

3. MARCO LEGAL Y ÉTICO

3.1. INTRODUCCIÓN: RAZONES PARA UNA ATENCIÓN ESPECIAL DESDE EL PUNTO DE VISTA JURÍDICO Y ÉTICO A LA TECNOLOGÍA DE LOS MICROARRAYS DE CGH

La introducción de nuevas herramientas de diagnóstico genético en los sistemas sanitarios representa un impacto en su organización y también en la articulación de garantías de los derechos de los pacientes. El Consejo de Europa ha publicado recientemente una recomendación al respecto que alude a las principales cuestiones implicadas (*Recommendation CM/Rec(2010)11 of the Committee of Ministers to member states on the impact of genetics on the organisation of health care services and training of health professionals*). La utilización de *microarrays* de CGH es un ejemplo paradigmático en este sentido.

Los *microarrays* de CGH se han utilizado para determinar pérdidas o ganancias en el número de copias (CNV, del inglés *copy number variations*) en pacientes con distintas patologías, con el objetivo de intentar determinar su efecto sobre las enfermedades cromosómicas, monogénicas o complejas, entre ellas el retraso mental, los síndromes polimalformativos, los trastornos del espectro autista o el cáncer (1, 2).

La aplicación a la medicina, sea para uso clínico o para investigación, de las nuevas técnicas de análisis pangenómicos en general, y concretamente los estudios de *microarrays* de CGH, plantean algunas incertidumbres desde el punto de vista ético y legal. Estas derivan fundamentalmente de su novedad, de la falta de estandarización de los procedimientos, de la diversidad de tecnologías y aplicaciones posibles de las distintas herramientas en uso, y de las limitaciones aún existentes en la interpretación de los datos, que pueden traducirse en dudosa o escasa utilidad clínica de las pruebas, en principio muy específicas y de validez analítica alta. La novedad de su implantación y la consiguiente falta de experiencia y de tiempo de observación permiten tan solo anticipar algunos posibles problemas, a los que habría que añadir cuestiones relativas a la equidad en el acceso y otras que pueden comprometer principios éticos básicos (no maleficencia y justicia en particular).

Por todo lo anterior, muchas de las consideraciones que se ofrecen en este capítulo, aunque no todas, podrían ser de aplicación a otras técnicas genómicas distintas de los *microarrays*.

3.1.1. La dificultad en la interpretación de los resultados de las pruebas

Las técnicas de *microarrays* de CGH comenzaron a aplicarse en la práctica médica como estudio etiológico del retraso mental, de los defectos congénitos y de otros *handicaps* del desarrollo (3). Cuando en dichos estudios se identifica una CNV *de novo* y

con una penetrancia del 100% para un fenotipo severo, el estudio supone una ventaja al identificar la etiología del fenotipo, mejorar el manejo clínico del paciente, incluso en ausencia de un tratamiento eficaz, y proporcionar asesoramiento genético a la familia. En tales casos las cuestiones éticas son limitadas, si bien en ciertos contextos, por ejemplo cuando el individuo pertenece a un grupo étnico bien delimitado, pueden ser necesarios tratamientos especialmente cautelosos.

Sin embargo, aún resulta difícil diferenciar en ciertos casos entre CNV con alta probabilidad de ser patogénicas de las que tienen menor probabilidad de tener efectos fenotípicos (penetrancia incompleta o expresión variable), lo que lleva a clasificar muchas CNV como desequilibrios genómicos de significación clínica desconocida (VOUS, del inglés *variant of uncertain significance*), situación que es una de las que mayores dificultades éticas plantea.

El reciente desarrollo de los estudios del genoma completo de individuos de la población general está facilitando la identificación del patrón de estas variantes en ella y su distribución poblacional (4). La transformación del caudal ingente de nueva información en conocimiento susceptible de ser incorporado con plenas garantías a la práctica clínica constituye un largo proceso no exento de obstáculos técnicos, legales y éticos; de la correcta implementación en cada una de sus fases de este proceso dependerán, por tanto, las posibilidades de conseguir mejoras que hoy resultan cruciales en la interpretación de los datos y en su eficacia aplicada al diagnóstico.

Igualmente, la gran diversidad existente de algoritmos o sistemas bioinformáticos de análisis entorpece su interpretación de modo rutinario (5). En el caso de las enfermedades multifactoriales, también llamadas comunes o complejas, continúan siendo objeto de intenso debate los procedimientos idóneos para evaluar la utilidad de variantes genéticas en la predicción de la enfermedad y su métrica óptima (6).

El establecimiento de criterios uniformes de validación, similares a los existentes para otras herramientas diagnósticas, como su validez analítica y clínica (sensibilidad y especificidad para detectar cambios y para el diagnóstico de una enfermedad), y su utilidad clínica (disponibilidad de medidas derivadas de su uso que mejoren el manejo clínico de la patología) resultan imprescindibles para una utilización correcta de estas técnicas, bien sea para que los responsables de los sistemas sanitarios adopten decisiones informadas sobre su implantación, o bien para que los pacientes puedan recurrir a ellas con las debidas garantías (7).

3.1.2. Marco general ético y legal

Ante este panorama, se puede afirmar que todo el proceso, que abarca desde el análisis de *microarrays* de CGH hasta la interpretación de los resultados y la transmisión de la información a los sujetos, presenta numerosas implicaciones éticas y legales que afectan a las condiciones de calidad, al contexto de aplicación, a la gestión de los datos obtenidos, a la toma de decisiones posteriores y, en general, a la percepción pública de sus beneficios y riesgos, dada su afinidad con tecnologías cuya implantación ha sido objeto de intensos debates previos. Existe desde hace años una preocupación por estas cuestiones en relación con los análisis

genéticos en general, lo que se ha reflejado en normas de carácter internacional y nacional; pero su aplicación práctica en el caso concreto de una técnica especialmente novedosa y compleja requiere una reflexión particular, como se ha puesto de manifiesto en el debate reciente sobre las pruebas genéticas dirigidas al consumidor (8).

Sin pretender una enumeración exhaustiva, podrían destacarse numerosos aspectos de la tecnología de *microarrays* de CGH que plantean desafíos éticos de diverso grado y naturaleza, como se expone a continuación.

- Garantías en el proceso que conduce a la aplicación de la tecnología de *microarrays* de CGH únicamente en casos que respondan a indicaciones médicas precisas, por razones de coste-efectividad, equidad en el acceso o distribución de recursos sanitarios y otras de utilidad clínica.
- Las lagunas en el conocimiento disponible sobre las ventajas y limitaciones de los *microarrays* de CGH, puesto que puede ser una tecnología inadecuada en ciertos contextos (p. ej., no permite detectar reordenamientos equilibrados, de especial relevancia para el diagnóstico específico de algunos tipos de leucemias y su tratamiento).
- Garantías del proceso de consentimiento informado y asesoramiento previo a la toma de decisiones, incluyendo elementos para un manejo adecuado de los hallazgos inesperados y, en particular, de los de dudosa significación clínica.
- Posibilidad de que esta tecnología se aplique en contextos en los que no quede clara para los pacientes o sujetos la finalidad clínica o experimental del estudio en el que pudieran participar.
- Empleo de *microarrays* de CGH en menores y en personas con capacidad para consentir disminuida o carentes de ella.
- La capacitación de los profesionales que van a intervenir en cada una de las fases del procedimiento diagnóstico, comenzando por quienes son responsables de asegurar que se aplican solo cuando están debidamente indicadas e incluyendo la finalización del procedimiento de asesoramiento previo a la toma de decisiones autónomas e informadas, en función de la información obtenida.
- El abordaje competente, en términos clínicos y científico-técnicos, de las dificultades para establecer asociaciones consistentes entre desequilibrios (por pérdida o ganancia de copias de ADN en múltiples regiones del genotipo) y síndromes reconocibles fenotípicamente, susceptibles de tratamiento.
- La posibilidad de que se produzcan hallazgos inesperados derivados de la utilización de *microarrays* de CGH se concreta en la identificación más frecuente de anomalías complejas novedosas, incluso cuando el fenotipo del paciente estudiado parece apuntar con claridad a una etiología diferente. Incluso tratándose de síndromes clá-

sicos como el síndrome de Down, el análisis de *microarrays* de CGH abarca todo el genoma y puede proporcionar información sobre desequilibrios (ganancias o pérdidas de ADN) que no se obtendría mediante estudios convencionales limitados a una región de especial interés.

