los casos (70%) la muerte se debe a complicaciones cardiacas. Las mujeres afectadas por este trastorno no pueden quedarse embarazadas debido a retrasos madurativos de los órganos sexuales y por la necesidad de transfusiones constantes que suponen un elevado riesgo. (42)

La talasemia intermedia se presenta de forma más tardía que la mayor (entre los 2 y los 6 años) y con una anemia más suave, que no suele requerir transfusiones frecuentes. Algunos de estos pacientes pueden llegar a ser asintomáticos. Las mujeres que presentan β -talasemia intermedia pueden quedarse embarazadas de forma espontánea, pero se trata de embarazos de alto riesgo y que deben ser muy controlados. (42)

Los pacientes que presentan talasemia menor son, en su mayoría, asintomáticos. (42)

5.3.2. Consejo genético en las hemoglobinopatías.

A pesar de que se consideran enfermedades raras, gran parte de las hemoglobinopatías son relativamente frecuentes, especialmente en ciertas áreas geográficas, lo que ha permitido que el conocimiento sobre estas sea mayor y que se mejore el consejo genético y su manejo en la clínica, algo importante tanto para los pacientes como para los profesionales de atención primaria, especialistas en consejo genético y profesionales de hematología. (31)

Dado que estos trastornos se presentan desde la infancia y algunos casos pueden ser particularmente graves, cobra especial interés el consejo genético prenatal y destinado a la planificación familiar. En zonas en las que existe una gran prevalencia de este tipo de enfermedades, especialmente de la anemia falciforme, y en las que es habitual la existencia de matrimonios por conveniencia, se valora incluso el consejo genético premarital unido a campañas de educación de la población acerca de la enfermedad. En España, el cribado neonatal de las hemoglobinopatías está aceptado en varias comunidades como la del País Vasco. (31)(40)

Identificar el estatus de portador durante la planificación del embarazo o después de la concepción es fundamental para poder dar un buen consejo genético a las mujeres y sus parejas. En ciertos países, los profesionales en obstetricia y ginecología recomiendan acudir a especialistas en este aspecto cuando se pertenece a etnias en las que la prevalencia es ligeramente superior a lo que es habitual, de esta forma, los futuros padres pueden conocer si son o no portadores en caso de no presentar ellos mismos ya de por sí una hemoglobinopatía. Conocer el estatus previo a la implantación, es decir, realizarse un diagnóstico genético preimplantación, puede ayudar a las familias a decidir cómo llevar a cabo ese embarazo, pudiendo preferir a consecuencia de estos tomar medidas como recurrir a la fertilización *in vitro* y seleccionar embriones no afectados por la mutación. En cualquier caso, para poder recurrir a esta tecnología *in vitro*, existen ciertas limitaciones que el propio profesional en

consejo genético junto al equipo de obstetricia-ginecología deben hacer conocer al paciente: ambas partes de la pareja deben ser conscientes del estatus portador de una mutación predisponente para la hemoglobinopatía, el embarazo debe ser planeado y al tratarse de un procedimiento caro en la mayoría de países, tendrán que tener los recursos económicos suficientes como para permitírselo. (31)

Por otro lado, podemos encontrarnos con una situación en la que el consejo genético no se pueda dar previo a la planificación del embarazo, sino que la familia recurra a este proceso con el embarazo en curso. En este caso, el consejero genético puede proponer realizar un diagnóstico prenatal de las hemoglobinopatías cuando se presente el riesgo de padecer este tipo de trastornos, siendo invasivas la mayoría de las técnicas de diagnóstico actualmente disponibles para ello, por lo que debe discutirse con la paciente embarazada la técnica y sus posibles opciones ante un diagnóstico de hemoglobinopatía positivo. En casos como la α -talasemia mayor conocida como hidropesía fetal de Hb de Bart un diagnóstico positivo implica que ambos padres son portadores de una mutación y seguir con el embarazo puede suponer un elevado riesgo para la madre, por lo que el consejero genético ha de informar con especial cuidado del diagnóstico y de sus implicaciones, teniendo en cuenta que en caso de que la pareja decidiera poner término al embarazo e intentara tener descendencia de nuevo en otra ocasión sería recomendable que contaran siempre con un buen consejo genético. (31)(38)

