Mexican Journal of Oncology
Gaceta Mexicana de Oncología

Check for updates

ARTÍCULO DE REVISIÓN

El consentimiento informado en cáncer hereditario

*Rosa Ma. Álvarez-Gómez[1,2], Ingrid Vargas-Huichochea[3], Luis A. Herrera-Montalvo[4] y Ma. Asunción Álvarez-del Río[3]**

[1]Clínica de Cáncer Hereditario, Instituto Nacional de Cancerología; [2]Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud, Área de Humanidades en Salud (Bioética), UNAM; [3]Facultad de Medicina, División de Investigación, Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, UNAM; [4]Dirección General, Instituto Nacional de Medicina Genómica. Ciudad de México, México

Resumen

El término «consentimiento informado» (CI) se refiere al proceso comunicativo indispensable para el acto médico y de investigación, donde una persona aprueba la realización de acciones de diagnóstico y/o tratamiento, o su participación en un protocolo, con pleno conocimiento del objetivo, beneficios, limitaciones y potenciales complicaciones de su decisión. El CI implica elementos éticos indispensables: a) la información, suficiente y clara para facilitar su comprensión; b) la capacidad de la persona invitada para tomar decisiones, siendo competente física, mental y legalmente, y c) la voluntariedad del proceso, para una decisión libre de coerción. En el análisis genético de predisposición a cáncer se han documentado retos bioéticos específicos del CI como la explicación de información compleja, resultados de relevancia futura para la salud propia y familiar, la propiedad del resultado y la incertidumbre de resultados de significado incierto, entre otros. Existe una convergencia del CI con el proceso del asesoramiento genético, cuyo objetivo es educar acerca de las enfermedades hereditarias y sus implicaciones. Su aparente similitud ha restringido la óptima realización de uno u otro proceso, limitando sus respectivos beneficios. La presente revisión busca brindar un panorama del estado del CI en cáncer hereditario, como punto de referencia para acciones que permitan mejorar su aplicación.

Palabras clave: *Cáncer hereditario. Investigación en cáncer. Consentimiento informado. Bioética.*

The informed consent for hereditary cancer

Abstract

The term Informed Consent (IC) refers to the indispensable communicative process for the medical and research act, where a person approves the performance of diagnostic and/or therapeutic actions, or involvement in a research with full comprehension of the objective, benefits, limitations and potential complications of the decision. The IC involves indispensable ethical elements: a) information, sufficient and clear to facilitate its understanding; b) the capacity of the person invited to make decisions, being physically, mentally and legally competent, and c) the voluntariness of the process, for a decision free of coercion. For cancer predisposition molecular testing, IC bioethical challenges have been documented, for example: clarification of complex information, results of future relevance for health and family, the ownership of the result, and the uncertainty value of certain results, among others. There is a convergence of IC with genetic counseling, which aims to educate about inherited diseases. Their apparent similarity has limited the optimal performance of one or the other processes, restraining their respective benefits. The present review seeks to provide an overview of the status of IC in hereditary cancer, as cardinal point for improve its application.

Keywords: *Hereditary cancer. Cancer research. Informed consent. Bioethics.*

***Correspondencia:**
Ma. Asunción Álvarez-del Río
E-mail: asun57@gmail.com

Fecha de recepción: 30-01-2022
Fecha de aceptación: 29-09-2022
DOI: 10.24875/j.gamo.22000016
Disponible en internet: 28-11-2022
Gac Mex Oncol. 2023;22(1):34-40
www.gamo-smeo.com

2565-005X/© 2022 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

Las enfermedades oncológicas representan patologías donde la información brindada resulta crucial para el entendimiento de la historia natural de la enfermedad, las opciones terapéuticas y las decisiones inherentes, tanto para el paciente como para su familia. La información otorgada al paciente con cáncer, ya sea como parte de su atención médica o en una investigación, busca ser trasmitida en el entorno de los principios bioéticos de beneficencia, no maleficencia, justicia y autonomía[1]. En bioética, el consentimiento informado (CI) se considera como el proceso que mejor trasmite la información, enfatizando el respeto a la autonomía del individuo[2-4].

El término «consentimiento informado» (*informed consent*) fue utilizado por primera vez en 1957 durante el juicio de Martin Salgo vs. Leland Stanford University Board of Trustees en California, EE.UU. La demanda legal versaba respecto a la responsabilidad del grupo de médicos tratantes sobre la discapacidad física de un paciente, secundaria a estudios radiológicos con fines diagnósticos. La sentencia judicial detalló que el personal médico está obligado a «obtener el consentimiento» e «informar adecuadamente» al paciente, antes de tomar la decisión de realizar un estudio diagnóstico o un tratamiento. La sentencia subrayó el derecho del paciente a una información de calidad y la obligación médica de brindar esta información[5,6].

