

DEFICIENCIAS EN LAS HOJAS DE INFORMACIÓN DE ESTUDIOS GENÓMICOS

DEFICIENCIES IN CONSENT FORMS FOR GENOMIC RESEARCH

Sáenz de Tejada López M.^{1*}, Valle Mansilla J.I.², Ruiz-Canela M.³

(1) Servicio de Farmacia. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

(2) Departamento de Medicina Interna. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.

(3) Departamento de Humanidades Biomédicas. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

Resumen

Objetivo: la obtención de muestras biológicas humanas requiere el consentimiento de los donantes. En este proceso, es fundamental proporcionar una información adecuada. El objetivo de este estudio es analizar la información incluida en las hojas de información al paciente (HIP) de estudios genómicos.

Método: se realizó un análisis de contenido de las HIP que recibieron los donantes de muestras para estudios genómicos. Para ello se utilizó una hoja de recogida de datos con 51 ítems. Se incluyeron HIP de protocolos de investigaciones que incluían estudios genómicos aprobados por un Comité Ético de Investigación Clínica entre 2004 y 2007.

Resultados: se revisó el contenido de las HIP de 68 estudios genómicos. De éstos, 58 (85%) correspondían a investigaciones promovidas por la industria farmacéutica

* Autor de correspondencia: Marta Sáenz de Tejada López. Dirección: Hospital Clínico San Carlos. Servicio de Farmacia. c/ Profesor Martín Lagos s/n (28040 Madrid). Tel.: 91 3303297; Fax: 91 3303645 Correo electrónico: martalst@yahoo.es

y a estudios internacionales. En las HIP se encontraron omisiones en la información relativa a las muestras: en menos del 50% de las HIP se hacía referencia a cuestiones como la propiedad de la muestra, el carácter gratuito de la donación o el lugar de almacenamiento. Igualmente, se detectaron frecuentes omisiones relativas a los datos genéticos como la posibilidad de comunicar los datos a familiares, el derecho a conocer los resultados genéticos o su período de almacenamiento.

Conclusiones: en las HIP evaluadas se han detectado deficiencias importantes en la información sobre el manejo de las muestras y la información genética. Es necesaria una mejora sustancial del contenido de las HIP para cumplir tanto con los requisitos exigidos en la ley de investigación biomédica como con las exigencias éticas.

Palabras clave: investigación genómica, muestras humanas, consentimiento informado, ética de la investigación biomédica.

Abstract

Introduction: whenever biological samples are requested for genomic research consent from donors is always needed. In this process, appropriate information offered to participants is essential. The aim of this study is to assess the information included in consent forms from genomic studies.

Material and Methods: a 51-item checklist was used to perform a content analysis of consent forms offered to sample donors. We included all consent forms used in genomic research projects approved by an Ethics Review Committee between 2004 and 2007.

Results: consent forms from 68 genomic studies were reviewed. 58 (85%) of those were international studies and promoted by the pharmaceutical industry. We found some important deficiencies in the consent forms on the information related to the sample's use: less than 50% mentioned aspects related to the ownership of the sample, the free donation of the sample or the place of sample storage. There have also been frequent omissions related to the genetic data such as the right to know the results of the research, the disclosure of information to family members or the length of time during which these genetic data will be stored.

Conclusions: important omissions have been found in the assessed consent forms on aspects related to the use of samples and genetic data. Therefore, a substantial improvement should be undertaken in the consent forms in order to comply both with the requirements established in the Spanish biomedical law and the ethical demands.

Key words: Genomic research, human samples, informed consent, biomedical research ethics

1. Introducción

La genómica puede tener un impacto importante en diversas áreas de la medicina¹. En concreto, la farmacogenómica, es un campo que puede tener aplicaciones concretas a corto plazo². Para todos los grandes grupos de fármacos administrados a dosis estándar, una proporción importante de los pacientes no responde, responde sólo parcialmente o presenta reacciones adversas. Esta variación puede ser genética, fisiológica, fisiopatológica o ambiental. El objetivo de la farmacogenómica es determinar hasta qué punto la absorción, distribución, metabolismo y las interacciones con diana terapéutica pueden estar determinadas por factores genéticos³. Actualmente se estima que la genética puede sumar entre el 20% y el 95% de la variabilidad de la disposición del fármaco y sus efectos. A diferencia de los factores no genéticos, éstos se mantienen estables a lo largo de la vida del paciente⁴.

