



DOCUMENTO DE CONSENSO

Criterios de derivación a genética clínica desde Atención Primaria. Documento de consenso



Ismael Ejarque Doménech^{a,b,*}, Purificación Marín Reina^{c,2},
Sixto García-Miñaur Rica^{d,2}, Isabel Chirivella González^{e,3},
María Teresa Martínez Martínez^{e,3}, Ana María García Rodríguez^{f,1},
Sara Álvarez de Andrés^{g,4} y Juan José Tellería Orriols^{h,4}

^a Centro de Salud de Almacera, Valencia, Valencia, España

^b Consulta de Genética Clínica, Hospital Vithas Aguas Vivas, Alzira, Valencia, España

^c Dismorfología y Asesoramiento Genético, Servicio de Neonatología, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

^d Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^e Unidad de Consejo Genético en Cáncer, Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínico Universitario - INCLIVA, Valencia, España

^f Centro de Salud Delicias I Valladolid Oeste, Valladolid, España

^g NIMGenetics, Madrid, España

^h Consulta de Genética Clínica, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

Recibido el 22 de julio de 2022; aceptado el 13 de octubre de 2022

PALABRAS CLAVE

Genética Clínica;
Atención Primaria;
Derivación

Resumen

Introducción: La Atención Primaria (AP) es el primer contacto entre el paciente y el médico, por lo que es fundamental tener claro los criterios de sospecha de una enfermedad genética y dónde se debe remitir para su estudio.

Material y métodos: Cuatro sociedades científicas: la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFYC), la Asociación Española de Genética Humana (AEGH), la Asociación Española de Pediatría (AEP) y la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), han revisado los criterios de derivación a los servicios de genética clínica de las diferentes guías publicadas, con el objetivo de elaborar unas recomendaciones para AP.

Conclusiones: Con este Documento de Consenso el médico de familia y el pediatra de AP conocerán cuándo, cómo y dónde derivar a sus pacientes con patología hereditaria y/o genética a los servicios de genética clínica.

© 2022 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ejarque.ism@gva.es (I. Ejarque Doménech).

¹ semFYC

² AEP

³ SEOM

⁴ AEGH

KEYWORDS

Clinical genetics;
Primary care;
Referral

Referral criteria to clinical genetics from primary care: Consensus document

Abstract

Introduction: Primary care (PC) is the first contact between the patient and the doctor, so it is essential to be clear about the criteria for suspecting a genetic disease and where it should be referred for study.

Material and methods: Four scientific societies: the Spanish Society of Family and Community Medicine (semFYC), the Spanish Association of Human Genetics (AEGH), the Spanish Association of Pediatrics (AEP) and the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM), have reviewed the criteria for referral to the clinical genetics services of the different published guidelines with the purpose of define the recommendations for PC.

Conclusions: With this consensus document, the PC doctor and pediatrician will know when, how and where to refer their patients with hereditary and/or genetic pathology to clinical genetics services.

© 2022 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La medicina actual se está impregnando cada vez más por la genética clínica, la genómica, la biología molecular y la medicina de precisión. La introducción de estos elementos en la práctica habitual de la Atención Primaria (AP) resulta fundamental y es necesario que sus profesionales se familiaricen con los conceptos de la genética clínica.

La AP española está bien estructurada siendo el primer contacto entre el paciente y los distintos servicios de genética clínica. Tanto los médicos de familia como los genetistas clínicos comparten una misma forma de entender al paciente considerándolo como parte de una unidad familiar en lugar de como un individuo aislado. Este enfoque biopsicosocial puede ser muy útil para orientar adecuadamente a los pacientes con enfermedades de carácter genético o hereditario.

La AP -médicos de familia, pediatras, enfermería y matronas- dispone de una serie de ventajas para atender a los pacientes afectados por este tipo de enfermedades hereditarias: 1) fácil acceso a la consulta, 2) conocimiento de la familia, 3) visión global del paciente y 4) seguimiento de los mismos a través de consultas programadas.

Para facilitar el diagnóstico genético y la atención de los pacientes con enfermedades hereditarias, la participación de la AP exige: 1) conocer las distintas pruebas genéticas (características, disponibilidad, limitaciones e interpretación de informes); 2) reconocer las indicaciones de derivación; 3) compartir el manejo y vigilancia del paciente de forma coordinada con el especialista correspondiente; y 4) conocer y poder realizar el seguimiento de la familia.