Desde su concepción, el CI constituye uno de los temas más abordados y debatidos en el campo de la bioética. La revisión narrativa del tema, asociado al cáncer hereditario, busca ser punto de partida para la reflexión, que permita visualizar al CI más allá de una autorización y facilitar su entendimiento como un proceso[7-9].

Los orígenes del consentimiento informado: una mirada histórica

El CI se define como la anuencia dada por un individuo capaz, quien después de recibir la información necesaria, la comprende suficientemente y toma decisiones, sin coerción, para aceptar o rechazar la realización de un procedimiento médico o para participar de una investigación[10,11].

La historia del CI tiene su punto de partida en la experimentación con seres humanos durante la Segunda Guerra Mundial[12]. En 1931, el Ministerio de Sanidad del Reich alemán emitió una regulación relacionada con tratamientos médicos e investigación con humanos. En esta se reconocía el derecho del paciente, o representante legal, a otorgar su consentimiento para realizar acciones diagnósticas/terapéuticas, y a participar en ensayos clínicos y experimentos[13]. Sin embargo, esta normativa no fue aplicada en territorio alemán durante la Segunda Gran Guerra. Particularmente, se excluyó su aplicación con la comunidad judía y gitana en los campos de concentración.

Al concluir la guerra, el Tribunal de Núremberg, con los historiales atroces de experimentación con seres humanos, inició el establecimiento de principios morales, éticos y legales involucrados en la investigación con seres humanos[14]. De tal forma, la investigación ha guiado el desarrollo del CI en distintos contextos y orientado su aplicación en la práctica clínica. El ahora citado "Código de Núremberg", forjado en 1946, en su primer punto hace alusión al «consentimiento voluntario» del sujeto de investigación. El punto señala que el individuo debe ser capaz de consentir su participación en un entorno libre de presión, fraude, engaño o coacción. Así mismo, debe de tener a su disposición la información suficiente del estudio donde participará, incluyendo la naturaleza, duración y propósito de la práctica; inconvenientes y peligros previsibles y posibles efectos secundarios. Un punto relevante es que además de contar con la información, se debe asegurar su comprensión, como para permitir «una decisión lúcida y con conocimiento de causa»[15].

En 1948 la Organización de Naciones Unidas (ONU) adoptó el Código de Núremberg, lo que dio pie a otros documentos, como la Declaración de Helsinki[16]. Promulgada en 1964, en el contexto de la 18 Asamblea Mundial de Médicos, la Declaración de Helsinki contiene una serie de recomendaciones que buscan guiar la investigación biomédica en seres humanos[17]. Dichas recomendaciones se han mantenido vigentes gracias a actualizaciones periódicas. Recientemente se modificó respecto a las obligaciones postinvestigación, la investigación en grupos vulnerables y consideraciones sobre el uso de placebo[18].

Otros documentos legales han tomado como base la preservación de la salud y el respeto a la autonomía de los individuos, bandera del Código de Núremberg y de la Declaración de Helsinki. Ejemplos se encuentran en el Código de Ética de la Asociación Médica Mundial (AMM, 1954), los Principios de Ética Médica de la Asociación Médica Americana (2000), la Guía para la Protección de Sujetos Humanos del Departamento de Salud, Educación y Bienestar de los Estados Unidos (1971), así como la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, promulgada en 1984[19].

En el contexto de la jurisprudencia mexicana, la Norma Oficial Mexicana del Expediente Clínico (NOM-004-SSA3-2012) establece la obligatoriedad del CI en situaciones tales como: la hospitalización en pacientes psiquiátricos, las intervenciones quirúrgicas, los procedimientos para el control de la fertilidad, la participación en protocolos de investigación, los procedimientos diagnósticos o terapéuticos que impliquen riesgos (físicos, emocionales o morales), los procedimientos invasivos, los procedimientos que produzcan dolor físico o emocional, y los procedimientos socialmente invasivos, asociados a exclusión o estigmatización[20]. Así mismo, se evidencia la obligatoriedad del CI en la ya mencionada Ley General de Salud, el Reglamento de la Ley General de Salud, las leyes Estatales de Salud, el Reglamento de Servicios Médicos del IMSS, las normas emitidas por la Comisión Nacional de Certificación de Establecimientos de Salud y las Cartas de los Derechos de los Pacientes (CONAMED)[19].

