



Epistemología, filosofía de la mente y bioética

¿Qué lineamientos bioéticos y biojurídicos se deben seguir al realizar pruebas farmacogenéticas y farmacogenómicas en ensayos clínicos de psiquiatría en Colombia para proteger los datos genéticos y los derechos de los sujetos de investigación?



Ana Patricia Pacheco Padrón* y Felicia Daelé Ramos Gil

Comité de Ética en investigación de la E.S.E. Hospital Mental de Antioquia, Bello, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 25 de abril de 2018

Aceptado el 16 de octubre de 2018

On-line el 17 de diciembre de 2018

Palabras clave:

Farmacogenómica

Ensayos clínicos

Psiquiatría

Datos genéticos

R E S U M E N

El presente artículo es el resultado de una investigación, desde las perspectivas bioética y biojurídica, acerca de los lineamientos existentes en Colombia para el manejo de las pruebas farmacogenómicas y farmacogenéticas en los ensayos clínicos. La revisión de la legislación existente en nuestro medio se comparó con estándares internacionales y los propuestos por organismos supranacionales. Se encontró que en Colombia falta una regulación específica en esta área, lo que expone a una serie de riesgos bioéticos y jurídicos a los participantes e investigadores. No se deben subestimar estos riesgos, pues comprometen la viabilidad ética de la investigación clínica y básica en nuestro medio. Al final, desde la perspectiva de la ética de los principios, se proponen una serie de acciones para la creación y la promoción a escala nacional de lineamientos que sirvan para conformar una legislación aplicable a la protección de los datos genéticos y, por ende, los derechos de los sujetos que participan en esta clase de estudios de investigación en Colombia.

© 2018 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anappadron@gmail.com (A.P. Pacheco Padrón).

<https://doi.org/10.1016/j.rcp.2018.10.005>

0034-7450/© 2018 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Which bioethical and bio-legal guidelines should be followed when performing pharmacogenetic and pharmacogenomic tests in psychiatry clinical trials in Colombia, to protect genetic data and the rights of research subjects?

A B S T R A C T

Keywords:

Pharmacogenomics
Clinical trials
Psychiatry
Genetic data

This paper is the result of research, from the bioethics and bio-legal perspectives, on the existing guidelines in Colombia for the handling of pharmacogenomic and pharmacogenetic tests in clinical trials. Colombian legislation on this kind of research was reviewed and then compared with international and supranational standards. It was found that Colombia lacks specific legislation in this area, a situation that puts both participants and researchers at risk, from bioethical and legal perspectives. These risks should not be underestimated, as they compromise the ethical viability of clinical and basic research in our setting. In the end, a proposal, based on principles of ethics is made, proposing a series of actions for the creation and promotion nationwide of guidelines which can be used to shape legislation to be applied to protect the genetic data and the rights of subjects participating in these types of research studies in Colombia.

© 2018 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El desarrollo del Proyecto Genoma Humano abrió la puerta a la farmacogenómica y la farmacogenética, que tienen como fin estudiar el resultado de variaciones en el genoma de un organismo y su respuesta a un fármaco específico¹. Aunque la lógica detrás de este tipo de investigación es contribuir al desarrollo de la medicina personalizada, también deja planteados importantes interrogantes científicos y económicos y cuestionamientos jurídicos, éticos y sociales. En los últimos años, la industria farmacéutica ha aumentado su interés en América Latina para el desarrollo de la investigación clínica, y Colombia se encuentra entre los 6 países donde más se llevan a cabo este tipo de ensayos clínicos². Las autoridades regulatorias internacionales han publicado recomendaciones para integrarla al desarrollo de medicamentos^{3,4}.