Tanto en 2007¹ como en 2016² y desde el grupo de trabajo de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFYC) sobre «genética clínica y enfermedades raras» identificamos una serie de habilidades y competencias que todo médico de familia español del siglo XXI debería poseer. Estas competencias incluyen el conocimiento de los siguientes aspectos asistenciales:

- 1) El tipo de pacientes que se pueden beneficiar de los servicios hospitalarios de genética clínica; ello comportaría la identificación de una serie de signos físicos de alarma que hagan sospechar la existencia de una enfermedad de origen genético que recomiende remitir al paciente; también deberían reconocerse aquellas situaciones clínicas donde podemos encontrarnos con una enfermedad de posible etiología genética.
- 2) Las enfermedades genéticas en las que es posible hacer una actuación preconcepcional para evitar la transmisión a la descendencia y poder ofrecerlo a las parejas en riesgo. Todo esto llevado a cabo de manera protocolizada desde AP por parte de médicos de familia, pediatras y matronas. En AP empezaría la primera parte del asesoramiento preconcepcional y acabaría en los servicios de genética clínica. Esta competencia se ha concretado en la publicación de la «Guía de Asesoramiento Preconcepcional desde Atención Primaria»³, publicada y editada por la Societat Valenciana de Medicina Familiar i Comunitària, (SoVaMFIC) en octubre de 2018.
- 3) Las técnicas de diagnóstico prenatal para informar a los pacientes del cupo, objetivo sobre el que semFYC publicó un artículo al respecto: «Conocimiento de las técnicas de diagnóstico prenatal por parte de los médicos de atención primaria»⁴.
- 4) Los recursos telefónicos y bibliográficos disponibles sobre teratología para la embarazada o futura embarazada, como los teléfonos del SITE (Servicio de Información Telefónica para la Embarazada): 91.822.24.36 y del SITTE (Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español) para el profesional sanitario: 91.822.24.36 o la Guía de Actuación en Atención Primaria⁵.
- 5) Los protocolos de seguimiento clínico de los pacientes con una enfermedad genética (p. ej., síndrome de Down).
- 6) Los problemas psicosociales que se puedan dar en las familias con pacientes afectados por una enfermedad genética.

- 7) Los diversos tipos de pruebas genéticas.
- 8) Los recursos de genética clínica en Internet. El profesional de AP puede obtener la información necesaria sobre dichas enfermedades, a través de unas páginas web cuyo listado puede verse en este artículo: «Páginas web sobre genética clínica para AP»⁶.
- 9) Los servicios de genética clínica más cercanos para derivar a los pacientes con una posible enfermedad genética o hereditaria.
- 10) Las propias limitaciones del ámbito profesional, ya que el médico de familia ha de ser consciente de que su objetivo no es el de ser el «genetista de AP». Existen más de 7.000 enfermedades raras. Si bien, es imprescindible conocer las enfermedades que se benefician de seguimiento en unidades centralizadas dedicadas a enfermedades raras.

En el presente Documento de Consenso nos vamos a ocupar sobre todo de las competencias 1, 2 y 9 ya que nuestro objetivo es definir cuándo, cómo y dónde derivar a los pacientes con una posible enfermedad genética o hereditaria desde AP a los servicios de genética clínica.

Cuatro sociedades científicas se han puesto de acuerdo para establecer unos criterios de derivación a los servicios de genética clínica. Fruto de esa necesidad la semFYC ha tomado la iniciativa a través de su grupo de trabajo sobre «genética clínica y enfermedades raras» y ha estrechado lazos con la Asociación Española de Genética Humana (AEGH), la Asociación Española de Pediatría (AEP) y la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), para elaborar estas recomendaciones.

Identificación y seguimiento del paciente con una enfermedad de origen genético

Es necesario que el médico de familia español posea una serie de habilidades² para desarrollar correctamente su papel dentro del área de conocimientos de la genética clínica, tales como:

- a) La construcción de un árbol genealógico detallado de tres generaciones según la nomenclatura estandarizada⁷.
- b) La distinción de los distintos patrones de herencia (autosómica dominante, autosómico recesivo, ligado a X, mitocondrial y multifactorial) y su identificación en los árboles genealógicos de las familias atendidas.
- c) El conocimiento de los criterios de derivación, cuándo, cómo y dónde derivar los pacientes con una posible enfermedad genética o hereditaria.
- d) Los conceptos básicos sobre las enfermedades genéticas más frecuentes en AP y también las 10-15 enfermedades genéticas de los pacientes del propio cupo del médico de familia con el uso del Protocolo DICE-APER (<http://dice-aper.semfyces>).
- e) El saber comunicar al paciente y/o a su familia los posibles problemas genéticos con un lenguaje accesible al entendimiento de la población general. Es imprescindible ser empático y «no-directivo», es decir, hay que informar y asesorar, respetando siempre la autonomía del paciente en su toma de decisiones de acuerdo con las indicaciones