- Los *microarrays* de CGH cromosómicos o citogenéticos permiten hoy detectar las CNV con una resolución inédita. Este notable incremento del rendimiento frente a un diagnóstico convencional mediante cariotipo hace de los *microarrays* de CGH la herramienta más apropiada para identificar los desequilibrios presentes en individuos con retraso en el desarrollo, discapacidad intelectual, anomalías congénitas múltiples y autismo. Aunque en los contextos clínicos habituales no suelen plantearse mayores dificultades al respecto, no conviene olvidar el amplio margen de incertidumbre que persiste en la identificación de los factores etiológicos relevantes para los diversos tipos de retraso mental, retraso mental severo y retraso mental leve o moderado (RMS/RMLM), y el riesgo de que, en otros contextos sociales, ese margen de incertidumbre tienda a subsanarse con suposiciones o prejuicios que terminan influenciando negativamente o amplificando los rasgos típicos del comportamiento de ciertos individuos y grupos a los que se ha clasificado en ciertas categorías como resultado de un proceso diagnóstico (9).
- La posible aplicación de los *microarrays* de CGH como herramienta de diagnóstico genético preimplantacional (DGP) orientada al diagnóstico de predisposiciones y la posibilidad, en absoluto remota, de contribuir a reforzar la tendencia a aplicar criterios de selección por razones no médicas en diversos escenarios de opciones reproductivas.
- Posibilidad de incrementar de manera ilusoria determinadas expectativas de salud sobre la descendencia utilizando la tecnología de *microarrays* de CGH, y de suscitar iniciativas en esta línea por parte de aseguradoras u otras instancias con ánimo de lucro.
- Riesgo de que las nociones clásicas de utilidad clínica sean puestas en cuestión bajo la presión de nociones imprecisas de “utilidad personal”.

En ciertos aspectos, este ejercicio de concreción puede ser útil para otras técnicas de análisis genético, teniendo en cuenta que en España, como se explicará, no se ha llevado a cabo todavía el desarrollo normativo para la realización de análisis genéticos clínicos previsto en la Ley 14/2007 de 3 de julio de Investigación Biomédica (LIB) (10), aunque esta ley ya contiene unas previsiones bastante expresivas sobre la materia.

Como textos normativos más relevantes en este ámbito destaca, en primer lugar, por su carácter más directamente vinculante, el contenido del capítulo II del título V de la LIB (10) dedicado a los “Análisis genéticos y tratamiento de datos genéticos de carácter personal” y, en segundo lugar, el Protocolo Adicional al Convenio de Derechos Humanos y Biomedicina del Consejo de Europa sobre análisis genéticos en el ámbito clínico, de 27 de noviembre de 2008 (11), que es un desarrollo del convenio en esta área. El convenio entró en vigor en

España en el año 2010 (12) y, aunque el protocolo todavía no ha sido ratificado por España, tiene un indudable valor orientativo e interpretativo desde el punto de vista legal, y también ético, que se debe completar con las aclaraciones de su Informe Explicativo (13).

En estos documentos se hace referencia a ciertos aspectos que son aplicables a los análisis de *microarrays* de CGH con distinto grado de detalle y exigencia, como se ve a continuación.

3.2. IMPLICACIONES PARA LOS PROFESIONALES Y LOS PACIENTES. PRINCIPIOS GENERALES

3.2.1. Garantías de equidad en el acceso a los análisis mediante *microarrays* de CGH

El resultado de los análisis de *microarrays* puede tener una incidencia clínica muy útil en relación con el diagnóstico de enfermedades y la toma de decisiones posterior. El acceso a este servicio, por tanto, debe asegurarse en condiciones de equidad para toda la población que lo requiera por razones de salud (principio ético de justicia), sin limitarse solo a los grupos con mayor nivel de conocimientos o de recursos y, menos aún, permitir distribuciones injustas por razón de territorialidad. Sin embargo, este principio general tropieza con la realidad de la organización de las prestaciones en el sistema sanitario español, en el que existe un común garantizado por el Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, que establece las prestaciones sanitarias del Sistema Nacional de Salud (14), pero que luego cada comunidad autónoma desarrolla según criterios propios. En efecto, este Real Decreto incluye como prestación el “consejo genético en grupos de riesgo” en el marco de la planificación familiar (Anexo III, 5.3.7.1), y el “diagnóstico genético” dentro de las pruebas diagnósticas de laboratorio en general (Anexo III, 5.2.9.3), pero son las administraciones autonómicas las que determinan qué pruebas concretas se ofrecen y las que organizan y coordinan los servicios.

3.2.2. Garantías en el proceso de información y asesoramiento

La disponibilidad de la prueba, además, debe facilitarse a través de una información adecuada a los usuarios del sistema de salud (principio ético de autonomía). Actualmente, internet actúa como un amplificador de la llamada “revolución de la genómica” en la investigación biomédica y en la práctica clínica, al publicar rápidamente resultados de la investigación y darlos a conocer a un público amplio. Pero la información específica sobre las pruebas genéticas utilizables con fines de diagnóstico suele ser dispersa e incompleta, presentada a menudo de forma inadecuada e insuficiente para comprender su validez clínica y la utilidad que cabe esperar si se decide recurrir a ellas (15). Por ello, es responsabilidad de los profesionales y centros que proporcionan estos servicios de diagnóstico elegir el contexto apropiado, los cauces y formatos más adecuados para ofrecer la información necesaria sobre cada tipo de prueba de manera clara, transparente y accesible al público previsiblemente concernido, incluyendo las indicaciones específicas de cada prueba ofrecida y los datos relevantes relativos a su validez analítica y clínica.

Los National Institutes of Health (NIH) han anunciado su intención de establecer un registro voluntario de pruebas genéticas en 2011 (16, 17) (http://oba.od.nih.gov/GTR/gtr_intro.html), y una reciente recomendación del Gobierno Federal de los EE. UU. para crear un registro obligatorio de las pruebas genéticas ha recibido el apoyo de los interesados, aunque deja muchas dudas sin despejar (18, 19).

En segundo lugar, la utilidad de esta herramienta puede decaer o incluso pasar a ser perjudicial si los resultados no son fiables. Este aspecto merece una consideración especial en casos como los referidos en el apartado 2.3.1.1 (pacientes con retraso mental, trastornos del espectro autista y/o anomalías congénitas múltiples), por sus complejas implicaciones sociales.

Seguir criterios de calidad es un requerimiento científico-técnico, pero también *ético* (principio de no maleficencia) y *jurídico* para su aplicación, que debe referirse tanto a los medios técnicos como a la cualificación de los profesionales que lleven a cabo los análisis, interpreten los resultados y transmitan la información al paciente.

3.2.3. Garantías en la custodia y gestión de los datos genéticos personales obtenidos

La gestión de la información que este tipo de pruebas diagnósticas puede proporcionar requiere un manejo adecuado por parte de profesionales con formación específica, de tal modo que los pacientes lleguen a ser conscientes de su significado y trascendencia y participen activamente en un proceso con garantías suficientes para posibilitar decisiones autónomas. Es necesario que las personas analizadas y los profesionales que solicitan las pruebas tengan un nivel de información adecuado sobre cuestiones como la posibilidad de que estas técnicas aporten datos inesperados o no deseados (por tratarse de pruebas que abarcan todo el genoma, no enfocadas a una sección asociada con problemas o síndromes concretos), o incluso información cuya repercusión clínica se desconoce. Este margen de incertidumbre debe explicarse verbalmente y por escrito, mediante la llamada hoja de información al paciente (HIP) y recogerse su aceptación expresa en el consentimiento informado (CI), así como explicitar el grado de conocimiento que el paciente obtendrá y el que desea obtener.

