

Anna Codina Bergadà
 Victòria Cusí Sánchez

Biobanco del Hospital Materno infantil San Juan de Dios de Barcelona.

acodina@fsjd.org

6168vcs@comb.cat

Resumen

Las muestras control procedentes de niños sanos son imprescindibles en la investigación biomédica para dar validez a los resultados obtenidos. El uso de este tipo de muestras presenta dos dificultades importantes: en su obtención y en la confidencialidad de los datos generados. Su obtención debería llevarse a cabo en condiciones de riesgo mínimo. En cuanto a la protección de la confidencialidad de los datos del donante, se recomienda que las muestras control sean anónimas, asociadas solamente a datos mínimos, como la edad o el sexo, sin ninguna referencia a datos personales.

Palabras clave

investigación, niños, controles, bioética, muestras biológicas

Abstract

Control samples from healthy children are essential in biomedical research to establish the validity of the results obtained. Using this kind of sample poses two major concerns: how they are obtained and the confidentiality of the generated data. Obtaining the samples needs to be carried out under minimal risk conditions. To protect the confidentiality of the donor's identity, the control samples should be anonymous. They should only be linked to minimal data such as age or sex and make no reference whatsoever to personal details.

Keywords

research, children, control groups, bioethics, biological samples

Implicaciones éticas de una colección de muestras control de población pediátrica

Introducción

En los últimos años la investigación biomédica ha experimentado un importante impulso que ha dado como resultado notables avances en el campo de la biomedicina. Gran parte de esta investigación se ha realizado utilizando muestras biológicas y, durante este tiempo, se han ido creando colecciones de material biológico humano, que se conservan en los biobancos de los hospitales con el fin de favorecer la investigación traslacional.

En toda investigación biomédica con uso de muestras biológicas humanas se necesitan controles para dar validez a los resultados obtenidos, además de las muestras correspondientes a la patología en estudio. Generalmente, estas muestras control deben proceder de donantes sanos.

El bien de los enfermos exige que se realice investigación biomédica para mejorar su tratamiento. En el caso de los menores no es posible extrapolar los resultados obtenidos de las investigaciones realizadas en adultos, puesto que la fisiología de los niños es distinta y hay enfermedades que solamente les afectan a ellos. Son necesarios proyectos de investigación dirigidos específicamente a la patología infantil. Para ello es necesario utilizar muestras procedentes de niños enfermos y también muestras control de niños sanos.

Muestras control pediátricas

La toma de muestras y de sus datos

asociados es relativamente fácil en el caso de donantes adultos, ya que por lo general esta población se halla formada por individuos autónomos. La situación cambia radicalmente cuando se trata de población en edad pediátrica, ya que las exigencias éticas son muy superiores. Por el hecho de que no pueden decidir por sí mismos, de que no son autónomos, se les debe proporcionar una mayor protección.

La toma de muestras y de sus datos asociados es relativamente fácil en el caso de donantes adultos, ya que por lo general esta población se halla formada por individuos autónomos. La situación cambia radicalmente cuando se trata de población en edad pediátrica, ya que las exigencias éticas son muy superiores

Para la investigación de enfermedades propias de la infancia con el fin de mejorar los conocimientos acerca de las mismas y también de posibles tratamientos, son imprescindibles tanto las muestras biológicas de niños afectados por la enfermedad en estudio como las de niños sanos.^{1,2}

Los niños enfermos y sus familiares se hallan especialmente interesados en que se investigue para aumentar los conocimientos disponibles sobre la enfermedad y desean cooperar con las investigaciones donando las muestras necesarias. Pero no es el mismo el caso de los niños sanos. El problema que se plantea es dónde y cómo obtener muestras control de estos niños.

Se encuentran muestras biológicas de niños en los biobancos poblacionales y en los biobancos hospitalarios. Los biobancos poblacionales albergan colecciones de muestras destinadas a realizar cribados o estudios antropológicos que, a la vez, podrían ser utilizados como controles. Pero estas muestras no siempre responden a las necesidades de las investigaciones, tanto en lo que se refiere a la cantidad como al tipo de muestra.

