

Criterios éticos en el consentimiento informado (CI) para Biobancos destinados a investigación con muestras biológicas humanas

Dra. Lydia Puricelli¹

En el presente trabajo se parte de la premisa que la donación al Biobanco de un bioespecimen o muestra biológica y/o datos personal o clínico-patológico asociado⁽¹⁾ a la muestra se expresa a través de un consentimiento informado.

El CI representa un proceso de comunicación por el cual se le brinda al posible sujeto fuente⁽²⁾, la información necesaria para que pueda tomar una decisión autónoma sobre su participación como donante del Biobanco. Este diálogo entre el equipo de salud y el donante es necesario para que este último conozca sus derechos, riesgos, beneficios y alcances de la donación⁽³⁾ del bioespecimen.

Recordemos que los Biobancos no son entidades homogéneas sino que fueron creados con diferentes propósitos que operan sobre términos y condiciones en distintas regiones geográficas, sociales e históricas. Los conceptos vertidos aquí se refieren a los consentimientos informados de los Biobancos destinados a la investigación biomédica. No se incluye los Biobancos con fines exclusivamente asistenciales, forenses, terapéuticos, o para actividades relacionadas con la reproducción humana.

Las muestras biológicas que son almacenadas y conservadas en un Biobanco deberán contar con un Consentimiento informado del sujeto fuente o donante (o en su defecto de su representante legalmente autorizado), que explícitamente indique su conformidad para que dicha muestra (en todo o en parte) pueda ser utilizada para investigación.

El CI tiene una instancia ética y otra legal que se ve reflejada en un documento escrito el cual presenta dos partes, la información que se expresa en la "hoja de información" y el llamado formulario de consentimiento propiamente dicho en el cual la persona afirma su voluntad de donar. Este documento deberá contar con la validación expresa de un Comité de Ética idóneo e independiente.

¹ Dra. en Ciencias Biológicas de la Universidad de Buenos Aires- Investigadora Principal del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICET) de Argentina.
Revisora: Liliana Siede. Dra. en Bioética; Magister en Ciencias - Docente e Investigadora.
Hospital HIGA Eva Perón, Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, Argentina.
07/07/2015

Información y comunicación

La información que se trasmite al sujeto fuente en el proceso de consentimiento puede ser compleja o controvertida, teniendo en cuenta que no hay uniformidad de criterio para muchos ítems como por ejemplo el uso de la muestra biológica para investigaciones futuras que no fueron especificadas en el momento de la toma del CI, la conservación indefinida de la muestra biológica (MB) y los datos asociados (DA), los niveles de acceso a los DA, el contacto al donante para futuras investigaciones, el acceso de los participantes a los resultados de la investigación, la posibilidad de revocar la autorización, los términos de confidencialidad y privación de datos/resultados, etc. Sin embargo, cada Biobanco deberá establecer un criterio definido preestablecido para cada uno de estos ítems.

La información al donante debe proporcionarse en forma completa y específica, y en un formato y extensión adaptada a la comprensión de los mismos, teniendo en cuenta que está demostrado que el exceso de información compromete el entendimiento del documento. El representante del equipo de salud que lleve a cabo el CI debe proveer al donante la información adecuada respecto de la donación de la muestra que se utilizará para fines de investigación.

A fin de que el donante tome una decisión libre sobre su voluntad de donar, el mismo debe ser contactado por un representante del equipo de salud, entrenado a tal fin, que le explique en un lenguaje sencillo cuáles son los derechos, riesgos y responsabilidades de la donación voluntaria. Si el donante no está en condiciones de entender los alcances del CI, puede hacerlo su representante legal o un familiar autorizado. El profesional deberá responder todas las preguntas que surjan en el momento o a posteriori y deberá disponer del tiempo que el donante necesite para comprender los alcances de su donación.

La firma por parte del donante no puede ser inducida ni producida por coerción, requisito *sine qua non* para el funcionamiento del Biobanco. El consentimiento, además, requerirá de la firma del representante del equipo de salud que le explicó el contenido y el alcance del CI. Previo a la firma del documento, se le debe dar al donante, el tiempo suficiente para su comprensión. El donante tiene derecho a llevarse una copia del mismo, donde estará aclarado con quién y en qué forma se contactará para contestar posibles dudas.