Recoger el CI por escrito no solo es recomendable desde el punto de vista ético; es también jurídicamente obligatorio para todos los estudios genéticos, sean de carácter diagnóstico o tengan como finalidad la investigación.

3.3. RÉGIMEN NORMATIVO

3.3.1. Diagnóstico e investigación

En la práctica existen situaciones en las que es difícil situar un análisis de *array*-CGH en un ámbito claro de técnica experimental (en investigación) o calificarlo como método de

diagnóstico. Este hecho, que obedece a causas diversas, se agrava por la falta de regulación sanitaria de la práctica médica de la genética. Sin embargo, conviene distinguir ambos contextos, porque sus implicaciones jurídicas y éticas difieren: aunque algunas cuestiones pueden encontrar una solución aplicable en los dos ámbitos, es pertinente diferenciar las situaciones, puesto que la información al paciente responde a exigencias distintas, los comités de ética de la investigación intervendrán o no, y la gestión de las muestras biológicas no tiene la misma regulación.

Una investigación genética parte del planteamiento de una hipótesis y tiene un objetivo principal, que no es el diagnóstico de un paciente sino la adquisición de nuevos conocimientos científicos. Su aplicación requiere la evaluación positiva por parte de los comités de ética pertinentes, así como información sobre todas estas circunstancias y el consecuente consentimiento por parte de los sujetos participantes, los cuales deben conocer el tipo de estudio que se realizará, la hipótesis a testar y los resultados previsibles. Los sujetos deben también entender que el objetivo principal no es el beneficio individual, que podrán acceder a los resultados generales de los análisis, o a los suyos propios, cuando sean relevantes para su salud, y que, además, estos podrían ser de dudosa interpretación. Los estudios pueden llevarse a cabo fuera del ámbito clínico, en un entorno académico o puramente científico, aunque la comunicación de los resultados debe apoyarse siempre en los profesionales sanitarios entrenados en la práctica de la genética clínica. La comunicación de los resultados de la investigación genética a los participantes presenta desafíos éticos característicos. Recientes estudios han demostrado en la población norteamericana que existe una fuerte voluntad de recibir los resultados de estas investigaciones en la amplia mayoría de los participantes (93%), sin que existan diferencias significativas entre grupos etarios, culturales o étnicos. Por ello, la comunicación de los resultados de las investigaciones genéticas a los participantes debería basarse en planes estructurados y bien definidos para mejorar la interpretación de los datos obtenidos (20).

El conjunto de principios éticos y de procedimientos que orientan en general la realización de investigaciones con seres humanos subrayan la recomendación de evitar daños, maximizando los beneficios. Un paso más sería un "contrato social" entre ciencia y sociedad que enfatice la reciprocidad y la aplicación al público de los logros obtenidos (21).

Dado que no resulta factible validar la tecnología de *microarrays* de CGH dirigida a la totalidad del genoma como podría hacerse con un ensayo dirigido a un gen específico o una región sindrómica, la regulación de esta poderosa tecnología de diagnóstico plantea sus propios desafíos en lo que atañe al procedimiento de validación. Cualquier estudio diagnóstico requiere que se conozcan datos sobre la "fiabilidad de la prueba"; y no solo en términos generales o de la literatura, sino relativos al propio centro donde se realiza. Requiere también que se determine con precisión su validez analítica, es decir, su sensibilidad y especificidad (posibilidad de falsos positivos y negativos del estudio) y su validez clínica, es decir, su capacidad de correlacionarse con la enfermedad en estudio. Estos aspectos resultan difíciles de salvaguardar en pruebas de alcance pangenómico, de las que pueden obtenerse datos relevantes sobre enfermedades complejas y multifactoriales.

En julio de 2011, el American College of Medical Genetics (ACMG) publicó dos artículos con algunas recomendaciones para el uso de los *microarrays* de CGH en anomalías constitucionales posnatales (22, 23). En el primero de ellos se refieren a las características técnicas y de diseño que deben tener los *microarrays* de CGH para la detección de ganancia o pérdida de número de copias en el ácido desoxirribonucleico (ADN) (validación analítica). En el segundo se refieren a la interpretación de las CNV por profesionales sanitarios con una formación adecuada y la certificación correspondiente de los laboratorios y del personal encargado de asignarle un significado clínico preciso. Estas recomendaciones han sido, asimismo, apoyadas por las cuatro grandes compañías fabricantes de *microarrays* (Affymetrix, Agilent Technologies, Illumina y Roche NimbleGen). El seguimiento de estas y futuras guías en otros usos de la técnica de *arrays*-CGH es un requisito ético cuya finalidad es asegurar la calidad de los diagnósticos.

Por otra parte, las pruebas genéticas diagnósticas deben realizarse siempre en el contexto propio de una consulta de consejo genético, previa y posterior al estudio, por lo que su ámbito debe ser inequívocamente clínico y han de ser practicadas por profesionales entrenados en genética médica.

Por lo general, los dispositivos utilizados para el análisis por *microarrays* de CGH están calificados como "productos para investigación", si bien la experiencia práctica los ha puesto al servicio de fines diagnósticos de mayor espectro. El contexto en el que se utilicen es el criterio definitivo para encuadrar la actividad en un marco normativo de investigación o de diagnóstico. En este segundo caso, para su incorporación al sistema sanitario debe atenderse a lo previsto para la cartera de servicios en el artículo 21 de la Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud (14). En todo caso, el paciente, como destinatario y beneficiario de la técnica, debe conocer aquella situación y lo que supone a efectos de certeza en el diagnóstico y sus consecuencias.

Aunque los comités de ética de la investigación solo evalúan su aplicación en el ámbito de la investigación y no en el de las pruebas diagnósticas, estas podrían someterse a la evaluación de comités de ética asistencial en los centros donde existan, por tratarse de la instancia apropiada para resolver conflictos particulares en el ámbito clínico.

En cualquier caso, la normativa vigente establece un marco común para que los análisis genéticos se apliquen, con fines diagnósticos o de investigación, en varios sentidos. Este marco se encuentra en la LIB (10), que contempla excepcionalmente el área asistencial para el caso de los estudios genéticos. La razón principal de esta regulación conjunta (investigación y clínica) para los estudios genéticos, tal como se explica en la exposición de motivos de esta ley, es la dificultad que a veces puede entrañar "deslindar los límites que enmarcan la investigación y el diagnóstico en el marco de los análisis genéticos", y la necesidad de garantizar en cualquier caso los derechos de las personas implicados en estos análisis.

Sin embargo, la propia LIB marca algunas diferencias, como la necesidad de control y aprobación por parte del comité ético de investigación (CEI) del proyecto de que se trate solo en in-

vestigación. Incluso los criterios comunes se plasmarán en la práctica con algunas diferencias según el análisis se lleve a cabo con uno u otro fin. Por ejemplo, en el consentimiento expreso y escrito, necesario en cualquier caso para la realización de un análisis con *microarrays* de CGH (art. 48 LIB) (10), la información previa tendrá un contenido distinto si se enmarca en un proyecto de investigación. Así, según el artículo 47, “a efectos” de lo previsto en relación con el consentimiento, el sujeto debe recibir determinada información y, aunque este artículo se titula “Información previa a la realización de análisis genéticos *con fines de investigación en el ámbito sanitario*”, los puntos que contiene se deben tener en cuenta para cualquier tipo de análisis. Es más, parece que el contenido de la información que recoge este artículo está más orientado al diagnóstico, de manera que, para los análisis en el ámbito de la investigación, habrá que tener en cuenta, en su caso, lo previsto sobre investigación con muestras biológicas que se encuentra recogido en el capítulo posterior (art. 59). Por ejemplo, en el artículo 47 no se prevé informar sobre la identidad del investigador, o sobre la línea de investigación en la que se va a trabajar, aspecto que sí contempla el artículo 59 (10).