Los desarrollos iniciales de los estudios genéticos asociados con los ensayos clínicos se han dado en el campo de la oncología y estaban encaminados a evaluar la seguridad y la eficacia. Actualmente se ha ampliado el objetivo de este tipo de estudios e incluyen el desarrollo de pruebas diagnósticas y la identificación de nuevas dianas terapéuticas³. El horizonte se ha extendido a especialidades como la psiquiatría, en la que es un hallazgo habitual que los ensayos clínicos incluyan este tipo de estudios. Esta situación ha generado inquietudes entre los miembros de los comités de ética y los investigadores, porque hay muchos aspectos éticos y legales que no se han esclarecido de manera adecuada⁵.

En el país existe un marco normativo y ético orientado a la protección y el respeto por los derechos de los participantes en una investigación de acuerdo con la Resolución 8430 de 1993⁶, pero el acelerado avance técnico y tecnológico en este campo, en el que se incluyen la farmacogenómica y la farmacogenética, no ha tenido a la par el desarrollo biojurídico.

Los aspectos relacionados con los datos de prueba surgidos en una investigación pueden afectar a los derechos a

la vida, la salud, la no discriminación, la información y los beneficios compartidos de la ciencia⁷. Estos aspectos toman especial relevancia cuando se incluyen datos genéticos, y aún más cuando se trata de ensayos clínicos en psiquiatría, cuyos sujetos son especialmente vulnerables. Ya en la Declaración Internacional sobre los datos genéticos humanos se advierte: «La recolección, el tratamiento y la utilización y la conservación de los datos genéticos humanos pueden entrañar riesgos para la observancia de los derechos humanos y de las libertades fundamentales»⁸. Entre los riesgos se encuentra el uso abusivo y/o la apropiación indebida de las muestras, y es por esto que deben someterse a un régimen de protección especial por su carácter sensible⁹.

En otros países ya existen normas que toman en consideración el manejo de las muestras biológicas, fundamentadas en la analogía con los datos de carácter personal en general. Por ejemplo, en España deben establecerse unos requisitos específicos para la utilización de los datos del participante, según el diseño de cada investigación y las necesidades de información para el sujeto¹⁰.

Desde la perspectiva bioética, en los ensayos clínicos que incluyen estudios de muestras para investigación farmacogenómica y farmacogenética, se ven afectados los principios de autonomía, justicia distributiva y de beneficencia y no maleficencia¹¹, si no hay normas claras para su implementación. La incertidumbre sobre el manejo de las muestras genéticas y la información proveniente de esta manipulación crean un dilema ético importante por las múltiples posibilidades de uso del material genético por los patrocinadores de los estudios, que puede resultar en una contradicción con los principios bioéticos¹². Entre los requisitos planteados por Ezekiel Emanuel para que un ensayo clínico sea ético, está el de la selección equitativa¹³, en la que se resalta la importancia de evitar la inclusión de sujetos que luego no podrían beneficiarse por la falta de acceso a tecnologías de alto costo, a las que solo se podría acceder en el ámbito privado.

Tabla 1 – Conceptos básicos sobre genética e investigación

Farmacogenómica	Investigación de las variaciones del ADN y el ARN relacionadas con respuesta a medicamentos ¹⁴
Farmacogenética	Subcategoría de la farmacogenómica definida como la influencia de las variaciones del ADN en la respuesta a medicamentos ¹⁴
Datos genéticos	Cualquier información sobre las características hereditarias de las personas, obtenidas por análisis de ácidos nucleicos u otros análisis científicos ¹⁵
Consentimiento informado	Originado en el Código de Núremberg ¹⁶ y perfeccionado en la Declaración de Helsinki ¹⁷ . Otros documentos relacionados con el tema son el Informe Belmont y las Normas CIOMS ¹⁸
Medicina personalizada	Aplicación de tratamientos médicos a partir de la estructura genética del individuo ¹⁹

Tabla 2 – Lineamientos bioéticos y biojurídicos colombianos sobre la farmacogenética y la farmacogenómica