Tabla 1 Causas de las enfermedades genéticas:

- Cromosómica: numéricas (trisomías, monosomías, etc.) o estructurales (deleciones, inversiones, translocaciones, etc.).
- Génica o mendeliana: herencia autosómica dominante y recesiva, ligada al X.
- Multifactorial.
- No clásica: herencia mitocondrial, impronta genómica, disomía uniparental.

recogidas en la Ley de autonomía del paciente y la Ley de investigación biomédica).

- f) El conocer los límites éticos y legales que implica conocer el estatus genético de una persona. El médico de familia no ha de ponerse en contacto con los familiares del sujeto afectado. Es responsabilidad del propio paciente ponerse en contacto e informar a sus familiares en riesgo de padecer la enfermedad o de transmitirla a sus descendientes.

Estas habilidades y competencias deberán ser adquiridas durante el periodo de formación MIR en medicina de familia y comunitaria. En el presente artículo profundizaremos en los criterios de derivación. Asimismo se desglosarán esos criterios en cuatro etapas del desarrollo y tipos de patología: 1) edad pediátrica, 2) edad adulta, 3) embarazada [o futura embarazada] y 4) agregación familiar de cáncer.

Las diferentes causas de las enfermedades genéticas y hereditarias se muestran en la [tabla 1](#).

Las indicaciones habituales para derivar un paciente desde AP a un Servicio de Genética Clínica son las siguientes⁸:

- 1) Antecedente familiar de una enfermedad o trastorno genético: cuando una persona con uno o más familiares afectados por una enfermedad o trastorno genético específico desea conocer la posibilidad de desarrollarla y/o de transmitirla a sus hijos.
- 2) Antecedente familiar de cáncer: cuando una persona con casos de cáncer en la familia desea conocer si tiene mayor riesgo de desarrollar algún tipo de cáncer y, en caso afirmativo, conocer las opciones de detección precoz y tratamiento.
- 3) Necesidad de establecer el diagnóstico en una persona, niño o adulto, con anomalías congénitas -únicas o múltiples- retraso psicomotor, dificultades del aprendizaje o discapacidad intelectual si se sospecha una causa genética. Debe considerarse esta posibilidad ante la presencia de problemas múltiples y rasgos dismórficos.
- 4) Cuestiones relacionadas con una prueba genética indicada por un pediatra o por un especialista hospitalario en la que se ha obtenido un resultado anómalo o atípico o se ha confirmado el diagnóstico de una enfermedad determinada.
- 5) Asesoramiento reproductivo: cuando los padres u otros familiares de un niño/a con una enfermedad o trastorno de causa genética conocida o no conocida, desean conocer la probabilidad de que se produzca de nuevo en un

futuro embarazo y los medios para evitar o reducir el riesgo.

- 6) Ante el diagnóstico reciente de una enfermedad o trastorno genético en un paciente, en uno de sus hijos o en algún otro miembro de la familia.
- 7) En el caso de un adolescente o un adulto joven con un problema genético diagnosticado en la infancia que desea una explicación personal sobre los aspectos genéticos, consecuencias, riesgo y opciones reproductivas (asesoramiento genético).

Indicaciones para referir un paciente pediátrico a los servicios de genética clínica

El diagnóstico precoz de las anomalías congénitas y de las enfermedades genéticas en la edad pediátrica cobra un especial interés, ya que (1) posibilita el tratamiento precoz y el seguimiento anticipatorio dirigido que pueden condicionar el pronóstico y el desarrollo de estos pacientes desde el periodo neonatal hasta la edad adulta; (2) resulta fundamental para proporcionar un asesoramiento genético reproductivo preciso a sus familias, habitualmente padres jóvenes en edad fértil; (3) permite optimizar la realización de pruebas genéticas y estudios complementarios en el momento adecuado; y (4) facilita la derivación de estos pacientes y de sus familias a los servicios de genética clínica.

El desarrollo de la tecnología molecular posibilita en el momento actual la realización de estudios genéticos muy amplios como la secuenciación del exoma o del genoma, cuyos resultados, sin embargo resultan a menudo complejos de interpretar. Estas pruebas deberían estar indicadas por especialistas debidamente formados y familiarizados tanto con los distintos síndromes dismórficos y enfermedades raras que han indicado el estudio como con la interpretación de sus resultados.

