

4

Comunicación de los resultados a los participantes en la investigación genética de las enfermedades raras

Carmen Ayuso y Rafael Dal-Ré

CONTENIDO

Resumen	59
1. Introducción: la nueva investigación genética	60
2. Información derivada de una investigación genética	60
2.1. Información para la comunidad científica.....	62
2.2. Información para los participantes: agregada, resultados individuales primarios y hallazgos inesperados.....	64
2.3. El manejo de los resultados: calidad, interpretación y almacenamiento	65
3. El deber ético de informar	66
3.1. Beneficios y riesgos para el participante de recibir los resultados de la investigación genética	67
4. Cómo y a quiénes informar	68
4.1. Cómo informar	68
4.2. A quiénes se debe informar	69
5. Conclusión.....	69

RESUMEN

Los avances biotecnológicos actuales, junto al hecho de que se desconozcan las causas del 40% de las enfermedades raras, han impulsado intensamente su investigación genética. La información resultante debe comunicarse tanto a la comunidad científica, como a los participantes en el estudio de investigación.

Fundamentándose en los principios éticos de respeto por las personas y beneficencia, si es posible y se cumplen ciertas condiciones, se debe informar acerca de los resultados del estudio tanto globales como individuales, no siendo factible esto último si las muestras y los datos estuvieran irreversiblemente disociados de la identidad de los participantes.

En cada investigación concreta se deben tener en cuenta los beneficios de proporcionar esa información, tales como la capacidad de intervenir en el manejo de la enfermedad rara en estudio o de la derivada de un hallazgo inesperado, incluidos los beneficios por la información a terceros (familiares). También deben tenerse en cuenta los riesgos de informar derivados de la validez o fiabilidad de la información y de su inter-

pretación, de la implementación de las medidas clínicas subsiguientes y el posible daño emocional.

Las condiciones que deben cumplir los resultados genéticos a informar, incluidos también los hallazgos inesperados o secundarios, son su validez analítica y clínica, utilidad y relevancia clínicas, y la posibilidad de intervenir sobre ellos con medidas terapéuticas o preventivas.

Asimismo, en el proceso de obtención del consentimiento informado, el participante, tanto el afectado por una enfermedad rara como sus familiares, deben manifestar su voluntad de recibir o no los resultados de la investigación. El protocolo del estudio, la hoja de información para el participante, el formulario del consentimiento informado y el procedimiento de entrega y discusión de la información deben ser aprobados por el Comité de Ética de la Investigación competente.

La información debe realizarse acompañándola de asesoramiento genético y remitiendo al participante a los médicos clínicos que deberán hacer el seguimiento relacionado con la enfermedad rara vinculada a los resultados de la investigación.

1. INTRODUCCIÓN: LA NUEVA INVESTIGACIÓN GENÉTICA

Durante los últimos 5 años se dispone de herramientas biotecnológicas de alto rendimiento (secuenciadores de segunda y tercera generaciones) para realizar estudios genéticos cada vez más amplios, en un tiempo rápido y a un coste asequible¹. Así, la secuenciación completa del exoma (WES), es decir, del 1% codificante del genoma, ya puede realizarse actualmente en muchos laboratorios de genética clínica y de investigación, habiendo descendido el coste de los reactivos por debajo de los 1.000\$² (Tabla 1). Pronto, con el advenimiento de los secuenciadores de cuarta generación, algunos de los cuales serán de “bolsillo”, el precio de una secuenciación completa del genoma (WGS) se rebajará hasta los 100\$³. Esta situación, aunque no exenta de dificultades por los requerimientos de almacenamiento, interpretación bioinformática y manejo de la información genética¹, resulta particularmente interesante en el caso de la investigación⁴ y del estudio clínico⁵ de las enfermedades raras (ER), al ser estas en un alto porcentaje de causa genética.

Actualmente, se conoce la base genética (cerca de tres mil genes) de en torno al 60% (4.518 fenotipos mendelianos⁶) de las más de 7.000 ER descritas. Sin embargo, según los datos de IRDiRC y Orphanet⁷, solo hay disponibles pruebas genéticas diagnósticas para la mitad de ellas. Desvelar las bases genéticas de las ER es un paso imprescindible para poder implementar pruebas diagnósticas fiables, realizar el asesoramiento genético familiar e identificar dianas terapéuticas y, de este modo, conseguir el mejor manejo clínico, proporcionando una atención sanitaria adecuada a pacientes y familiares⁷. Por

todo ello, la investigación genética en ER se ha convertido en una herramienta de primer orden, no solo para avanzar en su conocimiento, sino también para la identificación de sus causas, con numerosas iniciativas para su desarrollo en el ámbito internacional (IRDiRC⁷ en EEUU y Europa, entre otros). Por otra parte, para aquellos pacientes y familiares en los que aún no se ha identificado la causa de su enfermedad, este tipo de investigación resulta de la mayor importancia: participan en ella por el doble interés de intentar obtener un resultado útil para ellos mismos, y con el ánimo de contribuir al avance científico y ayudar a otros pacientes⁸. Esta circunstancia, la posibilidad de obtener un beneficio directo para los participantes en este tipo de investigación y, por ello, la dificultad en delimitar claramente investigación y práctica clínicas, es característica de la investigación genética en ER.