Ley 23 de 1981	El Código de Ética Médica, en su artículo 15, expresa que el médico pedirá al paciente su consentimiento para aplicar los tratamientos médicos y quirúrgicos que considere indispensables. En el código no se incluyen las posibles repercusiones éticas de la manipulación de material biológico que tenga como propósito la consecución del código genético de la persona y su utilización para la investigación ²⁰
Resolución 8430 de 1993	Se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. El artículo 16 se refiere a los requisitos que debe cumplir el consentimiento informado. En el parágrafo 5 de ese mismo artículo, se incluyen los aspectos relacionados con los pacientes psiquiátricos, tema que se ha discutido ampliamente desde el punto de vista clínico ²¹ . La resolución no habla sobre investigación en genética humana, sus riesgos, el tipo de consentimiento informado que se debe utilizar, el trato a los sujetos de investigación y sus derechos, la transferencia de información y los segundos usos de datos genéticos
Decreto 2085 de 2002	Establece la protección de datos de prueba y se prohíbe la utilización directa o indirecta por terceros por un tiempo, generalmente períodos de exclusividad de 5 años, pero no habla específicamente sobre la utilización (comercial o no) ni sobre la divulgación de los datos genéticos ²²
Ley 1408 de 2010	Lineamientos para la utilización de datos genéticos de desaparecidos para facilitar solo la identificación de víctimas del conflicto armado ²³
Proyecto de ley N.º 53 de 2010	Proponía la creación de bancos de ADN y su manejo para salvar vidas a partir de la manipulación del genoma y células madre. Karaman señala que el proyecto fue archivado debido a que el título no lograba representar su importancia para el país y no se tuvieron en cuenta aspectos referentes a la investigación en genética humana; tampoco tuvo la suficiente divulgación en el país ^{24,24}
Sentencia C-334 de 2010	Permite la obtención de material genético a partir de muestras biológicas con la autorización de los entes jurídicos competentes ²⁵
Ley estatutaria 1581 de 2012	Dictamina disposiciones generales para la protección de datos personales. Aparece la categoría de datos sensibles como los que afectan a la intimidad del titular, lo cual incluye los datos sanitarios. Nuevamente la falta de especificación de los datos genéticos como datos sensibles deja abierta la puerta para tratamientos y usos bioéticamente cuestionables ²⁶

Por todo lo expuesto, se planteó como problema de investigación si la legislación colombiana con sus normas actuales garantiza la protección de los datos genéticos y los derechos de los sujetos que participan en esta clase de estudios de investigación. Esto, con el fin de proponer lineamientos para la efectiva protección de los participantes.

Conceptos básicos y contenido normativo

Para la elaboración de una posible legislación nacional que regule los ensayos clínicos con pruebas farmacogenómicas y farmacogenéticas, se requiere un acuerdo sobre ciertos términos y conceptos teóricos generales de farmacogenómica. Fue necesario hacer un recorrido por la legislación nacional y los lineamientos supranacionales vinculantes que estuvieran específicamente relacionados con este campo (tabla 1, tabla 2 y tabla 3).

Discusión

Todos los desarrollos científicos tienen grandes ventajas, en especial la creación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades que actualmente se consideran crónicas y someten a intenso sufrimiento al individuo, su familia y la sociedad. Por ello la realización de ensayos clínicos se considera apropiada y de suma importancia en todas las áreas de la medicina, pero ocupan un lugar relevante en la psiquiatría, pues las enfermedades de que se ocupa tienen etiologías multifactoriales y alta carga genética. De ahí la conveniencia de los subestudios farmacogenómicos y farmacogenéticos como forma de optimizar la eficacia, la efectividad, la tolerabilidad y la seguridad de los medicamentos en la etapa de investigación, pero el rápido avance técnico y tecnológico en este campo, en el que se incluyen la farmacogenómica y la farmacogenética, no ha tenido a la par el desarrollo biojurídico, y pueden existir riesgos para los participantes en los ensayos clínicos, lo que

Tabla 3 – Lineamientos bioéticos y biojurídicos internacionales sobre la farmacogenética y la farmacogenómica