Respecto al papel del CI en investigación, la Ley General de Salud en la materia en su capítulo I, artículos 20 al 27, detalla las características y requisitos del CI. Así mismo, la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Coinciden, ley y norma, en la virtud del CI como proceso, que lleva al sujeto de investigación a aceptar participar voluntariamente, una vez que ha recibido la información suficiente, oportuna, clara y veraz, sobre los riesgos y beneficios esperados de su participación[19,21].

La línea del tiempo del desarrollo del CI ilustra las consecuencias y riesgos sobrevenidos cuando los individuos no son llamados libremente a brindar su CI.

La ciencia y tecnología avanzan, teniendo la posibilidad de opciones de diagnóstico, tratamiento e investigación que involucran la información genética, por medio del análisis de los ácidos nucleicos que lo conforman. El CI que involucra el análisis del ácido desoxirribonucleico (ADN) germinal, con fines médicos y de investigación, amerita una evolución al ritmo de las necesidades en salud y en el conocimiento humano.

Tomando como prototipo el estudio de los genes que predisponen a cáncer, los cuales explican los síndromes de cáncer hereditario, se presentan los conceptos y el marco de manejo del CI en este tenor.

Cáncer hereditario y el consentimiento informado

El ser humano continuamente busca explicaciones para los diversos fenómenos que ocurren a su alrededor, como las enfermedades que lo aquejan. El cáncer exhibe percepciones únicas en áreas físicas, psicológicas y sociales. En este sentido, existe un grupo excepcional, constituido por personas que presentan una predisposición hereditaria para cáncer, asociada a alteraciones genéticas en genes de susceptibilidad a tumores. Fue en 1866 cuando el neuroanatomista Paul Broca publicó uno de los primeros reportes respecto al cáncer hereditario: la historia de cáncer de mama en 15 miembros de la familia de su esposa. La argumentación del Dr. Broca sobre que el caso constituía evidencia suficiente para demostrar la herencia del cáncer, resultó controvertida en su tiempo[22].

Hoy en día se reconoce que entre el 5 y el 10% de las neoplasias en general tienen su origen en una variante patogénica germinal, en alguno de los más de 100 genes de predisposición a cáncer[21]. En algunos tumores, como es el caso del cáncer de mama y de colon, se identifica un grupo adicional del 15 al 20% de pacientes con un componente familiar para la enfermedad, en los cuales no se identifica un origen monogénico, a pesar de múltiples casos oncológicos en un mismo grupo familiar[23,24].

Al considerarse una fracción minoritaria en la etiología del cáncer, los síndromes de cáncer hereditario se han considerado «enfermedades raras», lo cual se ha señalado como una barrera para su atención, incluyendo el acceso a los análisis moleculares[25]. Otra barrera reside en que es relativamente reciente el énfasis dado a la identificación de pacientes con cáncer hereditario, por su relación con las opciones terapéuticas, como tratamientos dirigidos, y la orientación del pronóstico clínico[25,26]. La comparación de los análisis genéticos somáticos en cáncer, con una mayor difusión y familiaridad en la práctica clínica, con lo realizado en cáncer hereditario, no es tema menor. En ambos casos, el acceso es limitado, por los costos e infraestructura que requieren. Los análisis genéticos tumorales brindan información práctica e inmediata para la toma de decisiones terapéuticas y pronóstico[27]. Los estudios germinales además permiten acciones de prevención de cáncer en el individuo y familia. Uno y otro ameritarían un CI. No obstante, en los estudios tumorales este es breve y simplificado, ya que se trata de estudios que buscan el entendimiento de un fenómeno biológico, con riesgos mínimos para el paciente (si ya se cuenta con una muestra previa por una cirugía o biopsia; o por una biopsia líquida, con mínima invasión para el paciente). Cuando el estudio tumoral está ligado a un proyecto de investigación, el CI estará enlazado al proyecto, siendo parte de un flujo de acciones para distinguir grupos o elegir brazos terapéuticos[28].

En tanto, los análisis germinales evidencian riesgos de herencia, brindan opciones terapéuticas, acciones de reducción de riesgo en otros órganos, y la posibilidad de identificar miembros familiares en riesgo de cáncer[21,23,24]. Por estas razones, los análisis en cáncer hereditario implican la realización de dos procesos para su mejor entendimiento: un CI y un asesoramiento genético[29].

Asesoramiento genético en cáncer hereditario

El asesoramiento genético en oncología es el proceso mediante el cual un paciente es evaluado en su historia personal y familiar, en búsqueda del riesgo hereditario de cáncer[30].

