

10

Cómo manejar los hallazgos inesperados
en investigación genética

¿Cuándo hay que comunicarlos?

CARMEN AYUSO
JOSÉ M.^a MILLÁN
RAFAEL DAL-RÉ

SUMARIO

1. Introducción	272
1.1. Investigación genética y ensayos clínicos	272
2. Hallazgos genéticos inesperados	273
2.1. Tipos e implicación para el participante en el ensayo clínico	274
3. Riesgos y beneficios de la comunicación de hallazgos inesperados	275
3.1. Riesgos	278
3.2. Beneficios	281
4. ¿Qué hallazgos inesperados comunicar?	282
5. ¿A quiénes comunicar los hallazgos inesperados?	284
6. Plan de comunicación	286
6.1. ¿Cuánto debe durar la obligación de informar?	287
6.2. Previsiones en el protocolo	288
7. Consentimiento informado	288
8. Una reflexión final	290
Referencias	293

LO QUE VD. APRENDERÁ EN ESTE CAPÍTULO

1. En los ensayos clínicos, la secuenciación completa del genoma de los participantes está revolucionando la investigación, ya que está permitiendo descubrir nuevas dianas terapéuticas, biomarcadores diagnósticos y pronósticos de enfermedad y tratamientos farmacológicos dirigidos.
2. Con la secuenciación masiva del genoma se descubre información genética que no era el objetivo primario del estudio y que se conoce como «hallazgos inesperados».
3. Muchos de ellos tienen importancia para la salud, y su conocimiento podría ser beneficioso para los participantes y, en ocasiones, también para sus familiares biológicos. Así, pueden tener acceso a tratamientos precoces, realizar cambios en sus hábitos de vida con el fin de retrasar la aparición de la enfermedad o tomar decisiones reproductivas.
4. Conocer los hallazgos inesperados también puede conllevar riesgos tales como daños iatrogénicos, generación de ansiedad, percepciones distorsionadas respecto al estado de salud y pérdida de confidencialidad, discriminación o estigmatización.
5. Comunicar los hallazgos inesperados plantea dificultades por su elevado número y la complejidad de su interpretación.
6. Se recomienda filtrar y categorizar esta información, comunicando los hallazgos inesperados con validez analítica e importancia y utilidad clínicas. Estos son los que tienen una repercusión relevante para la salud del participante y para los que existe una posibilidad significativa de intervención.
7. Los hallazgos inesperados solo se comunicarán cuando el participante haya manifestado por escrito su interés en conocerlos.
8. En el proceso de consentimiento informado, el participante potencial debe saber que tiene derecho a recibir gratuitamente la intervención necesaria para prevenir o tratar la enfermedad asociada al hallazgo inesperado que eventualmente se encuentre.
9. Los investigadores deben acordar cómo se van a comunicar los hallazgos inesperados, uno de los aspectos críticos para asegurar la bondad ética del ensayo clínico.
10. El plan de comunicación deberá ser aprobado por el Comité de Ética de la Investigación que revise el protocolo del ensayo y debe ser incluido en la hoja de información para el participante.

1. INTRODUCCIÓN

Aunque existen muchos tipos de estudios o investigaciones genéticas, este capítulo se centrará en aquellas generales u *ómicas*, esto es, las que abarcan la totalidad del genoma o del exoma de la persona. El exoma es el conjunto de regiones codificantes que constituye aproximadamente el 1,5% del genoma, pero donde se encuentran alrededor del 85% de las mutaciones de naturaleza patológica. Este capítulo se ocupará de la secuenciación completa, sea genómica o exómica (WGS y WES, respectivamente).¹ En este texto, en adelante se utilizará el término de secuenciación genómica completa (WGS) para referirse tanto a esta como a la exómica.

En la actualidad la WGS se está aplicando con gran éxito en la investigación de las causas de enfermedades mendelianas o puramente hereditarias² y de la base genética de predisposición a enfermedades comunes.^{3,4} Recientemente, también está permitiendo orientar la investigación clínica, particularmente en cáncer, en ensayos clínicos con asignación aleatoria en los que se comparan los resultados en pacientes tratados de acuerdo con los cambios genéticos descubiertos en el tumor, respecto del tratamiento estándar no guiado mediante información genética.⁵⁻⁹

En años precedentes se usaron otras técnicas genómicas poblacionales o estudios de asociación genómica (GWAS) en estudios epidemiológicos con el diseño de casos y controles, para encontrar regiones del genoma o variantes de riesgo o susceptibilidad asociadas a determinadas patologías o a rasgos. Los llamados «perfiles genéticos» o «firmas genéticas»

son estudios de expresión que miden la cantidad relativa de ARN presente en un tejido en un momento dado, como reflejo del grado de actividad o funcionalidad que presenta el genoma bajo esas circunstancias (temporales y de célula o tejido). Ni aquellas (GWAS) ni estas técnicas serán objeto de este capítulo.

En cuanto al ámbito en el que se realiza la WGS, se excluyen de este texto los realizados con propósitos diagnósticos en el entorno de la clínica asistencial, para los que han surgido diversos tipos de recomendaciones.¹⁰⁻¹² Este capítulo se referirá exclusivamente a las WGS realizadas en el ámbito de la investigación clínica, esto es, en los ensayos clínicos.

1.1. Investigación genética y ensayos clínicos

Hoy en día es una práctica habitual realizar estudios genéticos asociados a un ensayo clínico. Las razones para ello son diversas. Inicialmente los estudios genéticos asociados a la investigación clínica eran fundamentalmente farmacogenéticos. Estaban encaminados a encontrar marcadores genéticos de respuesta (seguridad y eficacia). La mayor parte de ellos eran estudios genéticos dirigidos a unos pocos genes concretos, o bien, en el caso de la oncología, se trataba de estudios de perfiles genéticos o de expresión génica. El capítulo 11 se ocupa de los estudios de farmacogenética.

Pronto se vio la conveniencia de asociar los ensayos clínicos, no ya a estudios farmacogenéticos limitados a un gen o grupo de genes predeterminado, sino a otros más amplios u *ómicas*,⁹ añadiendo nuevos objetivos, como el descubri-

miento de nuevos biomarcadores, bien relacionados con el tratamiento en estudio,¹³ bien con la propia enfermedad.^{14,15} El propósito de tales investigaciones es doble: el desarrollo y eventual obtención de la patente de las pruebas diagnósticas asociadas al uso de determinados fármacos, y la identificación de nuevas dianas terapéuticas a las que dirigir moléculas en investigación.¹⁶ Ejemplos muy conocidos de esto último son los casos del gen de la protein-kinasa *BRAF* en el melanoma,¹⁷ *HER2* en el cáncer de mama,¹⁸ o las dianas de golimumab en artritis reumatoide.¹⁹ En cualquiera de los subestudios genéticos (farmacogenéticos u *ómicos*) asociados a ensayos clínicos que hicieron posible el desarrollo de medicamentos dirigidos contra tumores que expresaban ciertas proteínas, el participante podía entrar en el estudio aunque no aceptase participar en el subestudio genético.

Más recientemente, sobre todo en el área de la oncología, y gracias al conocimiento generado en la secuenciación de genomas de distintos tipos tumorales, se están empezando a llevar a cabo ensayos clínicos en los que se realiza la secuenciación del genoma constitucional del paciente y del tumor a tratar (WGS en ambos casos), de forma que se puedan conocer todas las posibles alteraciones genéticas presentes en el tumor. Tras ello, los participantes se distribuirán aleatoriamente de forma que unos recibirán el tratamiento estándar mientras otros recibirán un tratamiento estratificado, es decir, el constituido por uno o más fármacos dirigidos a los cambios genéticos observados en el tumor de cada paciente, estén aquellos apro-

bados o en fase de desarrollo clínico.^{8,20} Otra alternativa es que los pacientes se distribuyan aleatoriamente a recibir terapia dirigida constituida por uno o la combinación de varios medicamentos aprobados o experimentales.⁸ En estos tipos de ensayos, un participante que no desease someterse a la WGS no podría participar en el estudio.

Por otra parte, todo parece indicar que pronto se administrarán tratamientos fundamentados en la estratificación de los pacientes basada en marcadores genómicos en la mayor parte de los ensayos clínicos oncológicos^{21,22} y, probablemente, en otras patologías.²³ Esto se debe a que la biología de la enfermedad, y por ello su evolución y respuesta al tratamiento, se fundamenta en gran medida en los cambios genéticos y otros marcadores moleculares, más que en otras características clínicas tales como el órgano donde se asienta.²⁴⁻²⁶

2. HALLAZGOS GENÉTICOS INESPERADOS

La WGS es muy potente, puede identificar no solo todas las variantes genéticas existentes en el genoma constitucional del individuo, sino también los cambios adquiridos o presentes solo en el tejido enfermo. Permite también descubrir un amplio rango de hallazgos, muchos de ellos no buscados inicialmente como parte del objetivo.²⁷ Estos descubrimientos secundarios llamados «hallazgos inesperados» (HI) y definidos como los aparecidos en el curso de una investigación, no anticipados y fuera de su objetivo,²⁸ o cualquier hallazgo patológico fuera del objetivo primario del

diagnóstico¹⁰ o investigación,²⁸ no son realmente inesperados, ya que es sabido que el estudio del genoma completo arrojará necesariamente gran cantidad de datos genéticos adicionales a los buscados en cualquier estudio.²⁸ Los HI también se conocen como «resultados o variantes secundarias»,²⁹ o «hallazgos genéticos fortuitos», o «resultados no relacionados con el objetivo».^{10,29}

La relevancia de los HI radica en su potencial importancia para la salud presente o futura del individuo, y en la posibilidad de intervenir preventiva o terapéuticamente sobre sus consecuencias, así como en su repercusión en la vida reproductiva del sujeto. Además, pueden afectar a terceras personas, como los familiares biológicos del sujeto estudiado. Por todo ello, su manejo presenta algunos desafíos éticos, especialmente en lo que se refiere a su comunicación a los participantes en los ensayos clínicos.^{30,31}

