

Medicina de precisión y serendipia genética: hallazgos secundarios al realizar secuenciación de exomas

Francisca Sepúlveda B.^(1,), Rosa Pardo V.^(1,2)

⁽¹⁾Sección Genética, Departamento de Medicina, HCUCH

⁽²⁾Unidad de Neonatología, Depto. de Ginecología y Obstetricia, HCUCH

SUMMARY

This review examines the current state of secondary findings (SF) in clinical exome sequencing, including their frequency, clinical relevance, ethical implications, psychological impact, and future perspectives in preventive and personalized medicine. A comprehensive literature review was conducted analyzing recent publications on SF in exome sequencing, including prevalence studies, clinical management guidelines, ethical frameworks, and psychological impact assessments. The prevalence of SF ranges from 1.1% to 8% across different populations, with the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) expanding its recommended gene list for reporting SF from 56 genes in 2013 to 81 genes in 2023. Studies indicate that while SF disclosure can initially cause psychological distress, most patients value this information for its preventive potential. Technical challenges include variable coverage of SF genes across laboratories and limitations in detecting copy number variants, while cost-effectiveness studies suggest modest healthcare cost increases associated with SF disclosure. Secondary findings in exome sequencing offer significant opportunities for preventive medicine while presenting complex clinical, psychological, and ethical challenges, where standardization of practices, improved analytical tools, and focus on education and equity are crucial for maximizing their benefits in genomic medicine.

Keywords: exome, incidental findings, preventive medicine, genetic testing, ethics

Fecha recepción: 27 enero 2025 | Fecha aceptación: 28 marzo 2025

INTRODUCCIÓN

Las tecnologías de secuenciación de nueva generación (NGS) permiten el análisis molecular de varios genes al mismo tiempo (mediante paneles), del conjunto de secuencias codificantes del

ADN (exomas) o del genoma completo. En la era de la medicina genómica, y con el uso de tecnologías de NGS, la comunidad médica se ha visto enfrentada a un importante desafío: cómo manejar la gran cantidad de información y datos genéticos que genera⁽¹⁾.

Los hallazgos secundarios (HS) en la secuenciación de exomas son variantes patogénicas o probablemente patogénicas que se detectan en genes que no están directamente relacionados con el motivo por el cual fue indicado el examen, pero que pueden tener implicancias médicas significativas. Son considerados “médicamente accionables”, es decir, pueden influir en la prevención, manejo o seguimiento del paciente y/o de sus familiares para mejorar el pronóstico de quienes los portan^(1,2). Estos hallazgos se clasifican en categorías de acuerdo a los genes que están afectados, siendo estas cáncer, cardiovascular, errores innatos del metabolismo y miscelánea⁽³⁾.

El Colegio Americano de Genética Médica y Genómica (ACMG) es la organización que periódicamente revisa y actualiza el listado de los genes en los cuales se reportarán HS conforme a la evidencia disponible. En 2013 se recomendó, por primera vez, que los laboratorios informaran variantes patogénicas en 56 genes accionables⁽¹⁾, los cuales ascendieron a 81 en la última versión de este listado (v3.2), publicada en 2023⁽³⁾.

Originalmente se predijo que los HS de detectarían en ~1% de los individuos a quienes se les realizara un exoma⁽¹⁾. No obstante, estudios recientes reportan que su frecuencia pudiese llegar incluso hasta 8%⁽⁴⁻⁶⁾.

Si bien la identificación de HS puede tener un impacto en el manejo clínico del paciente, el acceso a esta información requiere considerar varios aspectos técnicos, éticos, psicológicos y económicos, efectos que podrían incluso extenderse a sus familiares⁽¹⁾.

El objetivo de este artículo es proporcionar una revisión sobre los HS en la secuenciación de exomas en el contexto de la práctica clínica, considerando su frecuencia, relevancia clínica, implicancias éticas, el impacto psicológico que pueden generar, así como las recomendaciones internacionales para su

manejo y su rol a futuro en el contexto de la medicina preventiva y personalizada.

SECUENCIACIÓN DEL EXOMA

En una secuenciación de exoma se analizan todos los exones, es decir, aquellos segmentos del genoma que corresponden a las regiones codificantes y que representan entre el 1 y el 2% del genoma completo. Este examen es el más empleado en el estudio de patologías genéticas debido a su alto rendimiento. Su empleo ha logrado encontrar el 85% de las variantes genéticas asociadas a enfermedades en el ser humano⁽⁷⁾.

Si bien el exoma es un examen empleado para el estudio de personas con sospecha de una enfermedad genética sin fenotipo claro para alguna de ellas, presenta, como todo examen, algunas limitaciones y desafíos técnicos que pueden afectar la identificación de algunas variantes, incidentales o no.

Una de las principales limitaciones del exoma hace referencia a una cobertura inadecuada de ciertas regiones genómicas. La cobertura se refiere al porcentaje del exoma objetivo que ha sido secuenciado al menos una vez. En el caso específico de los genes recomendados para HS por la ACMG, Gotway *et al.* (2020)⁽⁸⁾ demostraron una importante variabilidad entre laboratorios, con un coeficiente de variación que alcanzó hasta un 71% en uno de ellos. Esta inconsistencia en la cobertura puede resultar en falsos negativos en el análisis de HS, lo que podría tener implicaciones significativas para el asesoramiento genético y el manejo clínico de los pacientes.

Otra de las limitaciones o desafíos técnicos que tiene la secuenciación de exomas es su capacidad limitada para detectar variaciones en el número de copias (CNVs). Una CNV se produce cuando hay aumento o disminución en el número de bases

estándar en un segmento de ADN de más de mil pares de bases. Y según la extensión de las CNVs pueden afectar uno o varios genes simultáneamente, generando muchas veces patologías⁽⁹⁾.

En este contexto, la detección de CNVs mediante los datos de secuenciación del exoma corresponde a un análisis complejo, debido principalmente a la naturaleza no continua de la captura de los exones y a la amplificación irregular de las regiones que contienen un alto contenido de guanina y citosina (GC). De hecho, la evidencia actual muestra que la detección es más limitada cuando hay tres o menos exones involucrados, mientras que cuando hay más de tres exones afectados, la mayor cantidad de datos disponibles permite compensar estas variaciones técnicas. Estas limitaciones, particularmente en segmentos pequeños, pueden resultar en falsos negativos^(7,10).

PREVALENCIA DE LOS HALLAZGOS SECUNDARIOS

La prevalencia de HS en la secuenciación de exomas varía según la población y el contexto del estudio. En general, la frecuencia reportada de HS oscila entre 1,1% y 8%^(5,11). La frecuencia mayor ha sido reportada en una muestra con alta consanguinidad (60%) en Arabia Saudita⁽⁵⁾.

Existe una amplia variabilidad en la prevalencia reportada de HS (ver Tabla 1), la que podría ser explicada por diferentes factores como:

1. La fecha de publicación de los artículos, ya que la lista de la ACMG se ha ido actualizando con el tiempo y se han ido incorporando más genes y actualizando los criterios de clasificación de variantes. Por ejemplo, la primera versión del 2013 incluía 56 genes⁽¹⁾ y la última versión del 2023 cuenta con 81 genes⁽³⁾, lo que hace que estudios de diferentes años no sean directamente comparables.

2. Las variantes consideradas como relevantes para ser informadas como HS, ya que, algunos autores consideran sólo las incluidas en la lista del ACMG y otros agregan variantes en otros genes basados en evidencia emergente o guías institucionales propias^(4,5,11-14).
3. Las poblaciones estudiadas porque la frecuencia de variantes patogénicas puede variar significativamente entre diferentes grupos poblacionales, las cuales además pueden tener alta consanguinidad e incrementar la detección de enfermedades recesivas⁽⁵⁾.
4. El año de procesamiento de las muestras, ya que tanto los aspectos técnicos como las tecnologías de secuenciación y los algoritmos de análisis han mejorado significativamente con el tiempo, permitiendo una mejor detección de variantes⁽⁴⁾.
5. Por el descubrimiento de nuevos genes causales de enfermedad e incremento en el número de variantes patogénicas en genes ya conocidos, lo cual es un efecto secundario al creciente aprendizaje en la lectura del significado del genoma humano y su relación causal con diversas patologías⁽¹¹⁾.

RELEVANCIA CLÍNICA DE LOS HALLAZGOS SECUNDARIOS

El manejo clínico de los HS representa un desafío para los profesionales de la salud y es un tema que debe ser abordado en forma personalizada. Este proceso abarca desde que se realiza el asesoramiento pretest hasta la entrega de su resultado y en muchos casos, demanda el seguimiento a largo plazo del paciente y/o de sus familiares.

En primer lugar, es fundamental obtener un consentimiento informado por parte del paciente previo a la realización de un exoma. Por lo general, este consentimiento se obtiene en la instancia de asesoramiento genético pretest y es en este momento cuando se informa de la posibilidad de

Tabla 1. Porcentaje de detección de hallazgos secundarios en lectura de exomas

Referencia	Año	Población	HS según ACMG	Otros HS	Categorías HS	Familiares positivos (%)****
eMERGE Network ⁽¹¹⁾	2020	21.915 estadounidenses	2,5% *	0,48% (53 genes)	Cáncer: 1,38% Cardiovascular: 0,87% Metabólicos/ Hipercolesterolemia: 0.5%	ND
Aloraini T., et al ⁽⁵⁾	2020	1.254 sauditas (60% consanguinidad)	8%*	No	Cardiovascular 3,1% Cáncer 1,9% Enfermedad metabólicas 1,5% Trastorno tejido esquelético 1,5%	33,3%
Horiuchi Y., et al ⁽¹²⁾	2021	2.480 japoneses	1,1%*	0,4% (13 genes)	Cáncer: 0,7% Cardiovascular: 0,3%	7,1%
Martone S., et al ⁽⁴⁾	2022	383 italianos	7%**	ND	Cáncer: 33,3% Cardiovascular: 16,7% Metabólicos/ Hipercolesterolemia: 12,5%	ND
Carrasco E., et al ⁽¹³⁾	2023	533 italianos	2,1%**	ND	Cáncer: 33,3% Cardiovascular: 16,7% Metabólicos/ hipocolesterolemia: 12,5%	43%
Wenderholm et al ⁽¹⁰⁾	2025	5.201 alemanes	1,4%*	ND	Cardiovascular: 100%***	26,5%

HS: Hallazgos secundarios

ACMG: American College of Medical Genetics and Genomics

ND: No disponible

* Listado ACMG que incluía 59 genes

** Listado ACMG v.3.2

*** Sólo buscaba hallazgos secundarios de esta categoría

**** No todos los familiares son analizados.

identificar al realizar un exoma, no sólo variantes asociadas a la patología para la cual se solicita, sino que existe también la posibilidad de que se detecten HS, debiendo explicarse a la persona sus implicancias y que es su opción aceptar o no que le sea entregada esta información, así como que esa decisión no afectará el resultado del examen ni su atención médica por su patología de base. Esta instancia de asesoramiento es fundamental para que el paciente comprenda los posibles resultados y sus implicancias para que de manera informada pueda firmar su consentimiento⁽¹⁵⁾.

Una vez que se recibe el resultado de un examen en el que se ha identificado un HS, corresponde realizar una revisión de la misma en la literatura y bases de datos genómicos, teniendo en cuenta los antecedentes del paciente y posteriormente se le debe comunicar sobre su detección. Muchas veces se debe ahondar en la evaluación clínica y recopilar más antecedentes personales y familiares, y en algunas ocasiones, incluso, solicitar exámenes complementarios con el objetivo de determinar la presencia de manifestaciones de la patología asociadas a la variante descrita⁽¹⁶⁾. Posterior a esta

evaluación y dependiendo de la naturaleza de la variante y del gen identificado, la gestión a largo plazo puede implicar seguimiento regular por parte de diversos especialistas o tratamientos específicos⁽¹⁶⁾. Es así como, por ejemplo, en caso de identificar una variante que se asocia a riesgo de cáncer hereditario, el manejo puede incluir una vigilancia estricta con exámenes periódicos o incluso cirugías profilácticas en casos de alto riesgo⁽¹⁴⁾. En el caso de variantes asociadas a enfermedades cardiovasculares, el manejo puede implicar evaluación por parte de un cardiólogo, modificaciones en el estilo de vida, y en algunos casos, fármacos o instalación de dispositivos especializados⁽¹¹⁾.

Otro aspecto por evaluar es que, si el paciente a quien se le realiza el exoma es un feto, un HS puede influir en decisiones críticas sobre el curso del embarazo. Se ha descrito el caso de una pareja que decidió interrumpir su embarazo tras la identificación de una variante patogénica de novo en el gen *SCN1A*, la cual se asocia con una forma severa de epilepsia infantil⁽¹⁷⁾. Si bien este gen no está incluido en el listado oficial de genes recomendados por la ACMG para el reporte de HS, el caso ilustra el impacto que puede tener la identificación de variantes patogénicas durante el período prenatal.

Además de las conductas a tomar con el paciente mismo, la detección de un HS puede llegar a tener implicancias en sus familiares. Al momento de explicar al paciente sobre su HS, se le refiere si algún(os) familiar(es) pudiese portar también la variante, siendo su opción compartir esta información con sus parientes. Aquellos familiares que deseen estudiarse deberán acudir a asesoramiento genético y en caso de así desearlo, se les indicaría el análisis de la variante, exámenes que son conocidos como estudios de cascada, es decir, estudios que permiten identificar familiares portadores de variantes tras identificar un caso en la familia⁽¹⁸⁾.

Así, por ejemplo, en el estudio de Carrasco *et al*⁽¹⁴⁾, la identificación de HS llevó al estudio de familiares y posteriormente, al establecimiento de programas de vigilancia para aquellos portadores de la variante de alto riesgo para desarrollar cáncer (incluyendo al caso índice y sus familiares), lo que permitió detectar la presencia precoz de neoplasias en el 20% de los individuos vigilados (los que incluían, tanto casos índice como familiares), ninguno de los cuales tenía seguimiento oncológico previo por ausencia de antecedentes familiares de cáncer.

IMPACTO PSICOSOCIAL EN PACIENTES Y FAMILIAS

Una vez que un paciente y su familia reciben la noticia de un HS, esta instancia puede generar un impacto significativo a nivel emocional y psicológico. Nolan J *et al* 2024, tras realizar un estudio cualitativo con los participantes del proyecto 100.000 Genomas⁽¹⁹⁾, iniciativa clínica y de investigación a cargo del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido en la que se les ofreció la posibilidad de ser notificados si se detectaba un HS, observaron que muchos participantes experimentaron sorpresa al recibir los HS, refiriendo en muchos casos a que se debía a una falta de comprensión del consentimiento informado firmado. Dentro de la gama de respuestas emocionales manifestadas en este mismo estudio, se incluyeron ansiedad y preocupación, sobre todo cuando los hallazgos estaban relacionados con predisposición al cáncer⁽¹⁹⁾.

En la misma línea, en 2021, Schoot *et al*⁽²⁰⁾ describieron que recibir el reporte de un hallazgo de HS inicialmente puede tener un impacto psicológico significativo, refiriendo que la mayoría de los participantes en su estudio se habían sentido abrumados o conmocionados, pero que pese a ello, la mayoría manifestó que se volvería a someter a pruebas genéticas, a pesar del impacto inicial y sabiendo lo que saben ahora⁽²⁰⁾.

En resumen, los HS en exomas pueden generar diversos tipos de respuestas emocionales y psicosociales. La comprensión por parte de los pacientes y el manejo de estos hallazgos por parte del personal de salud pueden ser complejos, por lo que es fundamental contar con una adecuada instancia de asesoramiento genético pre y post test, así como apoyo emocional postentrega de resultados, para tratar de mitigar el impacto negativo y maximizar los beneficios clínicos que tienen este tipo de resultados^(19,20).

COSTOS

Un estudio publicado en 2019 por Hart *et al*⁽²¹⁾ reportó que la divulgación de los HS muestra poco o ningún impacto negativo en los participantes y que sólo aumentó modestamente los costos de atención médica; sin embargo, los autores plantearon que se requerían más estudios. En esta línea de trabajo, desde el año 2023 se está realizando un estudio prospectivo observacional que evaluará la relación costo-efectividad de reportar HS en la secuenciación genómica realizada en niños con condiciones genéticas (Ungar *et al*, 2023) (22). Este estudio incluirá un seguimiento de al menos dos años, tanto de los casos positivos como de sus familiares, e incorporará no solo los costos directos del sistema de salud, sino también el impacto social y su utilidad clínica. Se espera que los resultados de este protocolo proporcionen mayor evidencia en esta área.

ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

La identificación de HS en la secuenciación de exomas ha generado controversias del punto de vista ético y legal en la comunidad médica y científica, debido a que estos hallazgos plantean en algunos casos dilemas complejos que involucran consideraciones tales, como la autonomía del paciente, el consentimiento informado, la accionabilidad clínica y la privacidad de los datos.

Uno de los principios fundamentales de la ética médica es la autonomía. En contexto de estudios moleculares amplios, tales como los exomas, los pacientes deben ser informados sobre la posibilidad de tener HS y lo que ello significa y, a su vez, tener la opción de decidir si desean o no recibir esta información, lo que, como ya fue mencionado, debe estar certificado con la firma de un consentimiento informado⁽²³⁾.

Por otro lado, entre los profesionales que trabajan en genética médica existe consenso respecto a que se deben comunicar sólo los HS que se consideren “medicamente accionables”. Esta determinación implica que los hallazgos tienen un impacto significativo en la salud del paciente y para los cuales se dispone de opciones de tratamiento o prevención. A pesar de esto, esta interpretación de accionabilidad no es transversal en la comunidad médica, así como tampoco se dispone, en muchos casos, de acceso universal a las medidas a implementar para mejorar las condiciones de quienes las porten, lo que plantea un desafío para lograr un consenso sobre su divulgación⁽²⁴⁾.

En el ámbito de las recomendaciones y directrices de organismos internacionales, la ACMG ha establecido ciertas pautas de orientación para abordar los HS. Estas recomendaciones sugieren analizar sólo un grupo específico de genes durante los procesos de secuenciación exómica o genómica con fines diagnósticos, insistiendo además en la importancia de contar con un consentimiento informado detallado y en el respeto al derecho del paciente de rechazar cierta información genética⁽²⁵⁾.

En lo que respecta a los pacientes menores de edad, la entrega de esta información es particularmente delicada. Uno de los principales dilemas éticos en este ámbito es el equilibrio entre el derecho que tienen los padres o cuidadores de conocer información relevante para la salud de sus hijos y, por

otro lado, el respeto por la autonomía del menor. En este sentido, la ACMG recomienda la búsqueda y reporte de HS accionables, independientemente de la edad del paciente⁽²⁶⁾.

Por último y un tema no menor en el ámbito ético y legal, es el manejo confidencial de los datos genéticos. Existe consenso en que los datos genéticos de un individuo deben ser manejados de manera confidencial y que cualquier divulgación debe ser realizada con el consentimiento explícito del paciente o de sus tutores legales en el caso de menores de edad⁽²⁷⁾.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Como se ha revisado en este artículo, los HS ofrecen la oportunidad de detectar precozmente ciertas enfermedades genéticas y además, plantean complejos escenarios clínicos, psicológicos y éticos que requieren un manejo meticuloso y personalizado.

Desde una perspectiva futura, es probable que estos hallazgos y sus implicancias experimenten una evolución en varios aspectos, tales como el incremento en el número del listado de genes accionables ante la creciente identificación de aquellos asociados a diversas enfermedades, lo que podría aumentar la frecuencia con la que se identifican estos HS y aumentar la complejidad de su interpretación, así como las directrices y pautas que rigen su manejo.

Por otra parte, la interpretación de estos HS es un desafío desde el punto de vista técnico, y en este sentido, resulta fundamental considerar mejorar las herramientas analíticas con ese fin. Esto incluye desarrollar nuevos algoritmos que ayuden a identificar e interpretar variantes complejas y también el uso de tecnologías complementarias a la secuenciación de exoma o genoma, como, por ejemplo, complementar el análisis genómico con

otros enfoques “ómicos” para mejorar, tanto el rendimiento diagnóstico como la interpretación de los resultados. En particular, hay evidencia cada vez mayor de que la secuenciación del transcrito de la mano con la secuenciación de exoma/genoma podría mejorar los rendimientos diagnósticos⁽²⁸⁾. La integración de estas tecnologías podría, además de mejorar la detección de variantes patogénicas, contribuir a una mejor detección e interpretación de los HS.

Otro punto que se debe tener en consideración son las discrepancias o desacuerdos que existen entre diferentes sociedades científicas, respecto a ciertos aspectos fundamentales que conciernen a los HS. Así, la Sociedad Europea de Genética Humana (ESHG) y el Colegio Canadiense de Genetistas Médicos (CCMG) proponen que el análisis del exoma se focalice en los genes que sean relevantes para la condición primaria del paciente. En tanto, la ACMG recomienda, además, la búsqueda activa de variantes patogénicas en genes accionables específicos a voluntad del paciente o sus tutores. Otra discrepancia radica en el manejo de los HS en menores de edad: mientras la ACMG recomienda informar sobre condiciones de inicio en la adultez en niños, el CCMG se opone a esta práctica⁽²³⁾.

Esta variabilidad sobre la gestión de los HS puede obstaculizar aún más su interpretación, la colaboración entre instituciones y eventualmente dificultar la estandarización de políticas para su manejo. Por estas razones es que se vuelve fundamental abordar estas discrepancias para poder avanzar en generar un enfoque más uniforme que facilite, tanto la interpretación como el manejo de estos hallazgos en la práctica clínica.

A su vez, es muy relevante efectuar el seguimiento y análisis de costos de las personas a quienes se les detectan HS, así como a sus familiares que porten las variantes, de manera de objetivar la

relación costo beneficio de contar con esta información, pero dichos estudios no debieran contemplar sólo los aspectos económicos y de salud, sino todos los procesos en torno a calidad de vida de los sujetos.

Con todo lo expuesto, es claro que el manejo de los HS evolucionará y generará una amplia cantidad de información, para la cual los programas de educación para profesionales de la salud deben estar preparados, de tal modo de fomentar la alfabetización genética en todos ellos para el adecuado enfrentamiento de personas con HS.

No debemos dejar de mencionar, además, que al escalar los estudios genéticos de exoma a genoma, la frecuencia de HS se incrementará aún más. Estudios actuales ya reportan frecuencias cercanas al 9%, para las cuales podrían extrapolarse los aprendizajes que hemos tenido con el enfrentamiento de los HS en los exomas⁽⁶⁾.

Finalmente, es importante mencionar que si bien el costo de realizar la secuenciación de un exoma ha disminuido significativamente desde su implementación⁽²⁹⁾, aún existe el problema de la disparidad de acceso a estos exámenes. Se deben desarrollar estrategias para mejorar la equidad de acceso y de esta forma garantizar que los beneficios de estos avances estén disponibles equitativamente para toda la población en general.

En conclusión, si bien los HS ofrecen oportunidades relevantes para la medicina preventiva y personalizada, también presentan desafíos complejos que requieren ser abordados desde un punto de vista interdisciplinario. La estandarización de las prácticas que rigen su manejo entre diferentes instituciones y países junto con un enfoque en la educación y la equidad cumplen un rol crucial para aprovechar plenamente el potencial de estos hallazgos en beneficio de los pacientes y la investigación genómica.

REFERENCIAS

1. Green RC, Berg JS, Grody WW, Kalia SS, Korf BR, Martin CL *et al.* ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med* 2013;15:565-74.
2. Krier JB, Green RC. Management of incidental findings in clinical genomic sequencing. *Curr Protoc Hum Genet* 2015;87:9.23.1-16.
3. Miller DT, Lee K, Abul-husn NS, Amendola LM, Brothers K, Chung WK *et al.* ACMG SF v3.2 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2023;26:100866.
4. Martone S, Buonagura AT, Marra R, Rosato BE, del Giudice F, Bonfiglio F *et al.* Clinical exome-based panel testing for medically actionable secondary findings in a cohort of 383 Italian participants. *Front Genet* 2022;13:956723.
5. Aloraini T, Alsubaie L, Alasker S, Al Muitiri A, Alswaid A, Eyiad W *et al.* The rate of secondary genomic findings in the Saudi population. *Am J Med Genet A* 2022;188:83-8.
6. Saeidian AH, March ME, Youssefian L, Watson DJ, Bhandari E, Wang X *et al.* Secondary ACMG and non-ACMG genetic findings in a multiethnic cohort of 16,713 pediatric participants. *Genet Med* 2024;26:101225.
7. Fromer M, Moran JL, Chambert K, Banks E, Bergen SE, Ruderfer DM *et al.* Discovery and statistical genotyping of copy-number variation from whole-exome sequencing depth. *Am J Hum Genet* 2012;91:597-607.
8. Gotway G, Crossley E, Kozlitina J, Xing C, Fan J, Hornbuckle C *et al.* Clinical exome studies have inconsistent coverage. *Clin Chem* 2020;66:199-206.
9. Zanardo EA, Monteiro FP, Chehimi SN, Nascimento AM, Vieira GH, Dias AT *et al.* Application of whole-exome sequencing in detecting copy number variants in patients with developmental delay and/or multiple congenital malformations. *J Mol Diagn* 2020;22:1041-9.
10. Babadi M, Fu JM, Lee SK, Smirnov AN, Gauthier LD, Walker M *et al.* GATK-gCNV enables discovery of rare copy number variants from exome sequencing data. *Nat Genet* 2023;55:1589-97.
11. Wenderholm K, Brunet T, Graf E, Arens M, Martens E, Winkelmann J *et al.* Variants that get straight to your heart - cardiogenetic secondary findings in exome sequencing. *Gene* 2025;935:149063.
12. Voss K, Van Der Berg J, Moncada N, Grebe T, Hagman K, Larson E *et al.* Frequency of genomic secondary findings among 21,915 eMERGE network participants. *Genet Med* 2020;22:1470-7.
13. Horiuchi Y, Matsubayashi H, Kiyozumi Y, Nishimura S, Higashigawa S, Kado N *et al.* Disclosure of secondary findings in exome sequencing of 2480 Japanese cancer patients. *Hum Genet* 2021;140:321-31.
14. Carrasco E, López-Fernández A, Codina-Sola M, Valenzuela I, Cueto-González AM, Villacampa G *et al.* Clinical and psychological implications of secondary and incidental findings in cancer susceptibility genes after exome sequencing in patients with rare disorders. *J Med Genet* 2023;60:685-91.
15. Rego S, Grove ME, Cho MK, Ormond KE. Informed consent in the genomics era. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2020;10:a036582.

16. Katz AE, Nussbaum RL, Solomon BD, Rehm HL, Williams MS, Biesecker LG. Management of secondary genomic findings. *Am J Hum Genet* 2020;107:3-14.
17. Rudd I, Gill G, Buckley M, Downie L. An incidental finding in prenatal exome sequencing - a case study and review of the clinical and ethical considerations. *Am J Med Genet A* 2023;191:2856-9.
18. Heald B, Pirzadeh-Miller S, Ellsworth RE. Cascade testing for hereditary cancer: comprehensive multigene panels identify unexpected actionable findings in relatives. *J Natl Cancer Inst* 2024;116:334-7.
19. Nolan JJ, Forrest J, Ormondroyd E. Additional findings from the 100,000 genomes project: a qualitative study of recipient perspectives. *Genet Med* 2024;26:101103.
20. Schoot VV, Viellevoije SJ, Tammer F, Brunner HG, Arens Y, Yntema HG *et al.* The impact of unsolicited findings in clinical exome sequencing, a qualitative interview study. *Eur J Hum Genet* 2021;29:930-9.
21. Hart MR, Biesecker BB, Blout CI, Christensen KD, Amendola LM, Bergstrom KL *et al.* Secondary findings from clinical genomic sequencing: prevalence, patient perspectives, family history assessment, and health-care costs from a multisite study. *Genet Med* 2019;21:1100-10.
22. Ungar WJ, Hayeems RZ, Marshall CR, Gillespie MK, Szuto A, Chisholm C *et al.* Protocol for a prospective, observational cost-effectiveness analysis of returning secondary findings of genome sequencing for unexplained suspected genetic conditions. *Clin Ther* 2023;45:702-9.
23. Mackley MP, Capps B. Expect the unexpected: screening for secondary findings in clinical genomics research. *Br Med Bull* 2017;122:109-22.
24. Mackley MP, Fletcher B, Parker M, Watkins H, Ormondroyd E. Stakeholder views on secondary findings in whole-genome and whole-exome sequencing: a systematic review of quantitative and qualitative studies. *Genet Med* 2017;19:283-93.
25. Scheuner MT, Peredo J, Benkendorf J. Reporting genomic secondary findings: ACMG members weigh in. *Genet Med* 2015;17:27-35.
26. Barajas M, Ross LF. Pediatric professionals' attitudes about secondary findings in genomic sequencing of children. *J Pediatr* 2015;166:1276-82.
27. Hallowell N, Hall A, Alberg C, Zimmern R. Revealing the results of whole-genome sequencing and whole-exome sequencing in research and clinical investigations: some ethical issues. *J Med Ethics* 2015;41:317-21.
28. Manickam K, McClain MR, Demmer LA, Biswas S, Kearney HM, Malinowski J *et al.* Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2021;23:2029-37.
29. Schwarze K, Buchanan J, Taylor JC, Wordsworth S. Are whole-exome and whole-genome sequencing approaches cost-effective? A systematic review of the literature. *Genet Med* 2018;20:1122-30.

CORRESPONDENCIA

Dra. Francisca Sepúlveda Bustos
 Sección Genética
 Departamento de Medicina
 Hospital Clínico Universidad de Chile
 Dr. Carlos Lorca Tobar 999
 Independencia, Santiago
 E-mail: sepulvedabustosf@gmail.com
 Fono: 569 6227 1248