De acuerdo con las recomendaciones internacionales, y teniendo siempre como objetivo fundamental la protección de los derechos del menor, se desaconseja el estudio genético de portadores (sanos) y de enfermedades de inicio en la edad adulta (sin posibilidad de intervención preventiva) en pacientes menores de edad⁹.

Desde un punto de vista práctico, en el entorno asistencial de la AP se pueden plantear dos tipos de situaciones:

Paciente pediátrico aparentemente sano o asintomático que forma parte de una familia con una enfermedad genética/hereditaria, ya conocida o en estudio. En estos casos, la orientación y manejo será similar al del resto de los miembros de su familia (con la excepción, mencionada anteriormente, de la realización de determinadas pruebas en menores). Esta situación incluiría, a modo orientativo:

- Enfermedades o trastornos genéticos de herencia mendeliana (autosómica dominante, recesiva o ligada al cromosoma X).
- Anomalías cromosómicas.
- Enfermedades neurológicas con base genética establecida: neurofibromatosis tipo 1, esclerosis tuberosa, distrofias musculares (Duchenne y Becker, distrofia miotónica), neuropatías sensitivomotoras (Charcot Marie Tooth), ataxias (Friedreich, ataxia espinocerebelosa).

- Trastornos cardiovasculares familiares: miocardiopatías, canalopatías (QT largo, Brugada, etc.), muerte súbita de causa cardíaca, hipercolesterolemia familiar.
- Enfermedades renales: poliquistosis renal del adulto, enfermedad de Alport, etc.
- Trastornos del tejido conectivo: alteraciones de la fibrilina (Marfan) y del colágeno (Ehlers-Danlos).
- Enfermedades pulmonares: fibrosis quística, déficit de alfa-1-antitripsina, etc.
- Hipoacusia familiar o de inicio en la edad pediátrica.
- Enfermedades oftalmológicas: amaurosis congénita de Leber, retinosquiasis, retinitis pigmentosa, miopía magna, etc.
- Antecedente familiar de fallecimiento perinatal, síndrome de muerte súbita del lactante.

Paciente pediátrico afectado, caso único en la familia, hijo de padres sanos, sin otros antecedentes familiares médicos que reseñar. Esta situación incluiría, a modo orientativo:

- Anomalías cromosómicas.
- Anomalías congénitas, tanto sindrómicas como no sindrómicas.
- Displasias esqueléticas.
- Anomalías craneofaciales: hendiduras orofaciales, craneosinostosis, etc.
- Discapacidad intelectual y/o autismo y/o trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y/o trastornos graves de la conducta, especialmente si se asocia con anomalías congénitas y/o rasgos dismórficos.
- Trastornos endocrinológicos: trastornos del crecimiento (hipocrecimiento, sobrecrecimiento), ambigüedad genital, etc.
- Trastornos del tejido conectivo: alteraciones de la fibrilina (Marfan) y del colágeno (Ehlers-Danlos)
- Hipoacusia (neurosensorial, sindrómica y no sindrómica).
- Enfermedades oftalmológicas: amaurosis congénita de Leber, retinosquiasis, retinitis pigmentosa, etc.
- Enfermedades metabólicas: mitocondriales, déficit de ornitina transcarbamilasa, etc.
- Enfermedades por depósito: hemocromatosis, glucogenosis, etc.
- Enfermedades dermatológicas: displasias ectodérmicas, ictiosis congénita, etc.
- Enfermedades hematológicas: anemia de Fanconi, hemofilia, trastornos de la coagulación, etc.

Indicaciones para referir un paciente adulto a los servicios de genética clínica

La genética clínica constituye la parte aplicativa de todos los conocimientos y actividades en genética en beneficio de la salud de cada persona en particular, pero también de toda la población. Tiene dos actividades principales: 1) clínica-asistencial para la persona afectada, a riesgo de estarlo o de tener hijos afectados; 2) la dirigida a toda la población, que es de tipo informativo-preventivo.

La parte clínica-asistencial de la genética clínica está constituida por el asesoramiento genético, complejo procedimiento diagnóstico, pronóstico y de comunicación con

Tabla 2 Elementos del asesoramiento genético¹²

Aspectos clínicos y diagnósticos.
Documentación de la historia familiar y elaboración del árbol genealógico.
Identificación del patrón de herencia y estimación de riesgo.
Comunicación y empatía con el usuario.
Información sobre alternativas e intervenciones posibles.
Apoyo durante el proceso de toma de decisión y una vez tomada esta.

la persona (o a riesgo de) enfermedad genética y su familia. El asesoramiento genético se ha definido como un proceso de comunicación que puede ayudar a los pacientes, a sus parejas y a otros miembros de la familia a entender y adaptarse a las implicaciones médicas, psicológicas, familiares y reproductivas de tener una enfermedad o una anomalía genética en la familia¹⁰. Esto se suele conseguir mediante la adquisición de conocimientos, el apoyo psicosocial, la orientación anticipada y la facilitación en la toma de decisiones¹¹, respetando el principio de autonomía del paciente. Los diferentes elementos del asesoramiento genético¹² se muestran en la [tabla 2](#).

De ellos, los que conciernen directamente a los profesionales de AP son:

- 1) Recogida de la información (anamnesis).
- 2) Construcción del árbol genealógico: de tres generaciones y según la nomenclatura estandarizada⁷.
- 3) Exploración física del paciente (y si fuera necesario, de sus familiares).
- 4) Solicitud de pruebas complementarias: de imagen (ecografía, radiografía, etc.), y estudios analíticos.

El médico de familia y el pediatra de AP han de saber recoger la anamnesis, construir el árbol genealógico, explorar al paciente y con esos datos, si procede, derivar al paciente a los centros clínicos de genética de referencia. De este modo, en AP se podría llevar a cabo la primera parte del asesoramiento genético.

La AP suele ser la puerta de entrada al sistema nacional de salud. Por ello destacamos los conceptos de oportunidad, efectividad, eficiencia, rendimiento, integridad, utilidad y coste-eficiencia como criterios de valor a tener en cuenta.

Y ante todo, sin olvidar el actual entorno digital, hay que hacer prevalecer dos armas de las que se debe servir todo clínico y que el Dr. Gregorio Marañón estableció como paradigma del diagnóstico: una buena historia clínica y mucho sentido común.

Se puede establecer una serie de criterios más concretos de derivación en la edad adulta desde AP hacia los servicios de genética clínica por patologías:

a) Enfermedad cardiovascular¹³:

- Hipercolesterolemia familiar.
- Miocardiopatías: hipertrófica en todos los casos (especialmente si hay antecedentes familiares, salvo factores

de riesgo cardiovascular detectado, p. ej.: HTA), dilatación esencialmente si hay antecedentes familiares, salvo factores infecciosos o ambientales detectados; p. ej.: infecciones víricas o Chagas, arritmogénica (principalmente casos jóvenes o antecedentes familiares, o muerte súbita) y canalopatías (síndrome de QT largo, síndrome de Brugada especialmente patrón ECG tipo 1).

- Dilatación de aorta torácica ascendente: siempre (salvo casos claros por factores cardiovasculares detectados, p. ej.: HTA, hipercolesterolemia). En casos de detectar dismorfias o alteraciones esqueléticas como escoliosis, aracnodactilia o hiperlaxitud debe ser visto por genetista clínico.
- Dilatación de aorta torácica descendente y abdominal si hay antecedentes en la familia con misma patología o si hay muerte súbita o rasgos dismórficos o tortuosidad arterial.

b) Enfermedad neurológica o neuromuscular con base genética establecida:

- Neurofibromatosis tipo 1, esclerosis tuberosa....
- Distrofias musculares (Duchenne y Becker, distrofia miotónica, etc).
- Enfermedades degenerativas (Huntington, ataxias espinocerebelosas, Charcot-Marie-Tooth, etc).
- Demencia familiar (Alzheimer precoz, CADASIL).

c) Enfermedad renal:

- Poliquistosis renal del adulto, enfermedad de Alport, etc.

d) Trastorno endocrinológico:

- Alteración del crecimiento, por defecto o por exceso.
- Varón con hipogonadismo y ginecomastia (sospecha de síndrome de Klinefelter).
- Mujer de más de 15 años con amenorrea primaria inexplicada (sospecha de síndrome de Turner).
- Ambigüedad genital.
- Hiperaldosteronismo.
- Mujer con menopausia precoz (insuficiencia ovárica primaria) a edad igual o menor de 40 años junto al menos uno de estos ítems (sospecha del síndrome del cromosoma X frágil):

- Otra mujer con menopausia precoz en la misma rama familiar.
- Uno o más casos de discapacidad intelectual en la misma rama familiar.
- Uno o más casos de temblor y/o parkinsonismo en un varón con más de 55 años en la misma rama familiar.

e) Problemas reproductivos:

- Pareja consanguínea con o sin descendencia previa.
- Abortos de repetición: dos abortos consecutivos sin embarazo previo o tres si ha habido algún embarazo a término entre medias de estas pérdidas fetales.