2. INFORMACIÓN DERIVADA DE UNA INVESTIGACIÓN GENÉTICA

Lo que caracteriza a la investigación genética, a diferencia de lo que ocurre con los análisis genéticos en la práctica clínica, es que en esta el profesional que la aconseja y el paciente que acepta realizarla saben que existe una aplicación directa sobre el manejo de una patología concreta. El análisis genético en la práctica clínica puede dar lugar a llegar a o precisar el diagnóstico clínico, a la prevención de la enfermedad personal o familiar (consejo genético) o, en ciertos casos, a la aplicación de tratamientos específicos. En la investigación, sin embargo, se persigue generar conocimiento nuevo, mediante la confirmación o descarte de hipótesis. Por ello sus actores, investigadores

TABLA 1. Glosario^{5,9,16,22,27,29}.

Cobertura (profundidad de): número de veces con que se lee una determinada región del genoma, lo que indica si se ha secuenciado correctamente. Por debajo de una determinada cobertura no se considera válida la secuencia obtenida para esa región concreta (nucleótido, gen).
Exoma : porción codificante (que se traduce a proteínas) del genoma. Supone algo más del 1% del genoma.
Hallazgo inesperado (o secundario) (<i>incidental or secondary finding</i>): hallazgo de importancia para la salud o reproductiva que se obtiene en el curso de una investigación pero no está relacionado con los objetivos del estudio.
Intervenable (<i>actionable</i>): resultado (genómico) relacionado con una enfermedad sobre la que existe la capacidad de intervenir clínicamente (<i>actionability</i>) para mejorarla o reducir el riesgo de desarrollarla a través de intervenciones tales como tratamientos, cribados o medidas preventivas.
Relevancia o significación clínica : importancia clínica de una mutación o gravedad en la enfermedad que produce y penetrancia o probabilidad de que la produzca.
Secuenciación de Sanger : método de secuenciación inventado por F Sanger, en uso desde los 90.
Utilidad clínica : grado de importancia para el diagnóstico, pronóstico, selección y seguimiento de tratamientos, así como para tomar decisiones reproductivas.
Utilidad personal : grado de importancia para la toma de decisiones personales, cambios en las prioridades vitales, planes para el fin de la vida o mejor conocimiento de la propia salud.
Validez analítica : precisión y seguridad sobre la existencia de la variante y su relación con un fenotipo o enfermedad particular.
Validez clínica : seguridad sobre la relación entre una variante (genotipo) y una enfermedad (fenotipo).
Variante : diferencia en una secuencia de ADN en comparación con la secuencia patrón de referencia. Puede ser benigna (a veces llamada también polimorfismo) o patogénica (también llamada mutación) o deletérea (<i>predicted</i>), cuando según los programas bioinformáticos se podría predecir su carácter patogénico, aunque no se haya podido demostrar aún al no existir información real en humanos.

y participantes, tienen distintas obligaciones éticas y derechos si el ámbito de la relación es meramente clínica⁹. Por otra parte, investigación y entorno clínico difieren no solo en sus objetivos, sino en sus procedimientos: la cantidad y tipo de información a comunicar en una investigación puede no coincidir con los estándares usuales en la práctica clínica¹⁰.

En el contexto de una investigación genética los requerimientos éticos de la información a proporcionar al participante son más exigentes⁹.

Hay que señalar que, en general, se distinguen dos grandes tipos de investigaciones genéticas. Una, la que busca asociar la presencia de variantes genéticas con ciertas caracte-

terísticas fenotípicas o patológicas, como los estudios de asociación genética (GWAS) o frecuencias mutacionales generales o poblacionales asociadas a ER¹¹. Estos son los estudios epidemiológicos en los que los datos de cada participante pueden disociarse de la identidad de cada uno, es decir, anonimizarse. El otro tipo de investigación genética es el que pretende obtener información de cada paciente en particular en relación a su enfermedad rara⁴. En estos casos el objetivo más habitual consiste en establecer la etiopatogenia de la enfermedad, buscar el gen o mecanismo causal, analizar la relación entre factores genéticos y ambientales, o establecer el papel de las variantes genéticas como modificadoras o predictivas de evolución clínica y de respuesta⁴. En este tipo de estudio en la medida que la investigación abarque mayor proporción del genoma (desde el estudio de un solo gen, un panel de genes, el exoma o el genoma completo), la posibilidad de encontrar resultados es mayor. Una investigación genética se refiere a cualquiera de ellas, mientras que una investigación genómica es la que incluye al menos el exoma y comprende aquella en la que generalmente se aplica alguna de estas técnicas WES, WGS o la técnica de micromatrices de hibridación genómica comparativa (a-CGH). Conocer los resultados individuales puede tener un alto valor para el participante e impacto directo sobre su salud y, en ciertos casos, sus familiares. En estos casos, los datos de cada participante no se disocian de la identidad de cada uno, pues el fin último es informar al sujeto, si así lo desea y lo manifiesta en el proceso de obtención del consentimiento informado^{4,9}.

Como en cualquier investigación realizada con seres humanos, los resultados de

TABLA 2. A quiénes se puede entregar la información resultante de una investigación genética: Aspectos de interés ético.