Tenemos también un caso especial y es el consejo genético prenatal al que requieren parejas en busca de concebir lo que se conoce con el término de “bebé medicamento” o “hermano salvador”. Esto se debe a que en casos de talasemia mayor o intermedia se propone el trasplante de células madre hematopoyéticas como única terapia curativa y aquellos que las presenten y tengan un hermano con un HLA⁷ idéntico y sano son candidatos para este. En este tipo de pacientes es esencial aportar una información clara, considerando también las importantes implicaciones éticas que esta práctica podría tener, ya que no se trata ya de un consejo genético para parejas que buscan formar una familia, sino de parejas en ocasiones desesperadas por buscar una terapia para un hijo ya enfermo. (43)

Un caso particular es el de la β -talasemia en la que el consejo genético prenatal y su diagnóstico son fundamentales, especialmente por tratarse de embarazos de alto riesgo tanto para el feto como para la madre. En casos de familias en las que las causas genéticas de la enfermedad se han identificado con anterioridad, se puede ofrecer el diagnóstico genético preimplantacional y ofrecer el consejo genético en función del resultado. (42)

En cualquiera de los casos expuestos, el consejo genético debe realizarse personalizando, individualizando al paciente, pero explicando claramente las implicaciones de un diagnóstico positivo y las expectativas que han de tener con respecto al futuro, ya que muchas veces las decisiones están basadas en experiencias o percepciones previas de la enfermedad, aspectos culturales o creencias religiosas. Se ha demostrado que, en estos casos, el consejo genético debe estar basado no solo en las perspectivas reproductivas, sino aportar también información de acuerdo a la perspectiva personal del paciente para intentar que elijan la mejor opción posible de acuerdo a esto. Pero sin que en ningún caso sea el profesional el que dirija sus decisiones. (31)(44)

Cuando el servicio de consejo genético fue aportado por profesionales se comprobó que la mayoría de los familiares de personas afectadas por alguna de estas hemoglobinopatías aumentaron su interés por la enfermedad, buscando nuevas fuentes de información y acudiendo periódicamente a las citas de seguimiento. Esto demuestra que, aunque se

⁷ HLA: *Human Leukocyte Antigen* o antígenos leucocitarios humanos. Controlado por genes situados en el cromosoma 6, se trata de una parte fundamental del sistema inmune que codifica moléculas de la superficie celular especializadas en la presentación de antígenos al receptor de células T en estas células. [Definición de Merck Manuals]

requieran formación y recursos, implementar el consejo genético supone un elevado beneficio no solo para los pacientes, sino también para sus familiares e incluso para el propio sistema de salud, ya que la morbi-mortalidad de los pacientes y familiares que recurren al consejo genético se ve disminuida y esto disminuye los costes asociados. (44)

6. DISCUSIÓN.

El consejo genético es una parte de la Genética Clínica desconocida para un elevado porcentaje de la población y prácticamente inexistente en un gran número de países, siendo escaso el número de estos que verdaderamente cuenta con profesionales preparados para ejercer en este campo; sin embargo, es fundamental para muchas enfermedades y, especialmente, en el aspecto de las enfermedades raras. Contar con un especialista en consejo genético a la hora de dar el diagnóstico a una persona que padece, puede padecer, padecerá una enfermedad rara o cuyos familiares se encuentran en esta situación es algo primordial. De igual forma que contar con un especialista en consejo genético es algo necesario, también lo es que este profesional conozca en profundidad la enfermedad y los posibles problemas éticos, legales y sociales que sus funciones pueden conllevar. En concreto, dentro del amplio grupo de enfermedades raras, los profesionales de consejo genético deben serlo de una o de un grupo de enfermedades similares dentro de una unidad especializada y referente para un país o área geográfica.

Así, dentro de las enfermedades que hemos desarrollado, el consejo genético enfocado a la planificación familiar y la aparición de la enfermedad de cara al futuro se encuentra ligado sobre todo a la enfermedad de Huntington debido a su elevada penetrancia (100%) y su aparición tardía (es muy infrecuente su presentación en la forma juvenil); la planificación familiar también está ligada a las hemoglobinopatías; y, finalmente, el consejo genético más enfocado al adulto es típico de la esclerosis lateral amiotrófica.

7. CONCLUSIONES.

Respondiendo a los objetivos propuestos podemos llegar a tres conclusiones:

1. A la hora de diagnosticar una enfermedad rara, el consejo genético puede aportar certeza, ayudando a confirmar diagnósticos.
2. La población susceptible de padecer una enfermedad rara recibe no solo información genética por parte del profesional en consejo genético, sino que puede a su vez ayudarlo a entender las implicaciones de su enfermedad. El consejo genético va más allá de pruebas genéticas, facilitando el apoyo psicológico a estos pacientes y de profesionales de otros campos que pudieran ser necesarios.
3. Puesto que el consejo genético requiere hacer pruebas no solo al propio paciente, sino evaluar su historia familiar, siempre se debe tener en cuenta que cabe la posibilidad de diagnóstico de una enfermedad no solo al paciente sino también a familiares directos. Teniendo siempre especial cuidado con toda la información que se posea, y quién/es la reciba/n, para que a aquellos familiares que expresamente no lo desearan, no les llegue la información por otras vías .

