Aspectos éticos de la investigación científica sobre material biológico humano

Fernando Suárez-Obando MD
Instituto de Genética Humana. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Javeriana
fernandosuarez@javeriana.edu.co

RESUMEN

El uso de Material Biológico Humano en investigación científica tiene un gran potencial de desarrollo, debido al amplio grupo de repositorios existentes en el país, como por ejemplo las colecciones de los departamentos de patología de los hospitales, las clínicas de fertilidad y las instituciones que llevan cabo investigación en genética. El presente artículo destaca la importancia de los trabajos científicos con Material Biológico Humano y explora los principales dilemas éticos que este tipo de búsqueda genera; de igual forma, describe la normatividad vigente y las recomendaciones nacionales e internacionales relacionadas con el tema, concluyendo con una propuesta de trabajo que defina los principales lineamientos éticos que enmarquen la práctica de la investigación en este campo.

Palabras clave

Ética en investigación, Comités de ética en investigación, Manejo de especímenes (muestra).

ABSTRACT

The use of human biological material in research has great potential for development due to the large group of repositories in the country, including the collections of the pathology departments of hospitals, fertility clinics and institutions that carry out research in genetics. However the nature of this research has different ethical dilemmas than the dilemmas found in other groups of investigations with human beings. This article highlights the importance of research with human biological material and explores the major ethical dilemmas that such research generates, likewise describes the current legislation and national and international recommendations relating to the subject, concluding with a proposed work that defines the main aspects that framed the ethical practice of research in this field.

Key words

Ethics Research, Ethics Committees Research, Specimen Handling

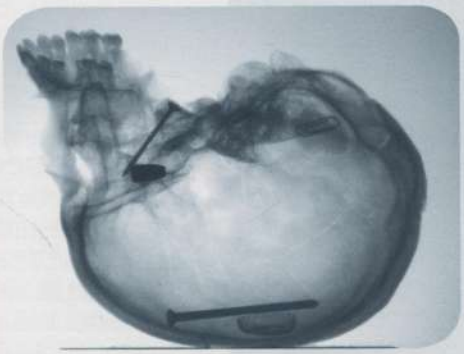
INTRODUCCIÓN

El desarrollo de la anatomía patológica se ha basado principalmente en el estudio de muestras de tejido para inferir el estado de salud de una persona, para conocer los procesos histopatológicos que se desarrollan en la enfermedad y entender los mecanismos que conducen a la muerte de los individuos. Esta aproximación analítica a las lesiones celulares, los tejidos, órganos y sus repercusiones sistémicas y corporales, basa su metodología en la medición de variables biológicas en muestras representativas de la sangre, tejidos o desechos orgánicos.

Una sección, un fragmento, una parte del órgano, un elemento tisular, se constituye en la representación de la complejidad del ser, cuando éste, se encuentra embebido en un proceso de diagnóstico histopatológico, momento en el cual, el estudio de la integridad física y total del ser humano, deja de ser una condición necesaria para establecer parámetros de normalidad o de enfermedad porque en la muestra se da

el escenario de la definición del proceso mórbido; la muestra, aunque representativa del individuo, actúa en un espacio diferente al de la interacción que la persona ejerce o ejercía con el ambiente. Sin embargo, el diagnóstico patológico cobra un sentido real, pragmático y de significado clínico e investigativo, cuando se relaciona con otras variables que hacen del concepto de salud un conjunto de condiciones que proporcionan a un individuo su bienestar físico, mental y social.

El continuo avance tecnológico aplicado al análisis de muestras, ha permitido pasar del diagnóstico confirmatorio, al desarrollo de resultados que definen el pronóstico de una enfermedad, a la detección de marcadores que sugieren el desarrollo de eventos nosológicos futuros y la modificación de tratamientos con base en marcadores moleculares o bioquímicos. De igual forma, la aplicación de técnicas de biología molecular que incluyen el análisis de ADN[1] en las muestras y el estudio de los perfiles de expresión genéticos, ha potenciado las posibilidades de nuevos estudios e investigaciones, por ejemplo, la anatomía patológica, evoluciona desde la inmuno-histoquímica hacia la patología molecular, generando clasificaciones genómicas de los tumores (Bender RA & Erlander, 2009); así mismo, se ha implementado el concepto de Autopsia Molecular, en donde se alcanza el diagnóstico de una patología mediante el análisis de mutaciones en genes involucrados en enfermedades que desencadenan muerte súbita (Karch, 2007).



La expansión de las posibilidades de análisis de muestras, obliga a incluir dentro de los objetos de estudio de la anatomía patológica a los tejidos y fluidos que tradicionalmente se han relegado a la definición de desechos, es decir, que con el incremento de la capacidad de detección de marcadores biológicos de importancia clínica e investigativa, tanto los medios tradicionales de obtención de muestras como la recolección de desechos biológicos se convierten en fuente importante de información; es así como se hace necesario ampliar el término de tejidos y muestras al término de material biológico.

El Material Biológico Humano (MBH)[2] se define como el conjunto de elementos biológicos constitutivos fisiológicos y anatómicos de un ser humano, los cuales pueden ser obtenidos tanto en vida del sujeto como *posmortem* y pueden ser utilizados en el trabajo clínico, forense e investigativo. El MBH abarca tejidos como la piel o los aspirados de medula ósea, incluye la orina, el esputo y las secreciones y aunque algunas muestras se consideran material de desecho y otras hacen parte integral de la anatomía de una persona, como sucede en el caso de la biopsia, el MBH utilizado como materia prima en los análisis clínicos o investigativos, se constituye en una fuente de investigación con elevado interés científico, tal y como lo demuestra el estudio de las manchas (sangre, semen, etc.) en el ámbito forense, contexto en el cual el MBH es la representación de un sujeto bajo estudio, por lo general ausente.

El MBH abarca los bancos de tejidos y muestras biológicas que conforman un repositorio latente de información, que espera ser utilizado en investigaciones y proyectos biomédicos; proyectos para los cuales en muchos casos, las muestras no fueron originalmente recolectadas. El uso de Material Biológico Humano almacenado en hospitales y otras instituciones, plantea retos bioéticos que difieren de aquellos con los que tradicionalmente se enfrenta la investigación en seres humanos íntegros y genera una línea de análisis en la cual los comités de ética juegan un papel fundamental. El propósito de este artículo es identificar esos retos y plantear soluciones que permitan conducir los protocolos dentro de los parámetros bioéticos de la investigación.

La primera parte del artículo describe la importancia de la investigación, utilizando repositorios de tejido humano, así como los aspectos éticos de ésta con tejidos humanos y muestras almacenadas; la segunda parte, expone las generalidades de la normatividad en relación con el trabajo sobre este tipo de muestras y en la última parte y a manera de conclusión, se plantea brevemente un conjunto de posibles soluciones a los problemas planteados por este tipo de investigación, el cual ha sido débilmente analizado en Colombia.