1. Información a la comunidad científica

- Confidencialidad
- Intimidad

2. Información a los participantes

- Fiabilidad de los resultados: calidad, interpretación, patogenicidad
- Capacidad predictiva: individuos sanos o pacientes
- Riesgos y beneficios de conocer los resultados: implicaciones para familiares
- Consentimiento informado
- Consejo genético

la investigación genética pueden informarse, bien a la comunidad científica, bien al propio participante (Tabla 2).

2.1. Información para la comunidad científica

Aunque no es el objeto principal del presente capítulo, conviene recordar que todas las personas tienen derecho a participar de los beneficios del progreso científico y sus aplicaciones¹². Es, por tanto, una obligación moral de los investigadores poner a disposición de la comunidad, con la mayor transparencia, rapidez y objetividad, la información generada mediante su investigación¹³. Pero, al mismo tiempo, es necesario salvaguardar la confidencialidad y la intimidad de los participantes, por lo que los investigadores optan por comunicar sus resultados de forma agregada, en la que los resultados se presentan de forma anónima, sin que se pueda identificar a ningún

TABLA 3. Posibilidades de informar al participante sobre la investigación según la identificación de las muestras y a ejercer su derecho a revocación o a la retirada de sus muestras.

Tipo*	Definición	¿Se pueden relacionar los resultados genéticos con los datos clínicos?	Desventajas (para la investigación genética en ER)	Qué se puede hacer
Anónima	Muestra recogida sin un nexo de unión con el participante por lo que no se conoce su procedencia	No	Poco interés científico, excepto en estudios epidemiológicos Resulta imposible proporcionar la información de los resultados al participante	El sujeto no puede ejercer su derecho a la revocación o a la retirada de sus muestras
Anonimizada (irreversiblemente disociada)	Muestra que no puede asociarse a un participante por haberse destruido el nexo con el sujeto que la identifica	No	Poco interés científico excepto en estudios epidemiológicos Resulta imposible proporcionar la información de los resultados al participante	El sujeto no puede ejercer su derecho a la revocación o a la retirada de sus muestras
Codificada (reversiblemente disociada)	Muestra asociada a una persona a través de un código que permite averiguar a quién pertenece	Sí	Riesgo (remoto) para privacidad	El sujeto puede ejercer su derecho a la revocación Obligación de informar si el sujeto lo solicita Consejo genético

*Clasificadas según la Ley de Investigación Biomédica¹⁴.

participante de la investigación¹⁴. En la Ley de Investigación Biomédica (LIB)¹⁴ se definen las distintas formas de desvincular las muestras y datos genéticos de los partici-

pantes en una investigación (Tabla 3). La información comunicada públicamente a la comunidad, por tanto, deberá ser siempre anonimizada.

TABLA 4. Tipos de resultados de la investigación genética y obligación moral de comunicarlos (Modificado de Haga y Zhao)¹⁵.

1. Resultados globales resumidos de la investigación
Debe ser considerado siempre como obligatorio
No debe incluir resultado individual alguno
2. Resultados individuales de un participante
Deben comunicarse si es beneficioso para el participante y así lo ha manifestado con anterioridad, con ocasión de la obtención del consentimiento informado a participar en la investigación
2.1. Primarios: en relación con el objetivo del estudio y, por tanto, previsibles (<i>v.g., variante genética en BRCA1 en una investigación sobre cáncer</i>)
2.2. Inesperados o secundarios: no relacionados con el objetivo del estudio (<i>v.g., variante en gen QT largo en una investigación sobre cáncer</i>)

2.2. Información para los participantes: agregada, resultados individuales primarios y hallazgos inesperados

La información que puede proporcionarse a un participante puede clasificarse en tres categorías¹⁴ dependiendo de su carácter general (información agregada), o individual (del propio participante), y si está relacionada directamente (resultados primarios) o no (hallazgos inesperados o secundarios¹⁶) con los objetivos planteados en la investigación (Tabla 4).

La información agregada o resumida, a la que deben tener acceso los participantes en el estudio¹³, conlleva menor riesgo para ellos y carga para los investigadores, y es a menudo la única que se proporciona a los participantes¹⁵. Cuando se realizan GWAS, los resultados tienen valor en el contexto global o poblacional y pierden su importancia y valor estadístico cuando se refieren a individuos concretos⁴. Recibir esta información global permite a los participantes ser conscientes de

su contribución real al progreso del conocimiento. Sin embargo, hay que admitir que informar de los resultados agregados y, por tanto, generales, diluye un tanto el valor de su contribución individual, además de dejar al sujeto con incertidumbre acerca de cómo los resultados afectan a su propia salud¹⁵.

En cuanto a la información individual primaria o derivada del objetivo del estudio, cuando la investigación de ER es genómica y utilizando técnicas de WES/WGS, en pacientes que previamente se han estudiado con las técnicas diagnósticas convencionales, en solo alrededor del 25% de los casos se suele identificar la etiopatogenia o los mecanismos genéticos implicados en la enfermedad o trastorno^{1,5}.

