

(2007) 5:2 *GenEdit*, 1-10

## CONSENTIMIENTO EN LA INVESTIGACIÓN FARMACOGENÓMICA

Michael S. Phillips<sup>1</sup>, Yann Joly<sup>2</sup>, Tina Silverstein<sup>3</sup> and Denise Avard<sup>4</sup>

**El presente artículo analiza las exigencias éticas y legales para la obtención de un consentimiento informado en la investigación farmacogenómica. Revisa cómo las políticas a nivel nacional, regional e internacional han respondido a los desafíos éticos planteados por esta nueva área de la investigación. Concluye que el marco de políticas en farmacogenómica se encuentra aún en su etapa inicial y necesita de mayor desarrollo para responder a los desafíos que plantea esta importante disciplina.**

Los dogmas centrales del proceso que se sigue para obtener un consentimiento informado han sido por largo tiempo los principios éticos y legales de la autonomía y la integridad. Estos principios explican la importancia de obtener un consentimiento informado y voluntario en la investigación médica. Sin embargo, el surgimiento de la era genética y genómica ha llevado a un número cada vez mayor de autores a poner hincapié en que el proceso para la obtención de un consentimiento informado necesita actualización y reestructuración para abordar de manera efectiva las nuevas realidades que enfrentan los investigadores genéticos y las personas que participan en las investigaciones.<sup>1</sup> Esto se debe a que se piensa que muchos de los estudios de

investigación que han sido posibles desde la secuenciación del genoma humano son significativos para la familia, la comunidad y la sociedad como un todo, así como para las personas que participan en investigaciones individuales.

Los especialistas en ética han sostenido que un método para la obtención del consentimiento que se preocupe tanto por las implicancias sociales como individuales de la participación en investigaciones<sup>2</sup> facilitaría el uso de las muestras biológicas y generaría por tanto adelantos más rápidos y de orden superior para el tratamiento de las enfermedades.

La farmacogenómica, el estudio de la relación entre la genética y la respuesta a los fármacos, es un ejemplo de investigación con el potencial de constituir un gran beneficio para la sociedad y por lo tanto requiere de un método para la

1. Director de Farmacogenómica, Centro de Farmacogenómica de Genome Quebec y del Instituto del Corazón de Montreal, Université de Montréal  
2. Gerente de Proyecto, Centre de recherche en droit public (CRDP), Université de Montréal  
3. Asistente de Investigación, CRDP, Université de Montréal  
4. Directora De Investigación, CRDP, Université De Montréal

obtención del consentimiento que se base en valores comunes. Este artículo de GenEdit ha buscado descubrir—mediante el análisis comparativo de documentos guía a nivel nacional, regional e internacional—si los especialistas en ética y los encargados de elaborar las políticas están poniendo énfasis en valores comunes, tales como reciprocidad, solidaridad, universalidad y ciudadanía cuando ofrecen lineamientos para la investigación farmacogenómica. El objeto de este estudio no es desarrollar un modelo específico para la obtención del consentimiento, sino más bien dar una visión general de los aspectos que vienen surgiendo con respecto al consentimiento informado en esta nueva área de la investigación. De manera particular, se pregunta si se está flexibilizando los estándares para la obtención de un consentimiento informado para alentar mayores avances en farmacogenómica; o si se están haciendo más estrictos teniendo en cuenta la percepción de nuevos riesgos. Se pregunta asimismo si existe orientación suficiente para guiar a los investigadores farmacogenómicos en cómo cumplir con sus obligaciones en relación con la obtención de un consentimiento informado.

### **Farmacogenómica y consentimiento: Un estudio comparativo**

La farmacogenómica tiene el potencial de mejorar significativamente tanto la forma en que se desarrollan los fármacos como en la forma en que se los prescribe. Sin embargo, la farmacogenómica, como muchas áreas nuevas de la investigación médica, también plantea una serie de problemas éticos. ¿Significa esto que la farmacogenómica debería contar con su propio marco ético? Los propulsores de esta investigación creen que así debería ser. Ellos sostienen que dado que la farmacogenómica se limita a estudiar la respuesta a los fármacos, no conlleva el riesgo de generar información que pueda resultar estigmatizante con respecto a la susceptibilidad a padecer enfermedades, y que por lo tanto debería estar sometida a normas menos restrictivas en comparación con la investigación en torno a la susceptibilidad genética.<sup>3</sup> La validez de este argumento sigue siendo objeto de debate y a la fecha, es reducido el consenso entre los varios grupos de interés

que participan en la investigación farmacogenómica.<sup>4</sup>

No obstante, el reconocimiento de la creciente relevancia que tiene la farmacogenómica en relación con el descubrimiento de fármacos, los estudios clínicos y tal vez eventualmente el proceso de aprobación de fármacos ha generado mucho debate sobre cuál es la mejor manera de abordar el tema de cómo se debe obtener un consentimiento informado en la investigación farmacogenómica. En este estudio, buscamos sacar a la luz las tendencias que están surgiendo en torno a este tema, a partir de los documentos guía publicados a nivel nacional, regional e internacional. La Parte (A) explicará la metodología de estudio. La Parte (B) explicará los resultados en relación con cada aspecto contencioso descrito en la metodología. Finalmente, en las conclusiones, identificaremos toda tendencia que se pueda observar que aparece en los lineamientos, guías o pautas que existen y explicaremos dónde puede que sea necesaria una mayor orientación para garantizar que esta investigación avance de un modo eficiente y éticamente acertado.

### **(A) Metodología**

Recurriendo a la *Base de Datos de Leyes y Políticas de HumGen*,<sup>5</sup> *Medline*, *PubMed*, *Google*, *Google Scholar*, *LexisNexis* e *International Digest of Health Legislation (IDHL)* de la OMS, se identificó documentos de políticas y recomendaciones de cinco organizaciones internacionales y coaliciones,<sup>6</sup> de tres organizaciones regionales europeas y de 16 países.<sup>7</sup> De estos, sorprendentemente son pocos los documentos, sólo 4 internacionales,<sup>8</sup> 2 europeos,<sup>9</sup> y 7 nacionales,<sup>10</sup> que se centran explícita o implícitamente en la farmacogenómica. Haciendo uso de estos documentos, analizamos las tendencias éticas emergentes en torno a cinco temas clave en el proceso de obtención del consentimiento en farmacogenómica, que son: (i) los alcances del consentimiento, (ii) la duración del consentimiento, (iii) la confidencialidad y codificación de las muestras de investigación, (iv) la comunicación de los resultados a los

participantes y (v) el consentimiento a estudios 'complementarios' en el contexto de los ensayos clínicos.

## (B) Resultados

### (i) Alcances del consentimiento

Por alcances del consentimiento se entiende la amplitud de la investigación permisible en un estudio farmacogenómico dado. Si bien algunas políticas permiten obtener un consentimiento amplio para propósitos no especificados,<sup>11</sup> otras tienen un enfoque mucho más restrictivo y requieren que se ofrezca explicaciones claras y específicas de las posibles investigaciones futuras.<sup>12</sup> La mayoría de los textos defiende soluciones de avenencia de modo que se respete los derechos de las personas que participan en las investigaciones, pero al mismo tiempo no se recorte la libertad de investigación con cláusulas de consentimiento demasiado específicas.<sup>13</sup> Por ejemplo, de acuerdo con la Asociación Europea de la Industria Farmacéutica, los alcances del consentimiento deben lograr “un equilibrio razonable entre la descripción de la investigación...y la no restricción de la flexibilidad para uso futuro [trad].”<sup>14</sup> El *Consortio en Farmacogenética* de los

EE.UU. alega que una “política razonable consiste en obtener el consentimiento a una gama de estudios relacionados a lo largo del tiempo [trad].”<sup>15</sup> Otra propuesta de solución consiste en permitir el uso irrestricto de las muestras de los donantes únicamente después de que las muestras hayan pasado a conservarse en anonimato y ya no se pueda rastrear quién fue la persona que las proporcionó. El *Comité de Bioética de la Fundación Nuffield* (RU) está a favor de este método, explicando que “es permisible solicitar consentimientos amplios para el uso de las muestras que son anónimas o se conservan en anonimato [trad].”<sup>16</sup> Otro enfoque mencionado en el informe del Comité de Bioética de la Fundación Nuffield consiste en permitir la obtención de un consentimiento para usos futuros sólo cuando ello se a través de un formulario de consentimiento aparte. Así, encontramos que si bien a la fecha no existe un consenso general en torno a los alcances de ningún método específico para obtener el consentimiento, la mayoría de los lineamientos existentes que tratan este tema están a favor de soluciones intermedias.

### CUADRO 1:

Documento	Recomendación sobre los alcances del consentimiento
Internacional: Grupo de Trabajo en Farmacogenética (2002): <i>Elementos del Consentimiento Informado para la Investigación Farmacogenética</i>	“Se debe describir claramente el objeto específico del estudio incluyendo tanto los objetivos a corto plazo como las posibles aplicaciones a largo plazo [trad]”
Internacional: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (2005) <i>Farmacogenómica: Hacia la mejora del tratamiento con medicinas</i>	“En el caso de los documentos utilizados para obtener un consentimiento informado, se recomienda que el “campo de uso” esté necesariamente bien descrito, pero también se puede permitir un uso amplio adecuado [trad]”
Europa: Federación Europea de Industrias y Asociaciones Farmacéuticas (2006): <i>Mensajes Clave en Torno a la Farmacogenética</i>	“El proceso para obtener el consentimiento debe alcanzar un equilibrio razonable entre la descripción de los procedimientos y los objetivos de la investigación con detalle suficiente, sin ser demasiado restrictivo y recortar la flexibilidad para el uso futuro de las datos y muestras en base al conocimiento científico y la tecnología en evolución [trad]”
Bélgica: Comité Consultivo de Bioética de Bélgica (2003) <i>Opinión (Nº 26) Diciembre 15, 2003 referente a la introducción de la farmacogenética en protocolos experimentales</i>	Los donantes de muestras pueden consentir usos futuros no especificados de sus muestras biológicas
Italia: Grupos de investigación en colaboración (2002): <i>Propuesta Italiana de Lineamientos para la Evaluación de la Investigación Farmacogenética</i>	“La recolección de muestras biológicas sin propósito específico, o sólo para un uso futuro no identificado debe estar prohibida [trad].” Sin embargo, el paciente puede autorizar su uso para un estudio en la misma área de investigación si es que las muestras se conservan en el anonimato. Si la muestra es identificable, se requiere de un nuevo consentimiento.

Reino Unido: Comité de Bioética de la Fundación Nuffield (2003): <i>Farmacogenética: Aspectos Éticos</i>	“Se puede permitir solicitar un consentimiento amplio para el uso de muestras anónimas o que se conserven en el anonimato. Cuando las muestras... estén codificadas o identificadas, se puede permitir ... solicitar un consentimiento amplio, pero éste debe buscarse aparte del consentimiento inicial [trad]”
Irlanda: Consejo Irlandés de Medicamentos (2006): <i>Lineamientos del Consejo Irlandés de Medicamentos para la Investigación Farmacogenética</i>	Los documentos utilizados para obtener el consentimiento deben incluir “las posibles opciones para el uso futuro de los datos recogidos en otra investigación [trad]”
Estados Unidos: Consorcio en Farmacogenética (2002): <i>La Farmacogenética: Aspectos Éticos y Normativos en la Investigación y en la Práctica Clínica</i>	“En la mayoría de los casos, constituye una política razonable obtener un consentimiento para una gama de estudios relacionados por un período de tiempo definido [trad]”

### (ii) Duración del consentimiento

Por duración del consentimiento se entiende el plazo de tiempo por el cual se va a almacenar las muestras y/o los datos, como parte del estudio inicial o para su uso en investigaciones futuras. Hasta el momento, sólo se ha identificado 4 documentos que tratan el tema de la duración del consentimiento en el área de la investigación farmacogenómica. Si bien no se puede deducir la existencia de consenso alguno a partir de este reducido número de enunciados de políticas, las que tratan el tema de la duración del consentimiento concordaron en que el plazo de tiempo por el que se podía almacenar y estudiar las

muestras debía ser incluido en el documento utilizado para obtener un consentimiento informado que se les da a los participantes. Sin embargo, ninguno de los enunciados de las políticas, indicó cuál era el plazo de tiempo adecuado para almacenar las muestras. Por ejemplo, la recomendación del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (COICM) es muy amplia y sugiere que “el rango de tiempo para almacenar las muestras *puede* ser el tiempo de duración del estudio hasta muchos años después [trad].”<sup>17</sup>

### CUADRO 2:

Documento	Recomendación sobre duración del consentimiento
Internacional: Grupo de Trabajo en Farmacogenética (2002): <i>Elementos del Consentimiento Informado para la Investigación Farmacogenética</i>	Se debe incluir en el formulario de consentimiento plazos para la destrucción de las muestras, sin embargo, no se prescribe un período específico.
Internacional: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (2005): <i>Farmacogenómica: Hacia la mejora del tratamiento con medicinas</i>	“El rango de tiempo para el almacenamiento de las muestras puede ser el tiempo de duración del estudio hasta muchos años después [trad]”
Bélgica: Comité Consultivo en Bioética (2003): <i>Opinión (No 26) Diciembre 15, 2003 referente a la introducción de la farmacogenética en los protocolos experimentales</i>	El protocolo debe definir el período durante el cual la muestra se conserva en forma identificable, codificada o anónima.
Irlanda: Consejo Irlandés de Medicamentos (2006): <i>Lineamientos del Consejo Irlandés de Medicamentos para la Investigación Farmacogenética</i>	El protocolo utilizado para la obtención del consentimiento debe definir “qué pasa con las muestras cuando la investigación termina; si van a ser destruidas o no y si no lo van a ser, quién las conservará y por cuánto tiempo...[trad]”

### (iii) Confidencialidad y codificación de las muestras de investigación

Los procedimientos para proteger la confidencialidad y su corolario, la protección de la información personal y las muestras genéticas son consideraciones extremadamente importantes en la investigación farmacogenómica.<sup>18</sup> Un paso

importante hacia un método más armonizado para proteger la confidencialidad se dio en el 2002, cuando el *Grupo de Trabajo en Farmacogenética*<sup>19</sup> y la *Federación Europea de Industrias y Asociaciones Farmacéuticas*<sup>20</sup> acordó la terminología para describir el almacenamiento de muestras, la cual sería posteriormente adoptada por la Conferencia

Internacional de Armonización en el año 2006.<sup>21</sup> Esto contribuyó a estandarizar la forma en que se codificaba y manejaba las muestras y abordó asimismo las preocupaciones anotadas en varios lineamientos sobre investigación farmacogenómica.

En relación con el tema de la confidencialidad y la codificación de muestras, muchos enunciados de políticas están a favor de la flexibilidad con respecto al grado de protección que se tiene que utilizar con respecto a las muestras biológicas. Con frecuencia se alega que el nivel de protección adecuado debe determinarse caso por caso. Las decisiones en cuanto al nivel de codificación que se debe utilizar en un estudio dado deben basarse en una serie de factores, como son: la naturaleza de la investigación, el uso que se pretende dar a las muestras, cuánto tiempo se almacenará las muestras, usos secundarios, contexto legal, preocupaciones específicas planteadas por los investigadores, comités y patrocinadores y la selección del mayor grado de protección de la privacidad compatible con los objetivos de la investigación.<sup>22</sup>

El único uso que tiende a desalentarse es el de las muestras “identificadas” y “anónimas” Y esto se debe a que las muestras identificadas ofrecen un grado insuficiente de protección de la privacidad para los participantes en una investigación. El uso de muestras anónimas se desalienta por una serie de razones. Resulta problemático desde el punto de vista ético porque no será posible volver a contactar a los participantes y por lo tanto no se les podrá dar a conocer aquellos resultados que pudieran ser relevantes para su salud. Las muestras anónimas también pueden generar problemas a nivel normativo dado que no se puede auditar o validar un estudio realizado con muestras anónimas. Finalmente, el uso de muestras anónimas resulta técnicamente problemático debido a su limitada utilidad científica fuera de las etapas exploratorias de la investigación. En la mayoría de los casos, las muestras pueden codificarse, someterse a una codificación doble o conservarse en anonimato, siempre que el nivel de protección seleccionado sea justificado por el investigador y que los participantes sean informados en el proceso de consentimiento.

Documento	Recomendación sobre la codificación y la confidencialidad
Internacional: Grupo de Trabajo en Farmacogenética (2006): <i>Comunicación de los Resultados de Investigaciones Genéticas a las Personas: Puntos a Considerar</i>	No se recomienda la conservación de las muestras en anonimato por razones éticas (los participantes no son capaces de retirarse o de obtener los resultados), así como por razones normativas (los resultados no pueden ser aprobados con muestras anónimas).
Internacional: Grupo de Trabajo en Farmacogenética (2002): <i>Elementos del Consentimiento Informado para la Investigación Farmacogenética</i>	El nivel preciso de codificación depende del estudio y tiene que ser incluido en el proceso de obtención del consentimiento
Internacional: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (2005): <i>Farmacogenómica: Hacia la mejora del tratamiento con medicinas</i>	“El documento utilizado para obtener un consentimiento informado debe describir el almacenamiento de las muestras y el acceso a ellas, junto con cualquier restricción y exigencias legales aplicables [trad]”
Europa: Federación Europea de Industrias y Asociaciones Farmacéuticas (2006): <i>Mensajes Clave en Torno a la Farmacogenética</i>	La elección de cómo codificar las muestras depende de cinco factores: 1) la naturaleza de la investigación, 2) el uso que se pretende dar a los datos, 3) las restricciones legales y normativas, 4) la posición del Comité de Ética de la Investigación (CEI) y 5) las necesidades del patrocinador /investigador del estudio
Bélgica: Comité Consultivo en Bioética (2003): <i>Opinión (No 26) Diciembre 15, 2003 referente a la introducción de la farmacogenética en los protocolos experimentales</i>	Las muestras deben conservarse en forma codificada hasta que ya no se requiera verificación por parte de una entidad reguladora
Italia: Grupos de investigación en colaboración (2002): <i>Propuesta Italiana de Lineamientos para la Evaluación de la Investigación Farmacogenética</i>	“Se tiene que describir y justificar el grado de anonimato de las muestras y datos... Cada uno de estos niveles de anonimato tiene ventajas y desventajas y se debe evaluar cuál es el mejor método caso por caso [trad]”

Reino Unido: Comité de Bioética de la Fundación Nuffield (2003): <i>Farmacogenética: Aspectos Éticos</i>	"Consideramos que para proteger la privacidad de los participantes se debe imponer a las muestras el grado más alto de anonimato que sea compatible con el logro de los objetivos de la investigación [trad]"
Irlanda: Consejo Irlandés de Medicamentos (2006): <i>Lineamientos del Consejo Irlandés de Medicamentos para la Investigación Farmacogenética</i>	El formulario de consentimiento debe definir "el nivel de anonimato de las muestras y los datos [trad]"
Estados Unidos: Consorcio en Farmacogenética (2002): <i>La Farmacogenética: Aspectos Éticos y Normativos en la Investigación y en la Práctica Clínica</i>	Es preferible la codificación de las muestras (simple o doble) tanto para las muestras identificadas como anónimas. La codificación doble ofrece un grado superior de protección de la confidencialidad, pero resulta también costosa, por lo tanto debe sopesarse frente al riesgo para la persona si llegara a revelarse la información.

#### (iv) Comunicación de los resultados a los participantes

Muchos textos recomiendan que los resultados "totales" deben ponerse siempre a disposición de quienes participan en la investigación, en tanto que los resultados individuales sólo deben darse a conocer cuando contienen información científicamente validada y clínicamente útil. Sin embargo, unos cuantos textos alegan que la persona tiene "derecho a saber" y que a los pacientes se les debe dar a elegir si quieren conocer sus resultados individuales de la investigación al margen de la utilidad o validez de la información.<sup>22</sup> A pesar de estas divergencias, una mayoría de textos coincide en que se debe informar a los pacientes en el proceso de obtención del consentimiento si los resultados serán o no serán puestos a disposición.

Muchos de los enunciados de políticas analizados sugieren que dar a conocer los resultados individuales de las investigaciones puede no ser relevante en la

investigación farmacogenómica. Esta posición se basa en la perspectiva de que es altamente improbable que la investigación farmacogenómica vaya a revelar información clínicamente útil en su actual fase exploratoria. Si bien esto podría haber sido exacto en el pasado, muchos estudios farmacogenómicos actuales tienen ahora el potencial de revelar información clínicamente útil. En el futuro, la probabilidad de que estos estudios sigan generando información relevante ira en aumento. En este sentido, los encargados de elaborar las políticas deberían abandonar la idea de que la farmacogenómica continuará siendo exploratoria y deberían empezar a trabajar en la premisa de que de estos estudios surgirá información relevante. Tomando esto en cuenta, se necesita desarrollar un marco más adecuado para determinar cuándo y cómo se debe comunicar a los pacientes individuales los resultados de los estudios farmacogenómicos que son relevantes a nivel individual.

#### CUADRO 4:

Documento	Recomendación sobre la comunicación de los resultados a los participantes
Internacional: Grupo de Trabajo en Farmacogenética (2006): <i>Comunicación de los Resultados de Investigaciones Genéticas a las Personas: Puntos a Considerar</i>	"Si la investigación es exploratoria, una posición predeterminada razonable podría ser que ningún resultado fuera comunicado en forma proactiva. Se podría responder a las solicitudes específicas de resultados con información acerca de los hallazgos generales obtenidos a partir del estudio, seguidos por resultados individuales si se considera adecuado según la ley [trad]"
Internacional: Grupo de Trabajo en Farmacogenética (2002): <i>Elementos del Consentimiento Informado para la Investigación Farmacogenética</i>	"Es importante describir los tipos de resultados farmacogenéticos que se pretende derivar de un estudio e informar al sujeto acerca de las expectativas realistas y las implicancias para la salud de estos resultados, si las hubiera. En muchos tipos de estudios farmacogenéticos, los resultados generales se derivan del análisis del total de los datos genéticos (es decir, de análisis poblacionales); las interpretaciones de los datos pueden ser generalmente aplicables a las poblaciones, pero no pueden aplicarse de manera específica a los sujetos individuales [trad]"

Internacional: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (2005): <i>Farmacogenómica: Hacia la mejora del tratamiento con medicinas</i>	“Dado que a farmacogenómica se encuentra en su etapa inicial, sólo ocasionalmente se obtendrá información validada que sea a su vez precisa y útil como resultado de la investigación farmacogenética [trad]”
Europa: Federación Europea de Industrias y Asociaciones Farmacéuticas (2006): <i>Mensajes Clave en Torno a la Farmacogenética</i>	Si bien es poco probable en esta etapa de la investigación farmacogenómica que del estudio se vaya a obtener información útil a nivel individual, se deberá dar a los participantes la opción de obtener dichos resultados.
Bélgica: Comité Consultivo en Bioética (2003): <i>Opinión (No 26) Diciembre 15, 2003 referente a la introducción de la farmacogenética en los protocolos experimentales</i>	El protocolo debe ser claro en cuanto a si se va a compartir resultados individuales y en cuánto al cómo es que va a realizar esto, o si sólo se va a dar a conocer resultados generales.
Italia: Grupos de investigación en colaboración (2002): <i>Propuesta Italiana de Lineamientos para la Evaluación de la Investigación Farmacogenética</i>	“Después de haberse explicado la naturaleza preliminar de los resultados y su falta de utilidad clínica, cada sujeto tiene el derecho de solicitar y tener acceso a todos los datos relacionados con su propia información genética... Se debe describir... el grado de acceso a los datos genéticos sobre sí mismos y la forma en dicho acceso se hará efectivo [trad]”
Reino Unido: Comité de Bioética de la Fundación Nuffield (2003): <i>Farmacogenética: Aspectos Éticos</i>	“Si bien nos agrada la idea de que los pacientes debieran tener la oportunidad de recibir información útil y validada sobre su tratamiento médico, consideramos que sólo en raras ocasiones se obtendrá dicha información como parte de una investigación en farmacogenética [trad]”
Irlanda: Consejo Irlandés de Medicamentos (2006): <i>Lineamientos del Consejo Irlandés de Medicamentos para la Investigación Farmacogenética</i>	Se le debe dar al paciente la oportunidad de “estar informado sobre cualquier resultado futuro a partir del uso de sus muestras [trad]”
Estados Unidos: Consorcio en Farmacogenética (2002): <i>La Farmacogenética: Aspectos Éticos y Normativos en la Investigación y en la Práctica Clínica</i>	“La obligación del investigador de revelar información potencialmente beneficiosa para los sujetos que opten por que se les revele la información abarca únicamente a información confiable [trad]”

#### (v) Consentimiento a estudios farmacogenómicos ‘complementarios’ en ensayos clínicos

Por estudios farmacogenómicos “complementarios” se entiende los estudios realizados junto con los ensayos clínicos, pero que no suelen ser esenciales para participar en el estudio clínico principal. La “complementariedad” puede distinguirse en dos frentes: El primer tipo de estudio “complementario” pide permiso para realizar investigación genética sobre variantes genéticas específicas que se espera tendrán alguna influencia en la droga o drogas que se está investigando en el ensayo clínico. Se establece un vínculo de conexión entre esta información genética y la historia médica y personal con lo cual la muestra pasa a ser “identificable”. El segundo tipo de estudio “complementario” pide el almacenamiento de las muestras luego de terminado el ensayo clínico por un período de tiempo prolongado o ilimitado con la finalidad de realizar investigaciones futuras aún no especificadas. Surge entonces la pregunta de cómo se maneja el formulario utilizado para obtener el

consentimiento en el contexto de estos escenarios de investigación. ¿Puede un solo formulario de este tipo incluir tanto el ensayo clínico como los subestudios farmacogenómicos?

Como se muestra en el Cuadro 5, la mayoría de enunciados de políticas recomienda el uso de una parte farmacogenómica de los estudios. El propósito de un obtener un consentimiento aparte es resaltar el hecho de que los participantes tienen la libertad de participar en estudios adicionales y de que rehusarse a hacerlo no tendrá ningún impacto en su participación en el estudio principal. Sin embargo, resulta interesante ver que el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas ha observado que si bien éste ha constituido el estándar para la investigación farmacogenómica debido a su novedad, muy probablemente el estándar cambie a medida que la farmacogenómica se integre más al desarrollo y proceso de aprobación de los fármacos.<sup>23</sup> Por ejemplo, si bien Health Canada aboga por que se use un formulario aparte al momento de iniciar estudios complementarios independientes

del estudio clínico, hace específicamente una excepción para aquellas situaciones en las que la participación en la parte farmacogenómica del estudio constituye “una condición para participar”.<sup>24</sup> Este será probablemente el caso cuando se utilice el genotipado previo como parte de los criterios de inclusión para tratar las consideraciones de seguridad para

participar en un ensayo. Será interesante ver cómo van evolucionando las políticas a medida que la farmacogenómica forme cada vez más parte de la corriente principal y si la solicitud de almacenar muestras por períodos ilimitados y para investigaciones no especificadas sigue requiriendo un consentimiento adicional.

#### CUADRO 5:

Documento	Recomendación sobre la obtención de un consentimiento aparte
Internacional: Grupo de Trabajo en Farmacogenética (2002): <i>Elementos del Consentimiento Informado para la Investigación Farmacogenética</i>	Se deberá proporcionar un formulario aparte para la obtención del consentimiento explicando el componente farmacogenómico del estudio a menos que la participación tanto en los estudios clínicos como farmacogenómicos sea un requisito para la participación.
Internacional: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (2005): <i>Farmacogenómica: Hacia la mejora del tratamiento con medicinas</i>	“La utilización de un formulario independiente para obtener un consentimiento informado ha pasado a ser un cuasi-estándar... Sin embargo, en la medida en que el campo se desarrolle probablemente sean más los estudios que incluyan el genotipo como parte integral para determinar el perfil de un fármaco y/o como criterio de inclusión, desplazando al cuasi-estándar hacia un único formulario para la obtención del consentimiento [trad]”
Italia: Grupos de investigación en colaboración (2002): <i>Propuesta Italiana de Lineamientos para la Evaluación de la Investigación Farmacogenética</i>	“Sería preferible que el sujeto entregara un consentimiento para el estudio clínico y otro para el estudio genético. Esto permite que el sujeto participe en el estudio clínico sin participar necesariamente en el estudio farmacogenómico [trad]”
Reino Unido: Comité de Bioética de la Fundación Nuffield (2003): <i>Farmacogenética: Aspectos Éticos</i>	“Se debe buscar obtener” un consentimiento amplio” independiente del consentimiento para el estudio inicial. Este consentimiento aparte se puede obtener al momento en que se toma las muestras inicialmente o en fecha posterior [trad]”
Consejo Irlandés de Medicamentos (2006): <i>Lineamientos del Consejo Irlandés de Medicamentos para la Investigación Farmacogenética</i>	“Es preferible que el sujeto entregue un consentimiento para el estudio clínico y otro para el estudio genético. Esto permite que el sujeto se centre en cada aspecto del estudio permitiéndose asimismo tomar parte en el estudio clínico sin tener que participar necesariamente también en la parte farmacogenómica [trad]”
Canadá: Health Canada (2007): <i>Documento Guía: Entrega de Información Farmacogenómica</i>	“Cuando los patrocinadores de ensayos clínicos tienen la intención de recoger muestras para realizar pruebas farmacogenómicas exploratorias fuera de los alcances del ensayo clínico principal, se debe obtener el consentimiento informado independientemente del que se solicita para el ensayo principal [trad].” Sin embargo, no se necesita un nuevo consentimiento cuando la prueba farmacogenética constituye “una condición para participar” [trad].
Bélgica: Comité Consultivo en Bioética (2003): <i>Opinión (No 26) Diciembre 15, 2003 referente a la introducción de la farmacogenética en los protocolos experimentales</i>	Recomendamos que los datos para los estudios farmacogenómicos complementarios se den en un formulario de consentimiento aparte a fin de garantizar que el paciente esté perfectamente informado de las particularidades del estudio farmacogenómico [trad].”



## Conclusión

Esta revisión comparativa del proceso para obtener un consentimiento informado en la investigación farmacogenómica toca varios aspectos clave asociados con la investigación farmacogenómica, como son: los alcances del consentimiento, la duración del consentimiento, la confidencialidad y codificación de las muestras de investigación, la comunicación de los resultados a los participantes y el consentimiento a estudios 'complementarios' durante los ensayos clínicos.

Si bien este análisis en torno a la obtención de un consentimiento informado está enmarcado en el contexto de la investigación farmacogenómica, va apuntalado por el proceso para la obtención de un consentimiento informado en la investigación genómica en general. Este análisis demuestra que muy pocas recomendaciones o lineamientos abordan específicamente los requisitos para llevar a cabo el proceso de obtención de un consentimiento informado en relación con la investigación farmacogenómica. Asimismo, los lineamientos existentes no siempre tratan de manera adecuada los avances tecnológicos en el genotipado que hoy en día permiten que las muestras sean genotipadas para obtener millones de polimorfismos de un solo nucleótido (PSN) en forma económica y simultánea.<sup>25</sup> Con las facilidades y conocimiento especializado adecuados, y con poco esfuerzo, esta información se volverá única y en teoría siempre podría ser identificada.<sup>27</sup>

Como lo ha demostrado este análisis, existe poco consenso con respecto a los requisitos para la obtención de un consentimiento informado para la investigación farmacogenómica. En relación con los alcances del consentimiento, los documentos guía proponen diversas gamas de solución en aras de buscar un equilibrio entre los derechos de los participantes en la investigación y la importancia de permitir el avance de las investigaciones. En la mayoría de los documentos guía son raras veces las que se debate acerca de la duración del consentimiento.<sup>26</sup> La necesidad de describir los plazos de tiempo para el uso

y almacenamiento de las muestras y la de incluir y explicar en qué consiste este plazo en el proceso para la obtención del consentimiento son las únicas recomendaciones dadas en unos cuantos documentos que mencionan este tema.<sup>27</sup> En términos de confidencialidad, existe tensión entre el deseo de proteger la información personal de los participantes y la importancia de mantener un vínculo de conexión con la identidad de los participantes para poder acceder a la información fenotípica necesaria para realizar investigaciones farmacogenómicas transnacionales. La orientación que existe es reducida fundamentalmente porque este tipo de determinación debe efectuarse caso por caso.<sup>28</sup> En términos de comunicación de los resultados individuales de la investigación a los participantes, se reconoce que existe un derecho a conocer (o a no conocer) los resultados, particularmente cuando dichos resultados se tornan clínicamente relevantes. Parece haber consenso en cuanto a que dar a conocer los resultados de la investigación farmacogenómica a los participantes es prematuro en la actual fase exploratoria debido a que los resultados que se tiene hoy en día no cumplen con los estándares de validez científica y utilidad clínica. Sin embargo, conforme los estudios se tornen más avanzados, éste pronto dejará de ser el caso; y por lo tanto, el tema de dar a conocer los resultados individuales a los participantes necesitará ser revaluado en un futuro cercano. Finalmente, en lo que respecta a cómo se debe manejar el consentimiento para los estudios farmacogenómicos complementarios, se reconoce que los investigadores necesitan obtener un consentimiento informado aparte para los estudios farmacogenómicos adicionales al estudio clínico principal. Este requisito podría ser abandonado conforme la farmacogenómica se constituya en una parte más integrada y rutinaria dentro del proceso de aprobación de los fármacos.<sup>29</sup>

En resumen, la investigación farmacogenómica presenta una serie de desafíos éticos importantes para el proceso de obtención de un consentimiento informado. Este análisis indica que se necesita de mayor orientación para abordar las consideraciones éticas si se quiere que

la farmacogenómica sea bien recibida por los encargados de elaborar las políticas y por el público en general. Se ha hecho cada vez más difícil para los investigadores en farmacogenómica navegar entre recomendaciones genéricas para la investigación genética que pueden no ser relevantes en el contexto de la farmacogenómica y entre una cantidad insuficiente de lineamientos específicos que con frecuencia necesitarían ser revisados para reflejar la nueva realidad de una ciencia en evolución constante. Se necesita muchos más estudios y mucho más debate, recomendaciones y lineamientos para que la investigación farmacogenómica pueda avanzar de una manera ética y eficiente.

\* Esta investigación contó con el apoyo de *Genome Canada* y *Genome Quebec*.

---

<sup>1</sup> Knoppers BM, Chadwick R, “Human Genetic Research: Emerging Trends in Ethics” (2005) 6 *Nature Reviews: Genetics* 75.

<sup>2</sup> Chadwick R, Berg K, “Solidarity and equity: new ethical frameworks for genetic databases” (2001) 2 *Nature Reviews: Genetics* 318; Beskow LM, Burke W, Merz JF, et al., “Information Based Research for Population-Based Research Involving Pharmacogenomics” (2001) *JAMA* 286:18 2316; Network of Applied Genetic Medicine, *Statement of Principles on the Ethical Conduct of Human Genetic Research Involving Populations* (Montreal: Network of Applied Genetic Medicine, 2003).

<sup>3</sup> Sass HM, “Bioethical Issues in Genetic Screening and Patient Information” (2004) 12:1 *J Med Ethics, Law and History* 1; Middleton L, Freeman A, Brewster S, et al., “From Gene-Specific Tests to Pharmacogenetics” (2000) 3 *Community Genet* 198.

<sup>4</sup> Netzer C, Biller-Andorno N, “Pharmacogenetic Testing, Informed Consent and the Problem of Secondary Information” (2004) 18:4 *Bioethics* 349.

<sup>5</sup> A database containing over 3000 normative texts that discuss the ethical, legal and social dimensions of human genetics: <http://www.humgen.umontreal.ca/int/>.

<sup>6</sup> World Health Organization, Council for International Organizations of Medical Sciences, UNESCO, Human Genome Organization.

<sup>7</sup> Australia, Belgium, Canada, Germany, India, Ireland, Israel, Italy, Japan, New Zealand, Singapore, South Africa, South Korea, Sweden, United Kingdom, United States.

<sup>8</sup> The Pharmacogenetics Working Group, Council for International Organizations of Medical Sciences, and the Human Genome Organization.

<sup>9</sup> European Commission, European Federation of Pharmaceutical Companies.

<sup>10</sup> Belgium, Italy, Germany, United Kingdom, Ireland, Canada, United States.

<sup>11</sup> Consultative Committee on Belgian Bioethics, *Opinion (No 26) December 15, 2003 concerning the introduction of*

---

*pharmacogenetics in experimental protocols* (Brussels: Comité Consultatif de Bioéthique, 2003).

<sup>12</sup> Alberti MP, Barale R, Brignoli O, et al., *Italian Proposed Guidelines for the Evaluation of Pharmacogenetic Research* (Verona: Italian Society of Hospital Pharmacists, 2002); Study Commission on Law and Ethics in Modern Medicine, *Final Report for the German Bundestag* (Berlin: German Bundestag, 2002); Irish Medicines Board, *IMB Guidelines for Pharmacogenetic Research* (Dublin: Irish Medicines Board, 2006).

<sup>13</sup> Ver cuadro 1.

<sup>14</sup> European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA), *Key Messages Surrounding Pharmacogenetics* (Brussels: EFPIA, 2006).

<sup>15</sup> Consortium on Pharmacogenetics, *Pharmacogenetics: Ethical and Regulatory Issues in Research and Clinical Practice* (Minneapolis: Consortium on Pharmacogenetics, 2002).

<sup>16</sup> Nuffield Council on Bioethics, *Pharmacogenetics Ethical Issues* (London: Nuffield Council on Bioethics, 2003).

<sup>17</sup> Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), *Pharmacogenetics: Towards improving treatment with medicines* (Geneva: CIOMS, 2005).

<sup>18</sup> European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), *Position Paper on Terminology in Pharmacogenetics* (London: EMA, 2002) Entered into operation June 2003.

<sup>19</sup> Pharmacogenetics Working Group, “Elements of Informed Consent for Pharmacogenetic Research” (2002) 2:5 *Pharmacogenetics Journal* 284.

<sup>20</sup> European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), *Position Paper on Terminology in Pharmacogenetics*, (London: EMA, 2002) Entered into operation June 2003.

<sup>21</sup> International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, *Final Concept Paper E15: Terminology in Pharmacogenomics* (Geneva: ICH, 2006) available online: <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA3099.pdf>.

<sup>22</sup> Joly Y, Knoppers BM, Nguyen, M-T “Stored Tissue Samples: Through the Confidentiality Maze” (2005) 5 *Pharmacogenomics Journal* 3.

<sup>23</sup> Ver cuadro 4.

<sup>24</sup> Health Canada, *Guidance Document: Submission of Pharmacogenomic Information* (Ottawa: Minister of Public Works and Government Services Canada, 2007); See table 4.

<sup>25</sup> Ragoussis J, “Genotyping technologies for all” (2006) 3:2 *Drug Discovery Today* 115.

<sup>26</sup> Ver cuadro 1.

<sup>27</sup> Ver cuadro 2.

<sup>28</sup> Ver cuadro 3.

<sup>29</sup> Ver cuadro 5.