Para poder hacer una evaluación ética acerca de la información que se debe proporcionar de los HI obtenidos durante una investigación genética, es conveniente tener en cuenta todos los factores que intervienen en el proceso.³² Entre estos hay que destacar el tipo de HI obtenidos, el estado de salud y la voluntad de cada participante respecto a ser informado, y, en fin, cuándo, cómo y quién debe comunicarlos. El manejo de los HI genéticos obtenidos en la WGS se considera de la mayor importancia desde la perspectiva ética y, por ello, ha sido objeto de análisis por expertos,^{11,27,29,31-40} sociedades científicas,^{10,12} comisiones asesoras de Gobiernos,⁴¹ organismos internacionales⁴² e instituciones nacionales.^{28,30,43,44}

2.1. Tipos e implicación para el participante en el ensayo clínico

El genoma humano está formado por unos 3.000 millones de bases y por cerca de 22.000 genes. Su secuenciación en un individuo puede dar lugar, por término medio, a la detección de unas 3.700.000 variantes,⁴⁵ si es completa, o de unas 40.000 variantes si es exómica.⁴⁵

El análisis de los resultados de WGS no es sencillo debido a distintas causas. En primer lugar, el propio resultado analítico debe tener la adecuada *calidad* y *fiabilidad*, ya que se sabe que no todas las variantes inicialmente encontradas son reales, debiendo confirmarse mediante otras técnicas para evitar falsos positivos.^{46,47} Además, no todas las variantes están anotadas con *fidelidad* y *exactitud* en las bases de datos genómicas, lo que puede suponer una fuente posible de error en su interpretación.⁴⁸ Por último, es necesario establecer el *significado biológico* o *funcionalidad* de las variantes. Esto es, saber si son neutras, por existir en un cierto porcentaje en la población general sin producir modificaciones en el fenotipo o produciendo cambios banales o poco importantes, o si, por el contrario, se conoce su patogenicidad.⁴⁹

Aunque la mayoría de las variantes encontradas suelen ser benignas (polimorfismos en el doble sentido poblacional y funcional), otras se asocian a modificaciones poco, algo o muy significativas del riesgo de padecer una determinada enfermedad para el individuo y, potencialmente, para sus familiares biológicos.²⁷ Algunas de estas variantes pueden multiplicar el riesgo de padecer cierta enfermedad o trastorno más de

mil veces.²⁷ Existen también variantes que no producen patología en estado de heterocigosidad (esto es, cuando solo una de las dos copias del gen presenta la variante o *mutación*), pero cuyo portador —en el caso de que su pareja también la presente para variantes en el mismo gen recesivo, o en el de una mujer heterocigota portadora de enfermedades ligadas al cromosoma X (sea autosómica recesiva, sea ligada al cromosoma X)— podría tener hijos con la enfermedad genética en cuestión. Finalmente, no siempre se conoce el significado de todas las posibles variantes genéticas, existiendo las llamadas «variantes de significado incierto».²⁷

De un modo general, las variantes genéticas encontradas en una WGS pueden clasificarse en varios tipos según su patogenicidad, relevancia para la salud y frecuencia, como se muestra en la tabla 1.^{10,27,49-54} Según Cassa *et al.*,³⁷ se estima que, atendiendo a criterios puramente de funcionalidad bioquímica, hay más de 4.000 variantes por persona que podrían encontrarse en una WGS y que podrían tener un efecto patogénico. En la vida real es impracticable informar de todas ellas a la persona que lo solicite. Por todo ello, y para hacer manejable la eventual comunicación de los HI, resulta imprescindible un filtrado de las variantes genéticas, una categorización de las mismas. Existe un amplio consenso acerca de que se deberá informar de los datos genéticos, en este caso de los HI, para los que exista evidencia científica de su *importancia clínica*, cuya repercusión para la salud del sujeto sea realmente relevante y para los que exista posibilidad significativa de intervención, siempre y

cuando *el participante haya optado* por recibir dicha información.^{31,37,55,56}

3. RIESGOS Y BENEFICIOS DE LA COMUNICACIÓN DE HALLAZGOS INESPERADOS

La implicación ética de la comunicación de las variantes genéticas ha sido objeto de un intenso escrutinio y de opiniones a veces contrapuestas, aunque estas no siempre se han apoyado en las pruebas científicas tomadas de la investigación sobre sus consecuencias reales en individuos y en la sociedad.⁵⁵ De hecho, existen pocos trabajos que recojan el impacto real en aspectos tales como el efecto del daño o beneficio psicológicos, la discriminación o la mejora del manejo clínico.⁵⁵

Aunque para el uso clínico asistencial de la WGS se han establecido ya guías o recomendaciones acerca de la comunicación de los HI¹⁰⁻¹² no exentas de controversia y discusión actualmente,^{56,57} no han sido todavía trasladadas a la investigación clínica. En parte, por razones técnicas y científicas debidas a la necesidad de demostrar la validez analítica y la calidad de los datos obtenidos en un laboratorio de investigación y no de diagnóstico, y porque su utilidad clínica debe ser probada por parte de profesionales médicos competentes en la materia. Y por otra parte, por razones éticas, ya que las obligaciones morales de los investigadores hacia los participantes en el ensayo clínico son diferentes del deber de cuidado que tiene un médico para con su paciente.³¹ La información sobre HI en el contexto de un ensayo clínico tiene algunas particularidades respecto de otros tipos de

investigación, como el tipo de relación que se establece entre el participante y el investigador, en este caso más estrecha, y que el primero se encuentra en una situación de vulnerabilidad, siendo por ello mayor la necesidad de plantearse la obligación ética de informar.³¹

El análisis ético de esta comunicación pone de manifiesto varios elementos. El primero, el propio *derecho de los participantes a recibir dicha información*.^{27,32,37} Como es bien sabido, ningún participante en un ensayo clínico debe esperar un beneficio terapéutico específico de su

Tabla 1. Tipos de variantes genéticas que pueden encontrarse en un estudio de secuenciación completa del genoma clasificadas según su patogenicidad, frecuencia en la población y relevancia para la salud^{10,27,49-54}

A. Tipos de variantes genéticas

1. Variantes polimórficas, no implicadas en procesos patológicos y propias de la variabilidad de las poblaciones (v.gr., variantes asociadas a talla, color del iris).
2. Variantes causantes de enfermedades mendelianas. La presencia de la mutación o mutaciones (dependiendo del patrón de transmisión) dará lugar a la enfermedad con una probabilidad cercana al 100% si la transmisión es autosómica dominante (v.gr., hipercolesterolemia familiar dominante), o no afectará a la salud del portador pero supondrá un riesgo reproductivo para generaciones futuras si se trata de mutaciones causantes de enfermedades autosómico recesivas (v.gr., atrofia músculo-espinal) o ligadas al cromosoma X (v.gr., hemofilia).
3. Variantes de susceptibilidad de padecer una enfermedad que suele ser compleja (v.gr., degeneración macular asociada a la edad) y que confieren una probabilidad de padecerla con un *odds ratio* entre 1,1 y 1,5 superior a los que no son portadores.
4. Variantes implicadas en la respuesta a fármacos incluidas las que forman parte del perfil farmacogenómico (v.gr., sobreexpresión de *HER2* en cáncer de mama).
5. Variantes de significado desconocido. Con el avance del conocimiento, pasarán a convertirse en patológicas o polimórficas en el futuro.

B. Variantes patogénicas según gravedad y frecuencia.

1. Graves y raras: enfermedades monogénicas o raras
 - Mutaciones de alta penetrancia: frecuencia del 5-6%.*
 - Mutaciones de importancia clínica (con alta penetrancia, para enfermedades graves y sobre las que se puede actuar): frecuencia del 1%.*
2. De relevancia menor: presentes en toda persona de la población general.
 - Mutaciones recesivas graves en estado de portador: entre 2-3 mutaciones.
 - Cambios genéticos que modifican significativamente la respuesta a algún fármaco: entre 287-372 variantes farmacogenéticas.
 - Cambios genéticos que modifican la predisposición a padecer enfermedades: alrededor de 400 variantes genéticas.

* Dominantes en heterocigosis, recesivas con dos alelos mutados, y ligadas al cromosoma X en hemizigosis.

participación en relación al que hubiese tenido de ser tratado con el régimen terapéutico estándar. Ahora bien, aunque la necesidad ética de informar a los participantes sobre los resultados agregados del ensayo está recogida explícitamente en la Declaración de Helsinki desde 2008,^{58,59} la información sobre los resultados individuales de la investigación genética no es obligatoria legalmente, salvo si el participante lo solicita.⁶⁰ Este derecho está recogido explícitamente en la legislación española,⁶⁰ que parece estar más avanzada en este aspecto que la del resto de países de nuestro entorno. Y así, a pesar de que el Consejo de Europa⁶¹ establece que toda persona tiene derecho a conocer los resultados de su análisis genético cuando este se realiza como prueba diagnóstica, este criterio no se ha traspasado todavía a la normativa relativa a los resultados obtenidos en el ámbito de la investigación clínica. Se da, por tanto, la paradoja de que, por ejemplo, en Reino Unido, el deber del médico-investigador de informar a la persona que participa en la investigación de los resultados clínicamente relevantes no está recogido en la legislación, aunque sí lo esté para ese mismo médico y esa misma persona en el ámbito asistencial.⁶² En los EEUU no hay obligación legal de informar sobre los resultados genéticos individuales, incluidos los HI, por lo que se han creado diversas comisiones para el análisis y la eventual regulación legal de estos aspectos.^{41,42} Esto no es óbice para que en la actualidad se acepte que, desde el punto de vista ético, el participante de un ensayo clínico debe conocer el alcance de los HI, lo que supone un beneficio personal.⁴⁴ Existe un consenso general en re-

comendar la comunicación de los HI en el seno de una investigación genética,³⁸ pero bajo ciertas circunstancias y cumpliendo ciertas precauciones.^{39,40}

El segundo elemento a considerar es el posible *conflicto entre los distintos derechos del participante*, en concreto, el de beneficencia y el de autonomía. Así, al revelar los HI se debe tener presente el bien (principio de beneficencia) que se produce al poder disponer de la oportunidad de intervenir sobre las consecuencias de la(s) alteración(es) genética(s) encontrada(s).⁶³ Pero también hay que tomar en consideración la autonomía del participante, permitiéndole optar entre si quiere o no recibir dicha información, sobre todo cuando la intervención posible fuera peligrosa o molesta, e incluso en el caso de alteración grave sin posibilidad alguna de intervención. Desde el punto de vista ético, se recomienda comunicar solo la información relevante de *utilidad clínica* (véase el apartado 3.2), y cuando el participante lo solicite, evitando informar sobre las alteraciones genéticas en las que no es posible intervenir. Podría darse el caso de que el participante solicite recibir información sobre los HI relativos a enfermedades graves frente a las que no hay intervención posible. En estos casos, y siempre que los HI estén validados, deberán informarse con el preceptivo asesoramiento genético previo y posterior a la comunicación.