Importancia de los estudios que utilizan repositorios de tejido humano

Como se mencionó anteriormente, el MBH comprende el conjunto de especímenes de origen biológico extraídos o recolectados de un ser humano, esto incluye un amplio rango de materiales orgánicos: estructuras subcelulares como el ADN, células, tejidos, gametos, embriones y fetos, así como material orgánico de desecho como orina, heces, sudor y anejos cutáneos desprendidos como el pelo o las uñas. Se entiende entonces, a partir de esta amplia gama de orígenes, que cualquier tipo de traza orgánica es una fuente potencial de estudio e investigación, que puede, a través del estudio de fragmentos, permitir realizar inferencias sobre el individuo integro.

Considerar al ser humano como fuente de material investigativo, sin que la integridad corporal sea un requisito previo[3], determina que el individuo donante puede estar vivo o muerto, sano o enfermo y además, que la donación no

1. ADN: acido desoxirribonucleico

2. Se utiliza el término de material biológico debido a que el término abarca desde productos de desecho como la orina, hasta tejidos humanos obtenidos de una biopsia, incluyendo en la definición de MBH cadáveres y restos humanos. Se prefiere el uso amplio del término, debido a que el uso de técnicas de biología molecular permite varios tipos de estudio que no requieren la presencia de tejidos o células íntegras.

3. Se debe entender que la discusión en el artículo se encamina al ámbito investigativo y no a la definición global de salud, la cual se mencionó en la introducción del texto y en la cual se reconoce que el significado clínico de un diagnóstico patológico es relevante en razón a su aplicación diagnóstica o pronóstica, definidas a su vez, según el entorno del individuo y su necesidad de establecer un estado de equilibrio entre aspectos biológicos, sociales y psicológicos. La discusión según el punto de la investigación científica, obedece a la aceptación o rechazo de una hipótesis de trabajo, lo cual define un punto de partida para el estudio del MBH, según los protocolos de investigación y no sobre el desempeño clínico de una prueba diagnóstica realizada sobre una muestra.

necesariamente fuese voluntaria o que la intención de donar se hiciese explícita para otro propósito como el diagnóstico y no para la investigación. Sin embargo, la característica de *muestra* permite que, el MBH posea múltiples ventajas como representante del sujeto de estudio en relación con la investigación en un ser humano integro; la muestra es fácil de manipular, es almacenable por largos periodos y uno de sus principales valores es su propio volumen.

El valor de la muestra biológica se refleja en los descubrimientos que a partir de su análisis se han llevado a cabo, entre muchos ejemplos se encuentra el origen mismo de la patología moderna: Virchow, utilizando microscopia de luz en tejidos enfermos desarrolló la teoría celular de la enfermedad (Haas, 1996); también se debe mencionar que el hecho de determinar que la arteroesclerosis se inicia en el adulto joven y que incluso puede obstruir las arterías antes de los síntomas de enfermedad vascular, fue un descubrimiento realizado en los cadáveres de soldados muertos en la Guerra de Corea (Enos, Holmes, & Beyer, 1986); de igual forma fue el estudio de adenocarcinomas de vagina, el que llevó a considerar al estrógeno sintético dietilestilbestrol como un agente teratogénico (Herbst & Scully, 1970), e importantes estudios de causalidad entre cáncer y noxas ambientales, se basaron en estudios sobre especímenes de patología, como es el caso del carcinoma hepático y la exposición a polivinilclorido (Creech & Johnson, 1974) o la exposición al cigarrillo y el cáncer de pulmón (Auerbach, Hammond, & Garfinkel, 1979).

La evolución desde la microscopía óptica, hasta la era de la biología molecular, pasando por las coloraciones especiales, la inmuno-histoquímica y la microscopía electrónica, ha permitido la identificación de patologías y la aclaración de diagnósticos, que por el nivel de resolución del estudio óptico y por la imposibilidad de reconocer la determinación genética previa a la diferenciación fenotípica, no eran posibles de dilucidar. Fue la aplicación de las técnicas de análisis genético sobre muestras de tejido la que dio paso a la Patología Molecular (Hunt, 2008), generando una evolución en la metodología de análisis y abriendo un campo nuevo de investigación tanto en muestras de tejido frescas como en muestras almacenadas. De este modo se demuestra que la importancia del estudio sobre MBH es indiscutible y su desarrollo en el ámbito investigativo será de gran dinamismo cuando los repositorios de muestras comiencen a ser analizados a la luz de las nuevas tecnologías, y las variables analíticas y clínicas sean cruzadas con bases de datos poblacionales cada vez más sofisticadas (Huminiecki, Lloyd, & Wolfe, 2003).

La recolección de tejidos y muestras, a partir del trabajo asistencial de un departamento de patología en un hospital, o de los institutos de servicio público como los relacionados con las ciencias forenses y la investigación criminal, obliga a sus responsables, a la construcción de un repositorio o banco. Este tipo de repositorio o biobanco[4] tiene una connotación especial: almacena tejidos humanos. Aunque parece obvia la afirmación, la contundencia de la misma es relevante dentro el imaginario social porque establece, define y puntualiza qué secciones, partes y fragmentos de seres humanos permanecen almacenados en sitios destinados para tal fin. El imaginario alrededor de un depósito de cadáveres o de fragmentos de ellos, incluye un amplio espectro de posiciones que incluyen interpretaciones folclóricas y de ciencia ficción (Davies, 2004), tráfico de órganos (Scheper-Hughes, 2003) y opiniones diversas sobre conductas reprochables como el robo de cadáveres para disección (Garment, Lederer, & Rogers, 2007). Por lo tanto, las características del repositorio y la reglamentación de los bancos de tejidos y muestras son un punto de partida adecuado, a partir del cual se pueden enumerar los aspectos éticos de las investigaciones relacionadas con el tema, porque la reglamentación define una posición sólida frente a eventuales desmanes de la ciencia[5] y establece un marco regulatorio para quienes dirigen los repositorios, como para las personas que acuden a él.

Aspectos éticos de la investigación con tejidos humanos y muestras almacenadas

El tipo de repositorio o banco de tejidos y muestras, así como las características de identificación de estas, establece la forma en que se utilizarán los recursos durante una investigación. En ese sentido es adecuado definir dos categorías en las cuales se clasifican las colecciones de MBH.

En primer lugar se encuentran bancos de sangre y colecciones de muestras originadas en el trabajo asistencial de instituciones forenses o de investigación criminalística, casos en los cuales las muestras no se recolectaron con un propósito específico de investigación científica; de esta fuente de especímenes se pueden reconocer dos conjuntos de muestras, los especímenes con identificación; es decir, muestras ligadas a identificadores de una persona, como el nombre, número de identificación o árbol genealógico y las muestras sin identificación, o bien, repositorios en los cuales la información que hace identificable a las personas no fue recolectada, se perdió o no es posible recuperarla del repositorio.