Respecto del tema de confidencialidad, el CI debiera describir cómo el Biobanco maneja los registros que identifican a los donantes. El concepto de confidencialidad exige, además, que se les comunique a los posibles participantes cómo se resguardará la información, quién tendrá acceso a la misma, quién y cómo se utilizarán los resultados surgidos de las MB/DA. Un punto a resolver, que

está actualmente en discusión, es la información guardada en el ADN, que es en sí misma un identificador único y cuya confidencialidad no puede ser garantizada.

Los CI deben proporcionar una descripción de los riesgos previsibles, incluyendo, una declaración que puede haber algunos riesgos que responden a situaciones imponderables. Los riesgos asociados con Biobancos no suelen ser físicos; sino más bien, se refieren al uso indebido de la información, incluidos datos clínicos y/o personales asociados con los bioespecímenes, así como los resultados derivados de la investigación con las MB/DA.

Por otro lado, el sujeto fuente debe ser informado obligatoriamente de que conserva derechos sobre la MB/DA, lo cual garantiza la confidencialidad en el manejo de las mismas y que los proyectos en los que intervengan sus MB/DA serán evaluados y aprobados por un Comité de Ética en Investigación (CEI)⁽⁴⁾ independiente. En situaciones excepcionales, por ejemplo cuando se incorporan al Biobanco muestras históricas que carecen del CI correspondiente, se deberá solicitar al CEI que evalúe la posibilidad de su uso para investigación.

El CI debe describir los beneficios para el sujeto fuente o para otros que, razonablemente se puede esperar de la investigación. En general, el beneficio personal directo de la participación con el Biobanco es poco probable, más bien los beneficios pertenecen a la sociedad en general, siempre que los resultados de las investigaciones sean trasladados a la salud pública. Es conveniente aclarar en el CI que la participación en el Biobanco no debería conllevar ningún coste adicional para los participantes ni para el sistema de salud al cual pertenezcan.

La obtención prospectiva para un proyecto de investigación de muestras procedentes de sujetos vulnerables, sólo debería realizarse cuando los resultados de la investigación pudieran producir un beneficio directo sobre la salud del participante, ya que en estos casos prima un deber de protección, sobre la posibilidad de obtener conocimientos valiosos. El CI escrito de los representantes legales es necesario en estos casos como el asentimiento en menores de edad. En el caso de una persona incapaz adulto (mayor de 16 años), este participará en el procedimiento de autorización en la medida que sea posible. Asimismo, el asentimiento mencionado se requerirá en menores atendiendo a su edad y a su grado de madurez.

Respecto de la incorporación al Biobanco de MB/DA de una persona fallecida con fines de investigación, debe tenerse en cuenta el adecuado CI previo del sujeto o, en su defecto, de sus familiares o representantes legales, lo cual debiera estar respaldado por las normas vigentes del Estado, como la posibilidad de dejar asentado su deseo de donación en una directiva anticipada.

La legislación de algunos países autoriza el guardado de MB/DA de personas fallecidas para determinados fines como el científico, en el caso de que estas personas no hubieran dejado constancia expresa de su oposición. Sin embargo, una buena práctica desde el punto de vista ético es solicitar el CI a los familiares de la persona fallecida o a su representante legal, para obtener y conservar MB/DA para investigación o sugerir si media la posibilidad, la incorporación de una cláusula en la elaboración de una directiva anticipada. Los familiares debieran conocer qué clase de muestra se va a conservar, quién y dónde se va a custodiar y en qué tipo de investigación se podrá utilizar. Por otro lado, si un individuo restringió el uso de la MB/DA para investigación cuando estaba vivo, las restricciones deberán seguir vigentes después de su muerte.

Se debe tener presente que los Biobancos se establecen típicamente como fuente de recursos que pueden ser usados a largo plazo para un rango amplio de investigaciones, muchas de ellas no previstas en el momento que se recolectaron las muestras. Así, las MB/DA almacenadas pueden utilizarse en investigaciones que se realicen posteriormente, siempre que los fines que persigan sean compatibles con los originales. Para ello, es preciso que los sujetos fuente puedan decidir respecto de los usos posteriores.

Responsabilidad de las muestras

El Biobanco, y la institución donde el Biobanco funciona, son responsables de la custodia de las muestras y de la salvaguarda de los intereses de los sujetos fuente. El Biobanco deberá establecer una política global de cesión de las muestras, siempre de acuerdo a los criterios de cesión de las MB/DA a terceros establecidos en el proceso de obtención del CI y a la evaluación de los aspectos éticos y científicos de los protocolos, llevada a cabo por un CEI.