Y, finalmente, la información de HI genéticos en un ensayo clínico obliga a *anticipar una serie de contingencias* tales como su mención en el proceso de consentimiento informado (CI), un plan específico de comunicación que contemple quién lo comunicará, qué datos se

informarán y en qué contexto, así como en su caso, la previsión de los gastos que todo ello pudiera comportar.³¹

Por todo lo anterior, es necesario realizar un análisis preciso de los riesgos y beneficios asociados a la comunicación de los HI, así como tener prevista la forma más adecuada de manejar todo el proceso^{42, 64} (tabla 2).

3.1. Riesgos

- Calidad y complejidad de la interpretación de los resultados

Hoy en día, en los ensayos clínicos multicéntricos, los estudios genéticos se realizan en laboratorios centralizados, que generalmente son de investigación y, por tanto, no están sometidos a los mismos estándares de calidad y certificación que los que intervienen en los análisis genéticos en la práctica clínica. En España, estos últimos deben cumplir

una regulación específica.⁶⁰ Por todo ello, los HI genéticos encontrados en un estudio que, por su importancia clínica y capacidad de actuar sobre ellos, fueran a comunicarse al participante, deberán corroborarse por otras técnicas en un laboratorio clínico para evitar comunicar resultados falsos positivos.^{31,62,64}

Por otra parte, la WGS obliga a incorporar sistemas informáticos de altísima capacidad y alto coste económico, inexistentes en la actualidad en los centros de investigación, para el almacenamiento de los datos genómicos de un gran número de participantes,³⁹ así como la aplicación de sofisticados programas y algoritmos bioinformáticos, una vez comprobados los HI, para el análisis de las variantes identificadas.³⁰ Sería preciso, por tanto, establecer un adecuado sistema que permitiese transmitir esta compleja información a los investigadores clínicos.

Tabla 2. Riesgos y beneficios de informar al participante de un ensayo clínico sobre hallazgos inesperados en un análisis de genoma completo

<p>Riesgos</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Calidad de los resultados y complejidad de su interpretación. 2. Equivocación terapéutica. 3. Cómo recibe la información el participante del ensayo clínico: errores de interpretación y daño psicológico. 4. Consecuencias clínicas de los hallazgos inesperados para el participante. 5. Implicaciones para los familiares biológicos. 6. Privacidad y confidencialidad. 7. Discriminación y estigmatización <p>Beneficios</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Beneficio para la salud del participante. 2. Efecto sobre decisiones reproductivas del participante y sus familiares biológicos. 3. Beneficio para los familiares biológicos. 4. Bienestar psicológico: conocimiento sobre su salud. 5. Avance en el conocimiento: beneficio para la sociedad y la comunidad científica.
--

Como ya se ha comentado, la presencia de un gran número de variantes con repercusión potencial en la salud del participante supone retos difíciles de superar y hace que la comunicación de todos los HI sea virtualmente imposible.³⁷ En consecuencia, es necesario que los investigadores tengan la información suficiente y la adecuada formación y conocimientos en genética para establecer qué variantes son clínicamente relevantes y manejables, es decir, aquellas sobre las que se puede adoptar alguna acción beneficiosa para la persona, así como informar de los resultados al participante. Todo ello dificulta el necesario flujo de información entre investigador y participante.⁶⁵

- Equivocación terapéutica

Ya hace 25 años que se describió lo que se ha denominado «equivocación terapéutica» (*therapeutic misconception*),⁶⁶ que hace referencia a los pacientes que no distinguen las diferencias sustanciales que hay entre práctica e investigación clínicas. Son aquellos enfermos que piensan que, por el simple hecho de participar en un ensayo clínico, obtendrán un beneficio terapéutico específico; algo que dista mucho de la realidad en muchos casos como, por ejemplo, aquellos en los que el grupo control recibe placebo, pues éticamente solo se puede plantear un ensayo si las intervenciones en estudio presentan «equivalencia clínica» (*clinical equipoise*) (véase capítulo 2). Cuando de investigación genética en el seno de un ensayo clínico se trata, el objetivo de este no tiene por qué coincidir exactamente con el de aquella. Por ello, el participante puede percibir la informa-

ción sobre HI genéticos, particularmente de aquellos que pueden manejarse clínicamente, como parte de la actividad clínica (diagnóstico, prevención o tratamiento), lo que podría inducirle a caer en la equivocación terapéutica, haciendo borrosa la línea que separa la práctica clínica de la investigación.^{31,34}

- Cómo recibe la información el participante del ensayo clínico: errores de interpretación y daño psicológico

La forma en que el paciente recibe la información también comporta riesgos. En primer lugar, por los posibles errores de apreciación o interpretación de la información de HI obtenidos por una WGS, ligados al «determinismo genético». Así, el participante puede pensar que el hecho de no encontrar variantes asociadas a riesgo alto implica estar libre de la enfermedad en el futuro, o que variantes de riesgo relativamente elevado conllevan necesariamente el desarrollo de la enfermedad. Esto se apoya, en primer lugar, en la creencia, científicamente poco fundada, de que las variantes genéticas tienen un poder predictivo muy alto —algo que solo ocurre con muy pocos cambios genéticos, siendo muy raro en lo que a enfermedades comunes (no hereditarias) y crónicas se refiere—.⁵⁵ Y en segundo lugar, por la carga psicológica o el miedo e incertidumbre sufridos por los participantes que pudieran recibir HI negativos.³² Sin embargo, no todas las personas reaccionan del mismo modo ante esta información: muchos estudios han demostrado poca evidencia de fatalismo, ansiedad persistente o cambios de conducta por este motivo en los que reciben este tipo de información genética.⁵⁴

- Consecuencias clínicas de los hallazgos inesperados para el participante

Una vez comunicado un HI, es posible que la naturaleza del cambio genético requiera pruebas o tratamientos adicionales que pudieran inducir iatrogenia, ser molestos o conllevar riesgos. Este puede ser el caso de una mujer a quien se le encontrase una mutación en el gen *BRCA1* o *BRCA2*, de alto riesgo de padecer cáncer de mama, y tuviera que tomar la decisión de aceptar ser tratada quirúrgicamente (mastectomía u ovariectomía) y/o farmacológicamente (prevención con tamoxifeno o raloxifeno).⁶⁷

- Implicaciones para los familiares biológicos

La presencia de HI implica que existe la probabilidad de que otras personas de la familia del participante puedan presentar esas mismas variantes y, por ello, los riesgos asociados. El participante debe asumir, tras recibir la información del investigador y el pertinente consejo genético, la responsabilidad de comunicar esta información a sus familiares biológicos.^{39,60}

- Privacidad y confidencialidad

La pérdida de privacidad o la ruptura de la confidencialidad en los HI genéticos comportan un riesgo, en cierto modo exagerado, que se atribuye a la excepcionalidad genética, al carácter excepcionalmente sensible de este tipo de información, y que puede ser percibido como una amenaza por el participante.^{31,39,64}

En los ensayos clínicos los datos personales se desvinculan reversiblemente de los datos recogidos (sean clínicos, analíticos, de imagen, etc.)

mediante su codificación, proceso conocido como disociación.^{60,68} De esta manera, la identidad del participante y sus resultados individuales en el ensayo solo pueden relacionarse a través de la información que obra en poder del investigador clínico, de utilidad en las situaciones en que los resultados o la seguridad del participante así lo exijan. Se recomienda *no* anonimizar las muestras de material genético que se utilicen en un estudio para permitir la realización de estudios ulteriores con el mismo objetivo, si el avance científico, la tecnología o los propios resultados del ensayo clínico así lo recomendasen.