La segunda categoría de las colección de MBH es la de repositorios de muestras específicamente recolectadas para fines investigativos. El origen de estas puede ser un repositorio institucional ya establecido o por la recolección directa en el desarrollo del proyecto investigativo. Las muestras de este tipo de repositorios se pueden clasificar como: anónimas, que son aquellos especímenes sin números de identificación, códigos o nombres ligados a las personas que sirvieron como fuente; en segundo lugar están las muestras anonimizadas, o sea, aquellas en las cuales los códigos o números de identificación que ligaban con la persona fueron eliminados o no son asequibles; en tercer lugar se encuentran las muestras codificadas o identificables, las cuales tienen un número de identificación personal que permite reconocer a la

4. Biobanco: colección organizada de muestras biológicas y los datos asociados a la muestras (Cambon-Thomsen, 2004).
5. Las normas no necesariamente son el resultado de una reflexión ética, ni necesariamente son siempre una solución a todos los problemas; sin embargo, la presencia de una guía normativa permite evolucionar en la modelación de mejores reglas de juego y establece parámetros de funcionamiento, que incluidos los niveles técnicos, pueden contribuir positivamente a la regulación de los biobancos, queriendo decir que las normas deben evolucionar y ser analizadas en profundidad, pero no ser consideradas como la respuesta a la diversidad de dilemas que se generan en el desarrollo de la investigación científica, son un punto de partida y hacen parte de un conjunto de elementos de variable grado de utilidad en el desarrollo de la toma de decisiones.

persona, conociendo la clave que abre un código; por último, se encuentran las muestras con identificadores personales que permiten relacionar directamente el espécimen con el individuo donante, sin la intermediación de un código o clave.

Nótese que las muestras de repositorios que no fueron creados intencionalmente para investigación pueden ser la fuente de un nuevo repositorio específicamente definido para este fin, la diferencia entre ambos tipos de repositorios origina el primer cuestionamiento sobre del uso de MBH: *¿Cuál es el propósito de almacenar muestras?* En el caso de repositorios que se crean en la medida que avanza una investigación y su propósito está explícito en el protocolo de investigación, así como en los consentimientos informados expuestos a los sujetos donantes, los aspectos éticos se relacionan con una mirada de incertidumbre hacia el futuro de la información, como queriendo expresar: *¿Qué ocurrirá con él?* ¿Qué sucederá con los resultados de la investigación y cómo afectará a los sujetos donantes en relación con la confidencialidad, la permanencia de los datos en una base y con el desarrollo de patentes? Es importante recalcar que estos aspectos se desarrollan en el contexto de un propósito científico específico antes de la conformación del banco.

Pero en el caso de repositorios que no fueron explícitamente diseñados para búsquedas presentes o que se conformaron pensando en investigaciones futuras, sin que se cumpliesen los requisitos básicos de consentimiento y diseño de protocolos, los cuestionamientos éticos surgen en un contexto en el cual el sujeto sólo está representado por la muestra biológica, caso en el cual tanto la confidencialidad como el impacto de los resultados de la investigación cobran un nuevo significado. Los investigadores que usan estos repositorios contemplan con incertidumbre hacia el pasado, reflexionando sobre la necesidad de utilizar el consentimiento informado con un representante del donante o sobre la necesidad de buscar al donante para consentir su participación, de igual forma miran hacia el futuro, pensando en la necesidad de comunicar resultados al donante o a sus allegados; especulan sobre la necesidad de contactar con los potenciales afectados por el uso de las muestras, como en los casos de identificación humana y el estudio de patologías hereditarias; ponderan las consecuencias del desarrollo de patentes y reflexionan sobre el potencial impacto que en la salud pública puede llegar a tener una investigación poblacional, como en el caso de serologías hechas sobre muestras de bancos de sangre o en los estudios de frecuencias alélicas efectuados en minorías étnicas.

Los aspectos éticos de la investigación sobre MBH se hacen entonces evidentes, en primer lugar la protección del sujeto de investigación aparentemente se desdibuja en razón a que este no está en el desarrollo investigativo como un sujeto integro, sino como una fragmento, razón por la cual la idea de integridad del individuo debe ser revisada; en segundo lugar, surgen los cuestionamientos sobre el consentimiento informado, debido a que la mayoría de repositorios fueron construidos sin la intención clara de llevar a cabo investigación científica y los sujetos nunca fueron consentidos para tal fin; en tercer lugar surge la incertidumbre sobre la confidencialidad de los resultados y la permanencia de los datos en repositorios informáticos así como en bases de datos de potencial acceso público. Por último, se identifican las dudas sobre el destino de las muestras y la permanencia de las mismas en los repositorios, luego de concluir la investigación.

Se ha pensado erróneamente que el análisis del individuo (biopsias, toma de muestras) o su muerte del individuo y posterior fragmentación hacen desaparecer a la totalidad de la persona, en cuanto sólo se piensa en el MBH como fuente de conocimiento científico. Esta premisa es falsa, porque el individuo, aun después de muerto o de ser fragmentado, permanece unido a su propia definición y naturaleza en razón al lenguaje científico que precisa una nueva forma de entendimiento del ser de donde proviene la fuente. Los aspectos éticos de la investigación sobre muestras antes mencionados, pueden ser cobijados bajo una premisa general que oriente la protección del sujeto y esta es la de encaminar las investigaciones de tal forma que aseguren la protección de la Dignidad de la Persona, aun cuando su individualidad este representada por una muestra en el repositorio de MBH.

Un ejemplo sencillo que esboza la extensión de la Dignidad del sujeto hacia sus propios tejidos, lo constituye un cuadro

hemático rutinario, es en la muestra donde se define la anemia, pero es en el individuo donde se ejerce la terapéutica.

La muestra de sangre definió en términos científicos y médicos una patología, pero es la naturaleza del individuo la que se transforma, convirtiéndose en un enfermo, en un anémico. La muestra establece la ruta nosológica que sitúa a la persona en el terreno de la enfermedad.

El mismo orden de ideas puede aplicarse al cadáver. El resultado de la investigación define condiciones del entorno en el que vivía el sujeto, condiciones patológicas inicialmente desconocidas. Por ejemplo, el diagnóstico de enfermedades infecciosas conlleva a considerar los contactos y la noción de contagio; de igual forma el hallazgo de patologías hereditarias establece relaciones del sujeto (cadáver) con ancestros y descendientes. Ni la fragmentación ni el deceso de una persona hacen desaparecer a la Persona que convive o convivía en un entorno social que sigue existiendo después de los procesos de biopsia, autopsia o necropsia, procesamiento y almacenamiento de MBH (Kapp, 2006).

La dignidad del individuo se ve amenazada cuando la investigación sobre muestras no considera que violar la confidencialidad, conlleva a la estigmatización de las personas y sus allegados; también se amenaza la dignidad del sujeto cuando no se considera que aún, en ausencia de consentimiento informado, los resultados de la investigación

pueden perjudicar a personas directa o indirectamente involucradas con las muestras analizadas y; del mismo modo cuando la permanencia de resultados y especímenes en bases de datos de acceso público, se considera un hecho suficiente para adelantar nuevos análisis que pasan por alto las condiciones originales sobre las cuales se tomaron las muestras. En otros términos, la investigación sobre MBH debe promover el beneficio y minimizar los daños a los sujetos de investigación, teniendo como parámetro principal el respeto por la dignidad de la persona (National Bioethics Advisory Commission, 1999).