Por otra parte, la LIB exige que “cuando se lleve a cabo un análisis genético con fines sanitarios, será preciso garantizar al interesado un asesoramiento genético apropiado, en la forma en que reglamentariamente se determine” (art. 55.1) y que, en los análisis genéticos en el ámbito de la investigación clínica, se garantice la disponibilidad del consejo genético “una vez obtenidos y evaluados los resultados de los análisis” (art. 47) (10). Por último, la intimidad y la confidencialidad de la información obtenida y de los datos que resulten del diagnóstico deben protegerse de un modo especial. Al tratarse de datos clínicos que se almacenarán en la historia clínica del paciente, para su protección jurídica será aplicable el régimen previsto en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, ley básica reguladora de la autonomía del paciente y de los derechos y las obligaciones en materia de información y documentación clínica (24). A este régimen se añade el específico para los datos genéticos contenidos en la LIB (10), según el cual los profesionales solo accederán a esta información en tanto sea pertinente para la asistencia que presten al paciente (art. 50.1), lo cual implica la necesidad de establecer distintos grados de acceso a la historia. Además, los datos genéticos solo podrán ser utilizados con fines epidemiológicos, de salud pública, de investigación o de docencia cuando el sujeto interesado haya prestado expresamente su consentimiento, o cuando dichos datos hayan sido previamente *anonimizados* (art. 50.2 de la LIB) y no solo *codificados*, como establece la Ley 41/2002 para otros datos de salud (art. 16). En efecto, para utilizar datos genéticos codificados será preciso que se justifique un interés sanitario general y que el uso haya sido autorizado por la instancia competente, previo informe favorable de la autoridad en la materia de protección de datos (art. 50.3 de la LIB).

3.3.2. El proceso del consejo genético. Importancia particular en el diagnóstico con *microarrays* de CGH

El consejo o el asesoramiento genético es una pieza clave presente en todos los textos que regulan la práctica de los análisis genéticos. Es el marco en el que deben llevarse a cabo los análisis genéticos diagnósticos y también un servicio que se debe garantizar para una necesidad eventual, en caso de que se encuentren datos que lo hagan pertinente.

El consejo genético es el “procedimiento destinado a informar a una persona acerca de las posibles consecuencias para él o su descendencia de los resultados de un análisis o cribado genéticos y sus ventajas y riesgos y, en su caso, para asesorarla en relación con las posibles alternativas derivadas del análisis. Tiene lugar tanto antes como después de una prueba o cribado genético, e incluso en ausencia de los mismos” (art. 3 LIB) (10).

El consejo genético es un proceso diseñado como marco adecuado para la realización de unos análisis con implicaciones particulares en la salud y en la vida de los sujetos. La importancia de concretar las fases y exigencias de este proceso es proporcional a la complejidad del análisis y a la trascendencia previsible de la información obtenible para el paciente o sus familiares, como ocurre con los *microarrays* de CGH.

En primer lugar, la garantía de la disponibilidad del consejo genético exigida ética y legalmente debe ser una realidad que se ofrece al paciente y eventualmente al sujeto de la investigación. Por tanto, si el análisis no se practica en un ámbito asistencial u hospitalario, deben establecerse mecanismos para una traslación de resultados y una adecuada atención al sujeto como “paciente”.

Esta exigencia requiere un esfuerzo de identificación de centros o profesionales que están en disposición de atender a los pacientes en la aplicación de los procedimientos técnicos propios de los *microarrays* de CGH, y la organización y coordinación de este servicio.

Estos centros y profesionales deben, también según la LIB, estar especialmente cualificados y acreditados. Esta norma general, sin embargo, no se ha desarrollado con detalle, quizás por el ámbito en que dicha regulación se ha de llevar a cabo (asistencial) y que no coincide con el objetivo general de la LIB, si bien está previsto que se haga a través de un posterior desarrollo reglamentario (arts. 55 y 56 LIB). Serán las autoridades de las comunidades autónomas las que deberán proceder a la acreditación de acuerdo con los futuros requisitos que se establezcan (art. 57 LIB) (10).

En general, pero teniendo en cuenta su aplicación particular para las técnicas de *microarrays*, deberían tenerse en cuenta los aspectos a los que se hace referencia en los apartados siguientes.

3.3.3. Criterios de calidad de los centros

El cumplimiento de criterios de calidad por parte de los centros y de los profesionales es fundamental para evitar errores en los diagnósticos, que pueden suponer un daño al paciente, caso en el que habrá de responder quien sea el responsable de la acción u omisión que provoque dicho daño. Este principio es común a todo el sistema de asistencia sanitaria y todos los que intervienen en el proceso de diagnóstico por *microarrays* de CGH deben concienciarse de esta situación: los médicos deben conocer la existencia e indicaciones de la técnica; quienes lleven a cabo los análisis deben proceder siguiendo normas de control de calidad y deben especificar en los resultados los márgenes de error

(validez analítica y clínica). Por su parte, quienes se encarguen de transmitir la información a los pacientes deben seleccionar y proporcionarles la que resulte pertinente y pueda considerarse validada, explicando su significado y exponiendo las distintas opciones diagnósticas, terapéuticas o preventivas que se pueden considerar, así como sus ventajas e inconvenientes, todo ello de forma no directiva y respetando la autonomía del sujeto.

Estos criterios de calidad, referidos a los centros, han de partir de la base de que, al tratarse de una prueba diagnóstica, su aplicación debería restringirse al ámbito clínico. De momento no se han definido los requisitos legales concretos de acreditación de los centros, lo cual, en el caso de los *microarrays* de CGH, tiene una enorme trascendencia, dada la complejidad técnica de su aplicación e interpretación. Serán aplicables, por tanto, las normas de autorización de centros, establecimientos y servicios sanitarios publicadas por las comunidades autónomas (véase listado en el Anexo I).

Además, sería conveniente establecer el sometimiento obligatorio a los sistemas de control de calidad reconocidos, como los ya existentes o en desarrollo por iniciativa europea (Eurogentest) (25) y de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo (OCDE) (26). Ambas organizaciones europeas sostienen que solo deberían realizarse las pruebas genéticas que sean de alta calidad y estén validadas clínica y analíticamente. Asimismo, recomiendan la acreditación de acuerdo con estándares apropiados internacionales (EN, ISO) y asegurar la competencia de los profesionales implicados. La acreditación, la participación regular en programas de calidad externa y el seguimiento de guías profesionales, como las de EMQN (European Molecular Genetics Quality Network) (27) o de diversas sociedades científicas (22, 23), aseguran la disponibilidad de diagnósticos genéticos seguros, efectivos, apropiados y dirigidos a los pacientes.

3.3.4. Los profesionales implicados

Por otra parte, recordemos que todo el proceso de consejo o asesoramiento genético (que incluye la indicación del análisis y su realización, así como la interpretación de los resultados y la transmisión de la información) debe llevarse a cabo por “personal cualificado” (10).

Un problema actual es la falta de formación regulada para la genética médica y el consejo genético en España, lo que provoca que a menudo sean especialistas de distinto grado de formación quienes interpreten los resultados e informen directamente a los pacientes. Estos deberían integrarse en un equipo multidisciplinar en el que hubiera especialistas en consejo genético altamente cualificados, en el que participasen distintos profesionales de acuerdo con el perfil de la patología o del paciente (obstetra, pediatra, etc.).

Recientemente, en el ámbito europeo se ha incluido la genética médica como especialidad que se reconoce automáticamente entre los estados miembros que la contemplan en su regulación (Reglamento N.º 213/2011 de la Comisión, de 3 de marzo de 2011 que modifica los Anexos II y V de la Directiva, relativa al reconocimiento de cualificaciones profesionales) (28). Es de esperar que en un plazo no muy largo se ponga en marcha en

España un procedimiento oficial para reconocer la experiencia y la capacitación de los profesionales existentes y se articule un programa de formación especializada reglada para los futuros especialistas en Genética Médica (desde septiembre de 2011 se está tramitando el proyecto de real decreto por el que se crean nuevos títulos de especialista y se actualiza el sistema formativo de determinadas especialidades en ciencias de la salud. En este real decreto se crea la "Genética Humana" como especialidad pluridisciplinar).

