

CONSULTA GENÉTICA Y ASESORAMIENTO

Irám P. Rodríguez-Sánchez¹, Luis D. Campos-Acevedo², Marisol Ibarra-Ramírez², Areli López-Uriarte², Laura E. Martínez-de-Villarreal².

RESUMEN

El asesoramiento genético consiste en brindar información verdadera, íntegra y objetiva en una relación de atención profesional que proporciona orientación que permite a los pacientes y sus familias tomar decisiones informadas, con respeto a su autonomía. El asesoramiento genético es fundamental no solamente para el diagnóstico sino también previo a efectuar cualquier prueba genética y debe proseguir después si los resultados comprenden alternativas para el individuo y la familia. El asesoramiento debe estar al alcance de todos y no debe confundirse con aconsejar.

El asesoramiento genético tiene dos componentes primordiales: 1) la provisión de información exacta, necesaria y objetiva que los pacientes y sus familias puedan utilizar y 2) un vínculo comprensivo y empático no directivo que apoye a los pacientes en la toma de decisiones. El profesional debe evitar la información deliberadamente sesgada que conduzca al paciente a realizar lo que el profesional considere mejor, el asesoramiento genético representa escuchar sus preocupaciones, ayudarlos a expresar y entender su validez correspondiente y, en la medida de lo posible, asistir todas las decisiones.

¹Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Ciencias Biológicas, Laboratorio de Fisiología Molecular y Estructural, San Nicolás de Los Garzas, Nuevo León, 66455 México.

²Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Medicina, Departamento de Genética, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González". Monterrey, Nuevo León, 64460 México.



Palabras clave: asesoramiento genético, genética, genética clínica.

INTRODUCCIÓN

Los padecimientos genéticos se generan por alteraciones propias en el DNA de un individuo o a través de mecanismos que afectan su expresión. Las anomalías pueden ser desde variantes de una sola base en un gen, a ganancia o pérdida de cromosomas completos. Se estima que los seres humanos somos portadores de un promedio de diez variantes patogénicas de herencia recesiva por persona, las cuales pueden causar graves trastornos genéticos o muerte prenatal cuando se heredan de forma homocigota (variantes idénticas) o cuando se presenta como heterocigoto compuesto, (dos variantes patogénicas diferentes en el mismo gen). Una variante es un cambio en una secuencia del DNA, puede ser el resultado de errores en la replicación durante la división celular, la exposición a radiaciones ionizantes, la exposición a sustancias teratogénicas o a una infección por virus. Las variantes en las líneas germinales son exclusivas de los óvulos y espermatozoides pudiendo transmitirse a la descendencia, mientras que las variantes somáticas ocurren en el resto de las células y por lo tanto no se heredan. De esta manera, tiene sentido que exista una consulta médica especializada en ofrecer a los pacientes con padecimientos genéticos la información científica precisa para que comprendan las causas de su enfermedad, el pronóstico, manejo y la forma en que se puede heredar, para que puedan tomar decisiones reproductivas, esto último es el objetivo del asesoramiento genético.

El médico genetista evalúa al paciente y su familia, mediante la historia clínica completa, en la cual se incluye la elaboración de un árbol genealógico y una exploración física minuciosa, con el objetivo principal de integrar un diagnóstico, para explicar cómo se transmite la condición genética a través de la familia. De esta manera el médico genetista también estima el riesgo del paciente y de sus

familiares de manifestar la enfermedad, encuentra y da información sobre las condiciones genéticas y ofrece orientación para ayudar al paciente y / o familiares a tomar decisiones informadas o planes de vida, proporcionando información sobre las opciones diagnósticas y refiriéndolos, ya sea a especialistas médicos, redes de apoyo, o a otros recursos, con la finalidad de otorgar un manejo multidisciplinario de la condición que presenten. Además, orienta al paciente sobre la evolución de la enfermedad, saber qué esperar, qué alternativas terapéuticas tiene, dónde existen dichas opciones, cuales son los riesgos de recurrencia (probabilidad de que se repita el trastorno en otro miembro de la familia) y ofrece opciones reproductivas.