La privacidad y la confidencialidad

La privacidad hace referencia al estado o condición de acceso limitado a un individuo y a la información relacionada con éste. La confidencialidad tiene que ver con la propiedad de la información contenida en un documento que puede ser analizado por un grupo específico de personas o entidades. En relación con la investigación sobre MBH, el investigador y el comité de ética deben asegurarse que la metodología de estudio de las muestras, el análisis de resultados y la difusión de los mismos no violen la privacidad ni la confidencialidad de los sujetos de estudio. Esta recomendación se puede aplicar a cualquier tipo de repositorio, dado que es posible llevar a cabo un proceso de anonimización de las muestras, así como desarrollar sistemas de protección de la información en bases de datos a las cuales sólo los investigadores tengan acceso. La difusión de los resultados de investigación debe asegurar que no será posible identificar a los sujetos donantes, y que toda información sensible debe ser manejada en los informes de tal modo que no se viole la privacidad de los sujetos; una diáfana descripción del origen del MBH puede conducir a la discriminación y a la estigmatización del sujeto y las personas de su entorno (Haga & Beskow, 2008). El protocolo de investigación debe asegurar que la privacidad y la confidencialidad serán resguardas durante y después del proceso.

Discriminación

Discriminar es dar trato de inferioridad a ciertos miembros de una colectividad, el motivo de esto puede originarse, entre otros, en la interpretación de los resultados de una investigación que no guardó los preceptos mínimos de privacidad y confidencialidad. La discriminación basada en análisis científicos de muestras puede suceder en los ámbitos laborales, en la contratación de seguros y en los esquemas de atención médica que al enfrentar patologías degenerativas, hereditarias y de alto impacto. Se puede rechazar laboralmente a un individuo o negarse a asegurar a un grupo familiar por tener un rasgo genético de alto riesgo (Rothstein, 1995). En varios países del mundo la discriminación basada en pruebas genéticas o derivadas de estudios de investigación es ilegal, sin embargo, en la práctica esta puede ser un aspecto efectivo y real que sucede de forma independiente a la ilegalidad del acto y se ha establecido que los sujetos de investigación sienten temor por ser discriminados con base en los resultados (Hietala, Hakonen, & Aro, 1995). Al asegurar la privacidad y la confidencialidad, es posible minimizar estos riesgos, los cuales se deben contemplar tanto en el proceso de análisis científico, como en el de almacenamiento y conservación de datos, pero sobre todo en la difusión de los resultados.

Estigmatización

Así como la discriminación depende en gran medida de la confidencialidad, la estigmatización es un determinante de la discriminación. La estigmatización como forma de exclusión es una forma de atribuir al individuo un signo de deshonra, en el caso de los estudios basados en MBH, puede basarse solamente en los resultados de un análisis, pero se hace efectiva a partir de la relación compleja que existe entre una condición de salud y una condición social. Por ejemplo, al establecer una descripción descuidada de un grupo social e inmediatamente después, atribuir a una cultura o a un grupo minoritario un estado de salud, se estigmatizará a los individuos como responsables de un problema que amenaza a la sociedad en conjunto.

La ruptura de la confidencialidad y la privacidad inicia una reacción en cadena que determina discriminación y estigmatización de los sujetos de estudio y de las personas cercanas a ellos. Esta es una realidad experimentada en el caso del VIH-SIDA (Mahajan, Sayles, & Patel, 2008) y es un temor actual frente a los estudios de genética de poblaciones y fármacogenética (Moldrup, 2001). Es deber del investigador guardar la confidencialidad de los datos de tal modo que la difusión de los resultados sea relevante para el avance del conocimiento, pero sin sacrificar la identidad y posición social de los sujetos.

Conflictos familiares

Los resultados de una investigación pueden acarrear una serie de eventos que no fueron planeados, pero que si debieron haber sido previstos. Los resultados de un análisis de sangre pueden poner en duda la paternidad de una persona; pueden descubrir patologías hereditarias de las cuales algunos miembros no desean tener información, o como se mencionó con anterioridad, los resultados

pueden establecer el estatus de portador de patologías infecciosas que acarrean un estigma social.

El desarrollo de los conflictos familiares en el contexto de la investigación y la difusión de los resultados, no sólo surge de violaciones a la confidencialidad y privacidad de los datos, sino de la planeación equivocada por parte de los investigadores del manejo de los datos. Por ejemplo, si en el proceso de consentimiento informado no se especifica la forma en que se difundirán los resultados y a quiénes se les informará de los mismos, sucederá que llegado el momento de analizar los resultados habrá un choque entre quienes quieren saber y quienes desean ejercer el derecho a no saber.

El caso de las investigaciones que han conducido al diagnóstico pre-sintomático, es paradigmático en este sentido y ejemplifica la necesidad de tener una estructura de atención clínica asistencial para los portadores (clínicamente sanos) cuando se develan resultados adversos (Robins Wahlin, 2007).

Daños a grupos minoritarios

La cadena de eventos que origina un plan descuidado en el ejercicio de las investigaciones, así como una estructura logística débil que no proteja la confidencialidad, conlleva a que se adscriban características de un individuo a otros individuos que no contribuyeron con ningún tipo de muestra en la investigación; es decir, que se generalicen características a partir de la supuesta capacidad de representación de las muestras frente a la totalidad de un grupo.

La consecuencia obvia es la estigmatización y la discriminación, especialmente de minorías étnicas y grupos social y económicamente marginados. La planeación de la investigación debe contemplar que hacer con los resultados, quiénes los deben conocer y cómo se van a informar.

Dado el conjunto de potenciales peligros derivados de la investigación con MBH, el proceso de consentimiento informado, como transcurso informativo, es fundamental y tanto el diseño estructural como el contenido del consentimiento deben contemplar las medidas de contención de los problemas mencionados.

El consentimiento informado

Como se ha explicado, la muestra independientemente del tipo de repositorio en donde se encuentre, representa al individuo y a su entorno, no se desprende totalmente de la persona en tanto que representa al sujeto y a sus interacciones sociales y culturales pasadas y presentes. La persona humana es un agente moral y la fragmentación de su corporeidad no elimina su Dignidad, en tanto que aún en el extremo de estar muerto y en proceso profundo de disección (histológica y molecular), es representante de un individuo que permanece ligado a la sociedad.

Uno de los procesos garantes del respeto y protección del sujeto de investigación es el Consentimiento Informado. No obstante, en el caso de repositorios institucionales, surge la duda sobre la forma en que este proceso se debe llevar a cabo.