Directiva 95/46/CE	El Parlamento Europeo propone lineamientos para la protección de los datos personales y la libre circulación de los datos de las personas físicas ²⁷
Comité de Ministros del Consejo de Europa a los Estados Miembros sobre protección de datos médicos	Hace énfasis en respetar la dignidad humana, la protección de los derechos humanos y las libertades fundamentales en la recolección, el tratamiento, la utilización y la conservación de los datos genéticos humanos ²⁸
Declaración Universal sobre Genoma Humano y Derechos Humanos	Proclama los principios de la dignidad humana y el genoma humano, los derechos de las personas, las investigaciones sobre el genoma humano, las condiciones de ejercicio de la actividad científica y de solidaridad y cooperación internacional ³⁵
Declaración sobre muestreo de ADN	Criterio sobre distribución y acceso al conocimiento y tecnologías genéticas ²⁹
Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos	Expone cómo debe ser la práctica investigadora en seres humanos para que haya un beneficio para los sujetos investigados, la humanidad y los patrocinadores. Hace énfasis en la vigilancia y la regulación de los comités de ética sobre los patrocinadores de estudios clínicos y la implementación del consentimiento informado ¹⁸
Declaración sobre bases de datos genómicos humanos	Recomienda que las bases de datos cuyo contenido esté relacionado con el genoma humano deben ser un recurso público, como un bien común global ³⁰
Declaración Universal sobre los Datos Genéticos Humanos	Se constituye en el primer instrumento jurídico internacional que reglamenta los aspectos relacionados con las muestras biológicas como fuente de datos de carácter personal ³¹
Bases de datos genéticos	Evaluación de los beneficios y el impacto en los derechos humanos y los derechos de los pacientes ³²
Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos (UNESCO 2005)	Define valores universales y éticos que deben regir los desarrollos científicos y tecnológicos aplicados a los seres humanos ³³

ha dado lugar a la creación de un marco normativo y ético que se ve reflejado en los instrumentos internacionales.

A partir de los criterios emitidos por la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos y la Agencia Europea del Medicamento (EMA), para integrar pruebas farmacogenómicas y farmacogenéticas en el desarrollo de nuevos medicamentos, comenzaron a incluirse en los ensayos clínicos este tipo de subestudios, que se han convertido en un dilema para investigadores, comités de ética y entes regulatorios colombianos porque, si bien en otros países la realización de estos estudios tiene una clara reglamentación, Colombia aún tiene vacíos bioéticos y biojurídicos para la ejecución de estudios farmacogenómicos y farmacogenéticos que se ha tratado de llenar sin éxito, con la falencia del proyecto de ley N.º 53 de 2010, mediante el cual se creaban los bancos de ADN para salvar vidas³⁴. Es evidente la carencia local de regulaciones sobre la investigación genética, cuyo fin debe ser el bien común y logrando a su vez una retribución para el sujeto investigado y para la nación. El panorama se torna más complejo por la dificultad en la interrelación de normas que incluyen aspectos de propiedad intelectual, de protección de datos de prueba y de normas técnicas farmacéuticas. La falta de lineamientos jurídicos lleva a que no haya directrices claras para los comités de ética sobre los criterios para evaluar los ensayos clínicos con subestudios farmacogenómicos y farmacogenéticos.

La incorporación de los principios bioéticos es necesaria para llegar a una legislación que se ajuste a los nuevos desafíos científicos y tecnológicos.

El principio de autonomía está relacionado con la capacidad de un individuo para autodeterminarse y tomar decisiones de manera libre y voluntaria. La aplicación práctica del principio de autonomía se ve reflejado en el consentimiento informado. El proceso de consentimiento es mucho más que la formalidad de la firma de un documento, implica un proceso de comunicación entre todos los actores implicados y en el cual pueden surgir numerosas dificultades.