El CI debe describir a qué tipo de investigaciones se podrán ceder⁽⁵⁾ las MB/DA, incluyendo la procedencia de las mismas: instituciones académicas, gubernamentales o de la industria. Como el Biobanco debe buscar un equilibrio entre el desarrollo de la investigación y el mantenimiento del valor científico del Biobanco, es recomendable que un comité científico asesore respecto a la calidad de los proyectos de investigación para los cuales se solicitan las muestras. También, este comité debería asesorar sobre las prioridades de cesión en caso de conflicto.

La cesión de muestras para investigación, en todos los casos, deberá ser evaluada por un CEI que considerará los aspectos éticos y legales del proyecto, así como la necesidad o no, de solicitar la renovación del consentimiento a través del re-contacto del sujeto. En algunas instituciones el comité que evalúa la validez

científica del proyecto es el mismo que da opinión sobre los aspectos éticos relacionados al mismo.

El donante y sus derechos

Los donantes deberían ser informados de los resultados de la investigación obtenida con sus muestras y, si corresponde, de la posibilidad que en el transcurso de la investigación se produzcan hallazgos fortuitos o inesperados. La promoción de la autonomía del donante, que inspira las obligaciones de información y CI en toda investigación con seres humanos, incluye el derecho del donante a decidir si desea o no recibir la información sobre los resultados de la investigación (esperados o no), lo cual supone el deber del investigador de ofrecer esa información. O sea que el donante puede ejercer su "derecho a saber" o el "derecho a no saber". Las razones que llevan a un donante a decidir "no saber" son personales y no está obligado a mencionarlas. Este derecho a no saber no puede ser presumido, sino que debe ser expresado por el donante y registrado por el equipo de salud.

En determinados casos la información que surge de los resultados de las investigaciones podría ser de potencial interés para terceros que no han participado en la investigación como en el caso de los familiares que pueden descubrir la presencia de genes heredables que predisponen al desarrollo de una determinada enfermedad. En estos casos, el derecho a saber o no saber no es absoluto, no siendo en estos casos el "derecho a no saber" equiparable al "derecho a saber". Además, el carácter a menudo traslacional de la investigación, el desarrollo de la farmacogenética, la investigación retrospectiva en muestras biológicas pueden generar resultados de interés para las familias aún muchos años después que las mencionadas muestras fueran donados.

Cuando se persiga evitar un riesgo relevante para terceros un CEI idóneo debe intervenir para asesorar al Biobanco en el manejo de la información. Una posibilidad es adoptar *a priori* por parte del Biobanco un criterio sobre si se va a informar o no a los donantes los descubrimientos inesperados, independientemente de la relación directa con la salud del sujeto fuente, y someterlo a consulta del CEI. Por otro lado, si fuese posible prever o anticipar el resultado que pueden producirse en una investigación es aconsejable pactar previamente este tema con el donante.

El donante en el acto de la donación, cede su muestra biológica al Biobanco para su guarda con fines de investigación. Sin embargo, el donante tiene el derecho de decidir, en cualquier momento, que su muestra no se almacene más en el Biobanco. Para ello deberá revocar el CI. Obviamente, el sujeto fuente tiene

derecho a revocar el CI en cualquier momento, sin dar explicación de las razones y sin que ello suponga algún perjuicio en lo que hace al seguimiento y tratamiento de su enfermedad. La revocación deberá ir acompañada de un documento escrito donde el donante firme su deseo de retirar la MB/DA.

Algunos Biobancos ofrecen a los donantes que desean discontinuar su participación varios niveles de "retiro": a) destrucción, bajo protocolo, del bioespecímen y los datos asociados, y eliminación de cualquier elemento de identificación, sin perjuicio de la conservación de los datos resultantes de las investigaciones que se hubiesen realizado con carácter previo; b) ningún contacto adicional a fin de actualizar los datos personales o recabar información adicional (si es que este punto está considerado en el CI); c) no más acceso a los datos clínicos, por ejemplo aquellos obtenidos de las historias clínicas; d) retiro al donante del resto de su muestra biológica, suponiendo que se la puede identificar a través de un código; e) remoción del lazo entre el código y los DA, en los casos que lo hubiese.

En el momento de la toma del CI, deberá quedar bien establecido que los Biobancos con fines de investigación no deben ni pueden comercializar los bioespecímenes y/o datos asociados. Por otro lado, el donante tiene derecho a conocer si hubiese algún beneficio económico, y si hay posibilidades que la muestra se ceda a laboratorios privados. Si este es el caso, debe estar asentado en el CI. Recordemos finalmente, que los consentimientos deben estar resguardados en un lugar del Biobanco con acceso restringido.