El uso del consentimiento informado frente a la remoción, almacenamiento y uso de MBH, depende de las condiciones de los repositorios, antes del inicio de la investigación. En el caso de las personas vivas que potencialmente sean fuentes de nuevas muestras para un banco de especímenes, se recomienda que el consentimiento informado se realice antes del curso de procedimientos de diagnóstico y tratamiento en los cuales se ejecuten procesos de remoción de órganos que serán fuentes de MBH. De forma similar, cuando se realiza remoción o recolección de muestras en el curso de investigaciones científicas. El punto principal del consentimiento informado en estas circunstancias, es que una vez se obtiene la muestra, el tejido o material biológico puede ser almacenado y utilizado posteriormente según los propósitos autorizados en el consentimiento, por ejemplo, en la obtención de información científica que puede ser relevante para el sujeto, o para otra persona actual u otras personas en el futuro. De igual forma, el consentimiento debe ser claro sobre la autorización del uso de los especímenes en demostraciones públicas, difusión y publicaciones científicas.

El consentimiento también debe ser específico en lo que atañe a la permanencia de los tejidos o muestra en los repositorios, indicando si el sujeto desea que el MBH donado permanezca en la colección o no, si se puede utilizar en investigaciones diferentes para las cuales fue originalmente obtenido o si desea la destrucción del material una vez termine el proceso investigativo. En el consentimiento informado se debe asegurar al individuo la confidencialidad de los datos y el modo en que los resultados se almacenarán (bases de datos) y la garantía de seguridad y privacidad de la información, se debe completar con la participación del sujeto en las decisiones concernientes al deseo de conocer los resultados y los procedimientos que se llevaran a cabo, en caso de que los resultados indiquen una patología que potencialmente involucre a otros miembros de la familia.

La cualificación de un consentimiento con tal grado de complejidad, requiere de un análisis profundo por parte del comité de ética y debe considerar las circunstancias propias de cada investigación así como las particularidades de la enfermedad o condición que se esté estudiando. El consentimiento informado no se aplica en MBH obtenido de personas vivas, si el repositorio es utilizado con fines de auditoría clínica, entrenamiento y docencia, monitoreo de salud pública y programas de aseguramiento de la calidad.

El consentimiento informado para la obtención y almacenamiento de MBH encaminado a la investigación científica, en el caso de las personas recientemente fallecidas, se debe llevar a cabo después de que la necesidad de mantener las muestras no sea un requerimiento surgido de la necesidad de análisis forenses, prerrogativa que incluye muestras de fluidos, bloques de tejido y láminas, no se solicita en el caso de investigaciones sobre la causa de muerte que estén bajo la autoridad del médico forense, ni en el caso de recoger de tejidos o muestras relacionadas con investigaciones criminales.

Sin embargo, la mayoría de muestras almacenadas en los repositorios no provienen de personas que hayan consentido el uso de sus muestras en el curso de investigaciones científicas, como en el caso de muchos de los repositorios o colecciones

institucionales, estos casos constituyen excepciones al uso del consentimiento informado si se cumplen requerimientos metodológicos que aseguren el desarrollo ético de la investigación, como son el aseguramiento de la confidencialidad y privacidad de los datos, así como la anonimización de las muestras.

Hay que tener en cuenta que el proceso de anonimización no necesariamente es suficiente si se pretende evitar la discriminación o la estigmatización, por ejemplo, en una publicación, aún cuando no se conozcan los datos específicos de los voluntarios, una descripción exhaustiva de una minoría, en contraste con los resultados, identificará rápidamente la fuente del estudio; por otro lado, la descripción de la población de estudio hace parte de la metodología del proyecto y es necesaria en razón a la validez interna y externa de los resultados. Encontrar el equilibrio entre ambas posiciones, la difusión de los datos y la validez frente a la confidencialidad, hace parte del trabajo conjunto entre investigadores y comité de ética.

Algunas circunstancias que rodean la obtención del consentimiento van más allá de los objetivos de este artículo, pero se debe mencionar que tanto los investigadores como los comités de ética deben estar atentos a varios aspectos relevantes, como la existencia de documentos que expresen el deseo manifiesto de una persona sobre el destino de su cuerpo; también se deben considerar quiénes serán las personas que en representación de un difunto consientan el uso del MBH, así como otros aspectos sensibles como el uso y almacenamiento de tejidos obtenidos de embriones, fetos y niños.

Normatividad

El análisis de los aspectos éticos de la investigación sobre muestras biológicas de origen humano, debe complementar la valoración de los proyectos, con la competencia de las normas vigentes en el país y las recomendaciones internacionales existentes sobre el tema. El comité de ética debe tener en cuenta que los proyectos se ajusten a esta normatividad y de esta forma desarrollar un análisis que identifique un continuo en el que los aspectos éticos son transversales a las demás estructuras del protocolo de la investigación.

La normatividad en Colombia en lo que atañe al estudio de MBH, se enmarca principalmente por la Resolución 8430 de 1993, en donde se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud (Ministerio de Salud, 1993) En el Título II, Capítulo IV, Artículo 43[6], Título II. Capítulo VI, Artículos 47 y 48[7], y en el Título III, Capítulo III, Artículo 62[8], se expone que la investigación con material biológico debe obedecer al respeto del cadáver humano, incluyendo como material de investigación, órganos, tejidos y derivados, fetos, embriones y células. Un amplio rango de fuentes de material biológico que caben dentro de la definición de MBH.

Haciendo referencia a la Resolución 8430, es necesario resaltar que ésta clasifica a los estudios retrospectivos y sin intervención activa como de *riesgo mínimo*[9]. Es así como una investigación basada en el análisis de muestras almacenadas en un repositorio, podría erróneamente ser clasificada como tal, dado que es retrospectiva y no hay intervención ni modificación de variables biológicas o fisiológicas; pero como se ha expuesto con anterioridad, aún siendo retrospectiva y sin intervención activa, maneja información altamente sensible que va más allá de la clasificación hecha por dicha normatividad.

Por tanto, la Resolución 8430 es un marco de referencia que no comprende cabalmente las propiedades de la investigación basada en MBH y no debe ser el único referente normativo a considerar cuando se evalúen los aspectos metodológicos y éticos de un proyecto de esta naturaleza.

Han de considerarse las normas referentes al transporte de órganos y a la donación de componentes anatómicos para docencia e investigación. El Decreto 1546 de 1998 (Ministerio de Salud Pública), reglamenta parcialmente las Leyes 9a. de 1979 y 73 de 1988, en lo pertinente a la "obtención, donación, preservación, almacenamiento, transporte, destino y disposición final de componentes anatómicos, así como los aspectos relacionados con los procedimientos para trasplante de los mismos en seres humanos". Este decreto también considera las condiciones de funcionamiento de las Unidades de Biomedicina Reproductiva.

En lo inherente a los componentes anatómicos, el Decreto 2493 de 2004 (Ministerio de la Protección Social), deroga parte del articulado del Decreto 1546 de 1998, de donde cabe resaltar el capítulo XI que está dedicado a la docencia e investigación.