Cuando por la razón que fuera, una vez concluido el ensayo y el análisis de WGS, se decidiese depositar la información genómica de los participantes en una base de datos pública, esta se debe anonimizar de forma irreversible. Sin embargo, debido a las características únicas del genoma de cada persona, la información obtenida a partir de una WGS es virtualmente imposible de anonimizar por completo. En efecto, recientemente unos bioinformáticos expertos consiguieron identificar a algunos participantes en el «Proyecto 1.000 genomas», a partir de sus datos genómicos anonimizados disponibles en bases de datos públicas.⁶⁹ Es de resaltar que este riesgo existe por el mero hecho de realizar la WGS, se revelen o no los HI al participante, y que, si bien es técnicamente posible la identificación de una persona a partir de unos datos genómicos anonimizados, es difícil y compleja de realizar. Ahora bien, la protección jurídica y moral de la privacidad hacen que su transgresión sea

éticamente inaceptable y legalmente punible.^{60,61,68,70,71} Por último, hay que resaltar que la incorporación de los datos genómicos a bases de datos públicas tiene carácter irrevocable. Una vez que los datos se han depositado y distribuido puede ser virtualmente imposible eliminarlos de todos los servidores.⁶⁹

- Discriminación y estigmatización

El riesgo de mal uso de los HI, la incorrecta interpretación de los mismos o la posible falta de privacidad pueden ser percibidos como un perjuicio para el participante.³⁹ La presencia de ciertas variantes en el genoma, en particular las que se asocian con predisposición a padecer trastornos psiquiátricos o alteraciones del comportamiento, pero también otras de susceptibilidad a otras patologías, si se interpretan o se comunican incorrectamente, pueden generar ansiedad en el sujeto.^{72,73} Así mismo, el hecho de que los datos genéticos individuales puedan hacerse públicos conlleva riesgos de discriminación en el entorno laboral y en las compañías aseguradoras.⁷⁴ Ambas situaciones pueden originar que el paciente perciba riesgos por su participación en el ensayo clínico y sea reticente a entrar en el mismo.⁷²⁻⁷⁴

3.2. Beneficios

- Beneficio para la salud del participante

Hay una práctica unanimidad en que los HI que tienen utilidad clínica deben ser comunicados al participante.³²⁻⁴⁰ Se entiende por *utilidad clínica* la posibilidad de implementar una intervención que mejore significativamente el resultado de la mutación o la evolución natural

de la enfermedad.⁷⁵ Esto incluye: a) la existencia de *posibles tratamientos*, por ejemplo, en presencia de variantes de alta penetrancia relacionadas con cáncer de mama o con el síndrome de QT largo; b) la posibilidad de *tomar decisiones reproductivas* relevantes, por ejemplo, la detección de una deleción en el gen de la distrofina en una mujer, que tendría, por tanto, un riesgo muy elevado de tener un hijo varón con distrofia muscular de Duchenne, o la detección en general de variantes en heterocigosis para enfermedades autosómicas recesivas; y c) la presencia de *variantes farmacogenéticas* relacionadas con efectos adversos a determinados medicamentos o compuestos de uso común para el tratamiento de ciertas enfermedades (v.gr., warfarina, clopidogrel).⁷⁶ Uno de los beneficios evidentes es la identificación de dianas farmacológicas que permitan tratamientos dirigidos, así como la modificación de hábitos de vida para evitar o retrasar la aparición de una enfermedad para la que se presenta cierto riesgo.

De este modo, el beneficio para el participante es claro ya que permite anticipar información sobre su estado de salud actual o futuro y/o de su descendencia, y actuar en consecuencia.^{32,33,35}

- Efecto sobre decisiones reproductivas

Las actitudes frente a posibles riesgos para la descendencia pueden variar en función de los resultados de los HI como, por ejemplo, portar mutaciones de enfermedades recesivas frecuentes (v.gr., fibrosis quística) o dominantes (v.gr., neurofibromatosis) que pudieran obligar al portador a plantearse diversas opciones reproductivas tales como

la gestación con gametos de donantes, no tener descendencia u optar por un estudio mediante diagnóstico genético preimplantatorio o prenatal.^{35,37-39}

- Beneficio para los familiares biológicos

Conocer los HI de utilidad clínica no solo puede suponer un beneficio para el participante, sino también para sus familiares biológicos. Sin embargo, hay que considerar el posible conflicto entre el principio de beneficencia para los familiares y el de autonomía del participante, si este no quisiera transmitir los resultados del estudio genético a sus familiares.³⁷⁻³⁹

- Bienestar psicológico: conocimiento sobre la propia salud

Otro beneficio derivado del conocimiento de los HI es el conocimiento sobre la propia salud y la tranquilidad psicológica que ello puede proporcionar, con la implicación directa sobre la toma de decisiones personales.³²

- Avance en el conocimiento: beneficio para la sociedad y la comunidad científica

La contribución al conocimiento biomédico sobre las enfermedades que este tipo de investigaciones proporciona forma parte de los beneficios, no ya para el participante, sino para la comunidad científica y la sociedad en su conjunto. Se debe tener en cuenta que, a diferencia de la WGS con finalidad diagnóstica en la que, en principio, se valoran los HI encontrados en genes que potencialmente pudieran influir en la enfermedad de interés para el paciente, en el caso de la WGS en el seno de los ensayos clínicos se deben valorar todos los HI que

se encuentren.⁵⁻⁷ Esto permitirá obtener información muy relevante para incrementar el conocimiento médico sobre las enfermedades y las respuestas a los tratamientos.^{3,8,9,24,25}

4. ¿QUÉ HALLAZGOS INESPERADOS COMUNICAR?

Existen dos corrientes diametral y radicalmente opuestas en lo que respecta a informar a los participantes en un ensayo clínico sobre los HI obtenidos a partir de una WGS. Por un lado, aquellos que consideran que no se debe informar de ninguno de los resultados obtenidos en un estudio de investigación³⁸ o ensayo clínico, y por otro, los que consideran que deben comunicarse al paciente todas las variantes genéticas obtenidas en una WGS.^{27,32} En medio existe un amplio abanico de opiniones acerca del manejo y comunicación de los HI.³⁹

Aquellos que opinan que no se debe informar de ninguno de los resultados aducen que no existen pruebas científicas sobre la penetrancia de la mayoría de las variantes consideradas patogénicas que garanticen la necesidad de informar sobre los HI. Además, la comunicación de HI genera un grupo de «pacientes a la espera» de que les afecte una enfermedad determinada.⁷⁷ Por otro lado, los expertos que están a favor de la comunicación de todos los HI consideran que los participantes del ensayo clínico tienen derecho a ser informados de todos los posibles riesgos, incluso de las variantes de significado incierto; esto, además, fomentaría la implicación personal del participante en la investigación.^{33,78,79} Algunas de las razones ex-

puestas en el apartado anterior parecen motivo suficiente para considerar el filtrado o selección de las variantes encontradas en una WGS^{27,37,80} antes de su comunicación al participante del ensayo.

Como ya se ha comentado, actualmente tanto la validación de los resultados de laboratorio, como su análisis bioinformático y la interpretación clínica de su significado, son complejos y costosos,^{37,39} pero es previsible que esta situación cambie en un futuro próximo. Llegado ese momento, las consideraciones aquí expresadas cobrarán mayor vigencia. Mientras es prudente aconsejar medidas adaptadas a las condiciones técnicas y de análisis que las circunstancias del ensayo clínico y del acceso a la información genética permitan en cada momento.

En general, se reconoce la obligación ética de informar sobre los resultados obtenidos a partir de la investigación genética^{32,37,40,64} que reúnan criterios de utilidad clínica.⁷⁵ Sin embargo, hay quienes entienden la *importancia clínica* como el criterio mínimo que deben cumplir los HI a informar. La importancia clínica depende de la penetrancia de la variante, la gravedad de la enfermedad que produce y la posibilidad de tratamiento de esta.⁶⁴

Recientemente y para la WGS en el contexto clínico, el Colegio Americano de Genética y Genómica Médicas (ACMG)¹⁰ ha seleccionado las variantes genéticas en 56 genes de alta penetrancia (es decir, con alto riesgo) asociadas a 24 enfermedades monogénicas, para las que existe capacidad de actuar clínicamente (tabla 3). El ACMG recomienda que en toda WGS —sea cual sea el pro-

pósito primario de esta— se analice y se informe a los pacientes de la presencia de cualquiera de estas mutaciones patogénicas en uno de estos 56 genes, incluso sin que el paciente haya consentido recibir esta información, lo que ha desatado una viva controversia.^{56,57,81}

Se estima que estos HI cuya comunicación se recomienda se pueden presentar en el 1% de los pacientes.¹⁰ Este listado de enfermedades y genes deberá actualizarse con el paso del tiempo, a medida que se descubra el carácter grave de un mayor número de mutaciones y la posibilidad de actuar sobre ellas.¹⁰ Mientras la Asociación Española de Genética Humana no emita una recomendación similar a la de la ACMG para la WGS en el ámbito clínico asistencial que pueda ser trasladada a la investigación clínica en España, entendemos que para los ensayos clínicos que se realicen en nuestro país, y si la lista del ACMG es ampliamente aceptada, se debe tener presente la recomendación de la ACMG, siempre y cuando los participantes tengan asegurado recibir la intervención necesaria que el HI exija. En todo caso, los HI a informar deberán cumplir los siguientes requerimientos:^{12,32,37,51,62} validez analítica, importancia y utilidad clínicas.

Finalmente, si el protocolo del ensayo incluye realizar una WGS se debe tener previsto el coste del análisis bioinformático y de la interpretación de datos individuales que, lógicamente, siempre deberá asumir el promotor del estudio, así como un plan de comunicación para los participantes que hayan manifestado su deseo de ser informados en el proceso de obtención del CI.⁵⁶

5. ¿A QUIÉNES COMUNICAR LOS HALLAZGOS INESPERADOS?