8. BIBLIOGRAFÍA.

1. Consejo genético | NHGRI [Internet]. Genome.gov. 2020 [citado 22 de marzo 2020]. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Consejo-genetico>
2. Angus Clarke. Genetics and genetic counselling: An introduction. En: Taylor & Francis Group. Harper's Practical Genetic Counselling. Eight Edition. Boca Raton. CRC Press.; 2020. p. 3-22, 433-438.
3. MaryAnn Abacan et al. The Global State of the Genetic Counseling Profession. European Journal of Human Genetics. 2019; 27: 183-197.
4. Mina Yang, M.D. and Jong-Won Kim, M.D. Principles of Genetic Counseling in the Era of Next-Generation Sequencing. Ann Lab Med. 2018; 38 (4): 291-295.
5. Asesor genético – Sociedad Española de Asesoramiento Genético [Internet]. Seagen.org. 2020 [citado 26 de mayo 2020]. Disponible en: <http://seagen.org/asesor-genetico/>
6. Hofman B. Incidental findings of uncertain significance: To know or not to know-that is not the question. BMC Med Ethics. 2016; 17:13.
7. Oliveri S. et al. A Systematic Review of the Psychological Implication of Genetic Testing: A comparative Analysis Among Cardiovascular, Neurodegenerative and Cancer Diseases. Front Genet. 2018; 9: 624.
8. Crook A, Williams K, Adams L, Blair I, Rowe DB. Predictive genetic testing for amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: genetic counselling considerations. Amyotroph Lateral Sclers Front Degener. 2017; 18(7-8): 475–485.
9. Trevor Richter et al. Rare Disease Terminology and Definitions-A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. Value In Health [Internet] 2020 [consultado]; volumen (18): páginas 906-914. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098301515019798>
10. Enfermedades Raras: preguntas frecuentes | FEDER [Internet]. Enfermedades-raras.org. 2020 [citado 22 de marzo 2020]. Disponible en: <https://enfermedades-raras.org/index.php/enfermedades-raras/preguntas-frecuentes>.
11. Robins Wahlin TB. To know or not to know: A review of behaviour and suicidal ideation in preclinical Huntington's disease. Patient Educ Couns. 2007; 65 (3): 279-287.
12. Reference G. Huntington disease [Internet]. Genetics Home Reference. 2020 [citado 25 de marzo 2020]. Disponible en: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/huntington-disease>
13. Reference G. HTT gene [Internet]. Genetics Home Reference. 2020 [citado 25 de marzo 2020]. Disponible en: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/HTT>
14. Kelsey Stuttgen et al. Risk perception before and after presymptomatic genetic testing for Huntington's disease: Not always what one might expect. Mol Genet Genomic Med. 2018; 6: 1140-1147.
15. Cheryl Stopford et al. Improving follow up after predictive testing in Huntington's disease: evaluating a genetic counselling narrative group session. Journal of Community Genetics. 2020;11: 47-58.
16. Danielle S. Dondaville et al. "This could be me": exploring the impact of genetic risk for Huntington's disease young caregivers. Journal of Community Genetics. 2019; 10: 291-302.
17. Migliore S et al. Genetic Counseling in Huntington's Disease: Potential New Challenges on Horizon? Frontiers in Neurology. 2019. 10 (453): 1-6.
18. La Enfermedad | Asociación Española de ELA [Internet]. Asociación Española de ELA. 2020 [citado 25 de marzo 2020]. Disponible en: <https://adelaweb.org/la-ela/la-enfermedad/>