Respecto de los hallazgos individuales inesperados, diversos estudios han demostrado que alrededor del 4% (entre el 3,4¹⁷ y el 5,6%¹¹) de la población caucásica tiene en su genoma variantes patogénicas de alta penetrancia y sobre las que se puede tomar una acción terapéutica o profiláctica (varian-

tes “intervenibles”), en alguno de los distintos genes seleccionados en listas elaboradas *ad hoc*^{5,11,17-19}. Su frecuencia puede variar de modo significativo dependiendo del criterio que se use para clasificar las variantes (sean solo las ya conocidas como patogénicas en algún paciente o, por el contrario, las variantes potencialmente deletéreas –*predicted*–). Así, según un estudio multiétnico reciente¹¹, cada persona de origen europeo podría portar un promedio de entre 0,06 y 0,74 mutaciones, según el criterio de clasificación usado, en alguno de los 56 genes que pueden producir 24 enfermedades sobre las que se puede actuar terapéutica o profilácticamente, seleccionados por el Colegio Americano de Genética Médica (ACMG)¹⁹.

2.3. El manejo de los resultados: calidad, interpretación y almacenamiento

Es sabido que la WGS puede generar de 3 a 4 millones de variantes genéticas por individuo y que la WES genera entre 20.000 y 40.000²⁰. Más del 95% de ellas son variantes genéticas neutras o poblacionales⁴ y el resto son variantes que influyen multifactorialmente en la patogénesis de las enfermedades comunes o variantes farmacogenéticas, mientras que muy pocas están implicadas en la etiopatogenia de las ER^{9,20}. Por esta razón, la calidad en la obtención, la interpretación y el almacenamiento de estos datos resulta crucial a la hora de comunicar los resultados individuales de la investigación genética^{9,20}.

En cuanto a la calidad de la secuenciación, hay que señalar que los estudios de WES/WGS tienen una tasa de error del 0,1 al 0,6%²¹ dependiendo de factores técnicos tales como la plataforma y la técnica de cap-

tura o amplificación del ADN usadas y la cobertura y profundidad obtenidas, entre otros^{22,23}. El porcentaje de falsos negativos depende de las regiones consideradas en el estudio y de que la secuenciación en cuestión sea una WGS o WES, o sea un estudio enfocado a un gen o un panel de genes, así como de su cobertura^{4,21,22}; por ello, ni siquiera los estudios de WGS tienen una sensibilidad del 100%²³. Respecto de la posibilidad de falsos positivos, aunque el margen de error es bajo, se recomienda que las variantes potencialmente patogénicas se confirmen por otro procedimiento, como la secuenciación convencional de Sanger y, preferiblemente, en un laboratorio certificado^{9,23,24}.

En segundo lugar, los datos obtenidos mediante una investigación, especialmente si es genómica (WES/WGS o a-CGH), no son obvios por sí mismos y requieren una interpretación que debe hacerse mediante herramientas bioinformáticas y experimentales^{22,25}. Se ha de analizar el tipo de variante por sus características y su efecto funcional (*in silico*, en la proteína y en modelos celulares o animales), comprobando su conservación evolutiva^{1,4,25,26}. Se debe llevar a cabo una búsqueda en bases de datos para conocer si la variante genética ya está comunicada o no, su frecuencia en la población general y su detección previa, asociada o no a enfermedades^{1,4,25,26}. Además, es preciso poner los resultados en el contexto clínico de la patología y de los datos familiares del propio individuo^{1,4,22}. Así, en toda investigación genética en ER, sea esta genómica o no, una vez que se identifica una variante genética no comunicada con anterioridad y cuyo carácter patogénico se debe confirmar, es necesario realizar estudios de “segregación familiar”,

esto es, conocer si la enfermedad en cuestión se transmite junto con la variante o no. En este último caso se descartaría la naturaleza claramente patogénica de la misma. Igualmente, a menudo es necesario realizar el estudio de los padres junto a la persona afectada (estudio de “tríos”) para conocer la existencia de mutaciones *de novo*, que se asocian frecuentemente a la etiopatogenia de muchas de las ER^{1,4}.

En el caso de la investigación genómica, el proceso que se acaba de describir es muy complejo y costoso. El alto coste deriva no tanto de los reactivos y equipos —que ya se ha comentado que se abaratan casi año a año²—, sino del concurso de distintos especialistas, tanto para poder responder las cuestiones relacionadas con la investigación como para poder informar adecuadamente a cada participante^{10,20}. En este sentido, es crucial tener experiencia y conocimiento suficientes^{10,27} para poder clasificar las variantes de acuerdo con su capacidad patogénica, penetrancia y posibilidad de intervenir sobre ellas (*actionability*), en categorías clínicas: i) clínicamente válidas e intervenibles, ii) clínicamente válidas pero no intervenibles, y iii) variantes de significado incierto^{20,27}. A menudo las variantes encontradas se incluyen en esta última categoría por la inexistencia de información disponible sobre ellas. De ahí la importancia social y científicamente ética de compartir públicamente los datos genómicos procedentes de todas las investigaciones. Además, los criterios de validez clínica y posibilidad de intervención son cambiantes a medida que se disponen de nuevas terapias o procedimientos de prevención²⁰.

Una última cuestión es el almacenamiento y posible acceso futuro a los resul-

tados genómicos²⁰. En la actualidad, el almacenamiento plantea retos técnicos que es muy posible queden resueltos en el futuro a medida que los sistemas de almacenamiento y manejo de grandes datos (*big data*) se abaraten y simplifiquen. Mientras, el acceso a la información debería regularse teniendo en cuenta las características de la investigación, las condiciones de aprobación del protocolo por el Comité de Ética de la Investigación (CEI) implicado, y el consentimiento otorgado por los participantes¹⁴⁻¹⁶.