Se concibe en dos momentos, separados por la realización de un análisis genético, denominándose por tal motivo asesoramiento genético preprueba y asesoramiento genético posprueba. Durante el asesoramiento genético preprueba se incluye la explicación sobre las características de las pruebas de ADN germinal. En el asesoramiento genético posprueba se abordan las recomendaciones de tratamiento y seguimiento en cáncer hereditario, los mecanismos y riesgos de herencia, así como las acciones de prevención[24,30]. Este proceso ayuda al paciente a entender las condiciones genéticas y el alcance de estas. El impacto psicosocial del asesoramiento genético ha sido valorado como un factor importante para desencadenar o agudizar síntomas emocionales; el solo hecho de agendar una cita para asesoramiento genético puede generar ansiedad en un paciente y/o su familia. Así mismo, la evocación de recuerdos respecto a pérdidas familiares por cáncer provoca tristeza, culpa y miedo[31]. Algunos pacientes se preocupan por la posible discriminación por una condición hereditaria ante el seguro médico, la relación con la familia, la reacción de la pareja o el impacto del diagnóstico genético en sus decisiones reproductivas. Está demostrado que la información clara y detallada de los objetivos del estudio molecular disminuye la ansiedad[32]. Por ello se recomienda realizar el asesoramiento genético en paralelo a atención psicológica, en búsqueda del manejo correcto de las posibles reacciones negativas al proceso[31,32]. A medida de permitir la adaptación y salvaguardar la confidencialidad de la información, los resultados del estudio molecular germinal se brindan de forma individual, en el contexto del asesoramiento genético posprueba. Esta acción constituye otra diferencia con los estudios moleculares tumorales, ya que el resultado se recibe por los médicos tratantes, quienes explican los resultados de los estudios y lo aplican al diagnóstico y tratamiento. No se guarda un entorno de confidencialidad, y no amerita un asesoramiento genético preprueba y posprueba, como ocurre en los estudios de predisposición a cáncer[33].

Adicionalmente, el asesoramiento genético también cubre aspectos sociales como la posibilidad de discriminación por cáncer hereditario. En países como EE.UU., la discriminación laboral por motivos genéticos está regulada desde 1996; su reforma de salud, realizada en 2010, prohibió la posibilidad de negar un seguro médico usando la condición de preexistencia por condiciones genéticas[34]. Otros países, como México, aun no generan leyes o normas que protejan a pacientes con enfermedades congénitas o hereditarias, como es el caso de la predisposición a cáncer[35].

Dilemas bioéticos en cáncer hereditario: consentimiento informado y asesoramiento genético

Se han descrito retos bioéticos asociados a la realización de estudios genéticos en cáncer hereditario, dentro de los que resaltan: a) la trasmisión de información compleja, que amerita distintos niveles de profundidad o detalle en cada persona[36]; b) la manera de evaluar la comprensión del tema, resaltando el uso de términos poco habituales o técnicos para el común de la población[37,38]; c) el manejo de resultados y su repercusión, que pueden incluir hallazgos de variantes no reportadas, de significado incierto, o variantes en enfermedades con penetrancia disminuida; d) el entendimiento e implicaciones para el diagnóstico clínico de las interacciones epigenéticas, gen-ambiente o gen-gen[39]; e) la propiedad de la información genética obtenida y su disponibilidad en medios públicos[40], y f) el manejo de información que podría adquirir relevancia futura[41,42].

Dos procesos independientes pueden contribuir a solventar los retos expuestos. El primer proceso, el asesoramiento genético, brinda un enfoque educativo del objetivo del estudio (apoyo para la comprensión del padecimiento, herramienta para toma de decisiones médicas, prevención)[30,33]. El segundo proceso, el CI, buscará explicar los beneficios de realizar el estudio, las limitaciones y consideraciones del análisis. Así mismo, verificará el entendimiento de esta información, la competencia de quién recibe la información y que se realice de forma voluntaria[10,11]. Por la naturaleza de las pruebas moleculares en cáncer hereditario, el CI ha de realizarse tanto cuando se utilizan como parte de la

atención oncológica, como cuando las pruebas son parte de un protocolo de investigación[43]. En este rubro se considerarán en el CI los objetivos del proyecto, las obligaciones de los investigadores respecto al uso de los resultados, la confidencialidad y el destino de las muestras biológicas tras la conclusión de la investigación[8].