Las razones para acudir a un asesoramiento genético son tan variadas como: parejas embarazadas o que están planeando un embarazo, preocupadas por la salud de su bebé (asesoramiento genético prenatal y preconcepcional, respectivamente), o en recién nacidos que tuvieron un resultado anormal de la prueba de tamiz neonatal; en individuos o sus familiares, que han sido diagnosticados con una condición genética, por la preocupación de que se padezca una condición genética o hereditaria y se desee obtener más información; en familias con antecedentes de retraso en el desarrollo, defectos congénitos y/o discapacidad intelectual e incluso familias con antecedentes de enfermedad neurológica o con antecedentes de cáncer.

La genética médica tiene una metodología muy característica y una labor, como el examen clínico dismorfológico con medidas antropométricas detalladas, árbol genealógico y pruebas de laboratorio especializadas de diagnóstico genético, que en ocasiones deberán también realizarse en los padres u otros miembros de la familia, por lo que invariablemente, deben estar muy bien definidas (cariotipo, pruebas moleculares o bioquímicas).

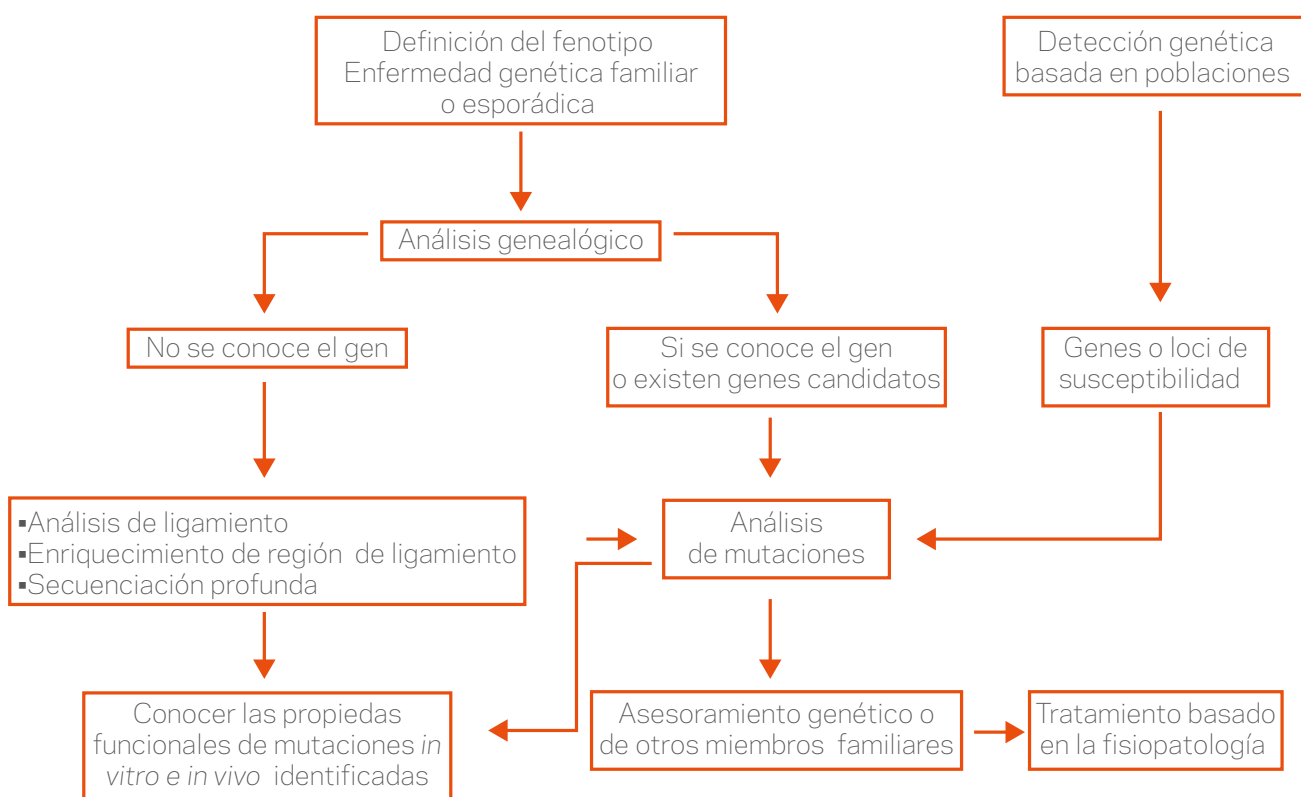


Figura 1. Diagrama de flujo.