En primer lugar es *el participante* del ensayo clínico el que, una vez tomada su decisión, tiene derecho a ser informado de los resultados de una WGS. Esta decisión habrá sido tomada libremente y tras ser informado de una serie de particularidades de las que nos ocuparemos más adelante. Además, de los datos genéticos obtenidos pueden derivarse datos predictivos sobre su salud futura y otros que, en su caso, deberían ser compartidos *con sus familiares biológicos*.³² Algunos participantes pueden

no querer ser informados, situación que deberá ser respetada por el investigador, según contempla la normativa vigente.⁶⁰ Otros, sin embargo, desearán que la información obtenida a partir de su genoma no sea comunicada a sus familiares. En este caso, el investigador no deberá oponerse al deseo de confidencialidad del participante, y solo en los casos en los que se pudiera prevenir un riesgo inmediato para la salud de los familiares biológicos del participante, debería plantearse la posibilidad de comunicarlos, valorando cuidadosamente los pros y los contras de dicha comunicación.^{32,62} En estos casos, y si así lo estimase oportuno

Tabla 3. Hallazgos inesperados encontrados en un estudio del genoma completo en la práctica clínica. Alteraciones genéticas (de alta penetrancia y capacidad de actuación clínica) que se recomienda comunicar al paciente¹⁰*

Gen(es)	Enfermedad
<i>BRCA1, BRCA2</i>	Cáncer hereditario mama/ovario
<i>TP53</i>	Síndrome de Li Fraumeni
<i>STK11</i>	Síndrome de Peutz-Jeghers
<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i>	Síndrome de Lynch
<i>APC</i>	Poliposis adenomatosa familiar
<i>MUTYH**</i>	Adenomas colorrectales múltiples FAP tipo 2
<i>VHL</i>	Síndrome de Von Hippel Lindau
<i>MEN1</i>	Neoplasia endocrina múltiple tipo 1
<i>RET</i>	Neoplasia endocrina múltiple tipo 2
<i>RET</i>	Carcinoma medular tiroideo
<i>PTEN</i>	Síndrome de Hamartoma tumor <i>PTEN</i>
<i>RBI</i>	Retinoblastoma
<i>SDHD, SDHAF2, SDHC, SDHB</i>	Paraganglioma/Feomocromictoma hereditario
<i>TSC1, TSC2</i>	Complejo esclerosis tuberosa
<i>WT1</i>	Tumor de Wilms relacionado con <i>WT1</i>

Gen(es)	Enfermedad
<i>NF2</i>	Neurofibromatosis tipo 2
<i>COL3A1</i>	Síndrome de Ehler Danlos tipo vascular
<i>FBNI, TGFBRI, TGFB2, SMA3, ACTA2, MYLK, MYH11</i>	Síndrome de Marfan, Loeys-Dietz y síndromes de disección aorta torácica
<i>MYBPC3, MYH7, TNNT2, TNNI3, TPM1, MYL3, ACTC1, PRKAG2, GLA, ** MYL2, LMNA</i>	Cardiomiopatía hipertrófica y cardiomiopatía dilatada
<i>RYR2</i>	Taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica
<i>PKP2, DSP, DSC2, TMEM43, DSG2</i>	Cardiomiopatía arritmogénica de ventrículo derecho
<i>KCNQ1, KCNH2, SCN5A,</i>	Síndromes de Romano-Ward, QT largo y de Brugada
<i>LDLR, APOB, PCSK9</i>	Hipercolesterolemia familiar
<i>RYR1, CACNAIS</i>	Susceptibilidad a hipertermia maligna

* Mutaciones de reconocida patogenicidad en los genes referidos que confieren muy alto riesgo de padecer las enfermedades señaladas. En su mayoría son enfermedades autosómicas dominantes, con una probabilidad del 50% de que cada hijo de un portador herede también la mutación —y, por ello, el riesgo de enfermedad—. Además, si la mutación del portador fuese a su vez heredada y no *de novo*, los hermanos de aquel tendrían también una probabilidad de ser portadores de la mutación y el riesgo correspondiente del 50%.

Todas las enfermedades asociadas se transmiten según un patrón autosómico dominante excepto las asociadas a mutaciones en dos de los genes, cuya transmisión es autosómica recesiva** y ligada al cromosoma X*** respectivamente.

tuno, debería considerarse el asesoramiento por terceros, como, por ejemplo, el Comité de Ética de la Investigación (CEI) que aprobó el ensayo que incluía la realización de una WGS.

También es posible que el participante haya fallecido antes de que termine el ensayo clínico y sin haber expresado en el CI su voluntad de informar o no a sus familiares biológicos sobre los HI relevantes obtenidos de la WGS. En este caso parece razonable comunicar a los familiares los HI de utilidad e importan-

cia clínicas y respetar los deseos de los mismos respecto a cómo se debe manejar esa información.^{82,83} Hay, sin embargo, quienes entienden que hay situaciones en las que no se debe informar a los *familiares del participante fallecido*, tales como aquellas en las que haya razones suficientes para pensar que el fallecido no quería hacerlo.⁸⁴ Chan et al.⁸³ sugieren que los investigadores no deben tomar una actitud proactiva en la comunicación de los HI, sino que deben esperar a que los familiares demanden la información.

Esta actitud conlleva el riesgo de que los familiares no hubieran sido adecuadamente informados por el participante del ensayo de la posibilidad de la aparición de HI de eventual interés para su salud, lo que muy probablemente supondrá que los familiares no demandarán tal información al investigador. Ahora bien, si los HI implican la posibilidad de padecer enfermedades que pudieran poner en riesgo la vida de los familiares y sobre las que es posible actuar, es responsabilidad del investigador comunicarlos a los familiares del fallecido valorando, si fuese necesario, como en el caso anterior, el asesoramiento por terceros, especialmente por el CEI que aprobó el estudio. Ambas situaciones son similares a otras en donde ética y legalmente está justificado romper el deber de secreto al que tiene derecho el paciente.

Respecto a la comunicación de los resultados a *menores de edad* se considera que no se debe poner un límite arbitrario a la edad mínima para recibir información sobre HI (v.gr., mayoría de edad; 18 años),¹⁰ sino más bien atenerse a la naturaleza de aquellos.¹² Hay cierto consenso, sin embargo, en que los HI deben comunicarse si tienen importancia y utilidad clínicas, con la posibilidad de tomar medidas profilácticas o terapéuticas durante la infancia o adolescencia, siempre con el adecuado proceso de asesoramiento genético y tras la obtención del CI.⁸⁵ Por otra parte, los HI encontrados en las WGS de menores de edad participantes en un ensayo clínico pueden tener *implicaciones para sus progenitores*. Por ejemplo, el hallazgo de una variante que aumenta el riesgo de padecer determinado tipo de cáncer de

aparición en la edad adulta en un menor de edad participante en un ensayo puede ser clínicamente relevante para uno de sus progenitores. Por ello, el investigador debería informar al médico de familia responsable del progenitor del participante del estudio y situar la relevancia de los HI en el contexto familiar.

Otro caso especial es el de los *incapaces o enfermos mentales*.^{72,86} En el caso de estos participantes, su capacidad de comprensión y la razón por la que participan en un ensayo clínico que incluye una WGS puede variar a lo largo del tiempo. Esta variabilidad puede deberse al trastorno y al grado de discapacidad que padecen, pudiendo presentarse percepciones y expectativas distorsionadas de los resultados que se obtengan de la investigación genómica.^{72,86} Por ello, el proceso de asesoramiento genético y de información sobre los HI obtenidos a través de la WGS debe considerar todas estas limitaciones debidas a los trastornos psiquiátricos o neurológicos. En todo caso, téngase en cuenta que quien legalmente debe otorgar el CI a recibir la información sobre los HI es el representante legal o el cuidador del participante en el ensayo, y es él quien en última instancia deberá entender la información y tomar las decisiones en cada momento.

6. PLAN DE COMUNICACIÓN

Algunos autores sugieren que las decisiones que conciernen a la comunicación de los HI deben ser tomadas, en cada momento que se requiera a lo largo del transcurso del ensayo clínico, entre los investigadores principales y

Tabla 4. Requisitos del plan de comunicación de los hallazgos genéticos inesperados a los participantes de un ensayo clínico. Modificado de Kollek y Petersen,³² y Fabsitz et al.⁶⁴

1. Se deben respetar las preferencias del participante, es decir, informar o no según lo manifieste expresamente por escrito.
2. Los hallazgos inesperados deben ser validados por un centro clínico asistencial acreditado.
3. La información a comunicar debe fundamentarse en su importancia y utilidad clínicas.
4. El análisis e interpretación de la información genética y de su repercusión clínica debe ser llevado a cabo por personal cualificado.
5. El investigador es responsable de que el participante entienda e interprete correctamente los resultados de los hallazgos inesperados comunicados.
6. La comunicación de la información debe llevarse a cabo en el marco del proceso de asesoramiento genético.
7. En todo momento se respetará la normativa vigente.

el CEI de cada centro participante.^{31,40} Sin embargo, esto resulta poco viable y operativo en la práctica y, posiblemente, es inadecuado cuando los participantes proceden de un mismo país. Por ello, es importante establecer unos requisitos en el protocolo que promuevan una política clara y común de información de los HI, y contar con la aprobación del CEI antes del inicio del ensayo. Esto, en buena lógica, debe permitir una aproximación homogénea para todos los centros y participantes de un mismo país.

Se ha sugerido que la forma más razonable de informar de los resultados es hacerlo de una manera conservadora y positiva. Conservadora porque se debe informar solo de las variantes que tienen importancia y utilidad clínicas. Positiva, porque *no* se debe informar de la ausencia de mutaciones, ni siquiera de las variantes deletéreas.²⁷ La tabla 4 resume los requisitos que se propone debe reunir el plan de comunicación de los HI.

6.1. ¿Cuánto debe durar la obligación de informar?

En el momento presente no se conoce el significado patogénico de muchas de las variantes de HI que se encuentran en las WGS, aunque con el conocimiento derivado de futuros estudios, podrían adquirir valor clínico más adelante. Por otra parte, en la práctica, los investigadores no tienen capacidad para mantener abierto el canal de comunicación con los participantes de forma indefinida. Normalmente, cuando el ensayo termina, la posibilidad de volver a contactar con los participantes se hace extremadamente complicada. Por ello, se recomienda incluir en la hoja de información para el participante (HIP) que los HI se le comunicarán mientras el ensayo clínico se lleva a cabo,⁶⁴ lo que obligaría a realizar la WGS durante el transcurso del mismo. La alternativa es informar al participante en la HIP de que los HI se comunicarán una vez finalizado

el ensayo y tener previsto en el protocolo el sistema de comunicación.