f) Enfermedades por depósito:

- Hemocromatosis.
- Glucogenosis.
- Amiloidosis.

g) Enfermedades hematológicas:

- Talasemias y anemia de células falciformes.
- Hemofilias.
- Anemia de Fanconi.

h) Trastornos del tejido conectivo:

- Fibrilopatías (Marfan).
- Colagenopatías (Ehlers-Danlos).

i) Enfermedad oftalmológica

Distrofia de retina de cualquier tipo (retinitis pigmentaria), ceguera nocturna congénita, distrofia de conos, amaurosis congénita de Leber, coroideremia, neuropatía de Leber, cataratas precoces.

j) Hipoacusia.

Hipoacusia con inicio antes de los 30 años.

k) Enfermedades dermatológicas:

- Displasias ectodérmicas.
- Ictiosis congénita.
- Albinismo.

l) Anomalías congénitas que no se hayan detectado en edad pediátrica en las que estaría indicada una nueva reevaluación de cara a un posible estudio y asesoramiento genético.

m) Discapacidad intelectual, y/o autismo, y/o TDAH, asociados o no a dismorfias y que no se hayan detectado en edad pediátrica (con o sin antecedentes de hipoxia perinatal).

n) Trastornos comunes con edad más temprana de aparición que la típica:

- Déficit de visión a edad menor de 55 años.
- Demencia a edad menor de 60 años.

Indicaciones para referir una embarazada o futura embarazada a los servicios de genética clínica

Una de las principales funciones de la genética clínica es el asesoramiento reproductivo. Ante casos de enfermedades de origen genético o riesgo de malformaciones fetales es importante que las parejas reciban información sobre qué posibilidades se les pueden ofrecer bien para evitar la transmisión de las alteraciones a sus descendientes o para tener un diagnóstico prenatal, de modo que les permita decidir sobre el curso de la gestación en curso o manejo postnatal de su bebé.

Es aconsejable derivar solicitudes para asesoramiento genético en el embarazo como una prioridad.

Se debe llevar a cabo una derivación en⁸:

- Mujer con embarazo previo afecto con una enfermedad genética.
- Mujer con una historia familiar de una enfermedad genética.
- Cuando la mujer o su pareja tienen una condición genética susceptible de diagnóstico prenatal o preimplantación.
- Cuando la mujer o su pareja porta una anomalía cromosómica (p. ej.: translocación).
- Mujer que toma medicación u otras sustancias que pueden tener efectos teratogénos.

Indicaciones para derivar un paciente a las unidades de cáncer hereditario

Conocemos más de 50 síndromes relacionados con cáncer que podrían ser hereditarios en el catálogo de GeneReviews, y más de 300 síndromes en OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man). Sin embargo, no en todos conocemos el impacto que tienen a nivel personal y familiar.

El asesoramiento en la predisposición a cáncer hereditario es un proceso para ayudar a las personas a entender y adaptarse a las implicaciones médicas, psicológicas y familiares de la contribución genética hereditaria a la enfermedad.

Deberemos valorar la realización de un *test* genético por sospecha de síndrome hereditario en cáncer cuando haya un impacto a nivel:

- Personal y familiar.
- Podemos estimar el riesgo de desarrollar cáncer a lo largo de la vida.
- Conozcamos el seguimiento que hay que realizar para intentar un diagnóstico precoz de las enfermedades asociadas.
- Pueda haber un manejo clínico diferente o una implicación para decidir un tratamiento mediante una diana terapéutica.
- Pueda modificar las opciones reproductivas.

A continuación vamos a revisar algunos de los síndromes hereditarios más frecuentes y los criterios de estudio genético y de remisión a las unidades de asesoramiento de los principales síndromes hereditarios. Pero en línea general, se sospechará de un síndrome hereditario ante la presencia de familias con tres o más casos afectados, al menos dos en familiares de primer grado, de un mismo tipo de tumor o tumores relacionados con el síndrome, como se verá a continuación¹⁴.

Los estudios de mutaciones en genes relacionados con estos síndromes suelen realizarse en el paciente diagnosticado de cáncer (dentro del sistema público de salud) y si es posible en el familiar con diagnóstico de cáncer a una edad más precoz. Es necesario confirmar con informes médicos los antecedentes oncológicos familiares.