Los Artículos 3°, 4°, 6°, Parágrafo 2°, 7°, Numeral 10, 25 y 46 del Decreto 2493 de 2004, están reglamentados por la Resolución 2640 de 2005 (Ministerio de la Protección Social). La Resolución 2640 tiene por objeto, entre otros, "establecer las condiciones para la definición de criterios técnico-científicos de asignación de componentes anatómicos y definir los requisitos para expedir la autorización de utilización de cadáveres no reclamados a las entidades que desarrollan actividades de docencia e investigación". La Resolución 0042 de 2008 (Ministerio de la Protección Social), modifica el artículo 20 de la Resolución 2640 de 2005 y define los "requisitos para obtener la autorización de utilización de cadáveres no reclamados, con fines de docencia para efecto de obtener la autorización de que trata el artículo

6. Título II. Capítulo IV: DE LA INVESTIGACIÓN EN MUJERES EN EDAD FERTIL, EMBARAZADAS, DURANTE EL TRABAJO DE PARTO, PUERPERIO, LACTANCIA Y RECIÉN NACIDOS; DE LA UTILIZACIÓN DE EMBRIONES, OBITOS Y FETOS Y DE LA FERTILIZACIÓN ARTIFICIAL. ARTÍCULO 43.
7. Título II. Capítulo VI: DE LA INVESTIGACIÓN EN ÓRGANOS, TEJIDOS Y SUS DERIVADOS, PRODUCTOS Y CADÁVERES DE SERES HUMANOS. ARTÍCULO 47 y 48.
8. Título III. Capítulo III: DE LA INVESTIGACIÓN DE OTROS NUEVOS RECURSOS. ARTÍCULO 62.
9. Título II. Capítulo 1: DE LOS ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS

46 del Decreto 2493 de 2004". El cual establece los tipos de "Instituciones autorizadas para la utilización de cadáveres no reclamados".

Este conjunto de normas se complementa con la Resolución 485 de 2002 (Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses), en donde "se reglamenta el procedimiento para la entrega de cadáveres y componentes anatómicos que se obtengan de los mismos, para fines de docencia e investigación".

La consulta de las leyes vigentes y de la normatividad ministerial así como las resoluciones institucionales oficiales son acciones de obligatorio cumplimiento para los investigadores y es un marco de referencia para los comités que evalúan los proyectos. Cabe anotar que en lo concerniente a los estudios de genética que eventualmente pueden llevarse a cabo con muestras de repositorio, no existe una reglamentación especifica en el país y solamente la Resolución 3823 de 1997 (Ministerio de Salud) menciona en su artículo quinto que las investigaciones que comprendan acceso a recursos genéticos en humanos (incluidos los obtenidos de minorías indígenas), que impliquen la salida o entrada de muestras al país, debe contar con el registro de esta actividad en "la Dirección de Desarrollo Científico y Tecnológico del Ministerio de Salud para su estudio y aprobación", así mismo la resolución exige que "Los responsables del proyecto deben estar debidamente registrados en el Censo de investigadores, Grupos o Centros de investigación del Ministerio de Salud o de Colciencias".

La revisión y cumplimiento de las normas puede incrementar su complejidad, si en la investigación se conjugan estudios que además del uso de muestras en repositorios utilizan medicamentos, debido a que en la Resolución 2378 de 2008 (Ministerio de la Protección Social) "se adoptan las Buenas Prácticas Clínicas para las instituciones que conducen investigación con medicamentos en seres humanos". Dicha resolución realiza varias recomendaciones sobre el uso de muestras biológicas y el modo en que se garantiza la adecuada manipulación de los especímenes y la calidad de los resultados analíticos obtenidos de los especímenes, aunque hace referencia específica a los estudios de medicamentos, tanto investigadores como comités de ética deben evaluar según la naturaleza del proyecto, los requerimientos normativos que en algunas situaciones pueden involucrar el desarrollo las Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización (International Conference on Harmonization. ICH Expert Working Group, 1996).

El marco referencial normativo, con base en el cual el investigador y el comité de ética puede extenderse al ámbito internacional, incluyendo declaraciones universales tales como la *Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos* (UNESCO, 1997) alusivo a la confidencialidad de los datos y a la no discriminación con base en datos genéticos, estipula específicamente en los Artículos 6 y 7 que "nadie podrá ser objeto de discriminaciones fundadas en sus características genéticas", cuyo objeto o efecto sería atentar contra sus Derechos Humanos y libertades fundamentales y el reconocimiento de su dignidad y que "se deberá proteger en las condiciones estipuladas por la ley, la confidencialidad de los datos genéticos asociados con una persona identificable, conservados o tratados con fines de investigación o cualquier otra finalidad". Esta declaración destaca la importancia de preservar la confidencialidad y privacidad de los datos y resultados de investigación, lo cual atañe directamente a las investigaciones con MBH.

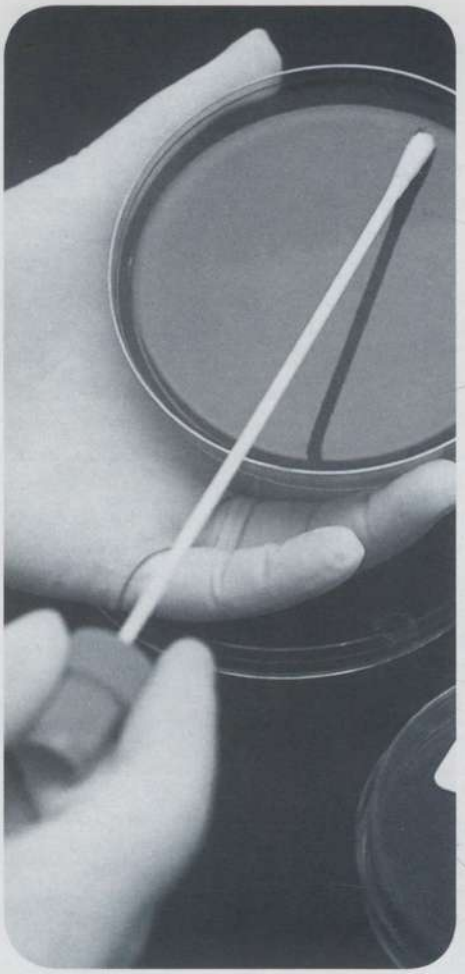
En el mismo sentido de fortalecer los argumentos éticos de la investigación sobre muestras biológicas de origen humano vale la pena mencionar las *pautas CIOMS o Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas* (CIOMS) (CIOMS, 2002). Por ejemplo, la Pauta 5 establece las condiciones del consentimiento informado acerca de "cuáles son los posibles usos investigativos, directos o secundarios, de los registros médicos del sujeto y de las muestras biológicas tomadas en el curso de la atención médica" así como la necesidad de informar a los sujetos sobre "si pueden desarrollarse productos comerciales a partir de muestras biológicas y si el participante recibirá beneficios monetarios o de otra índole por el desarrollo de aquéllos". La Pauta 18 define la confidencialidad de los datos y recomienda a los investigadores que "deben garantizar que las muestras biológicas sean plenamente anónimas y no vinculables a los individuos a los cuales pertenecen".