Dicho proceso tiene una connotación especial en el campo de la psiquiatría, pues la enfermedad mental puede afectar la capacidad de los sujetos para consentir y hacerlos más vulnerables. Los problemas que surgen entre la autonomía y la genética pueden derivarse de que los genes están intrínseca, íntima e irreversiblemente relacionados con la persona. Por ello, cuando un ensayo clínico no esté diseñado específicamente para el desarrollo de pruebas farmacogenómicas y farmacogenéticas, deberá solicitarse para este fin un documento de consentimiento informado independiente, en el cual el sujeto haga un verdadero ejercicio de su autonomía, sin que esto impida su participación en el estudio principal. Este consentimiento, además, debe permitir al sujeto retirar o revocar el consentimiento para su participación en dicho estudio, no debe ser general ni flexible; debe contener restricciones a futuros usos de la muestra; debe tener información amplia sobre todos los aspectos que contenga el estudio y los alcances del consentimiento y su duración, y debe incluir confidencialidad y codificación de las muestras, comunicación de los resultados y el consentimiento a estudios complementarios³⁷.

Aunque el uso de muestras biológicas para este tipo de estudios y la información que de estos se derive no supongan riesgos directos para el paciente³ y los beneficios se asocien con desarrollos científicos posteriores, se debe abandonar la idea de que la farmacogenómica seguirá siendo exploratoria³⁷, porque tendrá el potencial de revelar información de los sujetos altamente sensible y relevante.

Con base en el principio de beneficencia³⁸, debe protegerse el derecho a la intimidad y a la no discriminación que pueden vulnerarse por el uso indebido de los datos genéticos. Por eso el nivel de confidencialidad conferido a las muestras en este tipo de investigación debe preservar los derechos antes mencionados. La aplicación práctica de este principio se refleja en los aspectos relacionados con la codificación de la muestra donada por el sujeto. Ya en consensos internacionales, como la Conferencia de Armonización en 2007⁴¹, hay claridad sobre los

estándares de la codificación de las muestras, en los cuales no se recomienda el uso de muestras identificables ni anónimas. El caso particular de las muestras anonimadas no permite contactar con el sujeto en caso de que haya información relevante para su salud ni darles seguimiento o auditoría, sin olvidar que estas muestras no se almacenan en nuestro país.

En el área de la psiquiatría, la codificación no debe depender del tipo de ensayo clínico. El nivel de protección más adecuado es la codificación doble de la muestra⁵, ya que este método permite al sujeto seguir teniendo derecho sobre su muestra en lo que respecta a la información que se derive de ella y también da al investigador la posibilidad de correlacionar los hallazgos de los estudios genéticos con la eficacia y la seguridad del medicamento investigado, que es uno de los fines de la medicina personalizada.

Ahora, el principio de justicia distributiva en relación con la investigación farmacogenómica se ha tratado ampliamente en el documento ELSI (*The ethical, legal and social implications of pharmacogenomics in developing countries*) de la Organización Mundial de la Salud³⁹, el cual establece que los productos y los recursos derivados de la farmacogenómica se distribuyan justa y equitativamente. Se advierte que, para que este principio se aplique realmente, se debe evaluar desde la perspectiva individual y del país en su totalidad.

La promesa de la medicina personalizada está dirigida al desarrollo de medicamentos cada vez más seguros y eficaces para un individuo en particular, pero también es una estrategia altamente lucrativa para las casas farmacéuticas. Un ejemplo es la posibilidad de la «resucitación de medicamentos», ya que estos podrían utilizarse solo en poblaciones respondedoras e incluso volver a comercializarse medicamentos que ya han salido del mercado.

La apropiación del país de desarrollos tecnológicos innovadores como la farmacogenómica y la realización de sus propios estudios en esta área prometerían un impacto positivo en las políticas de salud públicas, ya que puede llegar a ser una estrategia muy costo-efectiva cuando se conoce el perfil genético de su población.

Desde el punto de vista individual, a la luz de este principio se plantea el problema de la propiedad de la información genética. De este se derivan temas complejos relacionados con la donación de muestras biológicas en los ensayos clínicos, las características y los requisitos de los biobancos³⁶, la propiedad de los datos de prueba y su valor comercial, así como los límites de la protección de la confidencialidad de los datos genéticos por su característica de dato sensible. Instituciones como el Biobanco del Reino Unido y otras de Estados Unidos han determinado que el biobanco es el propietario de las muestras biológicas que allí se encuentran. Algunos investigadores y participantes en las investigaciones han intentado reclamar esta propiedad, pero esto no ha sido posible⁴⁰. El panorama resulta aún más complicado, ya que el desarrollo normativo colombiano actual importa normas de propiedad intelectual que pueden favorecer el valor comercial de los datos de prueba de las investigaciones⁷, a expensas de la protección de los datos genéticos de los sujetos de investigación por la ausencia de desarrollos biojurídicos en el tema. En este sentido, el nivel de protección de los datos vuelve a ser fundamental para la protección de los intereses y los derechos de los sujetos de investigación.

El principio de justicia está también íntimamente relacionado con el derecho al aprovechamiento compartido de los beneficios establecido en la Declaración Universal de Bioética y Derechos Humanos. Así, en la declaración del Comité Ético de la Organización del Genoma Humano (HUGO), se resalta la creciente importancia de este derecho como una estrategia para disminuir la brecha socioeconómica de los países en vías de desarrollo en lo que respecta al uso y el aprovechamiento de tecnologías innovadoras como la farmacogenómica en beneficio de su población.

La fase de los estudios genéticos en los ensayos clínicos antecede con mucho a los retos de los avances de la medicina personalizada y sus implicaciones en el sistema de salud.

Por un lado, se han considerado los riesgos relacionados con el aumento de la información sanitaria (privacidad, confidencialidad, discriminación) que están íntimamente relacionados con la dignidad de las personas, las implicaciones que tendrá en la relación médico-paciente por las nuevas exigencias en el conocimiento de genómica y su aplicación en el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades y, por otro, por las posibles disparidades que puedan surgir en la atención sanitaria, sin olvidar los altos costos, que podrían implicar limitaciones en la cobertura⁴².

Este trabajo permite visualizar y aportar estrategias para un trabajo colaborativo ante el panorama que ofrecen las nuevas tecnologías en salud. Una discusión acerca de todas las implicaciones emergentes para el sistema de salud va más allá de la visión de este artículo.

Conclusiones

Con base en los lineamientos internacionales relacionados con el uso de datos genéticos en investigación sobre la protección de datos sensibles, se proponen una serie de lineamientos a la luz de principios bioéticos que sirvan de base para nuevos desarrollos biojurídicos para la realización de pruebas farmacogenómicas y farmacogenéticas en ensayos clínicos de psiquiatría en nuestro país, ya que en el marco normativo actual no se incluye un trato específico para este tipo de muestras que tenga en cuenta los riesgos ya mencionados. Los lineamientos propuestos son:

1. La información sobre la realización de un subestudio genómico exploratorio deberá especificarse claramente en el protocolo del estudio desde su inicio.
2. Deberá incluirse un documento de consentimiento informado específico para este tipo de pruebas, que cumpla con todos los lineamientos de la Resolución 8430 y las pautas CIOMS, suministrando información clara objetiva y suficiente, en la que se especifiquen los fines de la utilización de los datos, el método y el tiempo de conservación de los datos y los riesgos y las consecuencias para el sujeto.
3. En los casos en que se prevea dar otros usos futuros a las muestras ya donadas, debe contactarse con los sujetos para un nuevo consentimiento.
4. La aceptación de la realización de este tipo de pruebas será absolutamente libre y no condicionará el ingreso del sujeto al ensayo clínico.
5. El nivel de protección más adecuado con la investigación clínica es el de tipo codificado doble, que permite un

equilibrio que facilita a los participantes tomar acciones sobre la muestra, en lo que respecta a retirar el consentimiento y la devolución de la información, lo cual sería acorde con los principios de autonomía, justicia distributiva y aprovechamiento compartido de los beneficios.

- Se recomienda, para la construcción de una norma nacional, que todos los actores que intervienen en el desarrollo de los ensayos clínicos participen activamente en ella.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Agradecimientos

Muy especialmente a la Doctora María Alejandra Echavarría Arcila por su optimismo y valiosos aportes.

BIBLIOGRAFÍA

- Arribas IA. Farmacogenética. En: Farmacogenética y variabilidad interindividual en la respuesta a los medicamentos. Zaragoza: Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza; 2010. p. 23-9.
- Rosenberg R. Miami-based consultancy bringing more U. S. startups' phase I trials to Colombia. CWWeekly. 2015:5-11.
- Dal-Ré R, Carné X, Gracia D. Luces y sombras en la investigación clínica. Triacastela. 2013.
- FDA. Clinical pharmacogenomics: premarket evaluation in early-phase clinical studies and recommendations for labeling. Silver Spring: Food and Drug Administration; 2013.
- Cabrera L, Abad-Santos F, Ayuso C, Dal-Ré R. Evaluación de estudios farmacogenéticos en investigación clínica: cuatro cuestiones, cuatro opiniones. Med Clin (Barc). 2010;135:326-9.
- Ministerio de Salud. Resolución N.º 8430 DE 1993: Normas Científicas, Técnicas y Administrativas para la Investigación en Salud, de 4 de Octubre de 1993.
- Seuba X. Propiedad intelectual, competencia y aspectos regulatorios del medicamento. Determinantes Internacionales y Política Pública. PUJ-ICTSD: Bogotá; 2013.
- HUGO Ethics Committee-Organización Del Genoma Humano. *Statement On Human Genomic Databases*. 2002.
- Mainet González D. Aspectos bioéticos de la farmacogenómica en la fase clínica de desarrollo de medicamentos. Rev Cubana Invest Biomed. 2016:35.
- Romeo-Casabona CM. Implicaciones jurídicas de la utilización de muestras biológicas humanas y biobancos en investigación científica. Bilbao: Cátedra Derecho y Genoma Humano; 2007.
- Gargiulo L, Radakoff De Doldan D. Farmacogenómica: aspectos éticos de la medicina personalizada. Vida y Ética. 2010;11:83-98.
- Penchaszadeh V. Ética e investigación genética. En: Keyeux G, Penchaszadeh V, Saada A, editores. *Ética de la investigación en seres humanos y políticas de salud pública*. Bogotá: Unibiblos; 2006. p. 87-112.
- Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? JAMA. 2000;283:2701-11.
- Arribas IA. Farmacogenética. En: Farmacogenética y variabilidad interindividual en la respuesta a los medicamentos. Zaragoza: Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza; 2010. p. 23-9.
- Declaración Internacional sobre los Datos Genéticos Humanos. New York: UNESCO; 2003. Disponible en: http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL_ID=17720&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html.
- Código de Nuremberg. Tribunal Internacional de Núremberg; 1947. Disponible en: <http://www.bioeticanet.info/documentos/Nuremberg.pdf>.
- Declaración de Helsinki - Principios Éticos Para Las Investigaciones Médicas En Seres Humanos. Ferney-Voltaire: Asociación Médica Mundial (WMA); 2013. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>.
- Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). *Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos*. Ginebra: CIOMS; 2012. Disponible en: Obtenido de https://cioms.ch/wp-content/uploads/2016/08/PAUTAS_ETICAS_INTERNACIONALES.pdf.
- Gargiulo L, Radakoff De Doldan D. Farmacogenómica: aspectos éticos de la medicina personalizada. Vida y Ética. 2010;11:83-98.
- Ley 23 del 18 de Feb de 1981. Normas en materia de ética médica. Bogotá: Congreso de Colombia; 1981. Disponible en: http://www.mineducacion.gov.co/1621/articulos-103905_archivo_pdf.pdf.
- Resolución N.º 8430 de 1993, Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Bogotá: Ministerio de Salud; 1993. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF>.
- Decretos-Medicamentos. Decreto 2085 de 2002. Bogotá: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentación; 2002. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/images/pdf/medicamentos/decretos/decreto.2085.2002.pdf>.
- Ley 1408 de 2010, en la que se rinde homenaje a las víctimas del delito de desaparición forzada y se dictan medidas para su localización e identificación. Bogotá: Congreso de Colombia; 2010. Disponible en: <http://www.secretariasenado.gov.co/senado/basedoc/ley.1408.2010.html>.
- Proyecto de ley 53 de 2010 mediante la cual se crean los Bancos de ADN y se reglamenta el manejo del ADN para salvar vidas. Bogotá: Senado de la República de Colombia; 2010. Disponible en: http://www.imprenta.gov.co/gacetap/gaceta.mostrar_documento?p.tipo=05&p.numero=53&p.consec=26232.
- Sentencia C-334 de 2010. Bogotá: Corte Constitucional Colombiana; 2010. Disponible en: <http://www.corteconstitucional.gov.co/relatoria/2010/C-334-10.htm>.
- Ley Estatutaria 1581 de 2012. Bogotá: Congreso de Colombia; 2012. Disponible en: <http://www.alcaldiabogota.gov.co/sisjur/normas/Norma1.jsp?i=49981>.
- Parlamento Europeo y Consejo de la Unión Europea. Directiva 95/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 24 de octubre de 1995, relativa a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos. Bruselas: Diario Oficial n.º L 281 de 23/11/1995. p. 31-50. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31995L0046:es:HTML>.
- Convention for the protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine. Oviedo: Council of Europe; 1997. Disponible en:

- <https://www.coe.int/en/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/164>.
29. HUGO Ethics Committee Statement on DNA sampling: control and access. *Genetic Resource*. 1998;11:43-44.
 30. HUGO Ethics Committee Statement on Human Genomic Databases. Ginebra: HUGO; 2002.
 31. Declaración Internacional sobre los Datos Genéticos Humanos. New York: UNESCO; 2003. Disponible en: <http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL.ID=17720&URL.DO=DO.TOPIC&URL.SECTION=201.html>.
 32. Laurie G. Genetic databases: assessing the benefits and the impact on human and patient rights— A WHO Report. *Eur J Health Law*. 2004;11:87-92.
 33. Declaración universal sobre Bioética y Derechos Humanos. New York: UNESCO; 2005. Disponible en: <http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL.ID=31058&URL.DO=DO.TOPIC&URL.SECTION=201.html>.
 34. Karaman PA. Biobancos: casos de estudio y lecciones para Colombia. *Rev Direito Sanit*. 2015;16:102-21.
 35. Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos. New York: UNESCO; 1997. Disponible en: <http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL.ID=13177&URL.DO=DO.TOPIC&URL.SECTION=201.html>.
 36. Veloza Cabrera LA, Wiesner Ceballos C, Lucía SL, Peñaranda Correa NR, Huertas Salgado A. Consideraciones éticas y legales de los biobancos para investigación. *Rev Colomb Bioética*. 2010;5:121-41.
 37. Phillips MS, Joly Y, Silverstein T, Avar D. Consent in pharmacogenomic research. *GenEdit*. 2010;5 (2007).
 38. Villegas G. Tópicos selectos en Bioética y Bioderecho. 1.ª ed Medellín: Universidad Pontificia Bolivariana; 2017.
 39. The ethical, legal and social implications of pharmacogenomics in developing countries. Ginebra: World Health Organization; 2007. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43669/1/9789241595469_eng.pdf.
 40. Maschke K. *Biobanks: DNA and Research*. The Hastings Center; 2008. Disponible en: <https://www.thehastingscenter.org/briefingbook/biobanks-dna-and-research/>.
 41. Definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories E15. En: *ICH Harmonised Tripartite Guideline*. 2007. Disponible en: http://www.ich.org/fileadmin/Public.Web.Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E15/Step4/E15.Guideline.pdf.
 42. Brothers K, Rothstein M. Ethical, legal and social implications of incorporating personalized medicine into healthcare. *Future Medicine*. 2015;12:43-51.