

## Hablemos de...

# Consideraciones bioéticas sobre el uso de muestras biológicas para investigación

ANTONI TRILLA

Unidad de Evaluación, Soporte y Prevención (UASP). Hospital Clínic.  
Barcelona. España.



## Puntos clave

 El uso, en proyectos de investigación, de muestras almacenadas requiere la aprobación del CEIC.

 Una condición importante para esta aprobación es el carácter anónimo o identificable de las muestras.

 Las muestras deben obtenerse siempre junto con un consentimiento informado, libremente otorgado por la fuente origen de la muestra.

 Si no se dispone de dicho consentimiento, el CEIC debe garantizar que se cumple una serie de condiciones que hacen ética su utilización para investigación.

 Las muestras deben almacenarse siempre en condiciones de calidad y seguridad adecuadas.

## Introducción

Durante los últimos años, el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Clínic de Barcelona, igual que probablemente ha sucedido en muchos otros centros asistenciales españoles, ha observado un aumento notable en las peticiones de investigadores para realizar estudios en los que, de un modo u otro, se emplean muestras biológicas almacenadas ya previamente en distintos archivos, colecciones o bancos de tejidos o líquidos biológicos.

Algunos de estos proyectos de investigación están en relación directa con la condición clínica que motivó la extracción original de la muestra. Otros, sin embargo, pueden tener objetivos bien distintos, incluso sin relación alguna con la condición clínica original, como por ejemplo la solicitud de realizar estudios genéticos sobre un posible factor o enfermedad en muestras biológicas almacenadas por motivos no relacionados con dicho factor o enfermedad. Cabe recordar, como principio importante, que la investigación genética solo precisa de una muestra de ADN, que se puede aislar a partir de cualquier célula nucleada.

El problema práctico básico para el uso de estas muestras biológicas deriva de la existencia o inexistencia del documento de consentimiento informado otorgado por la persona que originó la muestra biológica, y de las condiciones en las que y para las que se otorgó dicho consentimiento.

La necesidad de que todas las intervenciones asistenciales, así como aquellas justificadas por el interés de la investigación biomédica, cuenten con la debida información y conformidad previa del paciente es una exigencia ineludible, de acuerdo con lo previsto en el artículo 10.4 de la Ley General de Sanidad. A estos efectos, la solicitud del consentimiento informado explícito del paciente en todos aquellos casos en los que el propio proceso asistencial comporte la extracción de tejidos o muestras biológicas resulta de carácter obligado, especialmente cuando el tejido o muestra obtenida, en parte o en su totalidad, pueda ser conservado, almacenado y, eventualmente, destinado a la investigación biomédica.

Este aspecto, no resuelto totalmente por la legislación actual, puede considerarse en dos posibles escenarios prácticos bien diferenciados, que se comentan a continuación. Antes indicaremos que el término “muestra biológica” empleado en este documento incluye tejidos sólidos, sangre, líquidos biológicos y cualquier otra muestra de origen humano. Siguiendo recomendaciones internacionales, los individuos origen de las muestras biológicas se denominan en este documento “fuentes de las muestras”, lo que evita el empleo de términos que pueden generar otros tipos de controversia, como el de “donante de muestras biológicas”.

## Escenarios actuales

1. Las muestras ya existen en los archivos o bancos de tejidos de los investigadores o servicios, y no se dispone de los documentos de consentimiento informado. Estas muestras provienen de pacientes a los que se ha realizado una intervención o extracción con finalidad diagnóstica o terapéutica, en el curso de un proceso asistencial ordinario. Los pacientes no han sido, por lo general, informados de la posibilidad de que sus muestras pudiesen ser almacenadas y empleadas posteriormente en proyectos de investigación biomédica.
2. Las muestras biológicas se van a obtener y almacenar de forma prospectiva, en el curso de un proceso asistencial ordinario.

La regla general, derivada de las recomendaciones existentes, aceptada y respaldada por el CEIC del Hospital Clínic, es que los individuos (y sus muestras biológicas) solamente pueden ser incluidos en proyectos de investigación si han otorgado libremente su consentimiento informado. La demostración de que en todo momento se respetan los derechos de las personas, y se les evita cualquier perjuicio o daño, son dos principios básicos de nuestra sociedad que tienen total aplicación en la investigación biomédica.

## Recomendaciones para el uso en investigación biomédica de muestras biológicas ya almacenadas

Las situaciones más habituales se consideran según el carácter anónimo o no de las muestras almacenadas.

Si las muestras almacenadas son anónimas su empleo con finalidades de investigación biomédica está limitado por dos criterios absolutos:

1. Las muestras ya existen al iniciarse la investigación, y por tanto no se recogen ni se almacenan nuevas muestras prospectivamente.

2. Es imposible, bajo cualquier circunstancia, la identificación de la fuente origen de las muestras objeto de estudio. Especialmente es imposible relacionar esta muestra con los datos personales básicos, por lo que es necesario recordar que la provisión de información adicional (sexo, edad, otros datos clínicos y diagnóstico) puede comprometer el carácter anónimo de la fuente origen de la muestra. Se considera que las muestras no son anónimas si cualquier persona, relacionada o no con la investigación que se pretende realizar, tiene la posibilidad de relacionar la muestra con su fuente origen.

En el supuesto de que se cumplan plenamente ambos criterios, situación que cabe admitir como poco probable en la práctica diaria, y que además se den necesariamente dos condiciones adicionales: imposibilidad material práctica de obtener el consentimiento informado *a posteriori* e imposibilidad de que exista perjuicio alguno para la fuente origen de la muestra, el CEIC del Hospital Clínic de Barcelona considera que la investigación biomédica con este tipo de muestras almacenadas puede llevarse a cabo, aun en ausencia del consentimiento informado de la fuente origen de las muestras. El CEIC exige que los investigadores comuniquen esta circunstancia con claridad suficiente al solicitar la aprobación del protocolo o proyecto de investigación.

Si las muestras almacenadas no son anónimas (la situación más habitual en nuestros hospitales), su empleo en proyectos de investigación debe ser valorado en cada caso por el CEIC, atendiendo, entre otras consideraciones, a las posibles consecuencias de esta investigación sobre la fuente origen de las muestras. Este aspecto adquiere aún mayor relevancia, si cabe, si se lleva a cabo investigación genética, en la que es posible identificar mutaciones o alteraciones que pudiesen asociarse a un riesgo valorable de desarrollar determinadas enfermedades, el conocimiento de las cuales puede suponer un riesgo psicológico o incluso social para la fuente origen de la muestra.

En la mayoría de los hospitales y centros cabe esperar que gran parte, si no la práctica totalidad, de las muestras biológicas almacenadas en la actualidad sean identificables y que en una elevada proporción de éstas no exista una solicitud formal documentada de consentimiento informado en los términos en los que se plantea este proceso en el contexto actual (véase más adelante).

Atendiendo a la imposibilidad práctica y material de recoger el consentimiento informado *a posteriori* de todas las fuentes ori-

**La obtención, en el curso del proceso asistencial ordinario, de muestras biológicas y su posterior almacenamiento es una práctica habitual. Dichas muestras pueden ser empleadas con posterioridad en proyectos de investigación.**

gen de las muestras, y valorando la importancia que para la investigación biomédica y para la salud de los individuos y las poblaciones puedan tener dichas muestras biológicas ya almacenadas, el CEIC del Hospital Clínic de Barcelona considera, en términos generales, éticamente aceptable el uso de dichas muestras en proyectos de investigación si se cumplen las condiciones siguientes: la investigación que se pretende llevar a cabo se realizará siempre bajo las condiciones expresadas en un protocolo escrito, presentado ante el CEIC, discutido y aprobado por éste, siguiendo además los criterios habituales de disponibilidad de

instalaciones y medios adecuados, idoneidad metodológica y uso eficiente de recursos, adicionalmente al criterio básico de aceptabilidad ética. En cada proyecto, el CEIC deberá valorar especialmente las condiciones de confidencialidad y el derecho a la intimidad de las fuentes origen de las muestras. Las garantías de confidencialidad y derecho a la intimidad son siempre responsabilidad del investigador principal. El CEIC recomienda además a los investigadores principales que valoren los posibles efectos que los resultados de su investigación pudieren tener sobre las fuentes origen de las muestras. En caso necesario, el investigador principal debe establecer un sistema válido, para informar a las fuentes origen de las muestras, que debe ser aprobado por el CEIC formando parte del conjunto del protocolo de investigación. El CEIC valora también el carácter agotable de las muestras, y las implicaciones que su uso completo (y desaparición subsiguiente) pueda tener sobre las fuentes origen de las muestras o sus familiares.

## Situaciones especiales

1. Un grupo de investigación ajeno al centro solicita la cesión o uso para investigación de muestras biológicas almacenadas por equipos del centro.

En este supuesto, el CEIC considera que su obligación es garantizar el uso ético y eficiente de estas muestras. En consecuencia, los responsables de los archivos y colecciones deben someter estas solicitudes a la consideración del CEIC, y aportar la documentación correspondiente a la probación del protocolo de investigación por el CEIC de la institución solicitante. El uso o cesión sin autorización del CEIC de muestras biológicas almacenadas puede ser considerado como "conducta éticamente inapropiada".

2. Un grupo de investigación del centro recibe muestras para su almacenamiento, provenientes de fuentes origen incluidas en proyectos de investigación desarrollados en centros ajenos.

En este supuesto, el CEIC considera que, dado que las muestras pasan a ser depositadas en la institución, es su obligación garantizar el uso ético y eficiente de las mismas, motivo por el cual deberán ser tratadas de forma idéntica a como lo son las obtenidas por investigadores de la propia institución.

# Recomendaciones para el almacenamiento y uso de muestras biológicas en el futuro

Como ya se ha expresado, y de acuerdo con las normas bioéticas aplicables, el CEIC considera que todo individuo tiene derecho a decidir si sus muestras biológicas pueden o no ser empleadas en el futuro en proyectos de investigación biomédica. Esta opción debe poder ejercerse libremente en el mismo momento en que las muestras se obtengan, por cualquier motivo asistencial (diagnóstico, tratamiento, seguimiento, otros), si resulta probable que la muestra sea almacenada y pueda ser empleada en proyectos de investigación futuros.

Es necesario por ello que esta información se facilite a todas las personas, en un documento oficial interno del centro, en el que se indique además el grado de confidencialidad que se mantendrá y las circunstancias en las que sería necesario ponerse en contacto con la fuente origen, así como el derecho que asiste a la fuente origen a retirar las muestras biológicas del archivo o banco en cualquier momento.

Mientras la legislación o la normativa no se desarrollen en este sentido, la información deberá ser

**Aunque no existe una normativa clara al respecto, una solución posible estriba en la consideración de que la fuente origen autoriza expresamente el almacenamiento de la muestra y transfiere también expresamente al CEIC la responsabilidad de decidir y autorizar su posible uso futuro para investigación en cada caso concreto.**

**Para garantizar el cumplimiento de las normas bioéticas aplicables y también garantizar que se realiza un uso eficiente de dichas muestras debe cumplirse una serie de condiciones que incluyen la valoración de la existencia de un protocolo escrito y aprobado por el CEIC, la existencia o no del consentimiento informado y sus condiciones, así como la valoración de los riesgos y beneficios que para las fuentes origen de las muestras pueda tener el proyecto de investigación que se pretende realizar.**

necesariamente genérica, atendiendo al hecho de que se desconoce el tipo o proyecto de investigación que pueda llevarse a cabo en el futuro, y ha de servir en esencia como un documento de transferencia de responsabilidad al CEIC, organismo responsable de la toma de decisiones respecto a la utilidad, riesgos y beneficios para las fuentes origenes para cada proyecto de investigación concreto.

Todas las muestras han de ser almacenadas con un sistema de identificación que permita lo siguiente:

1. Relacionar inequívocamente la muestra con un identificador de la fuente origen.
2. Relacionar, en caso necesario, la muestra con el documento de consentimiento informado otorgado por la fuente origen.
3. Garantizar la confidencialidad y anonimato de los denominados "datos sensibles" (que incluyen los datos básicos referidos a la salud y el estilo de vida) de la fuente origen.
4. Garantizar la seguridad y conservación adecuada de las muestras y de las bases de datos, que deben estar adaptadas a la legislación vigente y registradas oficialmente como tales.

## Bibliografía



3. Un grupo de investigación de la institución recibe muestras de un proceso asistencial estándar, procedentes de fuentes origen atendidas en centros ajenos a la institución, y, una vez completado el proceso asistencial, se considera conveniente almacenar las muestras sobrantes.
- En este supuesto, el CEIC considera que, dado que las muestras pasan a ser depositadas en la institución, es su obligación garantizar el uso ético y eficiente de éstas, motivo por el cual deberán ser tratadas de forma idéntica a como lo son las obtenidas por investigadores de la propia institución. Los responsables de los equipos de investigación de la institución que almacene las muestras han de comunicar al médico responsable de la atención médica de la fuente origen de la muestra el hecho según el cual, si no se manifiesta ninguna opinión expresa en sentido contrario, las muestras quedarán almacenadas en la institución y podrán ser empleadas en proyectos de investigación en las mismas condiciones que el resto de las muestras mencionadas en este artículo. En este caso especial se solicita a los investigadores que establezcan un sistema para garantizar, en caso necesario, que la fuente origen no se opone expresamente al almacenamiento de las muestras.
1. International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences, 1991.
2. Diario Oficial de las Comunidades Europeas. Directiva 95/46/CE, de 24 de octubre, relativa a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos. DOCE, núm. L 281, 23-11-1995.
3. Clayton EW, Steinberg KK, Khoury MJ, et al. Informed Consent for Genetic Research on stored tissue samples. JAMA 1995;274:1786-92.
4. Knoppers BM, Laberge CM. Research and Stored Tissues. JAMA 1995;274:1806-7.
5. Tormo MJ, Dal-Ré, Perez G. Ética e Investigación Epidemiológica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Epidemiología (SEE) sobre la revisión de los aspectos éticos de la investigación epidemiológica. Barcelona: SEE, 1998.
6. Coughlin SS, Beauchamp TL. Ethics and Epidemiology. New York: Oxford University Press, 1996.
7. UNESCO. Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos (1997).
8. Royal College of Physicians Committee on Ethical Issues in Medicine. Research based on archived information and samples. J Roy Coll Phys 1999;33:264-6.