6.2. Previsiones en el protocolo

El protocolo deberá tener previsto informar sobre los HI con utilidad e importancia clínicas a los participantes que así lo manifiesten por escrito. Así mismo, deberá especificar qué procedimientos se seguirán, esto es, quién, cuándo y cómo lo hará. El promotor asumirá los costes relativos a la técnica WGS y su análisis bioinformático, a su comprobación en un laboratorio clínico asistencial, y al tiempo del investigador dedicado a este menester, como parte de los costes del ensayo clínico.

En el protocolo se debe establecer si la información genómica acabará archivándose, de forma anónima, en bases de datos públicas. En los casos en los que así se establezca a priori, se deberá dar al participante la oportunidad de aceptar o no esta opción, de modo independiente a su aceptación a participar en el estudio de WGS, conociendo que su secuencia genómica será irreversiblemente anonimizada para evitar ser identificado. Entendemos, a diferencia de lo que opinan otros autores,²⁷ que no es en absoluto relevante informar al participante de la remotísima posibilidad de que su información genética sea conocida por un tercero, a partir de los datos anonimizados archivados en una base de datos pública, ya que esta información no le ayudará a tomar una decisión juiciosa —es más, posiblemente, pueda distorsionar su juicio—. Téngase en cuenta que, cuando el paciente acepta participar en el ensayo clínico, sabe que un reducido número de

personas conocerá su identidad y que todas ellas guardarán la más estricta confidencialidad en relación a sus datos que, no se olvide, se archivarán y utilizarán de forma dissociada. Si el participante en el ensayo acepta y confía que todos los involucrados tendrán un comportamiento éticamente irreprochable respecto a todos sus datos (clínicos, analíticos, etc., incluyendo los obtenidos a través de la WGS), no es en absoluto necesario informar de que existe una remotísima posibilidad de que una persona, actuando de forma delictiva, pueda llegar a conocer su información genética una vez esta esté depositada en una base de datos pública. Es más, consideramos que informar al participante de esta posibilidad es un error.

En la tabla 5 se propone la información que debe contener el protocolo del ensayo clínico relativa a la comunicación de los hallazgos inesperados que eventualmente puedan aparecer en el estudio de WGS.

7. CONSENTIMIENTO INFORMADO

El CI es el proceso por el que un participante potencial otorga su consentimiento a participar en un ensayo clínico. Este procedimiento es reconocido por la Declaración de Helsinki,⁵⁹ el Informe Belmont⁸⁷ y las regulaciones aplicables a la investigación clínica⁸⁸ como el procedimiento fundamental para asegurar que se cumple la voluntad del participante. El proceso de CI debe ser un proceso similar a la investigación que se desarrolla: iterativo e intercomunicativo.

En este sentido, la participación de una persona en una investigación que implique una WGS requiere un proceso de

Tabla 5. Protocolo del ensayo clínico: información acerca de la comunicación de los hallazgos inesperados que eventualmente puedan aparecer en el estudio del genoma completo. A partir de Bookman et al.³¹ y Fabsitz et al.⁶⁴

1. Información general

- a) Explicar el tipo de investigación genética, informando sobre:
- El alcance (*ómico*) del análisis.
 - La posibilidad de hallazgos inesperados relevantes para la salud del participante y de sus familiares biológicos.
 - Es un área en continua evolución con cambios muy rápidos.
 - Si está previsto que la información genómica acabe archivándose de forma anónima en bases de datos públicas.
 - En el caso anterior, dar al participante la opción de aceptarlo o no de modo independiente a la realización del estudio del genoma completo.
- b) Establecer un plan de comunicación de los hallazgos inesperados que requiere la aprobación por el Comité de Ética de la Investigación.
- c) Indicar quiénes serán los receptores de la información. El participante decidirá explícitamente en la hoja de consentimiento informado si desea:
- ser informado o no de sus hallazgos inesperados.
 - que sus familiares biológicos sean o no informados de los hallazgos inesperados que sean relevantes para cada uno de ellos.

2. Condiciones para la comunicación de los hallazgos inesperados

El investigador debe manejar el resultado en base a lo que se indicó en la hoja de consentimiento informado.

- a) Tipo de información que se comunicará:
- La que tenga validez analítica, utilidad e importancia clínicas.
 - La que cuente con un plan de información que cumpla con la legislación vigente.
- b) Quién y cómo se deben comunicar los hallazgos inesperados:
- El médico-investigador que, en todo caso, deberá ser un profesional cualificado, con los conocimientos técnicos y médicos necesarios.
 - Debe tener la confianza del participante en el ensayo clínico.
 - La comunicación debe realizarse con la asistencia de un servicio de genética médica que asegure la evaluación, diagnóstico, asesoramiento, manejo e interpretación del hallazgo inesperado.
- c) Duración de la obligación de informar. Según se establezca en el protocolo y se informe en la hoja de información para el participante:
- Comunicación inmediata
 - Comunicación diferida

CI que tenga en cuenta los aspectos que se han mencionado hasta este momento. De modo general, en la obtención del CI que contemple una WGS deberían tenerse en cuenta un número de elementos de información imprescindibles, comunes a muchas de las HIP utilizadas para estudios genéticos y a los que se realizan en el ámbito clínico.¹¹ En la HIP hay que indicar que si el participante rehúsa que se le comuniquen los HI desconocerá información relevante para su salud. Así mismo, la HIP informará de que, cuando se le comuniquen los HI, el participante deberá volver a manifestar si, en su caso, informará o no a sus familiares.

Hay dos modelos de redacción y presentación de la HIP y del formulario de CI para el ensayo clínico y la WGS. Así, la HIP (y el formulario de CI) del WGS puede ser independiente de la HIP (y el formulario de CI) del ensayo o, por el contrario, se pueden redactar una HIP y un formulario de CI únicos que integren toda la información necesaria del estudio y la WGS, como se hace desde hace años con los subestudios de farmacogenética.⁸⁹ Se elija el modelo que se elija, en primer lugar, la HIP debe reflejar claramente el diseño del estudio y explicar con lenguaje comprensible, no técnico, el alcance del estudio de WGS, añadiendo si este forma parte inseparable del ensayo clínico o si por el contrario se puede entrar en el ensayo aunque se decida no participar en el análisis de WGS. Así mismo, se debe informar de la complejidad asociada a la información genética, la posibilidad de aparición de HI y la dificultad de su interpretación.⁷³ También debe informarse de que las variantes genéticas encontradas como resulta-

do de la WGS del participante podrían estar presentes en sus familiares biológicos y que habría que comunicárselas si fuera pertinente. Además, la HIP deberá contemplar la naturaleza cambiante de la tecnología en investigación genómica, y la posibilidad de obtener información adicional en el futuro a partir de los datos obtenidos por una WGS.³² Por último, en la hoja del CI, el participante deberá expresar de forma explícita⁶⁰ si desea o no ser informado sobre los HI, es decir, una *comunicación inmediata*. Cuando el protocolo así lo estableciese, el participante deberá aceptar o no que se le vuelva a contactar en el futuro, para recibir una *comunicación diferida*. Esta consistirá en manifestar su voluntad de recibir los resultados de la WGS reanalizados según los nuevos métodos (y la consiguiente reinterpretación de los mismos) que estén disponibles en el futuro y de si hay posibilidad de una nueva intervención profiláctica o terapéutica.^{27,32} La tabla 6 resume la información que se propone incluir en la HIP de un estudio de WGS en el contexto de un ensayo clínico.

8. UNA REFLEXIÓN FINAL

No transcurrirá mucho tiempo hasta que la WGS se instale definitivamente como método diagnóstico en la práctica clínica. Mientras, una variedad de aspectos científicos, técnicos, sociales, éticos y económicos deben ir resolviéndose para que los médicos y la sociedad hagan un uso útil (para el enfermo) y equitativo de la información que provee. Todavía, sin embargo, estamos en un periodo de controversia de duración incierta.^{52,90-92}

En el uso de la WGS en investigación son varias las consideraciones a tener presente, adicionales a las que tiene un médico con su paciente cuando este decide aceptar que se le realice una WGS con fines diagnósticos. Así, no solo el protocolo del ensayo clínico deberá especificar las razones científicas por las que la WGS deberá ofrecerse a los participantes, sino que el promotor, antes de iniciar el estudio, deberá tener solucionado una serie de aspectos logísticos algunos de los cuales, hoy por hoy, distan mucho de estar resueltos (tabla 7).

Un aspecto muy relevante en un ensayo clínico, especialmente en el caso

de los estudios multinacionales, es el de disponer de las intervenciones necesarias para prevenir las enfermedades que los HI mostrarán en algunos de los participantes del ensayo. Son pocos los países que cuentan con un sistema público de salud que eventualmente pudiera hacerse cargo de las intervenciones que, por ejemplo, requieren el seguimiento y prevención de las 24 enfermedades asociadas a variantes patogénicas en los 56 genes de la lista del ACMG.¹⁰ En muchos países desarrollados, los sistemas nacionales de salud deberán hacerse cargo de las intervenciones necesarias para la prevención de las enfermedades asociadas a

Tabla 6. Elementos que se propone incluir en la hoja de información para el participante del estudio del genoma completo en el contexto de un ensayo clínico

1. Objetivo y alcance del estudio genómico.
2. Si es o no imprescindible la realización del estudio del genoma completo para poder participar en el ensayo clínico.
3. Descripción explícita y somera del estudio del genoma completo.
4. Beneficios.
5. Riesgos.
6. Voluntariedad.
7. Posibilidad de revocación del consentimiento informado.
8. Confidencialidad.
9. Uso futuro de las muestras y de los datos genómicos: si estuviera o no previsto archivar las secuencias genómicas anonimizadas en bases de datos públicas
10. Hallazgos inesperados:
 - 10.1. Quién, qué y a quién.
 - El médico-investigador deberá ser, en principio, quien comunique los hallazgos inesperados.
 - Los relevantes para la salud y sobre los que se pueda intervenir para prevenir o paliar la enfermedad en el futuro.
 - Se comunicarán al participante (si así lo decidiese) y, en su caso, a los familiares biológicos. Deberá decidir qué hacer (informarles o no), si el participante fallece antes de que se le hayan comunicado.
 - 10.2 Cuándo.
 - Comunicación inmediata.
 - Comunicación diferida.