19. Jennifer Roggenbuck, MS, Adam Quick, MD and Stephen J. Kolb, MD, PhD. Genetic testing and genetic counseling for amyotrophic lateral sclerosis: an update for clinicians. *Genetics in Medicine*. 2017; 19 (3): 267-274.
20. Esclerosis lateral amiotrófica : National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) [Internet]. [Espanol.ninds.nih.gov](https://espanol.ninds.nih.gov). 2020 [citado 17 abril 2020]. Disponible en: https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/esclerosis_lateral_amiotrofica.htm
21. Siddique N, Siddique T. Amyotrophic Lateral Sclerosis Overview. 23 de marzo de 2001 (actualizado 3 de octubre de 2019) En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.
22. Beeldman E, et al. The cognitive profile of ALS: a systematic review and meta-analysis update. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 0: 1-9.
23. Esclerosis lateral amiotrófica : National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) [Internet]. [Espanol.ninds.nih.gov](https://espanol.ninds.nih.gov). 2020 [citado 17 abril 2020]. Disponible en: https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/esclerosis_lateral_amiotrofica.htm
24. Karin N. Wagner, Haikady N. Nagaraja et al. Patients with sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis found value in genetic testing. *Mol Genet Genomic Med*. 2018; 6: 224-229.
25. Alberto García Redondo, John Landers et al. *Genética y ELA: Implicaciones y retos en el conocimiento, diagnóstico y manejo de la enfermedad*. Edición 2018. Madrid: Editorial Centro de Estudios Ramón Areces S.A.; 2018. P. 25-65
26. A Al-Chalabi et al. An estimate of amyotrophic lateral sclerosis heritability using twin data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81 (12): 1324-1326.
27. Wagner et al. Patients with sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis found value in genetic testing. *Mol Genet Genomic Med*. 2018; 6:224-229.
28. Alexander E. Volk et al. Current knowledge and recent insights into the genetic basis of amyotrophic lateral sclerosis. *Medgen*. 2018; 30: 252-258.
29. Multimedia Encyclopedia - Penn State Hershey Medical Center - Hemoglobinopathy - Penn State Hershey Medical Center [Internet]. [Pennstatehershey.adam.com](http://pennstatehershey.adam.com). 2020 [citado 21 de abril 2020]. Disponible en: <http://pennstatehershey.adam.com/content.aspx?productid=117&pid=1&gid=001291>
30. DeBaun MR, Frei-Jones MJ, Vichinsky EP. Hemoglobinopathies. En: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016:capítulo 462.
31. Pecker LH, Naik RP. The current state of sickle cell trait: implications for reproductive and genetic counseling. *Blood*. 2018; 132(22): 2331-2338.
32. RESERVADOS I. Orphanet: Anemia falciforme [Internet]. [Orpha.net](https://www.orpha.net). 2020 [citado 21 de abril 2020]. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=232
33. Reference G. Sickle cell disease [Internet]. *Genetics Home Reference*. 2020 [citado 22 de abril 2020]. Disponible en: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/sickle-cell-disease#genes>
34. Drepanocitosis - Hematología y oncología - Manual MSD versión para profesionales [Internet]. *Manual MSD versión para profesionales*. 2020 [citado 22 de abril 2020]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/anemias-causadas-por-hem%C3%B3lisis/drepanocitosis>
35. Figura 2. Publicado por Tefferi A, Li C. En *Atlas of Clinical Hematology*. Editado por JO Armitage. Philadelphia, Current Medicine, 2004.
36. Gasparini NP et al. Síndrome drepanocítico. *Asociación de hemoglobina S y beta talasemia*. *Medicina (Buenos Aires)*. 2016; 76: 369-372.
37. Heming Wu, Huaxiang Wang et al. Invasive molecular prenatal diagnosis of alpha and beta thalassemia among Hakka pregnant women. *Medicine*. 2018; 97:52.

38. Cornelis L Harteveld, Douglas R Higgs. α -thalassaemia. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2010; 5:13.
39. Talasemias - Hematología y oncología - Manual MSD versión para profesionales [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. 2020 [citado 22 de abril 2020]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/anemias-causadas-por-hem%C3%B3lisis/talasemias>
40. A. Aristizabal et al. Repercusión clínica de la alfa-talasemia en nuestro medio. Impacto del *screening* neonatal. An Pediatr (Barc). 2015; 83 (2): 85-88.
41. RESERVADOS I. Orphanet: Alfa talasemia [Internet]. Orpha.net. 2020 [citado 21 de abril 2020]. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=846&lng=ES
42. Renzo Galanello, Raffaella Origa. Beta-thalassemia. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2010; 5:13.
43. Yus Cebrian F et al. Combination of a triple alpha-globin gene with beta-thalassemia in a gypsi family: importance of the genetic testing in the diagnosis and search for a donor for bone marrow transplantation for one of their children. BMC Res Notes. 2016; 9: 220.
44. Dela-Sávia Ferreira T et al. Genetic counseling for individuals with hemoglobin disorders and for their relatives: a systematic literature review. Rev Esc Enferm USP. 2014; 48 (5): 928-933.