Pocos países han desarrollado leyes que regulen la investigación sobre MBH y repositorios de material biológico, pero en consonancia con un marco guía de argumentación ética y legal, se recomienda la revisión de la *Human Tissue Act* (Office of Public Sector Information, 2004), que en el Reino Unido establece el marco legal

para la remoción, almacenaje y uso de órganos y tejidos humanos. También se sugiere la revisión del documento titulado *Recommendation on Research on Human Biological Materials*, desarrollado por el CDBI (Comité Directeur de Bioetique - Steering Committee on Bioethics) y sometido al Comité de Ministros del Consejo de Europa para su adopción en el 2006 (Steering Committe on Bioethics, 2005), documento que define las guías de manejo sobre material biológico humano utilizado en investigación biomédica (Trouet, 2004).

La Human Tissue Act, se complementa perfectamente con el documento *Human Tissue Ethical and Legal Issues*, preparado por el Nuffield Council on Bioethics, institución independiente que cuenta con el apoyo del Welcome Trust y el Medical Research Council del Reino Unido (Nuffield Council on Bioethics, 2007). Este documento describe cuáles son los usos éticos de los tejidos humanos en relación con la investigación, describe las formas de proteger a los sujetos donantes, establece los parámetros éticos relacionados con la comercialización de tejidos y describe las formas a través de las cuales es posible garantizar la seguridad misma de las muestras de material biológico en la investigación biomédica.

En los Estados Unidos, *los Institutional Review Board* o IRBs, deben estudiar la regulación de la investigación ética sobre repositorios y bancos biológicos con base en tres documentos principales, el primero es la denominada Regla Común (*Common Rule*) o 45 CFR part. 46; es decir, la parte 46 del Título 45 del Código de Regulaciones Federales relacionadas con el Bienestar Público y la Protección de los Sujetos Humanos (Code of Federal Regulations, 2005), la Regla Común equivale en Colombia a la Resolución 8430, al considerarse el pilar regulatorio alrededor del cual giran los aspectos éticos y legales de la investigación en Estados Unidos. El segundo documento fue realizado por The Office for Human Research Protections (OHRP), que en 1996 desarrolló el documento *Issues to Consider in the Research Use of Stored Data or Tissues* (Office for Human Research Protections, *1997*); documento que describe los aspectos éticos y del consentimiento informado, relacionados con la operación



de repositorios de células humanas; el último documento el de las Regulaciones de la Food and Drug Administration (FDA) específicamente el título 21 del Código de Regulaciones Federales (21 CFR) el cual en su parte 50, establece los lineamientos sobre la protección de los individuos en la investigación clínica (U.S. *Food and Drug Administration, 2008).*

Por último cabe anotar que el The National Bioethics Advisory Commission (NBAC), es un estamento gubernamental de los Estados Unidos creado para identificar los principios que gobiernan las conductas éticas de la investigación y es un órgano asesor del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología y de otras oficinas del gobierno estadounidense, incluida la asesoría directa al Presidente. El NBAC describe las recomendaciones éticas sobre las cuales desarrollar investigación en Material Biológico Humano (National Bioethics Advisory Commission, 1999), este documento es un complemento adecuado a las normas mencionadas, debido a que realiza un total de 23 recomendaciones puntuales sobre el uso adecuado de las muestras, la revisión de la normatividad vigente, el manejo adecuado de las bases de datos, la difusión de resultados y el papel del comité de ética en la revisión de los protocolos.

Recomendaciones

Dada la diversidad de aspectos relacionados con el manejo de repositorios y muestras biológicas en el área de la investigación biomédica y la compleja interrelación entre los aspectos éticos y legales, se propone establecer una agenda de trabajo, que defina un marco general de acción en el cual las investigaciones con MBH deben ser manejadas en Colombia.

Esta agenda de trabajo debe ser liderada por el Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses, porque es la institución gubernamental que cuenta, tanto con el conocimiento como con la experiencia y capacidad legal de dirigir un desarrollo adecuado de la investigación sobre muestras biológicas humanas; el esfuerzo debe ser secundando por los departamentos de los hospitales universitarios y demás instituciones que tengan biobancos y repositorios de tejido humano, lo cual incluiría instituciones que llevan a cabo investigaciones y asistencia clínica en áreas como Genética, Trasplantes y Fertilización.

Se propone que el grupo de trabajo resuelva tres ejes principales de la investigación con MBH estos son: 1) La definición y reglamentación de los repositorios que pueden conducir investigación con MBH, 2) El desarrollo de una norma común que proteja la privacidad y confidencialidad de los datos 3) El estudio de las particularidades del Consentimiento Informado en la investigación con MBH y repositorios.

El primer punto de la agenda propuesta, tiene un origen sólido en la reglamentación expuesta con anterioridad y podría desarrollarse específicamente en relación con el ámbito investigativo, recogiendo en los nuevos lineamientos, una estructura, que al definir cuáles repositorios están calificados o bajo qué condiciones pueden llevar a cabo investigación con MBH, sería garante, entre otras medidas, de la confidencialidad y privacidad de los datos, de tal suerte que una estructuración mínima y reglamentaria de los biobancos sería la responsable del respeto de la dignidad de los sujetos de investigación, al proteger

su integridad, identificación, datos e información sensible y confidencialidad de resultados. Esta estructura debe incluir como actor fundamental al comité de ética de la investigación, así como la implementación de bases de datos y recursos informáticos confiables, el desarrollo de protocolos de manipulación de las muestras que aseguren la validez de los resultados y un seguimiento a la investigación que garantice la difusión de los resultados y la producción de conocimiento científico.

El estudio de los elementos a través de los cuales se respete la privacidad y la confidencialidad de los datos debe orientarse a que ningún sujeto, ni sus ancestros o descendientes deben sufrir discriminación, estigmatización o generarse segregación a las minorías o conflictos familiares a partir de los resultados de la investigación. No se pretende proponer la creación de una norma que funcione en cada caso, dado que cada protocolo tiene particularidades que deben ser estudiadas por los comités de ética. Sin embargo, sí se debe establecer un norte al cual dirigirse, al identificar dilemas o conflictos en los protocolos y tal como se expuso en relación con la dignidad humana y a los eventuales desenlaces negativos que la investigación con MBH puedan desencadenar. La agenda de trabajo debe considerar un punto de partida que defina y enmarque tanto el diseño de los protocolos, como el estudio del mismo por parte de los comités, la ejecución y la difusión de los resultados. Una normatividad con el sentido expuesto, beneficiará en primer lugar a los sujetos de investigación y ayudará a los investigadores a encaminar el diseño ético de sus protocolos; los beneficios para los comités son evidentes[10]. El proceso de consentimiento informado, frente a la investigación con MBH, plantea retos importantes de los cuales se exponen los siguientes: ¿Debe un sujeto donante voluntario firmar un consentimiento amplio que permita el uso de su muestra en investigaciones futuras? Si a un paciente se le realiza una biopsia indicada médicamente, ¿Debe firmar un consentimiento que autorice futuras investigaciones? ¿Qué condiciones debe tener el consentimiento en relación con los estudios de ADN? ¿Se deben consentir los padres de embriones congelados si estos se utilizan en investigación? Los planteamientos alrededor del consentimiento son complejos y es por eso que se recomienda que quienes lideren la agenda de trabajo propuesta, enriquezcan las mesas de trabajo con expertos de diversas áreas científicas, sociales y legales. Que sea la oportunidad de demostrar que la metodología Bioética es la indicada.