3. EL DEBER ÉTICO DE INFORMAR

Conforme se ha ido extendiendo la posibilidad de realizar investigación genómica, se ha generado un debate en torno al derecho de los participantes a conocer sus propios resultados y, por tanto, a la obligación moral de informar por parte de los investigadores¹⁵. Los argumentos tradicionales a favor y en contra se fundamentan en los principios éticos de respeto por las personas o autonomía y de beneficencia²⁸, existiendo actualmente un consenso general acerca de la posición favorable^{27,29}, que está recogida también en nuestro marco legislativo¹⁴.

Ante la decisión de informar los resultados primarios de una investigación genética, se debe considerar el respeto por la decisión de cada participante, las responsabilidades de los profesionales y la significación clínica (para el participante y, en ocasiones, sus familiares) e implicaciones para los sistemas de salud y la investigación de los propios resultados³⁰. Si las mutaciones genéticas encontradas son intervenibles y los pacientes han otorgado su consentimiento informado (CI) para ello, se deben comunicar, y además se debe referir al participante al clínico

correspondiente para su correcto seguimiento¹⁶. Sin embargo, el participante tiene el derecho a declinar recibir esta información, incluso aun cuando esto pueda resultar una amenaza para su salud¹⁰.

En cuanto a los hallazgos inesperados, el debate está abierto, habiéndose generado algunas recomendaciones sobre cómo y qué informar en el marco de la práctica clínica. Entre ellas²⁷ destacan las del ACMG¹⁹, las de la Asociación de Patología Molecular²³ y las de la Comisión Presidencial para el estudio de asuntos bioéticos de EEUU³¹, en este último caso también de aplicación en el ámbito de la investigación²⁷. El ACMG¹⁹ propone hacer una búsqueda activa de mutaciones patogénicas en 56 genes implicados en 24 enfermedades mendelianas, en su mayoría autosómicas dominantes, sobre las que sería factible intervenir clínicamente que ha generado un encendido debate³². Para el ámbito de los ensayos clínicos se ha sugerido que también existe la obligación ética de comunicarlos, siempre que el participante haya consentido para ello y se cumplan unas ciertas condiciones en los resultados a comunicar³³.

En lo que a la investigación genética se refiere, algunos autores plantean que la lista de variantes y de genes podría variar^{11,17}. Por otra parte, otros recomiendan un conjunto de condiciones que deben cumplirse para entregar esta información^{15,16,32}. Si bien queda claramente establecido que es una obligación moral el informar de los hallazgos inesperados cuando el sujeto haya consentido en ello, y la mayoría de autores recomienda que se cumplan las condiciones de validez analítica y clínica, utilidad y relevancia clínicas y que sea factible intervenir¹⁶, no todos coinciden en la obligación moral de la bús-

queda activa de unos determinados hallazgos inesperados, argumentando que los objetivos y principios morales que guían la actividad clínica y la investigación son diferentes¹⁰. Esta posición, sin embargo, debería matizarse en gran medida dependiendo de lo que ocurra a nivel clínico, es decir, que se implante o no, de modo rutinario, la búsqueda activa de una lista de genes, de que se establezcan los criterios adecuados de búsqueda (lista y condiciones para cada enfermedad/gen) y, en el caso de cada investigación en concreto, que esta sea global (genómica) o enfocada (gen o panel definido de genes), tanto en el diseño como en el proceso de filtrado para su análisis bioinformático.

En resumen, según el principio ético de autonomía, los participantes tienen el derecho a decidir por ellos mismos si quieren y qué información quieren recibir, y los investigadores tendrían, en ese caso, el deber de comunicar los resultados genéticos validados y de relevancia clínica^{16,27,28}, según dicta el principio ético de beneficencia.

3.1. Beneficios y riesgos para el participante de recibir los resultados de la investigación genética

Los beneficios de recibir este tipo de información genética individual son la capacidad de intervenir en el manejo de la enfermedad en estudio o de la derivada de un hallazgo inesperado, en su diagnóstico y seguimiento o terapéutica y preventivamente, así como la posibilidad de tomar decisiones personales y reproductivas, incluidos los beneficios por la información a terceros^{15,16}. Por el contrario, también plantea riesgos derivados de la propia validez o fiabilidad de la información o

por la incertidumbre acerca de su capacidad patogénica predictiva o de su utilidad clínica. Igualmente, existe la posibilidad de una interpretación errónea de los resultados por parte del propio participante, como ocurre en el caso de la comunicación de resultados negativos. Asimismo, existen otros riesgos potenciales como, entre otros, el daño emocional, la pérdida de la confidencialidad y la dificultad de informar resultados genéticos por parte de clínicos poco formados o entrenados en esta disciplina^{27,34}. Por otra parte, respecto de las acciones clínicas posteriores a tomar derivadas de los resultados obtenidos, se deben considerar otros riesgos, tales como el de las propias intervenciones terapéuticas y preventivas que se pudieran plantear y los costes asociados, frente a los beneficios anticipados que estas medidas puedan tener para la salud del sujeto y, en ciertas circunstancias, sus familiares consanguíneos^{1,10}.

