

Aspectes ètics de la utilització de mostres biològiques amb especial referència a la seva utilització en recerca

M. Victòria Cusí

Comissió de Deontologia del Col·legi Oficial de Metges de Barcelona.

Introducció

La utilització de mostres biològiques humanes, és a dir, de cèl·lules, teixits, sang o fluids d'origen humà, és molt sovint necessària per al diagnòstic de moltes malalties. La recerca biomèdica, un instrument clau per millorar la qualitat de vida i l'expectativa de vida de moltes persones, també ho requereix. De fet, sempre s'han utilitzat mostres biològiques amb aquestes finalitats, però recentment s'ha despertat una inquietud important degut al fet que d'aquestes mostres se'n pot extreure ADN i, per tant, obtenir-ne informació genètica. La informació genètica aporta un coneixement de la predisposició a patir determinades malalties no sols del pacient sinó també d'altres persones de la seva família i de la seva descendència; el coneixement d'aquesta informació pot suposar un inconvenient o una discriminació per una persona i d'ací la necessitat del consentiment informat específic per fer un diagnòstic genètic. S'ha de tenir en compte que sovint, un cop feta la prova diagnòstica que se sol·licita, queda un excedent de sang, líquid o teixit, que s'elimina després d'un termini més o menys llarg. És necessari contemplar en quines condicions es poden utilitzar totes aquestes mostres i qui pot disposar-ne.

Principis ètics

La preocupació dels professionals per adoptar una conducta ètica en tots els aspectes de la professió ha portat a l'elaboració d'alguns codis ètics. En general, es considera que el respecte a la dignitat de la persona (el que coneixem com a principi d'autonomia), evitar el mal, buscar el que és millor per al pacient i buscar una distribució equitativa de càrregues i beneficis amb la protecció

dels més vulnerables han de presidir tota activitat d'atenció al malalt, tant assistencial com de recerca. En el cas que ens ocupa, això significa:

- Que el respecte a la dignitat de la persona exigeix la qualitat científica de l'actuació, amb una metodologia rigorosa, informació completa al pacient, obtenir el seu consentiment (consentiment informat, CI) i assegurar la confidencialitat. Suposa també que la persona amb autonomia reduïda té dret a ser protegida.
- Que la relació benefici/risc sigui favorable per al pacient i minimitzar els riscos.
- Que la selecció dels subjectes per investigació ha de fer-se segons criteris objectius, amb la protecció dels més vulnerables.

Com a premisses ètiques fonamentals hem de tenir en compte que:

- Sempre que es guardi material humà hi ha d'haver una raó de tipus sanitari que ho justifiqui.
- L'interès del pacient ha de prevaler sobre els interessos de la ciència i de la comunitat si no es demostra el contrari en algun cas excepcional.
- S'ha de garantir que l'obtenció, conservació, emmagatzematge i utilització de la mostra siguin adequats a la finalitat que es preténia.
- La intimitat del pacient ha de ser protegida de manera eficaç.
- El respecte que mereix la persona que ha donat una mostra exigeix que es respecti la intenció del donant i no s'utilitzi per altres finalitats.
- La informació al pacient ha de ser específica per al procediment o per a la recerca i ha d'incloure la intenció d'emmagatzemar el teixit o la mostra.
- És necessari el consentiment del pacient.

Mostres biològiques

On es troben?

Les mostres biològiques es troben, congelades, en hospitals, clíniques, universitats, laboratoris, bancs de teixits, serveis forenses i empreses farmacèutiques. En els serveis d'anatomia patològica es conserven molts milers

Correspondència: Dra. M Victòria Cusí
Comissió de Deontologia
Col·legi Oficial de Metges de Barcelona
Passeig de la Bonanova, 47
08017 Barcelona
Tel. 93 567 88 81
Fax 93 567 88 85
Adreça electrònica: c_deonto@comb.es

de mostres en blocs de parafina. De totes elles se'n pot extreure ADN.

Per què es necessiten?

Son necessàries per al diagnòstic, per valors de referència en anàlisis clíniques i com a controls positius i negatius de proves d'histoquímica i immunohistoquímica, per docència, per recerca amb finalitats diagnòstiques o terapèutiques, per tractament (trasplantaments), per farmacogenètica i farmacogenòmica.

Tipus de mostres

Hi ha diferents tipus de mostres, segons la seva naturalesa, segons la finalitat per a la qual s'han obtingut i segons la seva possible relació amb la persona de qui provenen.

- *Segons la seva naturalesa*: sang, líquids, teixits, cèl·lules. En els serveis d'anatomia patològica es conserven, un temps indefinit, molts milers de blocs de parafina de les peces estudiades i sovint també teixit congelat. Els patòlegs en són els custodis legals.
- *Segons la finalitat amb què s'han recollit*. 1) Mostres recollides de manera prospectiva per estudis de recerca. És el cas dels assaigs clínics. Totes han de tenir un consentiment informat per a un estudi específic, per a un estudi determinat. 2) Mostres obtingudes per a diagnòstic d'una malaltia genètica. Han de comptar amb consentiment específic per al diagnòstic i també per utilitzar l'excedent per a recerca. 3) Mostres obtingudes per al diagnòstic de lesions o malalties no genètiques. Ha de constar el consentiment per al procediment diagnòstic i sovint consta una autorització general per utilitzar l'excedent per a recerca, però no per a una recerca específica.

La classificació de les mostres i dades genètiques, segons l'Agència Europea d'Avaluació de Medicaments, és la següent: 1) Identificades: associades a elements habituals d'identificació de caràcter personal, com el nom, el DNI o el codi sanitari. 2) Codificades: no estan associades a una persona identificada perquè s'ha substituït o deslligat la informació directa que identifica la persona utilitzant un altre codi específic de l'estudi. 3) Simples: hi ha una clau de connexió entre el codi i la identitat del subjecte en mans de l'investigador principal. 4) Dobles: hi ha dos codis. La custòdia del segon codi es confia a un segon diferent de l'investigador principal. 5) Anonimitzades: no es pot associar a una persona identificada o identificable perquè s'ha destruït el nexa d'unió amb tota informació que identifiqui el subjecte o perquè aquesta associació exigeix un esforç no raonable. Ja no serà possible la traçabilitat de la mostra. 6) Anònimes: registrada sense un nexa amb una persona identificada o identificable.

S'entén per traçabilitat la capacitat d'associar un material biològic determinat amb informació registrada

referida a cada pas en la cadena de la seva obtenció així com en tots els passos del procés d'investigació.

Hem de tenir en compte que una recerca es pot fer, i de fet sovint és així, de manera anònima, però la mostra pot no ser anònima. Pot estar codificada i, per tant, si es posen d'acord els custodis dels codis, es pot conèixer la identitat del subjecte. En molts casos de recerca biomèdica és important la relació amb dades clíniques i biològiques del subjecte, no la seva identitat. Es pot respectar la confidencialitat i la intimitat del subjecte deslligant la seva identitat de les seves dades clíniques mitjançant una doble codificació en mans de dues persones diferents. Només si aquestes dues persones es posen d'acord es pot tenir accés a la identitat del subjecte. En aquestes condicions, el subjecte pot retirar el seu consentiment i també pot demanar conèixer el resultat de la recerca. Si la mostra s'ha anonimitzat això no és possible.

Utilització de l'excedent en mostres obtingudes per a diagnòstic

La utilització de mostres excedents després de fer un diagnòstic és un tema de discussió en els nostres dies que afecta molt directament els serveis d'anatomia patològica i els biobancs. Una vegada s'ha fet el diagnòstic, les mostres de teixit que s'han utilitzat es conserven emmagatzemades (blocs de parafina, principalment, i també material congelat) en benefici del propi pacient, per reavaluació amb finalitats diagnòstiques o pronòstiques, per exemple quan s'han desenvolupat noves proves d'ADN que permetin orientar un consell genètic. Els serveis d'anatomia patològica són els custodis legals d'aquestes mostres i han de garantir que estiguin en disposició de ser utilitzades posteriorment pel pacient si ho requereix. L'excedent de teixit que no s'ha considerat necessari s'elimina o es pot conservar per ser utilitzat en recerca.

Diàriament s'obtenen mostres per a diagnòstic de lesions o malalties en les quals consta el consentiment per al procediment diagnòstic i, sovint, un consentiment general per utilitzar l'excedent per a recerca, sense especificar. De fet, en el moment de l'obtenció de la mostra no és possible saber perquè convindrà utilitzar-la. Actualment, el coneixement avança amb rapidesa i és impossible saber què haurem d'estudiar al cap de poc temps. Aquest material és una font molt valuosa per a la recerca i la docència i com a control de proves diagnòstiques i pronòstiques per assegurar la precisió del diagnòstic (valors de referència en anàlisis clíniques, control positiu o negatiu de tècniques d'histoquímica o immunohistoquímica utilitzant mostres excedents d'altres casos de manera anònima). En tots els casos és imprescindible garantir que es conservi prou material a disposi-

ció del pacient per a les seves futures necessitats i que la mostra s'utilitzi descodificada o de manera anònima.

Els darrers anys s'ha anat considerant cada vegada més que el respecte a la dignitat de la persona (a la seva autonomia) exigeix que per a aquesta reutilització és necessari el consentiment del pacient. El tipus de consentiment que es considera necessari varia des d'una "no objecció" a un consentiment específic per a cada vegada que es vulgui utilitzar.

Tot seguit recollim els arguments per considerar que no és necessari un consentiment explícit per a l'ús de l'excedent de mostres biològiques per a docència i control de qualitat:

- Facilitar l'ús científic de manera que no suposa cap mal per al pacient.
- Evitar un increment important de burocràcia, no acompanyat de cap benefici.
- El dret a l'autodeterminació és relatiu, especialment per al material excedent (cada dia eliminem material biològic espontàniament).
- El principi de solidaritat –d'ajudar els altres– és més important si no pot derivar cap inconvenient per al subjecte.
- La falta de consentiment fins ara no ha causat cap problema.
- La intimitat del pacient es pot preservar sense consentiment.
- L'alternativa per al material excedent és eliminar-lo: això no ajuda ningú.

Això no significa que no s'hagi d'informar el pacient: el correcte és informar sempre, encara que no es consideri necessari el seu consentiment explícit. Però per a un ús més ampli, com en el cas de recerca, per a la donació de la mostra a un biobanc, o quan s'han de transferir mostres entre institucions, sí s'ha de demanar consentiment.

Els arguments per considerar que s'ha de demanar i obtenir consentiment per fer recerca són:

- El respecte que mereix la persona exigeix que es respecti la finalitat per a la qual es va obtenir la mostra biològica i no s'utilitzi per altres finalitats sense un consentiment específic.
- La recerca sobre un teixit pot ser nociva per al pacient perquè pot posar de manifest informació sanitària que pot portar-li una discriminació a la feina o en assegurances (falta a la intimitat).
- El pacient pot tenir la seva pròpia valoració d'una recerca, especialment si es tracta d'una recerca comercial o genètica.
- Demanar el consentiment augmenta la confiança del públic en la medicina i la recerca, evita l'explotació i regula la conducta dels investigadors.
- Pot beneficiar els participants fent que sigui possible el seu accés als resultats, quan tinguin transcendència per a la seva salut o la de la seva família.
- Pot beneficiar els investigadors permetent obtenir informació i mostres addicionals i l'accés a bases de dades.

– Permet mostrar sensibilitat als valors culturals.

– Facilita que els participants puguin accedir al resultat de la recerca quan tinguin valor per a la seva salut o la dels seus familiars.

Especificitat del consentiment informat

Una de les qüestions a considerar és l'especificitat de la informació i el consentiment. Quan es tracta d'obtenir una mostra per a un projecte de recerca específic és necessari comptar amb un projecte aprovat pel comitè d'ètica corresponent, un protocol d'investigació i el consentiment informat del subjecte, específic per a aquell projecte.

En el cas de la utilització de l'excedent de mostres obtingudes per a diagnòstic, en el moment de l'obtenció és possible demanar un consentiment general per a la seva utilització per a recerca o per a la seva donació a un biobanc, però no és possible conèixer a quin projecte s'aplicarà. En aquest cas s'ha de considerar si és acceptable un consentiment específic per a recerca (o per a ús científic), sense que sigui específic per a un projecte concret.

Aspectes legals en la utilització de mostres per a recerca

El respecte a la dignitat de la persona és el principi fonamental que s'ha d'observar en investigació quan s'utilitzen mostres biològiques humanes. Aquest és el punt fonamental de totes les normatives que s'han desenvolupat, nacionals i internacionals. La Llei espanyola 14/2007 d'Investigació Biomèdica del 14 de juliol de 2007 el recull, igual que totes les normatives nacionals i internacionals desenvolupades fins ara. En el seu Títol V sobre *Análisis genéticos, muestras biológicas y biobancos*, dedica el capítol II al tractament de les anàlisis genètiques i al de dades genètiques de caràcter personal; el capítol III *Utilización de muestras biológicas con fines de investigación biomédica* consta de cinc articles que tracten de l'obtenció, informació prèvia al pacient, consentiment sobre la utilització, conservació i destrucció de la mostra i informe del comitè d'ètica. El capítol IV es dedica als biobancs. La definició de biobanc segons la llei és "un establiment públic o privat, sense ànim de lucre, que acull una col·lecció de mostres biològiques amb finalitats diagnòstiques o de recerca biomèdica i organitzada com una unitat tècnica amb criteris de qualitat, ordre i destí".

Comentem tot seguit alguns dels articles del capítol III:

L'article 58, *Obtención de las muestras*, estableix que l'obtenció de mostres amb finalitats de recerca només es podrà fer quan el subjecte hagi donat el seu consentiment escrit després de ser informat de les con-

seqüències i riscos que aquesta obtenció pot tenir per a la seva salut. En el punt 2 estableix que el consentiment serà necessari quan es vulguin utilitzar amb finalitats de recerca biomèdica mostres biològiques que s'hagin obtingut per a altres finalitats, tant si s'anonymitzen com si no. També contempla la possibilitat d'utilitzar-les per a recerca biomèdica sense consentiment quan la seva obtenció no sigui possible o sigui molt difícil. En aquests casos exigeix el dictamen favorable del Comitè d'Ètica de la investigació corresponent i assenyalava els requisits mínims que aquest ha de tenir en compte.

L'article 59, *Información previa a la utilización de la muestra biológica*, estableix que s'ha d'informar el subjecte font de la finalitat de la línia de recerca, dels possibles inconvenients, de la identitat del responsable de la investigació, del dret de revocació del consentiment, del destí de la mostra al final de la investigació (dissociació, destrucció o investigacions addicionals), del dret a conèixer les dades genètiques generades per les anàlisis de les mostres donades, de la garantia de confidencialitat, de la possibilitat que s'obtinguin dades que poden afectar la seva salut o la dels familiars i de la possibilitat de posar-se en contacte amb ell.

L'article 60, *Consentimiento sobre la utilización de la muestra biológica*, estableix que es pot atorgar el consentiment en el moment de l'obtenció de la mostra o posteriorment, que el consentiment específic pot preveure la utilització per a altres recerques relacionades amb la primera i que pot ser revocat totalment o parcial.

Els dos darrers articles del capítol fan referència a *Conservación y destrucción de las muestras* (art. 61) i *Informe del Comité de Ética de la Investigación* (art. 62).

El capítol IV del mateix títol es refereix als biobancs, amb articles referents al seu interès científic, a la seva autorització, titularitat i organització, al *Registro Nacional de Biobancos*, a les inspeccions i mesures de control, a l'obtenció i cessió de mostres, als drets dels subjectes font i a la clausura o tancament del banc.

Haurem d'esperar al desenvolupament de la llei per conèixer els aspectes concrets que hauran de guiar la seva aplicació a la pràctica. La recerca sanitària és necessària i existeix sensibilitat social respecte a aquest tema. Esperem que el desenvolupament de la llei ajudi a establir les condicions que facilitin la recerca, alhora que assegurin la protecció del pacient.

Resum

La utilització de mostres biològiques humanes és sovint necessària per al diagnòstic de moltes malalties i també per fer recerca biomèdica. Donada la trans-

cendència que pot tenir un diagnòstic genètic per a la persona i també per a altres membres de la seva família, la llei estableix la necessitat d'un consentiment específic, a més de mantenir la garantia de confidencialitat que s'ha de tenir sempre en tot acte mèdic. El respecte a la dignitat de la persona estableix la necessitat d'informar-la de la utilització que es farà de la seva mostra biològica i si es pensa utilitzar-ne l'excedent amb finalitats diferents d'aquella per a la qual es va obtenir, demanant-li el consentiment. Aquestes mostres són molt valuoses per a recerca, però amb la rapidesa amb què avança el coneixement és impossible saber què haurem d'estudiar al cap de poc temps. Aquest és el cas dels biobancs. Una gran part de la recerca biomèdica necessita relacionar els resultats amb dades biològiques del subjecte, però no és necessària la seva identificació personal. Per altra banda, el subjecte que ha donat la mostra té dret a conèixer els resultats quan poden tenir importància per a la seva salut. Sembla, per tant, recomanable que totes les mostres vagin acompanyades d'un consentiment per a recerca i que es facin servir amb una codificació doble, de manera que la recerca es faci de manera anònima però es conservi la traçabilitat de la mostra. La llei estableix que tota investigació necessita l'informe favorable del comitè d'ètica de la investigació. També preveu que, en cas que obtenir el consentiment no sigui possible o sigui molt difícil, es podran utilitzar les mostres si hi ha un dictamen favorable del comitè d'ètica.

Esperem que el desenvolupament de la llei ens permeti trobar la manera de conjugar la investigació com a bé públic i la protecció del pacient.

Documents relacionats

- Informe Belmont, 1978.
- Declaració d'Hèlsinki, 1964, revisada cada 4 anys. Darrera versió, l'any 2004.
- Directiva 2004/23/CE del Parlament Europeu i del Consell, de 31 de març de 2004, relativa a l'establiment de normes de qualitat i de seguretat per a la donació, l'obtenció, el processament, la preservació, l'emmagatzematge i la distribució de cèl·lules i teixits humans.
- Ley española 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.
- Problemes ètics en l'emmagatzematge i la utilització de mostres biològiques. Comitè de Bioètica de Catalunya, 2004.
- Human tissue Act. 21 d'octubre de 2002. Dep. HHW, Estats Units.
- Reial decret 223/2004 de 6 de febrer, que regula els assaigs clínics amb medicaments.