La farmacogenética puede ser aplicada en la práctica clínica habitual reduciendo la incidencia de reacciones adversas o restringiendo la prescripción de los fármacos a aquellos sujetos susceptibles de

responder al tratamiento⁵. No obstante, es necesario aún el desarrollo de proyectos de investigación para tener un conocimiento más detallado sobre el impacto de la genómica en el ámbito clínico. Por este motivo, es fundamental fomentar el desarrollo de estudios genómicos con muestras biológicas de origen humano. De hecho, es frecuente solicitar una muestra biológica a los participantes en estudios epidemiológicos⁶. Esto a su vez está permitiendo la creación de biobancos para asegurar la realización de futuras investigaciones.

No obstante, en este proceso es importante cumplir con los requisitos éticos y legales que regulan este tipo de investigaciones⁷. En este sentido, la información que se proporciona a los donantes cobra una especial relevancia. Éstos deben recibir una información suficiente antes de dar su consentimiento. Por este motivo, la hoja de información al paciente (HIP) es un documento de extrema importancia ya que contiene la información escrita que se proporciona a los donantes.

Paradójicamente, al mismo tiempo que ha crecido significativamente este

1 Guttmacher AE, Collins S. Genomic medicine--a primer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1512-20.

2 Shurin SB, Nabel E. Pharmacogenomics - Ready for prime time? *N Engl J Med* 2008; 358: 1061-3.

3 Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans W.E. Pharmacogenomics And Individualized Drug Therapy. *Annu. Rev. Med.* 2006. 57:119-37.

4 Evans W.E., McLeod H.L. Pharmacogenomics- Drug disposition, drug targets and side effects. *N Eng J Med* 2003; (348)6: 538-549.

5 Nuffield Council on Bioethics. Pharmacogenetics ethical issues. 2003. Disponible en: <http://nuffieldbioethics.org>

6 Kapp MB. Ethical and legal issues in research involving human subjects: do you want a piece of me? *J Clin Pathol.* 2006; 59: 335-339.

7 Lunshoff JE, Chadwick R, Vorhaus DB, Church GM. From genetic privacy to open consent. *Nature Rev Genet* 2008; 9:406-11. Ruiz-Canela M. Farmacogenómica: un nuevo desafío para la ética de la investigación. Junta General del Principado de Asturias-Sociedad Internacional de Bioética: Gijón, 2005.

tipo de investigaciones, durante años en España no ha existido una regulación específica sobre la investigación genómica con muestras humanas. Esta deficiencia se solventaba en parte con las guías nacionales⁸ e internacionales⁹. Sin embargo, el hecho de tratarse de recomendaciones, ha provocado una variabilidad en cuanto a los criterios para valorar qué aspectos había que incluir en las HIP¹⁰. En 2007 entró en vigor la ley de investigación biomédica¹¹ que regula, entre otros, los aspectos relacionados con los análisis genéticos, las muestras biológicas, y los biobancos. En esta nueva ley se regula la información que se debe proporcionar a los sujetos que participan en estudios genómicos.

El objetivo de este estudio es analizar la información que los donantes de las muestras recibían en las hojas de información al paciente de los estudios genómicos.

2. Material y métodos

Se realizó un análisis de contenido de las hojas de información que recibieron los donantes de muestras para estudios genómicos antes de firmar el consentimiento informado.

El estudio recibió la aprobación del comité de ética de investigación clínica del Hospital.

2.1. Criterios de inclusión

Se incluyeron las HIP de aquellos protocolos de ensayos clínicos o de estudios epidemiológicos observacionales que incluían estudios genómicos y que habían obtenido el informe favorable del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de un hospital de tercer nivel (hospital con recursos materiales y humanos para atender a pacientes derivados de otros centros que no disponen de todas las especialidades médicas o quirúrgicas)¹². Si la información sobre el estudio genómico se incluía en una HIP específica, sólo se incluía ésta en el estudio. Por el contrario, si este documento no existía, se incluyeron las HIP del estudio general. Finalmente, en nuestro análisis no se in-