Por todo lo anterior y para que los participantes puedan tomar una decisión informada, resulta necesario que en la hoja de información para el participante y durante el proceso de la obtención del CI^{10,15,16} se informe de las limitaciones de la investigación, de los beneficios y riesgos derivados de recibir los resultados primarios y de los hallazgos inesperados, si los hubiera, y qué tipo de estudio se va a realizar: genómico, exómico, enfocado a un gen o a un panel de genes^{23,27}. Explicar qué variantes se informarán (solo las claramente patogénicas) y qué categoría de cada una de ellas (diagnóstica, predictiva, en estado de portador, farmacogenética, etc.) se va a comunicar²³, tanto para los hallazgos primarios como para los inesperados. Para estos últimos, las guías actuales²³ recomiendan que solo se informen los que

cumplan ciertas condiciones. Esta postura es coincidente con la opinión de la mayoría de los investigadores, según un estudio reciente³⁴.

4. CÓMO Y A QUIÉNES INFORMAR

4.1. Cómo informar

Se han publicado diversas recomendaciones sobre el modo de comunicar la información individual a los participantes en una investigación genética^{15,19,24,36}. Todas ellas coinciden en que no debe producir daño, debe ser beneficiosa, y los resultados deben cumplir los requerimientos de validez científica, utilidad y relevancia clínicas (Tabla 1), así como capacidad de intervenir clínicamente^{15,27,34,35}. Aunque es preciso reconocer que la utilidad y relevancia clínicas, así como el carácter intervenible de los resultados genéticos pueden, en ocasiones, por su complejidad, ser difíciles de precisar^{24,32}. De acuerdo con los criterios anteriores, los resultados genéticos obtenidos en función de la posibilidad de informar a los participantes se pueden clasificar en uno de estos tres tipos³⁷: i) los que hay obligación de informar, ii) los que se pueden informar, y iii) los que no hay que informar, pero sí conservar por el investigador.

En consecuencia, resulta crucial informar adecuadamente al participante, verbalmente y por escrito en la hoja de información, durante el proceso de CI de todas estas circunstancias, antes de que acepte participar en una investigación genética, y que exprese su voluntad de recibir esta información y el modo en el que desea que se le comunique. Del mismo modo, es necesario que la infor-

mación que se le proporcione vaya siempre acompañada del asesoramiento genético correspondiente^{14,16}. Para ello, debe tenerse en cuenta que la información genética es en sí misma compleja de interpretar y de aplicar a nivel clínico, requiriéndose que el profesional que la transmita tenga un alto nivel de conocimiento y experiencia en esta disciplina³⁸ y en el asesoramiento genético. Igualmente importante resulta el seguimiento clínico posterior de la enfermedad rara en cuestión o de la patología resultante de un hallazgo inesperado³³.

4.2. A quiénes se debe informar

Como ya se ha mencionado, la información debe entregarse a los participantes que han aceptado recibirla durante el proceso de obtención del CI. Existen situaciones especiales en las que esta comunicación plantea algunas peculiaridades, como en el caso de los menores^{28,30}, quedando restringida la información a proporcionar, en el caso de resultados predictivos, a aquellas enfermedades que sean tratables o prevenibles y de inicio en la infancia, para las cuales no sería factible la posibilidad de que los padres optasen *a priori* por no recibir esta información^{10,28,30}. Esta circunstancia, en cualquier caso, debería reflejarse apropiadamente en el proceso de obtención del CI y ser considerada y aprobada por el CEI que evalúe el protocolo^{15,16}.

Otro aspecto crítico son las implicaciones para terceros (familiares) de los resultados genéticos individuales^{15,16}. Algunos proyectos de investigación genómica, tales como el de Investigación Exploratoria de Secuenciación Clínica³⁹ y la red de Registros Médicos Electrónicos y Genómica¹⁰,

plantean actualmente fórmulas de obtención del CI amplio, y aspectos consensuados sobre el retorno de la información a los participantes, que incluyen la posibilidad de autorización para contactar con familiares cuando sea necesario para confirmar la naturaleza patogénica de las variantes encontradas. Nuestra legislación¹⁴ prevé también el acceso a esta información por parte de un familiar directo cuando sea necesario para evitar un daño grave para la salud de un participante o familiar biológico, si el participante hubiera ejercido su derecho a no recibir la información

Por otra parte, si en la investigación genética se incluyen desde el inicio varios individuos de la misma familia, sean estos afectados o no de la enfermedad rara en cuestión, el CI debe obtenerse de todos ellos y debe existir la posibilidad de manifestar la voluntad de querer recibir o no esa información para cada persona, y asegurarse de que se actuará en consecuencia²³.

5. CONCLUSIÓN

Diversos autores^{16,28,36}, grupos de expertos^{9,10,20,27,31,39} y sociedades científicas^{19,20,24} han publicado recomendaciones sobre cómo informar de los resultados de la investigación genética, especialmente en las ER, aunque no existe un completo acuerdo en los criterios. Los investigadores tienen el deber de informar, proporcionando los resultados obtenidos y validados científicamente si el participante lo solicita y así lo hubiera hecho constar en el proceso de obtención del CI^{14,24,28,36}. Al no existir una solución única, es recomendable considerar los aspectos de relevancia ética en todo proyecto de investigación genética, y someterlo a la eva-

luación del CEI correspondiente^{14,40}. Por ello, conviene que sus miembros tengan la formación adecuada no solo en bioética y en metodología de investigación, sino también en investigación genética o, en su defecto, que soliciten el asesoramiento de experto(s) en el tema.