Sin embargo, la necesidad de hacer eficientes los procesos y ampliar el acceso a los estudios genéticos generó la alternativa de pruebas de acceso directo al consumidor[44]. Esto es, pruebas que no contemplan un CI en los términos descritos. El consumidor solicita un paquete que incluye aditamentos para obtener fácilmente una muestra biológica (p. ej., saliva) y se envía por paquetería. Habitualmente debe responder un cuestionario general, que incluye la aceptación de los términos y condiciones del servicio (lo que podría ser más cercano a un consentimiento). Los resultados se reciben por vía correo electrónico o correo convencional[44]. Los beneficios, riesgos y limitaciones de esta alternativa empiezan a ser ampliamente estudiados[44-46], con el cuestionamiento de las razones para impulsar o limitar su aplicación. Reflexiones al respecto se han vertido en foros internacionales, como el 11.º Congreso de Bioética (Rotterdam, 2012), donde se señaló que existen tres áreas de inusitado interés con relación al CI y la aplicación de nuevas tecnologías. Las áreas son el tamizaje neonatal, el tamizaje prenatal y la medicina genómica personalizada[47]. En el campo de la medicina genómica personalizada destacan los padecimientos oncológicos[48,49]. De esta forma, se ha buscado la construcción de consensos en bioética, que guíen la conducta en el tema. En México, el Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN), como parte de la Secretaría de Salud federal, enunció en el 2017 el *Decálogo de sobre los derechos de la persona respecto a su muestra biológica y su información genética* (Fig. 1), que busca plantear directrices de acción en el uso de muestras de ADN[50].



Figura 1. Decálogo sobre los derechos de la persona respecto a su muestra biológica y su información genética *(tomado de Instituto Nacional de Medicina Genómica, 2017[50]).*

Cáncer hereditario en México: ¿cómo se aplica el asesoramiento genético y el consentimiento informado?

En México, la evidencia encontrada de la aplicación del asesoramiento genético y el CI en cáncer hereditario recae en investigación. La mayoría de los estudios de cáncer hereditario que hasta el momento se han publicado tienen un carácter epidemiológico, al describir las frecuencias mutacionales encontradas en genes de alta predisposición para cáncer. Tal es el caso del síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (SMOH), atribuible mayormente a variantes patogénicas en los genes *BRCA1* y *BRCA2*. Se considera al SMOH como el síndrome de cáncer hereditario más frecuente en el mundo[23,24]. En el periodo comprendido entre el 2005 y el 2021 se han publicado nueve estudios que involucran a más de 2,000 pacientes con cáncer de mama y/u ovario, quienes contaron con el análisis molecular de los genes *BRCA*. La frecuencia mutacional germinal

encontrada oscila entre el 4.3 y el 23%, resaltando que los criterios de selección y abordaje de análisis molecular difiere considerablemente entre las publicaciones[51-59]. En al menos seis de estos proyectos se documenta que no se brindó de manera integral un asesoramiento genético preprueba y posprueba a los pacientes participantes. En la totalidad de las publicaciones se menciona que los pacientes firmaron una carta de CI[51-59]. ¿Cuál es la percepción de la importancia o no del asesoramiento genético en cáncer hereditario en México? No se encuentran publicaciones o datos que permitan reconocer estas experiencias, tanto en personas que se someten a valoraciones médicas en cáncer hereditario y se realizan estudios genéticos asociados, como en el personal médico y paramédico que se involucra en la atención de dichas personas y la solicitud de los estudios.

¿Cuál es la percepción de la importancia o no del CI cuando se realizan análisis moleculares en cáncer hereditario en México? Del mismo modo, no se encuentran publicaciones o reportes que aborden estas percepciones, salvo lo ya documentado en proyectos de investigación del SMOH[51-59]. Se reconoce que se realiza habitualmente como parte de las buenas prácticas de los laboratorios comerciales que efectúan los análisis en el territorio nacional, y que consta en el documento donde se autoriza la realización del estudio, auditable como parte de la gestión de calidad correspondiente. Sin embargo, no existe evidencia que permita examinar cómo se lleva a cabo el CI y si se concibe como un proceso.

Empero, existen referencias a la percepción del CI en México, al menos en la esfera de investigación. Estas hacen mención a la percepción del CI como un mero requisito, o trámite, inherente a la administración de los protocolos de investigación[19,60,61]. En una experiencia en el Hospital General Dr. Manuel Gea González, de la Ciudad de México, se documentó que el CI no se llevó a cabo de manera correcta, asociado al reporte por los investigadores involucrados de considerarlo un requisito innecesario, lo cual influyó negativamente en las personas que participaron en proyectos en esa época, quienes tuvieron poco o nulo conocimiento de las implicaciones de su participación[61].