Clasificación de consentimientos informados

Hay muchos tipos de CI, que difieren fundamentalmente en cuanto a la información suministrada al donante y el nivel de autorización obtenido. Esta clasificación no es completa y los distintos tipos, en algunos casos no son excluyentes entre sí.

Consentimiento Informado amplio (genérico o en blanco): El donante expresa su voluntad de que su muestra se almacene con posible participación en una investigación futura no determinada en el momento de la firma del CI. En el caso que el donante firme un CI amplio, el donante debe tener la opción de elegir respecto a si acepta o no la cesión de las muestras a posteriori de la firma del CI para un determinado proyecto de investigación, con la condición obvia que los fines que persigan las mismas sean compatibles con los originales. El donante debería dejar asentado su voluntad de ser o no contactado en el momento en que se defina el uso futuro de la muestra. En el momento de la cesión de una muestra

a terceros para una investigación específica, proveniente de un donante que firmó un CI general, un CEI deberá expedirse y autorizar el uso de las MB/DA.

Consentimiento Informado específico: Permite el uso de muestras biológicas y datos relacionados sólo en una investigación determinada; impide cualquier uso futuro que no fue previsto al momento de llevarse a cabo el consentimiento. A su vez puede ser: a) *CI específico para una única vez:* el uso de las muestras biológicas donadas es solamente para un estudio determinado y sobre la base de la información proporcionada sobre ese estudio. Cualquier muestra residual y los datos asociados deberán ser desechados al final de ese estudio; b) *CI específico para cada nuevo estudio:* en este caso el uso de las MB/DA donadas si bien son para un estudio determinado, se da la opción que los participantes puedan ser contactados nuevamente y pedirles que consideren participar en un nuevo estudio para el cual sus muestras biológicas son seleccionadas.

Consentimiento Informado de varias capas o categórico: Es una forma más restringida de consentimiento para el uso de las MB/DA, en los que se invita a los donantes a aceptar el uso de sus muestras en proyectos desconocidos, pero teniendo en cuenta la opción de especificar en categorías particulares de investigación aquello que se desea excluir como por ejemplo la investigación embrionaria.

Consentimiento Informado restringido: Es un CI limitado a determinadas condiciones particulares el cual permite sólo la investigación relativa a cierta enfermedad o enfermedades.

Consentimiento Informado dinámico: Es una nueva propuesta de CI que permite al donante decidir el grado de compromiso con el uso de su MB/DA. Es una interfaz interactiva personalizada donde el donante puede modificar sus preferencias de consentimiento en tiempo real.

Cuando corresponda y en casos de imposibilidad de re-contactar al donante, más allá de un esfuerzo razonable, se recurrirá al CEI a fin de que se expida sobre la conveniencia de utilizar esas MB/DA en proyectos de investigación. En estas circunstancias el CEI, protegiendo los derechos del donante, deberá evaluar el riesgo y los beneficios que pudiera haber en el uso de dicha muestra, deberá evaluar que la investigación propuesta para la cesión de las misma sea de interés científico relevante, que las MB/DA 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 las MB/DA y, finalmente, que la investigación no perjudique los intereses del sujeto fuente. El CEI también puede autorizar el uso de las muestras biológicas para fines de investigación cuando los posibles resultados supongan un beneficio para la sociedad, por ejemplo, como en el caso de personas que padezcan la misma patología.

Derechos de los donantes

1. La participación como donante es voluntaria. La persona puede rehusarse a participar o decidir retirar la muestra biológica y/o sus datos personales en cualquier momento, sin tener que expresar las razones de su decisión y sin ninguna pérdida de beneficios a los que tiene derecho.
2. El donante tiene el derecho a que personal idóneo le explique el objetivo o propósito de su participación como donante del Biobanco.
3. El donante tiene derecho a conocer que probablemente las investigaciones que se realicen con sus muestras no lo beneficiará directamente a él o no lo harán en el plazo inmediato. También tiene derecho a conocer que los resultados obtenidos en los proyectos de investigación en donde se utilicen sus muestras pueden eventualmente ser de trascendencia para su descendencia.
4. El donante tiene el derecho a decidir si desea conocer los resultados de las investigaciones que se realicen con su MB/DA, y también tienen derecho a rehusar tener esta información.
5. El donante tiene derecho a revocar el consentimiento en el momento que lo decida.