Recientemente se ha propuesto que los CEI tengan en consideración la perspectiva de los pacientes (y/o familiares) de la enfermedad rara objeto de estudio en la investigación genética⁴⁰. Siendo esta una propuesta razonable, deberá ser contrastada con lo que ocurre en la práctica en nuestro medio. Por un lado, la enorme diferencia –en los aspectos patogénicos, pronósticos, terapéuticos, etc.– entre la infinidad de ER de origen genético existentes, hace imposible encontrar un perfil común de paciente que pueda aprehender la diferente idiosincrasia de los pacientes de todas y cada una de estas enfermedades. Por otro, hay multitud de ER con prevalencias muy bajas de las que es casi siempre imposible encontrar pacientes que pudieran asesorar al CEI, ya que de existir es posible que pudieran ser invitados a participar en la investigación. En este escenario, el CEI puede considerar consultar a un paciente de la enfermedad rara objeto de la investigación, o contactar con la asociación que agrupe a los pacientes si la hubiera y obtener así la asesoría requerida. En ambos casos, y para evitar un conflicto de intereses irresoluble, se deberá tener la certeza de que el paciente (o familiar) que asesore al CEI no participará en el estudio, por ejemplo, porque no cumpla con los criterios de selección.

Teniendo en cuenta nuestro marco legislativo¹⁴, cuando se realice una investigación genética –que no sea de tipo epidemioló-

gico–, se deben tener previstas las medidas necesarias para informar a los participantes si estos lo solicitan. Ello hace aconsejable que la investigación genética sobre ER se realice en el entorno clínico o próximo a él.

REFERENCIAS

1. Taylor JC, Martin HC, Lise S, Broxholme J, Cazier JB, Rimmer A, et al. Factors influencing success of clinical genome sequencing across a broad spectrum of disorders. *Nat Genet.* 2015; 47: 717-26.
2. Hayden EC. Technology: the \$1,000 genome. *Nature.* 2014; 20: 294-5.
3. Feng Y, Zhang Y, Ying C, Wang D, Du C. Nanopore-based fourth-generation DNA sequencing technology. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2015; 13: 4-16.
4. Bamshad MJ, Ng SB, Bigham AW, Tabor HK, Emond MJ, Nickerson DA, et al. Exome sequencing as a tool for Mendelian disease gene discovery. *Nat Rev Genet.* 2011; 12: 745-5.
5. Yang Y, Muzny DM, Xia F, Niu Z, Person R, Ding Y, et al. Molecular findings among patients referred for clinical whole-exome sequencing. *JAMA.* 2014; 312: 1870-9.
6. OMIM® and Online Mendelian Inheritance in Man. Disponible en: <http://omim.org/> [Consultado el 8 de agosto de 2015].
7. IRDIRC. International Rare Diseases Research Consortium. Disponible en: <http://www.irdirc.org/rare-diseases-research/current-results-of-research/> [Consultado el 10 de agosto de 2015].
8. Facio FM, Brooks S, Loewenstein J, Green S, Biesecker LG, Biesecker BB. Motivators for participation in a whole-genome sequencing study: implications for translational genomics research. *Eur J Hum Genet.* 2011; 19: 1213-7.
9. Hallowell N, Hall A, Alberg C, Zimmern R. Revealing the results of whole-genome sequencing and whole-exome sequencing in research and clinical investigations: some