ASESORAMIENTO GENÉTICO

Lo fundamental es esclarecer, en la medida de lo posible, todas las dudas iniciales que se presenten y aclarar todos los procedimientos diagnósticos que se realizarán (Tabla 1), con el principio de proporcionar la mayor tranquilidad posible a los pacientes. Es importante analizar si la enfermedad se presenta por primera vez en una familia ya que en ocasiones las condiciones genéticas son manifestaciones *De Novo*. Los sentimientos de miedo y angustia generados del tiempo que tarde el diagnóstico clínico y etiológico

también deberán ser manejado por el médico genetista.

El asesoramiento genético por lo tanto es un proceso de comunicación que se ocupa de la ocurrencia, riesgo de ocurrencia, o de un (posiblemente) trastorno genético en la familia y por lo tanto llevarse en varias consultas ya que presenta dos periodos al solicitar alguna prueba genética: preprueba y posprueba (Tabla 2).

Tabla 1. Diferentes tipos de pruebas genéticas que requieren asesoramiento genético

Estudio	Utilidad
Prueba Diagnostica	Estudio genético realizado en un individuo sintomático para confirmar o excluir una condición genética.
Prueba Predictiva	Estudio(s) genético(s) en un pariente sano de alto riesgo para un trastorno monogénico específico de aparición tardía.
Prueba de susceptibilidad	Estudio de un marcador o varios marcadores genéticos con el objetivo de detectar un aumento o disminución del riesgo de una condición multifactorial en un individuo sano.
Prueba de farmacogenética	Estudio de susceptibilidad genética para reacciones adversas a medicamentos o para la eficacia de un tratamiento farmacológico en un individuo con un genotipo dado.
Prueba de Portador	Estudio genético que detecta una variante genética que generalmente tendrá consecuencias limitadas o ninguna para la salud de ese individuo
Diagnóstico prenatal	Estudio genético realizado durante un embarazo, donde existe un mayor riesgo de una determinada afección en el feto.
Diagnostico Preimplantación Genético (Preimplantation genetic diagnosis -PGD-)	Estudio que identifica la presencia de una variante patogénica, o alteración cromosómica en una o dos células de un embrión en una familia con un riesgo previamente conocido de un trastorno genético, para seleccionar los embriones no afectados que se van a implantar.
Tamiz Genético	Estudio en el que el objetivo no son individuos o familias de alto riesgo, sino que el examen se ofrece sistemáticamente a la población general o a una parte (por ejemplo, recién nacidos, adultos jóvenes, un grupo étnico, etc.).

Tabla 2. Características del asesoramiento preprueba y posprueba. Modificada de EuroGnetest Network of Excellence. www.eurognetest.org

Preprueba	Posprueba
Se explica el objetivo de la prueba, confiabilidad, las limitaciones y el posible impacto psicológico, así como otras consecuencias del resultado de la prueba para el paciente y su familia. La privacidad y la confidencialidad de los resultados, además de las posibles consecuencias relacionadas con su divulgación a terceros, como compañías de seguros y empleadores.	El primer enfoque se centra en el impacto emocional en el paciente y otras personas involucradas.
Discusión sobre los derechos a saber y decidir sobre los derechos a no saber.	Seguimiento por la consulta de genética y una consulta con un psicólogo.
Aclarar las posibles incertidumbres debido a la falta actual de conocimiento actual	
Informar a los familiares sobre el resultado de la prueba, así como las mejores maneras de hacerlo, especialmente en condiciones donde el diagnóstico temprano puede mejorar el pronóstico.	

Por otro lado, el riesgo genético, se calcula basado en el diagnóstico etiológico y de esta forma se establecen las causas de la enfermedad (cromosómicas, monogénicas, multifactoriales) y si la causa es genética, se determinará el modo de herencia. A partir de este cálculo, justificar la ocurrencia del paciente afectado dentro de la familia, la razón de la enfermedad, el mecanismo que la originó y cuáles son los riesgos de que la enfermedad se repita dentro de la familia. (Véase Tipos de herencia). Es importante mencionar que no siempre se llega a la etiología de la enfermedad.

Una vez que se ha calculado el riesgo genético, es necesario comunicar, y ayudar a comprender, al paciente y a su familia, el diagnóstico, tratamiento, pronóstico y causa de la enfermedad, haciendo énfasis en la probabilidad de que otro individuo afectado nazca en la misma familia. Si bien es necesario decir la verdad, el genetista debe reflexionar sobre la manera en que debe ser dicha esta información, ya que puede desencadenar graves problemas emocionales e intrafamiliares, estas reacciones deben ser valoradas y resueltas. Existen varios problemas que pueden obstaculizar la comunicación, como las barreras educativas, lingüísticas y sociales, sentimientos de culpa o rabia y disfunción marital. Es preferible no utilizar los conceptos de riesgo alto o bajo para explicarlo, en cambio es preferible, utilizar la comprensión de la probabilidad al exponer ambos lados, el riesgo binario de que puede, o no, ocurrir. Es necesario sondear la percepción del paciente y su familia, no simplemente comunicar el riesgo. En muchos casos el asesoramiento genético es apoyado por valoración psiquiátrica o psicológica para mantener la estabilidad mental por la información que se brinda en la consulta de genética.

La familia tomará decisiones a partir de este punto, pero éstas sucederán a lo largo de la vida de acuerdo a la historia natural de la enfermedad y a la propia dinámica familiar, por lo que la consulta debe ser tan continua como la enfermedad lo amerite. Decisiones sobre el cuidado del paciente, especialmente si será incapaz de llevar una vida independiente; sobre otras pruebas genéticas; sobre la vida reproductiva de la pareja y métodos anticonceptivos; sobre los lazos familiares y su salud mental o sobre la posibilidad de realizar diagnóstico pre-implantación o prenatal.

Es importante señalar que el tiempo de la consulta médica en la mayoría de los casos es corto (Tabla 2) según espinoza et al en 2003 realizó una encuesta en el estado de Hidalgo, México donde refiere que el 70.96% de los pacientes recibió un tiempo de consulta de 5 a 15 minutos, 27,35%, de 16 a 30 minutos y 1,68%, de más de 30 minutos de duración.

El asesoramiento genético requiere un tiempo mayor debido a la complejidad de los términos, así como de los posibles escenarios ante un diagnóstico, una prueba diagnóstica u opción reproductiva, siendo tiempos de consulta en Genética médica de 30 a 120 minutos (Tabla 3).

Tabla 3. Tiempo de consulta en diferentes países.

País	Tiempo de consulta en minutos
México	5-15
Rusia	10
Salvador	10
Perú	12
Japón	3-6
Canadá	10-45

Tipos de herencia

Las enfermedades genéticas pueden clasificarse en: alteraciones cromosómicas (número o estructura), génicas (monogénicas, con los patrones clásicos de herencia y las de los patrones no clásicos, como las de impronta, oligogénicas), y multifactoriales.

Herencia monogénica

Todos los humanos recibimos dos versiones de cada gen, conocidos como alelos, una de cada progenitor, con excepción de los genes localizados en los cromosomas sexuales los cuales tienen regiones que en el cromosoma X y Y solo cuentan con una copia para dicho gen. La herencia autosómica dominante se refiere a esta relación, si los alelos de un gen son diferentes (heterocigotos), se expresará sólo un alelo, es decir, el alelo dominante. En la herencia autosómica recesiva, un individuo hereda dos copias idénticas del alelo (homocigoto).

El término autosómico se refiere a que el gen se encuentra en uno de los cromosomas autosomas (1-22).

En una condición genética con herencia autosómica dominante cada hijo del individuo afectado tiene un riesgo del 50% de heredar la variante genética, ambos sexos son igualmente susceptibles de ser afectados y la condición se ve en generaciones secuenciales (Neurofibromatosis). En una condición genética con herencia autosómica recesiva generalmente los padres son portadores (individuos heterocigotos que llevan y son capaces de transmitir una variante genética asociada con una enfermedad y pueden o no mostrar síntomas de esta) y sus hijos tienen un 25% de posibilidades de ser afectados, 25 % de no estar afectados, 50% serán portadores, a diferencia de si sólo un padre es portador, la descendencia no será afectada, y si un padre es enfermo y el otro no es portador, todos los hijos serán portadores (Fibrosis quística).

De modo similar, la herencia ligada al X, se refiere a un gen localizado en el cromosoma X. Los seres humanos tenemos dos cromosomas sexuales, en el caso del sexo femenino XX y en el masculino XY. En una enfermedad ligada al X, usualmente los varones son afectados, porque tienen una sola copia del cromosoma X que lleva la variante. En las mujeres, el efecto de la variante puede no manifestarse porque se tiene otro cromosoma X, aunque uno de ellos se inactiva parcialmente y de forma aleatoria.

Las enfermedades con alelos recesivos ligadas al cromosoma X suelen ocurrir en varones que han heredado una variante de este tipo de su madre o *De Novo*. Raramente, la enfermedad se puede ver en las mujeres que han heredado variantes en el mismo gen heredado por ambos padres. Típicamente, la madre es portadora y no es afectada, aunque no es infrecuente que las portadoras femeninas de trastornos ligados al X manifiesten sintomatología leve relacionada con el trastorno (hemofilia: los hombres la padecen, pero algunas mujeres pueden tener tiempos de coagulación prolongados).

Un hijo varón de una mujer portadora tiene un riesgo del 50% de heredar el trastorno y una niña de una mujer que es portadora tiene un riesgo del 50% de heredar la variante genética y, por lo tanto, ser portadora. Un varón afectado, si es capaz de

reproducirse, transmitirá la variante genética a todas las hijas, que por lo tanto son portadoras, el varón afectado nunca pasa la enfermedad a un hijo varón.

Existen enfermedades ligadas a X con alelo dominante, las cuales se presentan en las mujeres y en los hombres son muy severas e incompatibles con la vida (Incontinencia pigmenti).

Herencia multifactorial

Los trastornos multifactoriales son condiciones causadas por la interacción de factores genéticos y no genéticos (ambientales). Los trastornos más comunes —obesidad, asma, cardiopatía congénita, enfermedades psiquiátricas, enfermedad coronaria, diabetes mellitus— entran en esta categoría. Para algunos de estos trastornos se sabe más acerca de los riesgos ambientales que de los riesgos genéticos, los cuales no dependen de un solo gen sino del efecto aditivo de varios genes, sin embargo, la investigación genética actual aumentará rápidamente el conocimiento sobre los factores o aspectos genéticos de enfermedades comunes. Algunos de estos factores de riesgo genéticos se convertirán en la base de pruebas genéticas.

Anomalías cromosómicas

Los trastornos cromosómicos son trastornos resultantes de una pérdida o ganancia de parcial o completa de un cromosoma, o por anomalías estructurales en éstos. Las aneuploidías son las alteraciones cromosómicas numéricas más comunes (trisomías: Trisomía 21 o Síndrome de Down, o monosomías como el Síndrome de Turner). Ejemplo de las anomalías estructurales son las microdeleciones que dan lugar a la pérdida de una serie de segmentos contiguos del cromosoma (Síndrome 22q11, Síndrome de Williams).

Pruebas genéticas

Las pruebas genéticas y la información obtenida de la historia familiar y el examen físico pueden utilizarse para diagnosticar condiciones médicas,

ayudar en la toma de decisiones reproductivas y predecir el riesgo futuro para la salud. La importancia de realizar un asesoramiento genético previo a la solicitud de una prueba genética diagnóstica, radica en la necesidad de informar correctamente sobre los posibles resultados, las limitantes de estas pruebas, ya que existen padecimientos genéticos que deben ser detectados por diferentes técnicas, ejemplo la enfermedad de Duchenne una distrofia muscular, causada por anomalías en el gen DMD y que puede ser diagnosticada hasta en un 65% por técnicas como la MLPA (Multiple Ligation Probe Assay), sin embargo, en caso de esta ser negativa esta prueba, se debe recurrir a una secuenciación completa del gen DMD.

Diagnóstico

Actualmente se sabe que es necesario recurrir a diversas tecnologías para acercarse lo más posible al diagnóstico de una enfermedad genética, ya que por la diversidad de los mecanismos que dan lugar a variantes patológicas, en ocasiones no es posible poder analizarlas todas mediante una sola metodología. En algunos casos es necesario realizar desde un cariotipo, estudios bioquímicos hasta pruebas moleculares como los microarreglos de CGH e incluso secuenciación de nueva generación (NGS).