3.3.5. Contenido mínimo de la información que debe recibir el paciente antes del estudio

La LIB (10) recoge en su artículo 47 los aspectos que el sujeto debe conocer antes de consentir el análisis: a) finalidad; b) lugar de realización; c) destino de la muestra biológica; d) personas que tendrán acceso a los resultados de los análisis cuando estos no vayan a ser sometidos a procedimientos de disociación o de anonimización; e) advertencia sobre la posibilidad de descubrimientos inesperados y su posible trascendencia para el sujeto, así como sobre la facultad de este para decidir que se le comunique o no y cómo hacerlo; f) advertencia de la implicación que puede tener para sus familiares la información que se llegue a obtener y la conveniencia de que sea el propio implicado quien la transmita; y g) compromiso de que se le proporcione consejo genético, una vez obtenidos y evaluados los resultados del análisis.

Cuando el análisis se realiza en un contexto clínico, se debe tener en cuenta lo previsto en general sobre la información al paciente, en el sentido de que la finalidad es el respeto a la autonomía en la toma de decisiones. El paciente debe entender el significado y la trascendencia de la prueba a la que se va a someter. Así, la información se ha de transmitir en términos adecuados a sus circunstancias personales (nivel cultural, edad, estado anímico...) por lo que se refiere a las cuestiones técnicas, pero también se ha de explicar en estos términos lo que la prueba puede significar para él mismo y para su familia.

Si la técnica es especialmente compleja o la interpretación de los resultados puede no ser concluyente, como en el caso del análisis de *microarrays* de CGH, la información se habrá de referir a estos extremos de manera comprensible.

Los modelos de hojas de información son útiles para el profesional, pero constituyen una guía, no un trámite de mínimos con el que cumplir. Han de adaptarse a cada técnica y no sustituir al diálogo con el paciente, al que se le debe dar la oportunidad de preguntar y obtener respuestas a sus dudas.

Por eso, sería asimismo razonable que, antes del estudio con *microarrays* de CGH, se indicase al paciente el nivel de resolución y de datos que va a recibir y las posibles implicaciones que estos podrían tener para la toma de decisiones de diversa naturaleza (terapéuticas, reproductivas o de continuación o no de una gestación, etc.).

Del mismo modo, este nivel de resolución e información debería adaptarse a la indicación del análisis y al tipo de estudio, de manera que sería más restrictivo e incluiría exclusiva-

mente información de significado claramente establecido para el caso de diagnósticos prenatales o predictivos.

En definitiva, se debe cumplir efectivamente con la exigencia de la LIB, según la cual “el profesional que realice o coordine el consejo genético deberá ofrecer una información y un asesoramiento adecuados, relativos tanto a la trascendencia del diagnóstico genético resultante, como a las posibles alternativas por las que podrá optar el sujeto a la vista de aquel” (art. 55.2 LIB) (10).

3.4. CUESTIONES PARTICULARES

3.4.1. Diagnóstico preimplantatorio

El diagnóstico preimplantatorio está regulado en la Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida (29), que sustituyó a la anterior ley del año 1988 e introdujo algunas novedades en esta materia.

Actualmente están previstas dos indicaciones para llevar a cabo el diagnóstico preimplantatorio y se ha incluido también una indicación abierta, con un procedimiento particular (art. 12 de la ley) (29).

Las dos indicaciones concretas se refieren a:

- a) La detección de enfermedades hereditarias graves, de aparición temprana y no susceptibles de tratamiento curativo posnatal con arreglo a los conocimientos científicos actuales, con objeto de llevar a cabo la selección embrionaria de los preembriones no afectados para su transferencia.
- b) La detección de otras alteraciones que puedan comprometer la viabilidad del preembrión.

En estos casos la práctica del diagnóstico debe comunicarse a la autoridad sanitaria correspondiente, que informará de ella a la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida.

En cuanto a la indicación abierta, que se puede referir a cualquier otra finalidad distinta de las dos anteriores, se requiere la autorización expresa, caso a caso, de la autoridad sanitaria correspondiente, previo informe favorable de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida, que deberá evaluar las características clínicas, terapéuticas y sociales de cada caso. Podría entrar en esta indicación, por ejemplo, el diagnóstico de predisposición a enfermedades, como de hecho ha ocurrido ya en España (se autorizó el diagnóstico preimplantatorio para la detección del gen BRCA1 y la consecuente selección de embriones). En esta línea se abrirán previsiblemente numerosas posibilidades en relación con el diagnóstico de predisposiciones, a la vez que implicaciones éticas sobre la oportunidad de la selección de individuos en razón de unas u otras mutaciones. En algunas comunidades como Andalucía y Galicia se está desarrollando un listado de enfermedades genéticas en las que el diagnóstico preimplantatorio está autorizado y cubierto por el sistema de salud.

Este aspecto, indebidamente abordado o regulado, puede comprometer el grado de apoyo social o suscitar un abierto rechazo hacia todo el dominio de tecnologías afines a los *microarrays* de CGH, en respuesta a eventuales casos de mala praxis con posible repercusión mediática. Conviene, por tanto, tener presente el intenso debate suscitado en las dos últimas décadas acerca del empleo de las técnicas de diagnóstico genético molecular en diversos contextos, las múltiples posibilidades que se ofrecen de usar este tipo de información con fines discriminatorios y el sesgo en la interpretación de los resultados que puede derivar de la incertidumbre por limitaciones científico-técnicas, la influencia negativa de prejuicios culturalmente asumidos, la presión social por ajustar las expectativas sobre la descendencia a patrones conyunturales de deseabilidad y el coste creciente de los servicios sanitarios (30-33).

Más que como un obstáculo significativo para la implantación de la tecnología de *microarrays* de CGH, estos elementos de percepción pública y debate social deberían considerarse un incentivo para extremar las garantías de calidad en los procedimientos científico-técnicos de validación de los diversos tipos de pruebas, en el marco regulador que debe garantizar los derechos de los pacientes que pudieran beneficiarse de su aplicación y en el contexto de las relaciones profesionales en el que se llevarían a cabo, únicamente, servicios de diagnóstico debidamente indicados.

A tal efecto, los centros que lleven a cabo técnicas de reproducción asistida o técnicas relacionadas (por tanto, también el diagnóstico preimplantatorio) tienen la consideración de centros y servicios sanitarios y, además, han de estar específicamente autorizados por la autoridad sanitaria correspondiente. Los artículos 17 a 19 de la ley describen cuáles son los requisitos que estos centros deben cumplir y el artículo 22 prevé la constitución, la organización y el funcionamiento de un registro de actividad de estos centros mediante un real decreto (29). Esta norma todavía no ha sido aprobada, pero en la página web de la Comisión Nacional de Reproducción Asistida se puede consultar un registro de centros y otro de actividades. El primero de ellos se ha elaborado a partir del Registro General de Centros, Establecimientos y Servicios Sanitarios (REGCESS) gestionado por el Instituto de Información Sanitaria del Ministerio de Sanidad y Política Social (<http://www.cnrha.mspis.es/registros/centros.htm>); el segundo es el que gestiona la Sociedad Española de Fertilidad, con el apoyo del Ministerio de Sanidad y Política Social, y es de carácter voluntario (<http://nuevo.sefertilidad.com/pacientes/datos-centros.php>).

Es importante señalar que, en el momento de redactarse este trabajo, la tecnología de *microarrays* de CGH no está validada para su aplicación clínica en DGP por no existir aún experiencia acumulada ni datos suficientes obtenidos experimentalmente. Sin embargo, y pese a las dificultades derivadas de la imposibilidad de excluir los mosaicismos a partir del análisis en una única célula (blastómero del preembrión), el rápido desarrollo de las técnicas genómicas que permiten la hibridación a partir del ADN en una célula única y la optimización de algoritmos para poder analizar la información al hibridar con un genoma obtenido de múltiples células (34), es previsible que la investigación en curso madure pronto lo suficiente como para que sea posible su traslado con garantías a la práctica clínica. Es preciso, sin embargo, cubrir la carencia no solo técnica y de análisis, sino tam-

bién de interpretación de los resultados, más crítica en este ámbito por la incertidumbre y la imposibilidad de repetir o ampliar los estudios.