Hay estudios que requieren muestras control de sujetos sanos, y su obtención puede ser más difícil, ya que estos posibles donantes no tienen razones médicas para ceder muestras y su actitud frente a la participación en la investigación tiene que ser totalmente altruista

El objetivo principal de los biobancos hospitalarios es recoger muestras pertenecientes a individuos enfermos y, en general, estos biobancos no prestan la misma atención a las muestras control. Así, a menudo, un mismo biobanco no dispone de ambos tipos de colecciones, de modo que no puede ceder

a los investigadores muestras control junto con muestras de enfermedades.

De hecho, es difícil disponer de estas muestras control, necesarias para llevar a cabo numerosos proyectos, y creemos que los biobancos pediátricos deben asumir la responsabilidad de proporcionar muestras control de niños a los investigadores. Analizaremos la posible procedencia de las muestras necesarias y las condiciones en que pueden ser obtenidas y utilizadas.

Procedencia de las muestras

Hay estudios en que pueden ser necesarias muestras control de los mismos sujetos que las muestras patológicas, como es el caso en un estudio de un proceso infeccioso en niños con determinada enfermedad, donde las muestras serían de niños enfermos con infección y las muestras control deberían proceder de niños enfermos sin infección, pero con frecuencia son necesarias muestras control de niños sanos. En el primer caso, las muestras control son relativamente fáciles de obtener ya que se pueden adquirir durante el mismo procedimiento que la muestra patológica. Además, estos donantes están sensibilizados con el estudio de la enfermedad que padecen y no se presentan dificultades para obtener el consentimiento informado. Sin embargo, hay estudios que requieren muestras control de sujetos sanos, y su obtención puede ser más difícil, ya que estos posibles donantes no tienen razones médicas para ceder muestras y su actitud frente a la participación en la investigación tiene que ser totalmente altruista. Para poder autorizar su participación en los proyectos mediante la donación de muestras es necesario ponderar el riesgo a que se les puede someter y los beneficios que se esperan de la investigación. También considerar en qué condiciones podrían participar.

Aplicación de los principios éticos en poblaciones pediátricas

Autonomía

La autonomía es la capacidad de autogobierno de la que goza una persona, es decir, la capacidad de comprensión, razonamiento, reflexión y elección independiente.³ Las personas con autonomía reducida, como es el

Los niños, por el hecho de encontrarse en una etapa de desarrollo en la que la capacidad de elección no es plena, tienen derecho a ser protegidos y a que sus tutores legales tomen decisiones en su lugar

caso de los menores y las personas con discapacidad, son especialmente vulnerables. Los niños, por el hecho de encontrarse en una etapa de desarrollo en la que la capacidad de elección no es plena, tienen derecho a ser protegidos y a que sus tutores legales tomen decisiones en su lugar. La ley así lo reconoce.

Beneficencia y no maleficencia

El principio de no maleficencia significa no hacer daño, asegurando el riesgo mínimo, es decir, que la probabilidad y dimensión de perjuicio físico o psicológico sea lo más similar posible al que se hace frente generalmente en la vida cotidiana. Por otra parte, el principio de beneficencia significa contribuir al beneficio del paciente. Entendemos que la investigación es en beneficio de los pacientes y que es una obligación moral de quienes

trabajan con niños y un deber de la sociedad. Además, la participación de los niños enfermos en un estudio biomédico puede suponer un beneficio para ellos, ya sea durante el estudio o posteriormente al conocerse los resultados.

Así, los requisitos éticos que se consideran necesarios para la investigación biomédica, utilizando muestras biológicas de niños, son:

- La investigación no debe implicar más que el riesgo mínimo.
- Si implica un riesgo superior al considerado riesgo mínimo, tiene que existir la posibilidad de obtener un beneficio clínico para los sujetos participantes.
- Si la investigación implica un riesgo superior al considerado riesgo mínimo y no hay perspectivas de que los sujetos participantes tengan un beneficio clínico directo, tiene que aportar datos que me-

joren el conocimiento de la enfermedad o de su tratamiento.

- Aunque no cumpla ninguno de los requisitos anteriores, si se trata de un estudio del que se esperan importantes resultados que puedan ayudar a prevenir, aliviar o mejorar el conocimiento de una enfermedad grave que afecte a los niños, esto sería suficiente para autorizarlo.⁴

Requisitos para la investigación con muestras de niños sanos

Cabe preguntarse si estas condiciones son aplicables a los niños sanos posibles donantes de muestras, ya que estos niños no van a obtener un beneficio directo de la investigación. En este caso se plantean dificultades adicionales en tres aspectos: en la obtención de dichas muestras, en lo que se refiere a la confidencialidad de los datos personales y de los que de la investigación se generen y en la obtención del consentimiento informado.

a. *Obtención de las muestras:* Para reducir el riesgo en la obtención de muestras deben obtenerse éstas en el curso de una analítica de control o con motivo de una intervención menor a la que el niño sano se deba someter. Si para un determinado estudio fueran necesarias muestras tisulares, como una biopsia muscular, se deberían seleccionar aquellos casos en que la toma de muestra se realizara en el curso de una intervención quirúrgica necesaria para el niño, por ejemplo, una fractura ósea o una fimosis, y no supusiera una agresión o un riesgo adicionales, ya que entendemos que no se pueden realizar este tipo de intervenciones a niños que no las requieran. En estos casos se debe solicitar la aprobación del Comité de Ética de Investigación Clínica para cada procedimiento específico.

b. *Confidencialidad:* Todos los pacientes que son atendidos en ins-



tuciones sanitarias disponen de una historia clínica, registrada en el centro donde constan sus datos personales y sus datos clínicos. Se les realizan pruebas diagnósticas de las que se conservan los resultados, y en muchas ocasiones se conservan también muestras biológicas para estudios posteriores. Cada vez es más frecuente que se realicen análisis genéticos y se conserve el ADN, todo ello para diagnóstico y orientación del tratamiento en beneficio del paciente. El acceso a todos estos datos y a las muestras se halla protegidos de modo que se asegure todo lo que sea posible la confidencialidad.

Los proyectos de investigación a menudo incluyen análisis genéticos y secuenciación del ADN de las muestras. En los biobancos las medidas de confidencialidad son aún más estrictas y sofisticadas, pero actualmente sabemos que asegurar una confidencialidad absoluta no es posible. En el caso de los niños sanos donantes de muestras control no parece que haya ninguna justificación para exponerlos a que se pueda asociar su identidad a los resultados de análisis genéticos o a una muestra de ADN conservada en un biobanco. Por una parte, los niños deben tener un futuro «abierto», no condicionado, y por otra, el consentimiento lo otorgan sus padres o tutores, no ellos mismos, y no se les debe escamotear la posibilidad de decidir por sí mismos cuando lleguen a la mayoría de edad o a una autonomía plena. En este sentido, se ha sugerido que, para evitar este tipo de problemas, se puede recomendar la obtención de muestras de manera anónima como una buena alternativa para la obtención de muestras control de niños sanos.⁵ De este modo se



podrían secuenciar estas muestras sin que la información obtenida pudiera comprometer al donante ni a su futuro.

La imposibilidad de asegurar una confidencialidad absoluta lle-

Los proyectos de investigación a menudo incluyen análisis genéticos y secuenciación del ADN de las muestras. En los biobancos las medidas de confidencialidad son aún más estrictas y sofisticadas, pero actualmente sabemos que asegurar una confidencialidad absoluta no es posible

va a exigir que las muestras de donantes menores sanos sean anónimas. Cuando el biobanco recibe este tipo de muestra solamente debe recibir con ella los datos referentes a la edad,

el sexo, el tipo de muestra y el tipo de intervención en que se ha obtenido, sin ningún dato personal que permita identificarlo asociado. Como consecuencia, ni los padres o tutores ni el propio donante podrán tener acceso a los resultados de las investigaciones, ni revocar el consentimiento. En la ponderación de posibles daños o riesgos y del beneficio para el individuo el riesgo de una ruptura de confidencialidad es superior a los hipotéticos beneficios que le pudiera suponer el conocimiento de los resultados de una investigación sobre una enfermedad que él no padece.

- c. *Consentimiento informado y participación del menor en la toma de decisiones:* La maduración de los menores es progresiva y aumenta con la edad, pero este proceso puede verse alterado por otros factores como una enfermedad. En algunos casos ésta puede generar más impedimentos para la comprensión, pero, en otros, puede resultar en una maduración acelerada y una implicación por la enfermedad superior a la que se daría en circunstancias normales.

El consentimiento informado (CI) es un proceso de información por parte del profesional al donante, que finaliza con la firma de un documento. Durante este proceso, el profesional debe explicar de manera comprensible qué tipo de muestra se le pide y para qué va a ser utilizada. Del mismo modo, se debe informar sobre la confidencialidad de sus datos y su derecho a revocar la autorización inicial.⁶ Esta información no solo debe ser transmitida verbalmente, sino que siempre debe constar por escrito.

La diferencia entre el CI en caso de adultos o en caso de niños radica en que en este último el consentimiento lo otorgan sus representantes legales, por lo tanto, terceras personas. Esto no exige al profesional de informar al donante menor en la medida que éste pueda comprender, y aunque quienes otorgan y firman el CI deben ser los tutores legales, se exige el asentimiento del menor para que tome parte en la decisión de participar en la investigación. Además, a partir de los 12 años también ellos deben firmar el documento de consentimiento informado, aunque éste solamente será válido si contiene la firma de sus padres o representantes.

Como hemos dicho en el apartado anterior, la imposibilidad de asegurar una confidencialidad absoluta lleva a exigir que las muestras de donantes menores sanos sean anónimas, y así debe constar en la información que se proporcione al donante y a sus padres o tutores y en el documento de consentimiento informado. Se les debe informar también de que, por el hecho de ser una donación anónima para proteger la confidencialidad, no

podrán tener acceso a los resultados ni revocar el consentimiento, ya que no será posible la trazabilidad de la muestra.

Conclusiones

El uso de muestras control de niños sanos en estudios biomédicos tiene principalmente dos dificultades: la obtención y la confidencialidad de los datos. Para la participación de niños sanos

La imposibilidad de asegurar una confidencialidad absoluta lleva a exigir que las muestras de donantes menores sanos sean anónimas

en investigación, el riesgo de la obtención de las muestras no debería ser superior al riesgo mínimo y, siempre que fuera posible, obtener la muestra en el curso de una analítica o de una intervención quirúrgica por un motivo asistencial. En este último caso, en nuestro centro se exige la consulta específica al comité de ética.

Otra de las grandes dificultades de este tipo de colecciones proviene de la información genética que se pueda obtener, en el presente o en el futuro, de muestras de niños sanos por ser una información sensible. Para proteger la confidencialidad se recomienda que la muestra control sea anónima, solo asociada a datos mínimos como la edad, el sexo, el tipo de muestra obtenido y el procedimiento mediante el que se ha obtenido, sin datos que permitan la identificación del sujeto, de modo que sea imposible la trazabilidad de la muestra hasta el donante, y la intimidad del mismo quede perfectamente preservada y respetada.

Así, en resumen, podemos considerar que las condiciones para obtener y utilizar muestras control de niños sanos son:

- El riesgo de la intervención para la obtención de muestras ha de ser el mínimo.
- La obtención debe hacerse en el curso de procedimientos asistenciales en los que se pueda obtener una muestra adicional.
- Debe realizarse una consulta al comité de ética para obtener su autorización específica antes de poner en marcha el proyecto.
- La donación debe ser anónima.

Referencias bibliográficas:

1. Hens K, Lévesque E, Dierickx K. Children and biobanks: a review of the ethical and legal discussion. *Hum Genet.* 2011; (130): 403-413.
2. Pueyrredón LD, Muracciole B, Kundson P, Stepansky N, Valle M. Investigación pediátrica: un desafío ético. *Rev. Hosp Niños Buenos Aires.* 2007; (50): 226.
3. Beauchamp TL, Childress JF. Principios de ética biomédica. 4a ed. Barcelona: Masson; 1999.
4. Instituto Roche. Investigación pediátrica clínica y traslacional en la era genómica. Madrid: Spanish Publishers Associates, 2012.
5. Hens K, Van El C, Borry P, Cambon-Thomsen A, Comel CM, Forzano F, et al. Developing a policy for pediatric biobanks: principles for good practice. *European Journal of Human Genetics.* 2013; (21): 2-7.
6. Cusi V. Biobancos, aspectos éticos: Consentimiento informado. En: Libro Blanco de la Anatomía Patológica en España: recursos, calidad e impacto de la patología en España. Suplemento 2011. Sociedad Española de Anatomía Patológica, 2011.