Toma de decisiones reproductivas

Las pruebas genéticas también pueden predecir los riesgos reproductivos. Para las condiciones genéticas que se heredan, la prueba de portador identifica a las personas que están en riesgo de tener niños afectados. El diagnóstico prenatal puede utilizarse cuando las pruebas de los portadores u otros factores de riesgo sugieren un riesgo genético durante el embarazo. Esto pone una demanda única en el genetista para asegurarse de que el paciente entienda la naturaleza electiva de la prueba, debe tener como objetivo apoyar la elección informada sin recomendar un curso de acción particular.

Pruebas prenatales y de preimplantación

Existe la opción de realizar pruebas durante el embarazo con la finalidad de saber si el producto de la gestación

presenta una condición genética, ya sea conocida por haber más miembros de la familia afectados o por sospecha clínica. Existen marcadores bioquímicos en suero materno que se utilizan a manera de tamiz y que, cuando sugieren que puede haber una alteración es necesario hacer pruebas invasivas confirmatorias como la obtención de líquido amniótico, ya sea para cariotipo o para estudio molecular. Así mismo, se puede ofrecer el diagnóstico preimplantación, mediante fertilización in vitro, en donde el estudio de una célula permite conocer si ese embrión está libre de enfermedad y así implantar solo aquellos que tienen la oportunidad de que se desarrolle un producto de la gestación sano.

Desde luego que estos procedimientos requieren de la información adecuada a la pareja por el genetista.

Pruebas pre-sintomáticas

Una prueba genética predictiva se utiliza para identificar un riesgo de enfermedad futura en una persona sana. Un ejemplo es la enfermedad de Huntington (HD), una condición heredada dominante que normalmente tiene un inicio alrededor de los 40-50 años de edad y provoca movimientos progresivos descontrolados y pérdida de la función cognitiva.

Salud pública y tamiz

El tamiz tiene como objetivo identificar la enfermedad temprana o un estado de riesgo con el fin de iniciar el tratamiento para reducir la morbilidad y la mortalidad. La mayoría de las recomendaciones de detección actuales se implementan en ambientes ambulatorios, después de una recomendación del médico.

Prueba de recién nacidos

El tamiz neonatal representa una categoría única de pruebas genéticas. En esta forma de pruebas, los recién nacidos sanos son analizados para identificar las condiciones genéticas y otras condiciones congénitas que requieren tratamiento temprano en la vida, como algunos errores innatos del metabolismo, ejemplo de ello es la fenilcetonuria, que requiere tratamiento con una dieta restringida

de fenilalanina para prevenir la discapacidad intelectual.

El tamiz neonatal de sangre para la detección de riesgo en recién nacidos ocurre generalmente en el hospital poco después del nacimiento, con pruebas y otros aspectos del programa (seguimiento, educación, manejo y tratamiento). La mayoría de las condiciones probadas en los programas de detección de recién nacidos son genéticas. Todos los estados proporcionan el tamiz universal de recién nacidos para hipotiroidismo congénito. El tamiz ampliado busca la detección de fenilcetonuria, galactosemia, hiperplasia suprarrenal congénita y fibrosis quística; otros también ofrecen pruebas para otras enfermedades metabólicas (aminoacidopatías, acidemias orgánicas, alteración de la beta oxidación de los ácidos grasos), de hemoglobinopatías, y otros trastornos. La detección de los recién nacidos permite un tratamiento oportuno específico y eficaz.

Muchas pruebas adicionales de detección en recién nacidos están actualmente bajo consideración o se han agregado a algunos paneles de detección estatales. Estos incluyen trastornos bioquímicos raros que son detectables con espectrometría de masas en tándem, pérdida auditiva congénita, cardiopatías congénitas, displasia de cadera y retinopatía del prematuro.

Es importante mencionar que, como tal, las pruebas de tamiz no son diagnósticas por lo que una vez que se obtenga un resultado alterado en una prueba de tamiz es necesario contar con pruebas diagnósticas específicas para cada condición.

También existen pruebas de tamiz genético para adultos cuando existen enfermedades conocidas en una familia o de mayor frecuencia en algún grupo étnico, por ejemplo, la búsqueda de portadoras de variantes genéticas de riesgo del gen BRCA (1 y 2) para cáncer de mama y ovario, o para algunas esfingolipidosis en población judía. También se buscan portadores de variantes genéticas de cáncer heredo familiar, entre otras.

Aplicación de la medicina clínica en la genética

La aplicación de la medicina clínica en la genética se basa en la toma de decisiones clínicas de acuerdo en

la mejor evidencia disponible sobre los resultados de la atención de la salud. De acuerdo a la capacidad de un gen para expresarse o no (prevalencia), muchas enfermedades genéticas son raras y, como resultado, difíciles de estudiar; la correlación entre el genotipo de un paciente y el fenotipo no siempre es predecible. Asimismo, las pruebas genéticas pueden utilizar tecnología basada en DNA para evaluar el genotipo, o pueden utilizar otras técnicas de laboratorio para identificar hallazgos que indiquen una condición hereditaria, la evidencia sobre las pruebas genéticas tiene que evaluarse en términos de validez analítica, validez clínica y utilidad clínica. Igualmente, la información sobre el resultado del tratamiento de enfermedades genéticas es a menudo limitada: para muchas condiciones genéticas, las opciones de tratamiento son limitadas o ausentes. Para estas condiciones, las pruebas se pueden utilizar principalmente para confirmar un diagnóstico o proporcionar información de riesgo genético a los miembros de la familia.

Por último, es importante que actualmente se conocen trastornos cuya etiología está dada por falta de expresión de genes por modificaciones epigenéticas, lo que ha venido a desarrollar otro amplio campo de la genómica conocida como Epigenómica, en donde no existen alteraciones en la secuencia del DNA y cuyos métodos de análisis involucran pruebas orientadas a buscar el estado de metilación ya sea de los genes o de las histonas.

DISCUSIÓN

Los genes influyen en el riesgo de padecer determinadas enfermedades en un amplio espectro. En un extremo del espectro están las enfermedades comúnmente referidas como enfermedades "genéticas" (distrofia muscular de Duchenne o síndrome de Down) y en el otro extremo están las enfermedades que están casi totalmente determinadas por factores ambientales (varicela, úlcera péptica). Las enfermedades genéticas se clasifican en monogénicas o trastornos cromosómicos, dependiendo de la etiología. El resto de las enfermedades, además de ser las más comunes, son multifactoriales y resultan de la interacción o efecto aditivo de factores genéticos y no genéticos.

Por lo anterior, el clínico de cualquier especialidad, ante la sospecha de una condición heredable en un paciente es necesario que lo refiera a una consulta especializada de genética con la finalidad de identificar anticipadamente individuos que están en riesgo de desarrollar dicha condición.

La mayoría de las enfermedades genéticas son raras, pero como grupo son lo suficientemente comunes como para que sean examinadas por un profesional especializado que se encargue de la evaluación crítica de la historia familiar, la consideración apropiada de los trastornos genéticos en el diagnóstico diferencial y del uso prudente de pruebas genéticas y servicios de genética médica y, por añadidura, de eliminar interpretaciones excesivamente simplistas de la genética como un contribuyente a la etiología de la enfermedad.

AGRADECIMIENTOS

De la manera más atenta los autores aquí suscritos agradecen en gran medida la autorización de la imagen antes plasmada en el manuscrito presente a Life In Genomics (www.lifeingenomics.com).





BIBLIOGRAFÍA

Sequeiros, J. y Guimarães, B. 2017. EuroGentest: https://web.archive.org/web/20090204181251/http://eurogentest.org/patient/public_health/info/public/unit3/DefinitionsGeneticTesting-3rdDraf18Jan07.xhtml. Consultado el 21/08/2017.

Pinto, D., Ceballos, J., Castillo, I., López, M. 2001. Fundamentos y actualidades del asesoramiento genético. *Revista BioMed* (186-194). Recuperado de: <http://www.revbiomed.uady.mx/pdf/rb011236.pdf>

Torrades, S. 2002. El consejo genético. *OFFARM*. Vol 21. Núm 16. Recuperado de: <http://www.elsevier.es>

Tabor HK, Auer PL, Jamal SM, Chong JX, Yu JH, Gordon AS, Graubert TA, O'Donnell CJ, Rich SS, Nickerson DA; NHLBI Exome Sequencing Project, Bamshad MJ.

Pathogenic variants for Mendelian and complex traits in exomes of 6,517 European and African Americans: implications for the return of incidental results. *Am J Hum Genet*. 2014 Aug 7;95(2):183-93. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.07.006.