*Tabla 7. Estudio del genoma completo en el contexto de un ensayo clínico: aspectos logísticos que el promotor debe tener resueltos antes de su inicio**

1. Laboratorio donde se realizará el análisis del genoma completo y laboratorio clínico que confirme los resultados. En ambos casos deben ser laboratorios centralizados.
2. Biobanco único para la conservación de todas las muestras.
3. Estudio bioinformático de todos los casos a realizar en un solo laboratorio.
4. Archivo único de la información genómica de todos los participantes y una sola base de datos de referencia de datos genómicos.
5. Contar en cada centro participante con personal cualificado que valide clínicamente los resultados obtenidos, y esté capacitado para ofrecer el consejo genético pertinente en el transcurso de la comunicación de los hallazgos inesperados.
6. Tener previsto, cuando así fuera pertinente, el plan de comunicación a los familiares, en caso de fallecimiento del participante.
7. Si el protocolo del ensayo clínico así lo considerase, tener previsto el plan de comunicación diferida.
8. En el proceso de consentimiento informado, ofrecer gratuitamente a cada participante la intervención que el hallazgo inesperado exija para prevenir o tratar la enfermedad asociada a este.

*De especial relevancia en estudios multicéntricos y multinacionales

los HI encontrados en ensayos clínicos. Esto es razonable por cuanto si a esos participantes no se les hubiera realizado una WGS, acabarían por padecer una patología que sería tratada en el sistema nacional de salud. Lo que no nos parece éticamente aceptable es que, en el marco de un ensayo clínico, unos participantes tengan acceso gratuito a esas intervenciones y otros no, por el simple hecho de vivir en países en donde se dispone o no, respectivamente, de un sistema público de salud que se haga cargo de la implementación de aquellas. Por esto, entendemos que para cumplir con el principio de justicia, se debe exigir al promotor que asegure al inicio del ensayo que todos los participantes estén en las mismas circunstancias. Esto es, que a todos se les asegure la posibilidad de recibir gratuitamente

la intervención que resulte necesaria tras la aparición de todo HI que tenga validez analítica, utilidad e importancia clínicas, y que así se les informe en el proceso del CI. Este requerimiento exigirá al promotor poner a disposición de los participantes del ensayo clínico de los países sin cobertura sanitaria pública universal, los mecanismos que aseguren las intervenciones que por la eventual aparición de los HI se precisen. A tal fin, quizás el mecanismo más fácil sea la suscripción de una póliza de seguro médico que cubra estas contingencias. En cualquier caso, los CEI de cada país tendrán la última palabra sobre este asunto, pudiendo denegar la aprobación del estudio que no lo tenga satisfactoriamente resuelto.

REFERENCIAS

1. Ng PC, Kirkness EF. Whole genome sequencing. *Methods Mol Biol.* 2010; 628: 215-26.
2. Bamshad MJ, Ng SB, Bigham AW, et al. Exome sequencing as a tool for Mendelian disease gene discovery. *Nat Rev Genet.* 2011; 12: 745-55.
3. Biesecker, LG. ClinSeq. A large-scale medical sequencing clinical research pilot study. National Human Genome Research Institute NHGRI. The ClinSeq Newsletter, vol. 6, invierno 2013. Disponible en: <http://www.genome.gov/Pages/Research/DIR/ClinicalResearch/CurrentStudies/ClinSeqNewsletterVol6-2013.pdf>. Consultado el 4 de mayo de 2013.
4. Ashley EA, Butte AJ, Wheeler MT, et al. Clinical assessment incorporating a personal genome. *Lancet.* 2010; 375: 1525-35.
5. Damia G, Brogginini M, Marsoni S, Venturini S, Generali D. New omics information for clinical trial utility in the primary setting. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2011; 2011: 128-33.
6. Wall DP, Tonellato PJ. Deriving clinical action from whole-genome analysis. *Pers Med.* 2012; 9 : 247-52.
7. Roychowdhury S, Iyer MK, Robinson DR, et al. Personalized oncology through integrative high-throughput sequencing: A pilot study. *Sci Transl Med.* 2011; 3: 111-21.
8. Mullard A. Oncology trials gear up for high-throughput sequencing. *Nat Rev Drug Discov.* 2012; 11: 339-40.
9. Tran B, Brown AM, Bedard PL, et al. Feasibility of real time next generation sequencing of cancer genes linked to drug response: results from a clinical trial. *Int J Cancer.* 2013; 132: 1547-55.
10. Green RC, Berg JS, Grody WW, et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med.* 2013; 15: 565-74.
11. Ayuso C, Millán JM, Mancheño M, Dal-Ré R. Informed consent for whole-genome sequencing studies in the clinical setting. Proposed recommendations on essential content and process. *Eur J Hum Genet.* 16 de enero de 2013. [Epub en prensa].
12. van El CG, Cornel MC, Borry P, et al. Whole-genome sequencing in health care: Recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet.* 2013; 21: 580-4.
13. Hakonarson H. Ask the experts: pharmacogenomics and genome-wide association studies. *Pharmacogenomics.* 2013; 14: 365-8.
14. Generali D, Berruti A, Foroni C, et al. Molecular oncology and the neoadjuvant setting: the perfect blend for treatment personalization and clinical trial design. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2011; 43: 67-70.
15. Urban TJ. Whole-genome sequencing in pharmacogenetics. *Pharmacogenomics.* 2013; 14: 345-8.
16. Li YY, Jones SJM. Drug repositioning for personalized medicine. *Genome Med.* 2012; 4: 27.
17. Young K, Minchom A, Larkin J. BRIM-1, -2 and -3 trials: improved survival with vemurafenib in metastatic melanoma patients with a BRAF (V600E) mutation. *Future Oncol.* 2012; 8: 499-507.

18. Bose R, Kavuri SM, Searleman AC, et al. Activating HER2 Mutations in HER2 gene amplification negative breast cancer. *Cancer Discov.* 2013; 32: 224-37.
19. Heger MJ, Tests J. WGS of rheumatoid arthritis patients to ID markers of drug response, predisposition genes. 17 de abril, 2013. Disponible en: <http://www.genomeweb.com>. Consultado el 4 de mayo de 2013.
20. Wagle N, Berger MF, Davis MJ et al. High-Throughput detection of actionable genomic alterations in clinical tumor samples by targeted, massively parallel sequencing. *Cancer Discovery.* 2012; 2: 82-93.
21. The Cancer Genome Atlas Research Network. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2013; 368: 2059-74.
22. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature.* 2013; 497: 67-73.
23. Knowles JW, Assimes TL, Kiernan M, et al. Randomized trial of personal genomics for preventive cardiology: design and challenges. *Circ Cardiovasc Genet.* 2012; 5: 368-76.
24. Steensma DP. The beginning of the end of the beginning in cancer genomics. *N Engl J Med.* 2013; 368: 2138-40.
25. Cordero P, Ashley EA. Whole-genome sequencing in personalized therapeutics. *Clin Pharmacol Ther.* 2012; 91: 1001-9.
26. Grigoryev Y. Regulatory agency struggles under the weight of genomic data. *Nat Med.* 2013; 19: 385.
27. Facio FM, Sapp JC, Linn A, Biesecker LG. Approaches to informed consent for hypothesis-testing and hypothesis-generating clinical genomics research. *BMC Med Genomics.* 2012; 5: 45.
28. Tri-Council Policy Statement. (TCPS Article 3.4), 2nd edition of the tri-council policy statement: ethical conduct for research involving humans. 2010. Disponible en: <http://www.pre.ethics.gc.ca/pdf/eng/tcps2/>. TCPS_2_FINAL_Web.pdf. Consultado el 4 de mayo de 2013.
29. Christenhusz GM, Devriendt K, Dierickx K et al. Secondary variants - in defense of a more fitting term in the incidental findings debate. *Eur J Hum Genet.* 22 de mayo. 2013. [Epub en prensa].
30. Hall A, Hallowell N, Zimmern R. Managing incidental and pertinent findings from WGS in the 100,000 Genome Project, PHG Foundation. 2013, Disponible en: <http://www.phgfoundation.org>. Consultado el 4 de mayo de 2013.
31. Bookman EB, Din-Lovinescu C, Worrall BB, et al. Incidental genetic findings in randomized clinical trials: recommendations from the Genomics and Randomized Trials Network (GARNET). *Genome Med.* 2013; 5: 7.
32. Kollek R, Petersen I. Disclosure of individual research results in clinico-genomic trials: challenges, classification and criteria for decision-making. *J Med Ethics.* 2011; 37: 271-5.
33. Angrist M. You never call, you never write: Why return of «omic» results to research participants is both a good idea and a moral imperative. *Pers Med.* 2011; 8: 651-7.