3.4.2. Diagnóstico prenatal. LIB y Ley Orgánica 2/2010, de 3 de marzo, de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo (35)

El diagnóstico prenatal es una prestación prevista en el Real Decreto 1030/2006 citado (5.2.1, Anexo III), que incide de manera trascendental en la toma de decisiones sobre el embarazo.

El análisis mediante *microarrays* de CGH como herramienta de diagnóstico prenatal supone una intervención en el embrión o feto lícita según la LIB: "Exclusivamente podrán autorizarse intervenciones sobre el embrión o el feto vivos en el útero cuando tengan un propósito diagnóstico o terapéutico en su propio interés, sin perjuicio de lo previsto legalmente sobre la interrupción voluntaria del embarazo".

El periodo en que esta prueba se puede realizar en tejido corial es a partir de las 9-10 semanas y en líquido amniótico a partir de las 14-15 semanas.

A efectos de las consecuencias de los resultados en las decisiones sobre interrupción del embarazo, la legislación ha cambiado recientemente.

Hasta la entrada en vigor de la ley, los casos en que el aborto no era punible eran los siguientes: primero, que fuera necesario para evitar un grave peligro para la vida o la salud física o psíquica de la embarazada; segundo, que el embarazo fuera consecuencia de una violación que se hubiera denunciado y se practicara dentro de las doce primeras semanas de gestación; tercero, que se presumiera que el feto fuera a nacer con graves taras físicas o psíquicas, siempre que se practicara dentro de las veintidós primeras semanas de gestación (antiguo 417 bis del Código Penal).

A partir del 5 julio de 2010, fecha de entrada en vigor de la Ley Orgánica 2/2010, de 3 de marzo, de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo (35), el aborto es legal dentro de las primeras catorce semanas de gestación sin necesidad de una determinada indicación. Además, podrá "interrumpirse el embarazo por causas médicas cuando concorra alguna de las circunstancias siguientes: (...) b) que no se superen las veintidós semanas de gestación y siempre que exista riesgo de graves anomalías en el feto (...); c) cuando se detecten anomalías fetales incompatibles con la vida y así conste en un dictamen emitido con anterioridad por un médico o médica especialista, distinto del que practique la intervención, o cuando se detecte en el feto una enfermedad extremadamente grave e incurable en el momento del diagnóstico y así lo confirme un comité clínico".

En definitiva, en las primeras catorce semanas de gestación, el diagnóstico por *microarrays* de CGH podría ser una herramienta útil para que la mujer conozca los datos genéticos del embrión o feto y pueda optar por terminar la gestación, incluso aunque se refieran a enferme-

dades multifactoriales o a estados de portador. A partir de entonces, cuando el diagnóstico se refiera a las condiciones descritas en la ley podrá ser también definitivo a estos efectos.

Es importante señalar que el diagnóstico prenatal mediante *microarrays* de CGH conlleva un procedimiento invasivo. Por eso, debe realizarse cuando exista una indicación médica precisa que lo justifique, y en todo caso con una adecuada ponderación del equilibrio entre riesgo (de aborto por la prueba o de interrupción voluntaria del embarazo [IVE] por la decisión materna tras la información obtenida) y beneficio (tranquilidad de los padres, diagnóstico precoz o prevención de una alteración, etc.).

En conclusión, los puntos desarrollados más arriba de aplicación general son de la mayor importancia cuando también existe incertidumbre clínica, como es el caso del diagnóstico prenatal, en el que a menudo se desconoce el fenotipo neurológico u otro del feto (36), o en el diagnóstico presintomático o predictivo, ya que en ambos casos podrían derivarse decisiones clínicas o personales de gran trascendencia para las personas implicadas.

Por eso, en ambas situaciones los requerimientos clínicos, técnicos, éticos y legales deberían tener una consideración especial.

3.4.3. Diagnóstico de menores

La participación de los menores en las decisiones relativas a diagnósticos y tratamientos es un tema debatido en el ámbito jurídico. La tendencia evoluciona a favor de una implicación de los menores de acuerdo a su capacidad y así, como principio general, se puede afirmar que "el paciente participará en la medida de lo posible en la toma de decisiones a lo largo del proceso sanitario" (art. 9.5 de la Ley 41/2002 básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica) (24).

El paciente menor es quien debe ser informado y consentir en relación con las actuaciones en el ámbito sanitario cuando su grado de madurez lo permita. Se entiende que, cuando se han cumplido dieciséis años, se reúnen ya las condiciones de madurez necesarias. Por debajo de esa edad, el médico implicará al menor en la información y en la toma de decisiones en función de la apreciación de su madurez. No obstante, cuando se trate de una actuación de grave riesgo y a criterio del facultativo, los padres serán informados y su opinión será tenida en cuenta para la toma de la decisión correspondiente.

Estos criterios generales deben ser aplicados a los análisis genéticos diagnósticos; es decir, los menores deben estar informados y consentir por sí mismos, según su capacidad. Sin embargo, la LIB prevé que, cuando se lleve a cabo un estudio genético familiar, los datos que resulten de los análisis de los menores sean comunicados a sus tutores o representantes legales (art. 51.2 LIB). Esto debería ser tenido en cuenta a la hora de informar a los menores, y debería advertírseles de la futura comunicación de los datos.

Por otra parte, no existe mención a una indicación concreta para realizar análisis en menores, por lo que podría ser orientativo lo dispuesto en el protocolo del Consejo de Europa sobre análisis genéticos clínicos, en el sentido de restringir el análisis a los casos en que una demora en el diagnóstico hasta el momento de la mayoría de edad pudiese perjudicar al menor (art. 10) (11). En el momento presente, de modo prácticamente general, los estudios de *microarrays* de CGH no tienen carácter predictivo sino de confirmación diagnóstica o, en el caso de familiares, de “portador”. En el primer caso, del estudio genético en un menor con una sospecha diagnóstica se derivaría un beneficio al identificar las causas, filiar mejor el cuadro clínico y poder aplicar medidas terapéuticas o, en el peor de los casos, evitar o indicar correctamente otras pruebas diagnósticas que contribuyan a su manejo clínico. Por eso no habría ningún inconveniente jurídico ni ético en realizarlas.

3.4.4. Diagnóstico de personas sin capacidad para consentir

Para el tratamiento de datos genéticos, lo que incluye su obtención y almacenamiento, es preciso el “consentimiento escrito del sujeto fuente” (art. 45.d) de la LIB (10). Sin embargo, es posible que el sujeto fuente no reúna las condiciones de capacidad suficientes para consentir dicho acto. La LIB no regula específicamente esta circunstancia, por lo que han de aplicarse las reglas generales previstas en la Ley 41/2002 (24) y en el Código Civil.

En primer lugar, hay que distinguir entre sujetos incapaces e incapacitados. Son sujetos incapaces las personas que no se encuentran en plenas facultades para emitir un consentimiento válido. En este grupo se encontrarían, por ejemplo, los sujetos que padecen una enfermedad que les produce una disminución de su capacidad intelectual, personas que sufren un trastorno mental transitorio, o personas de edad avanzada cuya capacidad de comprensión se ha visto disminuida. Por su parte, se habla de personas incapacitadas cuando hay una sentencia judicial que declara dicha circunstancia. En este último supuesto, se habrá designado un representante legal. Sin embargo, no todos los sujetos incapaces tendrán uno.

Según la Ley 41/2002 (24), en el caso de sujetos incapaces el consentimiento será otorgado por el representante legal y, si el paciente no tuviera representante designado, por las personas vinculadas a él por razones familiares o de hecho (art. 9.3).

En el caso de personas incapacitadas, la LIB (10) prevé que los resultados de los análisis se comuniquen a los representantes legales (art. 51.2). Sin embargo, esta disposición ha de ser interpretada conforme a las reglas generales sobre la incapacitación. Respecto a la decisión de realizar un análisis genético, el consentimiento deberá prestarlo el sujeto incapacitado, y no su representante legal, si aquel tiene suficiente capacidad de obrar en el momento de tomar la decisión (por ejemplo, se encuentra en un momento de lucidez). Además, habrá de tenerse en cuenta lo establecido en la propia sentencia de incapacitación (que puede especificar qué cuestiones puede el sujeto incapacitado consentir por sí mismo). La misma conclusión cabe mantener respecto a la comunicación de los resultados, a pesar de lo establecido en el mencionado art. 51.2 LIB. Esto es, habrá que

tener en cuenta, por un lado, el alcance de la sentencia de incapacitación y, por otra parte, habrá que atender a la capacidad natural de juicio del sujeto incapacitado en el momento de comunicar la información, de tal manera que, si este es plenamente capaz para comprender dichos resultados, será a este y no a su representante legal a quien deba comunicársele la información resultante.

3.4.5. Utilización de muestras y datos de fallecidos

La LIB (10) considera como sujeto fuente de las muestras biológicas al “individuo vivo, cualquiera que sea su estado de salud o al fallecido del que proviene la muestra biológica” (art. 3v) y, por tanto, las referencias que se hagan a aquel a lo largo de la norma se entienden referidas también a los fallecidos.

Para la realización de un análisis genético es imperativo que el sujeto fuente haya dado su consentimiento expreso y por escrito, y precedido de una determinada información; sin embargo, el análisis de muestras de fallecidos o el acceso a sus datos puede tener interés para los familiares vivos en el contexto de un consejo genético.

Esta situación se da en el caso de personas con cuadros malformativos y/o retraso mental que en el momento de producirse su fallecimiento no hubieran sido correcta o completamente diagnosticados. La familia podría necesitar el estudio genético para conocer si la causa es genética y ellos mismos pudieran ser portadores sanos y, por tanto, correr el riesgo de tener descendencia afectada.

El ya mencionado protocolo al Convenio de Derechos Humanos y Biomedicina del Consejo de Europa sobre análisis genéticos clínicos de 2008 (11) prevé la posibilidad de analizar muestras de fallecidos aludiendo a dos supuestos: el análisis de las muestras que se extraigan del cadáver y de las muestras que hubieran sido obtenidas en vida del fallecido y se encuentren almacenadas por cualquier razón (en biobancos para investigación, en colecciones de proyectos, en servicios de anatomía patológica...).

Nuestro ordenamiento jurídico ha contemplado también esta posibilidad siguiendo el criterio ya establecido de la **presunción de consentimiento**. El acceso de los familiares biológicos a la información derivada del análisis genético del fallecido se limitará a los datos genéticos pertinentes para la protección de la salud de aquellos” (art. 48. 2 de la LIB) (10).

El sujeto podrá hacer constar en vida, por ejemplo en el documento de voluntades anticipadas, su autorización para la utilización de datos y muestras, si bien esta expresión no se podrá considerar un acto de consentimiento equivalente al que se prestaría en vida, puesto que no se otorgaría tras la información correspondiente; la trascendencia jurídica de aquella declaración se referiría más bien a un reforzamiento de la presunción.

La misma regla se aplicará para el acceso a los datos del fallecido almacenados en la historia clínica (incluidos los genéticos), tal como prevé la Ley 41/2002 (24): “Los centros

sanitarios y los facultativos de ejercicio individual solo facilitarán el acceso a la historia clínica de los pacientes fallecidos a las personas vinculadas a él, por razones familiares o de hecho, salvo que el fallecido lo hubiese prohibido expresamente y así se acredite (...)” (art. 18.4).

En cuanto al efecto de una eventual oposición en vida del ahora fallecido para que se acceda a sus datos, se obtengan muestras o se analicen las almacenadas, no debe descartarse la justificación de la contravención de esta disposición, si es que fuera necesario para proteger la salud de los familiares vivos. Se trataría de un supuesto equivalente a la ruptura del deber de secreto de los pacientes que puede justificarse en determinados supuestos.

Por lo que se refiere **al procedimiento, el acceso a los datos de la historia clínica** (incluidos los genéticos) será solicitado por los familiares interesados y se permitirá por los procedimientos correspondientes establecidos en el centro. Lo mismo debe ser aplicable a la obtención de muestras del cadáver o al análisis de las almacenadas.

Finalmente, el Real Decreto 1716/2001, que desarrolla el régimen de los biobancos del tratamiento de las muestras con fines de investigación (37), se ocupa de este asunto en el artículo 26. Para utilizar muestras de personas fallecidas con fines de investigación, se atiende en primer lugar a la voluntad expresada en vida, para cuya comprobación se prevé la indagación de existencia de instrucciones previas y, en ausencia de estas, la consulta a los familiares más próximos y a los profesionales que le atendieron en el centro sanitario (se entiende en el centro donde el sujeto falleció). Si la voluntad expresada a favor o en contra de la donación no se acreditara, se establece una presunción de donación sustentada en los principios que en nuestro ordenamiento fundamentan la utilización de partes del cuerpo de personas fallecidas en beneficio de terceros. Por otra parte, las personas vinculadas al fallecido por razones familiares o análogas podrán solicitar la cancelación de los datos o la anonimización de la muestra, teniendo en cuenta la afectación a sus propios intereses que pudiera representar la utilización de la muestra de un familiar fallecido. Esta posibilidad está basada en la previsión general que al respecto establece la normativa relativa a la protección de datos de carácter personal.

3.5. RECOMENDACIONES LEGALES Y ÉTICAS

1. El diagnóstico por *microarrays* de CGH se debe llevar a cabo en el marco de un proceso de consejo/asesoramiento genético adecuado, lo cual implica:
 - a) Que se constituya un equipo multidisciplinar integrado por especialistas en la enfermedad y especialistas en genética.
 - b) Que se establezca la validez analítica y clínica de la prueba y se apliquen mecanismos de validación.
 - c) Que se diseñe un plan para garantizar la solvencia en la interpretación de los resultados, la acreditación de los profesionales involucrados en la obtención, el

manejo y comunicación de los resultados, así como en el asesoramiento sobre las medidas que se puedan implementar como resultado de la prueba.

2. El consentimiento debe integrarse en un proceso en el que el paciente recibe previamente una información adecuada, de manera que se garantice que se otorgue de forma válida. La información debe ser suministrada a los pacientes de forma verbal y por escrito y de manera adecuada y comprensible.
3. El contenido de la información previa debe contemplar:
 - En general:
 - a) La finalidad de la prueba: si se trata de una prueba diagnóstica o de investigación.
 - b) La voluntariedad del sometimiento a la prueba.
 - c) El lugar donde se van a realizar los análisis.
 - En relación con los datos que se van a obtener:
 - d) Quién informará de los resultados.
 - e) Validez analítica y clínica de la prueba para la enfermedad de que se trate: datos de la literatura y datos del propio centro.
 - f) Utilidad clínica previsible y grado de incertidumbre sobre la interpretación de los datos.
 - g) Nivel de información que puede y quiere recibir el paciente.
 - h) Posible implicación para sus familiares y que será el paciente el que decidirá sobre su comunicación.
 - i) Personas que van a acceder a los resultados identificativos.
 - j) Que los datos se almacenarán en la historia clínica (para el caso de pruebas diagnósticas).
 - En relación con las medidas que se podrán tomar tras conocer los resultados:
 - k) Medidas que se pueden adoptar como resultado de la prueba.
 - l) Estará disponible un apoyo integral y un seguimiento tras la información de los resultados (disponibilidad de consejo genético).
 - En relación con el almacenamiento y destino de las muestras:
 - m) Destino de las muestras biológicas (cuando el destino es la investigación, se cumplirá con las previsiones específicas en este sentido. Si se trata de muestras exclusivamente destinadas al diagnóstico, es recomendable informar al paciente de que se van a almacenar, si fuera esta la opción pertinente).
 - Con respecto a las pruebas prenatales se deberá informar de:
 - n) Significado prenatal de la prueba.
 - o) Indicación de seguimiento ecográfico y clínico.
 - p) Validación en diagnóstico prenatal.
 - q) Opciones que se pueden tomar en particular.
 - Con respecto a las pruebas en menores de edad, como punto añadido: los resultados serán comunicados al menor y a sus tutores o representantes legales.

- Con respecto a las pruebas en sujetos que carecen de suficiente capacidad de obrar: los resultados serán comunicados a su representante legal siempre que el sujeto fuente carezca de suficiente capacidad natural de juicio en el momento del acto en cuestión. En caso contrario, será considerado sujeto capaz a todos los efectos, aunque se encuentre incapacitado judicialmente.
- En cuanto a los requisitos del procedimiento (de la propia prueba de *microarrays* de CGH) se deberá informar sobre:
 - a) El establecimiento del grado de resolución.
 - b) La validación previa analítica y clínica de la prueba para la enfermedad de que se trate.
 - c) Utilidad clínica según el conocimiento disponible.
 - d) Control de calidad para la prueba (interno y externo).
 - e) Acreditación técnica y profesional de los especialistas y del laboratorio que lo realiza.

3.6. BIBLIOGRAFÍA

1. Lee C, Iafrate AJ, Brothman A. Copy number variations and clinical cytogenetic diagnosis of constitutional disorders. *Nat Genet* 2007 July; 39 (7 Suppl): S48-54.
2. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, *et al.* Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet* 2010 May 14; 86 (5): 749-64.
3. Arthur L Beaudet. Ethical issues raised by common copy number variants and single nucleotide polymorphisms of certain and uncertain significance in general medical practice. *Genome Medicine* 2010; 2: 42, <http://genomemedicine.com/content/2/7/42>.
4. Park H, Kim JI, Ju YS, Gokcumen O, Mills RE, Kim S, *et al.* Discovery of common Asian copy number variants using integrated high-resolution array CGH and massively parallel DNA sequencing. *Nat Genet* 2010 May; 42 (5): 400-5. Epub 2010 Apr 4.
5. Zhang J, Feuk L, Duggan GE, Khajaja R, Scherer SW. Development of bioinformatics resources for display and analysis of copy number and other structural variants in the human genome. *Cytogenet Genome Res* 2006; 115 (3-4): 205-14.
6. Manolio TA. Genomewide Association Studies and Assessment of the Risk of Disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 166-76.
7. Javitt G, Katsanis S, Scott J, Hudson K. Developing the blueprint for a genetic testing registry. *Public Health Genomics* 2010; 13 (2): 95-105. Epub 2009 Jun 29.
8. Bunnik *et al.* Personal genome testing: Test characteristics to clarify the discourse on ethical, legal and societal issues. *BMC Medical Ethics* 2011; 12: 11.
9. Hacking I. *Kinds of People: Moving Targets*, *Proceedings of the British Academy* 151, 2007: 285-318; *Rewriting the Soul: Multiple Personality and the Sciences of Memory*. Princeton, 1995; *Making Up People*, in T. Heller *et al.* (ed.). *Reconstructing Individualism*. Stanford, CA: 1986: 222-36.
10. Ley 14/2007 de 3 de julio de Investigación Biomédica (LIB). Disponible en URL: <http://www.boe.es/boe/dias/2007/07/04/pdfs/A28826-28848.pdf>.
11. 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 URL: <http://conventions.coe.int/Treaty/en/Treaties/html/203.htm>.

12. Ratificación del Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997. Disponible en URL: <http://www.boe.es/boe/dias/1999/10/20/pdfs/A36825-36830.pdf>.
13. 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 URL: <http://conventions.coe.int/Treaty/EN/Reports/Html/203.htm>.
14. Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud. Disponible en URL: <http://www.boe.es/boe/dias/2003/05/29/pdfs/A20567-20588.pdf>. Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. Disponible en URL: <http://www.boe.es/boe/dias/2006/09/16/pdfs/A32650-32679.pdf>.
15. Gwinn M, David W, Khoury M. Evidence on genomic tests -At the crossroads of translation. *PLoS Curr* 2010 Sep 2; 2. pii: RRN1179.
16. Kuehn BM. NIH launching genetic test registry. *JAMA* 2010; 303 (17): 1685.
17. Genetic Testing Registry GTR. Disponible en URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr>
18. U. S. System of Oversight of Genetic Testing: A Response to the Charge of the Secretary of Health and Human Services. Report of the Secretary's Advisory Committee on Genetics, Health, and Society. April 2008. Disponible en URL: http://oba.od.nih.gov/oba/SARRAY-CGH/reports/SARRAY-CGH_oversight_report.pdf.
19. Javitt G, Katsanis S, Scott J, Hudson K. Developing the blueprint for a genetic testing registry. *Public Health Genomics* 2010; 13 (2): 95-105. Epub 2009 Jun 29.
20. Arar N, Seo J, Lee S, Abboud HE, Copeland LA, Noel P, Parchman M. Preferences regarding Genetic Research Results: Comparing Veterans and Nonveterans Responses. *Public Health Genomics* 2010 Sep 9. [Epub ahead of print].
21. Meslin EM, Cho MK Research Ethics in the Era of Personalized Medicine: Updating Science's Contract with Society. *Public Health Genomics* 2010; 13: 378-84.
22. Kearney HM, South ST, Wolff DJ, Lamb A, Hamosh A, Rao KW. A Working Group of the American College of Medical Genetics. American College of Medical Genetics recommendations for the design and performance expectations for clinical genomic copy number *microarrays* intended for use in the postnatal setting for detection of constitutional abnormalities. *Genetics in Medicine* 2011; 13 (7): 676-9.
23. Kearney HM, Thorland EC, Brown KK, Quintero-Rivera F, South ST. A Working Group of the American College of Medical Genetics (ACMG) Laboratory Quality Assurance Committee. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. *Genetics in Medicine* 2011; 13 (7): 680-5.
24. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Disponible en URL: <http://www.boe.es/boe/dias/2002/11/14/pdfs/A22188-22198.pdf>.
25. Eurogentest, http://www.emqn.org/emqn/digitalAssets/0/443_EuroGentest_Response_to_IVDD_Revision_Consultation.pdf.
26. OCDE. Guidelines for Quality Assurance in Molecular Genetic Testing, 2007. Disponible en URL: <http://www.oecd.org/dataoecd/43/6/38839788.pdf>.
27. EMQN. Disponible en URL: <http://www.emqn.org/emqn/Home>.
28. Reglamento N.º 213/2011 de la Comisión, de 3 de marzo de 2011, por el que se modifican los Anexos II y V de la Directiva 2005/36/CE, relativa al reconocimiento de cualificaciones profesionales, <http://www.boe.es/doue/2011/059/L00004-00007.pdf>.
29. Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida, <http://www.boe.es/boe/dias/2006/05/27/pdfs/A19947-19956.pdf>.

30. Agar N. Liberal Eugenics, *Public Affairs Quarterly* 1998; 12 (2): 137-55.
31. Buchanan A. *et al.* *From Chance to Choice: Genetics and Justice*. Cambridge University Press 2000.
32. Fox D. Retracing Liberalism and Remaking Nature: Designer Children, Research Embryos, and Featherless Chickens. *Bioethics* 2010; 24 (4): 170-8; Luck, Genes, and Equality. *Journal of Law, Medicine and Ethics* 2007; 35 (4): 712-26; Silver Spoons and Golden Genes: Genetic Engineering and the Egalitarian Ethos. *American Journal of Law and Medicine* 2007; Vol. 33 (4): 567-623.
33. Lindsay RA. Enhancements and Justice: Problems in Determining the Requirements of Justice in a Genetically Transformed Society. *Kennedy Institute of Ethics Journal* 2005; Vol. 15 (1): 3-38.
34. Cheng J, Vanneste E, Konings P, Voet T, Vermeesch JR, Moreau Y. Single-cell copy number variation detection. *Genome Biol* 2011 Aug 19; 12 (8): R80. [Epub ahead of print].
35. Ley Orgánica 2/2010, de 3 de marzo, de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo, <http://www.boe.es/boe/dias/2010/03/04/pdfs/BOE-A-2010-3514.pdf>.
36. Gagnon A, Wilson RD, Allen VM, Audibert F, Blight C, Brock JA, Désilets VA, Johnson JA, Langlois S, Murphy-Kaulbeck L, Wyatt P. Evaluation of prenatally diagnosed structural congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can* 2009 Sep; 31 (9): 875-81, 882-9.
37. Real Decreto 1716/2001, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica.