- ethical issues. *J Med Ethics*. 2015; 41: 317-21.
10. Jarvik GP, Amendola LM, Berg JS, Brothers K, Clayton EW, Chung W, et al. Return of genomic results to research participants: the floor, the ceiling, and the choices in between. *Am J Hum Genet*. 2014; 94: 818-26.
 11. Gambin T, Jhangiani SN, Below JE, Campbell IM, Wiszniewski W, Muzny DM, et al. Secondary findings and carrier test frequencies in a large multiethnic sample. *Genome Med*. 2015; 13: 54.
 12. Global Alliance for Genomics and Health, GA4GH. Framework for Responsible Sharing of Genomic and Health-Related Data. Disponible en: <http://genomicsandhealth.org/about-the-global-alliance/key-documents/framework-responsible-sharing-genomic-and-health-related-dat> [Consultado el 10 de agosto de 2015].
 13. WMA. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects, 2013. Disponible en: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html> [Consultado el 10 de agosto de 2015].
 14. Ley 14/2007 de 3 de julio de Investigación biomédica. BOE n.º 159, de 4 de julio de 2007. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-investigacion/Ley_Investigacion_Biomedica.pdf [Consultado el 10 de agosto de 2015].
 15. Haga S Zhao J. Stakeholder views on returning research results. *Adv Genetics*. 2013; 84: 41-81.
 16. Ayuso C, Millán JM, Dal-Ré R. Cómo manejar los hallazgos inesperados en investigación genética. En: Dal-Ré R, Carné X, Gracia D, eds. *Luces y sombras en la investigación clínica*. Madrid: Triacastela; 2013. p. 270-98. Disponible en: <http://www.fundaciogrifols.org/es/web/fundacio/-/05-luces-y-sombras-en-la-investigacion-clinica> [Consultado el 10 de agosto de 2015].
 17. Dorschner MO, Amendola LM, Turner EH, Robertson PD, Shirts BH, Gallego CJ, et al. Actionable, pathogenic incidental findings in 1,000 participants' exomes. *Am J Hum Genet*. 2013; 93: 631-40.
 18. Amendola LM, Dorschner MO, Robertson PD, Salama JS, Hart R, Shirts BH, et al. Actionable exomic incidental findings in 6503 participants: challenges of variant classification. *Genome Res*. 2015; 25: 305-15.
 19. ACMG Board of Directors. ACMG policy statement: updated recommendations regarding analysis and reporting of secondary findings in clinical genome-scale sequencing. *Genet. Med*. 2015; 17: 68-9.
 20. Pinxten W, Howard HC. Ethical issues raised by whole genome sequencing. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014; 28: 269-79.
 21. Wall JD, Tang LF, Zerbe B, Kvale MN, Kwok PY, Schaefer C, et al. Estimating genotype error rates from high-coverage next-generation sequence data. *Genome Res*. 2014; 24: 1734-9.
 22. Biesecker LG, Green RC. Diagnostic clinical genome and exome sequencing. *N Engl J Med*. 2014; 370: 2418-25.
 23. Hegde M, Bale S, Bayrak-Toydemir P, Gibson J, Jeng LJ, Joseph L, et al. Reporting incidental findings in genomic scale clinical sequencing—a clinical laboratory perspective: a report of the Association for Molecular Pathology. *J Mol Diagn*. 2015; 17: 107-17.
 24. Fabsitz RR, McGuire A, Sharp RR, Puggal M, Beskow LM, Biesecker LG, 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.
 25. MacArthur DG, Manolio TA, Dimmock DP, Rehm HL, Shendure J, Abecasis GR, et al. Guidelines for investigating causality of sequence variants in human disease. *Nature*. 2014; 508: 469-76.
 26. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and

- Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015; 17: 405-24.
27. Knoppers BM, Zawati MH, Sénécal K. Return of genetic testing results in the era of whole-genome sequencing. *Nat Rev Genet.* 2015; 16: 553-9.
 28. Hens K, Nys H, Cassiman JJ, Dierickx K. The return of individual research findings in paediatric genetic research. *J Med Ethics.* 2011; 37: 179-83.
 29. Cassa CA, Savage SK, Taylor PL, Green RC, McGuire AL, Mandl KD. Disclosing pathogenic genetic variants to research participants: quantifying an emerging ethical responsibility. *Genome Res.* 2012; 22: 421-8.
 30. Rahimzadeh V, Avard D, Sénécal K, Knoppers BM, Sinnott D. To disclose, or not to disclose? Context matters. *Eur J Hum Genet.* 2015; 23: 279-84.
 31. Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues. Anticipate and Communicate: Ethical Management of Incidental and Secondary Findings in the Clinical, Research, and Direct-to-Consumer Contexts. December 2013. Disponible en: <http://bioethics.gov/node/3183> [Consultado el 10 de agosto de 2015].
 32. Klitzman R, Appelbaum PS, Fyer A, Martinez J, Buquez B, Wynn J, et al. Researchers' views on return of incidental genomic research results: Qualitative and quantitative findings. *Genet Med.* 2013; 15: 888-95.
 33. Dal-Ré R, Katsanis N, Katsanis S, Parker LS, Ayuso C. Managing incidental genomic findings in clinical trials: fulfillment of the principle of justice. *PLoS Med.* 2014; 11: e1001584.
 34. Ramoni RB, McGuire AL, Robinson JO, Morley DS, Plon SE, Joffe S. Experiences and attitudes of genome investigators regarding return of individual genetic test results. *Genet Med.* 2013; 15: 882-7.
 35. Regier DA, Peacock SJ, Pataky R, van der Hoek K, Jarvik GP, Hoch J, et al. Societal preferences for the return of incidental findings from clinical genomic sequencing: a discrete-choice experiment. *CMAJ.* 2015; 187: E190-7.
 36. Cassa CA, Savage SK, Taylor PL, Green RC, McGuire AL, Mandl KD. Disclosing pathogenic genetic variants to research participants: Quantifying an emerging ethical responsibility. *Genome Res.* 2012; 22: 421-8.
 37. Kocarnik JM, Fullerton SM. Returning pleiotropic results from genetic testing to patients and research participants. *JAMA.* 2014; 311: 795-6.
 38. O'Rourke. PP Genomic Medicine: too great expectations? *Clin Pharmacol Ther.* 2013; 94: 188-90.
 39. Biesecker LG, Mullikin JC, Facio FM, Turner C, Cherukuri PF, Blakesley RW, et al. The ClinSeq Project: piloting large-scale genome sequencing for research in genomic medicine. *Genome Res.* 2009; 19: 1665-74.
 40. The Genetic Interest Group, The Oxford Genetics Knowledge Park and The Ethox Centre. Research and Rare Genetic Differences: Frequently Asked Questions. An information leaflet for members of Research Ethics Committees. Disponible en: <http://www.geneticalliance.org.uk/docs/GIG-OGKP.pdf> [Consultado el 10 de agosto de 2015].