8 Rodríguez-Villanueva J, Alsar MJ, Avendaño C. Estudios farmacogenéticos: guía de evaluación para comités éticos de investigación clínica. Fundamentos científicos y marco legal (I). *Med Clin (Barc)* 2003; 120:63-7. GMBIB. Guía práctica para la utilización de muestras en investigación biomédica. Instituto Roche. 2007. Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/invClinica/guia-muestrasBio.htm>

9 Nuffield Council on Bioethics. Pharmacogenetics ethical issues. 2003. Disponible en: <http://nuffieldbioethics.org>. Touret C. New European guidelines for the use of stored human biological materials in biomedical research. *J Med Ethics* 2004; 30;99-103. Consejo de Europa. Recomendación núm. R (2006) 4 sobre investigación con material biológico de origen humano, de 15 de marzo de 2006.

10 Ruiz-Canela M, Baena Molina MJ. Cuestiones éticas de la investigación farmacogenética: una encuesta a los Comités Éticos de Investigación Clínica en España. *Rev. MAPFRE Medicina* 2005. 16(4):277-83.

11 Ley 14/2007, de 3 de Julio, de Investigación biomédica. BOE núm. 159.

12 Asenjo Sebastián MA, Bohigas Santasusagna LI, Trilla García A, Prat Marín A. Gestión diaria del Hospital. Elsevier España, 2007.

cluyó la información contenida en la hoja de firma del consentimiento.

Por otra parte, se incluyeron los estudios evaluados por el CEIC entre 2004 y marzo de 2007 y que estaban en proceso de realización en el momento de iniciar el estudio.

2.2. Elaboración de la hoja de recogida de datos

Para la valoración del contenido de las HIP se elaboró una hoja de recogida de datos (HRD). El primer borrador se realizó a partir de una revisión bibliográfica. Se recurrió principalmente a la guía de evaluación para Comités Éticos de Investigación Clínica sobre estudios farmacogenéticos¹³, la Guía práctica para la utilización de muestras biológicas en Investigación Biomédica del Instituto Roche¹⁴ y el borrador de la ley de investigación biomédica¹⁵. También se

consultaron los trabajos de Chandros¹⁶ y Ruiz-Canela¹⁷.

Posteriormente se realizó un estudio piloto con 10 de las primeras HIP localizadas. Las respuestas obtenidas durante el estudio piloto fueron discutidas entre dos de los investigadores y se modificaron para mejorar la reproducibilidad y fiabilidad en el proceso de recogida de datos.

La hoja de recogida de datos definitiva constaba de 51 ítems agrupados en cuatro partes:

1. Datos generales del estudio: patología del estudio, año del estudio, número de hojas de HIP, tipo de promotor y si existía una HIP específica para el estudio genómico.
2. Aspectos sobre la información general que recibía el sujeto: voluntariedad del estudio, derecho a retirarse en cualquier momento, información sobre el promotor e investigador principal, objetivos del estudio, riesgos y beneficios que puede aportar la participación, etc.
3. Aspectos específicos de la información proporcionada sobre las muestras:

13 Rodríguez-Villanueva J, Alsar MJ, Avendaño C. Estudios farmacogenéticos: guía de evaluación para comités éticos de investigación clínica. Fundamentos científicos y marco legal (I). *Med Clin (Barc)* 2003; 120:63-7. Rodríguez-Villanueva J, Alsar MJ, Avendaño C. Estudios farmacogenéticos: guía de evaluación para comités éticos de investigación clínica. Protocolo y hoja de información al paciente (II). *Med Clin (Barc)* 2003; 120:101-7.

14 GMBIB. Guía práctica para la utilización de muestras en investigación biomédica. Instituto Roche. 2007. Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/invClinica/guia-muestrasBio.htm>

15 Boletín Oficial de Las cortes Generales. Núm 104-1. Proyecto de ley 121/000104 Investigación Biomédica. 22 de septiembre de 2006.

16 Chandros SC, Gooding H, Klein AP, Warshauer-Baker E, Metosky S, Wilfond BS. Genetic research involving human biological materials: a need to tailor current consent forms. *IRB* (2004); 26 (3):1-7.

17 Ruiz-Canela M, Baena Molina MJ. Cuestiones éticas de la investigación farmacogenética: una encuesta a los Comités Éticos de Investigación Clínica en España. *Rev. MAPFRE Medicina* 2005. 16(4):277-83. Ruiz-Canela M, Baena-Molina MJ; Quality of consent forms in pharmacogenetic studies: a survey of research ethics committees in Spain. *Personalized Medicine* (2006); 3(3):231-237.

descripción del procedimiento de obtención, el periodo de almacenamiento, el destino de la muestra al finalizar el estudio, la propiedad de la muestra, la cesión de la muestra y el personal con acceso a ésta, la posibilidad de investigaciones futuras con la muestra extraída, etc.

4. Aspectos sobre la información genética: información acerca del tipo de datos genéticos que se investigarán, el personal con acceso a los datos genéticos o la cesión de éstos a terceros, la comunicación al sujeto de los resultados de los análisis, etc.

Al rellenar la HRD, de cada ítem se diferenciaba si la información aparecía de forma clara, si se hacía alguna referencia aunque de forma dudosa o bien si era omitida.

2.3. Proceso de la recogida de datos y cumplimentación de la HRD definitiva

Uno de los investigadores (MST) recogió la información de las HIP. Para minimizar el componente subjetivo del análisis de las HIP, se siguieron una serie de criterios de forma que todas las hojas resultantes del análisis fueran cumplimentadas de manera homogénea y poder así obtener resultados válidos y reproducibles en otros entornos.

En primer lugar, se aplicó un proceso aleatorio para la cumplimentación de la HRD, en lugar de empezar a partir de un determinado año de aprobación de las HIP. En segundo lugar, en las cuestiones susceptibles de interpretación debido a la dificultad de categorizar el

contenido en una respuesta cerrada, se definieron unos criterios consensuados por los investigadores. En tercer lugar, 16 HIP (20%), elegidas al azar, fueron evaluadas por un segundo investigador (JIV), con el fin de medir el grado de concordancia inter-observador y de este modo estimar la reproducibilidad de la medición.

2.4. Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de los resultados obtenidos. Para ello se utilizó la descripción de frecuencias y se calculó el porcentaje de HIP que contenían información general sobre el estudio, así como aspectos relacionados con las muestras y la información genética. Para comparar las diferencias entre proporciones se aplicó el test exacto de Fisher, y la t de Student para variables cuantitativas.

La concordancia inter-observador se midió calculando el índice kappa. Con respecto a este análisis, las respuestas de los ítems se agruparon en una variable binomial, bien si aparecía la información de forma clara o dudosa o bien si no aparecía. El resultado fue que en 31 ítems se encontró un acuerdo completo entre los dos evaluadores o bien valores de kappa excelentes ($\geq 0,8$), en 7 los valores de kappa fueron buenos ($\geq 0,6$) y en uno se obtuvo un valor aceptable ($\geq 0,4$). Sólo en tres ítems se encontraron valores inferiores a 0,4: información sobre la publicación de los resultados, el período de almacenamiento y el tipo de identificación de las muestras.

Tabla 1. Información incluida en las HIP sobre aspectos generales del estudio

	Aparece información (%)	No aparece información (%)
Participación voluntaria en el estudio	67 (98,5%)	1 (1,5%)
Beneficios potenciales para el sujeto (artículo 59.1.b)*	67 (98,5%)	1 (1,5%)
Objetivos específicos estudio (artículo 47.1)*	67 (98,5%)	1(1,5%)
Datos sobre el promotor	67 (98,5%)	1 (1,5%)
Retirada del estudio (artículo 59.1.e)*	66 (97,1%)	2 (2,9%)
Confidencialidad y protección de datos	63 (92,6%)	5 (7,4%)
Datos sobre el investigador principal (artículo 59.1.d)*	62 (91,2%)	6 (8,8%)
Riesgos de la participación	60 (88,2%)	8 (11,8%)
Posible uso comercial del resultado (patentes)	55 (80,9%)	13 (19,1%)

*Ley de investigación biomédica

El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 13.0.

3. Resultados

Se revisó el contenido de las hojas de información al paciente (HIP) de 68 estudios genómicos. Esto supone el 14% del total de protocolos revisados por el CEIC entre enero de 2004 y marzo de 2007. De forma pormenorizada 8 (12%) fueron aprobados en 2004, 18 (27%) en 2005, 29 (43%) en 2006 y 13 (19%) en 2007.

En 45 proyectos (66%) la HIP era independiente y específica para el estudio genómico. En el resto esta información se incluía en su totalidad (10) o parcialmente (13) en la HIP del estudio principal. En 4

de los 10 casos en los que la información se incluía en la HIP del estudio principal, la participación en el subestudio genómico era una condición obligatoria para participar también en el estudio general. La extensión de las HIP osciló entre 2 y 9 páginas (mediana=4).

Con respecto al promotor del estudio, 58 (85%) de las HIP correspondían a investigaciones promovidas por la industria farmacéutica; y el resto de los estudios correspondían a fondos públicos o privados sin ánimo de lucro. Un 85% de las investigaciones principales en los que se realizan los estudios son internacionales. Con respecto a las patologías estudiadas, un 43% (29) eran estudios genómicos relacionados con la onco-he-

matología, 8 (12%) cardiología, 7 (10%) neurología, 6 (9%) diabetes y 5 (7%) VIH. En 50 casos (73,5%) las investigaciones tenían como objetivo realizar estudios farmacogenómicos y en 18 (26,5%) se planteaban estudios genómicos con objetivos más generales.

Con respecto a la información general, la tabla 1 muestra la frecuencia con la que diferentes cuestiones aparecían en las HIP analizadas. Se observa que todas las cuestiones analizadas se incluyeron en más

de un 80% de las HIP. Con respecto a la información sobre los riesgos, en 40 (67%) de las HIP se describen únicamente los riesgos físicos y en 20 se describen tanto los riesgos físicos como los relacionados con la privacidad de la información.

En la tabla 2 se muestra la información incluida en las HIP sobre la obtención y manejo de la muestra. La información relativa a la identificación de las muestras, al menos parcialmente, se proporciona en 57 (84%) de los casos analizados. Entre

Tabla 2. Información incluida en las HIP sobre el manejo de las muestras

	Aparece información (%)	No aparece información (%)
Periodo almacenamiento	59 (86,8%)	9 (13,2%)
Nº de muestras que se obtendrán	58 (85,3%)	10 (14,7%)
Método de identificación de las muestras	57 (83,8%)	11(16,2%)
Tratamiento de la muestra si es retirado el consentimiento informado*	42 (87,5%)	6 (12,5%)
Posibilidad de investigaciones futuras	43 (63,2%)	25 (36,8%)
Nº. necesario de visitas por parte del sujeto	42 (61,8%)	26 (38,2%)
Destino de la muestra al finalizar estudio (artículos 47.2 y 59.1.f)**	39 (57,4%)	29 (42,6%)
Cesión de la muestra a terceros (artículo 61)**	35 (51,5%)	33 (48,5%)
Propiedad de la muestra	24 (35,3%)	44 (64,7%)
Carácter gratuito de la donación	22 (32,4%)	46 (67,6%)
Lugar de almacenamiento (artículo 61)**	19 (27,9%)	49 (72,1%)
Personal con acceso a las muestras	14 (20,6%)	54 (79,4)

*Sólo se incluyen las 48 HIP en las que se indicaba que las muestras eran identificables.

**Ley de investigación biomédica.

éstos, en 2 HIP no se pudo obtener información más detallada, en 44 se indicó que se utilizaría un sistema de doble código, en 7 que se destruirían los datos que permitiesen identificar al donante de las muestras y en 4 se indicó que en primer lugar se codificarían y, llegado un momento determinado de la investigación, se eliminarían los códigos que relacionan las muestras con la identidad del paciente. Como se observa en la tabla, es escasa la información que se proporciona tanto sobre el lugar de almacenamiento de las muestras como sobre el personal que tiene acceso a éstas. El destino de la muestra una vez finalizado el estudio se indica en poco más de la mitad de las HIP analizadas.

Respecto al periodo de almacenamiento, en 58 se pudo conocer con detalle la información proporcionada. Entre éstos: 50 (86%) indicaba el número de años concretos, 6 (10%) que la muestra se conservaría «varios años» y 2 (4%) mencionaban que se almacenaría hasta finalizar el estudio. En aquellos casos en los que se especificaron los años de almacenamiento, el mínimo fue 5 y el máximo 30 años; no obstante, en la mayor parte (34 de 50), el número de años se encontraba entre 15 y 20. Por último, entre aquellos que informaron sobre la propiedad de la muestra, 11 señalaron que la propiedad era del donante y 12 del promotor.

También se comparó la frecuencia de información sobre los distintos ítems según el año de aprobación del proyecto por el CEIC. En concreto se compararon los resultados entre los años 2004-05 y 2006-07. En todos los ítems de la tabla 2 la

información fue ligeramente superior en los años 2006-07 excepto al informar sobre la posibilidad de investigaciones futuras y el carácter gratuito de la donación. La mayor diferencia fue en la información sobre el lugar de almacenamiento: 19% de las HIP de los años 2004-05 informaron sobre este asunto frente al 33% de las HIP de los años 2006-07. No obstante, en ninguna de las comparaciones se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

En la tabla 3 se muestran los resultados sobre la información relativa a los datos genéticos. En referencia a la comunicación de los datos obtenidos, se pudo conocer que en 34 (74%) estudios se indicaba explícitamente que no se proporcionaría información sobre los resultados, en 11 se ofrecía informar sobre datos individuales (24 %), y en 1 sobre resultados individuales y generales 1 (2%). Como se observa en la tabla, el periodo de almacenamiento de los datos genéticos no se indicó en ninguna de las HIP analizadas.

Hay que resaltar las diferencias encontradas al comparar los casos en los que la información se incluía en las HIP del estudio principal (23) y aquellos en los que existía una HIP específica e independiente para el estudio genómico (45). Por una parte, la información sobre los siguientes aspectos fue más frecuente en las hojas del estudio principal que en las específicas: información sobre el investigador principal (100% frente al 87%; $p=0.07$), y sobre el reembolso de los gastos derivados de la participación (22% frente al 4%; $p=0.04$). Por otra parte, en los siguientes apartados la información

Tabla 3. Información incluida en las HIP sobre los datos genéticos que se obtendrán en el estudio

	Aparece información (%)	No aparece información (%)
Tipo información que se investigará	63 (92,6%)	5 (7,4%)
Personal con acceso a los datos genéticos (artículo 47.3)*	56 (82,4%)	12 (17,6%)
Tratamiento de la información si se retira el consentimiento **	41 (85,4%)	7 (14,6%)
Comunicación o no de los datos al sujeto (artículo 47.4)*	47 (69,1%)	21 (30,9%)
Cesión de datos genéticos a terceros	37 (54,4%)	31 (45,6%)
Comunicación o no de los datos a familiares** (artículo 47.5)*	22 (45,8%)	26 (54,2%)
Periodo almacenamiento datos genéticos	0 (0%)	68 (100%)

*Ley de investigación biomédica

**Sólo se incluyen las 48 HIP en las que se indicaba que las muestras eran identificables.

en las HIP del estudio principal fueron menos frecuentes que en las HIP independientes: posible desarrollo de patentes (70% frente al 87%; $p=0,11$), número de visitas que deberían realizar los sujetos (48% frente al 69%; $p=0,12$), destino de la muestra al finalizar el estudio (44% frente al 64%, $p=0,13$), propiedad de la muestra (4% frente al 51%; $p<0,001$), investigación futura con las muestras (39% frente al 76%; $p<0,01$), y sobre cesión de los datos genéticos a terceros (39% frente al 62%; $p=0,08$).

Con respecto a las diferencias según el año de aprobación de los protocolos, se observó que la información fue ligeramente superior en los años 2006-07. La mayor diferencia se encontró en el

ítem sobre el tratamiento de la información en caso de retirar el consentimiento informado: 74% de los HIP de los años 2004-05 trataron sobre este asunto frente al 93% de los HIP de los años 2006-07 ($p=0,097$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el resto de los ítems de la tabla 3.

Finalmente, en la tabla 4 se agrupan de nuevo los resultados siguiendo el contenido de tres artículos de la ley de investigación biomédica. En estos artículos se especifican los criterios a seguir sobre la información previa que debe proporcionarse antes de la realización de análisis genéticos y utilización de la muestra biológica.

Tabla 4. Cuestiones recogidas en la ley 14/2007 de investigación biomédica

Artículo	Puntos	N (%)
Artículo 47. <i>Información previa a la realización de análisis genéticos con fines de investigación en el ámbito sanitario.</i>	Finalidad del análisis genético para el cual consiente (47.1)	67 (98,5%)
	Destino de la muestra al término de la investigación (47.2)	39 (57,4%)
	Personas que tendrán acceso a los resultados genéticos (47.3)	56 (82,4%)
	Advertencia sobre la posibilidad de descubrimientos inesperados (...), así como sobre la facultad de este de tomar una posición en relación con recibir su comunicación. (47.4)	47 (69,1%)
	Advertencia de la implicación que puede tener para sus familiares (47.5.)	25 (36,8%)
	Finalidad de la investigación (1.a)	67 (98,5%)
	Beneficios esperados (1.b)	67 (98,5%)
Artículo 59. <i>Información previa a la utilización de la muestra biológica.</i>	Posibles inconvenientes relacionados con la donación y obtención de la muestra (1.c)	40 (66,6%)
	Identidad del responsable de la investigación (1.d)	62 (91,2%)
	Derecho de revocación del consentimiento y sus efectos (1.e)	66 (97,1%)
	Destino de la muestra al término de la investigación (1.f)	39 (57,4%)
	Derecho a conocer los datos genéticos que se obtengan de la muestra donada (1.g)	12 (17,6%)
Artículo 61. <i>Conservación y destrucción de las muestras.</i>	Cesión a terceros (1)	35 (51,5%)

4. Discusión

Los resultados de este estudio muestran que la mayoría de las HIP de los estudios genómicos informan sobre aspectos generales de la investigación. No obstante, también se encuentran importantes deficiencias en la información relativa a las muestras: en menos del 50% de las HIP se hace referencia a cuestiones como la propiedad de la muestra, el carácter gratuito de la donación o el lugar de almacenamiento. Igualmente, también se han detectado frecuentes omisiones relacionadas con los datos genéticos como la posibilidad de comunicar los datos a familiares, el derecho a conocer los resultados genéticos o su período de almacenamiento. Los resultados obtenidos demuestran que estas deficiencias son mayores cuando la información se incluía en la HIP del estudio principal en lugar de utilizar una HIP independiente. También se observa que la frecuencia de omisiones es ligeramente inferior en los años más recientes (2006 y 2007).

En Estados Unidos, Chandros y colaboradores analizaron en 2004 el contenido de 258 hojas de consentimiento informado¹⁸. Algunos de sus resultados son similares a los encontrados en nuestro estudio: un 67% proporcionaba algún tipo de información sobre los resultados genéticos a los sujetos y un 73% sobre el

almacenamiento de las muestras. También fue similar el porcentaje de HIP que indica el lugar donde se almacenarían las muestras (18% frente al 10% en nuestro estudio). No obstante, también existen diferencias importantes con los resultados de Chandros: la información sobre los riesgos relacionados con la información genética fue tratada en un 62% en su estudio frente al 33% hallado en el nuestro. El tiempo de almacenamiento se reflejó sólo en un 11% frente al 85% en nuestro caso. Y la información sobre el tratamiento de las muestras y los datos genéticos una vez que se produce la retirada del estudio, fue de un 24% y 13% respectivamente, y en nuestro estudio, los porcentajes hallados fueron de 79 % y 77%. En definitiva, en ambos estudios se encuentran importantes omisiones aunque existen algunas diferencias con respecto al tipo de información que no se incluye en las HIP.

Por otra parte, es interesante la comparación con los resultados obtenidos en una encuesta a CEICs españoles sobre la calidad de las HIP en estudios farmacogenéticos¹⁹. En este estudio los CEICs hacían una estimación sobre la frecuencia con la que se informaba sobre distintos aspectos en las HIP de proyectos evaluados durante 2003. En la comparación se observa que la estimación de los CEICs era inferior a los resultados encontrados en

18 Chandros SC, Gooding H, Klein AP, Warshauer-Baker E, Metosky S, Wilfond BS. Genetic research involving human biological materials: a need to tailor current consent forms. *IRB* (2004); 26 (3):1-7.