34. Bredenoord AL, Kroes HY, Cuppen E, et al. Disclosure of individual genetic data to research participants: the debate reconsidered. *Trends Genet.* 2011; 27: 41-7.
35. Bredenoord AL, Onland-Moret NC, Van Delden JJ. Feedback of individual genetic results to research participants: in favor of a qualified disclosure policy. *Hum Mut.* 2011; 32: 861-7.
36. Tabor HK, Berkman BE, Hull SC, Bamshad MJ. Genomics really gets personal: how exome and whole genome sequencing challenge the ethical framework of human genetics research. *Am J Med Genet A.* 2011; 155A: 2916-24.
37. Cassa CA, Savage SK, Taylor PL, et al. Disclosing pathogenic genetic variants to research participants: quantifying an emerging ethical responsibility. *Genome Res.* 2012; 22: 421-8.
38. Steinsbekk KS, Solberg B. Should genetic findings from genome research be reported back to the participants? *Tidsskr Nor Legeforen.* 2012; 132: 2190-3.
39. Christenhusz GM, Devriendt K, Dierickx K. To tell or not to tell? A systematic review of ethical reflections on incidental findings arising in genetics contexts. *Eur J Hum Genet.* 2013; 21: 248-55.
40. Dressler LG, Smolek S, Ponsaran R, et al. GRRIP Consortium. IRB perspectives on the return of individual results from genomic research. *Genet Med.* 2012; 14: 215-22.
41. Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues. Commission Plans Next Project: Ethical implications of incidental findings. 2013. Disponible en: <http://www.bioethics.gov/node/819>. Consultado el 4 de mayo de 2013.
42. NHGRI-funded Consortia Working Groups examining issues of genomic medicine and return of results. 2011. Disponible en: http://www.genome.gov/Pages/About/OD/OPG/GMAactivities/Matrix_of_DGM_Working_Groups.pdf. Consultado el 4 de mayo de 2013.
43. Hayden EC. DNA donor rights affirmed. NIH committee urges that genome study subjects be told of medically relevant results. *News. Nature.* 2012; 483: 387.
44. Wolf SM, Crock BN, Van Ness B, et al. Managing incidental findings and research results in genomic research involving biobanks and archived data sets. *Genet Med.* 2012; 14: 361-84.
45. 1000 Genomes Consortium. A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature.* 2010; 467: 1061-73.
46. O'Rawe J, Guangqing S, Wang W, et al. Low concordance of multiple variant-calling pipelines: practical implications for exome and genome sequencing. *Genome Med.* 2013; 5: 28.
47. Biesecker LG, Mullikin JC, Facio FM, et al. The ClinSeq Project: piloting large-scale genome sequencing for research in genomic medicine. *Genome Res.* 2009; 19: 1665-74.
48. Rosenfeld JA, Mason CE, Smith TM. Limitations of the human reference genome for personalized genomics. *PLoS One.* 2012; 7: e40294.
49. Xue Y, Chem Y, Ayub Q, et al. Deleterious and disease allele prevalence

- in healthy individuals: insights from current predictions, mutation databases, and population-scale resequencing. *Am J Hum Genet.* 2012; 91: 1022-32.
50. Bell CJ, Dinwiddie DL, Miller NA, et al. Carrier testing for severe childhood recessive diseases by next-generation sequencing. *Sci Transl Med.* 2011; 3: 65ra4.
 51. Berg JS, Houry MJ, Evans JP. Deploying whole genome sequencing in clinical practice and public health: meeting the challenge one bin at a time. *Genet Med.* 2011; 13: 499-504.
 52. Burn J. Should we sequence everyone's genome? Yes. *BMJ.* 2013; 346: f3133.
 53. Westbrook MJ, Wright MF, Van Driest SL, et al. Mapping the incidentalome: estimating incidental findings generated through clinical pharmacogenomics testing. *Genet Med.* 2013 15:325-31.
 54. Ball MP, Thakuria JV, Zaranek AW, et al. A public resource facilitating clinical use of genomes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012; 109: 11920-7.
 55. Caulfield T, Chandrasekharan S, Joly Y, Cook-Deegan R. Harm, hype and evidence: ELSI research and policy guidance. *Genome Med.* 2013; 5: 21.
 56. Wolf SM, Annas GJ, Elias S. Patient autonomy and incidental findings in clinical genomics. *Science.* 2013; 340: 149-50.
 57. McGuire AL, Joffe S, Koenig BA, et al. Ethics and genomic incidental findings. *Science.* 2013; 340: 1047-9.
 58. Dal-Ré R, Costa J. Información de los resultados a los participantes de un estudio y la Declaración de Helsinki 2008. *Med Clin (Barc).* 2009; 132: 763-4.
 59. WMA. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects, 2008. Disponible en: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>. Consultado el 14 de mayo de 2013.
 60. Ley 14/2007 de 3 de julio de Investigación biomédica. BOE n.º 159, de 4 de julio de 2007.
 61. Consejo de Europa. Informe Explicativo-Protocolo adicional al Convenio de Biomedicina del Consejo de Europa sobre análisis genéticos en el ámbito clínico de 27 de noviembre de 2008. Disponible en: <http://conventions.coe.int/Treaty/EN/Reports/Html/203.htm>. Consultado el 4 de mayo de 2013.
 62. Ethical Advisory Group of the UK10K Project. Ethical governance framework. 2010. Disponible en: http://www.uk10k.org/assets/ef_uk10k_v21.pdf. Consultado el 4 de mayo de 2013.
 63. Dixon-Salazar TJ, Silhavy JL, Udpa N, et al. Exome sequencing can improve diagnosis and alter patient management. *Sci Transl Med.* 2012; 4: 138ra78.
 64. Fabsitz RR, McGuire A, Sharp RR, et al. Ethical and practical guidelines for reporting genetic research results to study participants: updated guidelines from a National Heart, Lung, and Blood Institute working group. *Circ Cardiovasc Genet.* 2010; 3: 574-80.
 65. Anastasova V, Blasimme A, Julia S, Cambon-Thomsen A. Genomic incidental findings: Reducing the burden to be fair. *Am J Bioethics.* 2013; 13: 52-4.

66. Appelbaum PS, Roth LH, Lidz CW, Benson P, Winslade W. False hopes and best data: consent to research and the therapeutic misconception. *Hastings Center Rep.* 1987; 17: 20-4.
67. National Cancer Institute. BRCA1 and BRCA2: Cancer Risk and Genetic Testing. 2009. Disponible en: <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Risk/BRCA>. Consultado el 4 de mayo de 2013.
68. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. BOE n.º 298, de 14 de diciembre de 1999.
69. Gymrek M, McGuire AL, Golan D, Halperin E, Erlich Y. Identifying personal genomes by surname inference. *Science.* 2013; 339: 321-4.
70. Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. BOE n.º 17, de 19 de enero de 2008.
71. Ley 41/2002, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. BOE n.º 274, de 15 de noviembre de 2002.
72. Groisman IJ, Mathieu G, Godard B. Use of next generation sequencing technologies in research and beyond: are participants with mental health disorders fully protected? *BMC Med Ethics.* 2012; 13: 36.
73. Simon C, Shinkunas LA, Brandt D, Williams JK. Individual genetic and genomic research results and the tradition of informed consent: exploring US review board guidance. *J Med Ethics.* 2012, 38: 417-22.
74. Joly Y, Ngueng Feze I, Simard J. Genetic discrimination and life insurance: a systematic review of the evidence. *BMC Medicine.* 2013; 11:25.
75. Control Disease Center. Public Health Genomics. Genomic testing. ACCE model process for evaluating genetic tests. 2010. Disponible en: <http://www.cdc.gov/genomics/gtesting/ACCE/>. Consultado el 4 de mayo de 2013.
76. Tolia PP, Toruner GA. Clinical utility of DNA testing. *Pers Med.* 2010; 7: 461-4.
77. Forsberg JS, Hansson MG, Eriksson S. Changing perspectives in biobank research: from individual rights to concerns about public health regarding the return of results. *Eur J Hum Genet.* 2009; 17: 1544-9.
78. Shalowitz DI, Miller FG. Disclosing individual results of clinical research: implications of respect for participants. *JAMA.* 2005; 294: 737-40.
79. Fernandez CV, Kodish E, Weijer C. Informing study participants of research results: an ethical imperative. *IRB.* 2003; 25: 12-9.
80. Christenhusz GM, Devriendt K, Vermeesch J, Dierickx K. Why genomics shouldn't get too personal: in favor of filters: Re: invited comment by Holly K. Tabor et al. in *Am J Med Genet A.* 2012, 155: 158A: 2641-2. author reply 2643-4.
81. Skirton H. News by EuroGenetest and Others, ACMG guidelines for genetic counselling. 2013. Disponible en http://www.eurogenetest.org/index.php?id=214&tx_ttnews%5btt_news

- %5d=85&cHash=de2cccf47c25d685fcca25c0d8c0980. Consultado el 31 de mayo de 2013.
82. Sexton A, Metcalfe S. Disclosing genetic research results after death of pediatric patients. *JAMA*. 2008; 300: 1693-5.
 83. Chan B, Facio FM, Eidem H, Hull SC, Biesecker LG, Berkman BE. Genomic inheritances: disclosing individual research results from whole-exome sequencing to deceased participants' relatives. *Am J of Bioethics*. 2012; 12: 1-8.
 84. Wertz D, Fletcher J, Berg K. Review of ethical issues in medical genetics. Ginebra: World Health Organization; 2003. Disponible en: http://www.who.int/genomics/publications/en/ethical_issuesin_medgenetics%20report.pdf. Consultado el 4 de mayo de 2013.
 85. Dove ES, Avard D, Black L, Knoppers BM. Emerging issues in paediatric health research consent forms in Canada: working towards best practices. *BMC Med Ethics*. 2013; 14: 5.
 86. Biesecker BB, Peay HL. Genomic sequencing for psychiatric disorders: promise and challenge. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013; 16: 1667-72.
 87. Belmont Report. Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research, report of the National Commission for the protection of human subjects of biomedical and behavioral research. *Federal Register*. 1979; 44: 23192-7.
 88. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE n.º 33, de 7 febrero de 2004.
 89. Dal-Ré R, Arribas C, Torres R, Luque I. Consentimiento informado en ensayos clínicos y subestudios de farmacogenética. *Med Clin (Barc)*. 2011; 136: 134-6.
 90. Finter F. Should we sequence everyone's genome? No. *BMJ*. 2013; 346: f3132.
 91. Manolio TA, Chisholm RL, Ozenberger B et al. Implementing genomic medicine in the clinic: the future is here. *Genet Med*. 2013; 15: 258-67.
 92. Evans JP, Khoury MJ. The arrival of genomic medicine to the clinic is only the beginning of the journey. *Genet Med*. 2013; 15:268-9.