Información que debe dársele al donante

Al momento de la firma del CI el donante debe disponer de la siguiente información, de acuerdo con las normativas vigentes en cada región geográfica:

1. Información básica sobre la finalidad del Biobanco y el propósito por el cual la MB/DA será colectada.
2. El carácter voluntario, altruista y gratuito de la donación.
3. Información de riesgos conocidos y potenciales derivados de la obtención del bioespecímen y los datos asociados.
4. Información sobre las variables personales y/o clínico-patológicas que se van a registrar en la base de datos.
5. Las medidas que el Biobanco ha adoptado para garantizar la privacidad, confidencialidad y protección de datos.

6. El conocimiento que las investigaciones que se realicen con la MB/DA probablemente no lo beneficie directamente o no lo hará en un plazo inmediato.
7. La garantía de que el proyecto de investigación donde su MB/DA se emplee será evaluado y aprobado por un Comité de Ética idóneo.
8. El derecho de revocabilidad del consentimiento, con posibilidad de destruir la muestra o bien eliminar cualquier dato de identificación, sin perjuicio de los datos resultantes de investigaciones anteriores a la revocación.
9. La forma de divulgación de los resultados científicos y otras comunicaciones de carácter general sobre el estudio, respetando la confidencialidad de sus datos.
10. La posibilidad del donante de acceder a la información de los resultados obtenidos, en los proyectos de investigación en donde se utilicen sus MB/DA, según sea su deseo. También tiene derecho a conocer que los resultados obtenidos que pueden eventualmente ser de trascendencia para su descendencia.
11. El acceso a los beneficios para el donante o su familia (no económicos) que eventualmente surjan de los resultados del estudio, si los hubiere.
12. Cuando corresponda, los donantes deberán dar su aprobación si quieren o no ser contactados en el futuro para conocer la investigación específica que se realizará con su muestra.
13. Tiempo previsto de almacenamiento de las muestras y destino de las mismas frente a un eventual cierre del Biobanco.
14. Declaración de la imposibilidad de comercializar los bioespecímenes.
15. Información de contacto con un responsable del Biobanco.

En el caso de CI formulados para fines específicos, se deberá incorporar los siguientes elementos adicionales:

16. Información básica sobre el objetivo y protocolo de la investigación específica.
17. La obligatoriedad de que el donante o las personas habilitadas por la ley vigente sean contactados nuevamente para expresar su consentimiento frente a cambios sustanciales del protocolo de investigación (definido como tal por el CEI).

Los donantes deberán firmar un consentimiento informado, antes de constituirse como donante del Biobanco. El mismo será firmado por el personal que le explicó el contenido. El donante tiene derecho a llevarse una copia del mismo, donde

estará aclarado con quién y en qué forma se contactará para contestar posibles dudas.

Glosario:

¹ **Dato asociado:** es toda información que se relaciona a la muestra biológica o bioespecímen o, bien al sujeto fuente. Incluye datos sobre el origen de la muestra, datos fenotípicos, clínicos, bioquímicos, epidemiológicos y aquellos obtenidos como resultado de las investigaciones realizadas.

² **Sujeto fuente** es sinónimo de **Donante**. Es aquella persona que entrega muestra(s) biológica(s)/datos asociados en forma voluntaria, sin presiones que lo impulsen, motivado por el bien común y con el conocimiento de que lo donado se utilizará solamente en proyectos de investigación. Por lo tanto, la donación es altruista o sea desinteresada, de ayuda a otros, y por la cual no se espera beneficio ni recompensa alguna. Se utilizará en este escrito la palabra donante como abarcativa del donante propiamente dicho o su representante legalmente autorizado a fin de simplificar la lectura.

³ **Donación:** En las presentes recomendaciones este término se asocia a la entrega de bioespecímenes y/o datos asociados del donante al BB.

⁴ **Comité de Ética en Investigación (CEI):** es la autoridad local que evalúa los proyectos de investigación que involucren seres humanos, incluyendo los de índole genética. Su función primaria es la de proteger los derechos de los donantes y tiene la potestad de aprobar, desaprobado o requerir modificaciones a los protocolos de investigación que empleen MB/DA del Biobanco. Por otro lado, el CEI debe velar también por el funcionamiento del Biobanco.

⁵ **Cesión de bioespecímen/datos asociados:** En las presentes recomendaciones este término implica la cesión de bioespecímenes y/o los datos asociados que el BB cede a terceros para investigación.