19 Ruiz-Canela M, Baena-Molina MJ; Quality of consent forms in pharmacogenetic studies: a survey of research ethics committees in Spain. *Personalized Medicine* (2006); 3(3):231-237.

nuestro estudio en relación con la información sobre los aspectos generales del estudio. También se encuentran algunas semejanzas con las deficiencias halladas en nuestro estudio: un porcentaje alto de los CEICs señaló que en raras ocasiones se informaba sobre la destrucción de las muestras (44%) o el uso por terceras personas (36%). Sin embargo, los ítems relacionados con la información genética se incluyeron con menor frecuencia en las HIP analizadas en nuestro trabajo. Así contrasta que el tiempo de almacenamiento de los datos genéticos, apareciese siempre o casi siempre en las HIP para el 37% de los CEICs, cuando en nuestro caso es una información a la que no se hizo referencia en ninguna de las HIP. Por último, hay que destacar que algunas de estas omisiones se mantengan en el tiempo al encontrarse tanto en 2003 como en el período 2004-2007.

Es cierto que el número de HIP evaluadas y la procedencia de un solo comité es una limitación en este estudio. Sin embargo, aunque estos resultados no son representativos, pueden servir de muestra de una situación que es probable que sea similar en otros protocolos de investigación. Esta afirmación se basa en el carácter multicéntrico e internacional de la mayoría de los protocolos, ya que en estos casos habrá pocas variaciones en las HIP presentadas en los distintos centros de investigación. De ahí que se pueda estimar que las deficiencias encontradas pueden ser también frecuentes en las HIP presentadas en otros comités. Además, esta afirmación parece quedar contrastada con los resultados

de la encuesta a los CEICs mencionada previamente²⁰.

Por otra parte, es importante resaltar que se ha seguido un criterio conservador en la evaluación de las HIP al considerar positivamente aquellos casos valorados inicialmente como dudosos por el evaluador. De este modo, las HIP con información parcial o poco clara se han incluido en el grupo de los que sí contenían la información. Además, la fiabilidad de esta medición ha quedado demostrada con la comparación inter-observador y los valores del índice kappa obtenidos.

Como se recoge en la tabla 4, algunas de las deficiencias encontradas en las HIP son actualmente requisitos exigidos por la ley de investigación biomédica. Esta ley entró en vigor con fecha posterior a los protocolos incluidos en esta revisión. Por este motivo es probable que la información sobre estos aspectos haya aumentado en las HIP de los proyectos de investigación aprobados actualmente. No obstante, la novedad de la ley y las diferentes regulaciones sobre este tema a nivel internacional, han podido contribuir a que persistan algunas de estas deficiencias. En cualquier caso, los resultados obtenidos pueden ser una ayuda para subrayar aquellos puntos sobre los que es necesario poner un mayor énfasis para un adecuado cumplimiento de la ley. Y, por otra parte, algunos de los contenidos no se exigen de forma explícita por la

20 Ruiz-Canela M, Baena-Molina MJ; Quality of consent forms in pharmacogenetic studies: a survey of research ethics committees in Spain. *Personalized Medicine* (2006); 3(3):231-237.

mencionada ley pero sí se recogen en diversas recomendaciones y en la bibliografía sobre ética de la investigación genómica²¹.

Finalmente, es relevante señalar que en la mayoría de las cuestiones se ha comprobado la presencia o ausencia de información y no el tipo de información proporcionada. Por tanto, el siguiente paso sería evaluar el contenido de cada uno de estos apartados. Sería interesante estudiar también si el donante ha entendido la información que se le ha proporcionado. En este sentido, sería de utilidad conocer el grado de dificultad que tiene

el lenguaje empleado en las HIP. En definitiva, el reto es poder alcanzar unos estándares éticos que permitan no sólo el cumplimiento de la ley de investigación biomédica sino también el máximo respeto a los sujetos de investigación.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos: Nuestro agradecimiento a los miembros del CEIC y del Servicio de Farmacia del Hospital Clínico San Carlos.

Recibido 18-02-2009
Aceptado: 02-06-2009

21 Rodríguez-Villanueva J, Alsar MJ, Avendaño C. Estudios farmacogenéticos: guía de evaluación para comités éticos de investigación clínica. Fundamentos científicos y marco legal (I). *Med Clin (Barc)* 2003; 120:63-7. Consejo de Europa. Recomendación núm. R (2006) 4 sobre investigación con material biológico de origen humano, de 15 de marzo de 2006.