Conclusiones

La atención e investigación en cáncer es uno de los campos más dinámicos y de creciente evolución. Las personas con una alta predisposición genética para desarrollar tumores han sido punta de lanza en el desarrollo de estrategias de diagnóstico, tratamientos personalizado y acciones de prevención. El CI para la realización de análisis de cáncer hereditario constituye un proceso comunicativo sobre las implicaciones personales y familiares del resultado del estudio. El asesoramiento genético es la herramienta educativa que permite reconocer la historia natural de las enfermedad y los mecanismos hereditarios. Aunque se trata de dos procesos independientes, las personas en quienes se realizan estudios genéticos en cáncer hereditario, tanto como acción clínica o de investigación, se benefician de la convergencia y sinergia del CI y el asesoramiento genético, ya que abonan a la adaptación de la condición médica, y a la toma de decisiones personales y familiares.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Beauchamp TL. Methods and principles in biomedical ethics. J Med Ethics, 2003;29(5):269-74.
2. Rothman DJ. Research, human: historical aspects. En: Post S, editor. Encyclopedia of Bioethics. New York: Reference USA; 1995. pp. 2248-58.
3. Gamble VN. Under the shadow of Tuskegee: African Americans and health care. Am J Public Health. 1997;87(11):1173-8.
4. Won OK. Institutional review board (IRB) and ethical issues in clinical research. Korean J Anesthesiol. 2012;62(1):3-12.
5. Kurtz SF. The law of informed consent: from “doctor is right” to “patient has rights”. Syracuse Law Rev. 2000;50(4):1243-60.
6. Salgo v. Leland Stanford etc. Bd. Trustees [Internet]. US: Justia. Disponible en: http://law.justia.com/cases/california/court-of-appeal/2d/154/560.html
7. Hammami MM, Al-Gaai EA, Al-Jawarneh Y, Amer H, Hammami MB, Eissa A, et al. Patients’ perceived purpose of clinical informed consent: Mill’s individual autonomy model is preferred. BMC Med Ethics. 2014;15:2.
8. Malik L, Kuo J, Yip D, Mejia A. How well informed is the informed consent for cancer clinical trials? Clin Trials. 2014;11(6):686-8.
9. Bromwich D, Rid A. Can informed consent to research be adapted to risk? J Med Ethics. 2015;41(7):521-8.
10. Feinholz-Klip D. El consentimiento informado en investigación con seres humanos. Revista Mexicana de Bioética. 2003;1(1):49-50.

11. Santillán P, Cabral A, Soto L. El consentimiento informado en la practica clínica y en la investigación médica. Rev Invest Clin. 2003;55:322-38.
12. Shuster E. Fifty years later: the significance of the Nuremberg Code. N Engl J Med. 1997;337(20):1436-40.
13. Faraone SV, Gottesman II, Tsuang MT. Fifty years of the Nuremberg Code: a time for retrospection and introspection. Am J Med Genet. 1997;74(4):345-7.
14. Shuster E. The Nuremberg Code: Hippocratic ethics and human rights. Lancet. 1998;351(9107):974-7.
15. Katz J. The Nuremberg Code and the Nuremberg Trial. A reappraisal. JAMA. 1996;276(20):1662-6.
16. Hellmann F, Verdi M, Schlemper BR Jr, Caponi S. 50th anniversary of the Declaration of Helsinki: the double standard was introduced. Arch Med Res. 2014;45(7):600-1.
17. Parsa-Parsi RW, Ellis R, Wiesing U. Fifty years at the forefront of ethical guidance: the World Medical Association declaration of Helsinki. South Med J. 2014;107(7):405-6.
18. Malik AY, Foster C. The revised Declaration of Helsinki: cosmetic or real change? J R Soc Med. 2016;109(5):184-9.
19. Vargas-Parada L, Flisser A, Kawa S. Consentimiento informado. En: Pérez-Tamayo R, Lisker R, Tapia R, editores. La construcción de la bioética: textos de bioética. Madrid: Fondo de Cultura Económica; 2007. pp. 119-126.
20. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012 Del Expediente Clínico [Internet]. México: Diario Oficial de la Federación; 15-10-2012 [consultado: 11 julio 2022]. Disponible en: https://dof.gob.mx/nota_detalle_popup.php?codigo=5272787
21. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 Del Expediente Clínico [Internet]. México: Diario Oficial de la Federación; 04-01-2013 [consultado: 11 Julio 2022]. Disponible en: https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013#gsc.tab=0
22. Broca, P. Traite des tumeurs. Asselin; 1866.
23. Rahman N. Realizing the promise of cancer predisposition genes. Nature. 2014;505(7483):302-8.
24. Lindor NM, McMaster ML, Lindor CJ, Greene MH; National Cancer Institute, Division of Cancer Prevention, Community Oncology and Prevention Trials Research Group. Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes - second edition. J Natl Cancer Inst Monogr. 2008;(38):1-93.
25. Swink A, Nair A, Hoof P, Matthews A, Burden C, Johnson K, et al. Barriers to the utilization of genetic testing and genetic counseling in patients with suspected hereditary breast and ovarian cancers. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2019;32(3):340-4.
26. Trosman JR, Weldon CB, Douglas MP, Kurian AW, Kelley RK, Deverka PA, et al. Payer coverage for hereditary cancer panels: Barriers, opportunities, and implications for the precision medicine initiative. J Natl Compr Canc Netw. 2017;15(2):219-28.
27. Reed EK, Steinmark L, Seibert DC, Edelman E. Somatic testing: Implications for targeted treatment. Semin Oncol Nurs. 2019;35(1):22-33.
28. Mandelker D, Donoghue M, Talukdar S, Bandlamudi C, Srinivasan P, Vivek M, et al. Germline-focussed analysis of tumour-only sequencing: recommendations from the ESMO Precision Medicine Working Group. Ann Oncol. 2019;30(8):1221-31.
29. Dillon J, Ademuyiwa FO, Barrett M, Moss HA, Wignall E, Menendez C, et al. Disparities in genetic testing for heritable solid-tumor malignancies. Surg Oncol Clin N Am. 2022;31(1):109-26.
30. Riley BD, Culver JO, Skrzynia C, Senter LA, Peters JA, Costalas JW, et al. Essential elements of genetic cancer risk assessment, counseling, and testing: updated recommendations of the National Society of Genetic Counselors. J Genet Couns. 2012;21(2):151-61.
31. AlHilli MM, Pederson HJ. Controversies in hereditary cancer management. Obstet Gynecol. 2021;137(5):941-55.
32. Culver JO, Ricker CN, Bonner J, Kidd J, Sturgeon D, Hodan R, et al. Psychosocial outcomes following germline multigene panel testing in an ethnically and economically diverse cohort of patients. Cancer. 2020;127(8):1275-85.
33. García-Foncillas J, Argente J, Bujanda L, Cardona V, Casanova B, Fernández-Montes A, et al. Milestones of precision medicine: An innovative, multidisciplinary overview. Mol Diagn Ther. 2020;25(5):563-76.
34. Steck MB, Hassen E. Genetic nondiscrimination laws: What oncology nurses need to know. Semin Oncol Nurs. 2019;35(1):107-15.
35. Rojas-Martínez A. Confidentiality and data sharing: vulnerabilities of the Mexican Genomics Sovereignty Act. J Community Genet. 2015;6(3):313-9.
36. May T, Zusevics KL, Derse A, Strong KA, Jeruzal J, La Pean Kirschner A, et al. The limits of traditional approaches to informed consent for genomic medicine. HEC Forum. 2014;26(3):185-202.
37. Henderson GE, Wolf SM, Kuczynski KJ, Joffe S, Sharp RR, Parsons DW, et al. The challenge of informed consent and return of results in translational genomics: empirical analysis and recommendations. J Law Med Ethics. 2014;42(3):344-55.
38. Morgenstern J, Hegele RA, Nisker J. Simple genetics language as source of miscommunication between genetics researchers and potential research participants in informed consent documents. Public Underst Sci. 2015;24(6):751-66.
39. Newson AJ, Leonard SJ, Hall A, Gaff CL. Known unknowns: building an ethics of uncertainty into genomic medicine. BMC Med Genomics. 2016;9(1):57.
40. Kaphingst KA, Facio FM, Cheng MR, Brooks S, Eidem H, Linn A, et al. Effects of informed consent for individual genome sequencing on relevant knowledge. Clin Genet. 2012;82(5):408-15.
41. Appelbaum PS, Waldman CR, Fyer A, Klitzman R, Parens E, Martinez J, et al. Informed consent for return of incidental findings in genomic research. Genet Med. 2014;16(5):367-73.
42. Platt J, Bollinger J, Dvoskin R, Kardia SL, Kaufman D. Public preferences regarding informed consent models for participation in population-based genomic research. Genet Med. 2014;16(1):11-8.
43. Blanchette PS, Spreafico A, Miller FA, Chan K, Bytautas J, Kang S, et al. Genomic testing in cancer: patient knowledge, attitudes, and expectations. Cancer. 2014;120(19):3066-73.
44. Majumder MA, Guerrini CJ, McGuire AL. Direct-to-consumer genetic testing: Value and risk. Annu Rev Med. 2021;72:151-66.
45. Ramos E, Weissman SM. The dawn of consumer-directed testing. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2018;178(1):89-97.
46. Marchant G, Barnes M, Evans JP, LeRoy B, Wolf SM; LawSeq Liability Task Force. From genetics to genomics: Facing the liability implications in clinical care. J Law Med Ethics. 2020;48(1):11-43.
47. Bunnik EM, de Jong A, Nijsingh N, de Wert GM. The new genetics and informed consent: differentiating choice to preserve autonomy. Bioethics. 2013;27(6):348-55.
48. McGowan ML, Settersten RA Jr, Juengst ET, Fishman JR. Integrating genomics into clinical oncology: ethical and social challenges from proponents of personalized medicine. Urol Oncol. 2014;32(2):187-92.
49. Meiser B, Storey B, Quinn V, Rahman B, Andrews L. Acceptability of, and information needs regarding, next-generation sequencing in people tested for hereditary cancer: A qualitative study. J Genet Couns. 2016;25(2):218-27.
50. Instituto Nacional de Medicina Genómica. Decálogo sobre los Derechos de la Persona respecto a su muestra biológica y su información genética [Internet]. México: Instituto Nacional de Medicina Genómica; 2017 [consultado: 11 julio 2022]. Disponible en: https://www.inmegen.gob.mx/media/photologue/photos/decalogo.jpg?fbclid=IwAR1wWxCT8PSPBhgnBlNHUW4EMLVRzI0VRJUbT2cczDzZOtY3gNvXiuL7O6A
51. Calderón-Garcidueñas AL, Ruiz-Flores P, Cerda-Flores RM, Barrera-Saldaña HA. Clinical follow up of Mexican women with early onset of breast cancer and mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes. Salud Publica Mex. 2005;47:110-5.
52. Vidal-Millán S, Taja-Chayeb L, Gutiérrez-Hernández O, Ramírez Ugalde MT, Robles-Vidal C, Bargallo-Rocha E, et al. Mutational analysis of BRCA1 and BRCA2 genes in Mexican breast cancer patients. Eur J Gynaecol Oncol. 2009;30(5):527-30.
53. Vaca-Paniagua F, Alvarez-Gomez RM, Fragoso-Ontiveros V, Vidal-Millan S, Herrera LA, Cantú D, et al. Full-exon pyrosequencing screening of BRCA germline mutations in Mexican women with inherited breast and ovarian cancer. PLoS One. 2012;7(5):e37432.
54. Villarreal-Garza C, Weitzel JN, Llacuachaqui M, Sifuentes E, Magallanes-Hoyos MC, Gallardo L, et al. The prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations among young Mexican women with triple-negative breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2015;150(2):389-94.
55. Villarreal-Garza C, Alvarez-Gómez RM, Pérez-Plasencia C, Herrera LA, Herzog J, Castillo D, et al. Significant clinical impact of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Mexico. Cancer. 2015;121(3):372-8.
56. Quezada Urban R, Díaz Velásquez CE, Gitler R, Rojo Castillo MP, Sirota Toporek M, Figueroa Morales A, et al. Comprehensive analysis of germline variants in Mexican patients with hereditary breast and ovarian cancer susceptibility. Cancers (Basel). 2018;10(10):361.
57. Zayas-Villanueva OA, Campos-Acevedo LD, Lugo-Trampe JJ, Hernández-Barajas D, González-Guerrero JF, Noriega-Iriondo MF, et al. Analysis of the pathogenic variants of BRCA1 and BRCA2 using next-generation sequencing in women with familial breast cancer: a case-control study. BMC Cancer. 2019;19(1):722.
58. Fernández-Lopez JC, Romero-Córdoba S, Rebollar-Vega R, Alfaro-Ruiz LA, Jiménez-Morales S, Beltrán-Anaya F, et al. Population and breast cancer patients' analysis reveals the diversity of genomic variation of the BRCA genes in the Mexican population. Hum Genomics. 2019;13(1):3.
59. Gallardo-Rincón D, Álvarez-Gómez RM, Montes-Servín E, Toledo-Leyva A, Montes-Servín E, Michel-Tello D, et al. Clinical Evaluation of BRCA1/2 Mutation in Mexican Ovarian Cancer Patients. Transl Oncol. 2020;13(2):212-20.
60. Lorda SP, Judez GJ. Consentimiento informado. Bioética para clínicos. Med Clin. 2001;117(3):99-106.
61. Lifshitz-Guinzberg A. Informed consent: more than research authorization. Cir Cir. 2005;73(1):1-2.