En caso de no cumplir criterios de derivación a una unidad de asesoramiento genético en cáncer hay que valorar el seguimiento de diagnóstico precoz de familiares de 1º grado

Tabla 3 Criterios de sospecha para cáncer hereditario

- Cáncer a edad más joven del habitual esporádico de la población general.
- Tumores bilaterales, en órganos pares, o tumores multifocales.
- Individuo con varios cánceres primarios.
- Antecedentes familiares en la misma rama familiar del mismo tipo de tumor.
- Antecedentes familiares en la misma rama familiar de varios tipos de cáncer relacionados.

con cáncer según las guías de riesgo moderado (principalmente en cáncer de mama y de colon, al ser los tumores más frecuentes).

Los criterios generales de sospecha de cáncer hereditario se muestran en la [tabla 3](#).

Criterios de sospecha de síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario

- Familias con tres o más casos afectados, al menos dos en familiares de primer grado, con cáncer de mama y cáncer de ovario, cáncer de páncreas o cáncer de próstata (Gleason >7), diagnosticados a cualquier edad.
- Familias con dos casos en familiares de primer grado:
 - Cáncer de mama bilateral y otro caso de cáncer de mama < 60 años.
 - Cáncer de mama antes de los 50 años y C próstata o páncreas antes de los 60 años.
 - Cáncer de mama en el varón.
 - Cáncer de mama y cáncer de ovario.
 - Dos casos de cáncer de mama diagnosticados antes de los 50 años.
- Familias con un caso:
 - Mujeres con cáncer de mama y cáncer de ovario metacrónico.
 - Cáncer de mama diagnosticado antes de los 40 años.
 - Cáncer de mama bilateral (el 1º antes de los 50 años).
 - Cáncer de mama triple negativo antes de los 60 años.
 - Cáncer de ovario de alto grado no mucinoso (o trompas de Falopio o primario peritoneal).
 - Mutación somática en BRCA1/2 en cualquier tumor con una frecuencia alélica > 30%.
 - Cáncer de mama metastásico HER2 negativo elegibles para tratamiento con inhibidores de PARP.
 - Mutación conocida en línea germinal en un familiar.

Criterios de sospecha de cáncer de colon hereditario no polipósico o síndrome de Lynch (SL)

1) Criterios de Amsterdam II (se deben cumplir todos)

- Al menos tres familiares afectados de cáncer colorectal (CCR) o con un cáncer asociado al SL: cáncer de

endometrio, gástrico, ovario, sistema nervioso central, intestino delgado, uréter o pelvis renal. Uno de los afectados deberá ser familiar de primer grado de los otros dos.

- Al menos dos generaciones sucesivas deben estar afectadas.
- Al menos un tumor deberá ser diagnosticado antes de los 50 años de edad.
- La poliposis adenomatosa familiar (PAF) debe de ser excluida.

Tienen sensibilidad de 22% y especificidad de 98% para el diagnóstico de SL.

2) Criterios de Bethesda revisados (un único criterio es suficiente)

- CCR diagnosticado en un paciente de < 50 años de edad.
- Presencia de CCR sincrónico o metacrónico, o de otros tumores relacionados con el SL, independientemente de la edad.
- CCR con característica histológica sugestiva de IMS alta en un paciente de < 60 años de edad.
- Paciente con CCR y un familiar de primer grado con un tumor relacionado con el SL, uno de los cánceres diagnosticado antes de los 50 años.
- Paciente con CCR con dos o más familiares de primer o segundo grado con un tumor relacionado con el SL, independientemente de la edad.

La sensibilidad es 82% y la especificidad 77%.

Actualmente, en la mayor parte de Comunidades Autónomas se está realizando un «cribado universal de los tumores colon en ≤ 70 años y de endometrio independientemente de la edad» para estudio por inmunohistoquímica (IHQ) de las proteínas reparadoras relacionadas con el síndrome de Lynch, por lo que desde las unidades de cirugía, ginecología y oncología se remitirán las sospechas de estos pacientes.

Otros síndromes hereditarios que hay que considerar para remitir a las unidades de cáncer familiar son:

- Poliposis adenomatosa de colon familiar (PAF).
- Neoplasia endocrina múltiple tipo 2 y carcinoma medular de tiroides.
- Síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL).
- Síndrome de retinoblastoma hereditario.
- Síndrome de Cowden (SC).
- Síndrome de Peutz-Jeghers.
- Síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1.
- Síndrome feocromocitoma/paraganglioma hereditario (FEO/PGL).
- Síndrome de Li-Fraumeni.

Situación en España

Dado que en nuestro país las competencias en sanidad están transferidas a las 17 Comunidades Autónomas (CCAA) y a las 2 Ciudades Autónomas, es difícil hacer una descripción general de cómo, cuándo y dónde derivar a los pacientes con patología hereditaria y/o genética. En unas CCAA se puede derivar mediante la historia clínica electrónica de AP y otras

a través de un formulario de papel. No obstante, existen tres enlaces de internet de interés que pueden orientar a los profesionales de AP sobre los recursos en genética clínica que existen en nuestro país:

- 1) El enlace de internet para el mapa de centros de genética clínica de la Asociación Española de Genética Humana (AEGH) (en construcción) es:

<https://aegh.org/mapa-consultas-genetica/>

- 2) La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) recoge las unidades clínicas y laboratorios de estudios genéticos (en centros públicos y privados) que ofrecen el servicio para las agregaciones familiares de cáncer en España y se puede consultar en la siguiente página web:

<https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/consejo-genetico/unidades-consejo-genetico>

- 3) El directorio de centros de la Sociedad Española de Genética Clínica y Dismorfología de la Asociación Española de Pediatría (SEGCD-AEP) es accesible en su página web:

<https://segcd.org/centros/>

En términos generales se puede decir que las agregaciones familiares de cáncer deben derivarse a los centros de la SEOM, los asuntos generales de genética clínica a los centros de la AEGH y aquellos casos de dismorfología a los de la SEGCD-AEP. De cualquier modo, la AP puede informarse al respecto en su respectiva consejería de sanidad de su CCAA porque cada una de ellas tiene sus propios circuitos asistenciales.

Conclusiones

Con el presente Documento de Consenso al médico de familia y al pediatra de AP se le facilita saber cuándo, cómo y dónde derivar a sus pacientes con patología hereditaria y/o genética. Esto canalizaría las competencias en genética clínica del médico de familia y del pediatra de AP. Es deseable que los profesionales de AP conozcan los criterios de derivación y lo puedan hacer directamente a los servicios de genética clínica.

Conflicto de intereses

Los autores del presente manuscrito no tienen conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Ejarque I, García-Ribes M, Martín V. El médico de familia y sus competencias en genética clínica. *Aten Primaria*. 2007;39:113-4.
2. Ejarque Doménech I, García Ribes M. Habilidades y competencias en genética clínica para el médico de familia español. *Aten Primaria*. 2016;48:427-8.
3. Ejarque Doménech I, Castelló López MI, Sorlí Guerola JV. Guía de asesoramiento preconcepcional desde atención primaria. Edita y publica SoVaMFic; 2018.
4. Bueno GE, Sánchez Jiménez J, Orellana Alonso C, Villar Gómez de las Heras K, Martín Gutiérrez V, Ortiz Uriarte R, et al. Conocimiento de las técnicas de diagnóstico prenatal por parte de los médicos de atención primaria Salud. *bvs*. 2014;20:465-70.
5. Guía de Actuación en Atención Primaria de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria. 4ª edición. semFYC ediciones.
6. Ejarque Doménech I, García Rodríguez AM, Doménech Casasús C, Cuenca Valero C. Carta al director: «Páginas web sobre genética clínica para atención primaria». *Aten Primaria*. 2020;52:434-5.
7. Bennett RL, French KS, Resta RG, Doyle DL. Standardized human pedigree nomenclature: update and assessment of the recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns*. 2008 Oct;17:423-33.
8. Bradley-Smith G, Hope S, Firth HV, Hurst HA. Genetics Services and Primary Care. In *Oxford Handbook of Genetics*. Oxford University Press. 2010.
9. European Society of Human Genetics. Genetic testing in asymptomatic minors. Recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet*. 2009 Jun;17:720-1.
10. Resta R, Biesecker BB, Bennett RL, Bldm S, Hahn SF, Strecker MN, et al. A new definition of genetic counseling: National society of genetic counselors. Task force report. *J Genet Couns*. 2006;15:77-83.
11. Bernhardt BA, Biesecker BB, Mastromarino CI. Goals, benefits, and outcomes of genetic counseling: client and genetic counselor assessment. *Am J Med Genet*. 2000;94:189-97.
12. Harper PS. *Practical genetic counselling*. 7ª ed. CRC Press; 2020.
13. Trujillo-Quintero JP, Palomino-Doza J, Cárdenas-Reyes I, Ochoa JP, Montserrat L. Abordaje de las cardiopatías familiares desde la Medicina genómica. *Rev Colomb Cardiol*. 2018;25:264-76.
14. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa S, Balmaña J, Cardoso MJ, Gilbert F, et al. ESMO Guidelines Committee. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention. *Ann Oncol*. 2016;27 suppl 5:v103-10.