

Por favor, lea detenidamente este documento. En él se describen los beneficios, limitaciones y riesgos del estudio genético que se le va a realizar en el Centro de Bioquímica y Genética Clínica (CBGC) del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) aplicando la técnica de secuenciación masiva (NGS). También se le informa de la política que el laboratorio sigue sobre información de variantes genéticas y tratamiento de datos.

### ¿Qué es la secuenciación masiva (NGS)?

---

La **secuenciación masiva**, como su nombre indica, permite determinar la secuencia del ADN de un gran número de genes relacionados con la causa de una enfermedad o de un trastorno genético. El término secuenciación de última generación (del inglés Next Generation Sequencing, NGS) es sinónimo y equivalente al de secuenciación masiva en castellano.

Antes de realizar una prueba genética de esta u otra características, es necesario recibir un asesoramiento pre-test por personal cualificado en el que se le informe al paciente de las ventajas y limitaciones del ensayo al que se somete. La información del resultado obtenido también requiere de un proceso de asesoramiento posterior al estudio realizado (post-test). Los resultados de la prueba son confidenciales y sólo se facilitarán a las personas autorizadas bajo consentimiento expreso y específico por escrito.

### ¿Qué genes se estudian?

---

Esta prueba permite analizar a la vez todos los genes de una persona (exoma), analizar solo aquellos genes que se conoce que están relacionados con el desarrollo de enfermedades (exoma clínico) o limitarse a los genes actualmente relacionados con la enfermedad concreta que se sospecha en el paciente (panel de genes). Esta última suele ser la forma más frecuente de iniciar un estudio. No obstante, la estrategia idónea dependerá de cada caso y debe ser explicada con detalle antes de iniciar el estudio.

Es importante subrayar que, a pesar de la exhaustividad de estos estudios, es posible que no se logre encontrar la causa de la enfermedad ya que la sensibilidad de estas pruebas no es del 100% y no siempre la enfermedad estudiada tiene un origen genético.

### ¿Cuáles son los posibles resultados de un estudio de secuenciación masiva?

---

Los estudios de secuenciación masiva generan una gran cantidad de datos y es preciso distinguir los que puedan ser relevantes de los que puedan no serlo. Los posibles resultados del estudio se establecen de acuerdo al tipo de las variantes identificadas que a su vez se clasifican en 5 categorías, según la probabilidad de estar implicadas en la patología de estudio: **variante patogénica (VP)**, **probablemente patogénica (VPP)**, de **significado clínico incierto (VSCI)**, **probablemente benigna (VPB)** y **benigna (VB)**.

Por lo tanto, en cuanto al resultado final, nos podemos encontrar ante diferentes situaciones:

1. Que se detecte una o más variantes considerada/s causante/s de la enfermedad o del trastorno genético por la que se indicó el estudio, en alguno de los genes de un panel específico (considerados prioritarios en este estudio), lo que confirmaría el diagnóstico clínico. En esta situación, se comentará con el paciente el alcance y las implicaciones del resultado.
2. Que se detecte una o más variantes de significado clínico incierto (VSCI). En este caso puede ser necesario solicitar exploraciones complementarias o estudiar a otros miembros de la familia (estudio de segregación) con el fin de intentar confirmar si los hallazgos se relacionan o no con la enfermedad o trastorno genético que motivó el estudio.
3. Que no se detecten alteraciones que puedan explicar la enfermedad genética.
4. Que se detecten otros hallazgos inesperados (incidentales o secundarios) no asociados al motivo que originó el estudio. Estos se definen como alteraciones identificadas de forma casual, no relacionadas con la enfermedad que indicó el estudio, pero que pueden tener implicaciones relevantes para la salud del paciente y/o de sus familiares.

Por otra parte, el conocimiento sobre la función de los genes y su papel en determinadas enfermedades y trastornos genéticos avanza de forma rápida y progresiva. Por este motivo, en algunos casos, puede resultar recomendable realizar una revisión actualizada cierto tiempo después (cuatro o cinco años) de haber concluido el estudio inicial.

### ¿Qué hallazgos se informan al paciente y cuáles no?

---

- Se informarán las variantes clasificadas como **patogénicas, probablemente patogénicas o aquellas de significado clínico incierto localizadas en genes prioritarios**, que son los responsables del fenotipo descrito en el paciente, o bien en genes que puedan ayudar a establecer un diagnóstico diferencial respecto a la sospecha clínica.

En los estudios prenatales, no se informarán las variantes de significado clínico incierto cuya relevancia clínica se desconoce a fecha del estudio.

- **Si el paciente da su conformidad**, se informarán como **hallazgos secundarios** las variantes patogénicas o probablemente patogénicas localizadas en genes considerados accionables. Es decir, aquellos en los que se presupone que una intervención temprana sobre los portadores puede alterar el desarrollo de la enfermedad. Se trata en su mayoría de genes relacionados con una mayor predisposición al desarrollo de cáncer, enfermedades cardiovasculares y metabólicas. Se informarán los hallazgos secundarios en los genes que figuren en la lista propuesta por el ACMG (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/docs/acmg/>) en el momento de emitir el informe.
- **A petición del interesado**, se podrán incluir en el informe otros **hallazgos incidentales** que no estén relacionados con el motivo del estudio indicado, pero que pueden tener implicaciones en la salud del paciente y/o sus familiares. Son ejemplos de estos hallazgos, las variantes patogénicas o probablemente patogénicas en genes con patrón de herencia autosómica recesiva o recesivas ligadas al cromosoma X. **Esta opción debe quedar reflejada en el consentimiento informado de forma específica y expresa por parte del paciente o tutor legal del mismo.**
- No se informarán las variantes clasificadas como polimorfismos o SNPs (variante de nucleótido único presentes en la población con una frecuencia >1%) ni las variantes raras benignas o probablemente benignas.

### ¿Cuáles son las limitaciones y riesgos de la NGS?

---

Existen además ciertas limitaciones técnicas que conviene conocer para interpretar los resultados con precisión:

1. Existen ciertas regiones en los genes que pueden resultar difíciles de analizar. Si esto sucediera en el análisis, se indicaría en el informe.
2. Si el estudio se limita al análisis de un grupo o panel de genes, únicamente se podrán detectar mutaciones (variantes) en estos genes. Por tanto, mutaciones de interés en otros genes no incluidos en el panel no van a ser detectadas. El informe incluirá la lista exacta de genes analizados, así como el diseño de panel específico empleado para el estudio.
3. No se garantiza la identificación de variantes que se encuentren en una proporción celular inferior al 50% (mosaicismos).

Por otro lado, el plazo estimado para la obtención de los resultados puede verse afectado por diversos motivos:

- Si la calidad, cantidad y/o estado de la muestra recibida no es la adecuada, pudiéndose incluso necesitar una nueva extracción de sangre u otro tipo de muestra.
- Si se requiere el estudio en muestras sanguíneas de los padres o de otros familiares para la correcta interpretación de los resultados. En estas situaciones el laboratorio se limitará al análisis o evaluación de la variante (o variantes) detectada en el estudio del paciente
- Si es necesario realizar otros análisis genéticos complementarios, como por ejemplo, ante el hallazgo de variantes de significado incierto.

Otro riesgo poco probable es una situación de infracción o ciberataque que ocasione una posible brecha de seguridad. Según el Reglamento de la Protección de datos sanitarios, se notificará de dicho incidente existiendo un plan de respuesta ante incidentes de este tipo.

### Riesgos personalizados

---

Si la enfermedad que padece el individuo genera algún riesgo añadido al apartado anterior

### ¿Cómo se realiza este procedimiento?

---

Es necesaria una muestra de sangre (3-6 ml) o de cualquier otro tejido del que se pueda obtener ADN. La muestra se procesará en el CBGC. El riesgo asociado a la obtención de la muestra será explicado por el médico que solicita el estudio

Una vez obtenida la muestra, se procede a extraer el ADN de las células (en una muestra de sangre, los leucocitos o glóbulos blancos), parte del cual se utiliza para realizar el estudio y el resto se almacena por si hubiera que repetirlo. En algunos casos puede

ser necesario obtener una muestra de sangre de los padres o de otros familiares para poder interpretar los resultados. El plazo estimado para obtener el resultado es variable, de 3- 6 meses, dependiendo de la amplitud del estudio.

## Consecuencias, Contraindicaciones y Alternativas

---

No tiene

## Protección de datos personales y confidencialidad

---

- Las muestras destinadas al análisis genético se analizarán en el CBGC y, si el paciente así lo autoriza, se almacenarán en este laboratorio un mínimo de 5 años o hasta su extinción para poder satisfacer futuras necesidades asistenciales del paciente y sus familiares.
- Si el paciente lo autoriza, los datos personales y de salud serán incorporados y tratados en una base de datos informatizada con fines asistenciales, de gestión, investigación científica y docencia, cumpliendo con las garantías que establece el Reglamento Europeo general de protección de datos, la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y la legislación sanitaria aplicable. El paciente podrá ejercer el derecho a acceso, cancelación, rectificación y oposición en la Dirección Gerencia del centro sanitario. El Responsable del tratamiento de los datos es el Director Gerente del Servicio Murciano de Salud, con domicilio C/ Central nº 7. Edf Habitamia I. 30100-Espinardo (Murcia). Si precisa contactar con el Delegado de Protección de datos: dpd-sms@carm.es.
- El personal debidamente autorizado que acceda a los datos genéticos en el ejercicio de sus funciones quedará sujeto al deber del secreto de forma permanente.
- El paciente también tiene derecho a que no se le informe de sus datos genéticos. La información es estrictamente personal, salvo que el paciente autorice expresamente a terceras personas. Si estos datos pueden afectar a otros miembros de la familia, dependerá del propio paciente transmitirles dicha información.
- En el caso de que los datos genéticos obtenidos (previamente anonimizados) puedan ser utilizados con fines docentes y de investigación biomédica, se le solicitará un consentimiento independiente a este documento así como para el almacenamiento del material biológico sobrante en el BIOBANCO-IMIB

## Declaraciones y firmas

---

### CONSENTIMIENTO INFORMADO. FIRMA DEL /LA PACIENTE O REPRESENTANTE LEGAL

D./D<sup>a</sup> (paciente)..... con DNI.....

Fecha de nacimiento: ..... CIP autonómico.....

Representante Legal: D/D<sup>a</sup>.....con DNI.....

Confirmo por la presente que el otro progenitor no se opone a la realización de la prueba de mi hijo  El firmante es el único tutor legal

Estoy satisfecho/a y he comprendido la información recibida. Se me ha informado verbalmente del procedimiento del análisis genético a realizar, he resuelto las dudas y comprendo su alcance. (La aceptación o rechazo de las opciones propuestas a continuación no afectarán, en ningún caso, a la realización del estudio solicitado):

- Deseo** /  **No deseo** que se me informe de posibles hallazgos incidentales
- Deseo** /  **No deseo** que se me informe de hallazgos secundarios
- Autorizo** /  **No autorizo** a que se conserven los datos genéticos obtenidos y el material biológico sobrante en el CBGC.
- Autorizo** /  **No autorizo** a que, pasado un tiempo y según el avance del conocimiento científico, se pueden reanalizar mis datos genómicos.

Por lo que, doy VOLUNTARIAMENTE MI CONSENTIMIENTO PARA REALIZAR EL ANÁLISIS GENÉTICO EN EL CBGC.

En.....a.....de.....de 20

Firma:

**CONSENTIMIENTO INFORMADO. ASENTIMIENTO EN MENORES**

Nombre del padre/madre o tutor:

Firma del menor si es  $\geq$  12 años:

Nombre del menor:

**Relativo a la no aceptación (REVOCACIÓN) del consentimiento informado:**

D./D<sup>a</sup> (paciente) .....con D.N.I. ....

Representante Legal: D/D<sup>a</sup> .....con DNI.....

He sido informado de que puedo revocar este documento previamente a la realización de la prueba, por lo que manifiesto que NO doy mi Consentimiento para someterme a la realización de la misma, dejando sin efecto mi Consentimiento anterior.

En.....a.....de.....de 20

Firma:

**Relativo a la RENUNCIA al Derecho de Información:**

D./D<sup>a</sup> (paciente).....con D.N.I.....

Representante Legal: D/D<sup>a</sup> .....con DNI.....

Pongo de manifiesto que, por razones personales, renuncio al derecho de información que me corresponde como paciente y expreso mi deseo de no recibir información, en el momento actual, sobre el proceso de mi enfermedad, sin que ello implique que no pueda dar mi consentimiento para someterme a la realización de esta intervención, tal como he prestado y firmado en el apartado anterior.

Según la normativa actual, cuando esta información sea necesaria para evitar un grave perjuicio para la salud de los familiares biológicos, se podrá informar a los afectados o a su representante legalmente autorizado. En todo caso, la comunicación se limitará exclusivamente a los datos necesarios para estas finalidades (Art. 49.2. Ley 14/2007 de Investigación Biomédica)

En.....a.....de.....de 20

Firma:

**Declaración del médico / PROFESIONAL de la Salud que obtiene el consentimiento**

D. /D<sup>a</sup> .....

Nº de colegiado.....

Hospital/Servicio.....

He informado al paciente y/o al tutor o familiar del objeto y naturaleza del procedimiento que se le va a realizar explicándole los beneficios, riesgos, limitaciones y alternativas posibles. Y le he proporcionado una copia de este consentimiento informado

En.....a.....de.....de 20

Firma: