

ASPECTOS ÉTICOS EN EL MANEJO DE MUESTRAS HUMANAS DE ADN

Mercedes González-Coira¹

RESUMEN

El auge de la genética humana promovida por el proyecto genoma ha desarrollado múltiples técnicas moleculares que tienen por finalidad el estudio del gen, es decir el análisis del ADN. Esta tecnología ha abierto un inmenso y diversificado campo de trabajo en la biomedicina, la genética, antropología y ciencias forenses. Todas ellas utilizan como material primario de trabajo el ADN de algún sujeto fuente, ya sea un paciente de alguna enfermedad genética o de otra etiología, o un sujeto normal que constituye el grupo testigo de alguna investigación, o en estudios poblacionales de corte antropológico o forense. En cualquiera de los casos se toman muestras del ADN del sujeto fuente, que pueden ser extraídas a través de diferentes tejidos biológicos. En el presente manuscrito se pretende resumir algunas de las normas establecidas internacionalmente y en particular en Venezuela, sobre los aspectos éticos que se deben considerar en el manejo de muestras humanas de ADN, entre ellas se mencionan: codificación de muestras de acuerdo a los objetivos asistenciales y/o de investigación; sistema informático que permite registrar toda la data del individuo fuente protegiendo su confidencialidad; almacenamiento de las muestras de acuerdo a los objetivos primarios de la investigación; Consentimiento Informado como requisito indispensable en la adquisición de la muestra y estructuración del mismo de acuerdo a los objetivos del trabajo a realizar; responsabilidad del investigador frente al sujeto fuente y/o comunidades en la que se realiza la investigación; existencia de un Comité de Ética Institucional que vele por el fiel cumplimiento de los principios éticos de los seres humanos en cada país.

Palabras claves: regulaciones muestras de ADN, bioética, estudios genéticos

¹ Magister Scientiarum en Genética Humana (Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, IVIC, Caracas), Bióloga (Facultad de Ciencias, Universidad Central de Venezuela, UCV, Caracas), Profesora Titular de la Unidad de Genética Médica (Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida) Área de trabajo e investigación: genética médica; genética de poblaciones humanas (epidemiología genética) y antropología biológica.

Correspondencia: Unidad de Genética Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes (ULA), Mérida 5101, (Estado Mérida), Venezuela. Telf. 58-274 240 32 08 / 0414 746 78 83. Email mercedes@ula.ve

ABSTRACT

The rise of human genetics promoted by the human genome project has developed multiple molecular techniques designed to study the genes, that is, to analyze the DNA. This technology has opened a vast and diverse field of work in biomedicine, genetics, anthropology and forensic sciences. All of them use, as primary material for working, DNA of a source individual _whether a patient (with a genetic or other etiology disease) or a healthy individual being part of the general group in an investigation, or in anthropological or forensic population studies. In either case, DNA samples are taken from the source individual and extracted from different biological tissues. In this paper, it is intended to summarize some of the international standards (and particularly established in Venezuela) about the ethical aspects to be considered in the management of human DNA samples. Among these standards it is mentioned: the encoding of samples according to welfare and/or researching objectives; computer system which lets to record all source individual data protecting their confidentiality; the storage of the samples according to the fundamental objectives of the investigation; informed consent as a prerequisite in the acquisition of the sample and the writing of the consent according to the objectives of the research; the responsibility of the research towards the source individual and/or the communities in which the investigation is done and the existence of an institutional ethic committee to ensure the faithful compliance of the ethical principles of human beings in every country.

Key words: regulations DNA sampling, ethical, genetics studies

El avance de la genética humana propiciado por el proyecto genoma ha desarrollado nuevas técnicas de estudio muy útiles en la investigación, apoyadas en la biotecnología, teniendo todas ellas como base el estudio de la molécula del ADN. Las muestras de ADN humanas pueden ser obtenidas de diferentes tejidos (células sanguíneas, fibroblastos de piel, cabellos, huesos, amniocitos, espermatozoides o cualquier célula nucleada). Estas muestras son utilizadas de acuerdo al objetivo del proyecto a realizar, que abarca varias áreas o disciplinas, como son:

1.Genética Médica: estudio de enfermedades genéticas cuyo objetivo principal está enfocado en la identificación del gen mutado que ocasiona la enfermedad y todas las investigaciones derivadas en la producción del conocimiento de la enfermedad en cuestión, que va en beneficio no solo del paciente fuente sino de los futuros afectados,(estudio de casos y familias). Los pacientes de tales enfermedades, consultan voluntariamente cuando son adultos, y los menores son llevados por sus padres.

Tamizaje neonatal (“screening o cribado”): despistaje de enfermedades genéticas frecuentes, realizada en los neonatos con la finalidad de prevenir la aparición de la enfermedad; son trastornos congénitos del metabolismo que conllevan retraso mental en el afectado. Las enfermedades estudiadas varían de acuerdo a la población. Suelen ser aplicadas de acuerdo a políticas de Estado y se hace a los niños nacidos en hospitales o maternidades.

Identificación de portadores sanos de enfermedades genéticas recesivas, con la finalidad de detectar genes deletéreos que pueden comprometer una descendencia sana; de acuerdo al tipo de gen y patrón de herencia, puede ocasionarle daño al portador. Estos programas se aplican a las enfermedades genéticas mas frecuentes en cierta población, o región geográfica, y suelen ser voluntarios, ya que el individuo investigado es sano.

Identificación de portadores de enfermedades genéticas de inicio tardío, que en algunos casos pueden deteriorar gravemente al afectado y a su descendencia. (Derecho a conocer o no la información).

2. Estudios Poblacionales:

Epidemiología genética: estudio de las enfermedades genéticas más frecuentes de una determinada población, y dependiendo de la frecuencia génica, patrón de herencia y daño que cause al enfermo, puede ameritar la detección de portadores sanos para evitar la aparición de nuevos pacientes.

Genética de Poblaciones: estudia la estructura genética de la población y los factores evolutivos que intervienen en la diferenciación de la misma. Implica el conocimiento de genes normales y anormales de una cierta población.

Antropológicos: estudios realizados en poblaciones indígenas actuales; muestras obtenidas de excavaciones arqueológicas para investigar el ADN antiguo, con el fin de identificar el pasado histórico- étnico de determinado grupo humano.

3. Investigación Médica: de acuerdo a las diferentes disciplinas médicas y sus aplicaciones, algunas de ellas tales como: estudios de cáncer y tumores, que pueden estar asociadas a factores heredados o no; estudios microbiológicos para la identificación de enfermedades infecciosas e identificación de patógenos.

Reproducción Asistida, Bancos de semen, embriones, manejo de células fetales y células madres.

4. Estudios Forenses: esta área se divide en diferentes especialidades:

- a) Estudios de Paternidad o de establecimiento de filiación biológica
- b) Estudios criminalísticas y delitos sexuales (violaciones).
- c) Estudios de Identificación de personas fallecidas y/o desaparecidos en fosas comunes (crímenes de Lesa humanidad).

Los ítems b y c tienen reglamentos especiales para cada país. En Venezuela el Código de Bioética y Bioseguridad (1), contempla casos especiales, entre ellos: Personas detenidas en internados judiciales como participantes o donantes fuentes en estudios de investigación.

5. Bancos de ADN: colecciones de muestras de ADN, recolectadas para diferentes fines como los mencionados anteriormente.

Normas éticas en los estudios con seres humanos:

El Código de Nuremberg de 1947, es la primera normativa establecida como respuesta a los crímenes de guerra que realizaron los nazis contra la población judía (2).

La Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, establece los principios éticos para las investigaciones médicas de seres humanos. Realizándose la primera asamblea en 1964 y luego en 1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2002, 2004, 2008.(3)

Guías Operacionales para Comités de Ética que Evalúen Investigación Biomédica por la Organización Mundial de la Salud en el 2000 (4).

Pautas Éticas Internacionales para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos, realizado por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la salud en el 2002 (5).

Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos en 1998(6).

Declaración Ibero-Latinoamericana sobre Derecho, Bioética y Genoma Humano, en el año 2001 en Santiago de Chile (7).

Las consecuencias del Proyecto Genoma abren la puerta de la genética molecular y con ella el proyecto de la Diversidad del Genoma Humano en 1992, que tiene como objetivo identificar el genoma humano en las diferentes poblaciones del mundo; comienza aquí a verse las implicaciones de los estudios genético- poblacional y surge el programa ELSI

(Ethical Legal and Social Issues), creado para normar y reglamentar los estudios derivados del proyecto del genoma humano (HUGO, 1999) (8).

En el año 1996 la Sociedad Americana de Genética Humana estructura el Consentimiento Informado como requisito en los estudios de investigación en genética (9); sin embargo la ausencia de legislación al respecto en los diferentes países impide la utilización de normas comunes para los diferentes grupos de investigación. Si bien existe ya un cuerpo de definiciones y normas sobre el manejo de muestras biológicas aplicables a estudios médicos y genéticos, con estándares internacionales, todavía hay diferencias y controversias en muchos aspectos. Países como USA, Canadá y Europa, cuentan con reglamentos establecidos que son requisito indispensable para trabajar en estas áreas; no así en nuestra Latinoamérica, existiendo una gran variabilidad entre los diferentes países.

Las siguientes normas y definiciones han sido establecidas por diferentes Comités de Bioética Internacionales, como respuesta ante las nuevas situaciones planteadas por el desarrollo de la ciencia, en particular por la Genética Humana. El Comité de Bioética del Instituto de Enfermedades Raras de España (2007), en conexión con el Comité de Bioética Europeo, ha realizado un manuscrito sobre la normativa a seguir en el almacenamiento de muestras y en la creación de Bancos de ADN, (10).

Almacenamiento de muestras de ADN:

a) Consentimiento Informado: es el requisito básico para cualquier estudio en seres humanos, en el que se explica con claridad los objetivos del proyecto, utilización de las muestras en el presente y en el futuro; tiempo finito o indeterminado del almacenamiento; si van a ser entregadas o no, a terceros para estudios adicionales; cómo se realiza la identificación de las muestras; existencia o no, de beneficios para el donante. Siempre se le debe garantizar al donante: protección de la dignidad, derechos y confidencialidad.

b) Identificación de las muestras:

1. Identificadas: Nombre y Apellidos, C.I., No de historia médica. El investigador posee una base de datos a través de la cuál registra toda la información, médica, epidemiológica, bioquímica, etc., del donante.

2. Codificada: la muestra tiene un código alfa-numérico asociado a la información del donante, que a su vez es identificable en una base de datos, donde el investigador registra la información pertinente. Cuando el investigador no tiene acceso al código, por estar bajo la tutela de un tercero, se denomina *anonimizada con vinculación*, aumentando el anonimato del donante. Para asegurar la protección debe evitarse el uso de cédula de identidad o cualquier codificación pública que facilite su rastreo.

3) Anónima: no hay ninguna identificación ni registros asociados. Este tipo de muestras tienen menos restricciones éticas, sin embargo impide que los donantes se beneficien de los resultados de la investigación al no ser identificables, como en los casos 1 y 2.

4) Anonimizada irreversiblemente: Son muestras que en combinación con datos asociados no pueden ser identificables. Las definiciones 3 y 4 impiden las investigaciones posteriores o aumentar las variables de estudio.

El Comité de Ética Internacional del Genoma Humano, considera que el anonimato puede limitar el desarrollo de la investigación, ya que ningún dato futuro puede ser añadido o estudiado (9). El Consejo Tripartito Canadiense (11) propone que la información de las muestras de ADN estén codificadas pero rastreables, para proteger la identidad del sujeto fuente. La Sociedad Americana de Genética Humana (ASHG)(9), sugiere la prudencia en la cantidad y tipo de información asociada al donante, de manera de no invalidar el anonimato rastreable.

c) Tiempo de Almacenamiento: no existe consenso internacional sobre el tiempo que pueden ser almacenadas para estudios genéticos, el Consejo Tripartito Canadiense (11) se pronuncia al respecto siendo los mismos investigadores quienes delimiten el tiempo; unos establecen 5 años y otros hasta 25, para que los beneficios sean extensibles a la próxima

generación, pero esto debe definirse con anterioridad. En los casos de inmortalización de líneas celulares, debe señalarse el tiempo indefinido en el Consentimiento Informado. El tiempo de almacenamiento, es un tópico complicado ya que el envío de muestras a otras instituciones, incluso a otros países, puede hacer muy difícil el control de la destrucción de la muestra en un cierto período de tiempo. En la actualidad es muy frecuente la colaboración entre diferentes investigadores ubicados en instituciones diferentes, donde cada uno de ellos aporta sus conocimientos y metodología para dilucidar un cierto objetivo. El genetista brasileño Sergio Penna en una Mesa Redonda sobre este tema, ilustra con un ejemplo de una investigación iniciada en 1995, sobre el origen amerindio de los haplotipos del cromosoma Y en la población brasileña, cómo se extendió hasta el 2004 con la colaboración de otros investigadores fuera del Brasil, dando origen a varias publicaciones que enriquecieron enormemente el conocimiento de la investigación inicial. Penna defiende el punto de anonimizar las muestras poblacionales (12).

d) Investigaciones Adicionales: para usos posteriores de las muestras una vez terminado el proyecto original, hay varias posibilidades: 1) contactar a los participantes y solicitar su autorización, 2) que el participante permita el uso de su muestra para cualquier estudio 3) llevar la muestra al anonimato (13); en USA las muestras anónimas están exentas de regulaciones de los Comités de Ética. Sin embargo en el caso de estudio de enfermedades hay limitaciones serias con el anonimato, ya que desvincula a la muestra con la información médica, epidemiológica, etc, restringiendo el estudio. No ocurre esto con las muestras arqueológicas ya que son anónimas.

Para la utilización posterior de muestras (otras investigaciones) no contemplada en el consentimiento, casi todos los organismos internacionales proponen realizar un nuevo consentimiento, o realizar el inicial más general y amplio como recomienda la OMS, 1996 de manera de poderlas usar en el futuro (14). Este aspecto también presenta controversia entre los diferentes grupos, siendo siempre el Comité de Ética de la institución quien decide, de acuerdo a los objetivos del proyecto, siempre y cuando no perjudique al sujeto fuente.

En Venezuela, el Código de Bioética y Bioseguridad, 2008 (3ra ed), contempla este ítem, que reproduciré textualmente:

Para el uso de muestras almacenadas se presentan dos situaciones particulares:

b.1. Si las muestras pertenecen a personas que pueden ser localizadas, es pertinente ubicarlas y solicitar su consentimiento para reutilizarlas en otros estudios, siguiendo el procedimiento del Consentimiento Informado Individual, especificado en el Capítulo 2 de la parte II de este código. Es muy frecuente que esta medida sea impracticable porque registra un esfuerzo desproporcionado, invalide la investigación al introducir sesgos en la selección, o produzca daños psicológicos a la persona al hacerla revivir momentos dolorosos.

b.2. Si las muestras pertenecen a personas que no pueden ser localizadas o si las muestras son de antigua data, el investigador(a) deberá presentar la propuesta ante la Comisión de Bioética de la institución que lo respalda y ante la CEBioBio, a fin de que estudie el caso.

En estos casos los comités de ética/bioética podrán aprobar la utilización de las muestras sin el consentimiento informado, siempre que se cumplan ciertos requisitos mínimos:

- Que la investigación sea de interés científico relevante*
- Que las muestras sean necesarias para la consecución de los objetivos de la investigación*
- Que no exista evidencia de que el sujeto fuente hubiera manifestado su oposición a la utilización de la muestra*
- Que la investigación no perjudique los intereses del sujeto fuente*

e) Tipo de Estudio. Médico o de investigación: esto debe estar especificado en el consentimiento, ya que los objetivos son diferentes y también los beneficios para el sujeto donante. En la mayoría de los casos involucra las dos condiciones, pero debe establecerse con anticipación. La definición del tipo de estudio tiene implicaciones en la manera que se identificaran las muestras en el estudio y los registros asociados (15).

Bancos de ADN: son colecciones de muestras de ADN almacenadas, recolectadas para diferentes objetivos: médicos, genético-médico, genético-poblacional, antropológico, forense, etc. En Europa hay reglamentaciones al respecto que regula y supervisa el funcionamiento de los mismos, se aplica la normativa discutida sobre el manejo de muestras.

El Comité de Bioética del Instituto de Enfermedades Raras de España, publicó en el 2007 un documento de Recomendaciones éticas para los bancos de material humano (10), cuya normativa abarca 19 items, desglosando en detalle todos los aspectos de importancia en el manejo y en el almacenamiento de muestras biológicas, que resumiré a continuación:

- Estructura física institucional adecuada, reglamento interno, objetivos asistenciales y de investigación.
- Asesoramiento de un Comité de Ética de la institución, que regule el cumplimiento de los normas éticas para garantizar la protección de los derechos y confidencialidad del sujeto fuente.
- Definición de la forma de identificación de las muestras de acuerdo a los objetivos asistenciales y científicos, así como también la creación de un sistema de informática apropiado que proteja los datos personales, médicos y derivados del sujeto fuente garantizando la confidencialidad.
- La obtención del Consentimiento Informado es requisito indispensable para la extracción de la muestra y la participación en el estudio. La elaboración del Consentimiento Informado debe ser una información completa, explícita y de fácil comprensión. El otorgamiento del mismo por parte del sujeto fuente debe ser libre y voluntario, con el derecho a revocarlo en cualquier momento de la investigación.
- Cuando la investigación se extiende más allá de los objetivos del proyecto inicial, para la utilización de las muestra, el investigador tiene las siguientes opciones:
 - a) Dar la posibilidad al sujeto fuente a revocar el consentimiento para nuevos usos.

b) Solicitar un nuevo consentimiento

c) Anonimizar irreversiblemente las muestras

d) Al iniciar el proyecto solicitar un consentimiento más amplio.

- La investigación en sujetos vulnerables (menores de edad o incapacitados mentales para dar su consentimiento) se podrá realizar la investigación cuando los resultados aporten beneficios al sujeto fuente o su familia en el esclarecimiento de su enfermedad. El consentimiento será otorgado por los familiares o representante legal.

- La extracción de muestras de personas fallecidas con fines médicos y de investigación, requiere el consentimiento de sus familiares o representantes legales.

-La cesión de muestras a terceros para otras investigaciones derivadas, requiere la aprobación del Comité de Ética de la institución.

- Los resultados de la investigación serán informados al sujeto fuente siempre que éste lo desee. Los principios de ética exigen que los objetivos de la investigación en seres humanos otorguen beneficios a la familia y/o a la comunidad.

En Venezuela, “El Código de Bioética y Bioseguridad “(1) hace referencia a los biobancos de la siguiente manera que cito textualmente:

“ En los casos de colecciones de muestras biológicas y la obtención de las mismas en los proyectos de investigación especialmente los proyectos en red, es necesario la creación en las instituciones sedes de Bancos de Muestras o Biobancos que son establecimientos o unidades que acogen colecciones de muestras biológicas organizadas como una unidad técnica con criterios de calidad, orden y destino, con fines diagnósticos terapéuticos o de investigación biomédica y que requieren de un soporte institucional, estructura, organización, reglamento interno y procedimientos normalizados de trabajo en relación a: procedimientos de obtención y almacenamiento de las muestras, de los datos

asociados, del consentimiento informado, su archivo y resguardo, garantía de confidencialidad y un comité de Ética/Bioética organizado.

Tal y como se contempla en este Código, la comisión de bioética local (de la institución de investigación) deberá establecer el procedimiento para realizar el seguimiento bioético del proyecto. En estos casos, la institución que respalda el estudio se constituye en ente responsable de salvaguardar el buen uso de las muestras”.

Beneficios aportados por la investigación genética: El Consentimiento Informado debe expresar con anterioridad la existencia o no de beneficios para el sujeto fuente. Si se trata de una enfermedad genética padecida por el sujeto fuente, éste puede recibir el beneficio de ser identificado el gen que le produce la enfermedad, pero no siempre hay un resultado que lo beneficie directamente a él. Si el sujeto fuente forma parte de un banco de ADN para el estudio de una cierta enfermedad, podrá contribuir a la investigación de la enfermedad y eso debe ser comunicado al donante. La información de los resultados debe ser dada a las siguientes personas:

- a) Paciente y familia que participan en el estudio porque están interesados en los resultados.
- b) A familiares de personas fallecidas de enfermedades genéticas, cuya información es importante para determinar la existencia de una enfermedad hereditaria y calcular los riesgos de recurrencia dentro de la familia.
- c) En los estudios poblacionales (epidemiología genética) en donde exista un resultado individual normal, este deberá ser comunicado siempre y cuando la muestra esté codificada y haya un registro asociado.
- d) En los estudios poblacionales (epidemiología genética) o detección de portadores sanos de un gen anormal, se comunicará si en el consentimiento el donante fuente declara su deseo de conocer el resultado aunque sea negativo. Si este fuere el caso, el resultado debe darse a través de Consejo Genético por un genetista del área.

Comunicación de los resultados: las comunicaciones personales no tienen problemas éticos si el donante fuente desea conocerla, y además constituye una retribución del

investigador a todas las personas que permitieron el estudio. Cuando las comunicaciones son públicas: artículos de revista, libros, donde se identifique al paciente (fotos y datos), debe solicitarse un consentimiento adicional, o hacerlo en el consentimiento original, contemplando esta posibilidad. Si se mantiene el anonimato y no se puede identificar a la persona fuente en dicha publicación, entonces no se requiere consentimiento.

Derechos del donante fuente o participante: El donante fuente tiene derecho a rehusarse a continuar su participación en el estudio en el momento que así lo desee, tiene libertad plena y absoluta, aun cuando haya firmado el consentimiento informado. También tiene derecho a no ser informado de algún resultado negativo, ej: ser portador de una enfermedad de aparición tardía neurodegenerativa, aun cuando esto tenga una implicación hereditaria sobre su descendencia. Solamente se puede dar un resultado si el paciente lo solicita. Pronosticar a un paciente a través de la detección de una mutación, sobre la aparición de una enfermedad demencial a partir de la quinta década de la vida, puede ser un impacto psicológico muy fuerte difícil de asimilar, si además él no desea saberlo (16).

Confidencialidad: la confidencialidad del donante fuente debe estar garantizada en los tres pasos principales de la investigación:

- a) Forma de identificación de las muestras
- b) Protección de los datos asociados
- c) Comunicación de los resultados

Comunicación de los resultados a terceros: este punto es de particular importancia cuando se viola la confidencialidad, la información resultante puede pasar a: 1. Aseguradoras 2. Empleadoras 3. Gobierno. La Organización Mundial de la Salud sostiene que la situación del donante fuente es vulnerable, y que esta información no debe pasar a terceros aún existiendo un consentimiento informado. En algunos estados de USA se prohíbe el acceso a los resultados de investigación genética a las aseguradoras de salud, (17) citado por (13).

CONCLUSIONES:

Existe una normativa bastante detallada para cada una de las circunstancias descritas; en este manuscrito se ha enfatizado las referentes al manejo de las muestras de ADN en la práctica de la genética y los biobancos. De acuerdo a las diferentes disciplinas, la normativa se especializa según el caso, tales como los estudios forenses, clonación, células madres, embriones, pero los principios básicos de la bioética en estudios con seres humanos son los mismos. Como denominador común la existencia del Consentimiento Informado es un requisito indispensable, así como un Comité de Ética institucional que vele por el cumplimiento de la normativa establecida en cada país.

REFERENCIAS

1. Código de Bioética y Bioseguridad. Ministerio del Poder Popular para Ciencia, Tecnología e Industrias Intermedias. 3era. Ed, Caracas, 2008
2. Nuremberg Code of 1947 in Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunal under Control Council Law no. 10, vol.2, Washington: U.S. Government Printing Office, 1949; citado por Deschenes M. et al., 2001.
3. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, 2008.pdf http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/17c_es.pdf
4. Guías Operacionales para Comités de Etica que evalúan investigación Biomédica OMS, 2000.pdf <http://www.bioeticaunbosque.edu.co/Articulos/Documentos/Comites%20de%20etica%20inv.%20MS.pdf>
5. Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en seres humanos, 2002. <http://paho.org/Spanish/BIO/CIOMS.pdf>
6. Declaración Universal de Bioética y Derechos Humanos. UNESCO, 2006.pdf <http://www.unesdoc.unesco.org/images/0014/00146180s.pdf>
7. Declaración Ibero-Latinoamericana sobre Derecho, Bioética y Genoma Humano, 2001. <http://www.bioetica.uchile.cl/doc/ibero.htm>

8. Human Genome Organization (HUGO). Statement on DNA sampling; Control and Access.1999 .
<http://gene.ucl.ac.uk/hugo/sampling.html>
9. American Society of Human Genetics (ASHG). Statement on informed consent for genetic research. Am.J.Hum.Genet 1996. 59:471
10. Pámpols Ros T y Martin Arribas MC. Recomendaciones sobre aspectos éticos de las colecciones de muestras o bancos de materiales humanos con fines de Investigación Biomédica. Comité de Ética del Instituto de Enfermedades Raras. España, 2007
11. Tri-Council Policy Statement, 2002. http://www.pdacortex.com/TCPS_Download.htm
12. Penna S. Acceso, uso y transporte de material genético humano: una perspectiva jurídica. 2004.
<http://www.ghente.org>
13. Deschenes M., Cardinal G., Knoppers BM, Glass KC. “Opinion Human genetic research, DNA banking and consent: a question or form”. Clin. Genet. 2001, 59:221-239
14. World Health Organization, Proposed Guidelines on Ethical Issues in Medical Genetics and Genetic Services, Geneve, 1997. <http://www.who.int/ncd/hgnetic.htm>
15. Argueda-Argueda O. Aspectos éticos en investigación genética. Acta méd costarric, 2010, 52(4):199-203
16. Jorde L, Carey J., Bamshad M, White R. **Genética Médica**. Elsevier Mosby (3ra.ed), 2007.
17. Rothenberg K. Genetic information and health insurance: state legislative approaches. Journal of Law, Medicine and Ethics 1995, 23(4):312