10. Entiéndase que al hablar de MBH, el sujeto está representado por la muestra, pero como se expuso en relación con la dignidad humana, el sujeto y su individualidad, permanecen representados en la muestra; también puede entenderse esta relación entre investigadores, comités y sujetos, como la relación con los representantes o familiares del sujeto.

Bibliografía

1. Auerbach, O., Hammond, E., & Garfinkel, L. (1979). Changes in bronchial epithelium in relation to cigarette smoking, 1955-1960 vs. 1970-1977. N *Engl J Med* , 381-385.
2. Bender RA, R., & Erlander, M. (2009). Molecular classification of unknown primary cancer. *Semin Onco* , 38-43.
3. Cambon-Thomsen, A. (2004). The social and ethical issues of post-genomic human biobanks. *Nature* , 866-873.
4. CIOMS. (2002). Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación Biomédica . Ginebra, Suiza.
5. Code of Federal Regulations. (2005, Junio 23). United States Deparment of Health and Human Services. Retrieved 01 10, 2009, from *Office for Human Research Protections:* http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/45cfr46.htm
6. Creech, J., & Johnson, M. (1974). Angiosarcoma of liver in the manufacture of polyvinyl chloride. J *Occup Med* , 150-151.
7. Davies, H. (2004). Can Mary Shelley's Frankenstein be read as an early research ethics text? *Med Humanit* , 32-35.
8. Enos, W., Holmes, R., & Beyer, J. (1986). Landmark article, July 18, 1953: Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea. Preliminary report. *JAMA* , 2859-2862.
9. Garment, A., Lederer, S., & Rogers, N. (2007). Let the death teach the living: the rise of body bequeathal in 20th-century. *Acad Med* , 1000-1005.
10. Haas, L. (1996). Rudolph Ludwig Carl Virchow (1821-1902). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* , 578.
11. Haga, S., & Beskow, L. (2008). Ethical, legal, and social implications of biobanks for genetics research. *Adv Genet* , 505-544.
12. Herbst, A., & Scully, R. (1970). Adenocarcinoma of the vagina in adolescence. A report of 7 cases including 6 clear-cell carcinomas. *Cancer* , 745-757.
13. Hietala, M., Hakonen, A., & Aro, A. (1995). Attitudes toward genetic testing among the general population and relatives of patients with a severe genetic disease: a survey from Finland. *Am J Hum Genet* , 1493-500.

14. Huminiecki, L., Lloyd, A., & Wolfe, K. (2003). Congruence of tissue expression profiles from Gene Expression Atlas, SAGEmap and TissueInfo databases. BMC *Genomics* , 31.
15. Hunt, J. (2008). Molecular pathology in anatomic pathology practice: a review of basic principles. *Arch Pathol Lab Med* , 248-260.
16. Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses. (2002, Octubre 23). Resolución 485 . *Diario Oficia*l . República de Colombia.
17. International Conference on Harmonization. ICH Expert Working Group. (1996). *Guideline for Good Clinical Practice.*
18. Kapp, M. (2006). Ethical and legal issues in research involving human subjects: do you want a piece of me? *J Clin Pathol* , 335-339.
19. Karch, S. (2007). Changing times: DNA resequencing and the "nearly normal autopsy. *J Forensic Leg Med*, 389-97.
20. Mahajan, A., Sayles, J., & Patel, V. (2008). Stigma in the HIV/AIDS epidemic: a review of the literature and recommendations. *AIDS* , S67-69.
21. Ministerio de la protección social. (2004, Agosto 5). Decreto 2493 de 2004. *Diario Oficial* . República de Colombia.
22. Ministerio de la Protección Social. (2008). Resolución 2378 . República de Colombia.
23. Ministerio de la Protección Social. (2005, Agosto 21). Resolución 2640 de 2005. *Diario Oficial* . República de Colombia.
24. Ministerio de la Protección Social. (2008, Febrero 6). Resolución 42 de 2008. *Diario Oficial* . República de Colombia.
25. Ministerio de Salud Pública. (1998, Agosto 6). Decreto 1546 de 1998. *Diario Oficial* . República de Colombia.
26. Ministerio de Salud. (1997). Resolución. 3823 . República de Colombia.
27. Ministerio de Salud. (1993). Resolución 8430 de 1993. República de Colombia.
28. Moldrup, C. (2001). Ethical, social and legal implications of pharmacogenomics: a critical review. *Community Genet* , 204-214.
29. National Bioethics Advisory Commission. (1999). *Research Involving Human Biological Materials*. Ethical Issues and Policy Guidance. Rockville: National Bioethics Advisory Commission.
30. Nuffield Council on Bioethics. (2007, Septiembre 17). *Human Tissue: Ethical and Legal Issues.* Retrieved Noviembre 11, 2008, from Nuffield Council on Bioethics: http://www.nuffieldbioethics.org/go/ourwork/humantissue/introduction
31. Office for Human Research Protections. (1997, Noviembre 7). *United States Deparment of Health and Human Services* . Retrieved 12 18, 2008, from Issues to Consider in the Research Use of Stored Data or Tissues: http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/reposit.htm
32. Office of Public Sector Information. (2004). *Human Tissue Act. Retrieved* 01 14, 2009, from Office of Public Sector Information: http://www.opsi.gov.uk/ACTS/acts2004/ukpga_20040030_en_1
33. Robins Wahlin, T. (2007). To know or not to know: a review of behaviour and suicidal ideation in preclinical Huntington's disease. *Patient Educ Couns* , 279-287.
34. Rothstein, M. (1995). Genetic testing: employability, insurability, and health reform. *J Natl Cancer Inst Monogr* , 87-90.
35. Scheper-Hughes, N. (2003). Keeping an eye on the global traffic in human organs. *Lancet* , 1645-1648.
36. Steering Committe on Bioethics. (2005). *Recommendation on research on human biological materials.* Strasbourg: Council of Europe.
37. Trouet, C. (2004). New European guidelines for the use of stored human biological materials in biomedical research. *J Med Ethics* , 99-103.
38. U.S. *Food and Drug Administration.* (2008, Abril 1). Code of Federal Regulations - Title 21 - Food and Drugs . Retrieved 01 10, 2009, from U.S. Food and Drug Administration: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?CFRPart=50
39. UNESCO. (1997, Noviembre 11). Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos.