

Paseo de la Castellana, 261
 28046 MADRID
 ☎ 91 727 70 00

ETIQUETA

(EN SU DEFECTO, INDIQUE NOMBRE Y UBICACIÓN DEL PACIENTE)

NOMBRE:

PROCEDENCIA(CAMA) : NHC :

FECHA : / / GÉNERO :

CONSENTIMIENTO INFORMADO
 IDENTIFICACIÓN: C-GEN-007

SECCIÓN DE GENÉTICA CLÍNICA.
INSTITUTO DE GENÉTICA MÉDICA Y MOLECULAR
(INGEMM)

PROCEDIMIENTO: ESTUDIO GENÉTICO MEDIANTE TÉCNICA DE SECUENCIACIÓN MASIVA (NGS)

¿QUÉ LE VAMOS A HACER?

1. Descripción del procedimiento

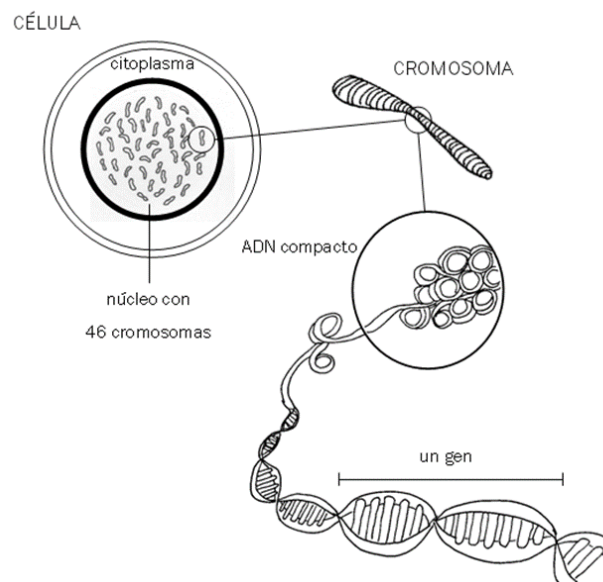
• En qué consiste la secuenciación masiva

La secuenciación masiva es una nueva modalidad de estudio genético. Este consentimiento informado explica los siguientes aspectos de la secuenciación masiva:

- ¿Qué son los cromosomas y los genes?
- ¿Cuál es la utilidad de la secuenciación masiva?
- ¿Qué genes se estudian?
- ¿Qué limitaciones tiene esta técnica?
- ¿Cuáles son los posibles resultados de un estudio de secuenciación masiva?
- ¿Qué hallazgos se informan y cuáles no?
- La necesidad de revisar los resultados de los estudios de secuenciación masiva según avance el conocimiento en genética
- ¿Qué se necesita para realizar un estudio de secuenciación masiva?
- La utilización de los resultados de la secuenciación masiva en investigación
- Datos de contacto para ampliar la información

➤ ¿Qué son los cromosomas y los genes?

Toda la información genética está almacenada en cada célula de nuestro cuerpo. El material genético que contiene esta información es el **ADN**, comprimido y empaquetado en forma de estructuras alargadas visibles al microscopio llamadas **cromosomas**. Los **genes** son fragmentos de la cadena de ADN con instrucciones específicas para la producción de diferentes proteínas que controlan el desarrollo y el funcionamiento de nuestro organismo. Cada célula de nuestro cuerpo contiene 46 cromosomas, agrupados en 23 pares. Un par procede de nuestra madre y el otro de nuestro padre. Los cromosomas, por un acuerdo internacional, se numeran del 1 al 22, del más grande al más pequeño. El par restante está formado por los cromosomas X e Y, que determinan el sexo de una persona: las mujeres tienen dos copias del cromosoma X (46,XX) y los hombres tienen una de cada (46,XY).



Cada cromosoma contiene varios cientos o algunos miles de genes (entre 700 y 3.000). Se estima que los 24 cromosomas (1-22, X e Y) contienen unos 22.000 genes. Cada gen, a su vez, está compuesto por fragmentos de la secuencia de ADN, llamados **exones**, que contienen la información necesaria para la síntesis de una proteína. Estos se intercalan con otros fragmentos llamados intrones, con distinta función y que no contienen información genética (algo parecido a la siguiente frase, en la que los exones estarían representados en negrita: "bbinfbccormccbb**ación**bbccenécbb**ticacc**"). La totalidad del ADN contenido en los 46 cromosomas se conoce como el **genoma**. La información codificante del genoma (la información contenida en la secuencia de los exones de los genes) se conoce como **exoma**. El exoma supone entre 1-2% del genoma y contiene el 85% de las mutaciones causantes de enfermedades y trastornos genéticos.

Cada uno de los genes tiene una función específica, aunque esta no se conozca en muchos casos. Una enfermedad o un trastorno genético puede deberse a que uno o más genes estén alterados. Esto puede suceder bien porque falte o sobre un fragmento del gen o bien porque se produzca un cambio que altere la secuencia de ADN y la proteína correspondiente que codifica ese gen.

- Una *alteración que afecta la función de un gen*, lo que se conoce como **mutación**, puede heredarse de uno o ambos progenitores, o producirse por primera vez en el óvulo o en el espermatozoide que da lugar a esa persona.

- Una *alteración que no afecta a la función del gen, o cuya posible afectación no se puede confirmar con seguridad*, lo que se conoce como **variante**, puede ser benigna o de significado incierto, respectivamente, y también puede heredarse de un progenitor o producirse por primera vez en una persona.

➤ ¿Cuál es la utilidad de la secuenciación masiva?

Hasta hace poco, los estudios genéticos consistían básicamente en determinar *de forma sucesiva, uno a uno*, la secuencia de ADN de uno o de varios genes causantes de una enfermedad o de un trastorno genético. La **secuenciación masiva**, como su propio nombre indica, permite determinar *de forma simultánea* la secuencia de ADN de un número variable de genes. Esto resulta particularmente útil en aquellas enfermedades o trastornos genéticos causados por múltiples y diferentes genes (por ejemplo, se conocen más de 50 genes diferentes causantes de retinosis pigmentaria, una enfermedad de la retina). Para situaciones en las que no se dispone de una orientación clínica concreta, la secuenciación masiva resulta idónea, porque ofrece la posibilidad de estudiar la totalidad de los 22.000 genes, mediante la secuenciación del exoma, con el fin de intentar identificar la posible causa de la enfermedad o del trastorno genético.

El término **secuenciación de última generación** (del inglés *next generation sequencing*, NGS) es sinónimo y equivalente al de secuenciación masiva en castellano.

➤ ¿Qué genes se estudian?

En la mayoría de los casos el estudio se limita inicialmente al análisis de un grupo o **panel de genes** relacionados con la enfermedad o el trastorno genético que ha motivado el estudio. En el caso de no identificar ninguna alteración, si existe indicación médica, es posible ampliar el estudio a otros genes, pudiendo llegar al exoma completo, si el paciente lo autoriza.

En determinados casos en los que no se disponga de una orientación diagnóstica específica es posible que se opte desde un principio por analizar el exoma completo (**secuenciación del exoma**). La estrategia idónea dependerá de cada caso y se explicará con detalle antes de iniciar el estudio.

En cualquier caso, y a pesar de la exhaustividad de estos estudios, **es posible que no se logre encontrar la causa** de la enfermedad o del trastorno genético, ya que la sensibilidad de estas pruebas no es del 100%.

➤ ¿Qué limitaciones tiene esta técnica?

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

- Existen ciertas regiones en los genes que pueden resultar difíciles de analizar. Si esto sucediera en el análisis, se indicaría en el informe.

- Si el estudio se limita al análisis de un grupo o panel de genes, únicamente se podrán detectar mutaciones 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.

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

Nos podemos encontrar ante cuatro situaciones posibles:

- 1) *Que se detecte una o más alteraciones considerada/s como causante/s de la enfermedad o del trastorno genético* que indicó el estudio, lo que confirmaría o aclararía el diagnóstico. En esta situación, se comentará con el paciente el alcance y las implicaciones del resultado.
- 2) *Que se detecte una o más alteraciones **de significado incierto***. En este caso puede ser necesario solicitar exploraciones complementarias o estudiar a otros miembros de la familia con el fin de intentar confirmar si los hallazgos se relacionan o no con la enfermedad o el trastorno genético que motivó el estudio.
- 3) *Que no se detecten alteraciones* que puedan explicar la enfermedad o el trastorno genético.
- 4) *Que, en el caso de que se analicen todos los genes (secuenciación del exoma), se detecten **hallazgos incidentales o fortuitos***¹. Estos se definen como alteraciones detectadas de forma casual, no relacionadas con la enfermedad o el trastorno genético que indicó el estudio, pero que pueden tener implicaciones relevantes para la salud del paciente y/o de sus familiares.

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

Se informan:

- Hallazgos causantes o relacionados con la enfermedad o el trastorno genético que indicó el estudio.
- **Si el paciente o el tutor legal lo solicita y lo autoriza**, hallazgos incidentales o fortuitos no relacionados con la enfermedad o el trastorno genético que indicó el estudio pero que pudieran tener consecuencias importantes para la salud del paciente o de sus familiares (por ejemplo, mutaciones en genes causantes de enfermedades cardiovasculares que predisponen a muerte súbita y en genes que predisponen al desarrollo de cáncer hereditario).

No se informan:

- Hallazgos de significado incierto sin relación causal aparente con el motivo del estudio.
- Hallazgos que confirman la condición de portador (sano) de una mutación causante de una enfermedad o trastorno genético (por ejemplo, la fibrosis quística del páncreas).

➤ La necesidad de revisar los resultados de los estudios de secuenciación masiva según avance el conocimiento en genética

El conocimiento sobre la función de los genes y su papel en determinadas enfermedades y trastornos genéticos avanza de forma rápida y progresiva. Una alteración genética identificada y considerada de significado incierto en la actualidad, deberá ser revisada más adelante. Por ello, en estos casos, se recomienda que, pasado un tiempo (uno o dos años), se acuda de nuevo a consulta para revisar la situación y comprobar si se dispone de nueva información que pudiera modificar la interpretación inicial del hallazgo.

- **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 de sangre se obtiene mediante una extracción sanguínea a través de una punción de una vena de la parte interior del codo o del dorso de la mano. La extracción se realizará habitualmente en el servicio de Análisis Clínico-Extracciones del hospital. No es necesario acudir en ayunas. La muestra se procesará en los laboratorios de genética del hospital.
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.
- **Cuánto dura:** La extracción dura entre 5 y 10 minutos. El plazo estimado de resultados es variable, alrededor de 6 meses, dependiendo de la amplitud del estudio.

2. Qué objetivos persigue: Identificar la alteración genética causante de la enfermedad o del trastorno genético.

¹ También conocidos como hallazgos casuales, coincidentes, imprevistos, inesperados, no solicitados, circunstanciales, accidentales, secundarios, complementarios, no deliberados, etc.

¿QUÉ RIESGOS TIENE?

1. Riesgos generales:

Los riesgos asociados con la punción venosa son leves e infrecuentes (hematoma en el punto de punción, desmayo o sensación de mareo).

2. Riesgos personalizados:

Además de los riesgos anteriormente citados por la/s enfermedad/es que padece puede presentar otras complicaciones.....

3. Beneficios del procedimiento a corto y medio plazo:

Identificar la alteración genética causante de una enfermedad o de un trastorno genético no solamente permite confirmar el diagnóstico, sino que también puede aportar información sobre el pronóstico y posibilitar el diagnóstico prenatal y el estudio de otros miembros de la familia.

¿QUÉ OTRAS ALTERNATIVAS HAY?

No hay otras alternativas.

¿NOS AUTORIZA?

Por este documento solicitamos de forma general la autorización para realizar el procedimiento y/o prueba mencionados, y para usar imágenes e información de la Historia Clínica con fines docentes o científicos, ya que está siendo atendido en un Hospital Universitario. El anonimato será respetado.

Toda la información relacionada con el estudio es estrictamente confidencial y será tratada en conformidad con la Ley Orgánica de Protección de Datos 15/1999 y los derechos conlleva de acceso, cancelación, rectificación y oposición.

En caso de obtener su autorización, los resultados de los estudios de secuenciación masiva serán conservados y custodiados en el INGEMM y podrán ser compartidos, de forma anónima sin identificadores personales, con otros grupos de investigación con el fin de aumentar el conocimiento sobre las enfermedades genéticas.

DECLARACIONES Y FIRMAS

Antes de firmar este documento, si desea más información o tiene cualquier duda sobre este procedimiento, no tenga reparo en preguntarnos. Le atenderemos con mucho gusto. Le informamos que tiene derecho a revocar su decisión y retirar su consentimiento, solicitándolo por escrito.

Declaro mi conformidad con los puntos siguientes

Con respecto al alcance de la prueba y a la información de los hallazgos:

Deseo que el ADN extraído de mí / mi hijo / la persona bajo mi tutela legal sea analizado mediante técnicas de secuenciación masiva para el siguiente problema médico, y que se realice el siguiente tipo de análisis:

- Problema médico:
- Tipo de análisis:

Opción 1: Análisis de grupo o panel de genes

Análisis exclusivamente de los genes conocidos y relacionados con la enfermedad o el trastorno genético

Opción 2: Análisis ampliado

Análisis de los genes conocidos y relacionados con la enfermedad o el trastorno genético, seguido de un análisis ampliado de otros genes, pudiendo llegar al exoma completo, si existe indicación médica

Entiendo que en cualquiera de las dos opciones es posible encontrar hallazgos de significado incierto.

Si he optado por la opción 2 (análisis ampliado), entiendo que existe además la posibilidad de encontrar hallazgos incidentales o fortuitos no relacionados con la enfermedad o el trastorno genético que ha indicado el estudio.

Deseo / No deseo ser informado de los hallazgos incidentales o fortuitos que se puedan detectar y que pudieran tener consecuencias importantes para mi salud o la de mis familiares. Específicamente, los que afecten a los genes que tienen relevancia clínica.

Con relación a la posible utilización de la muestra de ADN:

- Deseo / No deseo que la muestra de ADN se destruya una vez realizado el estudio
- Deseo / No deseo que el excedente de la muestra de ADN quede conservada y custodiada en el INGEMM
- Autorizo / No autorizo a que la muestra de ADN conservada en el INGEMM pueda ser compartida de forma anónima con otros grupos que investiguen sobre la misma enfermedad o trastorno genético
- Autorizo/ No autorizo a que parte de la muestra de ADN conservada en el INGEMM sea utilizada de forma anónima en el proceso de desarrollo y homologación de estas pruebas genéticas

Entiendo que el conocimiento médico avanza con el paso del tiempo y que sería conveniente acudir de nuevo a consulta más adelante para revisar la situación y comprobar si se dispone de nueva información que pudiera modificar la interpretación inicial de los resultados.

1. Firma del/la paciente:

D./D.^a con D.N.I.

He sido informado/a suficientemente de la intervención que se me va a realizar, y me han explicado los riesgos, complicaciones y alternativas posibles; lo he comprendido y he tenido el tiempo suficiente para valorar mi decisión. Por tanto, estoy satisfecho/a con la información recibida. Por ello, doy mi consentimiento para que se realice dicha prueba por el médico responsable y/o médico residente supervisado por facultativo especialista y a ser informado/a de los resultados según lo arriba dispuesto. Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno, solicitándolo por escrito, sin que esta decisión repercuta en mis cuidados posteriores.

Firma del paciente

Fecha:/...../.....

2. Firma de familiar o tutores

El paciente D./Dña. no tiene capacidad para decidir en este momento.

D. /D.^a con D.N.I. y en calidad de he

sido informado/a suficientemente de la intervención que se le va a realizar. Por ello, doy expresamente mi consentimiento. Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno.

Firma del tutor o familiar

Fecha: /...../

3. Relativo al médico que solicita:

Dr./Dra. he informado al paciente y/o al tutor o familiar del objeto y naturaleza del procedimiento que se le va a realizar explicándole los riesgos, complicaciones y alternativas posibles.

Firma del médico

Fecha:/...../.....

4. Relativo a la no aceptación (REVOCACIÓN) del Consentimiento Informado:

D./Dña.....con D.N.I.....

He sido informado de que puedo revocar este documento previamente a la realización de la intervención, por lo que manifiesto que **NO** doy mi Consentimiento para someterme a la realización de la misma, dejando sin efecto mi Consentimiento anterior. Deseo hacer las siguientes observaciones

Firma del paciente

Fecha:/...../.....

5. Relativo a la RENUNCIA al Derecho de Información:

D./Dña.:.....con D.N.I.....

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 1.

Firma del paciente

Fecha://